

Señores

Superintendencia de Industria y Comercio

Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-089531- -00008-0000

Fecha: 2014-06-13 14:14:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 22

Ref: Expediente No. 13-089531

**Solicitud de registro de patente de invención denominada
"MÉTODO PARA INHIBIR LA HIPERPERMEABILIDAD
VASCULAR Y EL EDEMA"**

Solicitante: AMPIO PHARMACEUTICALS, INC.

Luz Helena Adarve Gómez, identificada como aparece al pie de mi firma, y obrando en mi condición de apoderado de **AMPIO PHARMACEUTICALS, INC.**, solicitante de la patente en referencia, a continuación doy respuesta al Oficio No. **3385** que fueron notificados por fijación en lista el 18 de Marzo de 2014.

1. Respecto a la Excepción de la Patentabilidad (Art. 20 D486 literal (d)).

El Examinador considera que las reivindicaciones 2 - 22, 28, 29, y 31 – 33 no son patentables debido a que hacen referencia a un método de tratamiento. Con el fin de superar esta objeción hecha por el Examinador, se eliminaron las reivindicaciones mencionadas anteriormente.

2. Respecto al título de la solicitud

Con el fin de superar la objeción hecha por el Examinador respecto al título de la invención, se reemplaza el mismo por:

**"MÉTODO PARA INHIBIR LA HIPERPERMEABILIDAD VASCULAR Y EL
EDEMA"**

3. Respecto a las Objeciones a la Claridad y Concisión de las reivindicaciones (Art. 30 D486 y Art 22 PCT).

En el numeral 5 del oficio No. **3385**, se presentan las siguientes objeciones a la claridad de las reivindicaciones:

- Las reivindicaciones 1, 23 - 27, 30 y 34 - 38 carecen de concisión porque existen múltiples posibilidades de sustitución a nivel del compuesto de fórmula I para los radicales especificados de acuerdo con los parámetros de sustitución señalados, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger.
- En las reivindicaciones 1, 23 - 27, 30 y 34 - 38 se encuentran términos no concisos como alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroarilo sustituido, porque:
 - o Para los grupos alquilo, cicloalquilo, alquiladilo, no se define el número de átomos que lo conforman.
 - o Para los grupos arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo no se definen el número de átomos de carbono ni miembros que los conforman, tamaños de los anillos y en el caso de "hetero" no se definen ni el número ni el tipo de heteroátomos.
 - o Para el término opcionalmente sustituido o sustituido, no se definen los posibles sustituyentes que puede tener cada grupo.

Por lo tanto se invita al solicitante para realizar una delimitación correcta de la invención, definir cada término de manera apropiada basándose en los ejemplos de la descripción (Fls. 40 a 46), haciendo una generalización razonable de estos y con base en las definiciones establecidas, como por ejemplo definir a R1 y R2 como ácido aspártico y alanina (DA-DKP), respectivamente.

- En las reivindicaciones 1 - 50, si bien es cierto que para la persona del oficio versada en la materia el término profármaco o prodroga es conocido, no se evidencia en la descripción que estos puedan llegar a formarse. Por lo tanto se sugiere eliminar este término del alcance del capítulo reivindicatorio.
- Las reivindicaciones 39 - 50 no son claras porque reclaman un kit que hace referencia a un método de tratamiento al comprender las instrucciones para la administración de la dicetopiperazina. Igualmente, no se encuentra evidencia en la descripción de un kit conformado por preparaciones combinadas de componentes individuales, donde tales componentes forman una unidad funcional (combinación verdadera) dirigida a un único

propósito y con nuevas propiedades distintas. Se sugiere a la solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

- *Las reivindicaciones 1-38 hacen referencia a una composición farmacéutica. Se recuerda al solicitante que una composición se caracteriza por sus componentes y proporciones dentro de la misma.*

Con el fin de superar las objeciones presentadas con respecto a la claridad y concisión de las reivindicaciones, **es deseo del solicitante presentar un nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 8 reivindicaciones**, que encuentran su debido sustento en las reivindicaciones y la descripción originalmente presentadas, sin que ello conlleve ampliación de la invención.

A continuación se explicará cómo este nuevo capítulo reivindicatorio busca superar cada una de las objeciones de claridad expuestas previamente:

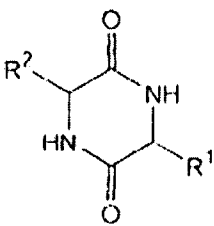
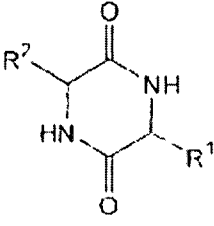
- Con el fin de darle al capítulo reivindicatorio concisión y satisfacer los requerimientos de la Decisión 486, las reivindicaciones se han limitado a los ejemplos sustentados en la descripción de la siguiente manera:
 - Ejemplos 1 a 4: DA-DKP (cadenas laterales de alanina y ácido aspártico).
 - Ejemplo 5: MR-DKP (cadenas laterales de metionina y arginina).
 - Ejemplo 6: YE-DKP (cadenas laterales de ácido glutámico y tirosina).
- Por las limitaciones explicadas en el literal anterior, es posible afirmar que la objeción por falta de concisión a las reivindicaciones 1, 23 a 27, 30 y 34 a 38 ha sido superada.
- Los términos “prodroga” y “profármaco” fueron eliminados del capítulo reivindicatorio.
- Las reivindicaciones 39 a 50 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio.
- Asimismo, se han limitado las reivindicaciones para que la composición farmacéutica esté compuesta únicamente de dicetopiperazinas específicas y por lo tanto, ha sido definido el componente activo de la formulación.

