

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 45999

Ref. Expediente N° NC2018/0005920

Por la cual se otorga una Patente de Invención

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 8 de junio de 2018, con el N° NC2018/0005920, por REGENERON PHARMACEUTICALS INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA FABRICAR MICROPARTÍCULAS DE PROTEÍNA”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2016/067280 del 16 de diciembre de 2016.

SEGUNDO: Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 830 el 20 de junio de 2018 habiéndose presentado oposición por parte de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 15041, notificado el 30 de noviembre de 2020, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2018/0005920 el 26 de febrero de 2021, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 22 que reemplazan las originalmente presentadas. Posteriormente, mediante escrito radicado bajo el N° NC2021/0008177 el 23 de junio de 2021, el solicitante presentó las reivindicaciones 1 a 22 para que sean tenidas en cuenta al momento de realizar el examen definitivo de la solicitud. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina “*Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.*”

SEXTO: Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 22 incluidas en el radicado bajo el N° NC2021/0008177 el 23 de junio de 2021, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que refieren un método para fabricar un polvo

Resolución N° 45999

Ref. Expediente N° NC2018/0005920

farmacéutico de una proteína de fusión de receptor Fc trap VEGF y un polvo farmacéutico de una proteína de fusión de receptor Fc trap VEGF, que difiere del estado de la técnica más cercano, US20070298116, en que el método reclamado no incluye la etapa de secado adicional y el polvo obtenido comprende 50mg/ml de una proteína de fusión de receptor Fc trap VEGF caracterizado porque el estabilizante térmico y la proteína de fusión de receptor Fc se encuentran en una relación de masa de o entre 1:5 a 2:5, el cual además comprende monolaureato de polioxietilen sorbitan. Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencia el efecto de obtener un polvo farmacéutico de una proteína de fusión de receptor Fc trap VEGF estable a concentraciones altas, con velocidades de agregación menores a 5% por mes^{1/2}, con tamaños de partículas de diámetro menor que 10 µm y con un contenido de humedad entre 3% y 6%. Sumado a lo anterior, la materia reivindicada, es susceptible de aplicación industrial.

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 22 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

6.1 Análisis de la Oposición

Argumentaciones de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Solicita la sociedad opositora que se niegue el beneficio de patentabilidad a la solicitud colombiana NC2018/0005920 con base en los siguientes argumentos:

-En primer lugar, la solicitud carece de concisión ya que a las reivindicaciones del solicitante no definen específicamente las características técnicas del método para fabricar un polvo farmacéutico formulado, ya que la solicitud abarca términos amplios y que la materia se extiende hacia límites mayores a los evaluados y realmente determinados.

- Adicional a lo anterior, la solicitud en estudio tampoco cumple con el criterio de claridad por cuanto no se definen técnicamente los componentes del método ni una secuencia de pasos determinada. Las reivindicaciones caen dentro del campo de la especulación y no pueden ser consideradas claras y concisas mediante una definición técnica, sino mediante parámetros y variables del estado según se requiera a una condición final.

- La solicitud falla en cumplir con lo dispuesto por el Artículo 30 de la D. 486 que precisa lo siguiente: *“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción”*, falla en sustentar todas y cada una de las modalidades enseñadas por las reivindicaciones en la descripción debido a que en la misma no se divulgan todos los estabilizantes térmicos o las glicoproteínas reclamadas.

-Por otro lado, las reivindicaciones se refieren a estabilizantes térmicos que incluyen regiones funcionalmente diferentes que no se relacionan ni en su estructura ni en su función entre sí, tal como la sacarosa o trehalosa que son azúcares, o isoleucina, prolina que son aminoácidos.

Resolución N° 45999

Ref. Expediente N° NC2018/0005920

- La solicitud además incumple con el requisito de unidad de invención tal como lo determina el Art. 25 de la D. 486: “La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo.” En este sentido, la solicitud comprende diferentes categorías desligadas entre sí de las características esenciales, así como una cantidad no determinada de posibles invenciones al sumar a un método ya bastante amplio, diferentes procedimientos que implican componentes variados que incumplen con comprender funciones y estructuras similares a la aportada por la descripción de la presente solicitud. Así las cosas, la materia de las reivindicaciones y en general la solicitud en estudio no puede ser objeto de patente pues incumple las normas mínimas de presentación, como es la claridad, concisión, soporte, unidad de invención y no patentabilidad contraviniendo la Decisión 486.

