

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Modificaciones Voluntarias)

1. Uso de una molécula de ácido ribonucleico de hebra doble (ARNhd) para la fabricación de un medicamento para tratar un evento de sangrado en un sujeto que tiene hemofilia sin inhibidores en un método que comprende:

administrar al sujeto una dosis fija de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 90 mg de una molécula de ARNhd que inhibe la expresión de un gen *Serpinc1*, en donde la molécula de ARNhd comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, la hebra antisentido comprende una región de complementariedad con un ARNm que codifica *Serpinc1* y comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de 5' - UUGAAGUAAAUGGUGUUAACCAG - 3' (SEC ID NO: 15), en donde sustancialmente todos los nucleótidos de la hebra sentido y sustancialmente todos los nucleótidos de la hebra antisentido son nucleótidos modificados, y en donde la hebra sentido está conjugada con un ligando unido al extremo 3'; y

administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un factor de reemplazo, en donde la cantidad eficaz del factor de reemplazo se reduce en comparación con la cantidad eficaz recomendada del factor de reemplazo.

2. Uso de una molécula de ácido ribonucleico de hebra doble (ARNhd) para la fabricación de un medicamento para tratar un evento de sangrado en un sujeto que tiene hemofilia con inhibidores en un método que comprende:

administrar al sujeto una dosis fija de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 90 mg de una molécula de ARNhd que inhibe la expresión de un gen *Serpinc1*, en donde la molécula de ARNhd comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, la hebra antisentido comprende una región de complementariedad con un ARNm que codifica *Serpinc1* y comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de 5' - UUGAAGUAAAUGGUGUUAACCAG - 3' (SEC ID NO: 15), en donde sustancialmente todos los nucleótidos de la hebra sentido y sustancialmente todos de los nucleótidos de la hebra antisentido son nucleótidos modificados, y en donde la hebra sentido está conjugada con un ligando unido en el extremo 3'; y

administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de derivación, en donde la cantidad eficaz del agente de derivación se reduce en comparación con la cantidad eficaz recomendada del agente de derivación.

3. Uso de una molécula de ácido ribonucleico de hebra doble (ARNhd) para la fabricación de un medicamento para tratar un evento de sangrado en un sujeto que tiene hemofilia sin inhibidores en un método que comprende:

administrar al sujeto una dosis fija de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 90 mg de una molécula de ARNhd que inhibe la expresión de un gen *Serpinc1*, en donde la molécula de ARNhd comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, la hebra

antisentido comprende una región de complementariedad con un ARNm que codifica Serpincl y comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de 5' - UUGAAGUAAAUGGUGUUAACCAG - 3' (SEC ID NO: 15), en donde sustancialmente todos los nucleótidos de la hebra sentido y sustancialmente todos los nucleótidos de la hebra antisentido son nucleótidos modificados, y en donde la hebra sentido está conjugada con un ligando unido al extremo 3'; y

administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un factor de reemplazo, en donde la cantidad eficaz del factor de reemplazo se reduce en comparación con la cantidad eficaz recomendada del factor de reemplazo.

4. Uso de una molécula de ácido ribonucleico de hebra doble (ARNhd) para la fabricación de un medicamento para tratar un evento de sangrado en un sujeto que tiene hemofilia con inhibidores en un método que comprende:

administrar al sujeto una dosis fija de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 90 mg de una molécula de ARNhd que inhibe la expresión de un gen Serpincl, en donde la molécula de ARNhd comprende una hebra sentido y una hebra antisentido, la hebra antisentido comprende una región de complementariedad con un ARNm que codifica Serpincl y comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de 5' - UUGAAGUAAAUGGUGUUAACCAG - 3' (SEC ID NO: 15), en donde sustancialmente todos los nucleótidos de la hebra sentido y sustancialmente todos los nucleótidos de la hebra antisentido son nucleótidos modificados, y en donde la hebra sentido está conjugada con un ligando unido al extremo 3' ; y

administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de reemplazo, en donde la cantidad eficaz del agente de reemplazo se reduce en comparación con la cantidad eficaz recomendada del agente de reemplazo.

5. El uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde la dosis fija de la molécula de ARNhd se administra al sujeto una vez al mes, una vez cada seis semanas, una vez cada 2 meses o trimestralmente.

