

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2018/0005920** solicitud de patente de invención a favor de **REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.** Título: **MÉTODOS Y COMPOSICIONES PARA FABRICAR MICROPARTÍCULAS ESTABLES DE PROTEINAS DE FUSION DE RECEPTOR FC TRAP VEGF**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 16907 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 20 de octubre de 2022.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente las objeciones de novedad de la presente solicitud, sino que además se establece de manera irrefutable la patentabilidad de la solicitud en estudio:

1. Capítulo Reivindicatorio

Me permito dirigir la atención del Señor Examinador en el hecho que el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial ha sido modificado de la siguiente manera:

- Se eliminaron las reivindicaciones 7, 15 y 28.
- En las reivindicaciones 1, 3, 8, 10 y 19 se reemplazó “la proteína de fusión de receptor Fc” por “la proteína trap VEGF”.
- En las reivindicaciones 1, 8 y 15 que definen y/o se refieren al método se incluyó:
 - El rango 50 mg/mL a 180 mg/mL de la cantidad de proteína trap VEGF.
 - Se limitó la concentración del tensioactivo iónico a 0,01-0,2 % (p/v) y se indicó que dicho tensioactivo se selecciona del grupo que consta de

- alquil poli(óxido de etileno), alquil poliglucósidos, octil glucósido, decil maltósido, alcoholes grasos, alcohol cetílico, alcohol oleílico, cocamida MEA, cocamida DEA, cocamida TEA, ésteres de polioxietilen sorbitán, polisorbato 20, polisorbato 28, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 65, polisorbato 80, polisorbato 81 y polisorbato 85; poloxámeros, poloxámero 188, poloxámero 407, polietilen-polipropilenglicol y polietilenglicol.
- Se aclaró que el calor suministrado es para “evaporar el agua” así como que las partículas son “esféricas”.
 - Se eliminó la información relacionada con la velocidad de agregación.
-
- En las reivindicaciones 2, 9, 18 y 22 se elimina la opción “no tiene mayor” por “tiene menor o igual”.
 - se ajustó la numeración y dependencias del todo el capítulo reivindicatorio.

Considero importante mencionar que las anteriores modificaciones cuentan con amplio sustento a lo largo de la memoria descriptiva de la solicitud y que las mismas no incurren en ampliación de la materia reclamada. Por lo tanto, el capítulo reivindicatorio modificado y adjunto al presente memorial cumple con los lineamientos establecidos por la Decisión Andina 486.

2. Claridad y concisión

Respecto a la falta de claridad y concisión del capítulo reivindicatorio argumentada por el señor examinador me permito llamar la atención en primer lugar a las modificaciones realizadas sobre el mismo en las cuales se definieron particularmente tanto la proteína como las características esenciales de las etapas del método reclamado con el ánimo de dar mayor claridad y permitir al versado en la materia distinguir de manera irrefutable el carácter novedoso de la presente invención frente al arte previo citado.

En particular, las reivindicaciones 1, 3, 8, 10, 15 y 19 se modificaron para hacer referencia a una proteína trap VEGF, que es la definición común que caracteriza a la proteína de fusión del receptor Fc reivindicada originalmente y al "anticuerpo" recientemente agregado, lo cual tiene soporte en la descripción, específicamente en los párrafos [0076], [0080], [0095]-[0096] y [0104] de la solicitud tal como fue presentada. Por lo anterior, es evidente que la modificación realizada define específicamente el tipo de proteína al que se hace referencia limitando las posibilidades de la proteína utilizada en la formulación y, por tanto, no sólo supera la falta de concisión alegada al considerar que abarcaba otro tipo de moléculas sino que queda demostrado que tales reivindicaciones que incluyen la proteína trap VEGF si cuentan con amplio y sólido sustento en la descripción donde cualquier persona versada en la materia entenderá a qué proteína hace referencia el método aquí reclamado.

Respecto a la objeción de “y una temperatura de salida no superior a 55 °C” de las reivindicaciones 1 y 9, me permito llamar la atención en las modificaciones realizadas donde se elimina dicha expresión y se incluye el rango “y una temperatura de salida que está por debajo del punto de ebullición de agua y por encima de la temperatura ambiente”.

