

C

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-050626- -00012-0000

Fecha: 2013-12-04 16:26:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 523 RESPUESTA Folios: 12 14

Señor Director  
**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**  
Superintendencia de Industria y Comercio  
E. S. D.

Trámite : 011  
Evento : 378  
Actuación : 523

Referencia : Expediente No. **11.050.626**  
Asunto : Solicitud de patente para: **EQUIPO (KIT) QUE  
COMPRENDE UN ANTICUERPO ANTI-CD4 HUMANIZADO  
Y METOTREXATO**  
Solicitante : **BIOTEST AG**  
Fecha de solicitud : 26 de abril de 2011

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **13235** notificado por fijación en lista el 30 de julio de 2013.

2. Mediante memorial del 18 de octubre de 2013 se solicitó oportunamente plazo para responder la acción oficial.

3. Mediante oficio No. **13235** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la excepción a la patentabilidad de las reivindicaciones 21-56, 78-82, 11-20, 58, 60 y 64, a que las reivindicaciones 59, 62, 63, 68-82, 57, 61 y 65 se refieren a un uso y por lo tanto no son patentables, a la claridad del título, a la claridad de las reivindicaciones 1-10, al soporte del capítulo descriptivo y al nivel inventivo de las reivindicaciones 1-10 en vista de los documentos D1: WO 2004083247 y D2: Journal of experimental medicine.

**"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"**

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA  
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com  
cavelier@cavelier.com

#### **4. Respuesta a las objeciones**

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

##### **4.1 Modificación de una solicitud en trámite**

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 20 reivindicaciones, junto con un nuevo título.

**4.1.1** El título se ha modificado de la siguiente manera:

#### **EQUIPO (KIT) QUE COMPRENDE UN ANTICUERPO ANTI-CD4 HUMANIZADO Y METOTREXATO**

**4.1.2** Se han introducido las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio:

En el nuevo pliego reivindicatorio las reivindicaciones originales 1, 3 a 9, 11, 21 a 42, 46, 49, 51 a 81 y 83 fueron eliminadas. El pliego reivindicatorio comprende dos reivindicaciones independientes separadas, la reivindicación 1 y la reivindicación 2, las cuales ambas se refieren al “equipo (kit) empacado”. El soporte para el término “empacado” se puede encontrar al final del párrafo en la página 16, líneas 14 a 19 de la descripción de la presente solicitud. Amablemente se solicita al Examinador tener en cuenta que la traducción del término “kit” en el capítulo descriptivo es “equipo”, sin embargo con el fin de que no haya confusiones, en el nuevo capítulo reivindicatorio se aclara que el término “equipo” es equivalente al término “kit”.

En la reivindicación 1 y 2 el agente capaz de activar las células T reguladoras CD4+CD25+ está definido como “anticuerpo anti-CD4 humanizado que comprende las

regiones determinantes de complementariedad de SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 6 (como se muestra en las Figuras 8 y 7, respectivamente) y un dominio constante IgG1". La materia está soportada por las reivindicaciones originales 7 a 9, párrafos 1 y 3 de la página 17 de la descripción, Figuras 7 y 8 y las leyendas correspondientes de la página 14, líneas 15 a 24.

Las nuevas reivindicaciones 1 y 2 también se refieren a "que además comprende la administración de una cantidad del anticuerpo anti-CD4 humanizado y 5 a 30 mg de metotrexato por mucho cada semana". En la nueva reivindicación 1 la cantidad de anticuerpo anti-CD4 humanizado es 0.2 a 10 mg o 20 a 80 mg basado en la reivindicación 11 y la página 26, último párrafo, mientras que en la nueva reivindicación 2 la cantidad de anticuerpo anti-CD4 humanizado es de 2 a 150 µg per kg o de 0.1 a 5 mg/m<sup>2</sup>. Esta modificación está basada en las divulgaciones de las reivindicaciones originales 43 y 46 y en la página 28, líneas 8 a 19 de la descripción.