6. El uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde la molécula de ARNhd se administra al sujeto en una dosis fija de aproximadamente 50 mg.

7. El uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde la molécula de ARNhd se administra al sujeto en una dosis fija de aproximadamente 80 mg.

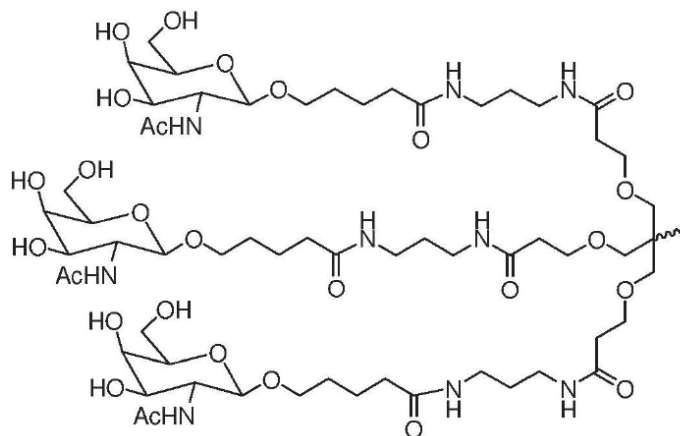
8. El uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde la molécula de ARNhd se administra al sujeto por vía subcutánea.

9. El uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, en donde el sujeto es un humano.

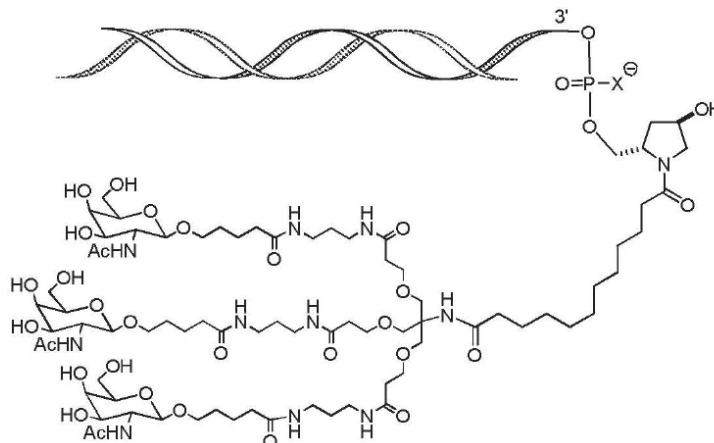
10. El uso de la Reivindicación 9, en donde la hemofilia es hemofilia A, hemofilia B o hemofilia C.
11. El uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, en donde todos los nucleótidos de la hebra sentido y todos los nucleótidos de la hebra antisentido son nucleótidos modificados.
12. El uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, en donde los nucleótidos modificados se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un nucleótido modificado con 2'-desoxi-2'-fluoro, un nucleótido modificado con 2'-desoxi, un nucleótido cerrado, un nucleótido abásico, un nucleótido modificado con 2'-amino, un nucleótido modificado con 2'-alquilo, un nucleótido morfolino, un fosforamidato y un nucleótido que comprende una base no natural.
13. El uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, en donde la región de complementariedad tiene al menos 17 nucleótidos de longitud.
14. El uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, en donde la región de complementariedad tiene entre 19 y 21 nucleótidos de longitud.
15. El uso de la Reivindicación 14, en donde la región de complementariedad tiene 19 nucleótidos de longitud.
16. El uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15, en donde cada hebra no tiene más de 30 nucleótidos de longitud.
17. El uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16, en donde cada una de la hebra sentido y la hebra antisentido tiene independientemente 19 a 25 nucleótidos de longitud.
18. El uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17, en donde cada una de la hebra sentido y la hebra antisentido tiene independientemente de 21 a 23 nucleótidos de longitud.
19. El uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 18, en donde la hebra sentido tiene 21 nucleótidos de longitud y la hebra antisentido tiene 23 nucleótidos de longitud.
20. El uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 19, en donde al menos una hebra comprende una sobreextensión 3' de al menos 1 nucleótido.
21. El uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 19, en donde al menos una hebra comprende una sobreextensión 3' de al menos 2 nucleótidos.
22. El uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 21, en donde el ligando es un derivado

de N-acetilgalactosamina (GalNAc).