4. Con respecto a la Determinación del Estado de la Técnica y al Examen de Patentabilidad

Novedad

En los numerales 6, 7 y 8 del oficio citado, ese Despacho concluye que la presente solicitud de patente carece de novedad frente a las enseñanzas del documento **US 2002/0052381 (D1)**.

El señor Examinador considera que la novedad de la presente invención, en la reivindicación 1, está afectada debido a que D1 revela todas las características esenciales de la invención. En este sentido, el Examinador presenta la siguiente comparación:

Características esenciales	D1
Una formulación farmacéutica para inhibir la hiperpermeabilidad vascular en un animal que se encuentra en necesidad de ello, que comprende una dicetopiperazina, una prodroga de una dicetopiperazina o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellas, en donde la dicetopiperazina tiene la siguiente fórmula:  en donde: R1 y R2, que pueden ser iguales o diferentes, cada uno es: (a) una cadena lateral de un	Una formulación farmacéutica para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares que comprende una dicetopiperazina, una prodroga de una dicetopiperazina o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellas, en donde la dicetopiperazina tiene la siguiente fórmula:  en donde: R1 y R2, que pueden ser iguales o diferentes, cada uno es: (a) una cadena lateral de un aminoácido, en donde el aminoácido es glicina, alanina, valina, norvalina,

aminoácido, en donde el aminoácido es glicina, alanina, valina, norvalina, ácido a-aminoisobutírico, ácido 2,4-diaminobutírico, ácido 2,3-diaminobutírico, leucina, isoleucina, norleucina, serina, homoserina, treonina, ácido aspártico, asparagina, ácido glutámico, glutamina, lisina, hidroxilisina, histidina, arginina, homoarginina, citrulina, fenilalanina, p-aminofenilalanina, tirosina, triptófano, tiroxina, cisteína, homocisteína, metionina, penicilamina u omitiría; (b) R1 es $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ o $-\text{CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-}$ y junto con el nitrógeno adyacente del anillo forma prolina o hidroxiprolina y/o R2 es $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ o $-\text{CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-}$ y junto con el nitrógeno adyacente del anillo forma prolina o hidroxiprolina; o (c) un derivado de una cadena lateral de un aminoácido, en donde el aminoácido es uno de los mencionados en (a), y la cadena lateral derivada tiene: (i) un grupo $-\text{NH}_2$ reemplazado con un grupo $-\text{NHR}_3$ o $-\text{N(R}_3)_2$, en donde cada R3 puede independientemente ser un alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, alquilado, arilalquilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; (ii) un grupo $-\text{OH}$ reemplazado con un grupo $-\text{O-PO}_3\text{H}_2$ o $-\text{OR}_3$, en donde cada R3 puede independientemente ser un alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, alquilado,	leucina, isoleucina, serina, treonina, ácido aspártico, asparagina, ácido glutámico, glutamina, lisina, hidroxilisina, histidina, arginina, fenilalanina, p-aminofenilalanina, tirosina, triptófano, tiroxina, cisteína, metionina u ornitina; (Pág. 1, Párrs. 4 y 8-19)
---	---

arilalquilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; (iii) un grupo -COOH reemplazado con un grupo -COOR₃, en donde cada R₃ puede independientemente ser un alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, alquiladlo, arilalquilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; (iv) un grupo -COOH reemplazado con un grupo -CON(R₄)₂, en donde cada R₄ puede independientemente ser H o un alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, alquiladlo, arilalquilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; (v) un grupo -SH reemplazado con -S-S-CH₂-CH(NH₂)-COOH o -S-S-CH₂-CH₂ CH(NH₂)-COOH; (vi) un grupo -CH₃- reemplazado con un grupo -CH(NH₂)- o -CH(OH)-; (vii) un grupo -CH₃ reemplazado con un grupo -CH₂-NH₂ o -CH₂-OH; y/o (viii) un H el cual está unido a un átomo de carbono reemplazado con un halógeno.	
--	--

Para superar los argumentos presentados por el Examinador, se ha modificado la reivindicación 1 para enfatizar las características esenciales de la presente invención que la hacen claramente diferente de la definida en D1, sin que haya lugar a ampliación de materia, pues dichas características se encontraban divulgadas en la solicitud inicialmente presentada. A continuación ilustramos la nueva reivindicación 1:

1. *Una formulación farmacéutica para inhibir la hiperpermeabilidad vascular en un animal que se encuentra en necesidad de ello,*

que comprende una dicetopiperazina, o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde la dicetopiperazina es seleccionada del grupo que consiste de DA-DKP, MR-DKP y YE-DKP.

Como es posible observar en la reivindicación modificada 1, se incluyeron a la misma las características subrayadas. Estas no producen una ampliación de materia dado que las mismas se encuentran soportadas en los ejemplos 1 a 6 del capítulo descriptivo originalmente presentado.

