

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente No. NC2018/0010039

Solicitud de Patente de Invención titulada: “COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN LÍPIDOS FISIOLÓGICAMENTE ACEPTABLES Y COMPUESTOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA BIODEGRADABLES FISIOLÓGICAMENTE ACEPTABLES PARA LA RECONSTRUCCIÓN DEL CUERPO Y MOLDEO DEL CUERPO”

Solicitante: PB&B SA.

Nuestra Ref.: P2017/200014A

RESPUESTA AL OFICIO No. 13027, NOTIFICADO EL 01 DE NOVIEMBRE DE
2018
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado en la solicitud inicial. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se incluyen las Reivindicaciones 2-19, que encuentran soporte en la página 8, línea 5, la página 10, línea 5 hasta la página 11, línea 5, la página 11, línea 20 hasta la página 12, línea 20, la página 12, línea 25 hasta la página 13, línea 15, la página 13, línea 20 a 25, y la página 14, línea 5 hasta la página 16, línea 5 del Capítulo Descriptivo.

Valga anotar que la modificación efectuada al Capítulo Reivindicatorio cumple a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que ésta de ninguna manera implica una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original.

2. a- El Examinador sugiere modificar el título ya que la referencia actual es muy general para la materia reclamada.

b- Siguiendo la amable sugerencia del Examinador, se modifica el título de la presente invención así:

“COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN LÍPIDOS FISIOLÓGICAMENTE
ACEPTABLES Y COMPUESTOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA
BIODEGRADABLES FISIOLÓGICAMENTE ACEPTABLES PARA LA
RECONSTRUCCIÓN DEL CUERPO Y MOLDEO DEL CUERPO”.

3. a- El Examinador eleva las siguientes objeciones al Capítulo Reivindicatorio:

- El Capítulo Reivindicatorio no es claro y carece de sustento en el Capítulo Descriptivo, dado que corresponde a una generalización de carácter especulativo con un elevado número de ingredientes, en especial en los “*lípidos fisiológicamente aceptables*” y los “*compuestos biodegradables de liberación controlada (CR)*”;
- La Reivindicación 1 se refiere a “*liberan lípidos metabólicos durante un periodo de tiempo retardado*” lo cual es un resultado a alcanzar y no se define la composición.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, que como lo indiqué en el numeral 1 del presente memorial, se incluyeron las Reivindicaciones 2 a 19 donde se especifica cada uno de los componentes de la invención. Particularmente, las Reivindicaciones 2 a 5 hacen referencia a los tiempos de liberación controlada de los lípidos metabólicos a través de los compuestos CR; en las Reivindicaciones 6 a 9 se describen los posibles ingredientes correspondientes al efector de crecimiento de células grasas; en las Reivindicaciones 10 a 12 se da claridad sobre el grupo de donde se selecciona el efector de crecimiento glandular; las Reivindicaciones 13 y 14 están dirigidas a aclarar los ácidos grasos que se usan específicamente en la invención; las Reivindicaciones 15 y 16 a los que usa como

compuestos CR; y las Reivindicaciones 17 a 19 están dirigidas a composiciones particulares de la presente invención.

Sin embargo y sin perjuicio de lo anterior, me permito resaltar que el inventor tiene derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste. Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. En este sentido no debería existir obligación alguna de limitar el alcance de la materia reclamada únicamente a, por ejemplo, la materia estrictamente ejemplificada, pues esta medida reduciría de manera injusta el concepto inventivo al que el inventor tiene derecho.

Asimismo, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención. Del mismo modo, me permito señalar que de acuerdo con el Manual Andino de Patentes (MAP) el propósito del Capítulo Descriptivo es asegurar que, por un lado la solicitud contenga la suficiente información técnica para que una persona medianamente versada en la materia pueda poner en práctica la invención, y por el otro que esta divulgación sea suficiente para conocer el aporte que se está haciendo a la tecnología¹. Por lo tanto, no es necesario ilustrar todas las modalidades reclamadas en las reivindicaciones.