23. El uso de la Reivindicación 22, en donde el ligando es



24. El uso de la Reivindicación 23, en donde la molécula de ARNhd se conjuga con el ligando como se muestra en el siguiente esquema:



y, en donde X es O o S.

25. El uso de la Reivindicación 24, en donde X es O.

26. El uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 25, en donde la región de complementariedad consiste en la secuencia de nucleótidos de 5'-UUGAAGUAAAUGGUGUUAACCAG-3' (SEC ID NO: 15).

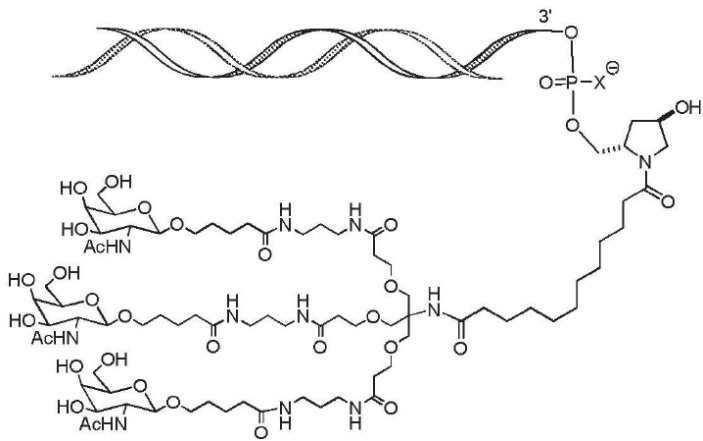
27. El uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 26, en donde la molécula de ARNhd comprende una hebra sentido que comprende la secuencia de nucleótidos de 5'-GGUUAACACCAUUUACUUCAA-3' (SEC ID NO: 16) y una hebra antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos de 5'-UUGAAGUAAAUGGUGUUAACCAG-3' (SEC ID NO: 15).

28. El uso de la Reivindicación 27, en donde la hebra sentido comprende 5'-GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfUfuAfcUfuCfaAf-3' (SEC ID NO: 13) y la hebra antisentido comprende 5'-usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg-3' (SEC ID NO: 14), en donde a, c, g, y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, C, G o U; Af, Cf, Gf o Uf son 2'-fluoro A, C,

G o U; y s es un enlace fosforotioato.

29. El uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 28, en donde la hebra sentido comprende 5'-GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf-3' (SEC ID NO: 13) y la hebra antisentido comprende 5'-usUfsgMaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg-3' (SEC ID NO: 14) en donde a, c, g y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, C, G y U, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf son 2'-fluoro A, C, G y U, respectivamente; y s es un enlace fosforotioato; y

en donde la hebra sentido está conjugada con el ligando como se muestra en el



siguiente esquema:
o S.

, en donde X es O

30. El uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 29, en donde la molécula de ARNhd se administra al sujeto como una composición farmacéutica.

31. El uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 30, en donde la administración del agente de ARNhd al sujeto reduce la actividad de Serpinc1 en aproximadamente un 75% o más.

32. El uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1, 3 y 5 a 31, en donde el factor de reemplazo es el Factor VIII.

33. El uso de la Reivindicación 32, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz del Factor VIII administrado al sujeto es menor que aproximadamente 200 UI/kg, o menor que aproximadamente 190 UI/kg, o menor que aproximadamente 180 UI/kg, o menor que aproximadamente 170 UI/kg, o menor que aproximadamente 160 UI/kg, o menor que aproximadamente 150 UI/kg, o menor que aproximadamente 140 UI/kg, o menor que aproximadamente 130 UI/kg, o menor que aproximadamente 120 UI/kg, o menor que aproximadamente 110 UI/kg, o menor que aproximadamente 100 UI/kg, o menor que aproximadamente 90 UI/kg, o menor que aproximadamente 80 UI/kg, o menor que aproximadamente 70 UI/kg, o menor que aproximadamente 60 UI/kg, o menor que aproximadamente 50 UI/kg, o menor que aproximadamente 40 UI/kg, o menor que aproximadamente 30 UI/kg, o menor que aproximadamente 20 UI/kg, o menor que aproximadamente 10 UI/kg.

34. El uso de la Reivindicación 32, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz de Factor VIII administrada al sujeto es de aproximadamente una a una y media veces y de aproximadamente cinco veces menor que la cantidad eficaz recomendada del Factor VIII.

