

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar una patología oftálmica en un sujeto en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende
5 administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende un vector de AAV, en donde la administración es una inyección periocular.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la inyección periocular es una inyección
10 periorbital o una inyección post-septal.

3. El método de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque la inyección periorbital es una inyección subtenoniana, una inyección retrobulbar, una inyección subconjuntival o una inyección peribulbar.

15 4. El método de conformidad con la reivindicación 2 o 3, caracterizado porque la inyección periorbital es una inyección retrobulbar.

5. El método de conformidad con la reivindicación 2 o 3, caracterizado porque la inyección periorbital es una
20 inyección peribulbar.

6. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque el vector de AAV entra en contacto con uno o unos tejidos orbitales o uno o unos compartimentos extraoculares seleccionados del grupo que
25 consiste en: tejido adiposo extraocular, músculo elevador

extraocular, músculos rectos laterales extraoculares, músculos rectos mediales extraoculares, músculos rectos superiores extraoculares, músculos rectos inferiores extraoculares, músculos oblicuos inferiores extraoculares, músculos oblicuos superiores extraoculares, nervio óptico, vasos sanguíneos, esclerótica, vaina dural, lámina cribrosa, párpado, glándula lagrimal, saco lagrimal, película lagrimal o cualquier combinación de los mismos.

7. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque el vector de AAV entra en contacto con uno o unos tejidos orbitales o uno o unos compartimentos extraoculares seleccionados del grupo que consiste en: tejido adiposo extraocular, músculos rectos laterales extraoculares, músculos rectos mediales extraoculares, músculos rectos superiores extraoculares, músculos rectos inferiores extraoculares, músculos oblicuos inferiores extraoculares, músculos oblicuos superiores extraoculares o cualquier combinación de los mismos.

8. Un método para administrar una composición farmacéutica que comprende un vector de AAV a con uno o unos tejidos orbitales o uno o unos compartimentos extraoculares, caracterizado porque comprende inyectar el vector de AAV periocularmente, en donde el o los tejidos orbitales o el o los compartimentos extraoculares se selecciona del grupo que consiste en: tejido adiposo extraocular, músculo elevador

extraocular, músculos rectos laterales extraoculares, músculos rectos mediales extraoculares, músculos rectos superiores extraoculares, músculos rectos inferiores extraoculares, músculos oblicuos inferiores extraoculares, músculos oblicuos superiores extraoculares, nervio óptico, vasos sanguíneos, esclerótica, vaina dural, lámina cribrosa, párpado, glándula lacrimal, saco lacrimal, película lagrimal o cualquier combinación de los mismos.

9. El método de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque el o los tejidos orbitales o compartimentos extraoculares se seleccionan del grupo que consiste en: tejido adiposo extraocular, músculos rectos laterales extraoculares, músculos rectos mediales extraoculares, músculos rectos superiores extraoculares, músculos rectos inferiores extraoculares, músculos oblicuos inferiores extraoculares, músculos oblicuos superiores extraoculares o cualquier combinación de los mismos.

10. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, caracterizado porque el suministro o administración comprende un volumen de aproximadamente 0.1 mL a aproximadamente 10 mL de la composición farmacéutica por inyección periocular.

11. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, caracterizado porque el suministro o administración comprende un volumen de 0.1 mL a 1 mL de la

composición farmacéutica por inyección periocular.

5 **12.** El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque la administración comprende un volumen de 0.1 mL a 0.5 mL de la composición farmacéutica por inyección periocular.

13. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, caracterizado porque la administración comprende un volumen de 0.3 mL a 0.5 mL de la composición farmacéutica por inyección periocular.

10 **14.** El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-13, caracterizado porque al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100%
15 del vector de AAV entra en contacto con el tejido ocular o periocular.

15. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, caracterizado porque el vector de AAV transduce una célula ocular o periocular diana.

20 **16.** El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, caracterizado porque la eficiencia de transducción del vector de AAV es al menos 5% (por ejemplo, 5% a 95%, 10% a 95% o 25% a 95%) de una o más de las células oculares o periorbitales diana.

25 **17.** El método de conformidad con la reivindicación 15

o 16, caracterizado porque la célula ocular o periocular diana se selecciona del grupo que consiste en una célula de fibroblasto, un adipocito, un miofibroblasto, un miocito, una célula muscular, una célula epitelial, una célula neuroepitelial, un gliocito o cualquier combinación de los mismos.

18. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, caracterizado porque el vector de AAV comprende una cápside de un serotipo seleccionado del grupo que consiste en AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAVRh8, AAVrh9, AAV9, AAVrh10, AAV10, AAV11, AAV12 y una versión modificada de los mismos.

