

**REIVINDICACIONES MODIFICADAS CON LA RESPUESTA AL EXAMEN DE
FORMA OFICIO 9100 - EXPEDIENTE NC2016/0001156**

1. Un conjugado que comprende:

(a) un resto de tinte catiónico unido a uno o más agentes terapéuticos, donde los uno o más agentes terapéuticos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un ácido nucleico, una proteína, y una célula; (b) un resto de tinte catiónico unido a uno o más agentes terapéuticos, donde los uno o más agentes terapéuticos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un ácido nucleico, una proteína, y una célula, y donde el resto de tinte catiónico se selecciona del grupo que consiste en safranina-0, azul de toluidina, celeste A, celeste B, celeste C, naranja de acridina, acriflavina, y azul de metileno; o
(c) safranina-0 unida a uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en un ácido nucleico, una proteína, y una célula.

2. El conjugado de la reivindicación 1, donde:

(a) el resto de tinte catiónico está presente en un multímero de tinte catiónico que comprende un primer resto de tinte catiónico, un segundo resto de tinte catiónico, y un primer enlazador que conecta los primeros y segundos restos de tinte catiónico;
(b) el multímero de tinte catiónico comprende además un segundo

enlazador y un tercer resto de tinte catiónico; o

(c) el multímero de tinte catiónico comprende además un tercer enlazador y un cuarto resto de tinte catiónico.

3. El conjugado de la reivindicación 4, donde:

(a) los primeros y segundos restos de tinte catiónico son restos de tinte catiónico diferentes;

(b) los primeros y segundos restos de tinte catiónico son los mismos restos de tinte catiónico; (c) cada resto de tinte catiónico se selecciona independientemente del grupo que consiste en safranina-0, azul de toluidina, celeste A, celeste B, celeste C, naranja de acridina, acriflavina, y azul de metileno; o

(d) al menos un resto de tinte catiónico es safranina-0 y el anillo de fenilo pendiente de la safranina-0 está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}$, $-\text{NR}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{O}^-$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHCOR}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OR}$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{R}$, $-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}_3^+$, halo, trihaluro-CN, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}$, $-\text{CHO}$, y $-\text{COR}$, donde R es alquilo C1-C6 lineal o ramificado.

4. Un multímero de tinte catiónico que comprende un primer resto de tinte catiónico, un segundo resto de tinte catiónico, y un primer enlazador que conecta los primeros y segundos restos de tinte catiónico, donde el primer y segundo resto de tinte catiónico se seleccionan independientemente del grupo

que consiste en safranina-0, azul de toluidina, celeste A, celeste B y celeste C.

5. El multímero de tinte catiónico de la reivindicación 4, que comprende además:

(a) un segundo enlazador y un tercer resto de tinte catiónico;
 (b) donde los primeros y segundos restos de tinte catiónico son diferentes restos de tinte catiónico; (c) donde los primeros y segundos restos de tinte catiónico son los mismos restos de tinte catiónico cada resto de tinte catiónico;

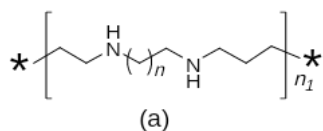
(d) donde cada resto de tinte catiónico se selecciona independientemente del grupo que consiste en safranina-0, azul de toluidina, celeste A, celeste B, celeste C, naranja de acridina, acriflavina, y azul de metileno;

(e) donde al menos un resto de tinte catiónico es safranina-0 y el anillo de fenilo pendiente de la safranina-0 está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}$, $-\text{NR}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{O}^-$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHCOR}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OR}$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{R}$, $-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}_3^+$, halo, trihaluro-CN, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}$, $-\text{CHO}$, y $-\text{COR}$, donde **R** es alquilo C1-C6 lineal o ramificado; o

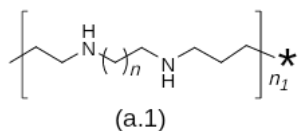
(f) donde el primer resto de tinte catiónico es celeste A y el segundo multímero de tinte catiónico es safranina-0.

