

Farmaci derivati dal plasma: frazioni coagulanti e anticoagulanti

A.-C. Martin, C.-M. Samama

I farmaci derivati dal plasma (FDP) sono delle proteine terapeutiche indicate come trattamento sostitutivo di deficit quantitativi o qualitativi, costituzionali o acquisiti in proteine essenziali. Questi prodotti sono preparati industrialmente a partire dal plasma umano secondo un procedimento di alta tecnologia, il frazionamento plasmatico, garantendo la loro efficacia e una sicurezza massimale nei confronti del rischio infettivo. Lo status di «farmaco» impone il rispetto di un protocollo rigido e regolamentato. Noi trattiamo i FDP usati a scopo antiemorragico e antitrombotico, nel quadro di patologie spesso gravi, a volte rare, in situazioni croniche o in urgenza, in situazioni che minacciano la prognosi vitale. La loro frequenza di utilizzo è molto variabile. I fattori VIII, IX e di von Willebrand sono i più prescritti, in profilassi o nel trattamento delle complicanze emorragiche. Dal momento che i deficit costituzionali in fattori XI, XIII, antitrombina e proteina C sono molto rari, l'utilizzo dei concentrati di fattori corrispondenti è aneddotico. Viceversa, i concentrati di complesso protrombinico non attivato e attivato e i concentrati di fibrinogeno occupano un ruolo crescente nell'arsenale terapeutico come agenti emostatici nella gestione delle emorragie massive associate a deficit acquisiti.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tutti i diritti riservati.

Parole chiave: Farmaci derivati dal plasma; Frazionamento plasmatico; Deficit costituzionali; Deficit acquisito; Emorragia; Trombosi

Struttura dell'articolo

■ Introduzione	1
■ Legislazione	1
■ Fabbricazione	2
■ Messa in sicurezza microbiologica	2
Qualità del sangue	3
Fasi di messa in sicurezza delle tecniche di fabbricazione	3
Tracciabilità	3
■ Caratteristiche comuni	3
■ Farmaci derivati dal plasma nelle malattie emorragiche	3
Fattore VIII	4
Fattore IX	4
Fattore di von Willebrand	4
Fattore VII (FVII)	6
Fattore XI (FXI)	6
Fattore XIII	6
Concentrati di fibrinogeno	7
Concentrati di complesso protrombinico	7
Concentrati di complesso protrombinico attivato o «factor VIII inhibitor bypassing agent» (FEIBA®)	8
■ Farmaci derivati dal plasma nelle malattie trombotiche	9
Concentrati di antitrombina	9
Concentrati di proteina C	9
■ Conclusioni	9

■ Introduzione

I farmaci derivati dal plasma (FDP), elevati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) al rango di «farmaci essenziali», sono delle proteine umane terapeutiche estratte dal plasma di migliaia di donatori. Essi sono prodotti industrialmente mediante frazionamento plasmatico, un procedimento sequenziale di alta tecnologia che conferisce loro una grande purezza e una sicurezza massimale nei confronti del rischio infettivo.

Questi prodotti stabili derivati dal plasma hanno lo status di «farmaco» e rispondono a delle esigenze regolamentari rigorose.

Essi sono indicati come trattamento sostitutivo di deficit quantitativi o qualitativi, costituzionali o acquisiti, in proteine essenziali. Più di un centinaio di patologie, spesso gravi, talvolta rare, sono trattate con questi farmaci. Fra questi FDP figurano le immunoglobuline (Ig) poli- e monoclonali, l'albumina, le frazioni coagulanti, le frazioni anticoagulanti e le colle biologiche.

Sono, innanzitutto, trattati i processi di fabbricazione di questi farmaci, la loro legislazione e le loro caratteristiche comuni. L'esposizione si limita allo studio dei concentrati di fattori e inibitori della coagulazione, utilizzati come trattamento sostitutivo dei deficit costituzionali e come agenti emostatici o anticoagulanti nei deficit acquisiti.