35. El uso de la Reivindicación 34, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz de Factor VIII administrada al sujeto es una dosis de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 UI/kg.

36. El uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1, 3 y 5 a 31, en donde el factor de reemplazo es el Factor IX.

37. El uso de la Reivindicación 36, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz del Factor IX administrado al sujeto es menor que aproximadamente 200 UI/kg, o menor que aproximadamente 190 UI/kg, o menor que aproximadamente 180 UI/kg, o menor que aproximadamente 170 UI/kg, o menor que aproximadamente 160 UI/kg, o menor que aproximadamente 150 UI/kg, o menor que aproximadamente 140 UI/kg, o menor que aproximadamente 130 UI/kg, o menor que aproximadamente 120 UI/kg, o menor que aproximadamente 110 UI/kg, o menor que aproximadamente 100 UI/kg, o menor que aproximadamente 90 UI/kg, o menor que aproximadamente 80 UI/kg, o menor que aproximadamente 70 UI/kg, o menor que aproximadamente 60 UI/kg, o menor que aproximadamente 50 UI/kg, o menor que aproximadamente 40 UI/kg, o menor que aproximadamente 30 UI/kg, o menor que aproximadamente 20 UI/kg, o menor que aproximadamente 10 UI/kg .

38. El uso de la Reivindicación 36, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz de Factor IX administrada al sujeto es de aproximadamente dos veces a aproximadamente seis veces menor que la cantidad eficaz recomendada de Factor IX.

39. El uso de la Reivindicación 38, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz de Factor IX administrada al sujeto es una dosis de aproximadamente 20 a aproximadamente 30 UI/kg.

40. El uso de cualquiera de las Reivindicaciones 2 y 4 a 31, en donde el agente de derivación es un concentrado del complejo de protrombina activado (aPCC).

41. El uso de la Reivindicación 40, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz de aPCC administrada al sujeto es menor que aproximadamente 100 U/kg, o menor que aproximadamente 90 U/kg, o menor que aproximadamente 80 U/kg, o menor que aproximadamente 70 U/kg, o menor que aproximadamente 60 U/kg, o menor que aproximadamente 50 U/kg, o menor que aproximadamente 40 U/kg, o menor que aproximadamente 30 U/kg, o menor que aproximadamente 20 U/kg o menor que aproximadamente 10 U/kg.

42. El uso de la Reivindicación 40, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz de aPCC administrada al sujeto es de aproximadamente dos veces a aproximadamente tres veces menor que la cantidad eficaz recomendada de aPCC.

43. El uso de la Reivindicación 42, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz de aPCC administrada al sujeto es una dosis de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 U/kg.

44. El uso de cualquiera de las Reivindicaciones 2 y 4 a 31, en donde el agente de derivación es el Factor VIIa recombinante (rFVIIa).

45. El uso de la Reivindicación 44, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz de rFVIIa administrada al sujeto es menor que aproximadamente 120 µg/kg, o menor que aproximadamente 110 µg/kg, o menor que aproximadamente 100 µg/kg, o menor que aproximadamente 90 µg/kg, o menor que aproximadamente 80 µg/kg, o menor que aproximadamente 70 µg/kg, o menor que aproximadamente 60 µg/kg, o menor que aproximadamente 50 µg/kg, o menor que aproximadamente 40 µg/kg, o menor que aproximadamente 30 µg/kg, o menor que aproximadamente 20 µg/kg.

46. El uso de la Reivindicación 45, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz de rFVIIa administrada al sujeto es aproximadamente dos veces menor que la cantidad eficaz recomendada de rFVIIa.

47. El uso de la Reivindicación 46, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz de rFVIIa administrada al sujeto es una dosis de aproximadamente 45 µg/kg.

48. El uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 47, en donde el método comprende además medir los niveles de trombina en el sujeto.