6. El multímero de tinte catiónico de la reivindicación 4,

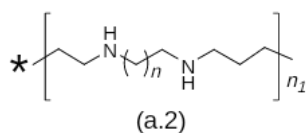
que comprende un enlazador seleccionado del grupo que consiste en:



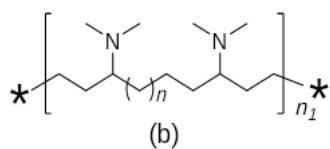
, donde n es 1-6, n_1 es 1-4, y cada $\star$ es un sitio de unión para un resto de tinte catiónico;



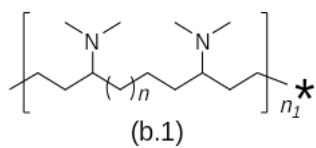
, donde n es 1-6, n_1 es 1-4, y $\star$ es un sitio de unión para un resto de tinte catiónico;



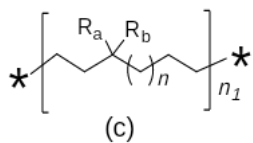
, donde n es 1-6, n_1 es 1-4, y $\star$ es un sitio de unión para un resto de tinte catiónico;



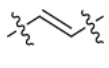
, donde n es 0-6, n_1 es 1-4, y cada $\star$ es un sitio de unión para un resto de tinte catiónico;



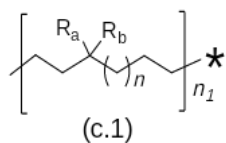
, donde n es 0-6, n_1 es 1-4, y $\star$ es un sitio de unión para un resto de tinte catiónico;



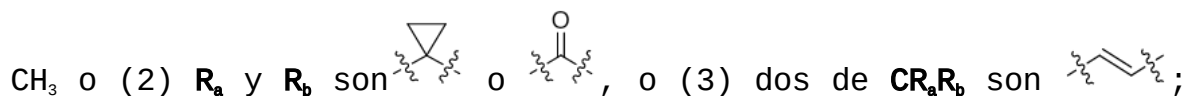
, donde n es 0-6; n_1 es 1-4; para cada instancia independiente de R_a y R_b , (1) R_a y R_b son independientemente H o

CH_3 , o (2) R_a y R_b son  o , o (3) dos de CR_aR_b son ;

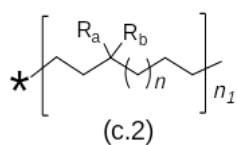
y cada * es un sitio de unión para un resto de tinte catiónico;



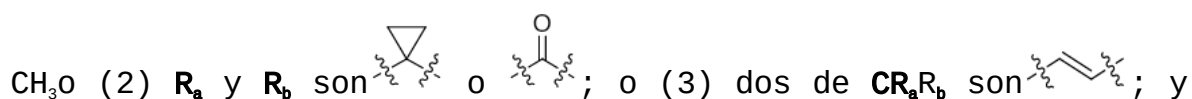
(c.1) , donde n es 0-6; $n1$ es 1-4; para cada instancia independiente de R_a y R_b , (1) R_a y R_b son independientemente H o



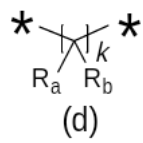
y * es un sitio de unión para un resto de tinte catiónico;



(c.2) , donde n es 0-6; $n1$ es 1-4; para cada instancia independiente de R_a y R_b , (1) R_a y R_b son independientemente H o



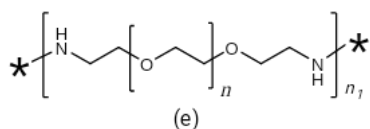
* es un sitio de unión para un resto de tinte catiónico;



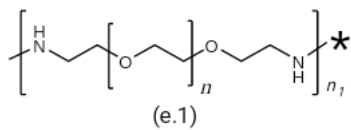
(d) , donde k es 2-10; para cada instancia independiente de R_a y R_b , R_a y R_b (1) son, independientemente, H o CH_3 , o (2) R_a y



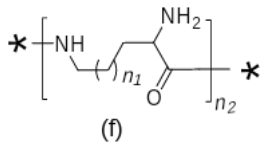
sitio de unión para un resto de tinte catiónico;



