

## ESTABILIDAD EN SOLUCIÓN DE LA FUNCIONALIDAD DEL FACTOR VON WILLEBRAND EN EL CONCENTRADO TERAPÉUTICO FANHDI

S. Grancha y J.I. Jorquera

Área Investigación y Desarrollo. Instituto Grifols S.A. Barcelona.

El Factor VIII aparece en la naturaleza en forma de complejo con el Factor von Willebrand, el cual ayuda a su estabilización y, según diversos autores, contribuye a reducir su inmunogenicidad. Adicionalmente, la presencia de FVW funcional abre la posibilidad de realizar un tratamiento terapéutico de la enfermedad de von Willebrand mediante estos complejos FVIII/FVW en aquellos casos en que esté indicado. El presente estudio tiene como objetivo conocer la evolución de la funcionalidad del FVW en el concentrado terapéutico de alta pureza, Fanhdi, después de su reconstitución. Para ello, un total de ocho lotes industriales representativos de las cuatro presentaciones registradas actualmente (250UI, 500UI, 1000UI y 1500UI) fueron regeneradas en condiciones de esterilidad y analizadas en relación a la funcionalidad de Cofactor de Risticocetina (FVW: RCo) y capacidad de enlace al colágeno (FVW: CBA). Las muestras fueron conservadas a 25°C durante un período máximo de 144 horas en el vial original. Siguiendo las indicaciones de la *guideline* ICH Q5C los análisis han sido realizados con producto conservado previamente hasta al final de su período de validez en las condiciones registradas para ello (36 meses a  $30 \pm 2^\circ\text{C}$  en el caso de Fanhdi). El aspecto de la solución ha sido correcto en todos los casos. Los resultados de FVW: RCo muestran recuperaciones medias de  $114,4 \pm 23,9$ ,  $92,4 \pm 15,3$ ,  $92,0 \pm 15,3$ ,  $102,3 \pm 22,8$ ,  $98,1 \pm 15,8$  y  $102,1 \pm 25,1$  tras 24, 48, 72, 96, 120 y 144 horas respectivamente. En el caso de la capacidad de enlace al colágeno, los resultados muestran recuperaciones de actividad para los mismos períodos de tiempo de  $100,3 \pm 17,1$ ,  $87,4 \pm 14,5$ ,  $6,3 \pm 20,5$ ,  $90,9 \pm 12,4$ ,  $76,6 \pm 20,2$  y  $87,5 \pm 21,9$ . A pesar de que en ningún caso se ha detectado pendiente significativa que relacione una posible pérdida de actividad con el tiempo de conservación a 25°C, el ajuste de los resultados a una regresión lineal permite estimar la pérdida máxima (límite inferior del intervalo de confianza al 95%) en un 0,11%/hora en el caso del FVW: RCo y del 0,18%/hora para la funcionalidad de FVW: CBA. En ningún caso se observan diferencias de comportamiento entre lotes o presentaciones individuales. En conjunto los resultados indican que la funcionalidad de FVW presente en el concentrado terapéutico FVII/FVW es consistentemente estable una vez reconstituido el producto.