

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. 5284 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 30 de marzo de 2023.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, es pertinente mencionar que las reivindicaciones cumplen a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 de 2000, razón por la que respetuosamente disiento de los comentarios del Examinador a este respecto. A continuación, sin embargo, se presentan argumentos y se mencionan las modificaciones realizadas para atender a cada uno de los requerimientos del Examinador:

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:

- La reivindicación 1 ha sido modificada para eliminar la referencia a *“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 el que el estabilizador térmico se selecciona de sacarosa, trehalosa, manitol, isoleucina, prolina o combinaciones de los mismos”*. Además del paso (a) en donde se establece el atomizar una solución acuosa que comprende, dentro del literal (i) se menciona que la relación de masa de la proteína trap es de entre 0,1 a 0,4 del estabilizador térmico a la proteína trap VEGF. De igual forma, se ha eliminado por completo la referencia a los componentes del literal (ii) referentes al tensioactivo no iónico y ahora se establece de forma concreta lo siguiente: *“0,03-0,1 % (p/v) de monolaurato de polioxietilensorbitán; en donde la atomización ocurre a una temperatura de entrada de aproximadamente 100°C a 130°C y una temperatura de salida de no más de 55°C”*.

Por otro lado, de la etapa (b) se ha eliminado la referencia a “*evaporar el agua*” y “*mediante secado por aspersión*” y además ahora se establece que el contenido de humedad de 3% a 6% es (p/p). De igual manera se ha eliminado la referencia a “*y en donde el polvo comprende partículas esféricas que tienen un diámetro menor que 10 μ m*”.

De forma similar se ha procedido con las reivindicaciones 8 y 21. Las anteriores modificaciones presentan sustento en el ejemplo 1, tabla 4 y párrafos 0059], [0076], [0081], [0097], [0103]-[0104], [0113], [0119], [0138], [0144] y [0153] de la descripción de la solicitud PCT/US2016/067280.

- La reivindicación 15 ha sido modificada para mencionar dentro del preámbulo de la misma que el polvo farmacéutico formulado es producido mediante el método de la reivindicación 1 u 8. Por lo tanto, la referencia a “*y es producido de acuerdo con los métodos de las reivindicaciones 1 u 8*” establecida al final de la reivindicación ha sido eliminada.

Así las cosas, es importante mencionar que las modificaciones realizadas a las reivindicaciones cumplen en su totalidad con los requisitos establecidos en el Artículo 34 de la Decisión 486, teniendo en cuenta que estas **no involucran una ampliación a la protección correspondiente a la divulgación tal y como se presentó originalmente**, por el contrario, todas las reivindicaciones encuentran sustento en el Capítulo Descriptivo de la solicitud y en la solicitud PCT/US2018/053747.

Por el contrario, el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial cumple con los lineamientos establecidos por la Decisión Andina 486.

2. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

i) El Examinador establece que las reivindicaciones 1, 8, 15, 21 se refieren a las siguientes frases “*de manera que el polvo farmacéutico formulado resultante tenga un contenido de humedad de 3% a 6%*”, “*en donde el polvo comprende partículas esféricas que tienen un diámetro menor que 10 μ m*”, los cuales son resultados a alcanzar y no definen al método, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado. Se sugiere reemplazar por las características técnicas esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

En primer lugar, me permito manifestar que la referencia a “*en donde el polvo comprende partículas esféricas que tienen un diámetro menor que 10 μ m*” ha sido eliminada de las reivindicaciones 1 y 8. Por otro lado, en cuanto a la adicional frase objetada, contrario a lo dispuesto por el Examinador, esta no se refiere a un resultado a alcanzar sino a una característica técnica adicional del método para fabricar un polvo farmacéutico y dicho polvo farmacéutico *per se*.

En este punto, es imperativo llamar la atención de ese Despacho en el hecho que la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad establece que hay dos tipos de características técnicas en las reivindicaciones: **características estructurales y funcionales**.