- Adicionalmente la materia reclamada ya había sido incluida en el estado de la técnica y prueba de ello son los siguientes documentos publicados antes de la fecha de presentación de la solicitud en estudio:

- La Publicación Americana US2007/0298116A1, titulada “Amorphous, spray-dried powders having a reduced moisture content and a high long term stability” publicado por Karoline Bechtold-Peters [DE], Wolfgang Friess [DE], Stefanie Schuele [DE], Stefan Bassarab [DE], Patrick Garidel [DE] Torsten Schultz-Fademrecht [DE] con fecha 2007-12-27.
- La Patente americana US6284282 B1, titulada “Method of spray freeze drying proteins for pharmaceutical administration” publicada por Yuh-Fun Maa [US]Phuong-Anh Nguyen [US], con fecha 2001-09-04.
- La patente americana US6019968A, titulada “Dispersible antibody compositions and methods for their preparation and use” publicado por Robert M. Platz, John S. Patton, Linda C. Foster, Mohammed Eljamal, con fecha 2000-02-01.

La publicación americana US2007/0298116A1 (en adelante Bechtold-Peters *et al.*) objeta la novedad de la solicitud en trámite ya que describe polvos amorfos secados por pulverización que contienen una sustancia activa farmacéutica y un agente formador de matriz, preferiblemente un polímero, azúcar o alcohol de azúcar en una cantidad de aprox. 20% – 60 % (p/p) y los polvos tienen un contenido de humedad que es menor que 1,2 % (p/p), preferiblemente menor que 1 % (p/p), así como métodos para preparar dichos polvos. Este documento también revela composiciones en polvo que comprenden 70/25/5 hulG1/manitol/isoleucina formada por secado por pulverización de soluciones que corresponden a una relación másica de 5:1. 8:0.36, además la solución contiene un tampón de histidina/glicina.

El documento US6284282 B1 (en adelante Maa *et al.*) también anticipa el objeto de la solicitud dado que divulga el secado por pulverización y secado por congelación por pulverización de glicoproteínas (ejemplo 1) como rhMAb, denominadas “E25” o rhDNase. Las condiciones de secado por pulverización implican atomización y calentamiento (entrada 105°C, salida 50-55°C) y las muestras comprenden glicoproteína y manitol, trehalosa o sacarosa en proporciones de 80:20 (Tabla 3), por lo que la solicitud no cumple



Resolución N° 45999

Ref. Expediente N° NC2018/0005920

con el requisito de novedad pues las características estructurales de las formulaciones son iguales a las del documento de Maa *et al.*

El documento US6019968A, (en adelante Platz, *et al.*) objeta la novedad porque refiere composiciones de anticuerpos dispersables y métodos para preparar y usar dichas composiciones, divulgando un proceso de secado por pulverización que implica la atomización y calentamiento de una solución que contiene 3,5 mg de IgG (70%), 1mg de manitol (20%) en 1.0 mL de tampón de citrato (10%) 2mM, enseñando la misma realización con sacarosa o trehalosa.

- En cuanto al nivel inventivo, la presente solicitud no cumple dicho criterio porque el objeto de las reivindicaciones dependientes no parece contener ninguna característica adicional que implique un efecto sorprendente sobre el estado de la técnica citado. Por lo tanto, las razones son que las características adicionales de dichas reivindicaciones dependientes se conocen directamente de los documentos citados aquí, o son una combinación de características obvias para el experto en consideración de los documentos citados, o se refieren a modificaciones menores que se encuentran dentro de la normal práctica de la persona capacitada.