De esta manera, para responder a la objeción de falta de claridad y sustento en el Capítulo Descriptivo me permito señalar que si bien no hay ejemplos particulares para todos los “lípidos fisiológicamente aceptables” y para todos los “compuestos biodegradables de liberación controlada (CR)” descritos en la Reivindicación 1, si están suficientemente soportados en las divulgaciones generales de modo ilustrativo como en los ejemplos 1 a 10 que mencionan realizaciones puntuales con algunos de los lípidos y algunos de los compuestos CR, puntualmente en los ejemplos se ilustran diferentes PLGA y diferentes combinaciones de PLGA – PEG en el caso de los compuestos CR; al menos 5 diferentes ácidos grasos (ácido decanoico, heptadecanoico, hexadecanoico, oleico y docosanoico) como lípidos fisiológicamente aceptables; al menos 4 diferentes efectores de crecimiento de

¹ Maunul Andino de Patentes. Secretaría General de la Comunidad Andina, ISBN-9978-43-855-6. 2004. Sección 3.3: suficiencia.

células grasas (insulina, FGF-1, betametasona y rosiglitazona) y al menos 3 diferentes factores de crecimiento glandular (estradiol, EGF-1, espirolactona).

Teniendo en cuenta que, no existe requerimiento legal alguno que determine que los ejemplos deban ilustrar todas y cada una de las modalidades que se encuentran dentro del alcance de la invención, el Capítulo Descriptivo proporciona la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva. Además, vale la pena recordar al Examinador que la función de los Ejemplos en el Capítulo Descriptivo es estrictamente ilustrativa y de ninguna manera puede considerarse como el único alcance reivindicable posible. En este caso, el Capítulo Descriptivo proporciona información suficiente para cumplir con estos requisitos, que ilustra cómo se pueden preparar algunas realizaciones de la invención, a partir de las cuales la persona medianamente versada en la materia entendería razonablemente cómo preparar otras realizaciones con diferentes lípidos fisiológicamente aceptables y usando cualquiera de los compuestos biodegradables CR, pues es de conocimiento general que existe un gran número de compuestos de CR de diferentes estructuras químicas y con diferentes propiedades de liberación que son fisiológicamente aceptables y adecuadas para controlar y retrasar la liberación de compuestos fisiológicamente aceptables como los lípidos metabólicos. Los libros de texto básicos sobre formulación farmacéutica y cosmética respaldan este conocimiento general común como se puede verificar en: “*Microspheres for Drug Delivery*”², “*Polymer-based microparticles in tissue engineering and regenerative medicine*”³, “*Therapeutic Strategies Based on Polymeric Microparticles*”⁴, “*Controlled Drug Release for Tissue Engineering*”⁵ o “*Polymeric nanoparticles and microparticles for the delivery of peptides, biologics, and soluble therapeutics*”⁶ por nombrar algunos documentos.

ii) Ahora bien, respecto a los “lípidos fisiológicamente aceptables” de la Reivindicación 1, es pertinente resaltar que estos son muy similares en su estructura química, por lo que la persona medianamente versada en la materia, que para este caso sería un farmacéutico o un químico medicinal, sería claro que los ácidos grasos que solo varían

² *Microspheres for Drug Delivery*, Kim and Pack, BioMEMS and Biomedical Nanotechnology, 2006, Volume I: Biological and Biomedical Nanotechnology, p. 19-50.

³ *Polymer-based microparticles in tissue engineering and regenerative medicine*, Oliveira MB, Mano JF, Biotechnol Prog. 2011, 27(4):897-912.