Ahora bien, la nueva reivindicación 1 ilustra que la formulación farmacéutica contiene tres tipos específicos de dicetopiperazinas (DA-DKP, MR-DKP y YE-DKP). Los ejemplos incluidos en la descripción de la presente solicitud muestran y comprueban que estos tres DKP's incrementan la resistencia a través de la monocapa endotelial a múltiples concentraciones, indicando una disminución significativa de la permeabilidad vascular.

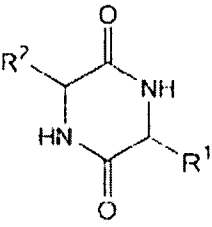
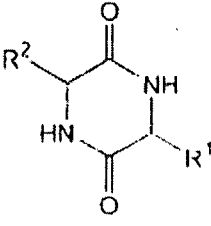
Además, D1 demuestra que DA-DKP inhibe los efectos del factor de activación de plaquetas (PAF, sus siglas en inglés) y nunca enseña o siquiera menciona los efectos que pueda tener sobre la permeabilidad vascular, específicamente la hipepermeabilidad vascular, como en la reivindicación independiente modificada de la presente invención.

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, se afirma que el nuevo capítulo reivindicatorio cumple con todos los requerimientos (claridad, concisión, novedad y nivel inventivo) exigidos por la Decisión 486 para obtener los derechos de patentabilidad.

Nivel Inventivo

En los numerales 6, 7 y 8 del oficio citado, ese Despacho concluye que la presente solicitud de patente carece de nivel inventivo frente a las enseñanzas del documento **US 2002/0052381 (D1)**.

El señor Examinador considera que la novedad de la presente invención, en la reivindicación 39, está afectada debido a que D1 revela todas las características esenciales de la invención. En este sentido, el Examinador presenta la siguiente comparación:

Características esenciales	D1
Un kit que comprende: (a) un recipiente que contiene una dicetopiperazina, una prodroga de una dicetopiperazina o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellas; y, (b) instrucciones para la administración de la dicetopiperazina, la prodroga o la sal farmacéuticamente aceptable para inhibir la hiperpermeabilidad vascular en un animal que se encuentra en necesidad de ello, en donde la dicetopiperazina tiene la fórmula:  I en donde: R1 y R2, que pueden ser iguales o diferentes, cada uno es: (a) una cadena lateral de un aminoácido, en donde el aminoácido es glicina, alanina, valina, norvalina, ácido α-aminoisobutírico, ácido 2,4-diaminobutírico, ácido 2,3-diaminobutírico, leucina,	Un sistema de empaque que comprende: (a) un recipiente que contiene una dicetopiperazina, una prodroga de una dicetopiperazina o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellas; y, (b) Una formulación farmacéutica que comprende la dicetopiperazina, la prodroga o la sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellas, en donde la dicetopiperazina tiene la siguiente fórmula:  I en donde: R1 y R2, que pueden ser iguales o diferentes, cada uno es: (a) una cadena lateral de un aminoácido, en donde el aminoácido es glicina, alanina, valina, norvalina, leucina, isoleucina, serina, treonina, ácido aspártico, asparagina, ácido glutámico, glutamina, lisina, hidroxilisina, histidina,

isoleucina, norleucina, serina, homoserina, treonina, ácido aspártico, asparagina, ácido glutámico, glutamina, lisina, hidroxilisina, histidina, arginina, homoarginina, citrulina, fenilalanina, p-aminofenilalanina, tirosina, triptófano, tiroxina, cisteína, homocisteína, metionina, penicilamina u ornitina; (b) R1 es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2$ y junto con el nitrógeno adyacente del anillo forma prolina o hidroxiprolina y/o R2 es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ y junto con el nitrógeno adyacente del anillo forma prolina o hidroxiprolina; o (c) un derivado de una cadena lateral de un aminoácido, en donde el aminoácido es uno de los mencionados en (a), y la cadena lateral derivada tiene: (i) un grupo $-\text{NH}_2$ reemplazado con un grupo $-\text{NHR}_3$ o $-\text{N}(\text{R}_3)_j$, en donde cada R3 puede independientemente ser un alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, alquilado, arilalquilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; (ii) un grupo $-\text{OH}$ reemplazado con un grupo $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{H})_2$ o $-\text{OR}_3$, en donde cada R3 puede independientemente ser un alquilo, cicloalquilo,	arginina, fenilalanina, p-aminofenilalanina, tirosina, triptófano, tiroxina. cisteína, metionina u ornitina; (Pág. 6. Párr. 67)
--	--

heterocicloalquilo, arilo, alquiladlo, arilalquilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; (iii) un grupo -COOH reemplazado con un grupo -COOR₃, en donde cada R₃ puede independientemente ser un alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, alquiladlo, arilalquilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; (iv) un grupo -COOH reemplazado con un grupo -CON(R₄)₂, en donde cada R' puede independientemente ser H o un alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, alquiladlo, arilalquilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; (v) un grupo -SH reemplazado con -S-S-CH₂-CH(NH₂)-COOH o -S-S-CH₂CH₂CH(NH₂)-COOH; (vi) un grupo -CH₂- reemplazado con un grupo -CH(NH₂)- o -CH(OH)-; (vii) un grupo -CH₃ reemplazado con un grupo -CH₂-NH₂ o -CH₂-OH; y/o (viii) un H el cual está unido a un átomo de carbono reemplazado con un halógeno.	
--	--

Con el fin de superar las objeciones hechas por el Examinador y como fue mencionado anteriormente, la reivindicación independiente 39 ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio.