En relación con la objeción sobre las reivindicaciones 2, 10, 20 y 24 que el señor examinador afirma que son redundantes dado que ya las reivindicaciones 1, 9, 17 y 23 definen los estabilizantes de los cuales se conoce que tienen una masa molecular no mayor de 200 g/mol, respetuosamente me permito indicar que aunque suene redundante dicha enseñanza que está incluida en las actuales reivindicaciones 2, 9, 18 y 22, esta corresponde a una realización particular de la invención que el solicitante está en su derecho de proteger y además el capítulo descriptivo enseña que dicho estabilizante también puede tener una masa molecular que puede ser mayor a 200 g/mol (párrafos [0060]-[0061]) Por lo anterior, si resulta adecuado reivindicar la realización en particular.

Respecto a la falta de claridad de las reivindicaciones 17, 23 y 29 debido a que reclaman el producto "un polvo farmacéutico" que está caracterizado no solo por algunos de sus componentes sino que además incluye etapas del proceso de obtención y esto no debería estar combinado porque las características del proceso no son parte de las características del producto, respetuosamente me permito manifestar mi discrepancia frente a ese argumento ya que por el contrario, una reivindicación que incluye un producto que es obtenido por un proceso y que ambos son nuevos si requiere incluir ambas características en la descripción del producto porque si no, no sería una definición detallada del producto obtenido por el proceso reivindicado en lo absoluto. Por lo tanto, las actuales reivindicaciones 15, 21 y 29 son completamente claras y el versado en la materia entendería de manera clara y suficiente las enseñanzas del producto obtenido y el proceso que permite obtenerlo.

Ahora bien, respecto a la objeción de falta de concisión de las reivindicaciones 5, 13 y 26 que indican que la formulación no contiene amortiguador y el señor examinador indica que tanto en otras reivindicaciones como en el capítulo descriptivo un componente amortiguador si hace parte del polvo farmacéutico, respetuosamente me permito señalar que hay una lectura deficiente de la memoria descriptiva y que adicional a tener formulaciones con un componente amortiguador, también hay realizaciones de esta formulación que no lo incluyen en absoluto como se describe por ejemplo en el párrafo [0124] de la solicitud y que establece que “En una realización, la materia prima en cuestión no contiene un amortiguador. Aquí, la materia prima es amortiguada por la propia proteína en cuestión y el agua”. Por lo anterior, me resulta pertinente recordarle al señor examinador que el solicitante está en todo su derecho de reclamar el concepto inventivo desarrollado e investigado en su totalidad y que puede reclamar las realizaciones que considere convenientes para proteger su trabajo investigativo sin limitarse a sólo 1 de ellas, y más aún cuando se encuentran enseñadas en la memoria descriptiva.

De acuerdo con los anteriores argumentos y las modificaciones realizadas, considero que las objeciones de claridad y concisión quedan superadas y por lo tanto solicito amablemente que las mismas sean retiradas. Del mismo modo, respecto a la objeción sobre la descripción me permito indicar que, de acuerdo con las modificaciones y los argumentos expuestos hasta aquí en el presente memorial, el capítulo descriptivo si divulga la invención de manera suficientemente clara y completa y por lo tanto la objeción se considera superada.

3. Nivel inventivo

El señor examinador sostiene que las reivindicaciones 1 a 32 no cumplen con el requisito de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas combinadas del documento US20070298116 (D1) y del documento Gikanga, B., at al. 2015 (D2). Indica además, que D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano ya que divulga ya que divulga métodos de preparación de polvos amorfos secados por aspersión de péptido o proteína, donde dicho polipéptido o proteína es un factor de crecimiento, una enzima o un anticuerpo (pág. 18, reiv. 30); si es inmunoglobulina humana IgG1 puede contener desde 60% p/p (pág. 16, ejemplo 3) hasta 100% p/p (pág. 16, ejemplo 6). Dicho método comprende: atomizar la solución acuosa (pág. 9, párr. [0084]) que comprende un estabilizante como el manitol en una concentración de preferiblemente del 25% -60% o isoleucina en una concentración de 1 % -19.99 % (pág. 9, párr. [0079]), un péptido o proteína que puede ser inmunoglobulina IgG1 humana entre 30 % a 100 % p/p (pág. 16, ejemplos 1 a 6) y Tween 20 entre 0.01-0.1% p/p (pág. 5, párr. [0057]); donde los excipientes tienen un efecto estabilizador de la sustancia activa que permiten temperaturas de secado por aspersión más altas (pág. 4, párr. [0049]), preferiblemente por debajo de 105/60°C temperaturas de entrada/salida (pág. 2, párr. [0022]). Además, revela la etapa de esta aplicación de calor es decir, después del secado por aspersión se obtiene una formulación con una humedad entre 5,4% (pág. 16, ejemplo 3), hasta un 9,1% (pág. 17, ejemplo 6); adicionalmente, el polvo presenta un contenido de sustancia activa agregada de menos de 3.5% preferiblemente menos del 3% basado en el contenido total de sustancia activa (pág. 2, párr. [0020]) y un tamaño de partícula de 1-10 μm (pág. 1, párr. [0005]), preferiblemente entre 0.5-7.5 μm .