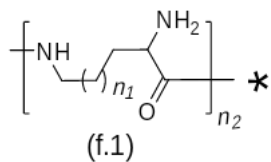
(e) , donde ***n*** es 0-6, ***n1*** es 1-4, y cada * es un sitio de unión para un resto de tinte catiónico;



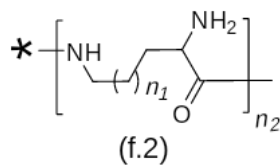
, donde n es 0-6, n_1 es 1-4, y $*$ es un sitio de unión para un resto de tinte catiónico;



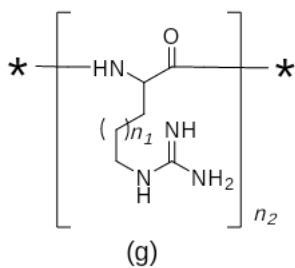
, donde n_1 es 0-5, n_2 es 1-5 y cada $*$ es un sitio de unión para un resto de tinte catiónico;



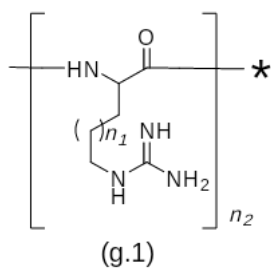
, donde n_1 es 0-5, n_2 es 1-5 y $*$ es un sitio de unión para un resto de tinte catiónico;



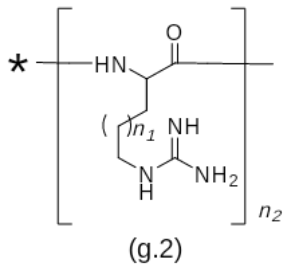
, donde n_1 es 0-5, n_2 1-5 y $*$ es un sitio de unión para un resto de tinte catiónico;



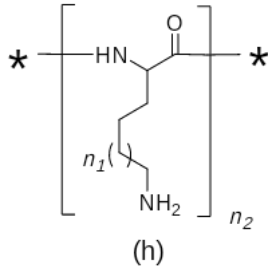
, donde n_1 es 0-5, n_2 es 1-5 y cada $*$ es un sitio de unión para un resto de tinte catiónico;



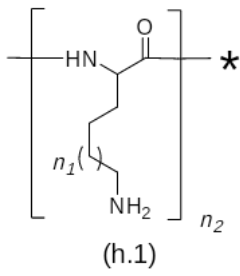
, donde n_1 es 0-5, 1-5 y n_2 es $*$ es un sitio de unión para un resto de tinte catiónico;



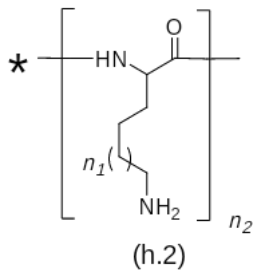
, donde ***n1*** es 0-5, ***n2*** es 1-5 y * es un sitio de unión para un resto de tinte catiónico;



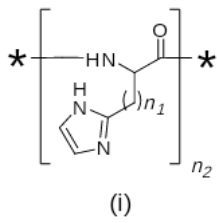
, donde ***n1*** es 0 a 5, ***n2*** es 1-5, y cada * es un sitio de unión para un resto de tinte catiónico;



, donde ***n1*** es 0-5, ***n2*** es 1-5, y * es un sitio de unión para un resto de tinte catiónico;

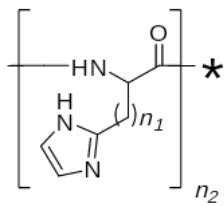


, donde ***n1*** es 0-5, ***n2*** es 1-5, y * es un sitio de unión para un resto de tinte catiónico;



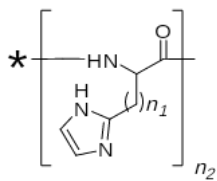
, donde ***n1*** y ***n2*** son independientemente 1-5 y cada *

es un sitio de unión para un resto de tinte catiónico;