5. Conclusión

Las modificaciones realizadas a las reivindicaciones de la presente solicitud de patente y las aclaraciones presentadas a lo largo del presente escrito, permiten superar completamente las objeciones realizadas a la claridad de las reivindicaciones, por lo cual, la presente solicitud cumple a cabalidad las exigencias establecidas por el artículo 30 de la Decisión 486 y el artículo 22 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT, según los requerimientos del examinador.

De otra parte, los argumentos expuestos en el numeral 4 del presente escrito, ponen de manifiesto de una manera clara y contundente, que lo revelado en las nuevas reivindicaciones de la presente solicitud, resulta completamente NOVEDOSO E INVENTIVO sobre las enseñanzas del estado del arte más cercano representado por el documento D1, toda vez que nada dentro de dichos documentos revela en forma directa o al menos llega a sugerir el método para inhibir la hiperpermeabilidad vascular y el edema, descrito en la invención. Por consiguiente, no se puede derivar la inexistencia de los requisitos de ley para la concesión del privilegio de patentabilidad.

En consecuencia, me permito solicitar a ese Despacho, proceder con la revisión de las modificaciones y de los argumentos aquí presentados, para conceder el privilegio de patente solicitado para la materia objeto de las 8 reivindicaciones ahora presentadas en el capítulo reivindicatorio modificado, y que de subsistir alguna duda o inquietud con respecto a la patentabilidad de la presente invención, a pesar de las modificaciones y argumentos técnicos ahora presentados, sin apartarse del espíritu inventivo originalmente revelado en la solicitud internacional, se le brinde la oportunidad al solicitante de aclararla o de limitar aún más la invención, mediante la emisión de un segundo examen de fondo, teniendo en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio que se somete a revisión, antes de que se emita una decisión definitiva por parte de ese Despacho, de conformidad con lo dispuesto en 1.2.2.5.1 del artículo primero de la Resolución 54093 de 2012.

6. **Anexos**

- Capítulo reivindicatorio modificado, en donde se han llevado a cabo las modificaciones mencionadas anteriormente.

7. **Petición**

Solicito al Despacho que proceda a emitir un segundo examen de fondo sobre el nuevo capítulo reivindicatorio, en el evento en que el examinador considere que pese a las modificaciones presentadas, aún persisten las objeciones planteadas.

Atentamente,



Luz Helena Adarve Gómez
C.C. 41.575.435 de Bogotá
T. P. 14.884 del CSJ

NPV

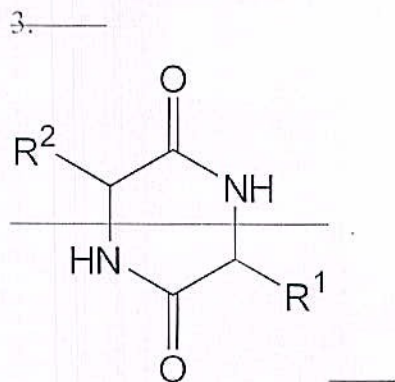
f. p-703

NUEVO CAPÍTULO REIVINDICATORIO

1. Una formulación farmacéutica para inhibir la hiperpermeabilidad vascular en un animal que se encuentra en necesidad de ello, que comprende una dicetopiperazina, o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde la dicetopiperazina es seleccionada del grupo que consiste de DA-DKP, MR-DKP y YE-DKP.
2. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la dicetopiperazina es DA-DKP.
3. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la dicetopiperazina es MR-DKP.
4. La formulación farmacéutica de cualquiera de la reivindicación 1, en donde la dicetopiperazina es YE-DKP.
5. Una formulación farmacéutica para modular un citoesqueleto de una célula endotelial en un animal que comprende una dicetopiperazina, o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde la dicetopiperazina es seleccionada del grupo que consiste de DA-DKP, MR-DKP y YE-DKP.
6. La formulación farmacéutica de la reivindicación 5, en donde la dicetopiperazina es DA-DKP.
7. La formulación farmacéutica de la reivindicación 5, en donde la dicetopiperazina es MR-DKP.
8. La formulación farmacéutica de la reivindicación 5, en donde la dicetopiperazina es YE-DKP.

NUEVO CAPÍTULO REIVINDICATORIO CON MARCAS DE CORRECCIÓN

2. — 1. Una formulación farmacéutica para inhibir la hiperpermeabilidad vascular en un animal que se encuentra en necesidad de ello, que comprende una dicetopiperazina, una prodroga de una dicetopiperazina o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellas, en donde la dicetopiperazina es seleccionada del grupo que consiste de DA-DKP, MR-DKP y YE-DKP, tiene la siguiente fórmula:



4. — I

5. —

6. — en donde:

7. — R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, cada uno es:

8. — (a) — una cadena lateral de un aminoácido, en donde el aminoácido es glicina, alanina, valina, norvalina, ácido α -aminoisobutírico, ácido 2,4-diaminobutírico, ácido 2,3-diaminobutírico, leucina, isoleucina, norleucina, serina, homoserina, treonina, ácido aspártico, asparagina, ácido glutámico, glutamina, lisina, hidroxilisina, histidina, arginina, homoarginina, citrulina, fenilalanina, *p*-aminofenilalanina, tirosina, triptófano, tiroxina, cisteína, homocisteína, metionina, penicilamina u ornitina;