Asimismo, revela que el método provee polvos amorfos que presentan propiedades mejoradas en cuanto a humedad residual, propiedades de flujo, dispersabilidad, tiempo de vida media y estabilidad; conservando la actividad de la proteína/péptido durante el almacenamiento y durante el proceso en las formulaciones (pág.2 [0023]). Aduce que la diferencia entre la invención definida en las reivindicaciones 1 y 9, y el método divulgado en D1, consiste en que este último no incluye una etapa de secado adicional y que no hay evidencia de que esto resulte en un efecto técnico diferente a lo que ya proporciona D1 por lo que define el problema técnico así: ¿Cómo modificar el método conocido en D1 con el fin de proporcionar otro método alternativo, sin aplicar un secado adicional? y además indica que el no incluir un secado adicional para lograr un porcentaje del anticuerpo después del secado por aspersión menor que 5%, ya está divulgado en D2 que se refiere a métodos para

fabricar mediante secado por aspersión anticuerpos monoclonales de alta concentración, que sin someterlos a un secado secundario presentan un porcentaje de agregación menor del 5% al mes, 2 meses y 3 meses (Pág. 68 Figura 4a).

En respuesta a dicha objeción, respetuosamente me permito señalar que contrario a los señalamientos expuestos en el Oficio No. 16907, la presente invención cumple con los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina basada en los siguientes argumentos:

i) En primer lugar me permito llamar la atención del señor examinador en la modificación realizada al capítulo reivindicatorio en la que se definieron aún más y específicamente las etapas esenciales del método de fabricación del polvo farmacéutico formulado aquí reclamado y las características de las proteínas en particular que contiene con el ánimo de dar mayor claridad y permitir al versado en la materia distinguir de manera irrefutable el carácter novedoso de la presente invención frente al arte previo citado.

ii) Ahora bien, conforme a las modificaciones mencionadas anteriormente, me permito señalar que queda claramente demostrado que la presente invención se refiere específicamente a unas composiciones y métodos para elaborar formulaciones de proteína terapéutica del grupo proteína trap VEGF para que se mantengan estables y activas biológicamente a temperaturas ambiente y fisiológicas durante un período de tiempo prolongado. La composición está definida para cada uno de sus componentes, así como las proporciones de los mismos. El método utilizado en particular utiliza el sacado por aspersión de una solución acuosa que contiene un estabilizante térmico y la proteína con una relación de masa de o entre 1:5-2:5. Las condiciones particulares también se encuentran descritas como lo son la temperatura de entrada de 100 °C a 130 °C y la temperatura de salida que está por debajo del punto de ebullición de agua y por encima de la temperatura ambiente.

iii) Como bien lo describe el señor examinador, D1 divulga métodos de preparación de polvos amorfos secados por aspersión de péptido o proteína, donde dicho polipéptido o proteína es un factor de crecimiento, una enzima o un anticuerpo. Sin embargo, **D1 no hace referencia en ninguna parte a las proteínas trap VEGF como por ejemplo Aflibercept**, las cuales presentan unas características particulares en su estructura y por lo tanto para obtener formulaciones estables de estas, se requiere de un esfuerzo investigativo riguroso y amplio que cualquier persona versada en la materia estaría en la capacidad de reconocer y entender. Por ejemplo, el capítulo descriptivo de la presente invención enseña que las moléculas trap se N-glicosilan como muchas otras glicoproteínas, pero particularmente para estas proteínas el nivel relativo de contribución de la glicosilación a la masa de la molécula es mayor comparado con un anticuerpo.

Esta diferencia en la glicosilación relativa de diferentes proteínas puede afectar la relación óptima del estabilizante térmico y la proteína en el polvo farmacéutico formulado objeto (párrafo [00081]). Por lo tanto, no es posible generalizar que el método divulgado en D1 sirva para todas las proteínas y anticipe el proceso investigativo que requirió llegar a la materia aquí reclamada.