Particularmente, las características objetadas corresponden a características estructurales que permiten describir el polvo farmacéutico resultante y específicamente, éste es uno de los elementos relevantes en la presente invención. En este sentido, es aceptable que las reivindicaciones incluyan características de este tipo cuando para describir de forma más precisa la invención a la persona del oficio normalmente versada en la materia. Además, estas características son propias del método reivindicado y producto de todas y cada una de las etapas presentes en dicho método y no de cualquier método por lo que no tiene sentido argumentar que la reivindicación incluiría todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a dicho resultado. Para que una invención esté caracterizada por un resultado a alcanzar y abarque cualquier método la misma debería estar reivindicada de la siguiente forma:

“a. Un método para fabricar un polvo farmacéutico caracterizado porque el polvo farmacéutico formulado resultante tiene un contenido de humedad de 3% a 6%”

En el anterior ejemplo sí estamos hablando de una reivindicación caracterizada por un resultado a alcanzar porque en dicho ejemplo no es está reivindicando ninguna etapa del método, sino que está hablando de un método GENERAL que si abarcaría CUALQUIER METODO que permita tener un polvo farmacéutico con dicha especificidad.

Así las cosas, de manera atenta solicito a ese Despacho que la materia aquí reivindicada sea analizada en detalle y sea tenida en cuenta, ya que los términos usados resultan la mejor alternativa para describir el concepto inventivo al que los inventores de esta solicitud tienen derecho.

ii) El Examinador señala que las reivindicaciones 21 y 26 se refieren a un polvo farmacéutico, pero se caracterizan mediante su proceso de fabricación; un producto solo puede definirse de esta manera cuando es nuevo e inventivo y no puede definirse mediante sus características técnicas esenciales. Dado que este no es el caso, se sugiere definir el polvo farmacéutico por las características que lo definen (por ejemplo, sus componentes y porcentajes en los que se encuentran en la formulación).

Contrario a lo dispuesto por el Señor Examinador, me permito manifestar que características como cantidades y componentes de dicho polvo farmacéutico si se encuentran mencionadas dentro de estas reivindicaciones, por lo que no se entiende el por qué de dicha sugerencia por parte del Examinador. En este sentido, amablemente se invita al Examinador a leer detenidamente el alcance de las reivindicaciones e identificar claramente las características particulares de la misma, ya que la invención aquí definida es completamente clara y concisa para cualquier persona normalmente versada en la materia.

No obstante, sin perjuicio de lo anterior, me permito resaltar que las reivindicaciones 21 y 26 presentan una serie de modificaciones que definen aún más el polvo farmacéutico reclamado, y en consecuencia, respetuosamente me permito resaltar que las reivindicaciones adjuntas al presente documento superan las objeciones establecidas por el Examinador. En consecuencia, respetuosamente solicito retirarlas objeciones al respecto.

Por lo tanto, solicito amablemente a ese Despacho evaluar la materia modificada de forma que, a leer el alcance de las reivindicaciones, el significado de las expresiones y términos utilizados sea el correcto.

3. Nivel Inventivo

i) En cuanto al nivel inventivo de la solicitud, el Examinador señala que la reivindicación 1 carece de nivel inventivo debido a las enseñanzas de D1 ya que este documento es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en esta reivindicación. No obstante, el Examinador identifica que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el método de D1 consiste en que no incluye una etapa de secado adicional.

Adicionalmente, asegura que dicha diferencia ya se encuentra divulgada en D2 y en consecuencia la persona normalmente versada en la materia a estaría motivada a no incluir un secado adicional según el método del documento D2 en el método de D1, para así llegar al objeto de las reivindicaciones 1 y 9. Por lo cual se consideran obvias. De igual forma ocurre con las reivindicaciones dependientes 2-14.

Por otro lado, en cuanto a la reivindicación 15, de forma similar el Examinador objeta la materia aquí consignada debido a las enseñanzas de D1, mencionando que si bien existe una diferencia entre esta reivindicación y el polvo divulgado en D1, siendo esta el hecho que no está sujeto a un secado secundario, concluye mencionando que el no incluir un secado secundario para lograr un porcentaje de agregación del anticuerpo después del secado por aspersión menor que 5%, ya está divulgado en D2 que se refiere a polvos de 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. En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a no incluir un secado secundario según lo mostrado en el documento D2 en el polvo farmacéutico de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 15. Por lo cual se consideran obvias. Además, menciona que las reivindicaciones dependientes 16-29 no mencionan alguna característica que, junto con las características de las reivindicaciones independientes, aporte nivel inventivo al polvo farmacéutico de la reivindicación 15, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