19. El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque el serotipo de la cápside es AAV8 o AAV9.

20. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, caracterizado porque el vector de AAV comprende una cápside, un genoma de vector y un casete de expresión.

21. El método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque el genoma del vector comprende una repetición terminal invertida (ITR).

22. El método de conformidad con la reivindicación 20 o 21, caracterizado porque el casete de expresión comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica para un agente terapéutico.

23. El método de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque el agente terapéutico comprende un anticuerpo.

5 **24.** El método de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado porque el anticuerpo comprende un anticuerpo anti-IGF-1R o un fragmento de unión a antígeno del mismo.

25. El método de conformidad con la reivindicación 23 o 24, caracterizado porque el anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en tocilizumab, teprotumumab, bevacizumab, 10 ranibizumab, faricima, infliximab, daclizumab, secukinumab o un fragmento de unión a antígeno de los mismos.

26. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23-25, caracterizado porque el anticuerpo es teprotumumab.

15 **27.** El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o 10-26, caracterizado porque la patología oftálmica es una enfermedad ocular o periocular.

28. El método de conformidad con la reivindicación 27, caracterizada porque la patología oftálmica se selecciona del grupo que consiste en Degeneración Macular Relacionada con la 20 Edad, Enfermedad de Behçet, Distrofia Cristalina de Bietti, Blefaritis, Blefaroespasmo, Coloboma, Condiciones Corneales, Retinopatía Diabética, Ojo Seco, Glaucoma, Hipertensión Intracraneal Idiopática, Edema Macular, Síndrome de 25 Histoplasmosis Ocular, Ojo Rosa, Retinitis Pigmentosa,

Retinoblastoma, Retinopatía del Prematuro, Enfermedad de Stargardt, Enfermedad Ocular Tiroidea, Síndrome de Usher, Uveítis, Cáncer Orbital o cualquier combinación de los mismos.

5 **29.** El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o 10-28, caracterizado porque la patología oftálmica es enfermedad ocular tiroidea.

30. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-29, caracterizado porque la administración es una dosis individual.

10 **31.** El método de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado porque la dosis individual se administra en un sitio de inyección individual.

32. El método de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado porque la dosis individual se administra en
15 múltiples sitios de inyección.

33. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-32, caracterizado porque la administración es de dosis múltiples.

34. El método de conformidad con la reivindicación 33,
20 caracterizado porque cada dosis de las múltiples dosis se administra en un sitio de inyección individual.

35. El método de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado porque cada dosis de las múltiples dosis se administra en diferentes sitios de inyección.

25 **36.** El método de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 1-35, caracterizado porque la administración es bilateral o unilateral.

5 **37.** El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque la administración comprende inyecciones bilaterales peribulbares.

10 **38.** Un método para tratar una enfermedad ocular tiroidea en un sujeto en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende un vector de AAV que comprende una
15 secuencia de ácido nucleico que codifica para un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, en donde la administración es una inyección peribulbar, en donde el anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo anti-IGF-
20 1R, un anticuerpo anti-IL-6, un anticuerpo anti-IL-6R, un anticuerpo anti-IL-11, un anticuerpo anti-IL-11R, un anticuerpo anti-FcRn, un anticuerpo anti-TSHR, o fragmentos de unión al antígeno del mismo.

25 **39.** El método de conformidad con la reivindicación 38, caracterizado porque la enfermedad ocular tiroidea se selecciona de Orbitopatía de Graves activa y Orbitopatía de Graves crónica.

40. El método de conformidad con la reivindicación 38 o 39, caracterizado porque la administración es una dosis
30 individual.

41. El método de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado porque la dosis individual se administra en un sitio de inyección individual.

42. El método de conformidad con la reivindicación 40,
5 caracterizado porque la dosis individual se administra en múltiples sitios de inyección.

43. El método de conformidad con la reivindicación 38 o 39, caracterizado porque la administración es de dosis múltiples.

10 **44.** El método de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque cada dosis de las múltiples dosis se administra en un sitio de inyección individual.

45. El método de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque cada dosis de las múltiples dosis se
15 administra en diferentes sitios de inyección.

46. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 38-45, caracterizado porque la administración es bilateral o unilateral.

47. El método de conformidad con cualquiera de las
20 reivindicaciones 38-46, caracterizado porque el anticuerpo es un anticuerpo anti-IGF-1R, opcionalmente, en donde el anticuerpo anti-IGF-1R o fragmento de unión a antígeno del mismo es teprotumumab.