- En resumen, las características técnicas esenciales de la solicitud corresponden con las mismas determinadas por los documentos del estado de la técnica analizados, motivo por el cual no puede atribuirse novedad al método para fabricar un polvo farmacéutico formulado descrito, adicionalmente, al no presentar un efecto sorprendente resultante de dichas características estructurales, las reivindicaciones dependientes no aportan un carácter novedoso o inventivo a lo solicitado.

Respuesta del solicitante a argumentos de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

El solicitante manifiesta que se encuentra en desacuerdo con todas y cada una de las conclusiones de la sociedad opositora, precisando los siguientes argumentos:

-Con relación a las reivindicaciones, el solicitante expresa que la materia reclamada está totalmente soportada en la descripción. Menciona que la sociedad opositora afirma que el pliego utiliza términos imprecisos como por ejemplo “*donde el polvo formulado no está completamente seco*”, al respecto, refiere que esta expresión fue modificada indicando el porcentaje de agua del polvo farmacéutico. Además, el solicitante argumenta que la solicitud sí soporta los términos “*amortiguador*”, “*tensioactivo no iónico*” y “*polímero biodegradable*” en los párrafos [0048], [0051] y [0105] respectivamente, donde se presenta una definición y lista de ejemplares, por lo que dichos términos corresponden a una adecuada generalización y son ampliamente conocidos en el estado del arte. El solicitante también señala que la reivindicación independiente relacionada con el método para fabricar un polvo farmacéutico incluye todas las etapas y características técnicas esenciales para que una persona normalmente versada en la materia pueda llevar a cabo dicho método sin requerir ningún esfuerzo adicional a su conocimiento técnico, y que, cualquier otra característica corresponde a características opcionales que se refieren a



Resolución N° 45999

Ref. Expediente N° NC2018/0005920

modalidades específicas de la invención. Por lo tanto, considera que el pliego reivindicatorio es completamente claro y conciso.

-En cuanto a la descripción refiere que esta sustenta toda y cada una de las realizaciones de las reivindicaciones, puesto que incluye ejemplos, definiciones y listados de términos relacionados con la invención, como lo especifica el párrafo [0145], ejemplo 3, donde se demuestra la estabilidad de la formulación. Además, indica que la descripción define varias realizaciones específicas sustentadas y desarrolladas, de manera que un experto en la materia sería capaz de reproducirlas, por lo tanto, considera que las reivindicaciones están debidamente soportadas en la descripción.

-El solicitante manifiesta su desacuerdo con la afirmación de la sociedad opositora relacionada con la unidad de invención, puesto que las reivindicaciones se dirigen a un método para fabricar un polvo farmacéutico formulado, en el cual, la naturaleza de los estabilizadores térmicos no afecta a la unidad de la invención de esta solicitud, teniendo en cuenta que no existen tales categorías mencionadas por la sociedad opositora, sino que, por el contrario, toda la invención se encuentra directamente relacionada por el mismo concepto técnico inventivo.

-Respecto a la novedad y nivel inventivo el solicitante expresa que la materia de la solicitud no había sido divulgada ni sugerida por los documentos citados por la oposición.

(i) El documento D1 US2007/0298116 define que *"el polvo resultante debe ser secado posteriormente al vacío a una temperatura superior a 15 °C e inferior a 60 °C"*. Por el contrario, la presente invención define claramente que el polvo no es sujeto de secado secundario (o secado posterior). Adicionalmente, el documento D1 no describe que el polvo farmacéutico formulado debe tener una tasa de agregación inferior al 5% por mes^{1/2}, de manera que la invención es novedosa en vista de dicho documento.

(ii) El documento D2 US 6,284,282 menciona que el método de secado por aspersión es aplicado a todas las formulaciones de dicho documento, el cual es utilizado únicamente para compararlo con el secado por congelación para la rhDNasa pura y el anticuerpo anti-IgE puro, pues el objeto de la invención del documento US 6,284,282 es la liofilización por pulverización. Además, D2 no describe un método que produzca un *"polvo farmacéutico formulado con una tasa de agregación inferior al 5% por mes^{1/2}"* a diferencia de la presente invención.