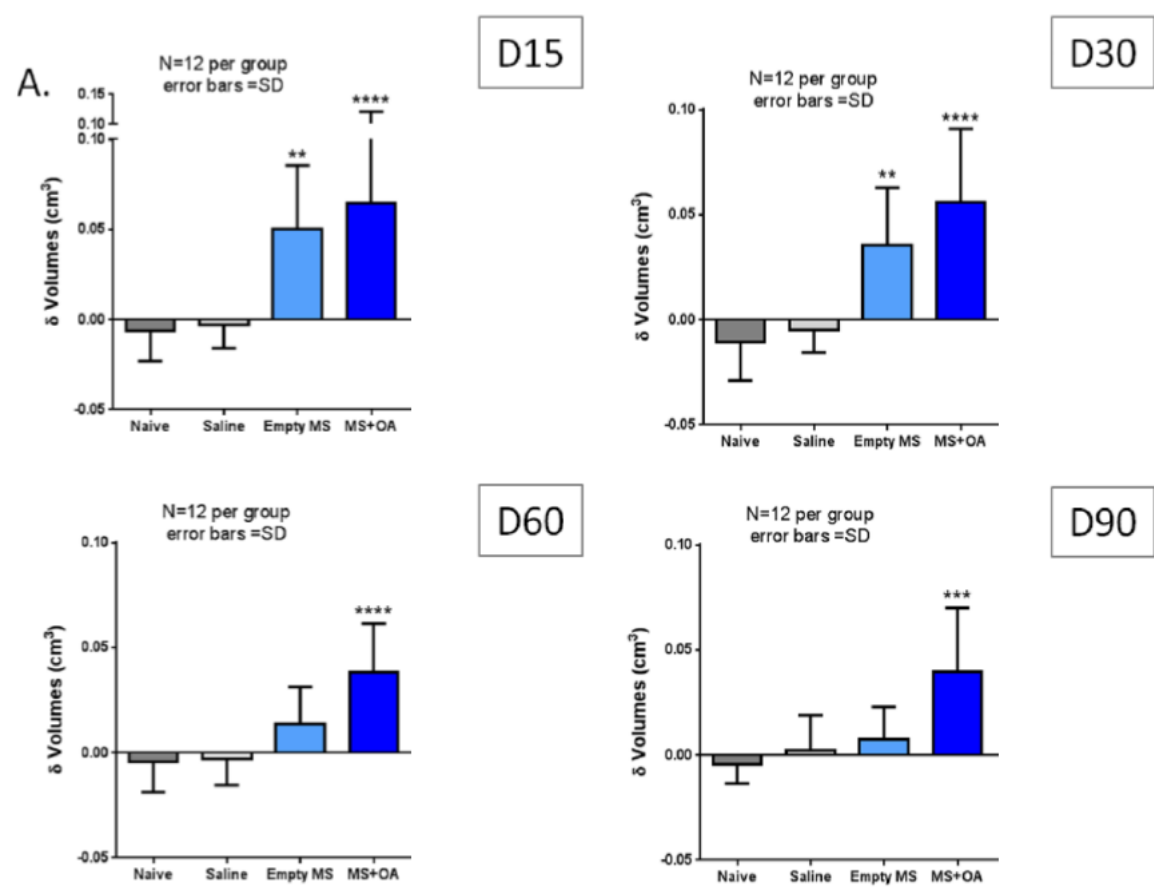
⁴ *Therapeutic Strategies Based on Polymeric Microparticles*, Vilos et al., Journal of Biomedicine and Biotechnology, 2012, Article ID 672760.

⁵ *Controlled Drug Release for Tissue Engineering*, Rambhia et al., 2015, J. Control Release., 219:119-128.

⁶ *Polymeric nanoparticles and microparticles for the delivery of peptides, biologics, and soluble therapeutics*, Robert F. Pagels, Robert K. Prud'homme, Journal of Controlled Release, Volume 219, 10 December 2015, Pages 519-535;

ligeramente en su estructura son metabolizados de manera similar por las células grasas y, por lo tanto, producen el mismo efecto técnico teniendo en cuenta que estos son resintetizados en triglicéridos y conformando el tejido adiposo que se encuentra al interior de cada célula el cual se almacena en forma de gotas de grasa lo que conduciría a un aumento de dichas células, en concordancia con el objetivo de la presente invención.

Adicionalmente, los inventores han conducido estudios comparativos adicionales con una composición representativa que comprende ácido oleico como lípido fisiológicamente aceptable y PLGA como compuesto CR (incluida en los ejemplos) los cuales mostraron un significativo incremento en el volumen del tejido graso y además durante un periodo de tiempo más largo siendo estable 2 y 3 meses después de la inyección como se representa en la Figura mostrada más abajo. Los estudios también confirman que el compuesto de liberación controlada no es responsable del aumento sostenido del volumen del tejido ya que por el contrario éste disminuye significativamente si se administran solos, lo que confirma que los ácidos grasos son responsables de la expansión sostenida del volumen del tejido graso.



Variabilidad del volumen de la almohadilla grasa inguinal durante los 3 meses posteriores a la inyección. D15: día 15; D30: 1 mes; D60: 2 meses; D90: 3 meses. MS: micropartícula de PLGA; MS+OA: micropartícula de PLGA cargada con ácido oleico.