■ Legislazione

I FDP sono disciplinati da un quadro legislativo particolare. La legge 93-5 del 4 gennaio del 1993, relativa alla sicurezza in

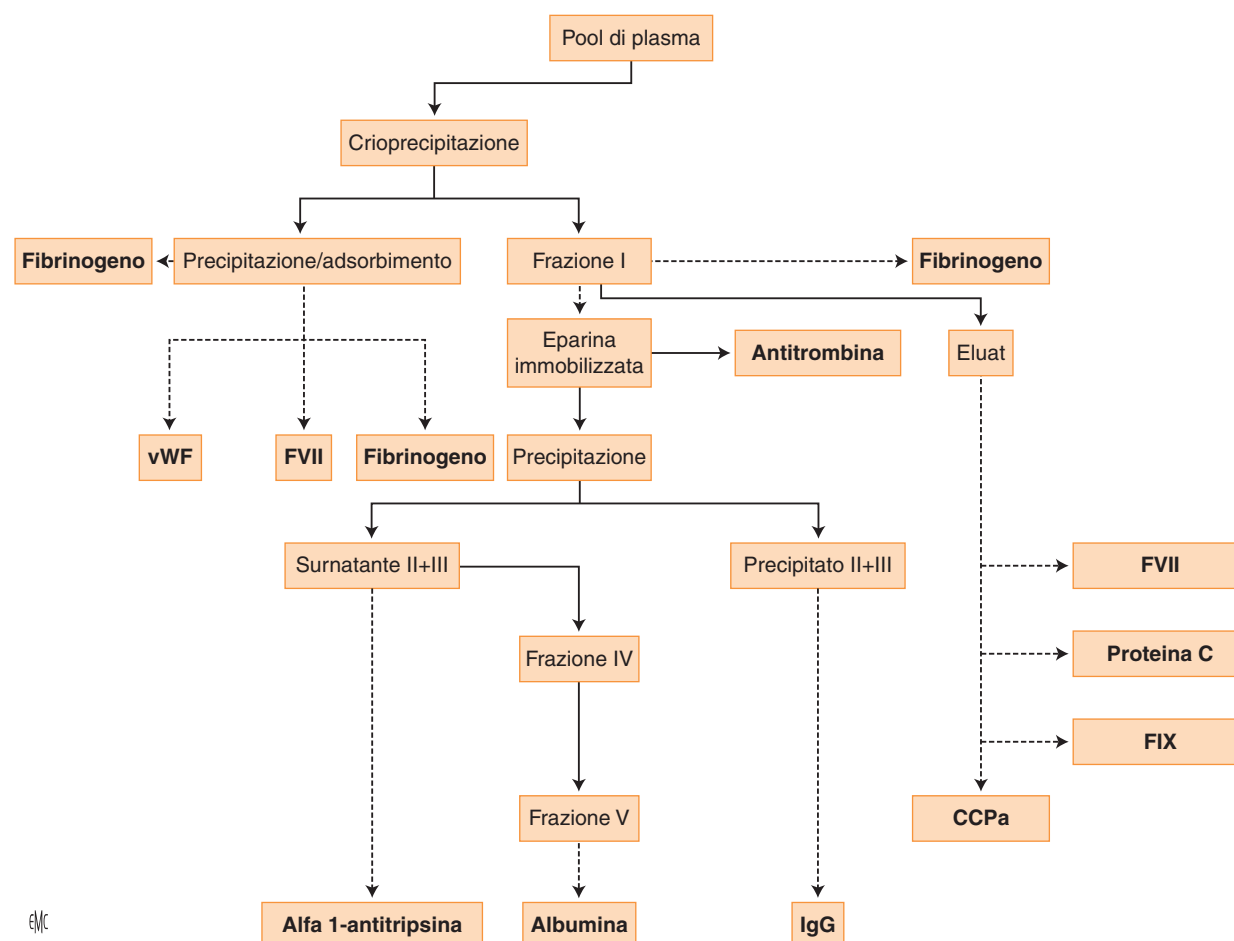


Figura 1. Schema semplificato delle fasi del frazionamento plasmatico (secondo [1]). vWF: fattore di von Willebrand; CCPa: concentrati di complesso protrombinico attivati; IgG: immunoglobuline G.