(b) — R^1 es $CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH(OH)-CH_2$ y junto con el nitrógeno adyacente del anillo forma prolina o hidroxiprolina y/o R^2 es $CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH(OH)-CH_2$ y junto con el nitrógeno adyacente del anillo forma prolina o hidroxiprolina; o

(c) — un derivado de una cadena lateral de un aminoácido, en donde el aminoácido es uno de los mencionados en (a), y la cadena lateral derivada tiene:

(i) — un grupo NH_2 reemplazado con un grupo NHR^3 o $N(R^3)_2$, en donde cada R^3 puede independientemente ser un alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo o heteroarilo sustituido o no sustituido;

(ii) — un grupo OH reemplazado con un grupo $O-PO_3H_2$ o OR^3 , en donde cada R^3 puede independientemente ser un alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo o heteroarilo sustituido o no sustituido;

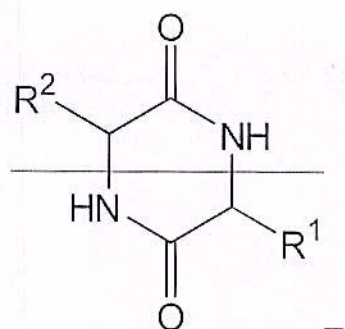
(iii) — un grupo $COOH$ reemplazado con un grupo $COOR^3$, en donde cada R^3 puede independientemente ser un alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo o heteroarilo sustituido o no sustituido;

- (iv) un grupo -COOH reemplazado con un grupo $\text{-CON(R}^4\text{)}_2$, en donde cada R^4 puede independientemente ser H o un alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo o heteroarilo sustituido o no sustituido;
- (v) un grupo -SH reemplazado con $\text{-S-S-CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH}$ o $\text{-S-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH}$;
- (vi) un grupo $\text{-CH}_2\text{-}$ reemplazado con un grupo $\text{-CH(NH}_2\text{)-}$ o -CH(OH)- ;
- (vii) un grupo -CH_3 reemplazado con un grupo $\text{-CH}_2\text{-NH}_2$ o $\text{-CH}_2\text{-OH}$; y/o
- (viii) un H el cual está unido a un átomo de carbono reemplazado con un halógeno.

9. — La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el animal se encuentra en necesidad de la dietopiperazina, prodroga o sal debido a la presencia de una enfermedad o condición mediada por hiperpermeabilidad vascular.
10. — La formulación farmacéutica de la reivindicación 2, en donde la administración de la dietopiperazina, prodroga o sal comienza inmediatamente luego del diagnóstico de la enfermedad o condición.
11. — La formulación farmacéutica de la reivindicación 2, en donde la enfermedad o condición es una complicación vascular de la diabetes.
12. — La formulación farmacéutica de la reivindicación 4, en donde la complicación vascular es edema, acumulación de lipoproteínas en el espacio subendotelial, aterosclerosis acelerada, envejecimiento acelerado de las paredes vasculares en el cerebro, edema del miocardio, fibrosis del miocardio, disfunción diastólica, cardiomiopatía diabética, retardo del desarrollo pulmonar en fetos de madres diabéticas, alteraciones de uno o más parámetros fisiológicos pulmonares, incremento de susceptibilidad a infecciones, hiperplasia vascular en el mesenterio, neuropatía diabética, edema macular diabético, nefropatía diabética, retinopatía diabética, o enrojecimiento, decoloración, resequedad y ulceraciones de la piel.
13. — La formulación farmacéutica de la reivindicación 5, en donde la complicación vascular es edema.
14. — La formulación farmacéutica de la reivindicación 5, en donde la complicación vascular es cardiomiopatía diabética.
15. — La formulación farmacéutica de la reivindicación 5, en donde la complicación vascular es neuropatía diabética.
16. — La formulación farmacéutica de la reivindicación 5, en donde la complicación vascular es edema macular diabético.

17. — La formulación farmacéutica de la reivindicación 5, en donde la complicación vascular es retinopatía diabética.
18. — La formulación farmacéutica de la reivindicación 10, en donde la retinopatía diabética es retinopatía diabética no proliferativa.
19. — La formulación farmacéutica de la reivindicación 5, en donde la complicación vascular es nefropatía diabética.
20. — La formulación farmacéutica de la reivindicación 2, en donde la enfermedad o condición es lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, degeneración macular relacionada con la edad, aterosclerosis, edema coroideo, coroiditis, enfermedad microvascular coronaria, enfermedad microvascular cerebral, diabetes, enfermedad de Eales, edema producido por lesión, edema asociado con hipertensión, derrame vascular glomerular, shock hemorrágico, hipertensión, Síndrome de Irvine-Gass, isquemia, edema macular, nefritis, nefropatías, edema nefrótico, síndrome nefrótico, neuropatía, falla de órgano debida a edema, preeclampsia, edema pulmonar, hipertensión pulmonar, insuficiencia renal, edema retinal, hemorragia retinal, oclusiones venosas retinales, retinitis, retinopatía, infarto cerebral silencioso, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, glomerulopatía de trasplante, uveítis, síndrome de derrame vascular, hemorragia vítrea y enfermedad de Von Hippel Lindau.
21. — La formulación farmacéutica de la reivindicación 13, en donde la enfermedad o condición es edema macular.
22. — La formulación farmacéutica de la reivindicación 13, en donde la enfermedad o condición es neuropatía.
23. — La formulación farmacéutica de la reivindicación 13, en donde la enfermedad o condición es retinopatía.
24. — La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el animal se encuentra en necesidad de la dietopiperazina, prodroga o sal debido a uno o más signos tempranos de una enfermedad o condición mediada por hiperpermeabilidad vascular o una predisposición a desarrollarla.
25. — La formulación farmacéutica de la reivindicación 17, en donde la enfermedad o condición es diabetes, hipertensión o aterosclerosis.
26. — La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la hiperpermeabilidad vascular es hiperpermeabilidad vascular de un endotelio continuo que se encuentra en, o alrededor de, un cerebro, diafragma, musculatura duodenal, grasa, corazón, riñón, grandes vasos sanguíneos, pulmón, mesenterio, nervio, retina, músculo esquelético, piel o testículo.