(iii) El documento D3 US 6,019,968 no revela un polvo farmacéutico formulado con una tasa de agregación inferior al 5% por mes^{1/2} a diferencia de la invención de la presente solicitud, por lo que la invención es novedosa sobre dicho documento.

-Por otro lado, el solicitante indica que en cuanto al nivel inventivo, las reivindicaciones son inventivas ya que los documentos citados solos o en combinación no enseñan ni sugieren un polvo farmacéutico con una tasa de agregación inferior al 5% por mes^{1/2}, por lo que no abordan o reconocen el problema técnico del que trata la solicitud, relacionado con la agregación en el tiempo de las composiciones farmacéuticas.



Resolución N° 45999

Ref. Expediente N° NC2018/0005920

-Finalmente, el solicitante concluye que la materia que conforma la divulgación cumple los requisitos de patentabilidad establecidos por la legislación vigente, solicitando el beneficio de patente a la presente solicitud, anexando de igual manera un nuevo pliego reivindicatorio.

Respuesta de la Oficina

-Con relación a los aspectos de claridad, concisión y sustento de las reivindicaciones, esta Oficina manifiesta que el solicitante presento un nuevo capítulo reivindicatorio mediante escrito radicado bajo el N° NC2021/0008177 el 23 de junio de 2021, en el que se restringe el alcance de la solicitud, ya que el activo del polvo farmacéutico es una proteína de fusión de receptor Fc trap VEGF como el aflibercept, el estabilizante térmico es seleccionado de manitol, isoleucina, prolina y combinaciones de los mismos, el excipiente adicional es monolaureato de polioxietilen sorbitan, y el amortiguador es seleccionado de fosfato, histidina y acetato, los cuales se encuentran debidamente sustentados en la descripción (pág. 22, 23 y 53, párrafos [00048], [00051] y [000105]) y en las diferentes realizaciones de la solicitud (Tabla. 1 a 3) (Ej. 1 a 5). Además, se han retirado de las reivindicaciones expresiones imprecisas como *“donde el polvo formulado no está completamente seco”*. Adicionalmente, esta Oficina encuentra que el método para fabricar el polvo farmacéutico incluye etapas claramente definidas con sus parámetros o condiciones técnicas como la temperatura de entrada entre 100 a 130°C y la temperatura de salida no superior a 55°C, de modo que el capítulo reivindicatorio es claro, conciso y presenta el debido soporte para que una persona con conocimiento técnico en la materia pueda llevar a cabo el método de preparación y obtener así el polvo reclamado.

-Por otro lado, se aclara que las reivindicaciones sí presentan unidad de invención, pues aunque las estructuras químicas de los estabilizantes térmicos difieren, las diferentes realizaciones resuelven el mismo problema técnico objetivo y presentan características técnicas en común, como son la obtención de un polvo farmacéutico de una proteína de fusión de receptor Fc trap VEGF estable a concentraciones altas con velocidades de agregación inferiores al 5% por mes^{1/2}.

-En cuanto a la novedad y nivel inventivo del objeto de la solicitud, esta Oficina presenta las siguientes consideraciones sobre cada uno de los documentos citados por la sociedad opositora:

El documento US2007298116 se refiere a la preparación de polvos que contienen manitol y una proteína/péptido como un anticuerpo, mediante secado por pulverización y secado posterior (pág. 1, [párr. 0002]). Se aclara que este documento no afecta la novedad pues el polvo de la solicitud comprende una proteína de fusión de receptor Fc trap VEGF y un excipiente como monolaureato de polioxietilen sorbitan, los cuales no se encuentran divulgados explícitamente en el documento. Adicionalmente, el método de preparación incluye un secado adicional al vacío a una temperatura de 25-60°C, preferentemente de 30-60°C (pág. 2, párr. [0022]) para obtener un polvo con un contenido de humedad inferior al 1.2 % (p/p) (pág. 2, [0015]); este secado adicional no está contemplado en el método de la



Resolución N° 45999

Ref. Expediente N° NC2018/0005920

solicitud, por lo que el contenido de humedad del polvo farmacéutico de la solicitud (entre el 3 y 6%) difiere del divulgado en el documento US2007298116A1. Además, este documento tampoco precisa o sugiere de algún modo la obtención de un polvo farmacéutico con una tasa de agregación inferior al 5% por mes^{1/2}.