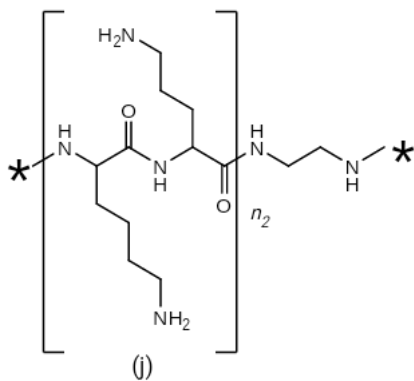
(i.1) , donde ***n1*** y ***n2*** son independientemente 1-5 y * es

un sitio de unión para un resto de tinte catiónico;



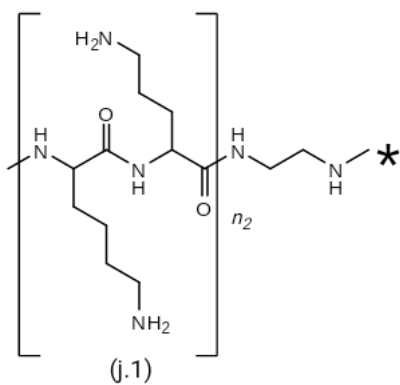
(i.2) , donde ***n1*** y ***n2*** son independientemente 1-5 y * es

un sitio de unión para un resto de tinte catiónico;



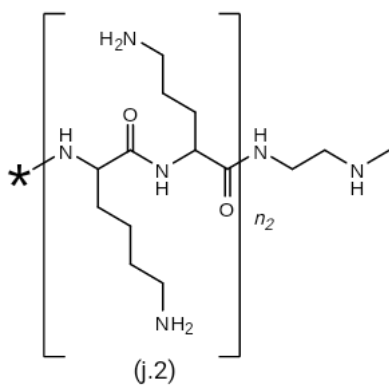
(j) , donde ***n2*** es 1-5 y cada * es un sitio

de unión para un resto de tinte catiónico;

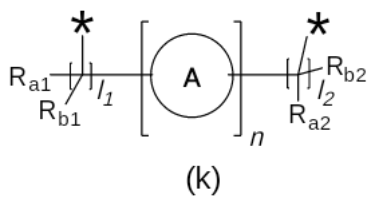


(j.1) , donde ***n2*** es 1-5 y * es un sitio de

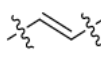
unión para un resto de tinte catiónico;

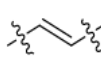


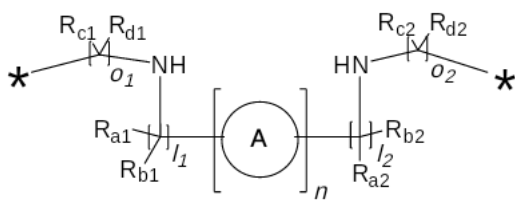
, donde n_2 es 1-5 y * es un sitio de unión para un resto de tinte catiónico;



, donde L_1 y L_2 son independientemente 1-4, n es 1-4; el anillo A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterociclilo, opcionalmente sustituido con halo o alquilo C1-C6 lineal o ramificado; para cada instancia independiente de R_{a1} y R_{b1} , R_{a1} y R_{b1} (1) son independientemente H o CH_3 , o (2) R_{a1} y

R_{b1} son independientemente  o , o (3) dos de $CR_{a1}R_{b1}$ son ; para cada instancia independiente de R_{a2} y R_{b2} , R_{a2} y R_{b2} (1) son independientemente H o CH_3 , o (2) R_{a2} y R_{b2} son

independientemente  o , o (3) dos de $CR_{a2}R_{b2}$ son ; y cada * es un sitio de unión para un resto de tinte catiónico;



(I)

, donde **L1**, **L2**, **n**, **o1**, y **o2** y son

independientemente 1-4; **el anillo A** es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterociclilo, opcionalmente sustituido con halo o alquilo C1-C6 lineal o ramificado; para cada instancia independiente de **R_{a1}** y **R_{b1}**, **R_{a1}** y **R_{b1}** (1) son independientemente H

o CH₃, o (2) **R_{a1}** y **R_{b1}** son independientemente  o , o (3)

dos de **CR_{a1}R_{b1}** son ; para cada instancia independiente de

R_{a2} y **R_{b2}**, **R_{a2}** y **R_{b2}** (1) son independientemente H o CH₃, o (2) **R_{a2}** y