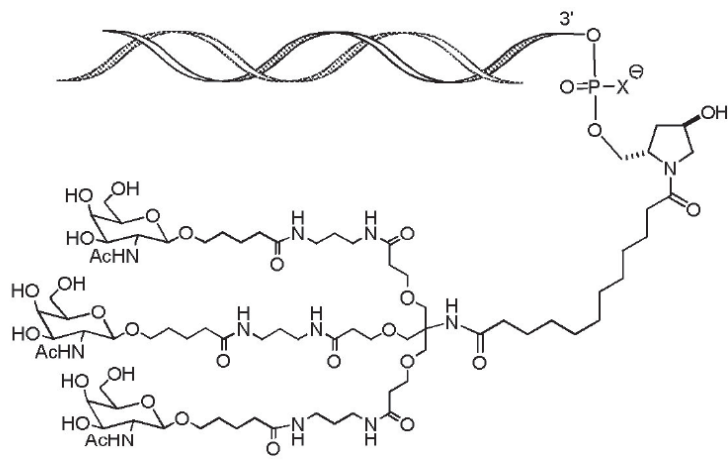
49. El uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 48, en donde el método comprende además medir los niveles del factor de reemplazo en el sujeto.

50. Uso de una molécula de ácido ribonucleico de hebra doble (ARNhd) para la fabricación de un medicamento para tratar un evento de sangrado en un sujeto humano que tiene hemofilia A o B sin inhibidores en un método que comprende:

administrar al sujeto por vía subcutánea una dosis fija de aproximadamente 80 mg de una molécula de ARNhd que inhibe la expresión de un gen *Serpinc1*, en donde la molécula de ARNhd tiene una hebra sentido y una antisentido,

en donde la hebra sentido tiene la secuencia de 5'-GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf-3' (SEC ID NO: 13) y la hebra antisentido tiene la secuencia de 5'-usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg-3' (SEC ID NO: 14), en donde a, c, g y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, C, G y U, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf son 2'-fluoro

A, C, G y U, respectivamente; y s es un enlace fosforotioato; y
en donde el extremo 3' de la hebra sentido está conjugado con el ligando como se muestra en el siguiente esquema:



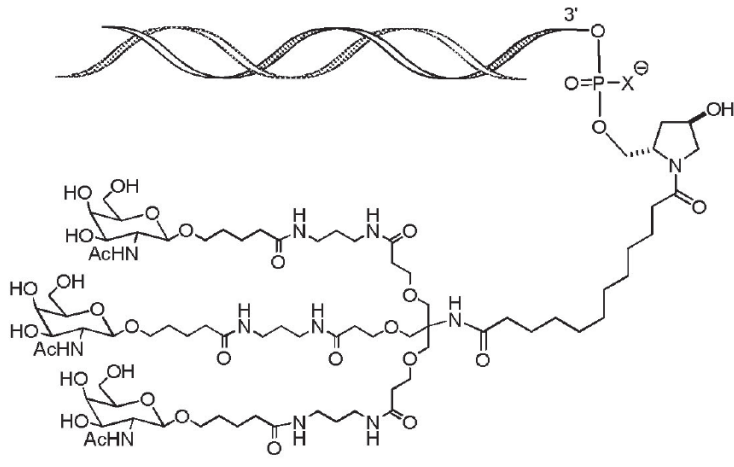
administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un factor de reemplazo, en donde la cantidad eficaz del factor de reemplazo se reduce en comparación con la cantidad eficaz recomendada del factor de reemplazo.

51. Uso de una molécula de ácido ribonucleico de hebra doble (ARNhd) para la fabricación de un medicamento para tratar un evento de sangrado en un sujeto humano que tiene hemofilia A o B con inhibidores en un método que comprende:

administrar al sujeto por vía subcutánea una dosis fija de aproximadamente 80 mg de una molécula de ARNhd que inhibe la expresión de un gen Serpinc1, en donde la molécula de ARNhd tiene una hebra sentido y una antisentido,

en donde la hebra sentido consiste en 5'-GfsGsUfuMaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf-3' (SEC ID NO: 13) y la hebra antisentido consiste en 5'-usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg-3' (SEC ID NO: 14), en donde a, c, g y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, C, G y U, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf son 2'-fluoro A, C, G y U, respectivamente; y s es un enlace fosforotioato; y

en donde el extremo 3' de la hebra sentido está conjugado con el ligando como se muestra en el siguiente esquema:



administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de derivación, en donde la cantidad eficaz del agente de derivación se reduce en comparación con la cantidad

