



Hospital Universitario La Paz



VII  
Jornadas Farmacéuticas  
sobre el tratamiento de las  
**COAGULOPATÍAS  
CONGÉNITAS**

---

# Características Técnicas y Farmacocinéticas de los Concentrados de Factores de la Coagulación

---

Mesa Redonda: Hemostasia: de los Nuevos Conceptos a  
la Aplicación Clínica

J. Bruno Montoro Ronsano

VII Jornadas Farmacéuticas sobre el Tratamiento de las  
Coagulopatías Congénitas, Madrid, 12 - 14 de Diciembre, 2012

# Concentrados de Factores de la Coagulación

---

## Antecedentes:

-**1938** Se comprueba, experimentalmente la eficacia de la transfusión sanguínea, aunque existen antecedentes desde 1840

-**1947** EJ Cohn describe un modelo eficiente de fraccionamiento de las proteínas del plasma

-**1953** J Watson & F Crick descubren el ADN -Ácido Desoxirribonucleico-

-**1959** JG Pool descubre el crioprecipitado, cuyo empleo se generaliza a partir de 1964

-**1967** Se comercializa el primer Concentrado de Factor VIII; en 1971 se comercializa el de Factor IX. En España, en 1974 (Factor IX), 1975 (Factor VIII) y 1977 (CCPA)



Edwin Joseph Cohn,  
(1892 - 1953)



Judith Graham Pool,  
(1919-1975)

# Concentrados de Factores de la Coagulación

---

## Antecedentes:

- 1983** Se comercializa el primer concentrado inactivado por Pasteurización. En 1987, no quedan en el mercado concentrados no seguros
- 1984** Se clona el gen del Factor VIII, por dos equipos de investigadores. Entre 1984 y 1995 se efectúa el desarrollo farmacológico y clínico
- 1987** Se comercializa el primer concentrado de Factor VIII plasmático ultra puro (purificado mediante anticuerpos monoclonales murinos frente al Factor VIII)
- 1996** Se comercializa en España el Factor VIII obtenido por biotecnología. Hasta 2005 se conocen tres generaciones de productos recombinantes
- 1998** Se inicia la investigación clínica en terapia génica en coagulopatías congénitas

# Concentrados de Factores de la Coagulación

---

## Coagulopatías Congénitas:

	Función	Conc. Plasm.	T1/2
-Factor VIII	CE	0.1 mg/L	(8-12 h)
-Factor IX	SP	5 mg/L	(18-30 h)
-Fibrinógeno	Su	2 - 4.5 g/L	(4-6 d)
-Factor II	SP	100 mg/L	(2-3 d)
-Factor VII	SP	5 mg/L	(4-6 h)
-Factor X	SP	10 mg/L	(1-2 d)
-Factor XIII	TG	30 mg/L	(4-8 d)
-Factor VIIa, -Factores CPa			

# Concentrados de Factores de la Coagulación

## Características:

### -Origen:

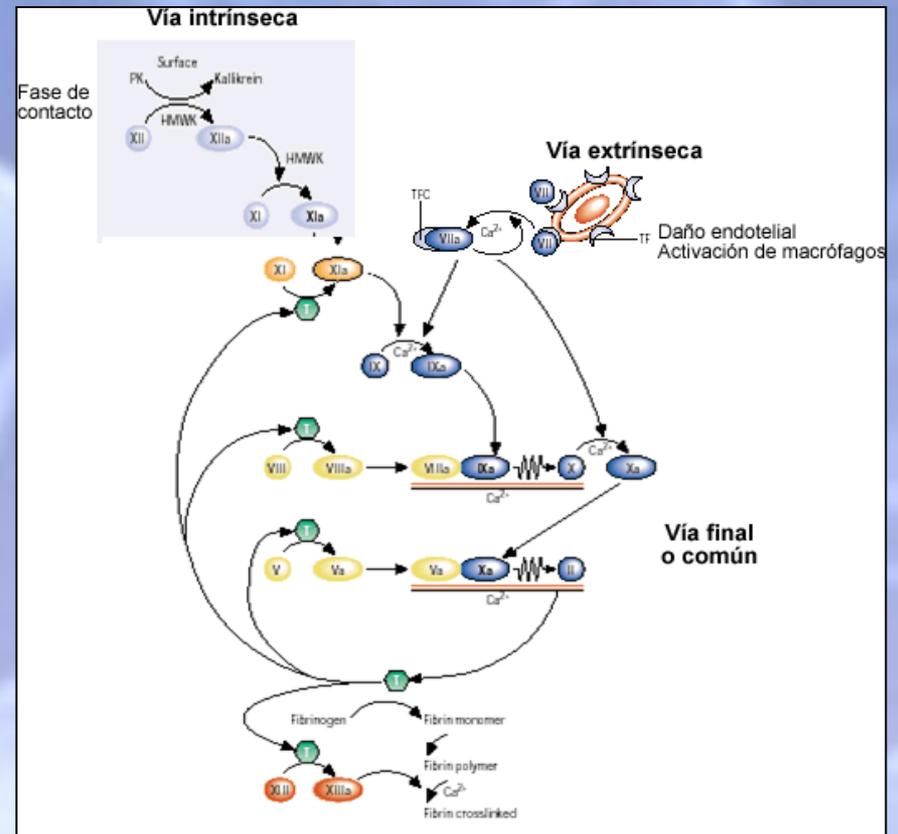
Naturaleza biológica de la proteína activa

### -Pureza:

Actividad Específica o proporción de proteína activa respecto al total

### -Seguridad:

Mecanismos para evitar la transmisión de virus patógenos



# Concentrados de Factores de la Coagulación

## Origen:

### -Plasma:

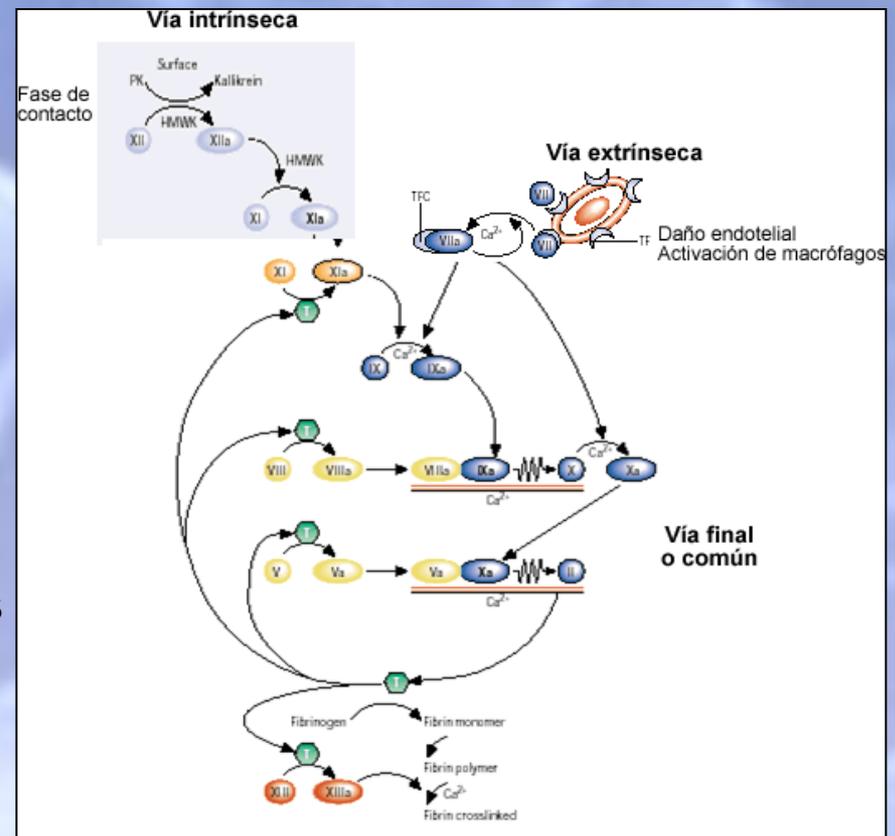
Fraccionamiento a partir de Plasma de donantes humanos sanos

### -Recombinación genética:

Inserción y expresión del gen del Factor en líneas celulares eucariotas

### -Terapia génica:

Transferencia del gen del Factor al sujeto, para su posterior expresión



# Concentrados de Factores de la Coagulación

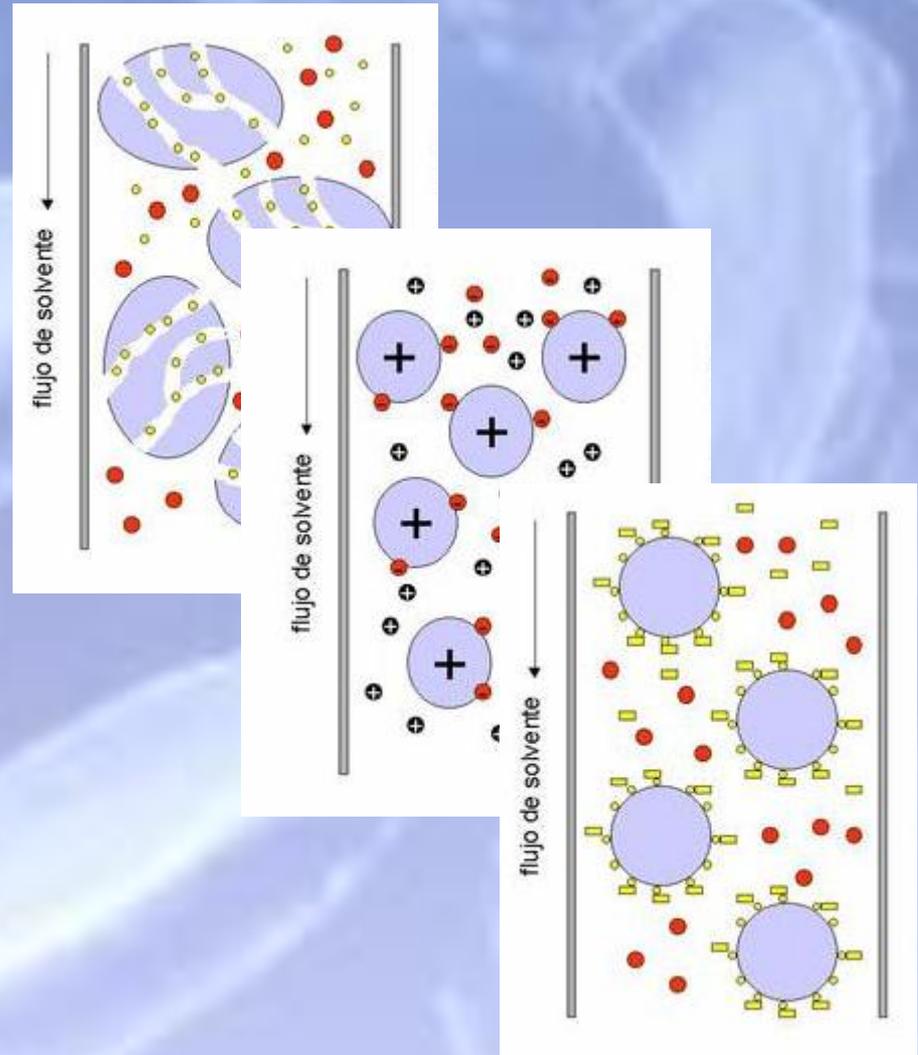
## Plasma: Tecnología Fraccionamiento

### Separación

- Crioprecipitación
- Adsorción con resinas,  $\text{Al}(\text{OH})_3$
- Precipitación selectiva con etanol:  
Cohn-Oncley, Kistler-Nishmann  
Etanol, pH, Fuerza iónica,  
T, Concentración proteica