27. — La formulación farmacéutica de la reivindicación 19, en donde el endotelio continuo se encuentra en, o alrededor de, un cerebro, corazón, pulmón, nervio o retina.
28. — La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la hiperpermeabilidad vascular es hiperpermeabilidad vascular de un endotelio fenestrado que se encuentra en, o alrededor de, un riñón, páncreas, glándula adrenal, glándula endócrina o intestino.
29. — La formulación farmacéutica de la reivindicación 21, en donde el endotelio fenestrado se encuentra en un riñón.
30. — La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en donde R^1 , R^2 o ambos son la cadena lateral de ácido aspártico o ácido glutámico o un derivado de dicha cadena lateral en donde el grupo COOH está reemplazado con un grupo COOR^3 o un grupo $\text{CON(R}^4)_2$, en donde R^3 y R^4 son como se definió en la reivindicación 1.
- 31.2. — La formulación farmacéutica de la reivindicación 231, en donde R^1 es la cadena lateral de ácido aspártico o ácido glutámico, y R^2 es la cadena lateral de alanina o tirosina la dicetopiperazina es DA-DKP.
- 32.3. — La formulación farmacéutica de la reivindicación 241, en donde la dicetopiperazina es MR-DKPR¹ es la cadena lateral de ácido aspártico y R^2 es la cadena lateral de alanina.
- 33.4. — La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones reivindicación 1-22, en donde la dicetopiperazina es YE-DKP-R¹, R^2 o ambos son la cadena lateral de metionina o arginina.
34. — La formulación farmacéutica de la reivindicación 26, en donde R^1 es la cadena lateral de metionina y R^2 es la cadena lateral de arginina.
35. — La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en donde la dicetopiperazina: prodroga o sal se administra oralmente.
36. — La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-28, en donde el animal es un ser humano.
- 37.5. — Una formulación farmacéutica para modular un citoesqueleto de una célula endotelial en un animal que comprende una dicetopiperazina, una prodroga de una dicetopiperazina o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellas, en donde la dicetopiperazina es seleccionada del grupo que consiste de DA-DKP, MR-DKP y YE-DKP, tiene la fórmula:



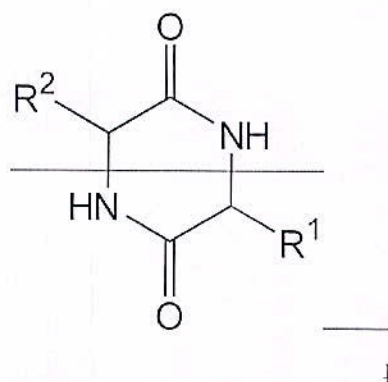
I

en donde:

R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, cada uno es:

- (a) — una cadena lateral de un aminoácido, en donde el aminoácido es glicina, alanina, valina, norvalina, ácido α -aminoisobutírico, ácido 2,4-diaminobutírico, ácido 2,3-diaminobutírico, leucina, isoleucina, norleucina, serina, homoserina, treonina, ácido aspártico, asparagina, ácido glutámico, glutamina, lisina, hidroxilisina, histidina, arginina, homoarginina, citrulina, fenilalanina, *p*-aminofenilalanina, tirosina, triptófano, tiroxina, cisteína, homocisteína, metionina, penicilamina u ornitina;
- (b) — R^1 es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ y junto con el nitrógeno adyacente del anillo forma prolina o hidroxiprolina y/o R^2 es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ y junto con el nitrógeno adyacente del anillo forma prolina o hidroxiprolina; o
- (c) — un derivado de una cadena lateral de un aminoácido, en donde el aminoácido es uno de los mencionados en (a), y la cadena lateral derivada tiene:
 - (i) un grupo $-\text{NH}_2$ reemplazado con un grupo $-\text{NHR}^3$ o $-\text{N}(\text{R}^3)_2$, en donde cada R^3 puede independientemente ser un alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo o heteroarilo sustituido o no sustituido;
 - (ii) un grupo $-\text{OH}$ reemplazado con un grupo $-\text{OPO}_3\text{H}_2$ o $-\text{OR}^3$, en donde cada R^3 puede independientemente ser un alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo o heteroarilo sustituido o no sustituido;
 - (iii) un grupo $-\text{COOH}$ reemplazado con un grupo $-\text{COOR}^3$, en donde cada R^3 puede independientemente ser un alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo o heteroarilo sustituido o no sustituido;
 - (iv) un grupo $-\text{COOH}$ reemplazado con un grupo $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$, en donde cada R^4 puede independientemente ser H o un alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo o heteroarilo sustituido o no sustituido;
 - (v) un grupo $-\text{SH}$ reemplazado con $-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$ o $-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$;
 - (vi) un grupo $-\text{CH}_2-$ reemplazado con un grupo $-\text{CH}(\text{NH}_2)-$ o $-\text{CH}(\text{OH})-$;
 - (vii) un grupo $-\text{CH}_3$ reemplazado con un grupo $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ o $-\text{CH}_2-\text{OH}$; y/o
 - (viii) un H el cual está unido a un átomo de carbono reemplazado con un halógeno;

