

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 976 169**

51 Int. Cl.:

A61K 38/36 (2006.01)
A61K 38/37 (2006.01)
A61P 7/04 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2012 E 20216368 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2024 EP 3858375**

54 Título: **Tratamiento de una enfermedad de la coagulación mediante la administración de VWF recombinante**

30 Prioridad:

10.06.2011 US 201161495884 P
26.07.2011 US 201161511901 P
15.08.2011 US 201161523790 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.07.2024

73 Titular/es:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka, JP

72 Inventor/es:

SCHEIFLINGER, FRIEDRICH;
TURECEK, PETER;
EWENSTEIN, BRUCE;
WONG, WING YEN y
SUITER, TOBIAS M.

74 Agente/Representante:

BERTRÁN VALLS, Silvia

ES 2 976 169 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Tratamiento de una enfermedad de la coagulación mediante la administración de VWF recombinante

5 **Antecedentes de la invención**

Las enfermedades de la coagulación, tales como enfermedad de von Willebrand (VWD) y hemofilia, resultan generalmente de una deficiencia en la cascada de coagulación. "Enfermedad de von Willebrand" se refiere al grupo de enfermedades provocadas por una deficiencia de factor de von Willebrand. El factor de von Willebrand ayuda a las plaquetas sanguíneas a aglutinarse entre sí y pegarse a la pared de los vasos sanguíneos, lo que es necesario para la coagulación sanguínea normal. Hemofilia A se refiere a una deficiencia de actividad del factor VIII, mientras que hemofilia B se refiere a una deficiencia de factor IX. El tratamiento actual de estas coagulopatías incluye una terapia de sustitución usando preparaciones farmacéuticas que comprenden el factor de coagulación normal.

La terapia de sustitución en pacientes con VWD y hemofilia A implica la administración repetida de preparaciones que contienen factores de coagulación normales por medio de infusión intravenosa, lo que puede constituir una carga pesada en la vida de estos pacientes, particularmente cuando el acceso venoso es difícil de lograr. Sería ventajoso si la frecuencia de las infusiones pudiera reducirse. Una terapia potencialmente viable es estabilizar el factor VIII a través de su asociación con una segunda molécula, tal como factor de von Willebrand (VWF), con el resultado de que la semivida plasmática del factor VIII aumenta.

VWF es una glucoproteína circulante en plasma como una serie de multímeros que oscilan en tamaño entre aproximadamente 500 y 20 000 kD. Se ha clonado la longitud completa del ADNc de VWF; el propolipéptido corresponde a los residuos de aminoácido 23 a 764 del prepro-VWF de longitud completa (Eikenboom *et al.* (1995) *Haemophilia* 1, 77-90). Las formas multiméricas de VWF se componen de subunidades polipeptídicas de 250 kD unidas entre sí por enlaces disulfuro. VWF media en la adhesión plaquetaria inicial al subendotelio de la pared de vasos dañada, presentando los multímeros más grandes actividad hemostática potenciada. VWF multimerizado se une a la glucoproteína de superficie de plaquetas Gp1b α , a través de una interacción en el dominio A1 de VWF, facilitando la adhesión plaquetaria. Otros sitios en VWF median en la unión a la pared de vasos sanguíneos. Por tanto, VWF forma un puente entre la plaqueta y la pared del vaso que es esencial para la adhesión plaquetaria y hemostasia primaria en condiciones de alta tensión de cizallamiento. Normalmente, las células endoteliales secretan formas poliméricas grandes de VWF y esas formas de VWF, que tienen un peso molecular inferior surgen de la escisión proteolítica. Los multímeros de masas moleculares excepcionalmente grandes se almacenan en los cuerpos de Weibel-Pallade de las células endoteliales y se liberan tras la estimulación por agonistas tales como trombina e histamina.

Que la farmacocinética de FVIII es una función de los niveles de VWF está apoyado por varias observaciones previas. La reducción de la actividad de unión a FVIII en la enfermedad de von Willebrand (VWD), debido a o bien niveles reducidos de proteína VWF o bien afinidad de unión a FVIII disminuida, da como resultado niveles en estado estacionario reducidos de FVIII endógeno (resumido en Castaman *et al.*, *Disorders of Hemostasis* 88(1); 94-108 (2003), y se ha propuesto una mejora de la supervivencia de VWF como estrategia viable para mejorar la estabilidad de FVIII (Denis *et al.*, *Thromb Haemost.* Febrero de 2008; 99(2):271-8; Turecek *et al.*, *Blood*, 2006, 108(11): Abstract 1002). Entre pacientes con hemofilia A grave, Fijnvandraat y colaboradores han demostrado una correlación entre los niveles de VWF antes de la infusión y la semivida de FVIII infundido (Fijnvandraat, *et al.*, *Br J Haematol.* Octubre de 1995; 91 (2):474-6). En ese estudio, se observó que pacientes con el 200-300 % de niveles de VWF promedio tenían una semivida de FVIII de 15-29 horas en comparación con una media de 12,5 horas en pacientes con niveles de VWF normales. En otro estudio, se demostró que pacientes con sangre del grupo O tienen niveles de VWF significativamente inferiores y semividas de FVIII más cortas (15,3 horas) en comparación con aquellos con sangre del grupo A (19,7 horas) (Vlot, *et al.* *Thromb Haemost.* Enero de 2000; 83(1):65-9). Se ha mostrado que VWF modificado químicamente prolonga la supervivencia de rFVIII (Turecek *et al.*, *J. Thromb. Haemost.* 9 de julio de 2007; 5(2) resumen disponible en: <http://www.blackwellpublishing.com/isth2007/abstract.asp?id=64898>). Como tal, la coadministración de rVWF y rFVIII es una estrategia viable para el tratamiento de enfermedades de la coagulación tales como enfermedad de von Willebrand y hemofilia A.

Turecek *et al.*, *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, vol. 36, n.º 5, 2010, páginas 510 - 521 se refieren a la estructura y función de un candidato a fármaco de factor de von Willebrand recombinante.

Breve resumen de la invención

Por consiguiente, la presente invención proporciona métodos y combinaciones para tratar una enfermedad de la coagulación administrando factor de von Willebrand recombinante (rVWF) solo o en combinación con factor VIII recombinante (rFVIII) a un sujeto que lo necesita, con el resultado de que aumenta la semivida *in vivo* del factor VIII.

La invención es según se define en las reivindicaciones.

En realizaciones adicionales y según lo anterior, los métodos de la invención incluyen la coadministración al sujeto de

factor de von Willebrand recombinante (rVWF) y factor VIII recombinante (rFVIII).

En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, el rVWF y rFVIII se administran juntos en una única composición.

5 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, al sujeto se le administra entre 1,0 UI/kg de VWF:RCo y 150 UI/kg de VWF:RCo por dosis.

10 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, al sujeto se le administra entre 2 UI/kg de VWF:RCo y 50 UI/kg de VWF:RCo por dosis.

En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, al sujeto se le administra entre 5 UI/kg de VWF:RCo y 40 UI/kg de VWF:RCo por dosis.

15 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, al sujeto se le administra entre 10 UI/kg de VWF:RCo y 20 UI/kg de VWF:RCo por dosis.

20 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, el rVWF usado en métodos de la invención se hace madurar *in vitro* mediante tratamiento con furina.

En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, el rVWF se produce a través de expresión en un ovario de hámster chino (cultivo de células CHO).

25 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, el rFVIII y rVWF se producen a través de expresión en el mismo cultivo celular.

En realizaciones adicionales, y según cualquiera de los puntos anteriores, al sujeto se le administra rVWF no más de una vez cada dos días.

30 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, al sujeto se le administra rVWF no más de dos veces a la semana.

En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, la semivida del factor VIII se prolonga en aproximadamente 5 horas.

35 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, la semivida del factor VIII se prolonga durante al menos 12 horas.

40 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, la semivida del factor VIII se prolonga durante al menos 24 horas.

En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, la semivida del factor VIII se prolonga durante al menos 36 horas.

45 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, la semivida del factor VIII se prolonga durante al menos 48 horas.

En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, en el que la semivida del factor VIII se prolonga durante al menos 72 horas.

50 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, la razón de actividad procoagulante de FVIII (UI de FVIII:C) con respecto a actividad de cofactor de ristocetina de rVWF (UI de rVWF:RCo) administrada al sujeto es entre 2:1 y 1:4.

55 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, la razón de actividad procoagulante de FVIII (UI de FVIII:C) con respecto a actividad de cofactor de ristocetina de rVWF (UI de rVWF:RCo) administrada al sujeto es entre 3:2 y 1:3.

60 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, la razón de actividad procoagulante de FVIII (UI de FVIII:C) con respecto a actividad de cofactor de ristocetina de rVWF (UI de rVWF:RCo) administrada al sujeto es entre 1:1 y 1:2.

65 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, la razón de actividad procoagulante de FVIII (UI de FVIII:C) con respecto a actividad de cofactor de ristocetina de rVWF (UI de rVWF:RCo) administrada al sujeto es de aproximadamente 3:4.

En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, el rVWF tiene una actividad específica de aproximadamente 20-150 mU/μg.

5 Según cualquiera de los puntos anteriores, la composición de multímeros de VWF de alto peso molecular comprende al menos el 40 % de decámeros de VWF o multímeros de orden superior.

En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, la composición de multímeros de VWF de alto peso molecular comprende al menos el 50 % de decámeros de VWF o multímeros de orden superior.

10 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, la composición de multímeros de VWF de alto peso molecular comprende al menos el 60 % de decámeros de VWF o multímeros de orden superior.

En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, la composición de multímeros de VWF de alto peso molecular comprende al menos el 70 % de decámeros de VWF o multímeros de orden superior.

15 En aspectos adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, la presente invención proporciona un método para tratar la enfermedad de von Willebrand en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método: administrar al sujeto factor de von Willebrand recombinante (rVWF) de manera que la semivida del factor VIII se prolonga en comparación con un sujeto al que se le administra factor de von Willebrand derivado de plasma, en el que: (a) el rVWF tiene una actividad específica mayor que el factor de von Willebrand derivado de plasma, en el que la actividad específica de rVWF es de aproximadamente 20-150 mU/μg; y (b) la semivida de FVIII es al menos 1,5 veces mayor que en comparación con la semivida de FVIII en un sujeto al que se le administra factor de von Willebrand derivado de plasma.

20 En aspectos adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, la presente invención proporciona un método para tratar la enfermedad de von Willebrand en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método: administrar al sujeto factor de von Willebrand recombinante (rVWF) de manera que la semivida del factor VIII se prolonga en comparación con un sujeto al que se le administra factor de von Willebrand derivado de plasma, en el que: (a) el rVWF es una composición de multímeros de VWF de alto peso molecular que comprende al menos el 40 % de decámeros de VWF o multímeros de orden superior, (b) el rVWF tiene una actividad específica mayor que el factor de von Willebrand derivado de plasma, en el que la actividad específica de rVWF es al menos de aproximadamente 20-150 mU/μg; y (c) la semivida de FVIII es al menos 1,5 veces mayor que en comparación con la semivida de FVIII en un sujeto al que se le administra factor de von Willebrand derivado de plasma.

25 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, el nivel de actividad procoagulante de factor VIII (FVIII:C) en el plasma del sujeto 24 horas tras la administración del rVWF es al menos el 90 % del nivel de actividad de FVIII:C presente en el plasma 1 hora tras la administración.

30 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, el nivel de actividad procoagulante de factor VIII (FVIII:C) en el plasma del sujeto 24 horas tras la administración es al menos el 100 % del nivel de actividad de FVIII:C presente en el plasma 1 hora tras la administración.

35 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, el nivel de actividad procoagulante de factor VIII (FVIII:C) en el plasma del sujeto 36 horas tras la administración es al menos el 80 % del nivel de actividad de FVIII:C presente en el plasma 1 hora tras la administración.

40 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, el nivel de actividad procoagulante de factor VIII (FVIII:C) en el plasma del sujeto 48 horas tras la administración es al menos el 50 % del nivel de actividad de FVIII:C presente en el plasma 1 hora tras la administración.

45 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, los multímeros de rVWF de orden superior son estables durante al menos 6 horas tras la administración.

50 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, los multímeros de rVWF de orden superior son estables durante al menos 12 horas tras la administración.

55 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, los multímeros de rVWF de orden superior son estables durante al menos 18 horas tras la administración.

60 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, los multímeros de rVWF de orden superior son estables durante al menos 24 horas tras la administración.

65 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, los multímeros de rVWF de orden superior son estables durante al menos 36 horas tras la administración.

En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, los multímeros de rVWF de orden superior

son estables durante al menos 48 horas tras la administración.

En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, los multímeros de rVWF de orden superior son estables durante al menos 72 horas tras la administración.

5 En aspectos adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, la presente divulgación proporciona un método para tratar la enfermedad de von Willebrand en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método: administrar al sujeto factor de von Willebrand recombinante (rVWF).

10 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, el método comprende coadministrar al sujeto factor VIII recombinante (rFVIII) y factor de von Willebrand recombinante (rVWF).

En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, el rFVIII y rVWF se administran juntos en una única composición.

15 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, la razón de actividad procoagulante de rFVIII (UI de rFVIII:C) con respecto a actividad de cofactor de ristocetina de rVWF (UI de rVWF:RCo) administrada al sujeto es entre 2:1 y 1:4.

20 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, la razón de actividad procoagulante de rFVIII (UI de rFVIII:C) con respecto a actividad de cofactor de ristocetina de rVWF (UI de rVWF:RCo) administrada al sujeto es entre 3:2 y 1:3.

25 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, la razón de actividad procoagulante de rFVIII (UI de rFVIII:C) con respecto a actividad de cofactor de ristocetina de rVWF (UI de rVWF:RCo) administrada al sujeto es entre 1:1 y 1:2.

30 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, la razón de actividad procoagulante de rFVIII (UI de rFVIII:C) con respecto a actividad de cofactor de ristocetina de rVWF (UI de rVWF:RCo) administrada al sujeto es de aproximadamente 3:4.

En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, el rVWF se hace madurar *in vitro* mediante tratamiento con furina.

35 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, el rVWF se expresa en cultivo de células de mamífero.

En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, el rFVIII se expresa en cultivo de células de mamífero.

40 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, el cultivo de mamífero comprende células CHO.

45 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, el rFVIII y rVWF se coexpresan en el mismo cultivo.

En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, el rFVIII y rVWF se purifican conjuntamente.

50 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, el rFVIII y rVWF se purifican por separado.

En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, se reconstituye un complejo de rFVIII/rVWF antes de la administración.

55 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, se trata rVWF con furina antes de la reconstitución del complejo de rFVIII/rVWF.

En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, el complejo de rFVIII/rVWF reconstituido se trata con furina.

60 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, la furina es furina recombinante.

En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, al sujeto se le administra rVWF no más de una vez al día.

65 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, al sujeto se le administra rVWF no más de una vez cada dos días.

En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, al sujeto se le coadministra rVWF no más de una vez cada tres días.

- 5 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, al sujeto se le administra rVWF no más de una vez cada cuatro días.

En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, al sujeto se le administra entre 1,5 UI/kg de FVIII:C y 150 UI/kg de FVIII:C por dosis.

- 10 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, al sujeto se le administra entre 10 UI/kg de FVIII:C y 100 UI/kg de FVIII:C por dosis.

- 15 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, al sujeto se le administra entre 25 UI/kg de FVIII:C y 75 UI/kg de FVIII:C por dosis.

En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, al sujeto se le administra entre 40 UI/kg de FVIII:C y 60 UI/kg de FVIII:C por dosis.

- 20 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, el nivel de actividad procoagulante de factor VIII (FVIII:C) en el plasma del sujeto 24 horas tras la administración es al menos el 90 % del nivel de actividad de FVIII:C presente en el plasma 1 hora tras la administración.

- 25 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, el nivel de actividad procoagulante de factor VIII (FVIII:C) en el plasma del sujeto 24 horas tras la administración es al menos el 100 % del nivel de actividad de FVIII:C presente en el plasma 1 hora tras la administración.

- 30 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, el nivel de actividad procoagulante de factor VIII (FVIII:C) en el plasma del sujeto 36 horas tras la administración es al menos el 80 % del nivel de actividad de FVIII:C presente en el plasma 1 hora tras la administración.