Respecto a la diferencia que encuentra el señor examinador de que en la presente invención no se somete el polvo farmacéutico formulado no se somete a secado adicional, es importante señalar que contrario a lo que piensa el examinador que dicha característica no reviste ningún efecto técnico mejorado, esto si está directamente asociado con un proceso mucho más eficiente, menos costoso y con menor probabilidad de afectar térmicamente a la proteína, además de las características farmacotécnicas finales de las partículas del polvo formulado, las cuales afectarán directamente la liberación de la proteína. De hecho, cualquier persona versada en la materia entendería el sorprendente efecto que tiene el desarrollo de un método que no involucre etapas de secado adicional para formulaciones con compuestos biológicos altamente termolábiles como el caso de las proteínas aquí utilizadas y que, sin este secado adicional, logre obtener un contenido de humedad del 3 al 6% aceptable para la formulación y su estabilidad a largo plazo y un contenido de agregados inferior al 5%.

En cuanto a lo divulgado por D2 y que el señor examinador indica que ya enseñaba un método para obtener formulaciones sin secado adicional con un contenido de agregación menor al 5%, me permito señalar que es una lectura errada y conveniente el hecho de decir que en este documento ya se enseñaba no hacer un secado adicional pero ignorando el hecho de que las temperaturas de entrada y salida del secado inicial son superiores (temperaturas de entrada varían desde 187°C hasta 225 °C y las de salida fueron entre 84 y 100 °C) a las divulgadas en la presente invención y por consiguiente, podría darse el caso de no necesitar un secado adicional sin embargo, no sugiere ni indica a un versado en la materia que con temperaturas inferiores como las descritas en la presente invención “temperatura de entrada de 100 °C a 130 °C y la temperatura de salida que está por debajo del punto de ebullición de agua y por encima de la temperatura ambiente” se pueda alcanzar un contenido de humedad incluso inferior al divulgado por D2 y además un contenido de agregados inferior al 5% De hecho enseña lo opuesto, que se requieren temperaturas muy altas en el secado por aspersión como 190°C para no necesitar un segundo secado. Por lo tanto, la presente invención si tiene nivel inventivo sobre las enseñanzas combinadas de D1 y D2.

Adicionalmente, vale la pena recordar que el Manual Andino para el Examen de Patentes (MAP) establece que para evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia “*consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza **que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría)** a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado*

de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar un esfuerzo inventivo”¹. Por ende, el hecho de encontrar en el arte previo métodos de preparación de polvos amorfos secados por aspersión de péptidos o proteínas, no indica que ya se hubiera anticipado el desarrollo de la presente invención como es un método para preparar un polvo farmacéutico formulado que contiene una proteína trap VEGF con las dificultades que una formulación de este tipo reviste, que además evite el uso de un secado adicional y que permita obtener unas características particulares y deseadas de humedad y agregación. Por lo tanto, vale la pena recordar la evaluación de nivel inventivo debe basarse únicamente en **si existen sugerencias explícitas y suficientes** en el arte previo que indicaran de manera clara cómo desarrollar de manera obvia el método y la formulación aquí reclamada **y no mediante un análisis en retrospectiva** una vez conoce la invención aquí reclamada tomando porciones de cada uno convenientemente y omitiendo aquellas características que son claves para una invención.

En consecuencia, como se resalta en el Artículo 18 de la Decisión 486, las invenciones deberían considerarse como inventivas cuando la materia reclamada no puede ser derivada del arte previo tal y como se ha demostrado a lo largo de este memorial de respuesta. Adicionalmente, la presente invención es inventiva a la luz de los documentos citados, pues siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, la persona medianamente versada en la materia no obtendría la materia reclamada, ni podría esperar que ésta presentase las propiedades que en efecto reviste.