### Purificación

- Cromatografía  
Intercambio iónico,  
Inmunofinidad,  
Adsorción,



# Concentrados de Factores de la Coagulación

---

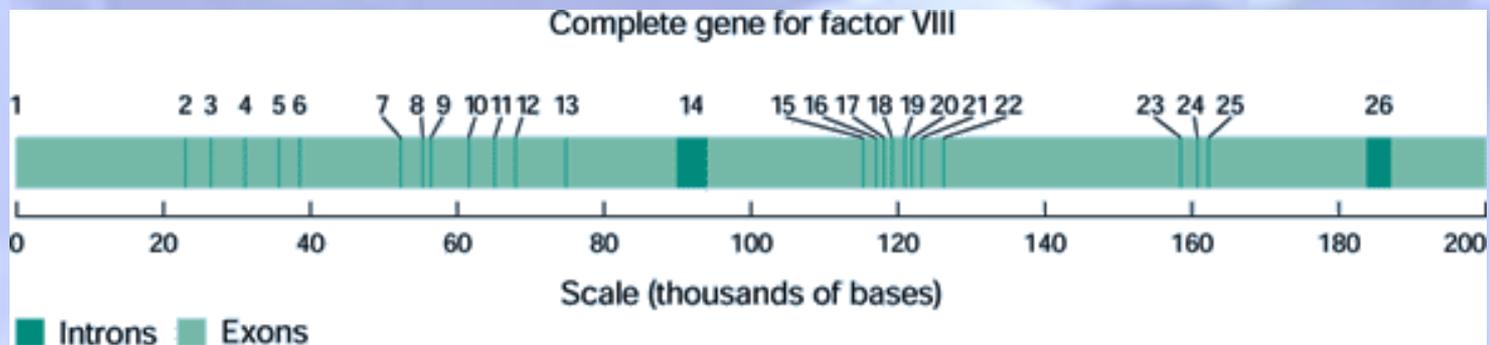
## Recombinación Genética: Tecnología

### Obtención

- Inserción del gen humano en una línea celular eucariota,
- Cultivo y multiplicación de la línea celular, y
- Expresión del gen y síntesis de la proteína

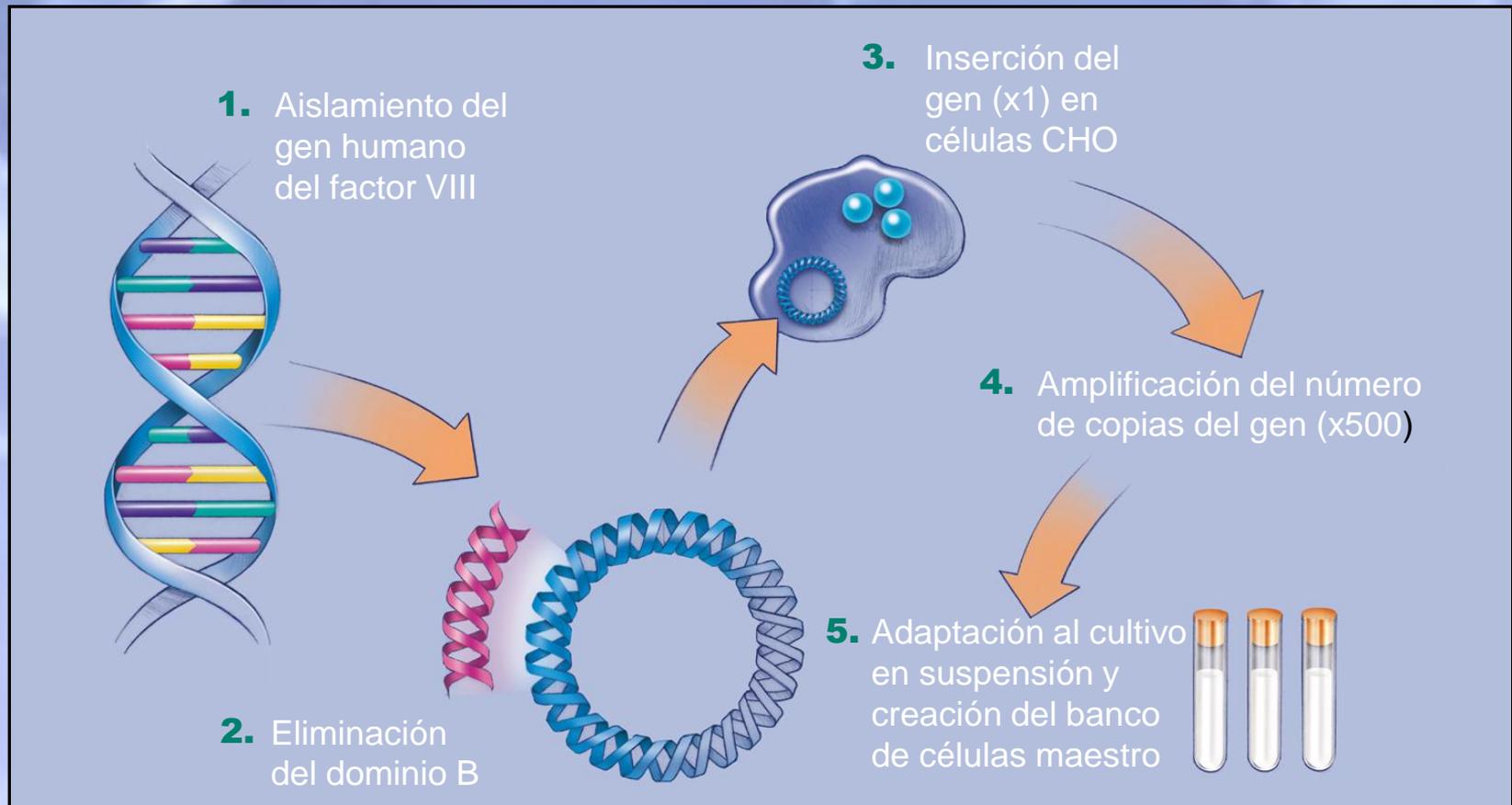
### Formulación

- Purificación,
- Estabilización y
- Formulación



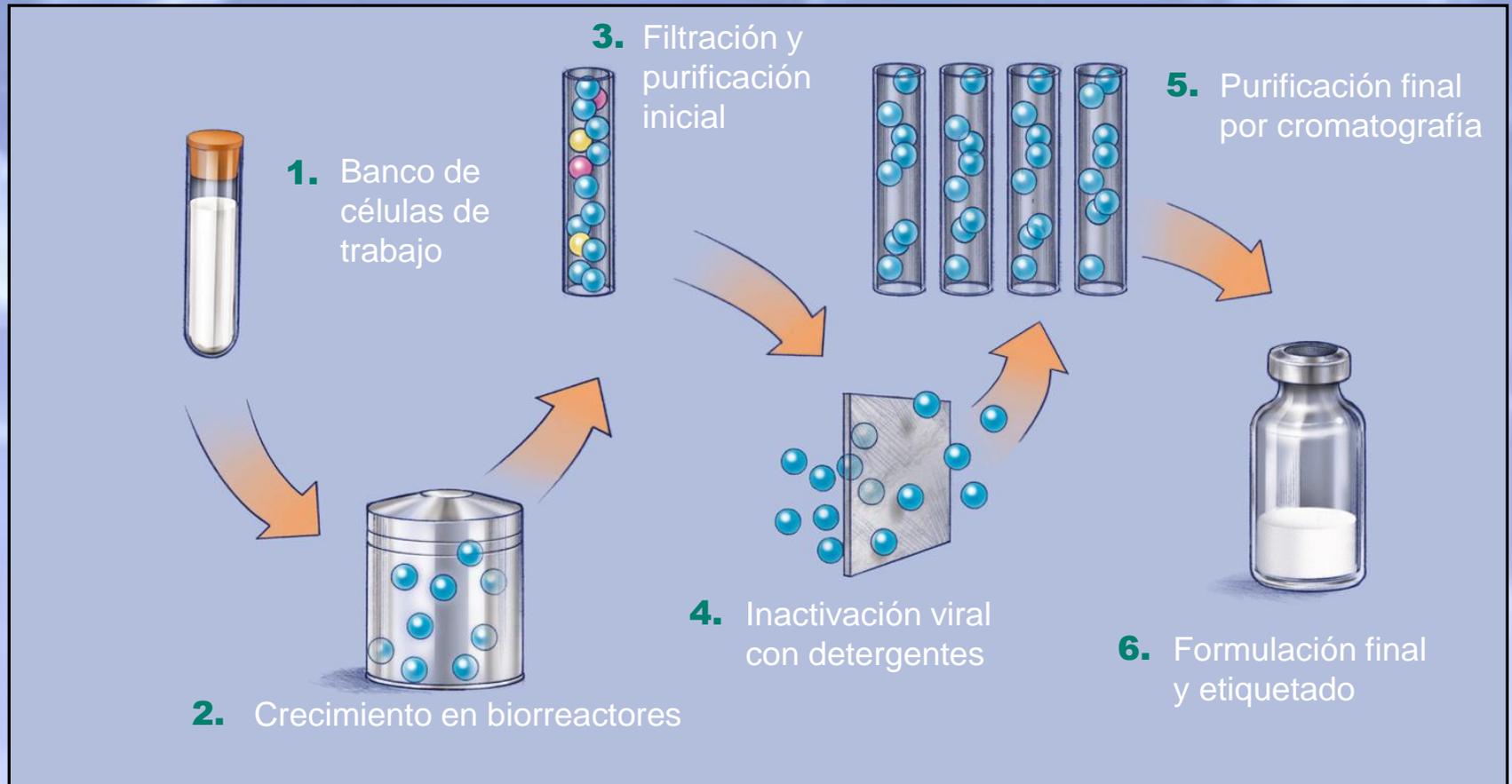
# Concentrados de Factores de la Coagulación

## Recombinación Genética: Tecnología



# Concentrados de Factores de la Coagulación

## Recombinación Genética: Tecnología



# Concentrados de Factores de la Coagulación

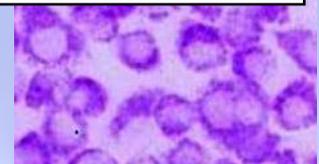
## Recombinación Genética: Generaciones

	Generación 1 (rFVIII)	Generación 2 (rFVIII)	Generación 2 (rFVIII-BDD)	Generación 3 (rFVIII)
Línea celular	CHO	BHK	CHO	CHO
Sistema de expresión	FVIII	FVIII	FVIII-BDD	FVIII
Aditivos en medio de cultivo	humano animal	humano no animal	humano no animal	no humano no animal
Fermentación	por lotes/perfusión	perfusión continua, con retención celular*		
Purificación	Cromatografía (inmunofinidad, intercambio iónico, quelación)			
Inactivación viral	NO	SÍ*		
Formulación	albúmina	sucrosa, histidina, glicina, polisorbato*		

CHO, chinese hamster ovary cell line; BHK, baby hamster kidney cell line

\*variación de características y de estabilizantes para cada especialidad farmacéutica

**Berntorp. Haematologica 2004; 89 (Suppl 1):3-7**



# Concentrados de Factores de la Coagulación

---

## Recombinación Genética / Plasma: Características

### Alternativa al plasma:

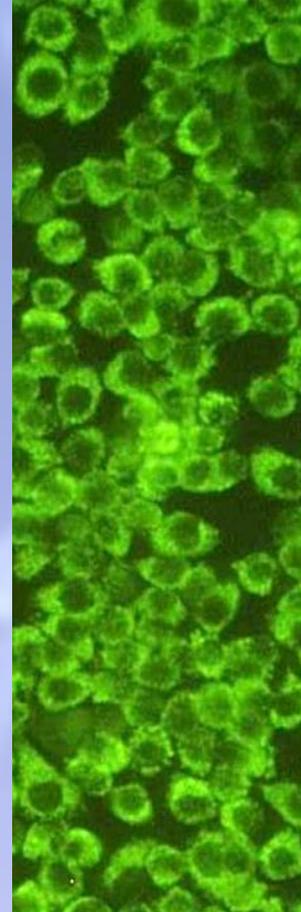
- No limitación en la materia prima
- Seguridad conceptual frente a virus
- Costes de explotación sostenidos

### Pureza:

- Actividad específica > 3500 U/mg

### Seguridad:

- Línea celular (BHK, CHO); Ac. Monocl. murinos (purificación)
- Proteínas humanas/animales (medio cultivo, estabilizante)
- Patrón biológico oro