Adicionalmente, en respuesta a los argumentos presentados previamente por el Solicitante, el Examinador menciona que:

- Se permite indicar que, si bien se realizaron los ajustes a las reivindicaciones para especificar que la proteína es una trap VEGF, y que dicha proteína es aflibercept (Reiv. 29), sin embargo, las etapas del proceso de fabricación son convencionales de un proceso de spray dry y esto lo revela especialmente el documento D1, en donde se emplea un estabilizante térmico, como el manitol o isoleucina en una concentración de 1%-99% (Pág. 16, Ej. 1-6), igualmente, un contenido de agua, la atomización por aspersión (Pág. 2, Párr. [0022]; Pág. 9, Párr. [0084]), sí menciona un secado posterior a vacío, no obstante, el documento D2 ya mencionaba que no es necesaria una etapa de secado adicional (Pág. 66, Col. Der., lín. 48-51). De modo que se reitera que el documento D1 sí afecta el método reivindicado en la presente solicitud;

- Aunque el documento D2 menciona un rango de temperatura de entrada superior al rango mostrado en la presente solicitud, dicho D2 menciona que no es necesaria una etapa de secado adicional, como ya se explicó; igualmente, se reitera que el documento D1 enseña que, para la etapa de secado por aspersión, la temperatura de entrada preferiblemente debe estar por debajo de 105°C y 60°C temperatura de salida;
- Es conocido que, con un proceso de secado por aspersión, se busca que la temperatura de salida sea más baja y que en lo posible no se deba utilizar una segunda etapa de secado. Esto depende de otras variables, no solamente de la temperatura, como, por ejemplo, el contenido de humedad, el tiempo de residencia del producto en la cámara de secado, la concentración, la velocidad, entre otros aspectos. Estas otras variables no fueron evidenciadas en el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud como factores diferenciadores frente al estado de la técnica y que aportaran algo inventivo a este proceso convencional del secado por aspersión. Por lo tanto, se reitera que los documentos D1 y D2 sí enseñan las características técnicas tanto del proceso como del producto reivindicados en la presente solicitud y sugieren la solución al problema técnico planteado. Así las cosas, se reitera que la presente solicitud carece de nivel inventivo.

i) En respuesta a lo anterior, me permito señalar que contrario a lo estipulado por el Examinador, el Capítulo Reivindicatorio Modificado tiene nivel inventivo frente a las enseñanzas de las referencias citadas.

Particularmente, me permito llamar la atención de ese Despacho en los siguientes argumentos:

- **La presente solicitud es Inventiva:**

En primer lugar, me permito resaltar que el Capítulo Reivindicatorio ha sido modificado con el propósito de adicionar características esenciales adicionales que permiten caracterizar no sólo el método de fabricación del polvo farmacéutico, sino el polvo farmacéutico *per se* producido mediante el método aquí definido.

Particularmente, en relación con D1, es pertinente nuevamente mencionar que D1 **no divulga un método para producir un polvo farmacéutico formulado que no requiera un secado secundario**. En cambio, D1 requiere que "*el polvo resultante se seque posteriormente al vacío a una temperatura superior a 15 °C e inferior a 60 °C*" (D1, reivindicación 38). Además, los métodos de D1 están destinados a producir **polvos inhalables que tienen un contenido de humedad < 1,2% (p/p)**. (D1, párrafos [0029], [0096] y la reivindicación 42), lo cual es completamente lejano a un método que no sólo comprende etapas concretas y distintas a las de D1, sino que establece que el polvo farmacéutica formulado resultante tiene una humedad de 3% a 6% (p/p), siendo esta característica algo que no es fácilmente derivable de la lectura de D1 y mucho menos de D2.