R_{b2} son independientemente  o , o (3) dos de **CR_{a2}R_{b2}** son

; para cada instancia independiente de **R_{c1}** y **R_{d1}**, **R_{c1}** y **R_{d1}**

(1) son independientemente H o CH₃, o (2) **R_{c1}** y **R_{d1}** son

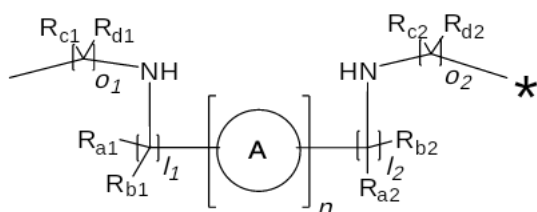
independientemente  o , o (3) dos de **CR_{c1}R_{d1}** son ;

para cada instancia independiente de **R_{c2}** y **R_{d2}**, **R_{c2}** y **R_{d2}** (1) son

independientemente H o CH₃, o (2) **R_{c2}** y **R_{d2}** son

independientemente  o , o (3) dos de **CR_{c2}R_{d2}** son ; y

cada * es un sitio de unión para un resto de tinte catiónico;



(I.1)

, donde **L1**, **L2**, **n**, **o1**, y **o2** son

independientemente 1-4; **el anillo A** es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterociclilo, opcionalmente sustituido con halo o alquilo C1-C6 lineal o ramificado; para cada instancia independiente de **R_{a1}** y **R_{b1}**, **R_{a1}** y **R_{b1}** (1) son independientemente H

o CH₃, o (2) **R_{a1}** y **R_{b1}** son independientemente  o , o (3)

dos de **CR_{a1}R_{b1}** son ; para cada instancia independiente de

R_{a2} y **R_{b2}**, **R_{a2}** y **R_{b2}** (1) son independientemente H o CH₃, o (2) **R_{a2}** y

R_{b2} son independientemente  o , o (3) dos de **CR_{a2}R_{b2}** son

; para cada instancia independiente de **R_{c1}** y **R_{d1}**, **R_{c1}** y **R_{d1}**

(1) son independientemente H o CH₃, o (2) **R_{c1}** y **R_{d1}** son

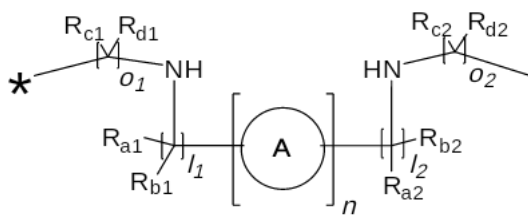
independientemente  o , o (3) dos de **CR_{c1}R_{d1}** son ;

para cada instancia independiente de **R_{c2}** y **R_{d2}**, **R_{c2}** y **R_{d2}** (1) son

independientemente H o CH₃, o (2) **R_{c2}** y **R_{d2}** son

independientemente  o , o (3) dos de **CR_{c2}R_{d2}** son ; y

* es un sitio de unión para un resto de tinte catiónico;

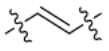


(I.2)

, donde **L1**, **L2**, **n**, **o1**, y **o2** son

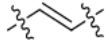
independientemente 1-4; **el anillo A** es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterociclilo, opcionalmente sustituido con halo o alquilo C1-C6 lineal o ramificado; para cada instancia independiente de **R_{a1}** y **R_{b1}**, **R_{a1}** y **R_{b1}** (1) son independientemente H

o CH₃, o (2) **R_{a1}** y **R_{b1}** son independientemente  o , o (3)

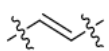
dos de **CR_{a1}R_{b1}** son ; para cada instancia independiente de

R_{a2} y **R_{b2}**, **R_{a2}** y **R_{b2}** (1) son independientemente H o CH₃, o (2) **R_{a2}** y