# Concentrados de Factores de la Coagulación

---

## Pureza: Categorías

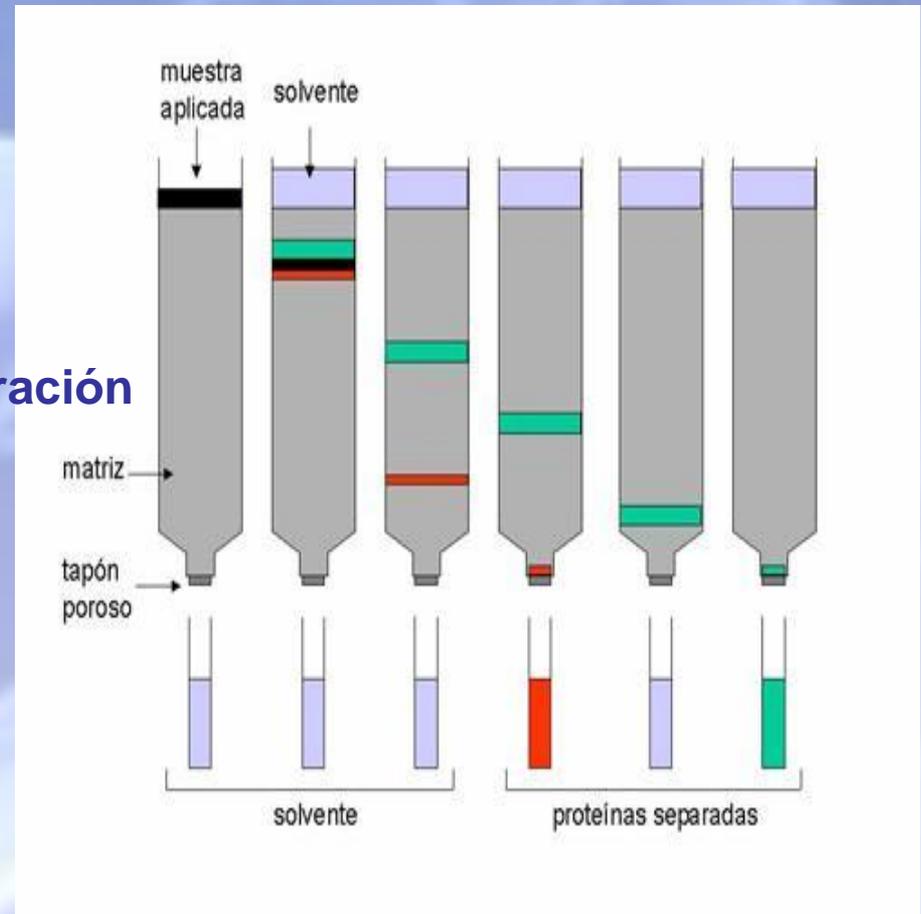
Pureza (UI/mg de proteína)+	Método de purificación
Ultra Puro (4.000-13.000)	Factor VIII recombinante
Ultra Puro (1.000-3.000)	FVIII plasmático, cromatografía de inmunoafinidad
Alta Pureza Convencional (50-1.000)	FVIII plasmático, cromatografía de intercambio iónico
Pureza Intermedia – Alta (1-50)	FVIII plasmático, separación convencional

+ Descontada la proteína tecnológica

# Concentrados de Factores de la Coagulación

## Pureza: Ventajas

- Efecto de los contaminantes:
  - Sobrecarga proteica
  - Actividad específica
- Facilidad de manejo y administración
- Tolerancia e inmunogenicidad
- Inmunomodulación
- Potencial trombogénico
- Estabilidad del Factor
  - Funcional
  - Inmunológica
- Desarrollo de inhibidores



# Concentrados de Factores de la Coagulación

## Seguridad vírica:

### -Derivados del plasma:

Susceptibles de transmisión de los denominados virus trasfusionales (VHC, VHB, VIH, VHA, Parvovirus B19)

### -Medidas aplicadas:

Selección de donantes

Análisis de donaciones (Ac VIH 1-2, VHC; Ag VHB)

Análisis de mini-pools para fraccionamiento (PCR VHC)

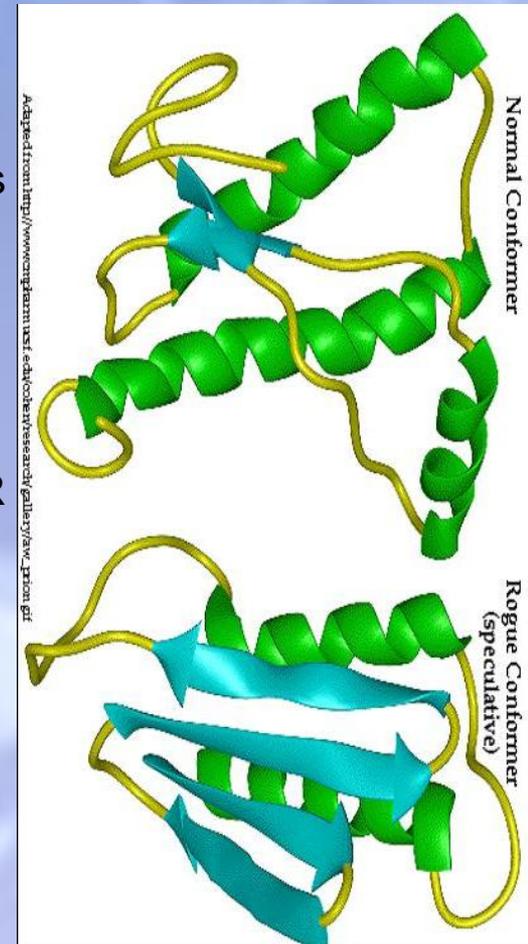
Métodos de inactivación específicos

Farmacovigilancia

### -Seguridad frente a VHC, VHB, VIH

### -Virus emergentes y/o otros:

VHG, TTV, WNV, SRAS, cH5N1, vECJ



# Concentrados de Factores de la Coagulación

---

## Seguridad vírica: Métodos de Inactivación

### -Tratamiento por calor:

- Pasteurización: 60 °C, 10 h, en solución acuosa
- Calor húmedo: 60 °C, 10 h, presión de vapor 1.2 bar + 80 °C, 4 h, presión de vapor 1.2 bar

### -Tratamiento químico:

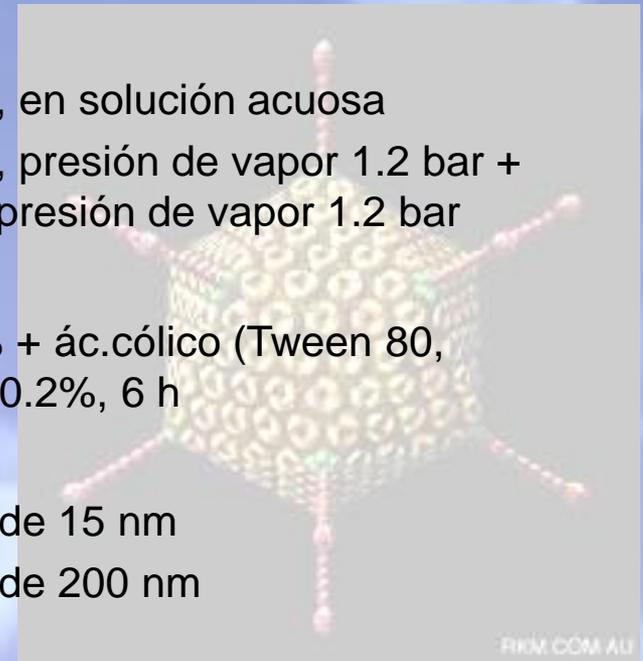
- Solvente/Detergente: TNBP 0.3% + ác.cólico (Tween 80, Tritón 100) 0.2%, 6 h

### -Tratamiento por membranas:

- Nanofiltración: Membrana de 15 nm
- Ultrafiltración: Membrana de 200 nm

### -Doble inactivación:

- Tratamiento químico + calor: Solvente/Detergente + calor seco (80 °C, 72 h)



# Concentrados de Factores de la Coagulación

---

## Preparados comerciales, Factor VIII (Plasmático):

Nombre	Método de Purificación	Inactivación	Estabilización	AE(UI/mg)
	Haemate P®	Precipitación múltiple		
Haemoctin SDH®	Cromatografía afinidad	S/D + 80 °C, 72h	FvW Complejo	> 100
Beriate P®	CII	Pasteurización	Sacarosa	> 100
Fanhdi®	Cromatografía afinidad	S/D + 80 °C, 72h	Albúmina	> 100
Octanate®	Cromatografía afinidad	S/D + 80 °C, 72h	FvW Complejo	> 100
Willate®	Cromatografía afinidad	S/D + 80 °C, 72h	FvW Complejo	> 100

# Concentrados de Factores de la Coagulación

---

## Preparados comerciales, Factor VIII (Recombinante):

Nombre	Origen	Método		Estabilización
		Purificación	Inactivación	
<b>Xyntha®</b> (ReFacto AF®)	CHO	CII + CAP (TN8.2)	S/D + N	Sacarosa
<b>Kogenate Bayer®</b> <b>Helixate Nexgen®</b>	BHK	CII + Inmunoafinidad	S/D	Sacarosa
<b>Advate®</b>	CHO	CII + Inmunoafinidad	S/D	Trehalosa y manitol

# Concentrados de Factores de la Coagulación

---

## Preparados comerciales, Factor IX:

Factor	Origen	Método		Indicación
		Purificación	Inactivación	
<b>Factor IX-X CSL®</b>	Plasma	Adsorción sobre resina	Pasteurización	Déficit IX, X
<b>Immunine SP®</b>	Plasma	CII e I. Hidrofóbica	Calor húmedo +S/ D	Hemofilia B
<b>Mononine®</b>	Plasma	C Inmunoafinidad	Tiocianato sódico + Ultrafiltración	Hemofilia B
<b>Factor IX G®</b>	Plasma	C Afinidad + Quelante	S/D + Nanofiltración	Hemofilia B
<b>Octanine®</b>	Plasma	C Afinidad	S/D + Nanofiltración	Hemofilia B
<b>BeneFIX®</b>	CHO	CII	Nanofiltración	Hemofilia B

# Concentrados de Factores de la Coagulación

---

## Preparados comerciales, Factores VII, VIIa, XIII y CPA:

Factor	Origen	Método		Indicación
		Purificación	Inactivación	
<b>FVII Immuno®</b>	Plasma	Adsorción Al(OH) <sub>3</sub>	Calor húmedo	Déficit FVII
<b>Fibrogammin®</b>	Plasma	Precipitación múltiple	Pasteurización	Déficit FXIII
<b>Feiba Immuno Tim 4®</b>	Plasma	Adsorción sobre resina	Calor húmedo	Hemofilia A+I
<b>Novoseven®</b>	BHK	CII + Inmunoadfinidad	S/D	Hemofilia A/B+I Déficit FVII

# Concentrados de Factores de la Coagulación

---

Preparados comerciales, Coagulopatías adquiridas:

Factor	Origen	Método	
		Purificación	Inactivación
Haemocomplettan®	Plasma	Precipitación múltiple	Pasteurización
Beriplex®	Plasma	Adsorción sobre resina	Pasteurización
Octaplex®	Plasma	Adsorción sobre resina	SD + Nanofiltración
Prothromplex®	Plasma	Adsorción sobre resina	Calor húmedo

# Concentrados de Factores de la Coagulación

---

## Farmacocinética, Características:

**Antecedentes**, Farmacocinética de Factor VIII, 1976 (Aronstam, Morfini, Schimpf).

### Modelo FC/FD

El análisis temporal del efecto farmacológico se analiza mediante modelos FC/FD que consideran el equilibrio del fármaco entre el plasma (lugar de toma de muestras farmacocinéticas) y el lugar de acción.

La técnica de determinación del factor en plasma es un bioensayo (actividad procoagulante de factor).