Adicionalmente, D1 también menciona que el secado por aspersión por sí solo no produce un polvo con un contenido de humedad residual lo suficientemente bajo para los polvos inhalables, mientras que el método descrito en las reivindicaciones de esta solicitud puede producir un polvo farmacéutico formulado estable con partículas que no requieren pasos

adicionales de secado secundario que consumen mucho tiempo. Concretamente y respecto a esto, la reivindicación 1 establece como etapa (b) lo siguiente y además parte de estas características también se encuentran contenidas en la reivindicación 15 objetada:

*“**Reiv. 1:** (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% (p/p), en donde dicho polvo farmacéutico formulado no se somete a secado adicional.”*

*“**Reiv. 15:** 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”*

Mientras que D1 en su párrafo [0049] describe:

“[0049] Sin embargo, las altas temperaturas de pulverización dan lugar a problemas en términos de desnaturalización y agregación de principios activos farmacéuticos, en particular péptidos/proteínas. Por lo tanto, existe un cierto límite para la reducción del contenido de agua residual (humedad residual) durante el proceso de pulverización. Cuanto más compleja es la estructura de un péptido o proteína, más inestable es en presencia de los efectos del calor. Así, los péptidos pequeños o las proteínas monocatenarias, por ejemplo, son sustancialmente más resistentes al calor que los anticuerpos. En consecuencia, es difícil encontrar el equilibrio correcto entre la cantidad de excipiente y la temperatura de secado por atomización utilizada. Los excipientes tienen un efecto estabilizador sobre la sustancia activa por un lado y permiten temperaturas de secado por atomización más altas. Sin embargo, por otro lado, debido a las propiedades higroscópicas pueden favorecer la absorción de humedad que a su vez conduce a la cristalización de la sustancia activa. Por esta razón, la mayoría de los polvos secados por aspersión, particularmente si contienen péptidos/proteínas complejos como sustancia farmacéutica activa, tienen contenidos de humedad residual de aproximadamente el 2 % (p/p) o incluso más (Patente de EE. UU. No. 6,165,463; Patente de EE. UU. No. 6.019.968, Maa et al., 1998, supra). Estos contenidos de humedad residual son desventajosos en términos de dispersabilidad y estabilidad a largo plazo.”

Así las cosas, es más que evidente que D1 no describe un método para fabricar un polvo con un contenido de humedad inferior al 10 % utilizando únicamente secado por pulverización. Adicionalmente, el Examinador **no reconoce** los desafíos de desarrollar una formulación con un alto contenido de proteína mientras se reduce la cantidad de estabilizadores necesarios para estabilizar la proteína. En la presente invención, de hecho, se desarrollaron partículas de proteína con una alta concentración de proteína con una menor cantidad de estabilizador manteniendo un contenido de humedad del 3 % al 6 % en las partículas de proteína secadas por aspersión. Lo anterior, no sólo requirió de actividad inventiva sino también de investigación exhaustiva que permitiera obtener un método y producto como los aquí reclamados y más aún que comprendiera las mismas características enseñadas.

En este sentido, respetuosamente me permito reiterar que D1 y D2 no revelan ni sugieren la solución provista por la presente invención, y específicamente no evidencian que la modificación del contenido de humedad podría aumentar drásticamente la concentración de proteínas hasta 200 mg/mL mientras se mantiene la relación reivindicada de 0,1 a 0,4 para el estabilizador térmico y la proteína trap de VEGF según lo requerido por las reivindicaciones modificadas y adjuntas al presente memorial de respuesta. De hecho, en este punto se invita al Examinador a analizar el párrafo [0059] y la Tabla 4 de la descripción de esta solicitud para clarificar aún más las características del método y el polvo farmacéutico formulado, ya que si algo es evidente del análisis anteriormente expuesto es que la presente solicitud es totalmente inventiva frente a las enseñanzas de D1 y D2.

Por otro lado y en cuanto a las reivindicaciones dependientes y objetadas de esta solicitud, es pertinente mencionar que la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, en el numeral 2.6.4.2 establece que “**una reivindicación dependiente es la que contiene todas las características de la reivindicación de la cual depende y además: i) hace referencia a ésta; y ii) adiciona una o más características que limitan el objeto a proteger**”, por lo tanto, no es lógico el análisis efectuado por el Examinador cuando la misma Guía por la que el mismo se rige estipula lo anteriormente mencionado y más aún, cuando el Examinador identifica características concretas entre el arte anterior citado y la presente solicitud.