R_{b2} son independientemente  o , o (3) dos de **CR_{a2}R_{b2}** son

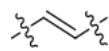
; para cada instancia independiente de **R_{c1}** y **R_{d1}**, **R_{c1}** y **R_{d1}**

(1) son independientemente H o CH₃, o (2) **R_{c1}** y **R_{d1}** son

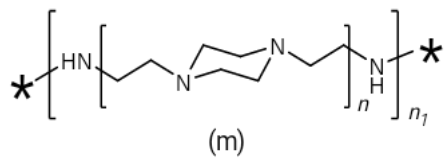
independientemente  o , o (3) dos de **CR_{c1}R_{d1}** son ;

para cada instancia independiente de **R_{c2}** y **R_{d2}**, **R_{c2}** y **R_{d2}** (1) son

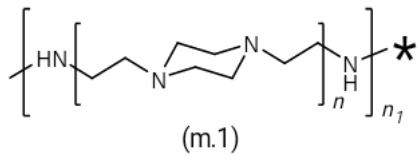
independientemente H o CH₃, o (2) **R_{c2}** y **R_{d2}** son independientemente

 o , o (3) dos de **CR_{c2}R_{d2}** son ; y * es un sitio de

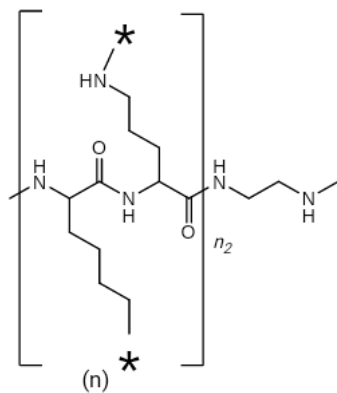
unión para un resto de tinte catiónico;



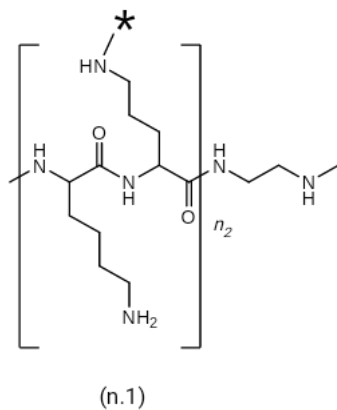
, donde n es 0-6, n_1 es 1-4, y cada $*$ es un sitio de unión para un resto de tinte catiónico;



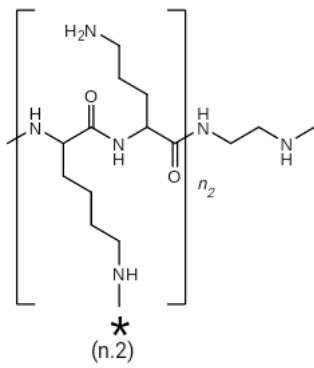
, donde n es 0-6, n_1 es 1-4, y $*$ es un sitio de unión para un resto de tinte catiónico;



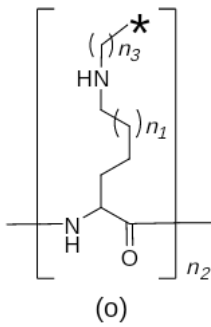
, donde n_2 es 1-5 y cada $*$ es un sitio de unión para un resto de tinte catiónico;



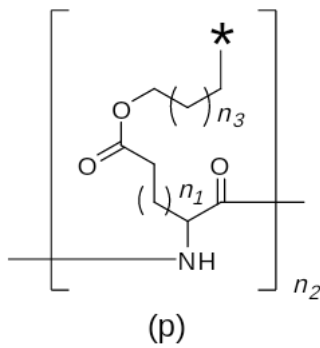
, donde n_2 es 1-5 y $*$ es un sitio de unión para un resto de tinte catiónico;



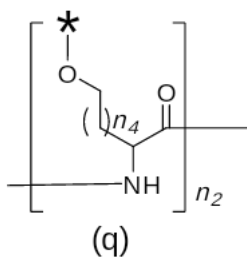
, donde ***n2*** es 1-5 y * es un sitio de unión para un resto de tinte catiónico;