**El modelo farmacocinético describe el curso temporal del efecto terapéutico**

# Concentrados de Factores de la Coagulación

---

## Farmacocinética, Características:

### Actividad plasmática

2 UI/ml	Niveles altos, encontrados en el embarazo
0,5- 2 UI/ml	Intervalo normal de Factor VIII
0,25 - 0,49 UI/ml	Aprox. 1/3 de portadoras tienen niveles en rango normal/subnormal
0,06 - 0,24 UI/ml	← Nivel por encima del cual es rara la hemorragia tras accidentes
0,01- 0,05 UI/ml	Hemofilia moderada
< 0.01 UI/ml	Hemofilia grave

# Concentrados de Factores de la Coagulación

---

## Farmacocinética, Interés:

El conocimiento del perfil farmacocinético permite el **diseño racional de la terapia**, con objeto de maximizar el beneficio clínico.

La información sobre la farmacocinética del Factor facilita un empleo **más eficiente** de un recurso cada vez más escaso/elevado coste.

El análisis farmacocinético permite **interpretar** el comportamiento del Factor en situaciones especiales: pacientes con respuestas atípicas, o inhibidores de baja respuesta.

El conocimiento de la farmacocinética del Factor es esencial para un oportuno y racional **desarrollo** de futuros productos de Factor.

# Concentrados de Factores de la Coagulación

---

## Farmacocinética, Tipos de estudio:

### Orientados al preparado

**Caracterización** del comportamiento *in vivo* de **un preparado** de Factor, para:

- Un comercializar nuevo producto
- Un cambio en un proceso de producción
- Un cambio en el lugar de fabricación

### Orientados al paciente

**Caracterización** del comportamiento *in vivo* de un Factor, en **un individuo** concreto, requerido para:

- Individualizar el tratamiento
- Diseñar un regimen de profilaxis concreto
- Evaluar el estado hemostático del paciente

# Concentrados de Factores de la Coagulación

---

## Farmacocinética, Estudios de Caracterización :

### Metodología

Análisis farmacocinético: No-Compartimental

Técnica analítica: Precisión, exactitud y sensibilidad

Protocolo: Pacientes –número y situación clínica-, dosis, evaluación de la potencia, puntos de muestreo y cronograma, diseño cruzado

Parámetros: Cl (mL/h/kg), MRT (h), V<sub>da</sub> (mL/kg)

**Morfini M, Lee M, Messori A.** The design and analysis of half-life and recovery studies for factor VIII and factor IX. Factor VIII/ Factor IX. SSC of the International Society for Thrombosis and Haemostasis. **Thromb Haemost** 1991;**66**: 384–6.

**Lee M, Morfini M, Ingerslev J, Schulman S.** On Behalf of the Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH: The Design and Analysis of Pharmacokinetic Studies of Coagulation Factors. Available at: **Official Communications of SSC**, <http://www.med.unc.edu/isth/>.

**CPMP.** Note for Guidance on Plasma-derived Medicinal Products. (CPMP/BWP/269/95 Rev. 3), January 2001. Available at: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/bwp/026995en.pdf>.

# Concentrados de Factores de la Coagulación

<b>Autores (año)</b>	<b>Preparado comercial</b>	<b>Cl (ml/kg/h)</b>	<b>V<sub>d</sub> (ml/kg)</b>	<b>MRT (h)</b>	<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>
Messori (1984)	Kryobulin®TIM3	4,37 ± 2,09	59,5 ± 16,2	15,4 ± 4,6	-
	Koate®HT	3,14 ± 1,42	45,3 ± 21,9	14,9 ± 5,9	-
	Hemofil® T	3,73 ± 2,57	48,8 ± 20,5	15,5 ± 6,9	-
Ruffo (1985)	Kryobulin®	4,42 ± 1,81	56,3 ± 17,1	-	-
Matucci (1985)	Koate®	3,71 ± 1,52	51,8 ± 13,6	16,6 ± 9,2	-
	Kryobulin®	4,27 ± 1,44	53,9 ± 16,5	13,2 ± 3,0	-
Longo (1986)	Kryobulin®TIM3	3,83 ± 0,99	55,6 ± 9,3	15,9 ± 4,5	-
Messori (1988)	Kryobulin®, Hemofil®, Koate®	3,85 ± 1,94	58,2 ± 21,3	15,9 ± 7,1	12,2
Longo (1989)	Kryobulin®, Hemofil®, Koate®	4,87 ± 2,54	65,0 ± 19,9	-	17,8
Schwartz (1990)	Koate® HS	3,24 ± 0,80	57,4 ± 9,9	18,4 ± 3,9	13,92
Morfini (1991)	Monoclata® P	4,90 ± 3,11	72,5 ± 22,9	17,6 ± 6,4	-
	Monoclata® HT	5,04 ± 1,61	75,9 ± 12,5	15,7 ± 4,7	-
	Hemofil® M	5,10 ± 2,53	74,4 ± 24,6	15,2 ± 4,9	-

# Concentrados de Factores de la Coagulación

Autores (año)	Preparado comercial	Cl (ml/kg/h)	V <sub>d</sub> (ml/kg)	MRT (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
Messori (1992)	Haemate® P	2,82 ± 1,45	60,5 ± 21,2	-	-
	Beriate® P	3,27 ± 1,94	60,8 ± 21,0	-	-
Björkman (1992)	Monoclata® HT	4,24 ± 1,19	78,0 ± 20,0	18,8 ± 4,7	-
	Monoclata® P	4,44 ± 1,71	83,0 ± 20,0	19,8 ± 5,2	-
Lethagen (2007)	Haemate® P	3,26	-	-	15,6
Lethagen (2007)	Haemate® P	3,26	-	-	15,6
Björkman (2010)	Monoclata® Monoclata® P	180 (81-633)	3,32 l (1,5-7,13)	-	12,3 (7,9-19,6)
Kessler (2011)	Wilate®	3,9 (1,5)		20,6 (14,8)	15,8 (11)
	Humate®	3,7 (1,5)		17,4 (4,5)	12,8 (3,2)

# Concentrados de Factores de la Coagulación

Autores (año)	Preparado comercial	CI (ml/kg/h)	V <sub>a</sub> (ml/kg)	MRT (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
Fijnvandraat (1997) <sup>37</sup>	Refacto®	3,2 ± 0,9	44,8 ± 4,3	15,5 ± 5,8	11,7
		2,6 ± 0,8	40,8 ± 8,0	17,9 ± 9,2	
		2,9 ± 0,8	43,4 ± 7,5	16,2 ± 5,1	
		3,2 ± 1,1	49,1 ± 8,8	18,2 ± 10,7	
Powell (2007) <sup>39</sup>	Kogenate® FS	246,9 ± 25,9 ml/h	50 ± 19	16 ± 22,5	11,4 ± 21,8
		291,8 ± 26,1 ml/h	49,2 ± 16,4	13,4 ± 24,8	10,2 ± 31
Blanchette (2008) <sup>40</sup>	Advate®	-	-	-	9,88 ± 1,89
Collins (2008) <sup>41</sup>	Advate®	4,2 (2,7-6,3) 3,3 (2,2-5,2)	-	-	9,3 (7,5-12,7) 11,1 (8,8-15,4)
Collins (2009) <sup>42</sup>	Advate®	-	-	-	9,4 (7,4-13,1) 10,4 (7,5-16,5)
Björkman (2010) <sup>43</sup>	Advate®	4,34 (3,39-5,46) 3,16 (2,54-3,88)	0,5 dl/kg (0,45-0,58) 0,46 (0,39-0,52)	-	9,4 (8,1-10,8) 10,5 (9-12,2)
Martinowitz (2011) <sup>46</sup>	Advate®	4,17 (1,2)	4.466 ml (801,7) 61,31 ml/kg (7,9)	15,79 (4,74)	11,19 (3,51)

# Concentrados de Factores de la Coagulación

Autores	CI (ml/kg/h)	t <sub>1/2</sub> (h)	MRT (h)	IVR (U/dl:U/kg)
<b>Factor IX plasmático</b>				
Berntorp (1993) <sup>61</sup>	4,3 (0,9)	29 (7,5)	34 (7,1)	-
Björkman (1994) <sup>62</sup>	4 (0,6)	34 (7,9)	37 (6,1)	1,3 (0,34)
Poon (1995) <sup>63</sup>	8,89 ± 2,91	-	23,9 ± 5,1	-
White (1997· 1998) <sup>48</sup>	5,4 (1,1)	18 (5,3)	23 (5,6)	1,2 (0,28)
Goudemand (1998) <sup>64</sup>	-	34 (3,7)	45 (4,7)	1 (0,21)
Björkman (2001) <sup>65</sup>	4-9 años: 10,4 ± 2,25 10-19 años: 8,32 ± 2,3 20-29 años: 8,51 ± 1,16 30-39 años: 7,15 ± 1,39 40-49 años: 7,58 ± 1,7 50-56 años: 7,51 ± 0,26	4-9 años: 20 ± 4,2 10-19 20 ± 4,1 20-29 19 ± 4,9 30-39 20 ± 6,5 40-49 19 ± 4,2 50-56 17 ± 7,1	4-9 años: 26± 4,9 10-19 25 ± 5,3 20-29 26 ± 6,2 30-39 27 ± 7,7 40-49 27 ± 4,7 50-56 24 ± 9,6	4-9 años: 0,61 ± 0,21 10-19 años: 0,79 ± 0,27 20-29 años: 0,67 ± 0,19 30-39 años: 0,84 ± 0,15 40-49 años: 0,80 ± 0,29 50-56 años: 0,80 ± 0,23
Ewenstein (2002) <sup>52</sup>	-	-	-	1,7 (0,73)
Poon (2002) <sup>53</sup>	-	-	-	1,1 (0,26)
Hoots (2003) <sup>66</sup>	4,5	-	-	1,2
Martorell (2009) <sup>59</sup>	-	-	-	1,3 (0,35)
Aznar (2009) <sup>67</sup>	4,1 (1,2)	43 (29)	33 (4,7)	1 (0,3)
	3,8 (0,9)	31 (22)	32 (4,9)	1,3 (0,3)

# Concentrados de Factores de la Coagulación

Autores	Cl (ml/kg/h)	t <sub>1/2</sub> (h)	MRT (h)	IVR (U/dl:U/kg]
<b>Factor IX recombinante</b>				
Kim (1992)	7,25 (2,53)	-	32,0 ± 19,4	-
White (1997/1998)	9,1 (1,5)	18 (5,1)	25 (6,3)	0,77 (0,27)
Roth (2001) Björkman (1997,2001) <sup>1</sup>	8,4 (2)	19 (5)	26 (6,1)	0,75 (0,23)
Ewenstein (2002)	-	-	-	0,86 (0,31)
Poon (2002)	-	-	-	0,77 (0,19)
Ragni (2002)	7,8 (2,7)	21 (8,1)	-	0,75 (0,2)
Kisker (2003)	-	-	-	0,86
Lambert (2007)	8,3 (2,1)	23 (5,3)	-	0,7 (0,19)
Chang (2007)	4,8 (1)	24 (6,4)	30 (6,6)	1,08 (0,27)
Udata (2008)	7,5	21	27	-
Martorell (2009)	-	-	-	0,96 (0,22)
Aznar (2009)	3,8 (0,9)	31 (22)	32 (4,9)	1,3 (0,3)

# Concentrados de Factores de la Coagulación

---

## Farmacocinética, Estudios de Individualización:

### Metodología

Análisis farmacocinético

Análisis Compartmental completo (paciente-preparado)

Análisis No-Compartmental (optimización de muestreo, 4 puntos, CI)

### Individualización

Profilaxis, Perfil PK, Modificación intervalo, Monitorización

**Carlsson M, Berntorp E, Bjoörkman S, Lindvall K.** Pharmacokinetic dosing in prophylactic treatment of hemophilia A. *Eur J Haematol* 1993; 51: 247–52.

**Carlsson M, Berntorp E, Bjoörkman S, Lethagen S, Ljung R.** Improved cost-effectiveness by pharmacokinetic dosing of factor VIII in prophylactic treatment of haemophilia A. *Haemophilia* 1997; 3: 96–101.