Ambas reivindicaciones 1 y 2 definen 5 a 30 mg de metotrexato basado en las divulgaciones del último párrafo de la pág. 29 de la descripción. Adicionalmente estas reivindicaciones divulgan "por mucho cada semana" basado en la reivindicación original 51 y en la pág. 16, líneas 7 a 13 de la descripción.

Además las reivindicaciones 1 y 2 definen "en donde el anticuerpo anti-CD4 humanizado se debe administrar intramuscularmente, intravenosamente o subcutáneamente y el metotrexato se debe administrar oralmente, intramuscularmente, intravenosamente o subcutáneamente" basado en las divulgaciones de las reivindicaciones originales 4, 5, 29 y 30.

Las reivindicaciones originales 12 y 13, 44, 45, 47 y 48 fueron modificadas y reenumeradas. Particularmente, se modificó la referencia al "agente capaz de activar las células T reguladoras CD4+CD25+" y se modificaron para hacer referencia ahora al kit (equipo). Se agregó nueva reivindicación 10 basado en las divulgaciones del último párrafo de la página 16 de la descripción.

Los términos “adecuado” y “adecuada para proporcionar” fueron eliminados del pliego reivindicatorio. También se agregaron nuevas reivindicaciones 17, 19 y 20, que tienen soporte en la página 16 de la descripción, específicamente la nueva reivindicación 12 está basada en la pág. 16, líneas 14 a 19 y las nuevas reivindicaciones 14 y 15 están soportadas en la descripción en la pág. 16, líneas 4 a 6.

Es importante tener en cuenta que el “INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD” de su Despacho, establece que: “Cuando la descripción menciona además de los métodos de tratamiento, los elementos generales que conforman las composiciones tales como los excipientes y principios activos, aunque no describa una composición específica, entonces el examinador aceptará la modificación del capítulo reivindicatorio de método de tratamiento a composición”, “Si la descripción solo hace referencia a método de tratamiento y no menciona las composiciones ni los kits, el examinador no debe aceptar la modificación de las reivindicaciones de método de tratamiento a compuesto, composición ni kit por considerarse una ampliación de materia” y “Si la descripción y el capítulo reivindicatorio presentados inicialmente solo hacen referencia a un método de tratamiento y no mencionan composiciones ni kits que contengan los compuestos activos, y el capítulo reivindicatorio modificado menciona una combinación que involucra los fármacos administrados en el método de tratamiento, el examinador no aceptará estas nuevas reivindicaciones debido a que dicha combinación es todavía un método de tratamiento”.

Teniendo en cuenta lo anterior, la modificación del capítulo reivindicatorio de la presente solicitud de método de tratamiento a un kit sí puede ser aceptada ya que la descripción y el capítulo reivindicatorio presentados inicialmente si mencionaban el kit (equipo) que contiene los compuestos activos, por el cual el Examinador debe aceptar este tipo de modificación.

Por otro lado, el nuevo pliego reivindicatorio también cumple a cabalidad con las indicaciones del “INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD” de su Despacho, que establecen qué es un “kit” y como debe ser definido: “El kit-de-partes está conformado por preparaciones

combinadas de componentes individuales, donde tales componentes forman una unidad funcional (combinación verdadera) dirigida a un único propósito. Sin embargo, la sola asociación de componentes en sí no la convierte en una unidad funcional en la cual una interacción directa entre los componentes es necesaria para el propósito final. Por lo tanto, la solicitud de protección mediante patente de un kit-de-partes debe ser considerada cuando el centro de la invención es una combinación nueva de dos o más compuestos conocidos para una finalidad terapéutica específica y el producto será comercializado en forma de kit (denominado también como envase médico, estuche o empaque). Un kit o empaque médico puede estar conformado por:

- Una composición farmacéutica o medicamento A
- Una composición farmacéutica o medicamento B
- Forma de administración de cada composición farmacéutica o medicamento.
- Instrucciones para la administración de cada una de las composiciones farmacéuticas para conseguir un efecto deseado y la cantidad de la forma de dosificación a ser administrada en un tiempo determinado.
- Envase, recipiente o contenedor.”