48. El método de conformidad con cualquiera de las
25 reivindicaciones 38-47, caracterizado porque el anticuerpo

anti-IGF-1R o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL),

5 en donde que la VH comprende una región determinante de complementariedad (CDR) 1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH, en donde la CDR1 de VH se codifica por una secuencia de nucleótidos con al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de identidad con cualquiera de SEQ ID NO: 9 o 12; en donde la CDR2 de VH se
10 codifica por una secuencia de nucleótidos con al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de identidad con cualquiera de SEQ ID NO: 10, 13 o 15; y en donde la CDR3 de VH se codifica por una secuencia de nucleótidos con al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%,
15 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de identidad con cualquiera de SEQ ID NO: 11, 14 o 16;

en donde la VL comprende una región determinante de complementariedad (CDR) 1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL, en donde la CDR1 de VL se codifica por una secuencia de
20 nucleótidos con al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de identidad con SEQ ID NO: 17; en donde la CDR2 de VL se codifica por una secuencia de nucleótidos con al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de
25 identidad con cualquiera de SEQ ID NO: 18, 20 o 22; y en donde

la CDR3 de VL se codifica por una secuencia de nucleótidos con al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de identidad con cualquiera de SEQ ID NO: 19, 21 o 23.

5 **49.** El método de conformidad con la reivindicación 48, caracterizado porque la región variable de cadena pesada se codifica por una secuencia de nucleótidos con al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de identidad con cualquiera de SEQ ID NOs: 24-
10 26.

50. El método de conformidad con la reivindicación 48 o 49, caracterizado porque la región variable de cadena ligera se codifica por una secuencia de nucleótidos con al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%,
15 98%, 99% o 100% de identidad con cualquiera de SEQ ID NOs: 29-31.

51. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48-50, caracterizado porque el anticuerpo anti-IGF-1R comprende una cadena pesada y una cadena ligera,
20 en donde la cadena pesada se codifica por una secuencia de nucleótidos con al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de identidad con cualquiera de SEQ ID NOs: 40-42.

52. El método de conformidad con cualquiera de las
25 reivindicaciones 48-51, caracterizado porque la cadena ligera

se codifica por una secuencia de nucleótidos con al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de identidad con cualquiera de SEQ ID NOs: 46-48.

5 **53.** El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 38-46, caracterizado porque el anticuerpo es un anticuerpo anti-IL-6, opcionalmente, en donde el anticuerpo anti-IL-6 o fragmento de unión a antígeno del mismo es Tocilizumab, Siltuximab, Olokizumab, Clazakizumab, Sirukumab o
10 Levilimab.

54. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 38-46, caracterizado porque el anticuerpo es un anticuerpo anti-IL-6R, opcionalmente, en donde el anticuerpo anti-IL-6 o fragmento de unión a antígeno del mismo es
15 Sarilumab o Satralizumab.

55. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 38-46, caracterizado porque el anticuerpo es un anticuerpo anti-IL-11, opcionalmente, en donde el anticuerpo anti-IL-11 o fragmento de unión a antígeno del mismo es
20 9MW3811.

56. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 38-46, caracterizado porque el anticuerpo es un anticuerpo anti-IL-11-R, opcionalmente, en donde el anticuerpo anti-IL-11R o fragmento de unión a antígeno del
25 mismo es BI 765423 o LASN01.

57. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 38-46, caracterizado porque el anticuerpo es un anticuerpo anti-FcRn, opcionalmente, en donde el anticuerpo anti-FcRn o fragmento de unión a antígeno del mismo es Batoclimab, Efgartigimod, Rozanolixizumab, Nipocalimab, Orilanolimab o IMVT-1402.

58. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 38-46, caracterizado porque el anticuerpo es un anticuerpo anti-TSHR, opcionalmente, en donde el anticuerpo anti-TSHR o fragmento de unión a antígeno del mismo es K1-70.

59. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-52, caracterizado porque el vector de AAV comprende una secuencia de ácido nucleico con al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de identidad con SEQ ID NO: 53.

60. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 38-59, caracterizado porque el vector de AAV comprende un casete de expresión que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica para un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo unido operativamente a un promotor, en donde el anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo anti-IGF-1R, un anticuerpo anti-IL-6, un anticuerpo anti-IL-6R, un anticuerpo anti-IL-11, un anticuerpo anti-IL-11R, un anticuerpo anti-FcRn, un anticuerpo anti-TSHR o

fragmentos de unión al antígeno del mismo.

5 **61.** El método de conformidad con la reivindicación 60, caracterizado porque el promotor se selecciona del grupo que consiste en un potenciador temprano de CMV/promotor de β actina de pollo (CAG), CAG, CBA, smCBA, CMV, subunidad la del factor de elongación humano ($EF1\alpha$), $EF1\alpha$ con un potenciador de CMV, un promotor de CMV con un potenciador de CMV (CMVe/p), un promotor de CMV con un intrón de SV40 o un promotor específico de tejido.