- 35 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, el nivel de actividad procoagulante de factor VIII (FVIII:C) en el plasma del sujeto 48 horas tras la administración es al menos el 50 % del nivel de actividad de FVIII:C presente en el plasma 1 hora tras la administración.

Según cualquiera de los puntos anteriores, el rVWF administrado al sujeto tiene una composición de multímeros de VWF de HMW que comprende al menos el 40 % de decámeros de VWF o multímeros de orden superior.

- 40 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, el rVWF administrado al sujeto tiene una composición de multímeros de VWF de HMW que comprende al menos el 50 % de decámeros de VWF o multímeros de orden superior.

- 45 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, los multímeros de rVWF de orden superior son estables *in vitro* durante al menos 3 horas tras la administración.

En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, los multímeros de rVWF de orden superior son estables *in vitro* durante al menos 6 horas tras la administración.

- 50 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, en las que los multímeros de rVWF de orden superior son estables *in vitro* durante al menos 12 horas tras la administración.

En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, en las que los multímeros de rVWF de orden superior son estables *in vitro* durante al menos 18 horas tras la administración.

- 55 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, los multímeros de rVWF de orden superior son estables *in vitro* durante al menos 24 horas tras la administración.

En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, los multímeros de rVWF de orden superior son estables *in vitro* durante al menos 36 horas tras la administración.

- 60 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, en las que los multímeros de rVWF de orden superior son estables *in vitro* durante al menos 48 horas tras la administración.

- 65 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, los multímeros de rVWF de orden superior son estables *in vitro* durante al menos 72 horas tras la administración.

- En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, la actividad de FVIII endógena se estabiliza durante al menos 12 horas.
- 5 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, la actividad de FVIII endógena se estabiliza durante al menos 24 horas.
- En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, la actividad de FVIII endógena se estabiliza durante al menos 36 horas.
- 10 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, la actividad de FVIII endógena se estabiliza durante al menos 48 horas.
- En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, la actividad de FVIII endógena se estabiliza durante al menos 72 horas.
- 15 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, en las que la actividad de rFVIII coadministrado se estabiliza durante al menos 12 horas.
- En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, la actividad de rFVIII coadministrado se estabiliza durante al menos 24 horas.
- 20 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, la actividad de rFVIII coadministrado se estabiliza durante al menos 36 horas.
- En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, la actividad de rFVIII coadministrado se estabiliza durante al menos 48 horas.
- 25 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, la actividad de rFVIII coadministrado se estabiliza durante al menos 72 horas.
- 30 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, actividad de rFVIII coadministrado se estabiliza prolongando la semivida del rFVIII *in vivo*.
- En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, la semivida de FVIII se prolonga en aproximadamente cinco horas en comparación con un paciente al que se le administra pdFVIII.
- 35 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, al menos el 1 % de la actividad de rFVIII coadministrado se mantiene durante al menos 36 horas en un paciente al que se le administra dicho rFVIII.
- En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, al menos el 1 % de la actividad de rFVIII coadministrado se mantiene durante al menos 48 horas en un paciente al que se le administra dicho rFVIII.
- 40 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, al menos el 1 % de la actividad de rFVIII coadministrado se mantiene durante al menos 72 horas en un paciente al que se le administra dicho rFVIII.
- 45 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, al menos el 1 % de la actividad de rFVIII coadministrado se mantiene durante al menos 90 horas en un paciente al que se le administra dicho rFVIII.
- En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, al menos el 1 % de la actividad de rFVIII coadministrado se mantiene durante al menos 120 horas en un paciente al que se le administra dicho rFVIII.
- 50 En realizaciones adicionales y según cualquiera de los puntos anteriores, al menos el 1 % de la actividad de rFVIII coadministrado se mantiene durante al menos 168 horas en un paciente al que se le administra dicho rFVIII.
- 55 **Breve descripción de los dibujos**
- Figura 1. Un esquema del diseño del estudio que evalúa la tolerabilidad y seguridad tras dosis individuales de rVWF:rFVIII.
- 60 Figura 2. Datos farmacocinéticos. (A) proporciona datos PK para rVWF/rFVIII y pdVWF/pdFVIII. (B) proporciona datos sobre la pérdida progresiva de rVWF de alto peso molecular tras la exposición a ADAMTS13.
- Figura 3. Datos farmacocinéticos que muestran la PK de FVIII para rVWF/rFVIII y pdVWF/pdFVIII.
- 65 Figura 4. Tabla que resume la demografía de pacientes para el estudio.

Figura 5. Datos farmacocinéticos del tratamiento con rVWF/rFVIII y pdVWF/pdFVIII de la cohorte 4A.

Figura 6. Datos de SDS-PAGE sobre la escisión de multímeros de VWF mediante ADAMTS13.

5 Figura 7. Datos farmacocinéticos del tratamiento con rVWF/rFVIII y pdVWF/pdFVIII de la cohorte 4A.

Figura 8. Resumen de acontecimientos adversos del estudio.

Figura 9. Datos de parámetros PK de rVWF del estudio.

10 Figura 10. Datos PK de rVWF del paciente 1.

Figura 11. Datos PK de rVWF del paciente 2.

15 Figura 12. Datos PK de rVWF del paciente 3.

Figura 13. Comparación de PK de rVWF en los pacientes 1, 2 y 3 - comparación de parámetros de VWF y actividad de FVIII.

20 Figura 14. Actividad de FVIII a través de todas las cohortes en el estudio.

Figura 15. PK de rVWF en pacientes de la cohorte 2 - comparación de parámetros de VWF y actividad de FVIII.

25 Figura 16. Resumen de parámetros farmacocinéticos para la actividad procoagulante de factor VIII (FVIII:C) para pacientes en la cohorte 2.

Figura 17. PK de rVWF en todos los pacientes de la cohorte 3 - comparación de parámetros plasmáticos para VWF y FVIII.

30 Figura 18. Resumen de parámetros farmacocinéticos para la actividad procoagulante de factor VIII (FVIII:C) para pacientes en la cohorte 3.

Figura 19. Datos de pacientes en la cohorte 4.

35 Figura 20. Resumen de parámetros farmacocinéticos para la actividad procoagulante de factor VIII (FVIII:C) para pacientes en la cohorte 4A.

Figura 21. Datos farmacocinéticos de FVIII:C que comparan rVWF y rFVIII coadministrados con Advate Pivotal.

40 Figura 22. Resumen de anticuerpos para un sujeto que recibe pdVWF/pdFVIII o rVWF/rFVIII coadministrados.

Descripción detallada de la invención

Visión general

45 La presente invención proporciona composiciones y métodos para tratar una enfermedad de la coagulación en un sujeto administrando factor de von Willebrand recombinante (rVWF) solo o en combinación con factor VIII (que puede ser recombinante o derivado de plasma). Las referencias a los métodos de tratamiento mediante terapia en esta sección de la descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos de la presente invención para su uso en dichos métodos. Las composiciones y los métodos de la presente invención se usan para tratar la enfermedad de von Willebrand (VWD).

50 En un aspecto, rVWF administrado al sujeto proporciona una estabilidad aumentada para la actividad de factor VIII (FVIII) *in vivo* en comparación con la estabilidad de FVIII debido al VWF derivado de plasma administrado, lo que permite menores dosis y/o frecuencia de tratamiento que en tratamientos tradicionales para enfermedades de la coagulación. La estabilidad aumentada de la actividad de FVIII y los niveles de FVIII pueden medirse usando métodos conocidos en la técnica y descritos en el presente documento, incluyendo ensayos convencionales tales como ensayos de coagulación de una fase, ensayos cromogénicos e inmunoensayos (véase, por ejemplo, Lippi *et al.*, Blood Coagulation & Fibrinolysis, 2009, 20(1):1-3 y Chandler *et al.*, Am J. Clin. Pathol., 2003, 120:34-39). Tal como se muestra en la figura 20, la semivida de FVIII promedio aumentó mediante rVWF en 5,2 horas con respecto a la semivida para pacientes que reciben pdVWF. Las figuras 2 y 7 también muestran aumentos de la actividad de FVIII en pacientes a los que se les administra rVWF en comparación con aquellos a los que se les administra pdVWF: la figura 2 muestra que la semivida de FVIII promedio aumentó en 4,7 horas para pacientes a los que se les administra rVWF en comparación con pacientes a los que se les administra pdVWF, y los datos de la cohorte 4A en la figura 7 muestran un aumento en la semivida de FVIII de 5,3 horas para pacientes a los que se les administra rVWF en comparación con pacientes a los que se les administra pdVWF. Además, tal como se muestra en la figura 21, la

semivida de FVIII en plasma aumenta en 12,27 horas en pacientes con VWD que reciben rVWF en combinación con rFVIII en comparación con pacientes que reciben FVIII (es decir, Advate) solo.

En un aspecto adicional, la administración de rVWF estabiliza la actividad de VIII endógeno y/o coadministrado, con el resultado de que la semivida y/o actividad *in vivo* de FVIII aumenta. En realizaciones en las que rVWF y FVIII se coadministran, el rVWF y FVIII pueden coadministrarse al sujeto juntos en una única composición. En realizaciones adicionales, ni rVWF ni FVIII se modifican con un polímero soluble en agua. En otras realizaciones, o bien el rVWF o bien FVIII o ambos se modifican con un polímero soluble en agua. Tal como se apreciará, en realizaciones en las que se coadministra rVWF con FVIII, el FVIII puede ser recombinante o derivado de plasma.

En aspectos adicionales y según cualquiera de los anteriores, el rVWF administrado al sujeto es una composición de multímeros de alto peso molecular que comprende decámeros o multímeros de orden superior de rVWF. Tal como se comentó anteriormente, el uso de composiciones de rVWF de la invención proporciona flexibilidad terapéutica para dosificar (o redosificar) con o sin FVIII (recombinante o derivado de plasma). En realizaciones adicionales, el rVWF administrado al sujeto es una composición de multímeros de VWF de alto peso molecular que comprende al menos el 40 % de decámeros de VWF o multímeros de orden superior. En realizaciones específicas, el rVWF administrado a sujetos no se modifica con un polímero soluble en agua.

En aspectos todavía adicionales, el rVWF administrado al sujeto tiene una actividad específica mayor que pdVWF.

En un aspecto todavía adicional, el rVWF solo o en combinación con pdFVIII o rFVIII se administra al sujeto no más de dos veces a la semana.

En un aspecto aún adicional, el rVWF se procesa con furina antes de la administración al sujeto. En determinadas realizaciones, el rVWF se procesa con furina recombinante.

En aspectos adicionales, el rVWF de uso en la presente invención se produce según métodos conocidos en la técnica y descritos, por ejemplo, en el documento US 2012/0035110, presentado el 8 de julio de 2011 y la patente estadounidense n.º 8.173.597, concedida el 8 de mayo de 2012.

Según cualquiera de los aspectos anteriores, se usa rVWF solo o en combinación con FVIII para tratar a pacientes con VWD. Los pacientes con VWD tienen algún nivel de FVIII, pero la estabilidad de ese FVIII se ve comprometida generalmente porque estos pacientes carecen de VWF. El tratamiento de pacientes con VWD puede implicar en algunas realizaciones un tratamiento inicial con tanto rVWF como rFVIII seguido por administraciones repetidas de rVWF solo. En otras realizaciones, el tratamiento inicial puede ser con rVWF solo mientras que las administraciones repetidas posteriores son con tanto rVWF como rFVIII, o las administraciones repetidas iniciales y posteriores pueden incluir, todas, una coadministración de tanto rVWF como rFVIII. Del mismo modo, los pacientes con hemofilia A (que carecen de FVIII) pueden recibir un tratamiento inicial tanto de rVWF como de rFVIII, y los tratamientos repetidos posteriores pueden comprender la administración de rFVIII solo o de rVWF solo. En otras realizaciones, el tratamiento inicial puede ser rFVIII solo mientras que los tratamientos repetidos posteriores implican coadministración de rVWF y rFVIII.

Definiciones

Tal como se usa en el presente documento, "rVWF" se refiere a VWF recombinante.

Tal como se usa en el presente documento, "rFVIII" se refiere a FVIII recombinante.

El término "recombinante" cuando se usa con referencia, por ejemplo, a una célula, o ácido nucleico, proteína o vector, indica que la célula, ácido nucleico, proteína o vector, se ha modificado mediante la introducción de un ácido nucleico o proteína heteróloga o la alteración de un ácido nucleico o proteína nativa, o que la célula se deriva de una célula así modificada. Por tanto, por ejemplo, las células recombinantes expresan genes que no se encuentran dentro de la forma nativa (no recombinante) de la célula o expresan genes nativos que de lo contrario se expresan de manera anómala, se subexpresan o no se expresan en absoluto.

Tal como se usa en el presente documento, "VWF recombinante" incluye VWF obtenido por medio de tecnología de ADN recombinante. En determinadas realizaciones, las proteínas VWF de la invención pueden comprender una construcción, por ejemplo, preparada como en el documento WO 1986/06096 publicado el 23 de octubre de 1986 y la solicitud de patente estadounidense con n.º de serie 07/559.509, presentada el 23 de julio de 1990, a nombre de Ginsburg *et al.* El VWF en la presente invención puede incluir todas las posibles formas, incluyendo las formas monoméricas y multiméricas. Debe entenderse también que la presente invención abarca diferentes formas de VWF que van a usarse en combinación. Por ejemplo, el VWF de la presente invención puede incluir diferentes multímeros, diferentes derivados y tanto derivados biológicamente activos como derivados no biológicamente activos.

En el contexto de la presente invención, el VWF recombinante abarca cualquier miembro de la familia de VWF de, por ejemplo, un mamífero tal como un primate, humano, mono, conejo, cerdo, roedor, ratón, rata, hámster, jerbo, canino,

felino y derivados biológicamente activos del mismo. También se abarcan proteínas VWF mutantes y variantes que tienen actividad, así como fragmentos funcionales y proteínas de fusión de las proteínas VWF. Además, el VWF de la invención puede comprender además etiquetas que facilitan la purificación, detección o ambos. El VWF descrito en el presente documento puede modificarse además con un resto terapéutico o un resto adecuado para obtener imágenes *in vitro* o *in vivo*.

Tal como se usa en el presente documento, "VWF derivado de plasma (pdVWF)" incluye todas las formas de la proteína encontradas en la sangre incluyendo el VWF maduro obtenido a partir de un mamífero que tiene la propiedad de estabilización *in vivo*, por ejemplo, unión, de al menos una molécula de FVIII.

El término "VWF altamente multimérico" o "VWF de alto peso molecular" se refiere a VWF que comprende de al menos 10 subunidades, o 12, 14 o 16 subunidades, a aproximadamente 20, 22, 24 o 26 subunidades o más. El término "subunidad" se refiere a un monómero de VWF. Tal como se conoce en la técnica, son generalmente dímeros de VWF los que se polimerizan para formar los multimeros de mayor orden (véase Turecek *et al.*, Semin. Thromb. Hemost. 2010, 36(5): 510-521).

Tal como se usa en el presente documento, el término "factor VIII" o "FVIII" se refiere a cualquier forma de molécula de factor VIII con las características típicas del factor de coagulación sanguínea VIII, ya sea endógena para un paciente, derivada de plasma sanguíneo o producida a través del uso de técnicas de ADN recombinante, e incluyendo todas las formas modificadas del factor VIII. El factor VIII (FVIII) existe de manera natural y en preparaciones terapéuticas como una distribución heterogénea de polipéptidos que surgen de un único producto génico (véase, por ejemplo, Andersson *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 83:2979-2983 (1986)). Los ejemplos disponibles comercialmente de preparaciones terapéuticas que contienen factor VIII incluyen las comercializadas con los nombres comerciales de HEMOFIL M, ADVATE y RECOMBINATE (disponibles de Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, Ill., EE. UU.).

Tal como se usa en el presente documento, "actividad de FVIII en plasma" y "actividad de FVIII *in vivo*" se usan de manera intercambiable. La actividad de FVIII *in vivo* medida usando ensayos convencionales puede ser actividad de FVIII endógena, la actividad de un FVIII administrado terapéuticamente (recombinante o derivado de plasma), o tanto actividad de FVIII endógeno como administrado. De manera similar, "FVIII en plasma" se refiere a FVIII endógeno o FVIII derivado de plasma o recombinante administrado.