# Concentrados de Factores de la Coagulación

---

## Farmacocinética, Estudios de Individualización:

### Implicaciones en la profilaxis

#### Análisis farmacocinético

- Bayesianos + 2-3 puntos de muestreo

#### Importancia

- Elementos clave: Tiempo > 1 UI/dL; AUC; Cmax; IVR; cofactores sujeto
- Estrategias de dosificación: Intervalos reducidos (48h) y simétricos
  
- Impacto de nuevos desarrollos
- Otros escenarios: erradicación de inhibidores

**Collins PW, Fisher K, Morfini M, Blanchette VS, Björkman S, & IPSG PEWG.** Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia. **Haemophilia** 2010; 1-9.

# Concentrados de Factores de la Coagulación

---

## Farmacocinética,

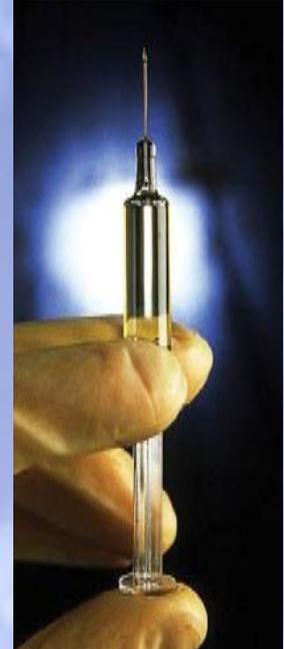
### Individualización: Infusión continua

Aclaramiento:

$$CI \text{ (ml/h/kg)} = \text{Ritmo Infusión (UI/h/kg)} / \text{FVIII:C (UI/ml)}$$

Actividad plasmática diana:

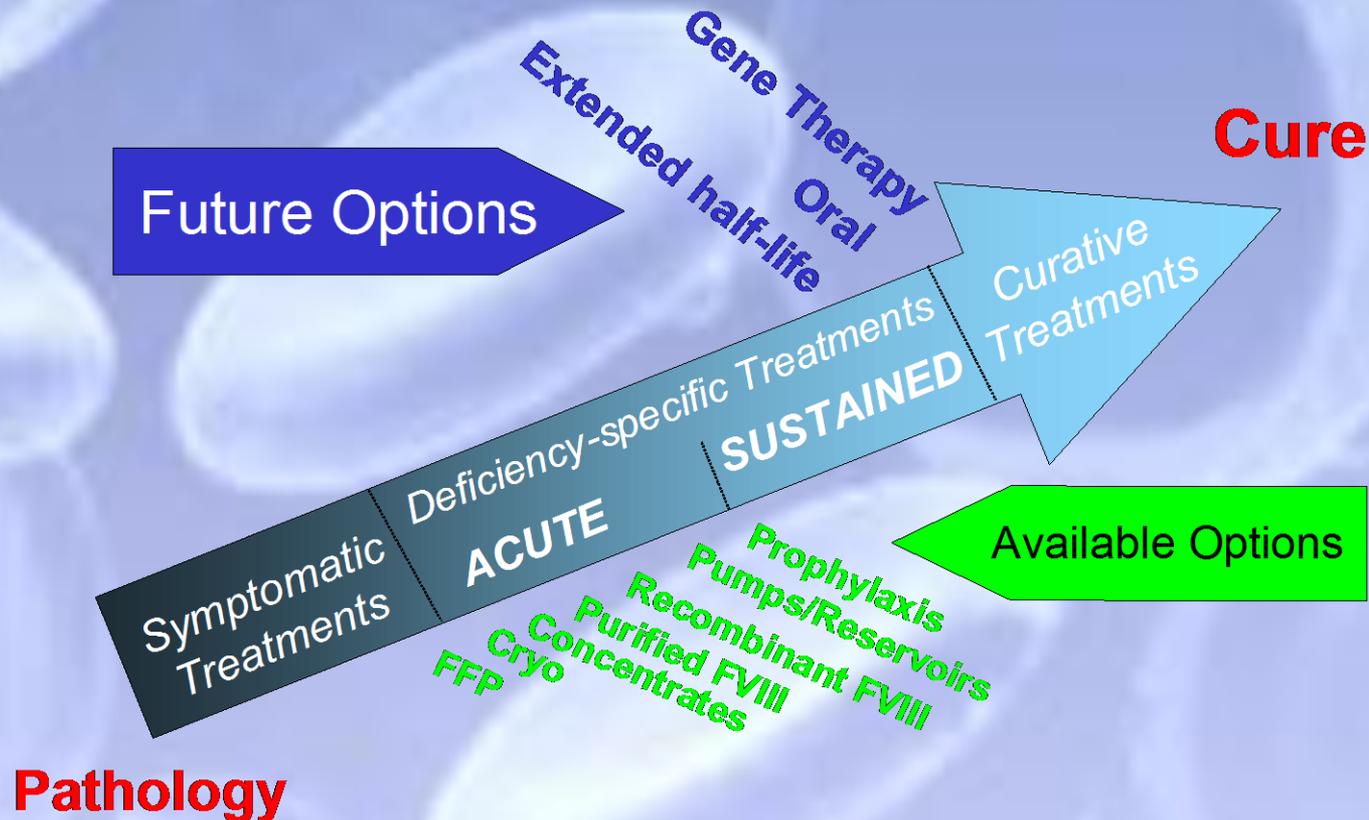
$$\text{FVIII:C (UI/ml)} = \text{Ritmo Infusión (UI/h/kg)} / CI \text{ (ml/h/kg)}$$



# Concentrados de Factores de la Coagulación

---

Escenarios próximos:



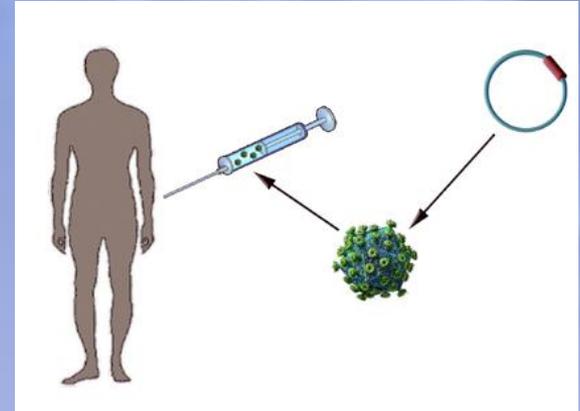
# Concentrados de Factores de la Coagulación

---

## Escenarios Próximos :

### Terapia Génica

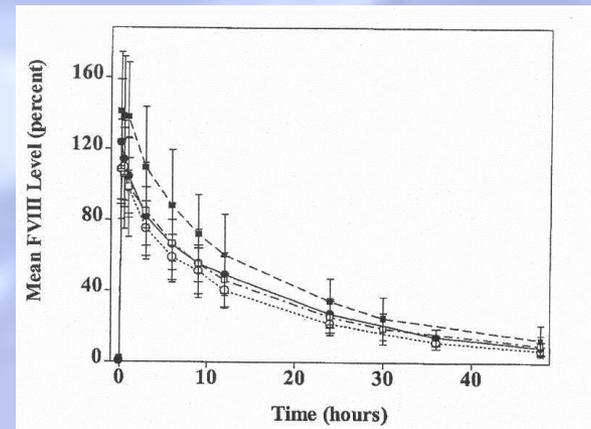
-Factor VIII y Factor IX en fase de Ensayo Clínico en Humanos



### Nuevas Moléculas / Nuevas Formulaciones

-Vías de administración

-Perfil Farmacocinético más favorable



# Concentrados de Factores de la Coagulación

---

## Nuevas Moléculas / Nuevas Formulaciones

### Farmacocinética: Limitaciones

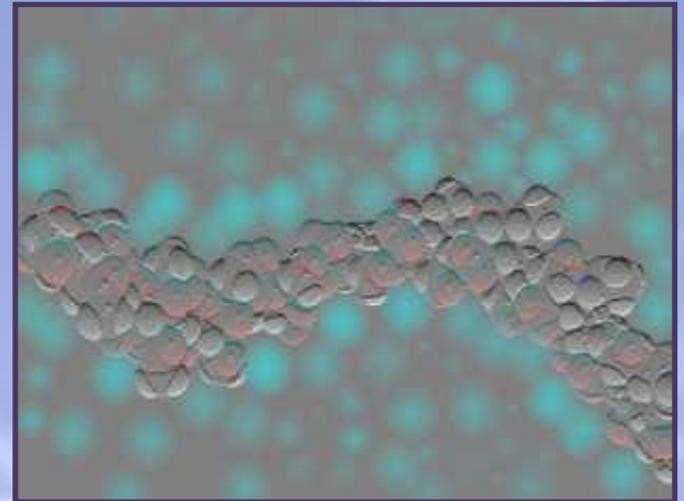
Vida media de eliminación corta

No atraviesa piel y/o mucosas (alveolo pulmonar)

Se destruye en el tracto GI

Distribución tisular pobre

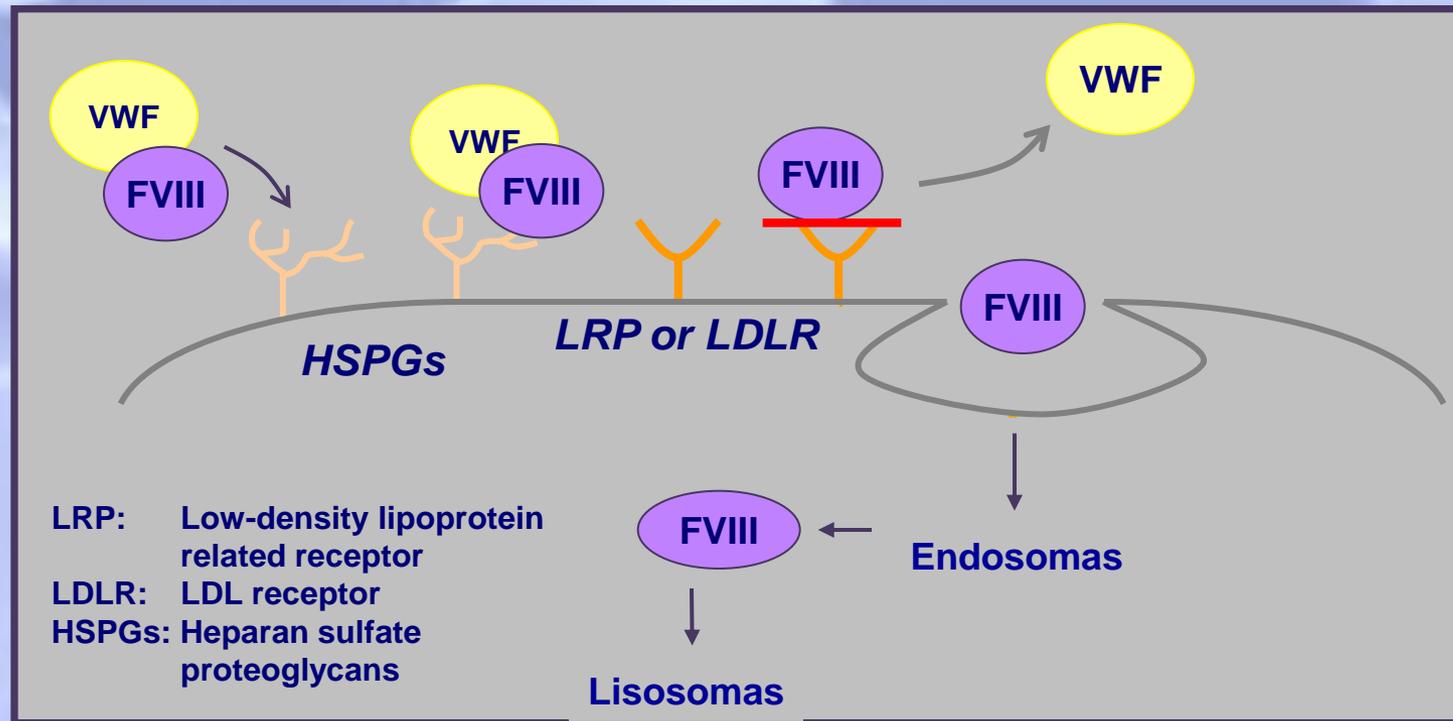
Creación de inhibidores si se administra por vía no IV