Así las cosas y en vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio
- Pago de la tasa por concepto de modificación

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70 A No. 4 – 41

¹ https://www.comunidadandina.org/wpcontent/uploads/2022/08/Manual_ANDINO_CAN_2022_fv_por_paginas_.pdf Pág 185-186

REIVINDICACIONES

1. Un método para fabricar un polvo farmacéutico formulado que comprende una proteína trap VEGF, en la que la proteína trap VEGF es una proteína de fusión de receptor Fc o un anticuerpo, en donde dicho método comprende:

a. atomizar una solución acuosa que comprende:

i. un estabilizante térmico, y 50 mg/mL a 180 mg/mL de una proteína trap VEGF con una relación de masa de, o entre 1:5 a 2:5 del estabilizador térmico a la proteína trap VEGF, en el que el estabilizador térmico se selecciona de sacarosa, trehalosa, manitol, isoleucina, prolina o combinaciones de los mismos; y

ii. 0,01-0,2 % (p/v) de un tensioactivo no iónico, en el que el tensioactivo no iónico se selecciona del grupo que consta de alquil poli(óxido de etileno), alquil poliglucósidos, octil glucósido, decil maltósido, alcoholes grasos, alcohol cetílico, alcohol oleílico, cocamida MEA, cocamida DEA, cocamida TEA, ésteres de polioxietilen sorbitán, polisorbato 20, polisorbato 28, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 65, polisorbato 80, polisorbato 81 y polisorbato 85; poloxámeros, poloxámero 188, poloxámero 407, polietilen-polipropilenglicol y polietilenglicol,

en donde la atomización se produce secando por aspersión la solución acuosa a una temperatura de entrada de 100 °C a 130 °C y una temperatura de salida que está por debajo del punto de ebullición de agua y por encima de la temperatura ambiente; y

b. aplicar calor a dicha solución acuosa atomizada para evaporar el agua y 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 en donde el polvo comprende partículas esféricas que tienen un diámetro menor que 10 µm.

2. El método de la reivindicación 1, en donde dicho estabilizante térmico tiene una masa molecular menor o igual a 200 g/mol.

3. El método de la reivindicación 1, en donde dicha solución acuosa comprende 2 - 200 mg/ml de dicha proteína trap VEGF 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 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.
8. Un método para fabricar un polvo farmacéutico formulado que comprende una proteína trap VEGF, en la que la proteína trap VEGF es una proteína de fusión de receptor Fc o un anticuerpo, en donde dicho método comprende:
 - a. atomizar una solución acuosa que comprende:
 - i. un estabilizante térmico, y 50 mg/mL a 180 mg/mL de una proteína trap VEGF a una relación molar de menos de 300 moles de dicho estabilizador térmico por mol de la proteína trap VEGF, en la que el estabilizador térmico se selecciona de sacarosa, trehalosa, manitol, isoleucina, prolina o combinaciones de los mismos, y
 - ii. 0,01-0,2 % (p/v) de un tensioactivo no iónico, en el que el tensioactivo no iónico se selecciona del grupo que consta de alquil poli(óxido de etileno), alquil poliglucósidos, octil glucósido, decil maltósido, alcoholes grasos, alcohol cetílico, alcohol oleílico, cocamida MEA, cocamida DEA, cocamida TEA, ésteres de polioxietilen sorbitán, polisorbato 20, polisorbato 28, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 65, polisorbato 80, polisorbato 81 y polisorbato 85; poloxámeros, poloxámero 188, poloxámero 407, polietilen-polipropilenglicol y polietilenglicol,

en donde la atomización se produce secando por aspersión la solución acuosa a una temperatura de entrada de 100 °C a 130 °C y una temperatura de salida que está por debajo del punto de ebullición de agua y por encima de la temperatura ambiente; y

b. aplicar calor a dicha solución acuosa atomizada para evaporar el agua y formar dicho polvo farmacéutico formulado, en donde el calor es aplicado a la solución acuosa atomizada por 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 en donde el polvo comprende partículas esféricas que tienen un diámetro menor que 10 μm .

9. El método de la reivindicación 8, en donde dicho estabilizante térmico comprende una molécula con una masa molecular menor o igual a 200 g/mol.

10. El método de la reivindicación 7, en donde dicha solución acuosa comprende 2 - 200 mg/ml de la proteína trap VEGF y 0,1 - 2% (p/v) de dicho estabilizante térmico.

11. El método de la reivindicación 10, en donde dicho estabilizante térmico comprende (i) manitol e (ii) isoleucina o prolina.

12. El método de la reivindicación 10, en donde dicha solución acuosa no comprende un amortiguador.

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

14. El método de la reivindicación 8, 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.

15. Un polvo farmacéutico formulado que comprende 60%-97% (p/p) de una proteína trap VEGF 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 es producido de acuerdo con los métodos de las reivindicaciones 1 u 8.

16. El polvo farmacéutico formulado de la reivindicación 15, que comprende además entre 0,5-10 mM de un amortiguador seleccionado de fosfato, histidina y acetato.