De esta manera, teniendo en cuenta lo anterior el nuevo pliego reivindicatorio está claramente definido por las características técnicas esenciales de un kit (equipo). De acuerdo con las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio y las anteriores aclaraciones, todas las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio se ven superadas. En consecuencia, ya que se han superado las objeciones formuladas por su Despacho, respetuosamente se solicita aceptar este nuevo pliego reivindicatorio y considerarlo en el próximo análisis de patentabilidad.

**4.1.3** Respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con la objeción realizada por el Examinador por falta de soporte en la descripción de la presente invención. La descripción de la presente solicitud si divulga de manera suficientemente completa la presente invención para que la persona versada en la materia pueda reproducirla. El soporte se encuentra en las divulgaciones de las páginas 15 y 16. Los detalles de la estructura del anticuerpo se proporcionan en las págs. 17 a 19 y en los Ejemplos 1 y 2.

Especialmente, el Ejemplo 2 de la descripción de la presente solicitud enseña a la persona versada en la materia como utilizar el kit de la presente invención para lograr el efecto terapéutico de mejorar, prevenir o tratar la artritis reumatoide. Adicionalmente, desde la pág. 28, línea 20 hasta la pág. 30, línea 16 de la descripción se proporcionan más detalles de cómo la persona versada puede utilizar el kit de la invención.

#### **4.2 Argumentos a favor del nivel inventivo de la presente solicitud**

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

**Artículo 18.-** Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

Consecuentemente, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

La presente solicitud si tiene nivel inventivo

El examinador establece que las reivindicaciones originales 1 a 10 no tienen nivel inventivo en vista de los documentos D1 y D2. Como lo establece el Examinador, el documento D1 difiere de la presente invención ya que no describe el uso del anticuerpo anti-CD4 humanizado B-F5 (BT-061) junto con metotrexato.

En el Ejemplo 2, la presente solicitud registra que los inventores encontraron que el número de efectos adversos que se observan con la terapia de combinación de BT-061 con metotrexato es menor que el que se observa en los ensayos realizados utilizando solo el anticuerpo anti-CD4 humanizado del documento D1.

De esta manera el problema técnico objetivo se puede establecer así: como mejorar el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide utilizando el anticuerpo anti-CD4 humanizado B-F5, el cual es un anticuerpo capaz de activar las células T regulatorias CD4+CD25+.

La solución a este problema técnico objetivo es proporcionada por el kit de las reivindicaciones 1 y 2, que comprenden el anticuerpo anti-CD4 humanizado B-F5 y metotrexato. Esta solución al problema técnico objetivo no está enseñada o sugerida por las divulgaciones del documento D2, que se relaciona con tratamiento utilizando un anticuerpo diferente con un mecanismo de acción diferente.

Específicamente, el anticuerpo anti-CD4 de D1 se une con células que expresan CD4+ y el documento D1 enseña que actúa como un agonista (actúa para provocar una respuesta por la célula a la cual se une) y es capaz de activar células T regulatorias CD4+CD25+ (D1: página 6, párrafo 5). En el último párrafo de la página 6 del documento D1 se indica que era conocido en el estado del arte en el momento que las células T regulatorias CD4+CD25+ “cuando se activan [...] son capaces de suprimir ambos la activación y la proliferación de células T CD4 y CD8+” (D1:pág. 6, último párrafo, líneas 4 a 6).