# Concentrados de Factores de la Coagulación

## Nuevas Moléculas / Nuevas Formulaciones

### Mecanismos moleculares de aclaramiento del Factor VIII



# Concentrados de Factores de la Coagulación

---

## Nuevas Moléculas / Nuevas Formulaciones

### Extensión de la T1/2: Dianas potenciales

#### *Modificaciones directas*

- Mutaciones del FVIII
  - Resistente a la degradación
  - Resistente a la inactivación
  - Resistente al aclaramiento
- Modificación bioquímica del FVIII
  - PEGilación
  - Glicosilación

#### *Modificaciones Indirectas*

- Interferencia con el receptor que media en el aclaramiento del FVIII
- Formulaciones más estables
  - Liposomas PEGilados
- Modificación del VWF
  - VWF mutante
  - Modificación bioquímica del VWF

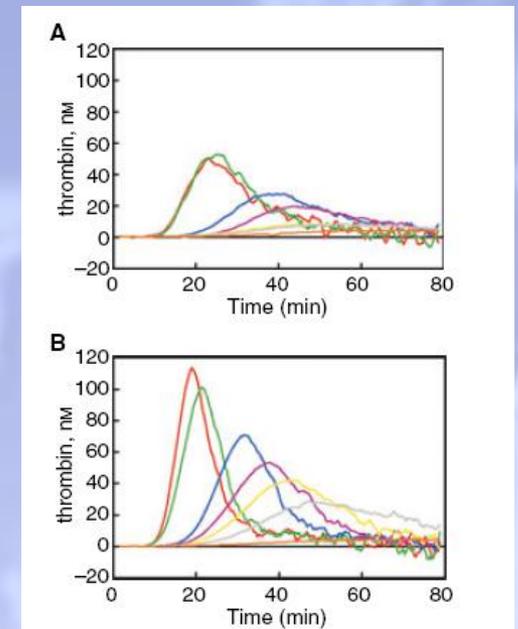
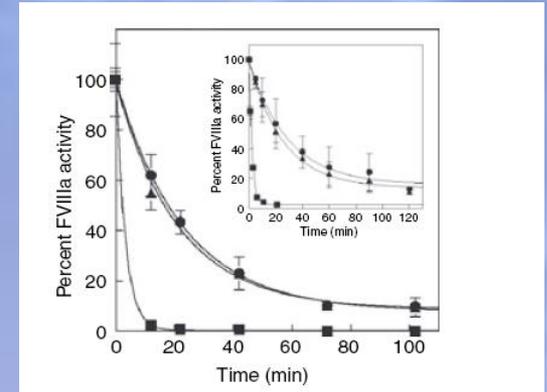
# Concentrados de Factores de la Coagulación

## Extensión de la T1/2 del Factor VIII

### Reducción inactivación

C662-C1828 y C664-C1826: Variantes de Factor VIII BDD con enlaces disulfuro nuevos entre los dominios A2 y A3.

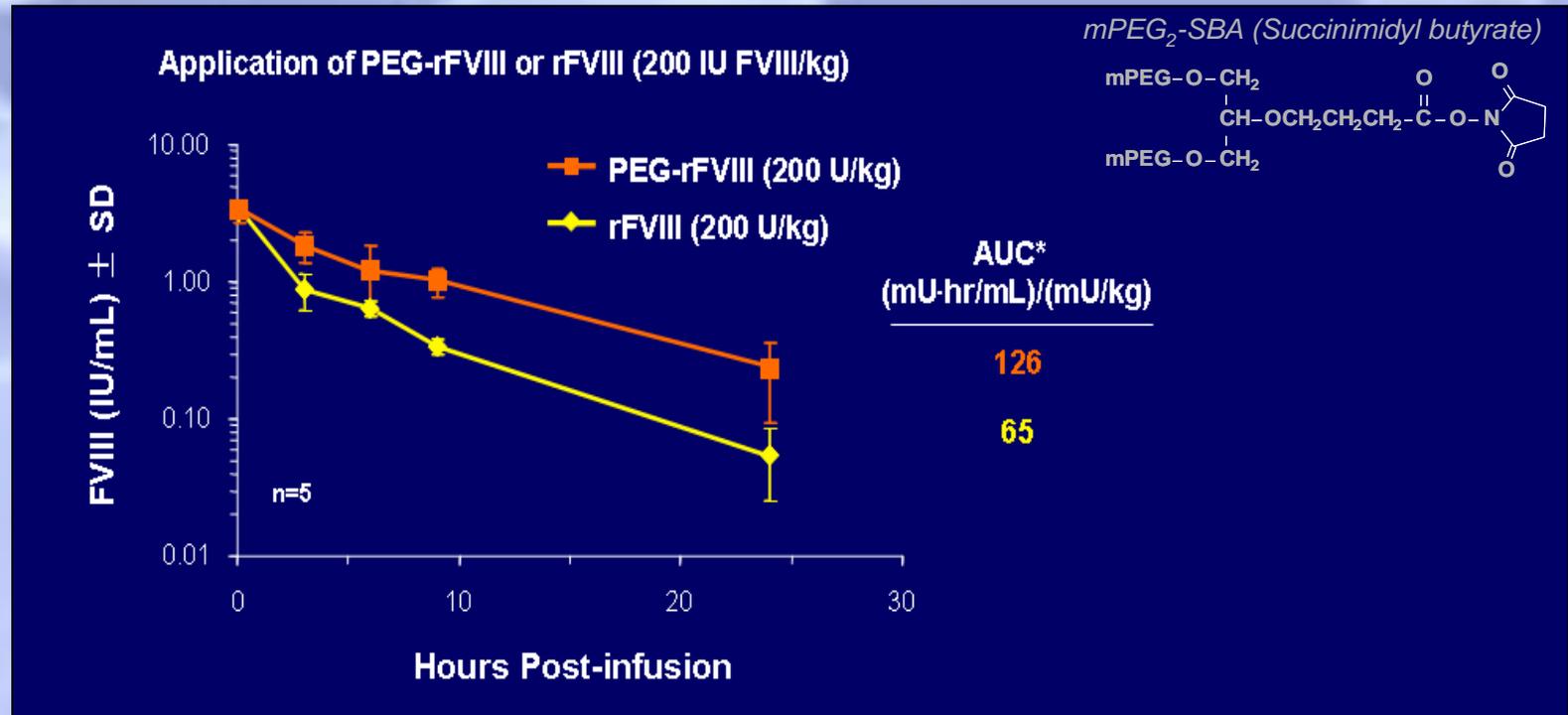
Las variantes tienen una T1/2 de Factor VIIIa x 5 veces  $\uparrow$  al VIIIa nativo. La generación de trombina del Factor VIII es igualada por las variantes, a concentraciones del 10%.