Tal como se usa en el presente documento "enfermedad de von Willebrand" se refiere al grupo de enfermedades provocadas por una deficiencia de factor de von Willebrand. El factor de von Willebrand ayuda a las plaquetas sanguíneas a aglutinarse entre sí y pegarse a la pared de los vasos sanguíneos, lo que es necesario para la coagulación sanguínea normal. Tal como se describe en detalle adicional en el presente documento, hay varios tipos de enfermedad de von Willebrand.

Tal como se usa en el presente documento, el término "hemofilia" se refiere a un grupo de estados patológicos caracterizados de manera amplia por coagulación sanguínea reducida. La hemofilia puede referirse a hemofilia de tipo A, tipo B o tipo C, o a la combinación de los tres tipos de enfermedades. La hemofilia de tipo A (hemofilia A) está provocada por una reducción o pérdida de actividad del factor VIII (FVIII) y es la más relevante de los subtipos de hemofilia. La hemofilia de tipo B (hemofilia B) resulta de la pérdida o reducción de la función de coagulación del factor IX (FIX). La hemofilia de tipo C (hemofilia C) es una consecuencia de la pérdida o reducción de la actividad de coagulación del factor XI (FXI). La hemofilia A y B son enfermedades ligadas al cromosoma X, mientras que la hemofilia C es autosómica. Los tratamientos comunes para la hemofilia incluyen administración tanto profiláctica como a demanda de factores de coagulación, tales como FVIII, FIX, incluyendo Bebulin®-VH y FXI, así como FEIBA-VH, desmopresina e infusiones de plasma.

Los términos "aislado", "purificado" o "biólogicamente puro" se refieren a material que está sustancial o esencialmente libre de componentes que lo acompañan normalmente tal como se encuentra en su estado nativo. La pureza y homogeneidad se determinan normalmente usando técnicas de química analítica tales como electroforesis en gel de poliacrilamida o cromatografía de líquidos de alta resolución. VWF es la especie predominante presente en una preparación que está sustancialmente purificada. El término "purificado" en algunas realizaciones indica que un ácido nucleico o proteína da lugar a esencialmente una banda en un gel electroforético. En otras realizaciones, significa que el ácido nucleico o la proteína es al menos el 50 % puro, más preferiblemente al menos el 60 %, el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o más puro. "Purificar" o "purificación" en otras realizaciones significa eliminar al menos un contaminante de la composición que va a purificarse. En este sentido, la purificación no requiere que el compuesto purificado sea homogéneo, por ejemplo, el 100 % puro.

Tal como se usa en el presente documento, "administrar" (y todos los equivalentes gramaticales) incluye administración intravenosa, administración intramuscular, administración subcutánea, administración oral, administración como un supositorio, contacto tópico, administración intraperitoneal, intralesional o intranasal, o el implante de un dispositivo de liberación lenta, por ejemplo, una bomba miniosmótica, a un sujeto. La administración es mediante cualquier vía incluyendo parenteral y transmucosa (por ejemplo, oral, nasal, vaginal, rectal o transdérmica). La administración parenteral incluye, por ejemplo, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intradérmica, subcutánea, intraperitoneal, intraventricular e intracraneal. Otros modos de administración incluyen, pero no se limitan

a, el uso de formulaciones liposomales, infusión intravenosa, parches transdérmicos, etc.

Los términos “cantidad o dosis terapéuticamente eficaz” o “cantidad o dosis terapéuticamente suficiente” o “cantidad o dosis eficaz o suficiente” se refieren a una dosis que produce efectos terapéuticos por los que se administra. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco útil para tratar la hemofilia puede ser la cantidad que puede prevenir o aliviar uno o más síntomas asociados con hemofilia. La dosis exacta dependerá del propósito del tratamiento, y podrá determinarla un experto en la técnica usando técnicas conocidas (véanse, por ejemplo, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vol., 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); y Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20.^a edición, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

Tal como se usan en el presente documento, los términos “paciente” y “sujeto” se usan de manera intercambiable y se refieren a un mamífero (preferiblemente humano) que tiene una enfermedad o tiene el potencial de contraer una enfermedad.

Tal como se usa en el presente documento, el término “aproximadamente” indica un intervalo aproximado de más o menos el 10 % de un valor especificado. Por ejemplo, la expresión “aproximadamente el 20 %” abarca un intervalo del 18-22 %.

Tal como se usa en el presente documento, el término “semivida” se refiere al periodo de tiempo que tarda la cantidad de una sustancia que experimenta descomposición (o aclaramiento de una muestra o de un paciente) en disminuir a la mitad.

Composiciones de la invención

La presente invención utiliza composiciones que comprenden factor de von Willebrand recombinante (rVWF) para el tratamiento de una enfermedad de la coagulación, que es VWD. En algunas realizaciones, la presente invención utiliza rVWF en combinación con factor VIII (FVIII). El FVIII coadministrado puede ser recombinante (rFVIII) o derivado de plasma (pdFVIII). En aspectos preferidos, las composiciones de la presente invención estabilizan la actividad del factor VIII *in vivo* (también denominada en el presente documento actividad del factor VIII en plasma) de manera que la semivida *in vivo* del factor VIII se prolonga en comparación con la de sujetos a los que no se les ha administrado rVWF o que se les ha administrado pdVWF. La medición del grado en el que rVWF estabiliza la actividad de FVIII (incluyendo la prolongación de la semivida de FVIII) puede llevarse a cabo usando métodos conocidos en la técnica. El nivel de actividad de FVIII puede medirse mediante, por ejemplo, ensayos de coagulación de una fase, ensayos cromogénicos e inmunoensayos (véanse, por ejemplo, Lippi *et al.*, *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 2009, 20(1):1-3, *European Pharmacopoeia* (Farm. Eur., 3.^a ed. 1997:2.7.4), y Chandler *et al.*, *Am J. Clin. Pathol.*, 2003, 120:34-39).

En determinadas realizaciones, las proteínas VWF de la invención pueden comprender una construcción, por ejemplo, preparada como en el documento WO 1986/06096 publicado el 23 de octubre de 1986 y la solicitud de patente estadounidense con n.º de serie 07/559.509, presentada el 23 de julio de 1990, a nombre de Ginsburg *et al.* El VWF útil para la presente invención incluye todas las posibles formas, incluyendo las formas monoméricas y multiméricas. Una forma particularmente útil de VWF son homomultímeros de al menos dos VWF. Las proteínas VWF pueden ser o bien un derivado biológicamente activo, o bien cuando van a usarse únicamente como estabilizador para FVIII el VWF puede ser de una forma no biológicamente activa. Debe entenderse también que la presente invención abarca diferentes formas de VWF que van a usarse en combinación. Por ejemplo, una composición útil para la presente invención puede incluir diferentes multímeros, diferentes derivados y tanto derivados biológicamente activos como derivados no biológicamente activos.

En hemostasia primaria, VWF sirve como puente entre las plaquetas y componentes específicos de la matriz extracelular, tales como colágeno. La actividad biológica de VWF en este proceso puede medirse mediante diferentes ensayos *in vitro* (Turecek *et al.*, *Semin. Thromb. Hemost.* 28: 149-160, 2002). El ensayo de cofactor de ristocetina se basa en la aglutinación de plaquetas recientes o fijadas con formalina inducida por el antibiótico ristocetina en presencia de VWF. El grado de aglutinación plaquetaria depende de la concentración de VWF y puede medirse mediante el método turbidimétrico, por ejemplo, mediante el uso de agregómetro (Weiss *et al.*, *J. Clin. Invest.* 52: 2708-2716, 1973; Macfarlane *et al.*, *Thromb. Diath. Haemorrh.* 34: 306-308, 1975). El segundo método es el ensayo de unión a colágeno, que se basa en tecnología de ELISA (Brown y Bosak, *Thromb. Res.* 43: 303-311, 1986; Favaloro, *Thromb. Haemost.* 83: 127-135, 2000). Se recubre una placa de microtitulación con colágeno de tipo I o III. Entonces se une el VWF a la superficie de colágeno y posteriormente se detecta con un anticuerpo policlonal marcado con enzima. La última etapa es la reacción del sustrato, que puede monitorizarse fotométricamente con un lector de ELISA. Tal como se proporciona en el presente documento, la actividad del cofactor de ristocetina específica del VWF (VWF:RCo) de la presente invención se describe generalmente en cuanto a mU/μg de VWF, tal como se mide usando ensayos *in vitro*.

Una ventaja de las composiciones de rVWF de la presente invención con respecto a pdVWF es que rVWF presenta una mayor actividad específica que pdVWF. En algunas realizaciones, el rVWF de la invención tiene una actividad específica de al menos aproximadamente 20, 22,5, 25, 27,5, 30, 32,5, 35, 37,5, 40, 42,5, 45, 47,5, 50, 52,5, 55, 57,5,

60, 62,5, 65, 67,5, 70, 72,5, 75, 77,5, 80, 82,5, 85, 87,5, 90, 92,5, 95, 97,5, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150 o más mU/μg. En una realización, el rVWF usado en los métodos descritos en el presente documento tiene una actividad específica de 20 mU/μg hasta 150 mU/μg. En otra realización, el VWF tiene una actividad específica de 30 mU/μg hasta 120 mU/μg. En otra realización, el rVWF tiene una actividad específica de 40 mU/μg hasta 90 mU/μg. En aún otra realización, el rVWF tiene una actividad específica seleccionada de las variaciones 1 a 133 encontradas en la tabla 1.

Tabla 1. Realizaciones a modo de ejemplo para la actividad específica de rVWF encontrado en las composiciones y usado en los métodos proporcionados en el presente documento.

(mU/μg)		(mU/μg)		(mU/μg)		(mU/μg)	
20	Var. 1	110	Var. 35	40-150	Var. 68	70-120	Var. 101
22.5	Var. 2	115	Var. 36	40-140	Var. 69	70-110	Var. 102
25	Var. 3	120	Var. 37	40-130	Var. 70	70-100	Var. 103
27.5	Var. 4	125	Var. 38	40-120	Var. 71	70-90	Var. 104
30	Var. 5	130	Var. 39	40-110	Var. 72	70-80	Var. 105
32.5	Var. 6	135	Var. 40	40-100	Var. 73	80-150	Var. 106
35	Var. 7	140	Var. 41	40-90	Var. 74	80-140	Var. 107
37.5	Var. 8	145	Var. 42	40-80	Var. 75	80-130	Var. 108
40	Var. 9	150	Var. 43	40-70	Var. 76	80-120	Var. 109
42.5	Var. 10	20-150	Var. 44	40-60	Var. 77	80-110	Var. 110
45	Var. 11	20-140	Var. 45	40-50	Var. 78	80-100	Var. 111
47.5	Var. 12	20-130	Var. 46	50-150	Var. 79	80-90	Var. 112
50	Var. 13	20-120	Var. 47	50-140	Var. 80	90-150	Var. 113
52.5	Var. 14	20-110	Var. 48	50-130	Var. 81	90-140	Var. 114
55	Var. 15	20-100	Var. 49	50-120	Var. 82	90-130	Var. 115
57.5	Var. 16	20-90	Var. 50	50-110	Var. 83	90-120	Var. 116
60	Var. 17	20-80	Var. 51	50-100	Var. 84	90-110	Var. 117
62.5	Var. 18	20-70	Var. 52	50-90	Var. 85	90-100	Var. 118
65	Var. 19	20-60	Var. 53	50-80	Var. 86	100-150	Var. 119
67.5	Var. 20	20-50	Var. 54	50-70	Var. 87	100-140	Var. 120
70	Var. 21	20-40	Var. 55	50-60	Var. 88	100-130	Var. 121
72.5	Var. 22	30-150	Var. 56	60-150	Var. 89	100-120	Var. 122
75	Var. 23	30-140	Var. 57	60-140	Var. 90	100-110	Var. 123
77.5	Var. 24	30-130	Var. 58	60-130	Var. 91	110-150	Var. 124
80	Var. 25	30-120	Var. 59	60-120	Var. 92	110-140	Var. 125
82.5	Var. 26	30-110	Var. 60	60-110	Var. 93	110-130	Var. 126
85	Var. 27	30-100	Var. 61	60-100	Var. 94	110-120	Var. 127
87.5	Var. 28	30-90	Var. 62	60-90	Var. 95	120-150	Var. 128
90	Var. 29	30-80	Var. 63	60-80	Var. 96	120-140	Var. 129
92.5	Var. 30	30-70	Var. 64	60-70	Var. 97	120-130	Var. 130
95	Var. 31	30-60	Var. 65	70-150	Var. 98	130-150	Var. 131
97.5	Var. 32	30-50	Var. 66	70-140	Var. 99	130-140	Var. 132
100	Var. 33	30-40	Var. 67	70-130	Var. 100	140-150	Var. 133
105	Var. 34						

Var. = Variación

El rVWF de la presente invención es altamente multimérico comprendiendo de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 subunidades. En realizaciones adicionales, el rVWF multimérico producido usando métodos de la presente invención comprende aproximadamente 10-30, 12-28, 14-26, 16-24, 18-22, 20-21 subunidades. En realizaciones adicionales, el rVWF está presente en multímeros variables en tamaño de dímeros a multímeros de más de 40 subunidades (> 10 millones de Daltons). Los multímeros más grandes proporcionan múltiples sitios de unión que pueden interactuar con tanto receptores de plaquetas como sitios de la matriz y subendotelial de lesión, y son la forma más hemostáticamente activa de VWF. Tal como se muestra en el análisis de multímeros de la figura 2 (panel inferior), la aplicación de ADAMTS13 escindirán los multímeros de rVWF ultragrandes a lo largo del tiempo, pero durante la producción (generalmente a través de la expresión en cultivo celular), las composiciones de rVWF de la presente invención generalmente no se exponen a ADAMTS13 y conservan su estructura altamente multimérica.

En una realización, una composición de rVWF usada en los métodos descritos en el presente documento tiene una distribución de oligómeros de rVWF caracterizada porque el 95 % de los oligómeros tienen entre 6 subunidades y 20 subunidades. En otras realizaciones, la composición de rVWF tiene una distribución de oligómeros de rVWF caracterizada porque el 95 % de los oligómeros tienen una gama de subunidades seleccionadas de las variaciones 458 a 641 encontradas en la tabla 2.

Tabla 2. Realizaciones a modo de ejemplo para la distribución de oligómeros de rVWF encontrados en las composiciones y usados en los métodos proporcionados en el presente documento.