- 38.—La formulación farmacéutica de la reivindicación 30, en donde la modulación del citoesqueleto incluye la inhibición de la formación de fibras de tensión de actina.
- 39.—La formulación farmacéutica de la reivindicación 30, en donde la modulación del citoesqueleto incluye ocasionar, incrementar o prolongar la formación de anillos corticales de actina.
- 40.—La formulación farmacéutica de la reivindicación 30, en donde la modulación del citoesqueleto incluye la inhibición de RhoA.
- 41.—La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 30-33, en donde R^1 , R^2 o ambos son la cadena lateral de ácido aspártico o ácido glutámico o un derivado de dicha cadena lateral en donde el grupo COOH está reemplazado con un grupo COOR^3 o un grupo $\text{CON}(\text{R}^4)_2$, en donde R^3 y R^4 son como se definió en la reivindicación 30.
- 42.6. La formulación farmacéutica de la reivindicación 345, en donde la dicetopiperazina es DA-DKPR^1 es la cadena lateral de ácido aspártico o ácido glutámico, y R^2 es la cadena lateral de alanina o tirosina.
- 43.7. La formulación farmacéutica de la reivindicación 35, en donde la dicetopiperazina es MR-DKPR^1 es la cadena lateral de ácido aspártico y R^2 es la cadena lateral de alanina.
- 44.8. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones reivindicación 30-335, en donde la dicetopiperazina es YE-DKPR^1 , R^2 o ambos son la cadena lateral de metionina o arginina.
- 45.—La formulación farmacéutica de la reivindicación 37, en donde R^1 es la cadena lateral de metionina y R^2 es la cadena lateral de arginina.
- 46.—Un kit que comprende:
- (a) —un recipiente que contiene una dicetopiperazina, una prodroga de una dicetopiperazina o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellas; y,
 - (b) —instrucciones para la administración de la dicetopiperazina, la prodroga o la sal farmacéuticamente aceptable para inhibir la hiperpermeabilidad vascular en un animal que se encuentra en necesidad de ello, en donde la dicetopiperazina tiene la fórmula:



en donde:

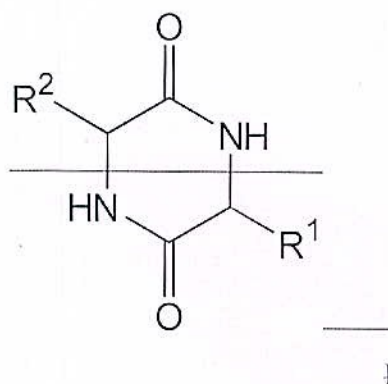
R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, cada uno es:

- (a) — una cadena lateral de un aminoácido, en donde el aminoácido es glicina, alanina, valina, norvalina, ácido α -aminoisobutírico, ácido 2,4-diaminobutírico, ácido 2,3-diaminobutírico, leucina, isoleucina, norleucina, serina, homoserina, treonina, ácido aspártico, asparagina, ácido glutámico, glutamina, lisina, hidroxilisina, histidina, arginina, homoarginina, citrulina, fenilalanina, *p*-aminofenilalanina, tirosina, triptófano, tiroxina, cisteína, homocisteína, metionina, penicilamina u ornitina;
- (b) — R^1 es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ y junto con el nitrógeno adyacente del anillo forma prolina o hidroxiprolina y/o R^2 es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ y junto con el nitrógeno adyacente del anillo forma prolina o hidroxiprolina; o
- (c) — un derivado de una cadena lateral de un aminoácido, en donde el aminoácido es uno de los mencionados en (a), y la cadena lateral derivada tiene:
 - (i) un grupo $-\text{NH}_2$ reemplazado con un grupo $-\text{NHR}^3$ o $-\text{N}(\text{R}^3)_2$, en donde cada R^3 puede independientemente ser un alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo o heteroarilo sustituido o no sustituido;
 - (ii) un grupo $-\text{OH}$ reemplazado con un grupo $-\text{O}-\text{PO}_3\text{H}_2$ o $-\text{OR}^3$, en donde cada R^3 puede independientemente ser un alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo o heteroarilo sustituido o no sustituido;
 - (iii) un grupo $-\text{COOH}$ reemplazado con un grupo $-\text{COOR}^3$, en donde cada R^3 puede independientemente ser un alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo o heteroarilo sustituido o no sustituido;
 - (iv) un grupo $-\text{COOH}$ reemplazado con un grupo $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$, en donde cada R^4 puede independientemente ser H o un alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo o heteroarilo sustituido o no sustituido;
 - (v) un grupo $-\text{SH}$ reemplazado con $-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$ o $-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$;
 - (vi) un grupo $-\text{CH}_2-$ reemplazado con un grupo $-\text{CH}(\text{NH}_2)-$ o $-\text{CH}(\text{OH})-$;
 - (vii) un grupo $-\text{CH}_3$ reemplazado con un grupo $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ o $-\text{CH}_2-\text{OH}$; y/o
 - (viii) un H el cual está unido a un átomo de carbono reemplazado con un halógeno.