# Concentrados de Factores de la Coagulación

## Extensión de la T1/2 del Factor VIII

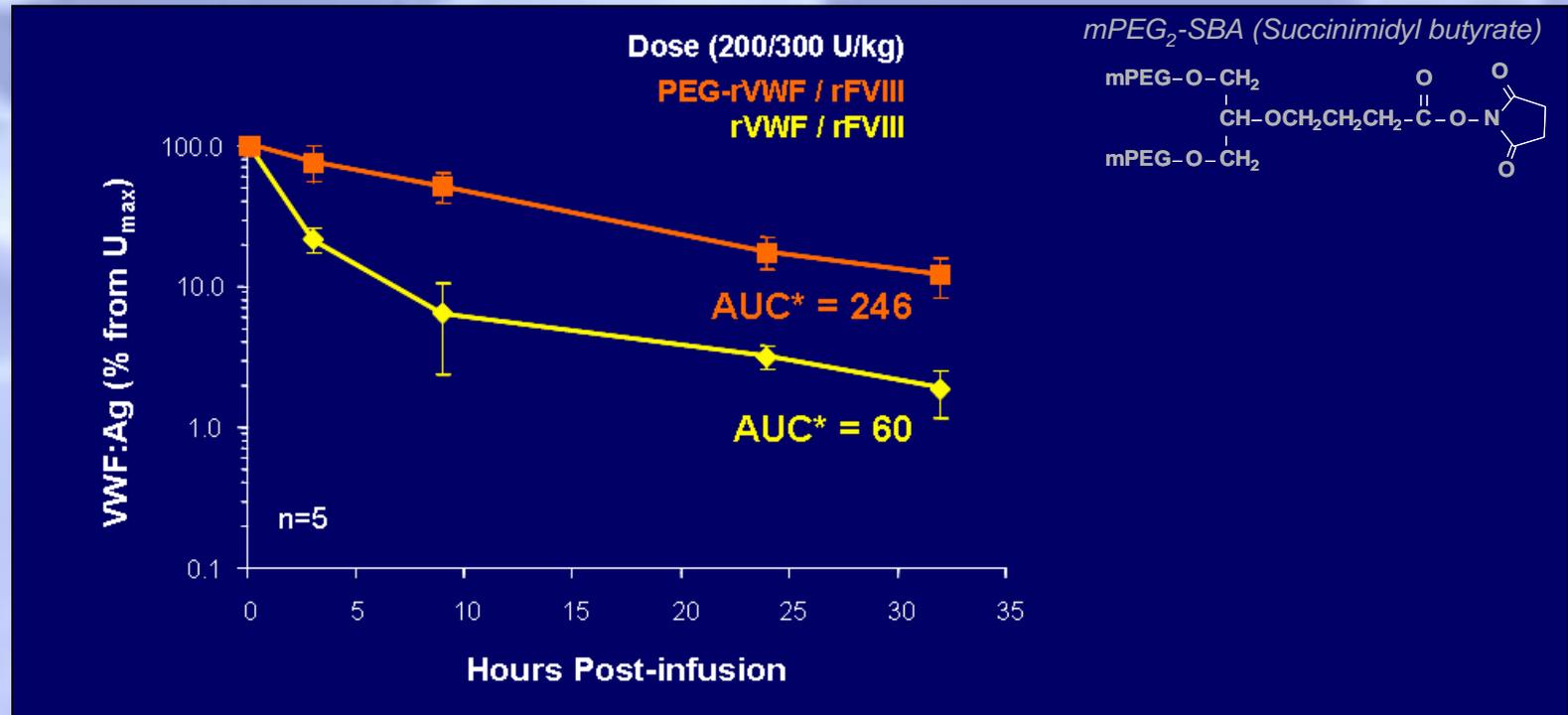
### PEGilación Factor VIII



# Concentrados de Factores de la Coagulación

## Extensión de la T1/2 del Factor VvW

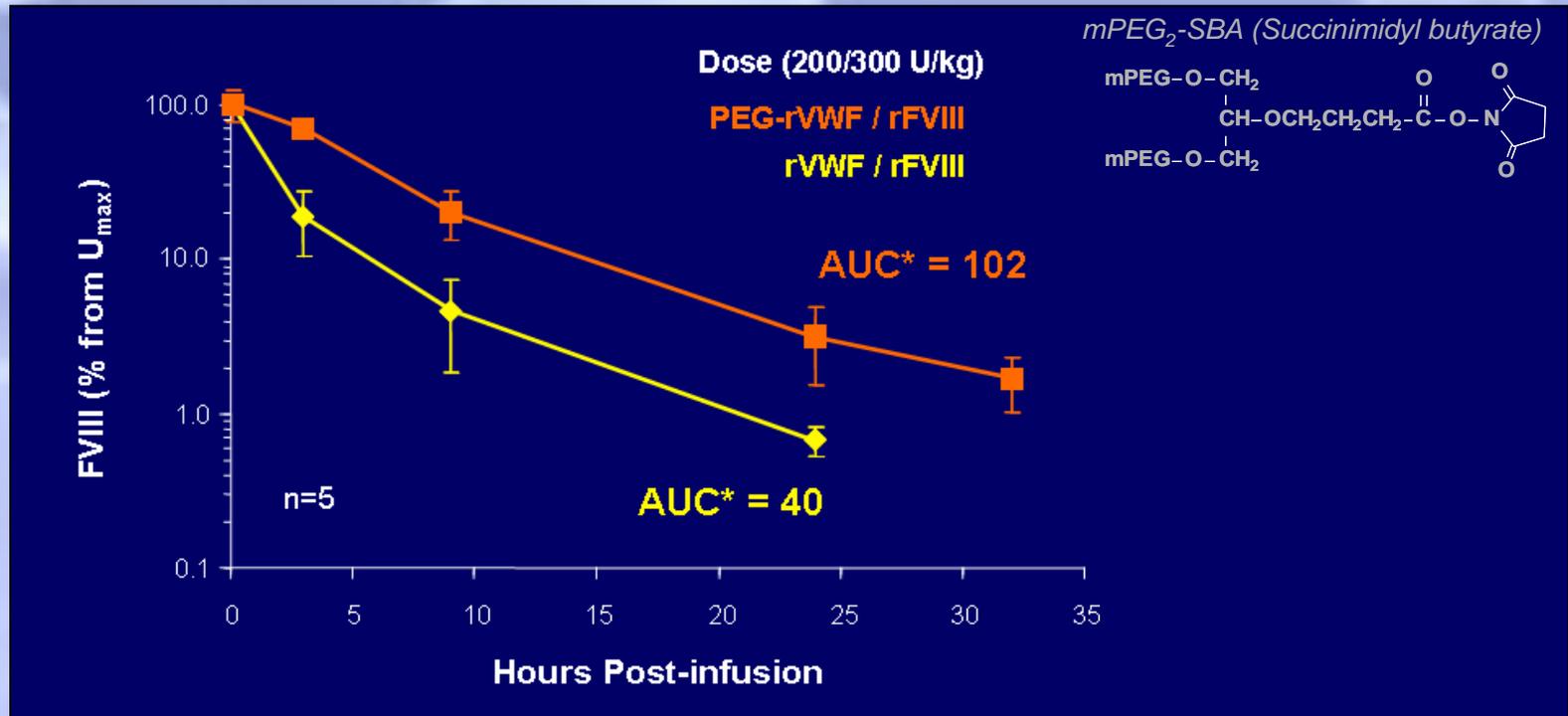
### PEGilación Factor VvW



# Concentrados de Factores de la Coagulación

## Extensión de la T1/2 del Factor VIII

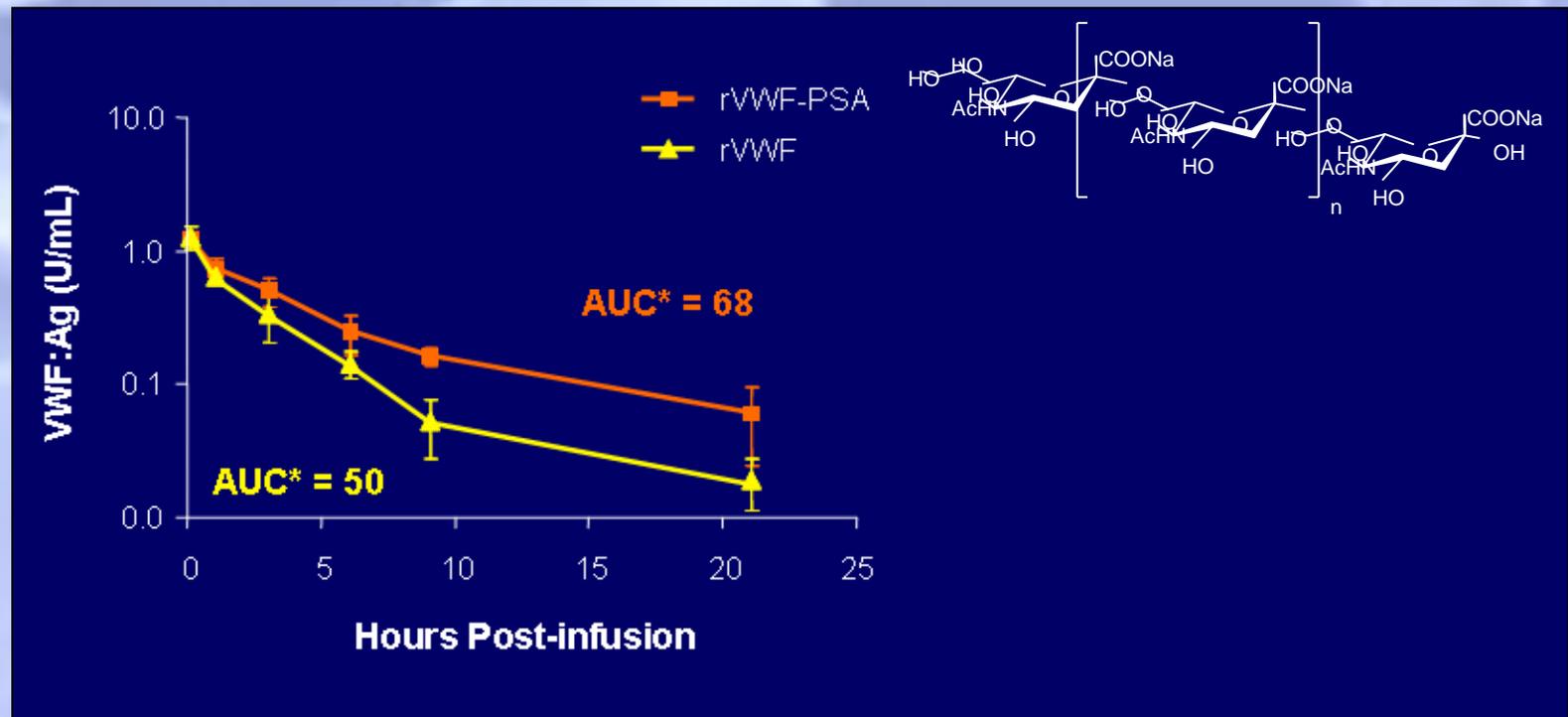
### PEGilación Factor VvW



# Concentrados de Factores de la Coagulación

## Extensión de la T1/2 del Factor VvW

### Glicosilación Factor VvW



# Concentrados de Factores de la Coagulación

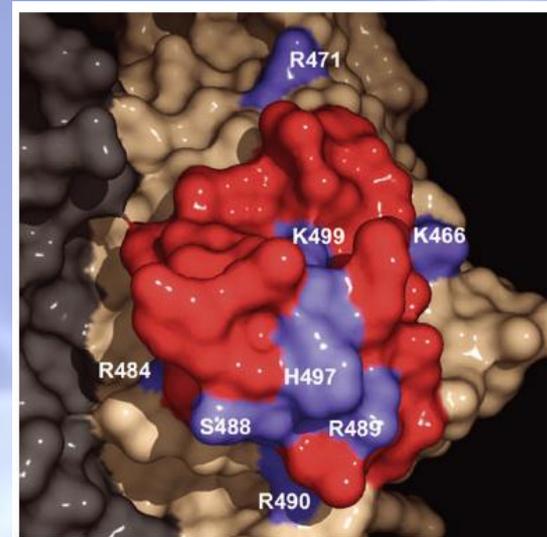
---

## Extensión de la T1/2 del Factor VIII

### Interferencia con el receptor que media en el aclaramiento del FVIII

El Aclaramiento del FVIII *in vivo*, mediado por los receptores LRP y LDLR de la LDL. La interferencia en este proceso puede incrementar el MRT:

Ratones deficientes en LRP y LDLR: FVIII en plasma elevado y una prolongación de MRT de x 5 veces.



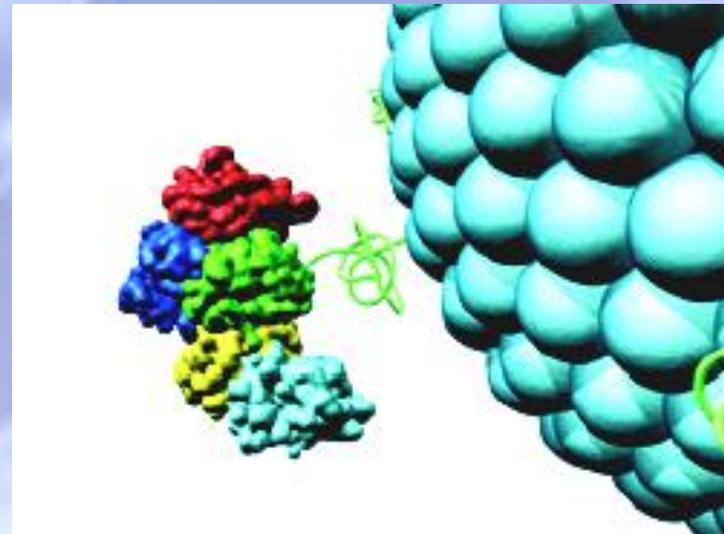
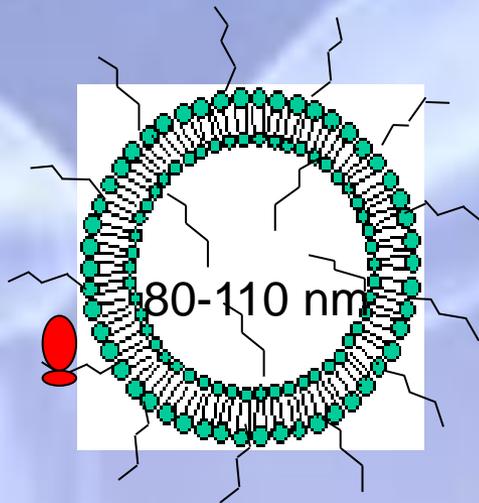
**Figure 3.** Three-dimensional presentation of LRP-binding site within the A2 domain of FVIII. Location of the LRP-binding region 484–509 and A2 residues critical for interaction with LRP on the molecular surface of A2 is shown. The figure was generated based on the 3D model of A2 [22] using PyMOL program (<http://www.pymol.org>).

# Concentrados de Factores de la Coagulación

---

## Extensión de la T1/2 del Factor VIII

Factor VIII PEG-Liposoma

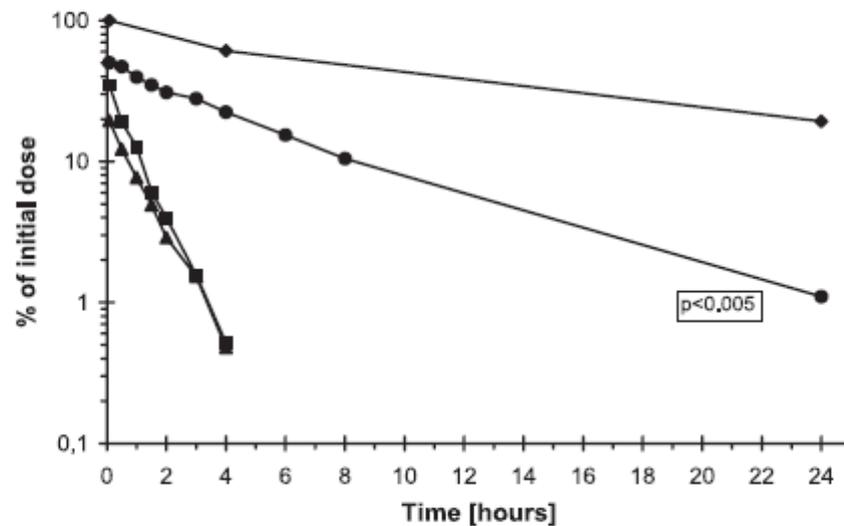


# Concentrados de Factores de la Coagulación

## Extensión de la T1/2 del Factor VIIa

### FVIIa unido a albúmina (rFVIIa-FP)

**Figure 2: Pharmacokinetic analysis in rats.** FVII and albumin antigen levels were quantified by ELISA as described in *Materials and methods* and data are presented as percent detectable antigen over time. rFVII wt and rFVII-FP proteins were expressed in CHO cells, purified and activated by Q Sepharose FF chromatography. Data points are mean values from three rats each. A factorial ANOVA test was performed for statistical significance. The p-value is indicated for comparison of the rFVIIa-FP with rFVIIa wt and NovoSeven. Closed circles: rFVIIa-FP; triangles: NovoSeven; squares: rFVIIa wt; diamonds: albumin.