Subunidades		Subunidades		Subunidades		Subunidades	
2-40	Var. 458	6-16	Var. 504	12-20	Var. 550	20-28	Var. 596
2-38	Var. 459	6-14	Var. 505	12-18	Var. 551	20-26	Var. 597
2-36	Var. 460	6-12	Var. 506	12-16	Var. 552	20-24	Var. 598
2-34	Var. 461	6-10	Var. 507	12-14	Var. 553	20-22	Var. 599
2-32	Var. 462	6-8	Var. 508	14-40	Var. 554	22-40	Var. 600
2-30	Var. 463	8-40	Var. 509	14-38	Var. 555	22-38	Var. 601
2-28	Var. 464	8-38	Var. 510	14-36	Var. 556	22-36	Var. 602
2-26	Var. 465	8-36	Var. 511	14-34	Var. 557	22-34	Var. 603
2-24	Var. 466	8-34	Var. 512	14-32	Var. 558	22-32	Var. 604
2-22	Var. 467	8-32	Var. 513	14-30	Var. 559	22-30	Var. 605
2-20	Var. 468	8-30	Var. 514	14-28	Var. 560	22-28	Var. 606
2-18	Var. 469	8-28	Var. 515	14-26	Var. 561	22-26	Var. 607

2-16	Var. 470	8-26	Var. 516	14-24	Var. 562	22-24	Var. 608
2-14	Var. 471	8-24	Var. 517	14-22	Var. 563	24-40	Var. 609
2-12	Var. 472	8-22	Var. 518	14-20	Var. 564	24-38	Var. 610
2-10	Var. 473	8-20	Var. 519	14-18	Var. 565	24-36	Var. 611
2-8	Var. 474	8-18	Var. 520	14-16	Var. 566	24-34	Var. 612
4-40	Var. 475	8-16	Var. 521	16-40	Var. 567	24-32	Var. 613
4-38	Var. 476	8-14	Var. 522	16-38	Var. 568	24-30	Var. 614
4-36	Var. 477	8-12	Var. 523	16-36	Var. 569	24-28	Var. 615
4-34	Var. 478	8-10	Var. 524	16-34	Var. 570	24-26	Var. 616
4-32	Var. 479	10-40	Var. 525	16-32	Var. 571	26-40	Var. 617
4-30	Var. 480	10-38	Var. 526	16-30	Var. 572	26-38	Var. 618
4-28	Var. 481	10-36	Var. 527	16-28	Var. 573	26-36	Var. 619
4-26	Var. 482	10-34	Var. 528	16-26	Var. 574	26-34	Var. 620
4-24	Var. 483	10-32	Var. 529	16-24	Var. 575	26-32	Var. 621
4-22	Var. 484	10-30	Var. 530	16-22	Var. 576	26-30	Var. 622
4-20	Var. 485	10-28	Var. 531	16-20	Var. 577	26-28	Var. 623
4-18	Var. 486	10-26	Var. 532	16-18	Var. 578	28-40	Var. 624
4-16	Var. 487	10-24	Var. 533	18-40	Var. 579	28-38	Var. 625
4-14	Var. 488	10-22	Var. 534	18-38	Var. 580	28-36	Var. 626
4-12	Var. 489	10-20	Var. 535	18-36	Var. 581	28-34	Var. 627
4-10	Var. 490	10-18	Var. 536	18-34	Var. 582	28-32	Var. 628
4-8	Var. 491	10-16	Var. 537	18-32	Var. 583	28-30	Var. 629
6-40	Var. 492	10-14	Var. 538	18-30	Var. 584	30-40	Var. 630
6-38	Var. 493	10-12	Var. 539	18-28	Var. 585	30-38	Var. 631
6-36	Var. 494	12-40	Var. 540	18-26	Var. 586	30-36	Var. 632
6-34	Var. 495	12-38	Var. 541	18-24	Var. 587	30-34	Var. 633
6-32	Var. 496	12-36	Var. 542	18-22	Var. 588	30-32	Var. 634
6-30	Var. 497	12-34	Var. 543	18-20	Var. 589	32-40	Var. 635
6-28	Var. 498	12-32	Var. 544	20-40	Var. 590	32-38	Var. 636
6-26	Var. 499	12-30	Var. 545	20-38	Var. 591	32-36	Var. 637
6-24	Var. 500	12-28	Var. 546	20-36	Var. 592	32-34	Var. 638
6-22	Var. 501	12-26	Var. 547	20-34	Var. 593	34-40	Var. 639
6-20	Var. 502	12-24	Var. 548	20-32	Var. 594	36-38	Var. 640
6-18	Var. 503	12-22	Var. 549	20-30	Var. 595	38-40	Var. 641

Var. = Variación

- 5 En una realización, una composición de rVWF puede caracterizarse según el porcentaje de moléculas de rVWF que están presentes en un multímero de rVWF de orden superior o multímero más grande particular. Por ejemplo, en una realización, al menos el 20 % de las moléculas de rVWF en una composición de rVWF usada en los métodos descritos en el presente documento están presentes en un complejo oligomérico de al menos 10 subunidades. En otra realización, al menos el 20 % de las moléculas de rVWF en una composición de rVWF usada en los métodos descritos en el presente documento están presentes en un complejo oligomérico de al menos 12 subunidades. En aún otras
- 10 realizaciones, una composición de rVWF usada en los métodos proporcionados en el presente documento tiene un porcentaje mínimo (por ejemplo, tiene al menos el X %) de moléculas de rVWF presentes en un multímero de rVWF de orden superior o multímero más grande particular (por ejemplo, un multímero de al menos Y subunidades) según una cualquiera de las variaciones 134 a 457 encontradas en la tabla 3 a la tabla 5.

Tabla 3. Realizaciones a modo de ejemplo para el porcentaje de moléculas de rVWF que están presentes en un multímero de rVWF de orden superior o multímero más grande particular encontrado en las composiciones y usado en los métodos proporcionados en el presente documento.

		Número mínimo de subunidades en multímero de rVWF					
		6	8	10	12	14	16
Porcentaje mínimo de moléculas de rVWF	10%	Var. 134	Var. 152	Var. 170	Var. 188	Var. 206	Var. 224
	15%	Var. 135	Var. 153	Var. 171	Var. 189	Var. 207	Var. 225
	20%	Var. 136	Var. 154	Var. 172	Var. 190	Var. 208	Var. 226
	25%	Var. 137	Var. 155	Var. 173	Var. 191	Var. 209	Var. 227
	30%	Var. 138	Var. 156	Var. 174	Var. 192	Var. 210	Var. 228
	35%	Var. 139	Var. 157	Var. 175	Var. 193	Var. 211	Var. 229
	40%	Var. 140	Var. 158	Var. 176	Var. 194	Var. 212	Var. 230
	45%	Var. 141	Var. 159	Var. 177	Var. 195	Var. 213	Var. 231
	50%	Var. 142	Var. 160	Var. 178	Var. 196	Var. 214	Var. 232
	55%	Var. 143	Var. 161	Var. 179	Var. 197	Var. 215	Var. 233
	60%	Var. 144	Var. 162	Var. 180	Var. 198	Var. 216	Var. 234
	65%	Var. 145	Var. 163	Var. 181	Var. 199	Var. 217	Var. 235
	70%	Var. 146	Var. 164	Var. 182	Var. 200	Var. 218	Var. 236
	75%	Var. 147	Var. 165	Var. 183	Var. 201	Var. 219	Var. 237
	80%	Var. 148	Var. 166	Var. 184	Var. 202	Var. 220	Var. 238
	85%	Var. 149	Var. 167	Var. 185	Var. 203	Var. 221	Var. 239
	90%	Var. 150	Var. 168	Var. 186	Var. 204	Var. 222	Var. 240
	95%	Var. 151	Var. 169	Var. 187	Var. 205	Var. 223	Var. 241

Var. = Variación

Tabla 4. Realizaciones a modo de ejemplo para el porcentaje de moléculas de rVWF que están presentes en un multímero de rVWF de orden superior o multímero más grande particular encontrado en las composiciones y usado en los métodos proporcionados en el presente documento.

		Número mínimo de subunidades en multímero de rVWF					
		18	20	22	24	26	28
Porcentaje mínimo de moléculas de rVWF	10%	Var. 242	Var. 260	Var. 278	Var. 296	Var. 314	Var. 332
	15%	Var. 243	Var. 261	Var. 279	Var. 297	Var. 315	Var. 333
	20%	Var. 244	Var. 262	Var. 280	Var. 298	Var. 316	Var. 334
	25%	Var. 245	Var. 263	Var. 281	Var. 299	Var. 317	Var. 335
	30%	Var. 246	Var. 264	Var. 282	Var. 300	Var. 318	Var. 336
	35%	Var. 247	Var. 265	Var. 283	Var. 301	Var. 319	Var. 337
	40%	Var. 248	Var. 266	Var. 284	Var. 302	Var. 320	Var. 338
	45%	Var. 249	Var. 267	Var. 285	Var. 303	Var. 321	Var. 339
	50%	Var. 250	Var. 268	Var. 286	Var. 304	Var. 322	Var. 340
	55%	Var. 251	Var. 269	Var. 287	Var. 305	Var. 323	Var. 341
	60%	Var. 252	Var. 270	Var. 288	Var. 306	Var. 324	Var. 342
	65%	Var. 253	Var. 271	Var. 289	Var. 307	Var. 325	Var. 343
	70%	Var. 254	Var. 272	Var. 290	Var. 308	Var. 326	Var. 344
	75%	Var. 255	Var. 273	Var. 291	Var. 309	Var. 327	Var. 345
	80%	Var. 256	Var. 274	Var. 292	Var. 310	Var. 328	Var. 346
	85%	Var. 257	Var. 275	Var. 293	Var. 311	Var. 329	Var. 347
	90%	Var. 258	Var. 276	Var. 294	Var. 312	Var. 330	Var. 348
	95%	Var. 259	Var. 277	Var. 295	Var. 313	Var. 331	Var. 349

Var. = Variación

Tabla 5. Realizaciones a modo de ejemplo para el porcentaje de moléculas de rVWF que están presentes en un multímero de rVWF de orden superior o multímero más grande particular encontrado en las composiciones y usado en los métodos proporcionados en el presente documento.

		Número mínimo de subunidades en multímero de rVWF					
		30	32	34	36	38	40
Porcentaje mínimo de moléculas de rVWF	10%	Var. 350	Var. 368	Var. 386	Var. 404	Var. 422	Var. 440
	15%	Var. 351	Var. 369	Var. 387	Var. 405	Var. 423	Var. 441
	20%	Var. 352	Var. 370	Var. 388	Var. 406	Var. 424	Var. 442
	25%	Var. 353	Var. 371	Var. 389	Var. 407	Var. 425	Var. 443
	30%	Var. 354	Var. 372	Var. 390	Var. 408	Var. 426	Var. 444
	35%	Var. 355	Var. 373	Var. 391	Var. 409	Var. 427	Var. 445
	40%	Var. 356	Var. 374	Var. 392	Var. 410	Var. 428	Var. 446
	45%	Var. 357	Var. 375	Var. 393	Var. 411	Var. 429	Var. 447
	50%	Var. 358	Var. 376	Var. 394	Var. 412	Var. 430	Var. 448
	55%	Var. 359	Var. 377	Var. 395	Var. 413	Var. 431	Var. 449
	60%	Var. 360	Var. 378	Var. 396	Var. 414	Var. 432	Var. 450
	65%	Var. 361	Var. 379	Var. 397	Var. 415	Var. 433	Var. 451
	70%	Var. 362	Var. 380	Var. 398	Var. 416	Var. 434	Var. 452
	75%	Var. 363	Var. 381	Var. 399	Var. 417	Var. 435	Var. 453
	80%	Var. 364	Var. 382	Var. 400	Var. 418	Var. 436	Var. 454
	85%	Var. 365	Var. 383	Var. 401	Var. 419	Var. 437	Var. 455
	90%	Var. 366	Var. 384	Var. 402	Var. 420	Var. 438	Var. 456
	95%	Var. 367	Var. 385	Var. 403	Var. 421	Var. 439	Var. 457

Var. = Variación

Según lo anterior, la composición de rVWF administrada al sujeto (con o sin FVIII) comprende generalmente un porcentaje significativo de multímeros de rVWF de alto peso molecular (HMW). En realizaciones adicionales, la composición de multímeros de rVWF de HMW comprende al menos el 40 % - 80 % de decámeros de rVWF o multímeros de orden superior. En realizaciones adicionales, la composición comprende aproximadamente el 40-80 %, el 50-75 %, el 60-70 % de decámeros o multímeros de orden superior. En realizaciones adicionales, la composición de multímeros de rVWF de HMW comprende al menos aproximadamente el 40 %, el 50 %, el 60 %, el 70 %, el 80 %, el 90 % de decámeros o multímeros de orden superior.

La evaluación del número y porcentaje de multímeros de rVWF puede realizarse usando métodos conocidos en la técnica, incluyendo sin limitación métodos que usan métodos de electroforesis y cromatografía de exclusión molecular para separar multímeros de VWF por tamaño, por ejemplo, tal como comentan Cumming *et al.*, (J Clin Pathol. Mayo de 1993; 46(5): 470-473). Tales técnicas pueden incluir además técnicas de inmunotransferencia (tales como inmunotransferencia de tipo Western), en el que el gel se somete a inmunotransferencia con un anticuerpo radiomarcado contra VWF seguido por detección de quimioluminiscencia (véase, por ejemplo, Wen *et al.*, (1993), J. Clin. Lab. Anal., 7: 317-323). Ensayos adicionales para VWF incluyen ensayos de actividad de unión de VWF:antígeno (VWF:Ag), VWF:cofactor de ristocetina (VWF:RCof) y VWF:colágeno (VWF:CBA), que se usan a menudo para el diagnóstico y la clasificación de la enfermedad de von Willebrand, (véase, por ejemplo, Favaloro *et al.*, Pathology, 1997, 29(4): 341-456).

En realizaciones adicionales, los multímeros de rVWF de orden superior de la invención son estables durante aproximadamente 1 a aproximadamente 90 horas tras la administración. En todavía realizaciones adicionales, los multímeros de rVWF de orden superior son estables durante aproximadamente 5-80, 10-70, 15-60, 20-50, 25-40, 30-35 horas tras la administración. En aún realizaciones adicionales, los multímeros de rVWF de orden superior son estables durante al menos 3, 6, 12, 18, 24, 36, 48, 72 horas tras la administración. En determinadas realizaciones la estabilidad de los multímeros de rVWF se evalúa *in vitro*.

En una realización, los multímeros de rVWF de orden superior usados en las composiciones y los métodos proporcionados en el presente documento tienen una semivida de al menos 12 horas tras la administración. En otra realización, los multímeros de rVWF de orden superior tienen una semivida de al menos 24 horas tras la

administración. En aún otras realizaciones, los multímeros de rVWF de orden superior tienen una semivida seleccionada de las variaciones 642 a 1045 encontradas en la tabla 6.

5 Tabla 6. Realizaciones a modo de ejemplo para la semivida de multímeros de rVWF de orden superior encontrados en las composiciones y usados en los métodos proporcionados en el presente documento.

Horas		Horas		Horas		Horas	
al menos 1	Var. 642	4-22	Var. 743	14-78	Var. 844	24-30	Var. 945
al menos 2	Var. 643	4-20	Var. 744	14-72	Var. 845	24-27	Var. 946
al menos 3	Var. 644	4-18	Var. 745	14-66	Var. 846	27-90	Var. 947
al menos 4	Var. 645	4-16	Var. 746	14-60	Var. 847	27-84	Var. 948
al menos 5	Var. 646	4-14	Var. 747	14-54	Var. 848	27-78	Var. 949
al menos 6	Var. 647	4-12	Var. 748	14-48	Var. 849	27-72	Var. 950
al menos 7	Var. 648	4-10	Var. 749	14-45	Var. 850	27-66	Var. 951
al menos 8	Var. 649	4-8	Var. 750	14-42	Var. 851	27-60	Var. 952
al menos 9	Var. 650	4-6	Var. 751	14-39	Var. 852	27-54	Var. 953
al menos 10	Var. 651	6-90	Var. 752	14-36	Var. 853	27-48	Var. 954
al menos 11	Var. 652	6-84	Var. 753	14-33	Var. 854	30-90	Var. 955