Por el contrario el documento D2 con la combinación de un anticuerpo anti-TNF $\alpha$  (infliximab) y metotrexato. Los mecanismo de acción del anticuerpo anti-TNF $\alpha$  y del anticuerpo anti-CD4 humanizado del documento D1 son significativamente diferentes. Un anticuerpo anti-TNF $\alpha$  como el que se describe en el documento D2, se une a la citoquina pro- inflamatoria TNF $\alpha$  y actúa como un antagonista, es decir, logra el bloqueo de TNF $\alpha$ . Como una citoquina pro- inflamatoria TNF $\alpha$  tiene múltiples actividades en diferentes tipos de células.

El Resumen del documento D2 describe que el tratamiento con el anticuerpo anti-TNF $\alpha$  “restauró la capacidad” de las células T regulatorias para inhibir la producción de citoquinas y para transmitir un fenotipo supresivo a las células T “convencionales” y condujeron a un aumento significativo en el número de células T regulatorias en pacientes con artritis reumatoide. Sin embargo el documento D2 no enseñó ni demostró que el anticuerpo anti-TNF $\alpha$  activa las células T regulatorias CD4+CD25+. En otras palabras, el documento D2 no enseña ni sugiere que después del tratamiento con el anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , las células T regulatorias CD4+CD25+ están en un estado activado que les permite suprimir la proliferación y la activación de ambas células T CD4 y CD8+.

Adicionalmente, los autores notan que sus datos in vitro no les dan apoyo a un efecto directo de TNF $\alpha$  sobre células T regulatorias (D2: pág. 284, columna izquierda, primer párrafo, líneas 9 a 14 y columna derecha, segundo párrafo, líneas 12 y 13).

De esta manera no existe nada en el documento D2 para sugerir a la persona versada en la materia que el anticuerpo anti-CD4 humanizado se puede utilizar exitosamente en combinación con metotrexato en el tratamiento de artritis reumatoide, o de que la combinación reduciría el número de efectos adversos secundarios que se observan en pacientes tratados. Por ende la solución del problema técnico que se estableció arriba, no está enseñada en el documento D2. Lo anterior va de acuerdo con el “INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD” de su Despacho, el cual establece que cuando la solución del estado de la técnica no es la misma que la de la presente invención y en D2 no hay ninguna indicación para modificar la solución y luego combinarla con D1 para lograr la

invención reivindicada, entonces la invención no es obvia (pág. 70 del INSTRUCTIVO). Consecuentemente se puede concluir que la presente invención no es obvia en vista de las enseñanzas de D1 y D2 y por lo tanto la presente solicitud si tiene nivel inventivo.

#### **4.3 Conclusiones**

De acuerdo a todos los argumentos presentados, la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos exigidos en la Decisión 486 y las objeciones formuladas por el Examinador se ven superadas. Con respecto al nivel inventivo, consideramos que el Examinador está excluyendo el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma, adicionalmente teniendo en cuenta que el arte previo no divulga lo que el Examinador reclama. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo (menos efectos secundarios adversos).

5. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 13235, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

**6. Anexos**

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 20 reivindicaciones.

*LUZ CLEMENCIA SOBÍEZ*  
**LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**  
C.C. 35.456.344 de Usaquén  
T.P.A. No. 23.555

*260*  
COLO-05099-0841-004-2  
COLO-05099-0841-001-6  
FBJ\FBJ\ID-256306\WPCL5099  
No. M-2013-256306\FBJ

11

## REIVINDICACIONES

1. Un equipo (kit) empacado que comprende separadamente:

(a) un anticuerpo anti-CD4 humanizado que comprende las regiones determinantes de la complementariedad de SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 6, y un dominio constante IgG1; y

(b) metotrexato;

y que además comprende:

la administración de 0.2 a 10mg o 20 a 80 mg del anticuerpo anti-CD4 humanizado y 5 a 30 mg de metotrexato por mucho cada semana,

en donde el anticuerpo anti-CD4 humanizado se debe administrar intramuscularmente, intravenosamente o subcutáneamente y el metotrexato se debe administrar oralmente, intramuscularmente, intravenosamente o subcutáneamente.