El documento US6284282 está dirigido a métodos y composiciones que comprenden formulaciones liofilizadas por pulverización de proteínas terapéuticas (pág. 14, col. 3, lín. 53 a 55). Aunque se describe un proceso de secado por pulverización como método comparativo del proceso de liofilización por pulverización (pág. 20, col. 15, Ej. 1), el polvo farmacéutico obtenido solo contiene rhDNase o rhMAb con manitol o trehalosa (pág. 23, col. 22, Tabla. 4), de manera que no comprende una proteína de fusión de receptor Fc trap VEGF, un estabilizante térmico y un excipiente como el monolaureato de polioxietilen sorbitan. Adicionalmente, solo se refieren los tamaños de partículas obtenidos con el proceso de secado por pulverización sin mencionar la velocidad de agregación de los polvos obtenidos.

El documento US6019968 tampoco afecta la novedad de la solicitud pues enseña composiciones de anticuerpos en polvo seco dispersables y un método de secado por aspersión (pág. 6, col. 1, lín. 15 a 20), donde la temperatura de entrada se encuentra entre 98 a 105°C y temperatura de salida está entre 64 y 67°C (pág. 11, col. 12, lín. 30 a 40), por lo tanto, el documento no enseña específicamente una composición que comprenda una proteína de fusión de receptor Fc trap VEGF, un estabilizante térmico y un excipiente como el monolaureato de polioxietilen sorbitan, así mismo, las condiciones operacionales del método de preparación del polvo difieren a las de la solicitud, y el documento no menciona o enseña de qué manera se pueden obtener polvos farmacéuticos con tasas de agregación inferiores al 5% por mes^{1/2}.

Teniendo en cuenta lo previamente descrito, esta Oficina manifiesta que el objeto reclamado en la solicitud es nuevo e inventivo, toda vez que los documentos citados no refieren un método para preparar por secado por aspersión, un polvo farmacéutico de una proteína de fusión de receptor Fc trap VEGF, que comprende un estabilizante térmico en una relación de masa entre 1:5 a 2:5 estabilizante/proteína con monolaureato de polioxietilen sorbitan a las condiciones operacionales reclamadas. Adicionalmente, el nuevo pliego reivindicatorio es inventivo pues ninguno de los documentos sugiere o evidencia el efecto técnico de obtener polvos farmacéuticos de una proteína de fusión de receptor Fc trap VEGF, estables a concentraciones altas con velocidades de agregación menores a 5% por mes^{1/2}.

SÉPTIMO: Que el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0005920 el 3 de julio de 2020, solicitó la modificación del título a: “MÉTODOS Y COMPOSICIONES PARA FABRICAR MICROPARTÍCULAS DE ANTICUERPOS O PROTEINAS DE FUSION TERAPÉUTICOS MÁS ESTABLES”, la cual no se acepta porque en las reivindicaciones 1 a 22 incluidas en el radicado bajo el N° NC2021/0008177 el 23 de junio de 2021, se restringió el alcance de la solicitud a micropartículas de proteínas de fusión de receptor Fc trap VEGF. Teniendo en cuenta lo anterior, el título quedará de la siguiente manera: “MÉTODOS Y COMPOSICIONES PARA FABRICAR MICROPARTÍCULAS ESTABLES DE PROTEINAS DE FUSION DE RECEPTOR FC TRAP VEGF”.

Resolución N° 45999

Ref. Expediente N° NC2018/0005920

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Declarar infundada la oposición presentada por LABORATORIOS LEGRAND S.A., de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente resolución.

ARTÍCULO SEGUNDO: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“MÉTODOS Y COMPOSICIONES PARA FABRICAR MICROPARTÍCULAS ESTABLES DE PROTEINAS DE FUSION DE RECEPTOR FC TRAP VEGF”

Clasificación IPC: A61K 9/16, A61K 38/17, A61K 9/50.