En resumen, cualquier persona medianamente versada en la materia puede verificar positivamente la idoneidad de los ácidos grasos y los compuestos de CR reclamados en la Reivindicación 1 mediante pruebas y procedimientos adecuadamente especificados en el Capítulo Descriptivo y se dará cuenta que el efecto técnico es válido para todos los ácidos grasos y compuestos de liberación controlada.

iii) Respecto a la objeción de que la expresión “tiempo de liberación retardado” es un resultado a alcanzar y no se define la composición, me permito señalar una vez más que de acuerdo con las modificaciones realizadas al capítulo Reivindicatorio, estos tiempos se definen en las reivindicaciones 2-5 ya que como se demuestra en el Capítulo Descriptivo (página 8 línea 5) ya han sido estudiados y de igual manera se han corroborado como lo mencioné anteriormente y se muestra en la figura 1.

Sin embargo, me permito recordar que está claramente establecido en los Lineamientos Colombianos para el Examen y el Manual Andino de Patentes (MAP) que este tipo de lenguaje es aceptable solo si la invención es también definida por sus características estructurales^{7,8}, lo cual corresponde al caso de la presente invención donde se describen todas las características estructurales de la invención, siendo obvio para cualquier persona medianamente versada en la materia que al referirse a compuestos biodegradables de liberación controlada, estos son los responsables de una liberación retardada y sostenida en el tiempo.

iv) Por lo anterior, y teniendo en cuenta las modificaciones realizadas al capítulo Reivindicatorio, este cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486 y por tanto considero superadas las objeciones del Examinador en cuanto a claridad y falta de sustento en el Capítulo Descriptivo, pues para cualquier persona medianamente versada en la materia es claro a qué podría usar cualquiera de estos, y puede reproducir la invención aquí reclamada sin necesidad experimentación adicional excesiva.

4. a- El Examinador afirma que la patente US20090291066 (D1) afecta la novedad de la Reivindicación 1.

Particularmente, el Examinador afirma que D1 describe una composición que comprende ácido linoleico (Ejemplo 1, Tablas 1 y 2, pág. 5) y poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA)

⁷ Lineamientos colombianos para el examen. 2014, Sección 2.6.5.8

⁸ Manual Andino de Patentes. 2004. Sección 4.6.6.

(Ejemplo 1, Tablas 1 y 2, pág. 5), en donde la presencia de células no está reportada. Por lo tanto, D1 anticipa todas las características de la Reivindicación 1.

b- En respuesta a esta objeción, me permito manifestar que difiero de la afirmación del Examinador en cuanto a que D1 **no** divulga una composición que comprenda **todos** los elementos esenciales de la presente invención, es decir lípidos fisiológicamente aceptables y compuestos biodegradables de liberación controlada en la misma composición.

Particularmente, D1 hace referencia a una composición que contiene un agonista del receptor-gamma activado por proliferador de peroxisoma y un vehículo farmacéuticamente aceptable el cual, de acuerdo a algunos ejemplos, este puede ser de un polímero biodegradable como PLGA. Sin embargo, este arte previo corresponde a una divulgación general que no puede afectar la novedad de un compuesto específico o un subgrupo de compuestos específicos o particularmente una materia reclamada eventualmente incluida en la divulgación general tal y como se establece en la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (Guía de la SIC)⁹ y el MAP¹⁰. Así entonces, aunque D1 mencione de modo general algunos de los ingredientes de la presente invención en sus ejemplos, ninguna de las descripciones específicas de dicho documento proporciona una composición que comprenda tanto un lípido fisiológicamente aceptable como un compuesto CR como se menciona en la presente invención. Particularmente, el ejemplo 1 de D1 citado por el Examinador, describe varias composiciones de Rosiglitazona como agonista del receptor-gamma activado por proliferador de peroxisoma y en una modalidad solo refiere el ácido linoleico como solvente de Rosiglitazona y no como componente responsable de aumento del volumen como lo es en la presente invención; en otra modalidad diferente el vehículo es PLGA en micropartículas, sin embargo, los ingredientes esenciales de la presente invención no están juntos en una sola composición en D1.

De acuerdo con lo anterior, y con el fin de fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, me permito señalar que, de acuerdo al MAP, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención¹¹. Es más, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para

⁹ Lineamientos colombianos para el examen. 2004, sección 2.12.3.1

¹⁰ Manual Andino de Patentes. 2004. 9.4.4.

¹¹ Manual Andino de Patentes. 2004. Sección 9.4

que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención¹². En el presente caso, D1 no anticipa las características estructurales esenciales reclamadas en la presente invención por lo que resulta una composición nueva frente al arte previo citado.

En conclusión, y en virtud de lo señalado, queda en evidencia que lo solicitado cumple con el requisito de novedad.

5. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Recibo de pago por 9 reivindicaciones adicionales;
- Recibo de pago correspondiente a examen adicional.

¹² Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Una composición caracterizada porque comprende:
 - (i) lípidos fisiológicamente aceptables seleccionados del grupo que consiste en ácido pentanoico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido octanoico, ácido nonanoico, ácido undecanoico, ácido dodecanoico, ácido tridecanoico, ácido tetradecanoico, ácido pentadecanoico, ácido octadecanoico, ácido nonadecanoico, ácido eicosanoico, ácido heneicosanoico, ácido tricosanoico, ácido pentacosanoico, ácido hexacosanoico, ácido heptacosanoico, ácido octacosanoico, ácido nonacosanoico, ácido triacontanoico, ácido henatriacontanoico, ácido dotriacontanoico, ácido tritriacontanoico, ácido tetratriacontanoico, ácido pentatriacontanoico, ácido hexatriacontanoico, ácido miristoleico, ácido palmitoleico, ácido elaidico, ácido vaccénico, ácido linoleico y ácido linoelaídico; y
 - (ii) compuestos de liberación controlada (CR) biodegradables, fisiológicamente aceptables, seleccionados del grupo que consiste en: ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA), ácido poliláctico (PLA), policaprolactona (PCL), poloxámeros, co-polímeros de polietilenglicol (PEG)-PLGA, combinaciones de PEG y PLGA, combinaciones de PLA y PEG, PLA-PEG-PLA, combinaciones de PLGA y poloxámeros, dextrano, alginato y polimetacrilato, y combinaciones de PLA, PLGA y PEG-PLGA;en donde los lípidos están libres de células y los compuestos CR liberan los lípidos metabólicos durante un período de tiempo retardado bajo condiciones fisiológicas.
2. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde los compuestos CR liberan los lípidos metabólicos durante un periodo de tiempo retardado de 7 días a 12 meses.
3. La composición de acuerdo con la Reivindicación 2, en donde los compuestos CR liberan los lípidos metabólicos durante un periodo de tiempo retardado de 30 a 90 días.
4. La composición de acuerdo con la Reivindicación 2, en donde los compuestos CR liberan los lípidos metabólicos durante un periodo de tiempo retardado de 50 a 70 días.
5. La composición de acuerdo con la Reivindicación 2, en donde los compuestos CR liberan los lípidos metabólicos durante un periodo de tiempo retardado de 60 días.
6. La composición de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, que comprende además al menos un efector de crecimiento de células grasas seleccionado del grupo que consiste en:
 - a. insulina, proteínas de unión al factor de crecimiento de insulina 1 a 7 (IGFBP 1-7), factor de crecimiento de insulina 1 (IGF-1) y factor de crecimiento de insulina 2 (IGF-2);

- b. factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) seleccionados de FGF-1, FGF-2, FGF-10 y FGF-21;
 - c. glucocorticoides seleccionados del grupo que consiste en cortisol, cortisona, prednisona, prednisolona, triamcinolona, metilprednisolona, dexametasona y betametasona;
 - d. activadores de monofosfato de adenosina cíclico (AMPC);
 - e. agonistas del receptor γ -2 activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR γ 2);
 - f. Proteínas morfogénicas óseas (BMPs).
7. La composición de acuerdo con la Reivindicación 6, en la que:
el grupo (a) comprende insulina, factor de crecimiento de insulina 1 (IGF-1), factor de crecimiento de insulina 2 (IGF-2);
FGF se seleccionan entre FGF-1 y FGF-2;
los glucocorticoides se seleccionan entre aminofilina, pentoxifilina, teofilina, dexametasona y betametasona;
los activadores de AMPC corresponden a compuestos de la clase de tiazolidindiona;
los agonistas de PPAR γ 2 se seleccionan de pioglitazona, troglitazona e indometacina;
y
las BMP se seleccionan entre BMP-2, BMP-4, BMP-7 y BMP-9.
8. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, en la que:
el grupo (a) comprende insulina y factor de crecimiento de insulina 1 (IGF-1);
FGFs corresponden a FGF-1;
activadores de AMPC seleccionados del grupo que consiste en aminofilina, pentoxifilina, teofilina, isobutilmetilxantina (IBMX), forskolin y ácido deshidroabiético (DAA);
los agonistas de PPAR γ 2 se seleccionan de troglitazona y rosiglitazona; y
las BMP se seleccionan de BMP-2 y BMP4.
9. La composición de acuerdo con la Reivindicación 6, en la que el grupo (a) corresponde a insulina humana.
10. La composición de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, que comprende además al menos un efector de crecimiento glandular seleccionado del grupo que consiste en:
- a. estradiol y derivados de estradiol seleccionados del grupo que consiste en benzoato de estradiol, hemihidrato de estradiol, acetato de estradiol, cipionato de estradiol, valerato de estradiol, etinilestradiol y 17 β -estradiol;