al menos 12	Var. 653	6-78	Var. 754	14-30	Var. 855	30-84	Var. 956
al menos 14	Var. 654	6-72	Var. 755	14-27	Var. 856	30-78	Var. 957
al menos 16	Var. 655	6-66	Var. 756	14-24	Var. 857	30-72	Var. 958
al menos 18	Var. 656	6-60	Var. 757	14-22	Var. 858	30-66	Var. 959
al menos 20	Var. 657	6-54	Var. 758	14-20	Var. 859	30-60	Var. 960
al menos 22	Var. 658	6-48	Var. 759	14-18	Var. 860	30-54	Var. 961
al menos 24	Var. 659	6-45	Var. 760	14-16	Var. 861	30-48	Var. 962
al menos 27	Var. 660	6-42	Var. 761	16-90	Var. 862	30-45	Var. 963
al menos 30	Var. 661	6-39	Var. 762	16-84	Var. 863	30-42	Var. 964
al menos 33	Var. 662	6-36	Var. 763	16-78	Var. 864	30-39	Var. 965
al menos 36	Var. 663	6-33	Var. 764	16-72	Var. 865	30-36	Var. 966
al menos 38	Var. 664	6-30	Var. 765	16-66	Var. 866	30-33	Var. 967
al menos 42	Var. 665	6-27	Var. 766	16-60	Var. 867	33-90	Var. 968
al menos 45	Var. 666	6-24	Var. 767	16-54	Var. 868	33-84	Var. 969
al menos 48	Var. 667	6-22	Var. 768	16-48	Var. 869	33-78	Var. 970
al menos 54	Var. 668	6-20	Var. 769	16-45	Var. 870	33-72	Var. 971
al menos 60	Var. 669	6-18	Var. 770	16-42	Var. 871	33-66	Var. 972
al menos 66	Var. 670	6-16	Var. 771	16-39	Var. 872	33-60	Var. 973
al menos 72	Var. 671	6-14	Var. 772	16-36	Var. 873	33-54	Var. 974
al menos 78	Var. 672	6-12	Var. 773	16-33	Var. 874	33-48	Var. 975
al menos 84	Var. 673	6-10	Var. 774	16-30	Var. 875	33-45	Var. 976
al menos 90	Var. 674	6-8	Var. 775	16-27	Var. 876	33-42	Var. 977
2-90	Var. 675	8-90	Var. 776	16-24	Var. 877	33-29	Var. 978
2-84	Var. 676	8-84	Var. 777	16-22	Var. 878	33-36	Var. 979
2-78	Var. 677	8-78	Var. 778	16-20	Var. 879	36-90	Var. 980
2-72	Var. 678	8-72	Var. 779	16-18	Var. 880	36-84	Var. 981
2-66	Var. 679	8-66	Var. 780	18-90	Var. 881	36-78	Var. 982
2-60	Var. 680	8-60	Var. 781	18-84	Var. 882	36-72	Var. 983
2-54	Var. 681	8-54	Var. 782	18-78	Var. 883	36-66	Var. 984
2-48	Var. 682	8-48	Var. 783	18-72	Var. 884	36-60	Var. 985
2-45	Var. 683	8-45	Var. 784	18-66	Var. 885	36-54	Var. 986
2-42	Var. 684	8-42	Var. 785	18-60	Var. 886	36-48	Var. 987
2-39	Var. 685	8-39	Var. 786	18-54	Var. 887	36-45	Var. 988
2-36	Var. 686	8-36	Var. 787	18-48	Var. 888	36-42	Var. 989
2-33	Var. 687	8-33	Var. 788	18-45	Var. 889	36-39	Var. 990
2-30	Var. 688	8-30	Var. 789	18-42	Var. 890	39-90	Var. 991
2-27	Var. 689	8-27	Var. 790	18-39	Var. 891	39-84	Var. 992
2-24	Var. 690	8-24	Var. 791	18-36	Var. 892	39-78	Var. 993
2-22	Var. 691	8-22	Var. 792	18-33	Var. 893	39-72	Var. 994
2-20	Var. 692	8-20	Var. 793	18-30	Var. 894	39-66	Var. 995
2-18	Var. 693	8-18	Var. 794	18-27	Var. 895	39-60	Var. 996
2-16	Var. 694	8-16	Var. 795	18-24	Var. 896	39-54	Var. 997
2-14	Var. 695	8-14	Var. 796	18-22	Var. 897	39-48	Var. 998
2-12	Var. 696	8-12	Var. 797	18-20	Var. 898	39-45	Var. 999
2-10	Var. 697	8-10	Var. 798	20-90	Var. 899	39-42	Var. 1000
2-8	Var. 698	10-90	Var. 799	20-84	Var. 900	42-90	Var. 1001
2-6	Var. 699	10-84	Var. 800	20-78	Var. 901	42-84	Var. 1002
2-4	Var. 700	10-78	Var. 801	20-72	Var. 902	42-78	Var. 1003

3-90	Var. 701	10-72	Var. 802	20-66	Var. 903	42-72	Var. 1004
3-84	Var. 702	10-66	Var. 803	20-60	Var. 904	42-66	Var. 1005
3-78	Var. 703	10-60	Var. 804	20-54	Var. 905	42-60	Var. 1006
3-72	Var. 704	10-54	Var. 805	20-48	Var. 906	42-54	Var. 1007
3-66	Var. 705	10-48	Var. 806	20-45	Var. 907	42-48	Var. 1008
3-60	Var. 706	10-45	Var. 807	20-42	Var. 908	42-45	Var. 1009
3-54	Var. 707	10-42	Var. 808	20-39	Var. 909	45-90	Var. 1010
3-48	Var. 708	10-39	Var. 809	20-36	Var. 910	45-84	Var. 1011
3-45	Var. 709	10-36	Var. 810	20-33	Var. 911	45-78	Var. 1012
3-42	Var. 710	10-33	Var. 811	20-30	Var. 912	45-72	Var. 1013
3-39	Var. 711	10-30	Var. 812	20-27	Var. 913	45-66	Var. 1014
3-36	Var. 712	10-27	Var. 813	20-24	Var. 914	45-60	Var. 1015
3-33	Var. 713	10-24	Var. 814	20-22	Var. 915	45-54	Var. 1016
3-30	Var. 714	10-22	Var. 815	22-90	Var. 916	45-48	Var. 1017
3-27	Var. 715	10-20	Var. 816	22-84	Var. 917	48-90	Var. 1018
3-24	Var. 716	10-18	Var. 817	22-78	Var. 918	48-84	Var. 1019
3-22	Var. 717	10-16	Var. 818	22-72	Var. 919	48-78	Var. 1020
3-20	Var. 718	10-14	Var. 819	22-66	Var. 920	48-72	Var. 1021
3-18	Var. 719	10-12	Var. 820	22-60	Var. 921	48-66	Var. 1022
3-16	Var. 720	12-90	Var. 821	22-54	Var. 922	48-60	Var. 1023
3-14	Var. 721	12-84	Var. 822	22-48	Var. 923	48-54	Var. 1024
3-12	Var. 722	12-78	Var. 823	22-45	Var. 924	54-90	Var. 1025
3-10	Var. 723	12-72	Var. 824	22-42	Var. 925	54-84	Var. 1026
3-8	Var. 724	12-66	Var. 825	22-39	Var. 926	54-78	Var. 1027
3-6	Var. 725	12-60	Var. 826	22-36	Var. 927	54-72	Var. 1028
3-4	Var. 726	12-54	Var. 827	22-33	Var. 928	54-66	Var. 1029
4-90	Var. 727	12-48	Var. 828	22-30	Var. 929	54-60	Var. 1030
4-84	Var. 728	12-45	Var. 829	22-27	Var. 930	60-90	Var. 1031
4-78	Var. 729	12-42	Var. 830	22-24	Var. 931	60-84	Var. 1032
4-72	Var. 730	12-39	Var. 831	24-90	Var. 932	60-78	Var. 1033
4-66	Var. 731	12-36	Var. 832	24-84	Var. 933	60-72	Var. 1034
4-60	Var. 732	12-33	Var. 833	24-78	Var. 934	60-66	Var. 1035
4-54	Var. 733	12-30	Var. 834	24-72	Var. 935	66-90	Var. 1036
4-48	Var. 734	12-27	Var. 835	24-66	Var. 936	66-84	Var. 1037
4-45	Var. 735	12-24	Var. 836	24-60	Var. 937	66-78	Var. 1038
4-42	Var. 736	12-22	Var. 837	24-54	Var. 938	66-72	Var. 1039
4-39	Var. 737	12-20	Var. 838	24-48	Var. 939	72-90	Var. 1040
4-36	Var. 738	12-18	Var. 839	24-45	Var. 940	72-84	Var. 1041
4-33	Var. 739	12-16	Var. 840	24-42	Var. 941	72-78	Var. 1042
4-30	Var. 740	12-14	Var. 841	24-39	Var. 942	78-90	Var. 1043
4-27	Var. 741	14-90	Var. 842	24-36	Var. 943	78-84	Var. 1044
4-24	Var. 742	14-84	Var. 843	24-33	Var. 944	84-90	Var. 1045

Var. = Variación

- 5 En aspectos adicionales, rVWF de uso en la presente invención aumenta la estabilidad de FVIII en plasma, que, tal como se apreciará, puede incluir pdFVIII o rFVIII que se ha administrado al paciente o puede incluir FVIII endógeno para el paciente, o cualquier combinación de los mismos. Por ejemplo, tal como se muestra en la figura 22, la semivida de FVIII en plasma aumenta en pacientes con VWD que reciben rVWF en combinación con rFVIII en comparación con pacientes que reciben FVIII (es decir, Advate) solo. En realizaciones adicionales, el rVWF aumenta la semivida de FVIII en aproximadamente 1,5 - 5 veces en comparación con la semivida observada con pacientes que reciben FVIII solo. En todavía realizaciones adicionales, el rVWF aumenta la semivida de FVIII en aproximadamente 1,0 - 4,5, 1,5 - 4,0, 2,0 - 3,5, 2,5 - 3,0 veces. En una realización, la administración de rVWF aumenta la estabilidad de FVIII en plasma, en comparación con la administración de VWF derivado de plasma, en una cantidad seleccionada de las variaciones 1046 a 1089 encontradas en la tabla 7. En una realización específica, la administración de un complejo de rVWF/FVIII
- 10 aumenta la estabilidad de FVIII en plasma, en comparación con la administración de VWF derivado de plasma, en una cantidad seleccionada de las variaciones 1046 a 1089 encontradas en la tabla 7.
- 15

Tabla 7. Realizaciones a modo de ejemplo para el aumento en la semivida experimentado por FVIII en plasma tras la administración de rVWF y complejos de rVWF/FVIII, en comparación con tras la administración de VWF derivado de plasma y complejos de VWF derivado de plasma/FVIII.

5

Aumento en la semivida de FVIII en plasma		Aumento en la semivida de FVIII en plasma		Aumento en la semivida de FVIII en plasma		Aumento en la semivida de FVIII en plasma	
al menos 1,5 veces	Var. 1046	3,0 veces	Var. 1057	1,5-2,0 veces	Var. 1068	2,5-3,0 veces	Var. 1079
al menos 2,0 veces	Var. 1047	3,5 veces	Var. 1058	2-5,0 veces	Var. 1069	3-5,0 veces	Var. 1080
al menos 2,5 veces	Var. 1048	4,0 veces	Var. 1059	2-4,5 veces	Var. 1070	3-4,5 veces	Var. 1081
al menos 3,0 veces	Var. 1049	4,5 veces	Var. 1060	2-4,0 veces	Var. 1071	3-4,0 veces	Var. 1082
al menos 3,5 veces	Var. 1050	5,0 veces	Var. 1061	2-3,5 veces	Var. 1072	3-3,5 veces	Var. 1083
al menos 4,0 veces	Var. 1051	1,5-6,0 veces	Var. 1062	2-3,0 veces	Var. 1073	3,5-5,0 veces	Var. 1084
al menos 4,5 veces	Var. 1052	1,5-4,5 veces	Var. 1063	2-2,5 veces	Var. 1074	3,5-4,5 veces	Var. 1085
al menos 5,0 veces	Var. 1053	1,5-4,0 veces	Var. 1064	2,5-5,0 veces	Var. 1075	3,5-4,0 veces	Var. 1086
1,5 veces	Var. 1054	1,5-3,5 veces	Var. 1065	2,5-4,5 veces	Var. 1076	4-5,0 veces	Var. 1087
2,0 veces	Var. 1055	1,5-3,0 veces	Var. 1066	2,5-4,0 veces	Var. 1077	4-4,5 veces	Var. 1088
2,5 veces	Var. 1056	1,5-2,5 veces	Var. 1067	2,5-3,5 veces	Var. 1078	4,5-5,0 veces	Var. 1089

Var. = Variación

- 10 En todavía realizaciones adicionales, el aumento en la semivida de FVIII se mantiene al menos 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 horas tras la administración de rVWF. En aún realizaciones adicionales, el aumento en la semivida de FVIII se mantiene al menos 5-125, 10-115, 15-105, 20-95, 25-85, 30-75, 35-65, 40-55 horas tras la administración de rVWF.
- 15 En una realización, el aumento en el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII en plasma se mantiene durante un tiempo seleccionado de las variaciones 1090 a 1299 encontradas en la tabla 8, tras la administración de rVWF. En una realización específica, el aumento en la semivida de FVIII en plasma se mantiene durante un tiempo seleccionado de las variaciones 1090 a 1299 encontradas en la tabla 8, tras la administración de un complejo de rVWF/FVIII.

20

Tabla 8. Realizaciones a modo de ejemplo para el tiempo de estabilidad de FVIII en plasma que se mantiene tras la administración de rVWF y complejos de rVWF/FVIII.

Horas		Horas		Horas		Horas	
al menos 6	Var. 1090	12-36	Var. 1143	36-114	Var. 1196	60-102	Var. 1248
al menos 12	Var. 1091	12-30	Var. 1144	36-108	Var. 1197	60-96	Var. 1249
al menos 18	Var. 1092	12-24	Var. 1145	36-102	Var. 1198	60-90	Var. 1250
al menos 24	Var. 1093	12-18	Var. 1146	36-96	Var. 1199	60-84	Var. 1251
al menos 30	Var. 1094	18-120	Var. 1147	36-90	Var. 1200	60-78	Var. 1252
al menos 36	Var. 1095	18-114	Var. 1148	36-84	Var. 1201	60-72	Var. 1253
al menos 42	Var. 1096	18-108	Var. 1149	36-78	Var. 1202	60-66	Var. 1254
al menos 48	Var. 1097	18-102	Var. 1150	36-72	Var. 1203	66-120	Var. 1255
al menos 54	Var. 1098	18-96	Var. 1151	36-66	Var. 1204	66-114	Var. 1256
al menos 60	Var. 1099	18-90	Var. 1152	36-60	Var. 1205	66-108	Var. 1257
al menos 66	Var. 1100	18-84	Var. 1153	36-54	Var. 1206	66-102	Var. 1258
al menos 72	Var. 1101	18-78	Var. 1154	36-48	Var. 1207	66-96	Var. 1259
al menos 78	Var. 1102	18-72	Var. 1155	36-42	Var. 1208	66-90	Var. 1260
al menos 84	Var. 1103	18-66	Var. 1156	42-120	Var. 1209	66-84	Var. 1261
al menos 90	Var. 1104	18-60	Var. 1157	42-114	Var. 1210	66-78	Var. 1262
al menos 96	Var. 1105	18-54	Var. 1158	42-108	Var. 1211	66-72	Var. 1263
al menos 102	Var. 1106	18-48	Var. 1159	42-102	Var. 1212	72-120	Var. 1264
al menos 108	Var. 1107	18-42	Var. 1160	42-96	Var. 1213	72-114	Var. 1265
al menos 114	Var. 1108	18-36	Var. 1161	42-90	Var. 1214	72-108	Var. 1266
al menos 120	Var. 1109	18-30	Var. 1162	42-84	Var. 1215	72-102	Var. 1267
6-120	Var. 1110	18-24	Var. 1163	42-78	Var. 1216	72-96	Var. 1268
6-114	Var. 1111	24-120	Var. 1164	42-72	Var. 1217	72-90	Var. 1269
6-108	Var. 1112	24-114	Var. 1165	42-66	Var. 1218	72-84	Var. 1270
6-102	Var. 1113	24-108	Var. 1166	42-60	Var. 1219	72-78	Var. 1271
6-96	Var. 1114	24-102	Var. 1167	42-54	Var. 1220	78-120	Var. 1272
6-90	Var. 1115	24-96	Var. 1168	42-48	Var. 1221	78-114	Var. 1273
6-84	Var. 1116	24-90	Var. 1169	48-120	Var. 1222	78-108	Var. 1274
6-78	Var. 1117	24-84	Var. 1170	48-114	Var. 1223	78-102	Var. 1275
6-72	Var. 1118	24-78	Var. 1171	48-108	Var. 1224	78-96	Var. 1276
6-66	Var. 1119	24-72	Var. 1172	48-102	Var. 1225	78-90	Var. 1277
6-60	Var. 1120	24-66	Var. 1173	48-96	Var. 1226	78-84	Var. 1278
6-54	Var. 1121	24-60	Var. 1174	48-90	Var. 1227	84-120	Var. 1279
6-48	Var. 1122	24-54	Var. 1175	48-84	Var. 1228	84-114	Var. 1280
6-42	Var. 1123	24-48	Var. 1176	48-78	Var. 1229	84-108	Var. 1281
6-36	Var. 1124	24-42	Var. 1177	48-72	Var. 1230	84-102	Var. 1282
6-30	Var. 1125	24-36	Var. 1178	48-66	Var. 1231	84-96	Var. 1283
6-24	Var. 1126	24-30	Var. 1179	48-60	Var. 1232	84-90	Var. 1284
6-18	Var. 1127	30-120	Var. 1180	48-54	Var. 1233	90-120	Var. 1285
6-12	Var. 1128	30-114	Var. 1181	54-120	Var. 1234	90-114	Var. 1286
12-120	Var. 1129	30-108	Var. 1182	54-114	Var. 1235	90-108	Var. 1287