2. Un equipo (kit) empacado que comprende separadamente:

(a) un anticuerpo anti-CD4 humanizado que comprende las regiones determinantes de la complementariedad de SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 6, y un dominio constante IgG1; y

(b) metotrexato;

y que además comprende:

la administración de 2 a 150  $\mu\text{g/kg}$  o de 0.1 a 5  $\text{mg/m}^2$  del anticuerpo anti-CD4 humanizado y 5 a 30 mg de metotrexato por mucho cada semana,

en donde el anticuerpo anti-CD4 humanizado se debe administrar intramuscularmente, intravenosamente o subcutáneamente y el metotrexato se debe administrar oralmente, intramuscularmente, intravenosamente o subcutáneamente.

11  
12

3. Un equipo (kit) de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el anticuerpo anti-CD4 humanizado se va a administrar en una dosis desde 0.2 mg a 5 mg.

4. Un equipo (kit) de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque el anticuerpo anti-CD4 humanizado se va a administrar en una dosis desde 0.5 mg a 3 mg.

5. Un equipo (kit) de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque la cantidad del anticuerpo anti-CD4 humanizado es desde 2 a 75 µg/kg.

6. Un equipo (kit) de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque la cantidad del anticuerpo anti-CD4 humanizado es desde 5 a 45 µg/kg.

7. Un equipo (kit) de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque la cantidad del anticuerpo anti-CD4 humanizado es desde 0.1 a 2.5 mg/m<sup>2</sup>.

8. Un equipo (kit) de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque la cantidad del anticuerpo anti-CD4 humanizado es desde 0.25 a 1.5 mg/m<sup>2</sup>.

9. Un equipo (kit) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el anticuerpo anti-CD4 humanizado tiene dominios V definidos por las siguientes secuencias de polipéptido:

- cadena H dominio V:

EEQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFSFSDCRMYWLRQAPGKGLEWIGVISVKSENYGAN  
YAESVRRFTISRDDSKNTVYQLQMNSLKTEDTAVYYCSASYRYDVGAWFAYWGQGTLTVTS  
S (SEQ ID NO: 1)

- cadena L dominio V:

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASKSVSTSGYSIIYWYQQKPGQPPLLIYLASILESG  
VPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQHSRELPTWTFGQGTKVEIK (SEQ ID  
NO: 2).

13 / 12

10. Un equipo (kit) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el anticuerpo anti-CD4 humanizado y/o metotrexato está en una forma lista para administración que no requiere dilución.

11. Un equipo (kit) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el anticuerpo anti-CD4 humanizado es para administración intravenosa y se proporciona en un volumen de dosis de 0.5 a 500 ml o en una forma para dilución del volumen de dosis de 0.5 a 500 ml.

12. Un equipo (kit) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque el anticuerpo anti-CD4 humanizado es proporcionado en un volumen de dosis de 0.5 a 1.5 ml.

13. Un equipo (kit) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque el anticuerpo anti-CD4 humanizado es proporcionado en un volumen de dosis de 15 a 25 ml.

14. Un equipo (kit) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque el anticuerpo anti-CD4 humanizado es para administración subcutánea o intramuscular y se proporciona en un volumen de dosis de 0.1 a 3 ml.

15. Un equipo (kit) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la dosis de metotrexato y/o el anticuerpo anti-CD4 humanizado es por semana, dos semanas o cuatro semanas.

16. Un equipo (kit) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende

una pluralidad de dosis separadas del anticuerpo anti-CD4 humanizado.

17. Un equipo (kit) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende una pluralidad de dosis separadas de metotrexato.

18. Un equipo (kit) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el anticuerpo anti-CD4 humanizado es para administración subcutánea o intramuscular.

19. Un equipo (kit) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el metotrexato es para administración oral.

20. Un equipo (kit) de acuerdo con la reivindicación 19 caracterizado porque el metotrexato es en forma de tableta.