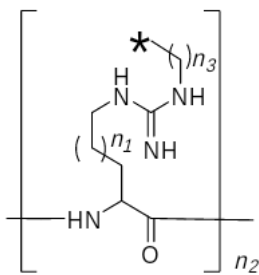
, donde ***n1*** es 0-5, ***n2*** es 1-5, ***n3*** es 0-5, y * es un sitio de unión para un resto de tinte catiónico;



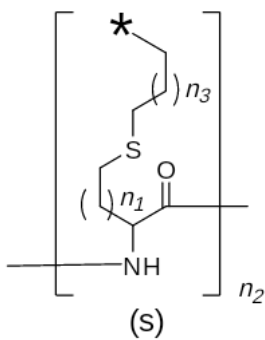
, donde ***n1*** es 0-5, ***n2*** es 1-5, ***n3*** es 0-5, y * es un sitio de unión para un resto de tinte catiónico;



, donde ***n4*** es 0-5, ***n2*** es 1-5, y * es un sitio de unión para un resto de tinte catiónico;



(r) , donde ***n1*** es 0-5, ***n2*** es 1-5, ***n3*** es 0-5, y * es un sitio de unión para un resto de tinte catiónico; y



(s) , donde ***n1*** es 0-5, ***n2*** es 1-5, ***n3*** es 0-5 y * es un sitio de unión para un resto de tinte catiónico.

7. Una composición farmacéutica que comprende:

a) un resto de tinte catiónico unido a uno o más agentes terapéuticos, donde los uno o más agentes terapéuticos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un ácido nucleico, una proteína, y una célula; (b) un resto de tinte catiónico unido a uno o más agentes terapéuticos, donde los uno o más agentes terapéuticos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un ácido nucleico, una proteína, y una célula, y donde el resto de tinte catiónico se selecciona del grupo que consiste en safranina-0, azul de toluidina, celeste A, celeste B, celeste C, naranja de acridina, acriflavina, y azul de metileno; o

(c) safranina-0 unida a uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en un ácido nucleico, una proteína, y una célula; o

(d) el multímero de tinte catiónico de la reivindicación 4.

8. Una población de células de reparación a la que están unidos uno o más multímeros de tinte catiónico de la reivindicación 4.

9. La población de la reivindicación 8, donde las células de reparación son:

(a) células madre mesenquimales (MSC);

(b) condrocitos;

(c) en suspensión acuosa;

(d) en una lámina.

10. Un método para reparar una articulación lesionada, que comprende (a) depositar en la articulación lesionada la población de células de reparación a la que se encuentran unidos el uno o más multímeros de la reivindicación 4; o

(b) depositar en la articulación lesionada una población de células de reparación, donde el cartílago de la articulación lesionada comprende un multímero de la reivindicación 4

11. El método de la reivindicaciones 10, que comprende además la visualización de la población por medio de la detección del multímero de tinte catiónico.

12. El método de la reivindicación 10, donde las células de reparación son MSC.

13. El método de la reivindicación 10, donde las células de reparación son condrocitos.
14. El método de la reivindicación 10, donde las células de reparación se encuentran en una suspensión acuosa.
15. El método de la reivindicación 10, donde las células de reparación se encuentran en una lámina.
16. El método de la reivindicación 10, que comprende además la incubación de la población de células de reparación con un medio de diferenciación antes de depositar la población en la articulación lesionada.
17. El método de la reivindicación 70, donde las células de reparación son MSC y donde el medio de diferenciación comprende TGF β .
18. Un tinte catiónico seleccionado de entre safranina-O, azul de toluidina, celeste A, celeste B y celeste C, el cual comprende:
 - (a) un enlazador; o
 - (b) el enlazador se selecciona del grupo que consiste en enlazadores (a), (a.1), (a.2), (b), (b.1), (c), (c.1), (c.2), (d), (e), (e.1), (f), (f.1), (f.2), (g), (g 0.1), (g.2), (h), (h.1), (h.2), (i), (i.1), (i.2), (j), (j.1), (j.2), (k), (l), (l.1), (l.2), (m), (m.1), (n), (n.1), (**n** 0.2), (o), (p), (q), (r) y (s), tal como se define en la reivindicación 6.