47. — El kit de la reivindicación 39, en donde R^1 , R^2 o ambos son la cadena lateral de ácido aspártico o ácido glutámico o un derivado de dicha cadena lateral en donde el grupo $-\text{COOH}$ está reemplazado con un grupo $-\text{COOR}^3$ o un grupo $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$, en donde R^3 y R^4 son como se definió en la reivindicación 39.

48. — El kit de la reivindicación 40, en donde R^1 es la cadena lateral de ácido aspártico o ácido glutámico, y R^2 es la cadena lateral de alanina o tirosina.

49. — El kit de la reivindicación 41, en donde R^1 es la cadena lateral de ácido aspártico y R^2 es la cadena lateral de alanina;
50. — El kit de la reivindicación 39, en donde R^1 , R^2 o ambos son la cadena lateral de metionina o arginina;
51. — El kit de la reivindicación 43, en donde R^1 es la cadena lateral de metionina y R^2 es la cadena lateral de arginina;
52. — Un kit que comprende:
- (a) — un recipiente que contiene una dietopiperazina, una prodroga de una dietopiperazina o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellas; y,
 - (b) — instrucciones para la administración de la dietopiperazina, la prodroga o la sal farmacéuticamente aceptable para modular un citoesqueleto de una célula endotelial en un animal, en donde la dietopiperazina tiene la fórmula:



en donde:

- R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, cada uno es:
- (a) — una cadena lateral de un aminoácido, en donde el aminoácido es glicina, alanina, valina, norvalina, ácido α -aminoisobutírico, ácido 2,4-diaminobutírico, ácido 2,3-diaminobutírico, leucina, isoleucina, norleucina, serina, homoserina, treonina, ácido aspártico, asparagina, ácido glutámico, glutamina, lisina, hidroxilisina, histidina, arginina, homoarginina, citrulina, fenilalanina, *p*-aminofenilalanina, tirosina, triptófano, tiroxina, cisteína, homocisteína, metionina, penicilamina u ornitina;
 - (b) — R^1 es $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ y junto con el nitrógeno adyacente del anillo forma prolina o hidroxiprolina y/o R^2 es $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ y junto con el nitrógeno adyacente del anillo forma prolina o hidroxiprolina; o
 - (c) — un derivado de una cadena lateral de un aminoácido, en donde el aminoácido es uno de los mencionados en (a), y la cadena lateral derivada tiene:
 - (i) un grupo NH_2 reemplazado con un grupo NHR^3 o $\text{N}(\text{R}^3)_2$, en donde cada R^3 puede independientemente ser un alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo o heteroarilo sustituido o no sustituido;

- (ii) un grupo -OH reemplazado con un grupo $\text{-O-PO}_3\text{H}_2\text{-O-OR}^3$, en donde cada R^3 puede independientemente ser un alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo o heteroarilo sustituido o no sustituido;
- (iii) un grupo -COOH reemplazado con un grupo -COOR^3 , en donde cada R^3 puede independientemente ser un alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo o heteroarilo sustituido o no sustituido;
- (iv) un grupo -COOH reemplazado con un grupo $\text{-CON(R}^4)_2$, en donde cada R^4 puede independientemente ser H o un alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo o heteroarilo sustituido o no sustituido;
- (v) un grupo -SH reemplazado con $\text{-S-S-CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH}$ o $\text{-S-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH}$;
- (vi) un grupo $\text{-CH}_2\text{-}$ reemplazado con un grupo $\text{-CH(NH}_2\text{)-}$ o -CH(OH)- ;
- (vii) un grupo -CH_3 reemplazado con un grupo $\text{-CH}_2\text{-NH}_2\text{-}$ o $\text{-CH}_2\text{-OH}$; y/o
- (viii) un H el cual está unido a un átomo de carbono reemplazado con un halógeno.

- 53. — El kit de la reivindicación 45, en donde R^1 , R^2 o ambos son la cadena lateral de ácido aspártico o ácido glutámico o un derivado de dicha cadena lateral en donde el grupo -COOH está reemplazado con un grupo -COOR^3 o un grupo $\text{-CON(R}^4)_2$, en donde R^3 y R^4 son como se definió en la reivindicación 45.
- 54. — El kit de la reivindicación 46, en donde R^1 es la cadena lateral de ácido aspártico o ácido glutámico, y R^2 es la cadena lateral de alanina o tirosina.
- 55. — El kit de la reivindicación 47, en donde R^1 es la cadena lateral de ácido aspártico y R^2 es la cadena lateral de alanina.
- 56. — El kit de la reivindicación 45, en donde R^1 , R^2 o ambos son la cadena lateral de metionina o arginina.
- 57. — El kit de la reivindicación 49, en donde R^1 es la cadena lateral de metionina y R^2 es la cadena lateral de arginina.