# Concentrados de Factores de la Coagulación

## Extensión de la T1/2 del Factor IX

FIX unido a albúmina (rFIX-FP)

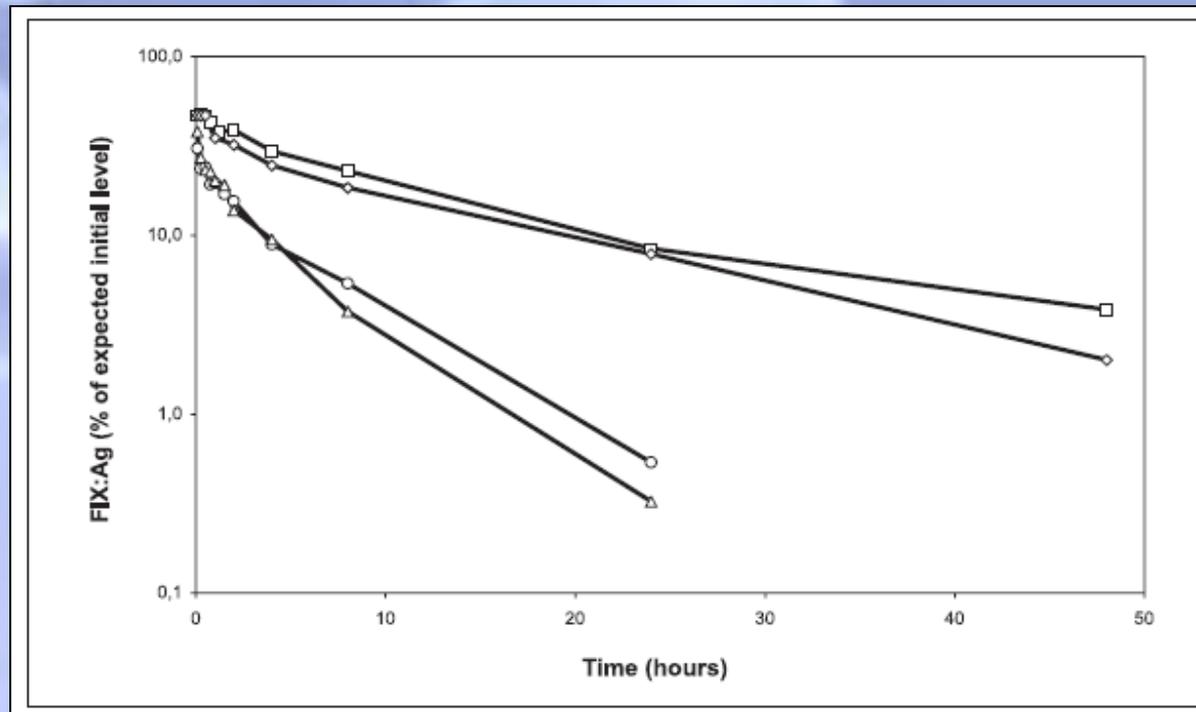


Figure 5: Pharmacokinetic profiles in rats. rIX-FP/cII(CHO) (-□-), rIX-FP/nclI (-◇-), rFIX (-○-), and pd FIX (-△-) were applied in equimolar concentrations corresponding to a dose of 50 IU/kg of rFIX. Plasma levels were determined by a FIX specific ELISA. The results shown represent the FIX levels of the pooled plasma of three animals per time point for each group.

# Concentrados de Factores de la Coagulación

## Extensión de la T1/2 del Factor VIII

### Implicaciones clínicas

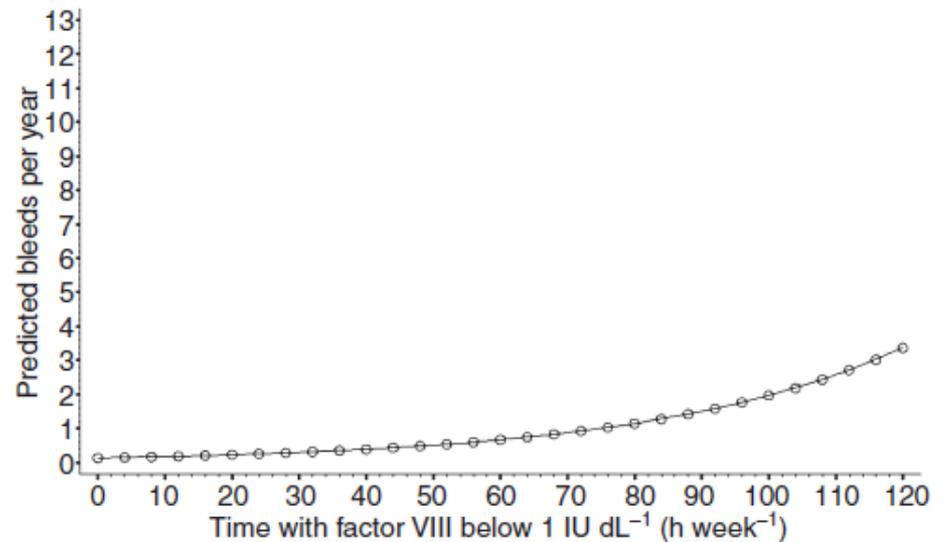


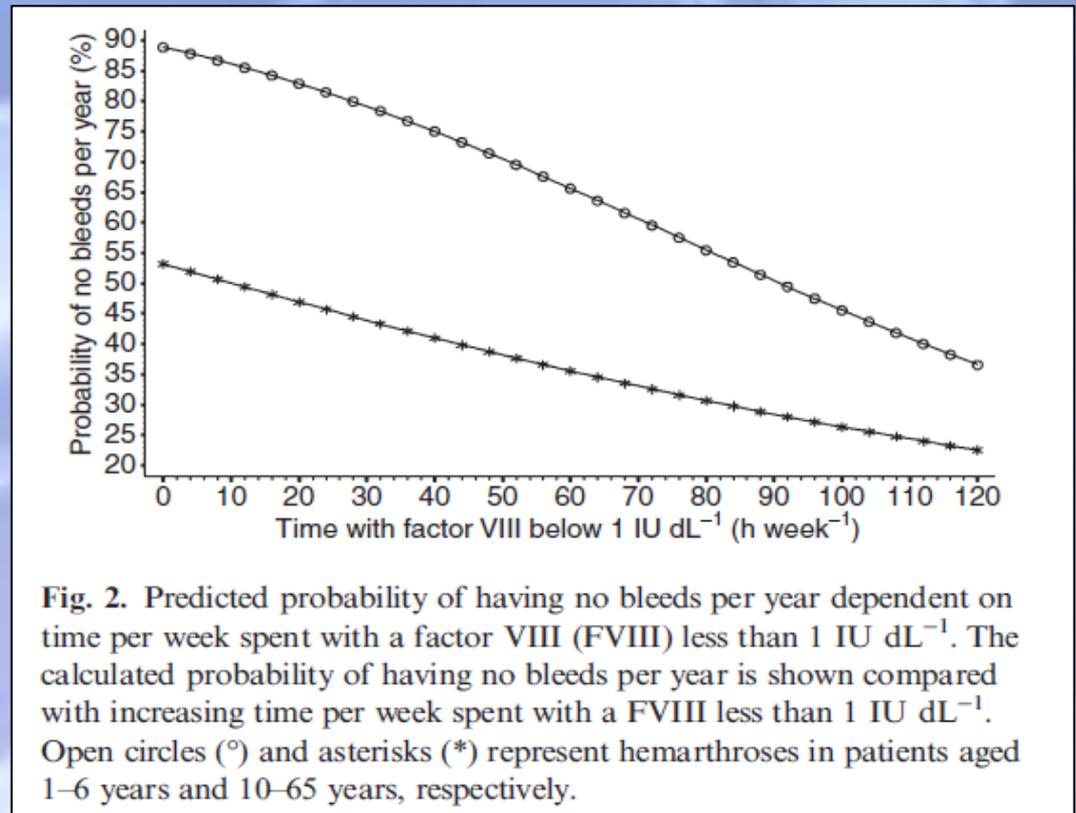
Fig. 1. Predicted bleed count per year vs. time spent with a factor VIII (FVIII) less than 1 IU dL<sup>-1</sup> for patients aged 1–6 years. The predicted hemarthroses per year (represented with the open circle, “o”) dependent on time per week spent with a FVIII less than 1 IU dL<sup>-1</sup> are shown for the patients aged 1–6 years.

Collins PW, Blanchette VS, Fisher K, Björkman S, Fritsch S, Schroth P, Spotts G, Astermark J, Ewenstein B. *Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A.* J Thrombosis & Haemostasis 2010, 7: 413–420

# Concentrados de Factores de la Coagulación

## Extensión de la T1/2 del Factor VIII

### Implicaciones clínicas

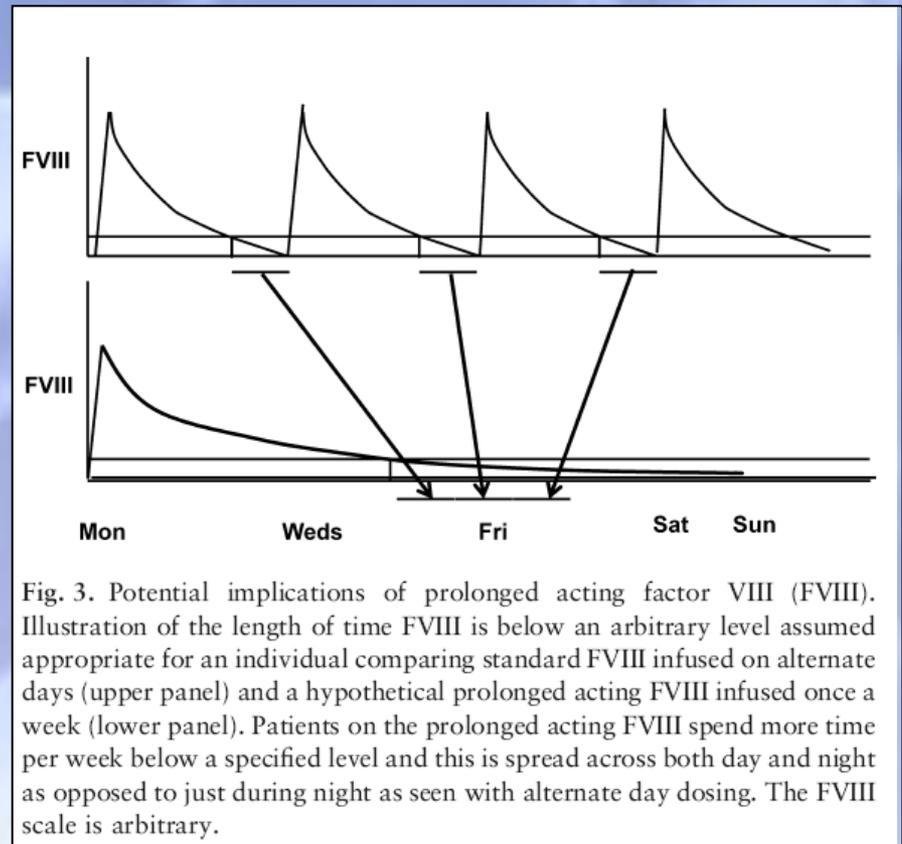


Collins PW, Blanchette VS, Fisher K, Björkman S, Fritsch S, Schroth P, Spotts G, Astermark J, Ewenstein B. *Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A.* J Thrombosis & Haemostasis 2010, 7: 413-420

# Concentrados de Factores de la Coagulación

## Extensión de la T1/2 del Factor VIII

### Implicaciones clínicas



Collins PW, Fisher K, Morfini M, Blanchette VS, Björkman S, & IPSG PEWG. *Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia*. *Haemophilia* 2010; 1-9.

# Concentrados de Factores de la Coagulación

---



**Muchas gracias,**

J. Bruno Montoro Ronsano  
Servicio de Farmacia, HU Vall d'Hebron,  
Barcelona

# Concentrados de Factores de la Coagulación

---