12-114	Var. 1130	30-102	Var. 1183	54-108	Var. 1236	90-102	Var. 1288
12-108	Var. 1131	30-96	Var. 1184	54-102	Var. 1237	90-96	Var. 1289
12-102	Var. 1132	30-90	Var. 1185	54-96	Var. 1238	96-120	Var. 1290
12-96	Var. 1133	30-84	Var. 1186	54-90	Var. 1239	96-114	Var. 1291
12-90	Var. 1134	30-78	Var. 1187	54-84	Var. 1240	96-108	Var. 1292
12-84	Var. 1135	30-72	Var. 1188	54-78	Var. 1241	96-102	Var. 1293
12-78	Var. 1136	30-66	Var. 1189	54-72	Var. 1242	102-120	Var. 1294
12-72	Var. 1137	30-60	Var. 1190	54-66	Var. 1243	102-114	Var. 1295
12-66	Var. 1138	30-54	Var. 1191	54-60	Var. 1244	102-108	Var. 1296
12-60	Var. 1139	30-48	Var. 1192	60-120	Var. 1245	108-120	Var. 1297
12-54	Var. 1140	30-42	Var. 1193	60-114	Var. 1246	108-114	Var. 1298
12-48	Var. 1141	30-36	Var. 1194	60-108	Var. 1247	114-120	Var. 1299
12-42	Var. 1142	36-120	Var. 1195				

Var. = Variación

- 5 En aspectos adicionales, el rVWF de la invención muestra un efecto aumentado sobre la estabilidad de FVIII en comparación con el efecto de pdVWF. Por ejemplo, tal como se muestra en la figura 20, la semivida de FVIII promedio aumentó mediante rVWF en 5,2 horas con respecto a la semivida para pacientes que reciben pdVWF. En realizaciones adicionales, el rVWF aumenta la semivida de FVIII promedio en aproximadamente 1-15, 2-14, 3-13, 4-12, 5-11, 6-10, 5-9, 6-8 horas. En todavía realizaciones adicionales, rVWF aumenta la semivida de FVIII en aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 75 % en comparación con pdVWF. En aún realizaciones adicionales, el rVWF aumenta la semivida de FVIII en aproximadamente el 10-80 %, el 15-65 %, el 20-60 %, el 25-55 %, el 30-50 %, el 35-45 % en comparación con pdVWF. En determinadas realizaciones, la administración de rVWF aumenta la semivida de FVIII en una cantidad seleccionada de las variaciones 1300 a 1643 encontradas en la tabla 9, en comparación con la administración de VWF derivado de plasma. En aún realizaciones adicionales, el aumento promedio o en porcentaje en la semivida de FVIII se mantiene al menos 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 horas tras la administración de rVWF. En aún realizaciones adicionales, el aumento en la semivida de FVIII se mantiene al menos 5-125, 10-115, 15-105, 20-95, 25-85, 30-75, 35-65, 40-55 horas tras la administración de rVWF.

20 Tabla 9. Realizaciones a modo de ejemplo para el aumento en la semivida experimentado por FVIII en plasma tras la administración de rVWF y complejos de rVWF/FVIII.

Aumento en la semivida		Aumento en la semivida		Aumento en la semivida		Aumento en la semivida	
al menos 1 h	Var. 1300	5-8 h	Var. 1387	10-95%	Var. 1474	35-60%	Var. 1561
al menos 2 h	Var. 1301	5-7 h	Var. 1388	10-90%	Var. 1475	35-55%	Var. 1562
al menos 3 h	Var. 1302	5-6 h	Var. 1389	10-85%	Var. 1476	35-50%	Var. 1563
al menos 4 h	Var. 1303	6-15 h	Var. 1390	10-80%	Var. 1477	35-45%	Var. 1564
al menos 5 h	Var. 1304	6-14 h	Var. 1391	10-75%	Var. 1478	35-40%	Var. 1565
al menos 6 h	Var. 1305	6-13 h	Var. 1392	10-70%	Var. 1479	40-100%	Var. 1566
al menos 7 h	Var. 1306	6-12 h	Var. 1393	10-65%	Var. 1480	40-95%	Var. 1567
al menos 8 h	Var. 1307	6-11 h	Var. 1394	10-60%	Var. 1481	40-90%	Var. 1568
al menos 9 h	Var. 1308	6-10 h	Var. 1395	10-55%	Var. 1482	40-85%	Var. 1569
al menos 10 h	Var. 1309	6-9 h	Var. 1396	10-50%	Var. 1483	40-80%	Var. 1570

al menos 11 h	Var. 1310	6-6 h	Var. 1397	10-45%	Var. 1484	40-75%	Var. 1571
al menos 12 h	Var. 1311	6-7 h	Var. 1398	10-40%	Var. 1485	40-70%	Var. 1572
al menos 13 h	Var. 1312	7-15 h	Var. 1399	10-35%	Var. 1486	40-65%	Var. 1573
al menos 14 h	Var. 1313	7-14 h	Var. 1400	10-30%	Var. 1487	40-60%	Var. 1574
al menos 15 h	Var. 1314	7-13 h	Var. 1401	10-25%	Var. 1488	40-55%	Var. 1575
1 h	Var. 1315	7-12 h	Var. 1402	10-20%	Var. 1489	40-50%	Var. 1576
2 h	Var. 1316	7-11 h	Var. 1403	10-15%	Var. 1490	40-45%	Var. 1577
3 h	Var. 1317	7-10 h	Var. 1404	15-100%	Var. 1491	45-100%	Var. 1578
4 h	Var. 1318	7-9 h	Var. 1405	15-95%	Var. 1492	45-95%	Var. 1579
5 h	Var. 1319	7-8 h	Var. 1406	15-90%	Var. 1493	45-90%	Var. 1580
6 h	Var. 1320	8-15 h	Var. 1407	15-85%	Var. 1494	45-85%	Var. 1581
7 h	Var. 1321	8-14 h	Var. 1408	15-80%	Var. 1495	45-80%	Var. 1582
8 h	Var. 1322	8-13 h	Var. 1409	15-75%	Var. 1496	45-75%	Var. 1583
9 h	Var. 1323	8-12 h	Var. 1410	15-70%	Var. 1497	45-70%	Var. 1584
10 h	Var. 1324	8-11 h	Var. 1411	15-65%	Var. 1498	45-65%	Var. 1585
11 h	Var. 1325	8-10 h	Var. 1412	15-60%	Var. 1499	45-60%	Var. 1586
12 h	Var. 1326	8-9 h	Var. 1413	15-55%	Var. 1500	45-55%	Var. 1587
13 h	Var. 1327	9-15 h	Var. 1414	15-50%	Var. 1501	45-50%	Var. 1588
14 h	Var. 1328	9-14 h	Var. 1415	15-45%	Var. 1502	50-100%	Var. 1589
15 h	Var. 1329	9-13 h	Var. 1416	15-40%	Var. 1503	50-95%	Var. 1590
1-15 h	Var. 1330	9-12 h	Var. 1417	15-35%	Var. 1504	50-90%	Var. 1591
1-14 h	Var. 1331	9-11 h	Var. 1418	15-30%	Var. 1505	50-85%	Var. 1592
1-13 h	Var. 1332	9-10 h	Var. 1419	15-25%	Var. 1506	50-80%	Var. 1593
1-12 h	Var. 1333	10-15 h	Var. 1420	15-20%	Var. 1507	50-75%	Var. 1594
1-11 h	Var. 1334	10-14 h	Var. 1421	20-100%	Var. 1508	50-70%	Var. 1595
1-10 h	Var. 1335	10-13 h	Var. 1422	20-95%	Var. 1509	50-65%	Var. 1596
1-9 h	Var. 1336	10-12 h	Var. 1423	20-90%	Var. 1510	50-60%	Var. 1597
1-8 h	Var. 1337	10-11 h	Var. 1424	20-85%	Var. 1511	50-55%	Var. 1598
1-7 h	Var. 1338	11-15 h	Var. 1425	20-80%	Var. 1512	55-100%	Var. 1599
1-6 h	Var. 1339	11-14 h	Var. 1426	20-75%	Var. 1513	55-95%	Var. 1600
1-5 h	Var. 1340	11-13 h	Var. 1427	20-70%	Var. 1514	55-90%	Var. 1601
1-4 h	Var. 1341	11-12 h	Var. 1428	20-65%	Var. 1515	55-85%	Var. 1602
1-3 h	Var. 1342	12-15 h	Var. 1429	20-60%	Var. 1516	55-80%	Var. 1603
1-2 h	Var. 1343	12-14 h	Var. 1430	20-55%	Var. 1517	55-75%	Var. 1604
2-15 h	Var. 1344	12-13 h	Var. 1431	20-50%	Var. 1518	55-70%	Var. 1605
2-14 h	Var. 1345	13-15 h	Var. 1432	20-45%	Var. 1519	55-65%	Var. 1606
2-13 h	Var. 1346	13-14 h	Var. 1433	20-40%	Var. 1520	55-60%	Var. 1607
2-12 h	Var. 1347	14-15 h	Var. 1434	20-35%	Var. 1521	60-100%	Var. 1608
2-11 h	Var. 1348	al menos el 10%	Var. 1435	20-30%	Var. 1522	60-95%	Var. 1609
2-10 h	Var. 1349	al menos el 15%	Var. 1436	20-25%	Var. 1523	60-90%	Var. 1610
2-9 h	Var. 1350	al menos el 20%	Var. 1437	25-100%	Var. 1524	60-85%	Var. 1611
2-8 h	Var. 1351	al menos el 25%	Var. 1438	25-95%	Var. 1525	60-80%	Var. 1612
2-7 h	Var. 1352	al menos el 30%	Var. 1439	25-90%	Var. 1526	60-75%	Var. 1613
2-6 h	Var. 1353	al menos el 35%	Var. 1440	25-85%	Var. 1527	60-70%	Var. 1614
2-5 h	Var. 1354	al menos el 40%	Var. 1441	25-80%	Var. 1528	60-65%	Var. 1615
2-4 h	Var. 1355	al menos el 45%	Var. 1442	25-75%	Var. 1529	65-100%	Var. 1616
2-3 h	Var. 1356	al menos el 50%	Var. 1443	25-70%	Var. 1530	65-95%	Var. 1617
2-15 h	Var. 1357	al menos el 55%	Var. 1444	25-65%	Var. 1531	65-90%	Var. 1618

3-14 h	Var. 1358	al menos el 60%	Var. 1445	25-60%	Var. 1532	65-85%	Var. 1619
3-13 h	Var. 1359	al menos el 65%	Var. 1446	25-55%	Var. 1533	65-80%	Var. 1620
3-12 h	Var. 1360	al menos el 70%	Var. 1447	25-50%	Var. 1534	65-75%	Var. 1621
3-11 h	Var. 1361	al menos el 75%	Var. 1448	25-45%	Var. 1535	65-70%	Var. 1622
3-10 h	Var. 1362	al menos el 80%	Var. 1449	25-40%	Var. 1536	70-100%	Var. 1623
3-9 h	Var. 1363	al menos el 85%	Var. 1450	25-35%	Var. 1537	70-95%	Var. 1624
3-8 h	Var. 1364	al menos el 90%	Var. 1451	25-30%	Var. 1538	70-90%	Var. 1625
3-7 h	Var. 1365	al menos el 95%	Var. 1452	30-100%	Var. 1539	70-85%	Var. 1626
3-6 h	Var. 1366	al menos el 100%	Var. 1453	30-95%	Var. 1540	70-80%	Var. 1627
3-5 h	Var. 1367	10%	Var. 1454	30-90%	Var. 1541	70-75%	Var. 1628
3-4 h	Var. 1368	15%	Var. 1455	30-85%	Var. 1542	75-100%	Var. 1629
4-15 h	Var. 1369	20%	Var. 1456	30-80%	Var. 1543	75-95%	Var. 1630
4-14 h	Var. 1370	25%	Var. 1457	30-75%	Var. 1544	75-90%	Var. 1631
4-13 h	Var. 1371	30%	Var. 1458	30-70%	Var. 1545	75-85%	Var. 1632
4-12 h	Var. 1372	35%	Var. 1459	30-65%	Var. 1546	75-80%	Var. 1633
4-11 h	Var. 1373	40%	Var. 1460	30-60%	Var. 1547	80-100%	Var. 1634
4-10 h	Var. 1374	45%	Var. 1461	30-55%	Var. 1548	80-95%	Var. 1635
4-9 h	Var. 1375	50%	Var. 1462	30-50%	Var. 1549	80-90%	Var. 1636
4-8 h	Var. 1376	55%	Var. 1463	30-45%	Var. 1550	80-85%	Var. 1637
4-7 h	Var. 1377	60%	Var. 1464	30-40%	Var. 1551	85-100%	Var. 1638
4-6 h	Var. 1378	65%	Var. 1465	30-35%	Var. 1552	85-95%	Var. 1639
4-5 h	Var. 1379	70%	Var. 1466	35-100%	Var. 1553	85-90%	Var. 1640
5-15 h	Var. 1380	75%	Var. 1467	35-95%	Var. 1554	90-100%	Var. 1641
5-14 h	Var. 1381	80%	Var. 1468	35-90%	Var. 1555	90-95%	Var. 1642
5-13 h	Var. 1382	85%	Var. 1469	35-85%	Var. 1556	95%-100%	Var. 1643
5-12 h	Var. 1383	90%	Var. 1470	35-80%	Var. 1557		
5-11 h	Var. 1384	95%	Var. 1471	35-75%	Var. 1558		
5-10 h	Var. 1385	100%	Var. 1472	35-70%	Var. 1559		
5-9 h	Var. 1386	10-100%	Var. 1473	35-65%	Var. 1560		

Var. = Variación

- 5 En todavía aspectos adicionales y según cualquiera de los anteriores, la estabilización de la actividad de FVIII mediante rVWF en comparación con pdVWF puede medirse mediante parámetros además de la semivida de FVIII, incluyendo el tiempo de residencia medio (MRT) y el área bajo la curva (AUC). En realizaciones a modo de ejemplo, el rVWF aumenta el MRT en aproximadamente 1-15 horas en comparación con pdVWF. En realizaciones adicionales, el rVWF aumenta el MRT en aproximadamente 1-25, 2-20, 3-15, 4-10, 5-9, 6-8 horas en comparación con pdVWF. En todavía realizaciones adicionales, el rVWF aumenta el MRT de FVIII en aproximadamente el 10-80 %, el 15-65 %, el 20-60 %, el 25-55 %, el 30-50 %, el 35-45 % en comparación con pdVWF. En aún realizaciones adicionales, el aumento promedio o en porcentaje en la semivida de FVIII se mantiene al menos 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 horas tras la administración de rVWF. En determinadas realizaciones, la administración de rVWF aumenta el MRT de FVIII en una cantidad seleccionada de las variaciones 1644 a 1987 encontradas en la tabla 10, en comparación con la administración de VWF derivado de plasma.

En aún realizaciones adicionales, el aumento en MRT se mantiene al menos 5-125, 10-115, 15-105, 20-95, 25-85, 30-75, 35-65, 40-55 horas tras la administración de rVWF. En determinadas realizaciones, el aumento en MRT de FVIII provocado por la administración de rVWF se mantiene durante un tiempo seleccionado de las variaciones 1090 a 1299 encontradas en la tabla 8.

Tabla 10. Realizaciones a modo de ejemplo para el aumento en el tiempo de residencia medio de FVIII tras la administración de rVWF y complejos de rVWF/FVIII, en comparación con tras la administración de VWF derivado de plasma y complejos de VWF derivado de plasma/FVIII.