17. El polvo farmacéutico formulado de la reivindicación 15, en donde dicho estabilizante térmico comprende sacarosa o trehalosa.

18. El polvo farmacéutico formulado de la reivindicación 15, en donde dicho estabilizante térmico tiene una masa molecular menor o igual a 200 g/mol.

19. El polvo farmacéutico formulado de la reivindicación 15, que comprende 71-75% (p/p) de proteína trap VEGF, 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.

20. El polvo farmacéutico formulado de la reivindicación 15, que comprende además un recubrimiento de polímero, en donde el polímero es poliortoéster (POE).

21. Un polvo farmacéutico formulado que comprende 60% -97% (p/p) de una proteína trap VEGF y 3% -40% (p / p) de un estabilizador térmico seleccionado de manitol, isoleucina, prolina, sacarosa, trehalosa y combinaciones. del mismo, en donde el tamaño de partícula del polvo es menor a 10 μ m, y en donde el polvo farmacéutico formulado se fabrica mediante el método que comprende las etapas de:

a. secar por aspersión una solución acuosa que comprende:

i. un estabilizador térmico y una proteína trap VEGF con una relación de masa de o entre 1:5 - 2:5 del estabilizador térmico a la proteína trap VEGF, en el que el estabilizador térmico se selecciona de sacarosa, trehalosa, manitol, isoleucina, prolina o combinaciones de los mismos; y

ii. 0,01-0,2 % (p/v) de un tensioactivo no iónico, en el que el tensioactivo no iónico se selecciona del grupo que consta de alquil poli(óxido de etileno), alquil poliglucósidos, octil glucósido, decil maltósido, alcoholes grasos, alcohol cetílico, alcohol oleílico, cocamida MEA, cocamida DEA, cocamida TEA, ésteres de polioxietilen sorbitán, polisorbato 20, polisorbato 28, polisorbato 40, polisorbato 60,

polisorbato 65, polisorbato 80, polisorbato 81 y polisorbato 85; poloxámeros, poloxámero 188, poloxámero 407, polietilen-polipropilenglicol y polietilenglicol,

en donde la atomización se produce secando por aspersión la solución acuosa a una temperatura de entrada de 100 °C a 130 °C y una temperatura de salida que está por debajo del punto de ebullición de agua y por encima de la temperatura ambiente; y

- b. aplicar calor a dicha solución acuosa atomizada para evaporar el agua y formar dicho polvo farmacéutico formulado, en el que se aplica calor a la solución acuosa atomizada mediante secado por atomización de modo que el polvo farmacéutico formulado resultante tenga un contenido de humedad de o entre 3% -6%, en el que dicho polvo farmacéutico formulado no se somete a un secado secundario.
22. El polvo farmacéutico formulado según la reivindicación 21, en el que dicho estabilizador térmico tiene una masa molecular menor o igual a 200 g/mol.
23. El polvo farmacéutico formulado de la reivindicación 21, en el que dicha solución acuosa comprende 2-200 mg/ml de dicha proteína trap VEGF y 0,1-2% (p/v) de dicho estabilizador térmico.
24. El polvo farmacéutico formulado según la reivindicación 23, en el que dicha solución acuosa no comprende tampón.
25. El polvo farmacéutico formulado de la reivindicación 23, en el que dicha solución acuosa comprende 0,5 mM - 10 mM de un amortiguador seleccionado entre fosfato, histidina y acetato.
26. El polvo farmacéutico formulado de la reivindicación 21, en el que el método de preparación comprende además suspender dicho polvo farmacéutico formulado en una solución orgánica que comprende poliortoéster (POE); y secar por pulverización dicha suspensión para formar un polvo farmacéutico formulado recubierto, en el que dicho polvo farmacéutico formulado no se somete a un secado secundario antes de formar dicho polvo farmacéutico formulado recubierto.

27. El polvo farmacéutico formulado de la reivindicación 21, en el que el polvo comprende 71-75% (p/p) de una proteína trap VEGF, 14-15% (p/p) de manitol, 14-15% (p/p) de isoleucina. o prolina, amortiguador al 2-2,5% (p /p) y 3-8% (p / p) de agua.

28. El polvo farmacéutico formulado de la reivindicación 21, que además comprende un recubrimiento de polímero.

29. El polvo farmacéutico formulado de la reivindicación 21 a 28, en el que la proteína trap de VEGF es aflibercept.