- b. factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)-A, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)-C, factor de crecimiento transformante- α (TGF- α), epiregulina (EPR), betacelulina (todas las isoformas BTC neuregulina-1 (NRG1), Heregulina (HRG), factor de crecimiento de actividad inductora del receptor de acetilcolina (ARIA), factor de crecimiento glial (GGF), neuregulin-2 (NRG2), neuregulin-3 (NRG3), neuregulin-4 (NRG4), factor de crecimiento similar al EGF de unión a heparina (HB-EGF) y anfirregulina (AR); y
 - c. anti-andrógenos seleccionados del grupo que consiste en bicalutamida, nilutamida, espironolactona y flutamida.
11. La composición de acuerdo con la Reivindicación 10, en la que:
el grupo (a) comprende estradiol y cipionato de estradiol;
el grupo (b) corresponde al factor de crecimiento epidérmico humano (EGF); y
los anti-andrógenos se seleccionan de espironolactona y flutamida.
12. La composición de acuerdo con la Reivindicación 10, en la que el grupo (a) corresponde a 17 β -estradiol.
13. La composición de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, en la que el ácido graso se selecciona de ácido tridecanoico, ácido octadecanoico, ácido palmitoleico, ácido vaccénico y ácido linolénico.
14. La composición de acuerdo con la Reivindicación 13, en la que el ácido graso se selecciona de ácido octadecanoico y ácido palmitoleico.
15. La composición de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14, en la que los compuestos CR se seleccionan de PLGA y PLA.
16. La composición de acuerdo con la Reivindicación 15, en la que el compuesto CR corresponde a PLGA.
17. La composición de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16, que comprende:
- A) microesferas biodegradables de poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), ácido octadecanoico y/o ácido palmitoleico y opcionalmente vitamina E;
 - B) microesferas biodegradables de poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), ácido octadecanoico y/o ácido palmitoleico, insulina, FGF-1, rosiglitazona, betametasona y opcionalmente vitamina E;
 - C) microesferas biodegradables de poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), ácido octadecanoico y/o ácido palmitoleico, insulina, FGF-1, rosiglitazona,

betametasona, EGF-1, espironolactona, estradiol y opcionalmente vitamina E;
o

D) microesferas biodegradables de poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), ácido octadecanoico y / o ácido palmitoleico, insulina, FGF-1, rosiglitazona, betametasona, estradiol y opcionalmente vitamina E.

18. La composición de acuerdo con la Reivindicación 17, que comprende:

(A)

(i) microesferas biodegradables de PLGA con un peso molecular de 21,000 Da y una proporción de ácido láctico y ácido glicólico de aproximadamente 1: 1;

(ii) ácido octadecanoico y/o ácido palmitoleico; y

(iii) vitamina E;

(B)

(i) microesferas biodegradables de PLGA con un peso molecular de 21,000 Da y una proporción de ácido láctico y ácido glicólico de aproximadamente 1: 1;

(ii) ácido octadecanoico y/o ácido palmitoleico; y

(iii) insulina humana recombinante, FGF-1, rosiglitazona, betametasona y vitamina E;

(C)

(i) microesferas biodegradables de PLGA con un peso molecular de 21,000 Da y una proporción de ácido láctico y ácido glicólico de aproximadamente 1: 1;

(ii) ácido octadecanoico y/o ácido palmitoleico; y

(iii) insulina humana recombinante, FGF-1, rosiglitazona, betametasona, EGF-1, espironolactona, estradiol y vitamina E; o

(D)

(i) microesferas biodegradables de PLGA con un peso molecular de 21,000 Da y una proporción de ácido láctico y ácido glicólico de aproximadamente 1: 1;

(ii) ácido octadecanoico y/o ácido palmitoleico; y

(iii) insulina humana recombinante, FGF-1, rosiglitazona, betametasona, estradiol y vitamina E.

19. La composición de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 17 ó 18, en la que el ácido octadecanoico y / o el ácido palmitoleico está asociado con la albúmina.