Aumento en la semivida		Aumento en la semivida		Aumento en la semivida		Aumento en la semivida	
al menos 1 h	Var. 1644	5-9 h	Var. 1730	100%	Var. 1816	35-75%	Var. 1902
al menos 2 h	Var. 1645	5-8 h	Var. 1731	10-100%	Var. 1817	35-70%	Var. 1903
al menos 3 h	Var. 1646	5-7 h	Var. 1732	10-95%	Var. 1818	35-65%	Var. 1904
al menos 4 h	Var. 1647	5-6 h	Var. 1733	10-90%	Var. 1819	35-60%	Var. 1905
al menos 5 h	Var. 1648	6-15 h	Var. 1734	10-85%	Var. 1820	35-55%	Var. 1906
al menos 6 h	Var. 1649	6-14 h	Var. 1735	10-80%	Var. 1821	35-50%	Var. 1907
al menos 7 h	Var. 1650	6-13 h	Var. 1736	10-75%	Var. 1822	35-45%	Var. 1908
al menos 8 h	Var. 1651	6-12 h	Var. 1737	10-70%	Var. 1823	35-40%	Var. 1909
al menos 9 h	Var. 1652	6-11 h	Var. 1738	10-65%	Var. 1824	40-100%	Var. 1910
al menos 10 h	Var. 1653	6-10 h	Var. 1739	10-60%	Var. 1825	40-95%	Var. 1911
al menos 11 h	Var. 1654	6-9 h	Var. 1740	10-55%	Var. 1826	40-90%	Var. 1912
al menos 12 h	Var. 1655	6-8 h	Var. 1741	10-50%	Var. 1827	40-85%	Var. 1913
al menos 13 h	Var. 1656	6-7 h	Var. 1742	10-45%	Var. 1828	40-80%	Var. 1914
al menos 14 h	Var. 1657	7-15 h	Var. 1743	10-40%	Var. 1829	40-75%	Var. 1915
al menos 15 h	Var. 1658	7-14 h	Var. 1744	10-35%	Var. 1830	40-70%	Var. 1916
1 h	Var. 1659	7-13 h	Var. 1745	10-30%	Var. 1831	40-65%	Var. 1917
2 h	Var. 1660	7-12 h	Var. 1746	10-25%	Var. 1832	40-60%	Var. 1918
3 h	Var. 1661	7-11 h	Var. 1747	10-20%	Var. 1833	40-55%	Var. 1919
4 h	Var. 1662	7-10 h	Var. 1748	10-15%	Var. 1834	40-50%	Var. 1920
5 h	Var. 1663	7-9 h	Var. 1749	15-100%	Var. 1835	40-45%	Var. 1921
6 h	Var. 1664	7-8 h	Var. 1750	15-95%	Var. 1836	45-100%	Var. 1922
7 h	Var. 1665	8-15 h	Var. 1751	15-90%	Var. 1837	45-95%	Var. 1923
8 h	Var. 1666	8-14 h	Var. 1752	15-85%	Var. 1838	45-90%	Var. 1924
9 h	Var. 1667	8-13 h	Var. 1753	15-80%	Var. 1839	45-85%	Var. 1925
10 h	Var. 1668	8-12 h	Var. 1754	15-75%	Var. 1840	45-80%	Var. 1926
11 h	Var. 1669	8-11 h	Var. 1755	15-70%	Var. 1841	45-75%	Var. 1927
12 h	Var. 1670	8-10 h	Var. 1756	15-65%	Var. 1842	45-70%	Var. 1928
13 h	Var. 1671	8-9 h	Var. 1757	15-60%	Var. 1843	45-65%	Var. 1929
14 h	Var. 1672	9-15 h	Var. 1758	15-55%	Var. 1844	45-60%	Var. 1930
15 h	Var. 1673	9-14 h	Var. 1759	15-50%	Var. 1845	45-55%	Var. 1931
1-15 h	Var. 1674	9-13 h	Var. 1760	15-45%	Var. 1846	45-50%	Var. 1932
1-14 h	Var. 1675	9-12 h	Var. 1761	15-40%	Var. 1847	50-100%	Var. 1933
1-13 h	Var. 1676	9-11 h	Var. 1762	15-35%	Var. 1848	50-95%	Var. 1934
1-12 h	Var. 1677	9-10 h	Var. 1763	15-30%	Var. 1849	50-90%	Var. 1935
1-11 h	Var. 1678	10-15 h	Var. 1764	15-25%	Var. 1850	50-85%	Var. 1936
1-10 h	Var. 1679	10-14 h	Var. 1765	15-20%	Var. 1851	50-80%	Var. 1937

1-9 h	Var. 1680	10-11 h	Var. 1766	20-100%	Var. 1852	50-75%	Var. 1938
1-8 h	Var. 1681	10-12 h	Var. 1767	20-95%	Var. 1853	50-70%	Var. 1939
1-7 h	Var. 1682	10-11 h	Var. 1768	20-90%	Var. 1854	50-65%	Var. 1940
1-6 h	Var. 1683	11-15 h	Var. 1769	20-85%	Var. 1855	50-60%	Var. 1941
1-5 h	Var. 1684	11-14 h	Var. 1770	20-80%	Var. 1856	50-55%	Var. 1942
1-4 h	Var. 1685	11-13 h	Var. 1771	20-75%	Var. 1857	55-100%	Var. 1943
1-3 h	Var. 1686	11-12 h	Var. 1772	20-70%	Var. 1858	55-95%	Var. 1944
1-2 h	Var. 1687	12-15 h	Var. 1773	20-65%	Var. 1859	55-90%	Var. 1945
2-15 h	Var. 1688	12-14 h	Var. 1774	20-60%	Var. 1860	55-85%	Var. 1946
2-14 h	Var. 1689	12-13 h	Var. 1775	20-55%	Var. 1861	55-80%	Var. 1947
2-13 h	Var. 1690	13-15 h	Var. 1776	20-50%	Var. 1862	55-75%	Var. 1948
2-12 h	Var. 1691	13-14 h	Var. 1777	20-45%	Var. 1863	55-70%	Var. 1949
2-11 h	Var. 1692	14-15 h	Var. 1778	20-40%	Var. 1864	55-65%	Var. 1950
2-10 h	Var. 1693	al menos el 10%	Var. 1779	20-35%	Var. 1865	55-60%	Var. 1951
2-9 h	Var. 1694	al menos el 15%	Var. 1780	20-30%	Var. 1866	60-100%	Var. 1952
2-8 h	Var. 1695	al menos el 20%	Var. 1781	20-25%	Var. 1867	60-95%	Var. 1953
2-7 h	Var. 1696	al menos el 25%	Var. 1782	25-100%	Var. 1868	60-90%	Var. 1954
2-6 h	Var. 1697	al menos el 30%	Var. 1783	25-95%	Var. 1869	60-85%	Var. 1955
2-5 h	Var. 1698	al menos el 35%	Var. 1784	25-90%	Var. 1870	60-80%	Var. 1956
2-4 h	Var. 1699	al menos el 40%	Var. 1785	25-85%	Var. 1871	60-75%	Var. 1957
2-3 h	Var. 1700	al menos el 45%	Var. 1786	25-80%	Var. 1872	60-70%	Var. 1958
3-15 h	Var. 1701	al menos el 50%	Var. 1787	25-75%	Var. 1873	60-65%	Var. 1959
3-14 h	Var. 1702	al menos el 55%	Var. 1788	25-70%	Var. 1874	65-100%	Var. 1960
3-13 h	Var. 1703	al menos el 50%	Var. 1789	25-65%	Var. 1875	65-95%	Var. 1961
3-12 h	Var. 1704	al menos el 65%	Var. 1790	25-60%	Var. 1876	65-90%	Var. 1962
3-11 h	Var. 1705	al menos el 70%	Var. 1791	25-55%	Var. 1877	65-85%	Var. 1963
3-10 h	Var. 1706	al menos el 75%	Var. 1792	25-50%	Var. 1878	65-80%	Var. 1964
3-9 h	Var. 1707	al menos el 80%	Var. 1793	25-45%	Var. 1879	65-75%	Var. 1965
3-8 h	Var. 1708	al menos el 85%	Var. 1794	25-40%	Var. 1880	65-70%	Var. 1966
3-7 h	Var. 1709	al menos el 90%	Var. 1795	25-35%	Var. 1881	70-100%	Var. 1967
3-6 h	Var. 1710	al menos el 95%	Var. 1796	25-30%	Var. 1882	70-95%	Var. 1968
3-5 h	Var. 1711	al menos el 100%	Var. 1797	30-100%	Var. 1883	70-90%	Var. 1969
3-4 h	Var. 1712	10%	Var. 1798	30-95%	Var. 1884	70-85%	Var. 1970
4-15 h	Var. 1713	15%	Var. 1799	30-90%	Var. 1885	70-80%	Var. 1971
4-14 h	Var. 1714	20%	Var. 1800	30-85%	Var. 1886	70-75%	Var. 1972
4-13 h	Var. 1715	25%	Var. 1801	30-80%	Var. 1887	75-100%	Var. 1973
4-12 h	Var. 1716	30%	Var. 1802	30-75%	Var. 1888	75-95%	Var. 1974
4-11 h	Var. 1717	35%	Var. 1803	30-70%	Var. 1889	75-90%	Var. 1975
4-10 h	Var. 1718	40%	Var. 1804	30-65%	Var. 1890	75-85%	Var. 1976
4-9 h	Var. 1719	45%	Var. 1805	30-60%	Var. 1891	75-80%	Var. 1977
4-8 h	Var. 1720	50%	Var. 1806	30-55%	Var. 1892	80-100%	Var. 1978
4-7 h	Var. 1721	55%	Var. 1807	30-50%	Var. 1893	80-95%	Var. 1979
4-6 h	Var. 1722	60%	Var. 1808	30-45%	Var. 1894	80-90%	Var. 1980
4-5 h	Var. 1723	65%	Var. 1809	30-40%	Var. 1895	80-85%	Var. 1981
5-15 h	Var. 1724	70%	Var. 1810	30-35%	Var. 1896	85-100%	Var. 1982
5-14 h	Var. 1725	75%	Var. 1811	35-100%	Var. 1897	85-95%	Var. 1983
5-13 h	Var. 1726	80%	Var. 1812	35-95%	Var. 1898	85-90%	Var. 1984
5-12 h	Var. 1727	85%	Var. 1813	35-90%	Var. 1899	90-100%	Var. 1985
5-11 h	Var. 1728	90%	Var. 1814	35-85%	Var. 1900	90-95%	Var. 1986
5-10 h	Var. 1729	95%	Var. 1815	35-80%	Var. 1901	95-100%	Var. 1987

Var. = Variación

5

En la siguiente tabla se proporcionan diferencias a modo de ejemplo adicionales entre pdVWF y rVWF:

pdVWF	rVWF
Sintetizado en células endoteliales y megacariocitos	Expresado en células CHO
La modificación postraducciona de eliminación de propéptido se produce intracelularmente: durante el pase de la proteína a los compartimentos de Golgi y posterior al Golgi	Eliminación del propéptido mediada <i>in vitro</i> a través de la exposición del pro-VWF a furina recombinante
Glucosilación/glucanos de grupo sanguíneo ABO presentes	Glucosilación completa/glucanos de grupo sanguíneo ABO ausentes
- Consiste en subunidades de VWF que se han expuesto a ADAMTS13 en plasma → Multímeros de VWF ultragrandes ausentes → Subunidades escindidas en TYR1605-MET1606	- Sin exposición a ADAMTS13 → Subunidades de VWF intactas → Multímeros de VWF ultragrandes presentes → La escisión de subunidades se produce tras la exposición a ADAMTS13
Los concentrados de VWF derivado de plasma contienen otras proteínas incl. ADAMTS13, hemaglutininas	Actividad específica mayor que pdVWF

En algunas realizaciones, la razón de actividad procoagulante de rFVIII (UI de rFVIII:C) con respecto a actividad de cofactor de ristocetina de rVWF (UI de rVWF:RCo) es entre 3:1 y 1:5. En realizaciones adicionales, la razón es entre 2:1 y 1:4. En todavía realizaciones adicionales, la razón es entre 5:2 y 1:4. En realizaciones adicionales, la razón es entre 3:2 y 1:3. En todavía realizaciones adicionales, la razón es de aproximadamente 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 2:1, 2:3, 2:4, 2:5, 3:1, 3:2, 3:4 o 3:5. En realizaciones adicionales, la razón es entre 1:1 y 1:2. En aún realizaciones adicionales, la razón es de 1,1:1, 1,2:1, 1,3:1, 1,4:1, 1,5:1, 1,6:1, 1,7:1, 1,8:1, 1,9:1 o 2:1. En determinadas realizaciones, la razón de actividad procoagulante de rFVIII (UI de rFVIII:C) con respecto a actividad de cofactor de ristocetina de rVWF (UI de rVWF:RCo) en una composición útil para un método descrito en el presente documento se selecciona de las variaciones 1988 a 2140 encontradas en la tabla 11.

Tabla 11. Realizaciones a modo de ejemplo para la razón de actividad procoagulante de rFVIII (UI de rFVIII:C) con respecto a actividad de cofactor de ristocetina de rVWF (UI de rVWF:RCO) en composiciones y usadas en los métodos proporcionados en el presente documento.

(UI de rFVIII:C) con respecto a (UI de rVWF:RCO)		(UI de rFVIII:C) con respecto a (UI de rVWF:RCO)		(UI de rFVIII:C) con respecto a (UI de rVWF:RCO)		(UI de rFVIII:C) con respecto a (UI de rVWF:RCO)	
4:1	Var. 1988	3:1-3:5	Var. 2027	4:3-1:4	Var. 2065	4:5-2:3	Var. 2103
3:1	Var. 1989	2:1-2:3	Var. 2028	4:3-1:3	Var. 2066	4:5-3:4	Var. 2104
2:1	Var. 1990	3:1-3:4	Var. 2029	4:3-2:5	Var. 2067	3:4-1:6	Var. 2105
3:2	Var. 1991	3:1-4:5	Var. 2030	4:3-1:2	Var. 2068	3:4-1:5	Var. 2106
4:3	Var. 1992	3:1-5:6	Var. 2031	4:3-3:5	Var. 2069	3:4-1:4	Var. 2107
1:1	Var. 1993	3:1-1:1	Var. 2032	4:3-2:3	Var. 2070	3:4-1:3	Var. 2108
5:6	Var. 1994	3:1-4:3	Var. 2033	4:3-3:4	Var. 2071	3:4-2:5	Var. 2109
4:5	Var. 1995	3:1-3:2	Var. 2034	4:3-4:5	Var. 2072	3:4-1:2	Var. 2110
3:4	Var. 1996	3:1-2:1	Var. 2035	4:3-5:6	Var. 2073	3:4-3:5	Var. 2111
2:3	Var. 1997	2:1-1:6	Var. 2036	4:3-1:1	Var. 2074	3:4-2:3	Var. 2112
3:5	Var. 1998	2:1-1:5	Var. 2037	1:1-1:6	Var. 2075	2:3-1:6	Var. 2113
1:2	Var. 1999	2:1-1:4	Var. 2038	1:1-1:5	Var. 2076	2:3-1:5	Var. 2114
2:5	Var. 2000	2:1-1:3	Var. 2039	1:1-1:4	Var. 2077	2:3-1:4	Var. 2115
1:3	Var. 2001	2:1-2:5	Var. 2040	1:1-1:3	Var. 2078	2:3-1:3	Var. 2116
1:4	Var. 2002	2:1-1:2	Var. 2041	1:1-2:5	Var. 2079	2:3-2:5	Var. 2117
1:5	Var. 2003	2:1-3:5	Var. 2042	1:1-1:2	Var. 2080	2:3-1:2	Var. 2118
1:6	Var. 2004	2:1-2:3	Var. 2043	1:1-3:5	Var. 2081	2:3-3:5	Var. 2119
4:1-1:6	Var. 2005	2:1-3:4	Var. 2044	1:1-2:3	Var. 2082	3:5-1:6	Var. 2120
4:1-1:5	Var. 2006	2:1-4:5	Var. 2045	1:1-3:4	Var. 2083	3:5-1:5	Var. 2121
4:1-1:4	Var. 2007	2:1-5:6	Var. 2046	1:1-4:5	Var. 2084	3:5-1:4	Var. 2122
4:1-1:3	Var. 2008	2:1-1:1	Var. 2047	1:1-5:6	Var. 2085	3:5-1:3	Var. 2123
4:1-2:5	Var. 2009	2:1-4:3	Var. 2048	5:6-1:6	Var. 2086	3:5-2:5	Var. 2124
4:1-1:2	Var. 2010	2:1-3:2	Var. 2049	5:6-1:5	Var. 2087	3:5-1:2	Var. 2125
4:1-3:5	Var. 2011	3:2-1:6	Var. 2050	5:6-1:4	Var. 2088	1:2-1:6	Var. 2126
4:1-2:3	Var. 2012	3:2-1:5	Var. 2051	5:6-1:3	Var. 2089	1:2-1:5	Var. 2127
4:1-3:4	Var. 2013	3:2-1:4	Var. 2052	5:6-2:5	Var. 2090	1:2-1:4	Var. 2128

4:1-4:5	Var. 2014	3:2-1:3	Var. 2053	5:6-1:2	Var. 2091	1:2-1:3	Var. 2129
4:1-5:6	Var. 2015	3:2-2:5	Var. 2054	5:6-3:5	Var. 2092	1:2-2:5	Var. 2130
4:1-1:1	Var. 2016	3:2-1:2	Var. 2055	5:6-2:3	Var. 2093	2:5-1:6	Var. 2131
4:1-4:3	Var. 2017	3:2-3:5	Var. 2056	5:6-3:4	Var. 2094	2:5-1:5	Var. 2132
4:1-3:2	Var. 2018	3:2-2:3	Var. 2057	5:6-4:5	Var. 2095	2:5-1:4	Var. 2133
4:1-2:1	Var. 2019	3:2-3:4	Var. 2058	4:5-1:6	Var. 2096	2:5-1:3	Var. 2134
4:1-3:1	Var. 2020	3:2-4:5	Var. 2059	4:5-1:5	Var. 2097	1:3-1:6	Var. 2135
3:1-1:6	Var. 2021	3:2-5:6	Var. 2060	4:5-1:4	Var. 2098	1:3-1:5	Var. 2136
3:1-1:5	Var. 2022	3:2-1:1	Var. 2061	4:5-1:3	Var. 2099	1:3-1:4	Var. 2137
3:1-1:4	Var. 2023	3:2-4:3	Var. 2062	4:5-2:5	Var. 2100	1:4-1:6	Var. 2138
3:1-1:3	Var. 2024	4:3-1:6	Var. 2063	4:5-1:2	Var. 2101	1:4-1:5	Var. 2139
3:1-2:5	Var. 2025	4:3-1:5	Var. 2064	4:5-3:5	Var. 2102	1:5-1:6	Var. 2140
3:1-1:2	Var. 2026						

Var. = Variación

5 En aspectos específicos, el rVWF y/o el FVIII (recombinante o derivado de plasma) usados según la presente invención no se modifican con ninguna conjugación, modificación postraducciona l o covalente. En realizaciones particulares, el rVWF y/o FVIII de la presente invención no se modifican con un polímero soluble en agua, incluyendo sin limitación, un resto polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol, polioxialquile no, poli(ácido siálico), hidroxietilalmidón, poli-hidrato de carbono, y similares.