10 **62.** El método de conformidad con la reivindicación 60 o 61, caracterizado porque el promotor es un promotor de CAG.

63. El método de conformidad con la reivindicación 60 o 61, caracterizado porque el promotor es un promotor de smCBA.

15 **64.** El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 60-63, caracterizado porque el casete de expresión comprende además un intrón.

20 **65.** El método de conformidad con la reivindicación 62, caracterizado porque el intrón se selecciona del grupo que consiste en un intrón SV40, un intrón MVM, un intrón CAG o un intrón de betaglobina humana.

66. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 38-63, caracterizado porque la secuencia de ácido nucleico que codifica para un anticuerpo anti-IGF-1R o un fragmento de unión a antígeno del mismo comprende además un
25 ácido nucleico que codifica para un péptido señal.

67. El método de conformidad con la reivindicación 66, caracterizado porque el péptido señal es un péptido señal de IL-2 o un péptido señal de IL-10.

5 **68.** El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 60-67, caracterizado porque el casete de expresión comprende además una secuencia de poli(A).

69. El método de conformidad con la reivindicación 68, caracterizado porque el poli(A) es un poli(A) sintético o un poli (A) de hormona de crecimiento bovino (BGH).

10 **70.** El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 38-69, caracterizado porque el vector de AAV comprende una cápside de un serotipo seleccionado del grupo que consiste en AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAVRh8, AAVrh9, AAV9, AAVrh10, AAV10, AAV11, AAV12 y una
15 versión modificada de los mismos.

71. El método de conformidad con la reivindicación 70, caracterizado porque el serotipo de la cápside es AAV8 o AAV9.

72. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 38-71, caracterizado porque el vector de AAV
20 comprende una cápside, un genoma de vector y un casete de expresión.

73. El método de conformidad con la reivindicación 72, caracterizado porque el genoma del vector comprende una repetición terminal invertida (ITR).

25 **74.** El método de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 1-73, caracterizado porque el vector de AAV es un AAV recombinante (rAAV) que comprende una cápside de AAV9 que encapsula un genoma de vector que comprende una secuencia codificante de ácido nucleico para un anticuerpo anti-IGF-1R o
5 un fragmento de unión a antígeno del mismo, opcionalmente teprotumumab, flanqueado por un par de repeticiones terminales invertidas (ITR).

75. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-74, caracterizado porque al sujeto se le
10 administra de aproximadamente $6E12$ a aproximadamente $2E13$ del genoma del vector (vg) por ojo, opcionalmente una administración unilateral o una administración bilateral.

76. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-52 o 70-75, caracterizado porque el vector
15 de AAV comprende la secuencia de nucleótidos con al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de identidad con SEQ ID NO: 142.

77. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 22-76, caracterizado porque la concentración
20 del agente terapéutico en el músculo ocular del sujeto es de al menos aproximadamente $18 \mu\text{g/mL}$ y/o la concentración en suero del agente terapéutico es menor que aproximadamente $6 \mu\text{g/mL}$.

78. El método de conformidad con la reivindicación 77, caracterizado porque la concentración del agente terapéutico
25 en el tejido ocular es de aproximadamente $18 \mu\text{g/mL}$ a $180 \mu\text{g/mL}$,

de aproximadamente 18 µg/mL a 100 µg/mL, de aproximadamente 18 µg/mL a 60 µg/mL, o de aproximadamente 18 µg/mL a 30 µg/mL.

5 **79.** Un método para expresar teprotumumab en el ojo de un sujeto caracterizado porque comprende administrar al sujeto un vector rAAV que comprende una cápside de AAV9 que encapsula un genoma de vector que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica para un anticuerpo de teprotumumab o un fragmento de unión a antígeno del mismo flanqueado por un par de repeticiones terminales invertidas (ITR), en donde la
10 administración es una inyección peribulbar, en donde la concentración de teprotumumab es al menos 18 µg/mL en tejido ocular, opcionalmente en donde el tejido ocular es músculo ocular.

15 **80.** El método de conformidad con la reivindicación 79, caracterizado porque el teprotumumab es menor que 6 µg/mL en suero del sujeto.

20 **81.** El método de conformidad con la reivindicación 79 u 80, caracterizado porque la concentración en el tejido ocular es de aproximadamente 18 µg/mL a 180 µg/mL, de aproximadamente 18 µg/mL a 100 µg/mL, de aproximadamente 18 µg/mL a 60 µg/mL, o de aproximadamente 18 µg/mL a 30 µg/mL.