Así las cosas, me permito señalar que da la impresión de que el Examinador simplemente concluyó que el método y el polvo farmacéutico reivindicados pueden obtenerse fácilmente por parte de un experto en la materia, sin proporcionar ningún motivo contundente o al menos indicando ***¿Por qué un experto en la materia procedería a realizar cambios tan específicos a la invención del arte previo D1, con la finalidad de obtener el mismo método y polvo aquí reclamados?***

Si el argumento para determinar o concluir la obviedad de los compuestos reivindicados es que D2 ya lo divulgaba, sin ni siquiera entender a cabalidad las características enunciadas por las reivindicaciones o al menos identificar ¿Por qué el arte previo seleccionado motivaría al experto a la materia a realizar modificaciones tan específicas?, entonces ningún método o polvo farmacéutico de este tipo podría ser patentable ya que el análisis de nivel inventivo simplemente se reduciría a que el desarrollo de invenciones como esta corresponde a una investigación de rutina y obvia. Esto es claramente un análisis simplista y totalmente errado ya que la obviedad de una invención debe basarse en las enseñanzas específicas del estado de la técnica tal como lo establece el instructivo de patentabilidad en el siguiente extracto de nivel inventivo del método problema-solución.

- **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**

*“Esta etapa 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 una actividad inventiva” (negrilla fuera de texto)

En el anterior extracto del método problema-solución queda completamente claro que en el estado de la técnica debería existir un segundo documento, que le **INDICARÍA, no que podría indicar** al versado en la materia, **CÓMO MODIFICAR** el arte previo más cercano (en este caso D1), para llegar a la materia reivindicada de forma obvia.

En este orden de ideas, en un juicioso examen de nivel inventivo el Examinador debería demostrar porque D1 le hubiera indicado de forma obvia a un versado en la materia como modificar el método y polvo farmacéutico de D1 para llegar a modificaciones altamente específicas reivindicadas en la presente invención. Así las cosas, el hecho de que un experto en la materia “**pueda modificar**” ciertos elementos en un método para fabricar un polvo farmacéutico, esto no significa que el experto en la materia **modificaría de forma obvia** la materia reivindicada y ahora definida con la expectativa de alguna mejora o ventaja, ya que **D1 no sugiere las características concretas a modificar**, ni mucho menos los efectos que éstas tendrían.

Por lo tanto, el objeto del Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial de respuesta, no solo es nuevo, sino que también implica una actividad inventiva. 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

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Tasa Oficial

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

REIVINDICACIONES

1. Un método para fabricar un polvo farmacéutico formulado, 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 0,1 a 0,4 del estabilizador térmico a la proteína trap VEGF; y
 - ii. 0,03-0,1 % (p/v) de monolaurato de polioxietilensorbitán; en donde la atomización ocurre a una temperatura de entrada de aproximadamente 100°C a 130°C y una temperatura de salida de no más de 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% (p/p), en donde dicho polvo farmacéutico formulado no se somete a secado adicional.
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, 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, y

ii. 0,03-0,1 % (p/v) de monolaurato de polioxietilensorbitán; en donde la atomización ocurre a una temperatura de entrada de aproximadamente 100°C a 130°C y una temperatura de salida de no más de 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% (p/p),

en donde dicho polvo farmacéutico formulado no se somete a secado adicional.

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 producido mediante el método de la reivindicación 1 u 8 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.

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 aspersion una solución acuosa que comprende:

i. un estabilizador térmico y una proteína trap VEGF con una relación de masa de o entre 0,1 a 0,4 del estabilizador térmico a la proteína trap VEGF; y

ii. 0,03-0,1 % (p/v) de monolaurato de polioxietilensorbitán; en donde la atomización ocurre a una temperatura de entrada de aproximadamente 100°C a 130°C y una temperatura de salida de no más de 55°C; y

b. aplicar calor a dicha solución acuosa atomizada para formar dicho polvo farmacéutico formulado, en el que el calor se aplica a la solución acuosa atomizada de modo que el polvo farmacéutico formulado resultante tenga un contenido de humedad de o entre 3% -6% (p/p), en donde 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 fabricación 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.