Reivindicaciones: 1 a 22 incluidas en el radicado bajo el N° NC2021/0008177 el 23 de junio de 2021, de acuerdo con el anexo 1.

Titular: REGENERON PHARMACEUTICALS INC.

Domicilio: 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

Inventores: Philip BRUDNICKI, Hunter CHEN.

Prioridad N°: 16/12/2015, US, 62/268,259.

Solicitud internacional N°: PCT/US2016/067280 **Fecha:** 16 de diciembre de 2016.

Vigente desde: 16 de diciembre de 2016 **Hasta:** 16 de diciembre de 2036.

ARTÍCULO TERCERO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTÍCULO CUARTO: Notificar el contenido de la presente resolución a REGENERON PHARMACEUTICALS INC., y en calidad de Opositor a LABORATORIOS LEGRAND S.A., advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de



Resolución N° 45999

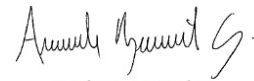
Ref. Expediente N° NC2018/0005920

Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 23 de julio de 2021

[ImageSuperintendenteSignature]



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZALEZ
Fecha: 2021.07.23
23:04:18 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.



Resolución N° 45999

Ref. Expediente N° NC2018/0005920

ANEXO 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Un método para fabricar un polvo farmacéutico formulado con 50 mg/ml de una proteína de fusión de receptor Fc, en donde dicho método comprende:

- a. atomizar una solución acuosa que comprende:
 - i. un estabilizante térmico seleccionado de manitol, isoleucina, prolina y combinaciones de los mismos, y una proteína de fusión de receptor Fc con una relación de masa de o entre 1:5 a 2:5 y
 - ii. 0,03 a 0,1% p/v de monolaurato de polioxietilensorbitán; en donde la atomización se produce mediante secado por aspersión de la solución acuosa a una temperatura de entrada entre 100 a 130°C y una temperatura de salida no superior a 55°C; y
- b. aplicar calor a dicha solución acuosa atomizada para formar dicho polvo farmacéutico formulado, en donde el calor es aplicado a la solución acuosa atomizada mediante secado por aspersión de manera que el polvo farmacéutico formulado resultante tenga un contenido de humedad de 3% a 6%;

en donde dicho polvo farmacéutico formulado no se somete a secado adicional y tiene una velocidad de agregación menor que 5% por mes ¹/₂, y en donde el polvo comprende partículas que tienen un diámetro menor que 10 µm, y en donde la proteína de fusión de receptor Fc es una proteína trap VEGF.

2. El método de la reivindicación 1, en donde dicho estabilizante térmico no tiene una masa molecular mayor a 200 g/mol.

3. El método de la reivindicación 1, en donde dicha solución acuosa comprende 2 – 200 mg/ml de la proteína de fusión de receptor Fc y 0,1 - 2% (p/v) de dicho estabilizante térmico.

4. El método de la reivindicación 3, en donde dicho estabilizante térmico comprende (i) manitol e (ii) isoleucina o prolina.

5. El método de la reivindicación 3, en donde dicha solución acuosa no comprende un amortiguador.

6. El método de la reivindicación 3, en donde dicha solución acuosa comprende 0,5 mM - 10 mM de un amortiguador seleccionado de fosfato, histidina y acetato.

7. El método de la reivindicación 3, en donde dicha solución acuosa comprende 0,01 - 0,2% (p/v) de un tensioactivo no iónico.

Resolución N° 45999

Ref. Expediente N° NC2018/0005920

8. El método de la reivindicación 1, que comprende además suspender dicho polvo farmacéutico formulado en una solución orgánica que comprende poliortoéster (POE); y secar por aspersión dicha suspensión para formar un polvo farmacéutico formulado recubierto, en donde dicho polvo farmacéutico formulado no se somete a un secado adicional antes de formar dicho polvo farmacéutico formulado recubierto.