materia di trasfusione sanguigna e del farmaco, separa le attività di trasfusione affidate all'Établissement français du sang (EFS) dalle attività di frazionamento e conferisce alle proteine plasmatiche e ai loro derivati lo status di farmaco. Essi sono, quindi, sottoposti a un'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), a un protocollo regolamentario rigoroso, alle regole di prescrizione e al controllo da parte dell'Agence française de sécurité sanitaire des aliments et des produits de santé (Afssaps), ora Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). In applicazione di questa legge, il monopolio dell'attività di frazionamento è affidato a un laboratorio francese di Stato di alta tecnologia, il Laboratoire français de fractionnement et des biotechnologies (LFB), istituito il 31 maggio del 1994. Per contro, il frazionatore ha l'obbligo legale di servire prioritariamente il mercato nazionale a partire dal plasma raccolto dall'EFS.

■ Fabbricazione

Il plasma umano contiene più di 300 proteine, alcune delle quali sono essenziali per la regolazione e l'equilibrio fisiologico dell'organismo. La loro concentrazione plasmatica è bassa (60-80 g l⁻¹ di plasma). I FDP derivano, quindi, da pool di plasma umano provenienti da migliaia di donazioni di sangue. Il processo di fabbricazione, chiamato frazionamento plasmatico, è lungo e complesso. Esso risponde a due obiettivi: isolare delle proteine plasmatiche di grandissima purezza e assicurare un'innocuità infettiva (virale, batterica, fungina e relativa ai prioni) massima. Esso fa ricorso a delle tecnologie di alta precisione in costante evoluzione. La precipitazione sequenziale a freddo in presenza di etanolo (concentrazioni tra l'8% e il 14%, condizioni di pH, osmolalità e temperatura definite) secondo la metodica di Cohn, storica, migliorata in seguito dalle équipe di Kistler e Nitschman, fa ancora parte del processo. Essa è stata completata da

altre tecniche di separazione, purificazione e messa in sicurezza. La più innovativa, la precipitazione caprilica, consente la produzione su grande scala di un'Ig polivalente liquida di elevatissima purezza.

Il plasma per frazionamento proviene da donazioni di sangue totale, come avviene maggioritariamente in Francia, o da plasma di aferesi. Dopo centrifugazioni successive, il plasma ottenuto è rapidamente congelato (a -30 °C, nelle 8 h che seguono la raccolta e, al più tardi, entro 24 h) per preservare i fattori di coagulazione e, particolarmente, il fattore VIII (FVIII).

La crioprecipitazione, scongelamento a bassa temperatura, permette, allora, di isolare nel crioprecipitato i fattori VIII e di von Willebrand (vWF) e il fibrinogeno. Il surnatante del crioprecipitato subisce delle precipitazioni etanoliche poi, secondo i prodotti, delle purificazioni mediante cromatografia. La cromatografia a scambio di anioni permette l'estrazione delle componenti del complesso protrombinico (fattori II, VII, IX, X) e delle proteine anticoagulanti (proteine C e S). La frazione plasmatica non adsorbita sottoposta a una cromatografia di affinità su gel di eparina immobilizzata permette di fissare l'antitrombina (AT), mentre la cromatografia a scambio di anioni cattura una frazione arricchita di inibitore della C1-esterasi. Il plasma non adsorbito è, allora, sottoposto a nuove fasi di frazionamento etanoliche. I precipitati ottenuti sono separati, per centrifugazione o filtrazione, per isolare le frazioni arricchite di fibrinogeno, di IgG, di alfa-1 antitripsina e di albumina (Fig. 1) [1].

■ Messa in sicurezza microbiologica

Essa è assicurata da un dispositivo specifico globale «dalla materia prima al farmaco», che permette di assicurare in ogni momento

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2756882>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2756882>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)