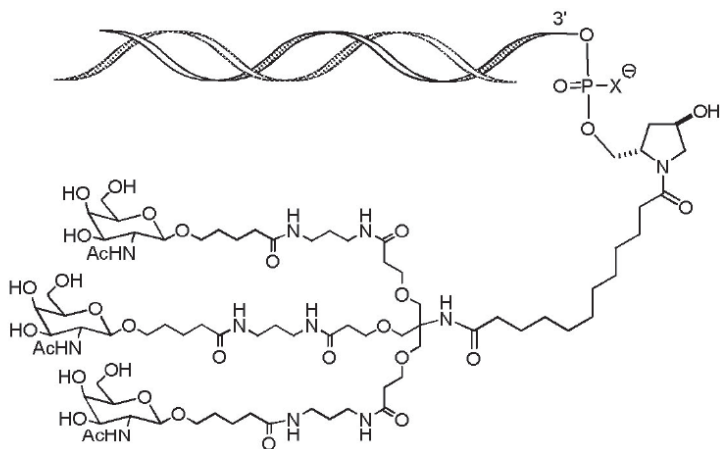
eficaz recomendada del agente de derivación.

52. El uso de la Reivindicación 50 o 51, en donde la dosis fija de la molécula de ARNhd se administra al sujeto una vez al mes.

53. Uso de una molécula de ácido ribonucleico de hebra doble (ARNhd) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico de un sujeto que tiene hemofilia A sin inhibidores,

en donde el medicamento se administra al sujeto en una dosis subcutánea de 80 mg de la molécula de ARNhd,

en donde la molécula de ARNhd comprende una hebra sentido, una hebra antisentido y un ligando, en donde la secuencia de la hebra sentido consiste en 5'-GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf-3' (SEC ID NO: 13) y la secuencia de la hebra antisentido consiste en 5'-usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg-3' (SEC ID NO: 14), en donde a, c, g y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, C, G y U, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf son 2'-fluoro A, C, G y U, respectivamente; y s es un enlace fosforotioato; y en donde el extremo 3' de la hebra sentido se conjuga con el ligando como se muestra en el siguiente esquema:



, en donde X es O, y

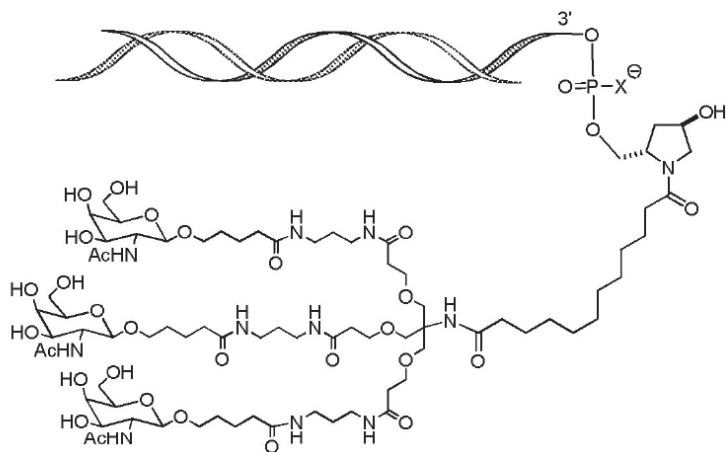
en donde el sujeto recibe tratamiento para un evento de sangrado con una cantidad eficaz de un factor de reemplazo, en donde el factor de reemplazo es el Factor VIII y se reduce una cantidad eficaz del factor de reemplazo para tratar el evento de sangrado en comparación con la cantidad eficaz recomendada del factor de reemplazo.

54. Uso de una molécula de ácido ribonucleico de hebra doble (ARNhd) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico de un sujeto que tiene hemofilia B sin inhibidores,

en donde el medicamento se administra al sujeto en una dosis subcutánea de 80 mg de la molécula de ARNhd,

en donde la molécula de ARNhd comprende una hebra sentido, una hebra antisentido y un ligando, en donde la secuencia de la hebra sentido consiste en 5'-GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf-3' (SEC ID NO: 13) y la secuencia de la hebra antisentido consiste en 5'-usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg-3' (SEC ID NO: 14),

en donde a, c, g y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, C, G y U, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf son 2'-fluoro A, C, G y U, respectivamente; y s es un enlace fosforotioato; y en donde el extremo 3' de la hebra sentido está conjugada con el ligando como se muestra en el siguiente esquema:



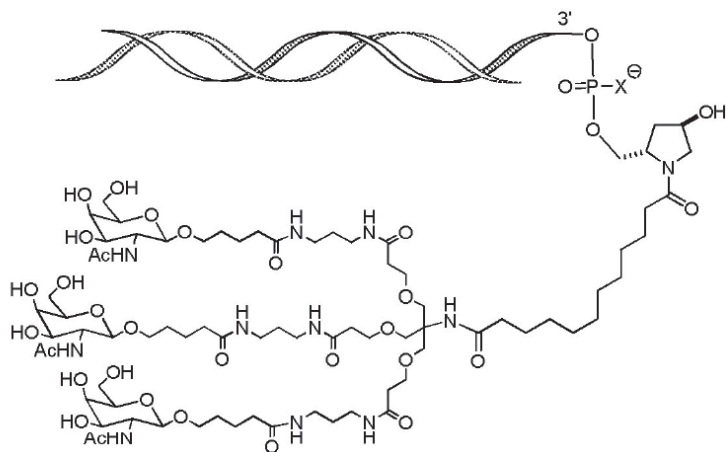
, en donde X es O, y

en donde el sujeto recibe tratamiento para un evento de sangrado con una cantidad eficaz de un factor de reemplazo, en donde el factor de reemplazo es el Factor IX y se reduce una cantidad eficaz del factor de reemplazo para tratar el evento de sangrado en comparación con la cantidad eficaz recomendada del factor de reemplazo.

55. Uso de una molécula de ácido ribonucleico de hebra doble (ARNhd) en la fabricación de un medicamento para tratar profilácticamente a un sujeto que tiene hemofilia A o B con inhibidores,

en donde el medicamento se administra al sujeto en una dosis subcutánea de 80 mg de la molécula de ARNhd,

en donde la molécula de ARNhd comprende una hebra sentido, una hebra antisentido y un ligando, en donde la secuencia de la hebra sentido consiste en 5'-GfsgsUfuAfaCfaCfCfAfuUfuAfcUfuCfaAf-3' (SEC ID NO: 13) y la secuencia de la hebra antisentido consiste en 5' -usUfsgAfaGfuAfaAfuggUfgUfuAfaCfcsasg-3' (SEC ID NO: 14), en donde a, c, g y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, C, G y U, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf son 2'-fluoro A, C, G y U, respectivamente; y s es un enlace fosforotioato; y en donde el extremo 3' de la hebra sentido está conjugado con el ligando como se muestra en el siguiente esquema:



, en donde X es O, y

en donde el sujeto recibe tratamiento para un evento de sangrado con una cantidad eficaz de un agente de derivación, en donde se reduce una cantidad eficaz del agente de derivación para tratar el evento de sangrado en comparación con la cantidad eficaz recomendada del agente de derivación.

56. El uso de la Reivindicación 55, en donde el agente de derivación es un concentrado del complejo de protrombina activado (aPCC) o un Factor VIIa recombinante (rFVIIa).

57. El uso de cualquiera de las Reivindicaciones 53 a 56, en donde la molécula de ARNhd se administra al sujeto mediante inyección subcutánea una vez al mes.

ANEXO EXPLICATIVO DE LAS MODIFICACIONES

- se elimina la antigua Reivindicación 56;
- se modifican las Reivindicaciones 1 a 50 y 52 , las cuales se redactan de formato de uso suizo, lo anterior encuentra soporte en las páginas 5 (líneas 11 a 13), 84 (líneas 3 a 22); 85 (líneas 19 a 20), 86 (líneas 1 a 13), 89 (línea 25) y 91 (línea 13) de la Descripción;
- se modifican las Reivindicaciones 51 y 53 a 55, las cuales se redactan en formato de uso suizo y en donde se especifica que la condición a tratar es Hemofilia A o B con o sin inhibidores y la dosis, respectivamente, lo anterior encuentra soporte en la página 5 (líneas 11 a 13) y página 6 (líneas 5 a 24) a 7 (Líneas 1 A 17), 14 a 19 de la Descripción;
- se adiciona la nueva Reivindicación 56, la cual encuentra soporte en las páginas 14 a 19 de la Descripción;
- se adiciona la nueva Reivindicación 57, la cual encuentra soporte en la página 197 (Líneas 9 a 18).