9. Un método para fabricar un polvo farmacéutico formulado con 50 mg/ml de una proteína de fusión de receptor Fc, en donde dicho método comprende:

- a. atomizar una solución acuosa que comprende:
 - i. un estabilizante térmico seleccionado de manitol, isoleucina, prolina y combinaciones de los mismos, y dicha proteína de fusión de receptor Fc es aflibercept a una relación molar de menos de 300 moles de dicho estabilizador térmico por mol de aflibercept y
 - ii. 0,03 a 0,1% p/v de monolaurato de polioxietilensorbitán; en donde la atomización se produce a una temperatura de entrada superior a 120°C y una temperatura de salida no superior a 55°C; y
- b. aplicar calor a dicha solución acuosa atomizada para formar dicho polvo farmacéutico formulado, en donde el calor es aplicado a la solución acuosa atomizada de manera que el polvo farmacéutico formulado resultante tenga un contenido de humedad de 3% a 6%,

en donde dicho polvo farmacéutico formulado no se somete a secado adicional y tiene una velocidad de agregación menor que 5% por mes^{1/2}, y en donde el polvo comprende partículas que tienen un diámetro menor que 10 µm.

10. El método de la reivindicación 9, en donde dicho estabilizante térmico no comprende una molécula con una masa molecular mayor que 200 g/mol.

11. El método de la reivindicación 8, en donde dicha solución acuosa comprende 2 – 200 mg/ml de dicha proteína de fusión de receptor Fc y 0,1 - 2% (p/v) de dicho estabilizante térmico.

12. El método de la reivindicación 11, en donde dicho estabilizante térmico comprende (i) manitol y (ii) isoleucina o prolina.

13. El método de la reivindicación 11, en donde dicha solución acuosa no comprende un amortiguador.

14. El método de la reivindicación 11, en donde dicha solución acuosa comprende 0,5 mM - 10 mM de un amortiguador seleccionado de fosfato, histidina y acetato.

Resolución N° 45999

Ref. Expediente N° NC2018/0005920

15. El método de la reivindicación 11, en donde dicha solución acuosa comprende 0,01-0,2% (p/v) de un tensioactivo no iónico.

16. El método de la reivindicación 9, que comprende además suspender dicho polvo farmacéutico formulado en una solución orgánica que comprende poliortoéster (POE); y secar por aspersión dicha suspensión para formar un polvo farmacéutico formulado recubierto, en donde dicho polvo farmacéutico formulado no se somete a un secado adicional antes de formar dicho polvo farmacéutico formulado recubierto.

17. Un polvo farmacéutico formulado que comprende 60%-97% (p/p) de una proteína de fusión de receptor Fc y 3%-40% (p/p) de un estabilizante térmico seleccionado de manitol, isoleucina, prolina, sacarosa, trehalosa y combinaciones de los mismos, en donde dicho polvo farmacéutico formulado comprende 3% a 6% de agua, en donde dicho polvo farmacéutico formulado no es sujeto a secado secundario y tiene una velocidad de agregación menor que 5% por mes^{1/2}, y en donde el polvo comprende partículas que tienen un diámetro menor que 10 µm.

18. El polvo farmacéutico formulado de la reivindicación 17, que comprende además entre 0,5-10 mM de un amortiguador seleccionado de fosfato, histidina y acetato.

19. El polvo farmacéutico formulado de la reivindicación 17, en donde dicho estabilizante térmico comprende sacarosa o trehalosa.

20. El polvo farmacéutico formulado de la reivindicación 17, en donde dicho estabilizante térmico no tiene una masa molecular mayor que 200 g/mol.

21. El polvo farmacéutico formulado de la reivindicación 17, que comprende 71-75% (p/p) de proteína de fusión de receptor Fc, 14-15% (p/p) de manitol, 14-15% (p/p) de isoleucina o prolina, 2-2,5% (p/p) de amortiguador y 3-8% (p/p) de agua.

22. El polvo farmacéutico formulado de la reivindicación 17, que comprende además un recubrimiento de polímero, en donde el polímero es poliortoéster (POE).