10 En otros aspectos, el rVWF y/o el FVIII (recombinante o derivado de plasma) usados según la presente invención se modifican a través de conjugación, modificación postraducciona l o modificación covalente, incluyendo modificaciones de los residuos N- o C-terminales así como modificaciones de cadenas laterales seleccionadas, por ejemplo, en grupos sulfhidrilo, aminas primarias y grupos hidroxilo libres. En una realización, se une un polímero soluble en agua a la proteína (directamente o por medio de un ligador) mediante un grupo lisina u otra amina primaria. En una realización, las proteínas rVWF y/o FVIII de la presente invención pueden modificarse mediante conjugación de un polímero soluble en agua, incluyendo sin limitación, un resto polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol, polioxialquile no, poli(ácido siálico), hidroxietilalmidón, poli-hidrato de carbono, y similares.

20 Los polímeros solubles en agua que pueden usarse para modificar el rVWF y/o FVIII incluyen estructuras lineales y ramificadas. Los polímeros conjugados pueden unirse directamente a las proteínas de coagulación de la invención, o alternativamente pueden unirse a través de un resto de unión. Los ejemplos no limitativos de conjugación de proteínas con polímeros solubles en agua pueden encontrarse en las patentes estadounidenses n.ºs 4.640.835; 4.496.689; 4.301.144; 4.670.417; 4.791.192 y 4.179.337, así como en Abuchowski y Davis "Enzymes as Drugs", Holcenberg y Roberts, Eds., págs.; 367 383, John Wiley and Sons, Nueva York (1981), y Hermanson G., Bioconjugate Techniques 2.ª ed., Academic Press, Inc. 2008.

La conjugación de proteínas puede realizarse mediante varias técnicas bien conocidas en la técnica, por ejemplo, véase Hermanson G., Bioconjugate Techniques 2.ª ed., Academic Press, Inc. 2008. Los ejemplos incluyen unión a través del enlace peptídico entre un grupo carboxilo en uno de o bien la proteína de coagulación o bien el resto de polímero soluble en agua y un grupo amina del otro, o un enlace éster entre un grupo carboxilo de uno y un grupo hidroxilo del otro. Otra unión mediante la cual una proteína de coagulación de la invención podría conjugarse a un compuesto de polímero soluble en agua es por medio de una base de Schiff, entre un grupo amino libre en el resto de polímero que se hace reaccionar con un grupo aldehído formado en el extremo no reductor del polímero mediante oxidación con peryodato (Jennings y Lugowski, J. Immunol. 1981; 127:1011-8; Femandes y Gregonradis, Biochim Biophys Acta. 1997; 1341: 26-34). La base de Schiff generada puede estabilizarse mediante reducción específica con NaCNBH₃ para formar una amina secundaria. Un enfoque alternativo es la generación de grupos amino libres terminales en el polímero mediante aminación reductora con NH₄Cl después de la oxidación previa. Pueden usarse reactivos bifuncionales para unir dos grupos amino o dos grupos hidroxilo. Por ejemplo, un polímero que contiene un grupo amino puede acoplarse a un grupo amino de la proteína de coagulación con reactivos como BS3

(bis(sulfosuccinimidil)suberato/Pierce, Rockford, Ill.). Además pueden usarse reactivos de reticulación heterobifuncionales como sulfo-EMCS (éster de N-ε-maleimidocaproiloxi)sulfosuccinimida/Pierce), por ejemplo, para unir grupos amina y tiol. En otras realizaciones, puede usarse un grupo reactivo aldehído, tal como alcóxido de PEG más dietil acetal de bromoacetaldehído; PEG más DMSO y anhídrido acético, y cloruro de PEG más el fenóxido de 4-hidroxibenzaldehído, ésteres activos de succinimidilo, PEG activado con ditiocarbonato, PEG activado con P-nitrofenilcloroformiato y 2,4,5-triclorofenilcloroformiato, en la conjugación de una proteína de coagulación.

En algunos aspectos, el rVWF usado en los métodos de la presente invención se ha hecho madurar *in vitro* con furina. En realizaciones adicionales, la furina es furina recombinante.

En aspectos adicionales, el rVWF y/o rFVIII usados en los métodos de la presente invención se producen mediante expresión en un cultivo de células de mamífero usando métodos conocidos en la técnica. En realizaciones particulares, el cultivo de mamífero comprende células CHO. En realizaciones adicionales, el rVWF y el rFVIII se coexpresan en el mismo cultivo. En tales realizaciones, el rVWF y el rFVIII se purifican juntos (se purifican conjuntamente) o por separado usando métodos conocidos en la técnica. En otras realizaciones, el rVWF y el rFVIII se expresan en diferentes cultivos.

En una realización a modo de ejemplo, el rVWF de la invención comprende proteína rVWF aislada de un sistema de expresión de células CHO. En una realización adicional, la eliminación del propéptido está mediada *in vitro* a través de la exposición del pro-VWF a furina, en una realización todavía adicional, la furina usada para la eliminación del propéptido es furina recombinante. En aún una realización adicional, están ausentes glucosilación completa/glucanos de grupo sanguíneo ABO.

En aún realizaciones adicionales, el rVWF usado en los métodos y las composiciones de la presente invención mediante expresión en un sistema de huésped eucariota adecuado. Los ejemplos de células eucariotas incluyen, sin limitación, células de mamífero, tales como CHO, COS, HEK 293, BHK, SK-Hep y HepG2; células de insecto, por ejemplo, células SF9, células SF21, células S2 y células High Five; y células de levadura, por ejemplo, células de *Saccharomyces* o *Schizosaccharomyces*. En una realización, el VWF puede expresarse en células de levadura, células de insecto, células de ave, células de mamífero, y similares. Por ejemplo, en una línea celular humana, una línea celular de hámster o una línea celular murina. En una realización particular, la línea celular es una línea celular CHO, BHK o HEK. Normalmente, pueden usarse células de mamífero, por ejemplo, célula CHO de una línea celular continua, para expresar el VWF de la presente invención.

En determinadas realizaciones, la secuencia de ácido nucleico que comprende una secuencia que codifica VWF puede ser un vector. El vector puede suministrarlo un virus o puede ser un plásmido. La secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína puede ser un gen específico o una parte biológicamente funcional del mismo. En una realización, la proteína es al menos una parte biológicamente activa de VWF.

Puede usarse una amplia variedad de vectores para la expresión del VWF y pueden seleccionarse de vectores de expresión eucariota. Los ejemplos de vectores para la expresión eucariota incluyen: (i) para expresión en levadura, vectores tales como pAO, pPIC, pYES, pMET, usando promotores tales como AOX1, GAP, GAL1, AUG1, etc.; (ii) para expresión en células de insecto, vectores tales como pMT, pAc5, pIB, pMIB, pBAC, etc., usando promotores tales como PH, p10, MT, Ac5, OplE2, gp64, polh, etc., y (iii) para expresión en células de mamífero, vectores tales como pSVL, pCMV, pRc/RSV, pADNc3, pBPV, etc., y vectores derivados de sistemas víricos tales como virus vaccinia, virus adenoasociados, virus del herpes, retrovirus, etc., usando promotores tales como CMV, SV40, EF-1, UbC, RSV, ADV, BPV y β-actina.

En algunas realizaciones de la presente invención, la secuencia de ácido nucleico comprende además otras secuencias adecuadas para una expresión controlada de una proteína tal como secuencias promotoras, potenciadores, cajas TATA, sitios de inicio de la transcripción, poliligadores, sitios de restricción, secuencias de poli-A, secuencias de procesamiento de proteínas, marcadores de selección, y similares que conoce generalmente un experto habitual en la técnica.

En determinadas realizaciones, los métodos de cultivo celular de la invención pueden comprender el uso de un microportador. En algunas realizaciones, los cultivos celulares de las realizaciones pueden realizarse en biorreactores grandes en condiciones adecuadas para proporcionar áreas de superficie de cultivo específicas de alto volumen para lograr altas densidades celulares y expresión de proteína. Un medio para proporcionar tales condiciones de crecimiento es usar microportadores para cultivo celular en biorreactores de tanque con agitación. El concepto de crecimiento celular en microreactores lo describió por primera vez van Wezel (van Wezel, A.L., Nature 216:64-5 (1967)) y permite la unión celular sobre la superficie de pequeñas partículas sólidas suspendidas en el medio de crecimiento. Estos métodos proporcionan altas razones de superficie con respecto a volumen y por tanto permiten una utilización de nutrientes eficaz. Además, para la expresión de proteínas secretadas en líneas celulares eucariotas, la razón de superficie con respecto a volumen aumentada permite mayores niveles de secreción y por tanto mayores rendimientos de proteína en el sobrenadante del cultivo. Finalmente, estos métodos permiten un fácil aumento a escala de los cultivos de expresión eucariota.

Las células que expresan VWF pueden unirse a un microportador esférico o poroso durante el crecimiento de cultivo celular. El microportador puede ser un microportador seleccionado del grupo de microportadores basados en dextrano, colágeno, plástico, gelatina y celulosa y otros tal como se describe en Butler (1988. En: Spier & Griffiths, *Animal Cell Biotechnology* 3:283-303). También es posible hacer crecer las células hasta una biomasa sobre microportadores esféricos y subcultivar las células cuando han alcanzado la biomasa de fermentador final y antes de la producción de la proteína expresada sobre un microportador poroso o viceversa. Los microportadores esféricos adecuados pueden incluir microportadores de superficie lisa, tales como Cytodex™ 1, Cytodex™ 2 y Cytodex™ 3 (GE Healthcare) y microportadores macroporosos tales como Cytopore™ 1, Cytopore™ 2, Cytoline™ 1 y Cytoline™ 2 (GE Healthcare).

En determinadas realizaciones, el rVWF se expresa en células cultivadas en medios de cultivo celular que producen rVWF de alto peso molecular. Los términos "disolución de cultivo celular", "medio o medios de cultivo celular" y "sobrenadante de cultivo celular" se refieren a aspectos de procedimientos de cultivo celular generalmente bien conocidos en la técnica. En el contexto de la presente invención, una disolución de cultivo celular puede incluir medios de cultivo celular y sobrenadante de cultivo celular. Los medios de cultivo celular se añaden externamente a la disolución de cultivo celular, opcionalmente junto con suplementos, para proporcionar nutrientes y otros componentes para cultivar las células que expresan VWF. El sobrenadante de cultivo celular se refiere a una disolución de cultivo celular que comprende los nutrientes y otros componentes del medio de cultivo celular, así como productos liberados, metabolizados y/o excretados de las células durante el cultivo. En realizaciones adicionales, los medios pueden estar libres de proteínas animales y químicamente definidos. Se conocen en la técnica métodos de preparación de medios de cultivo libres de proteínas animales y químicamente definidos, por ejemplo, en los documentos US 2008/0009040 y US 2007/0212770, con referencia a todas las enseñanzas relacionadas con medios de cultivo celular. "Libre de proteínas" y términos relacionados se refiere a proteína que es de una fuente exógena para o distinta de las células en el cultivo, proteínas que se desprenden de manera natural durante el crecimiento. En otra realización, el medio de cultivo está libre de polipéptidos. En otra realización, el medio de cultivo está libre de suero. En otra realización el medio de cultivo está libre de proteínas animales. En otra realización, el medio de cultivo está libre de componentes animales. En otra realización, otro medio de cultivo contiene proteína, por ejemplo, proteína animal de suero tal como suero de ternero fetal. En otra realización, el cultivo tiene proteínas recombinantes añadidas de manera exógena. En otra realización, las proteínas son de un animal libre de patógenos certificado. El término "químicamente definido" tal como se usa en el presente documento significará que el medio no comprende ningún suplemento sin definir, tales como, por ejemplo, extractos de componentes animales, órganos, glándulas, plantas o levadura. Por consiguiente, cada componente de un medio químicamente definido está definido con precisión. En una realización preferida, los medios están libres de proteínas y libres de componentes animales.

En determinadas realizaciones, el cultivo de células que expresan VWF puede mantenerse durante al menos aproximadamente 7 días, o al menos aproximadamente 14 días, 21 días, 28 días, o al menos aproximadamente 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, o al menos aproximadamente 2 meses, o 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 meses o más. La densidad celular a la que se mantiene el cultivo celular para la producción de una proteína VWF recombinante dependerá de las condiciones de cultivo y el medio usado para la expresión de proteínas. Un experto en la técnica podrá determinar fácilmente la densidad celular óptima para un cultivo celular que produce un VWF. En una realización, el cultivo se mantiene a una densidad celular entre aproximadamente $0,5 \times 10^6$ y 4×10^7 células/ml durante un periodo de tiempo prolongado. En otras realizaciones, la densidad celular se mantiene a una concentración entre aproximadamente $1,0 \times 10^6$ y aproximadamente $1,0 \times 10^7$ células/ml durante un periodo de tiempo prolongado. En otras realizaciones, la densidad celular se mantiene a una concentración entre aproximadamente $1,0 \times 10^6$ y aproximadamente $4,0 \times 10^6$ células/ml durante un periodo de tiempo prolongado. En otras realizaciones, la densidad celular se mantiene a una concentración entre aproximadamente $1,0 \times 10^6$ y aproximadamente $4,0 \times 10^6$ células/ml durante un periodo de tiempo prolongado. En aún otras realizaciones, la densidad celular puede mantenerse a una concentración entre aproximadamente $2,0 \times 10^6$ y aproximadamente $4,0 \times 10^6$, o entre aproximadamente $1,0 \times 10^6$ y aproximadamente $2,5 \times 10^6$, o entre aproximadamente $1,5 \times 10^6$ y aproximadamente $3,5 \times 10^6$, o cualquier otro intervalo similar, durante un periodo de tiempo prolongado. Tras un tiempo apropiado en el cultivo celular, el rVWF puede aislarse del sistema de expresión usando métodos conocidos en la técnica.

En una realización específica, la densidad celular del cultivo celular continuo para la producción de rVWF se mantiene a una concentración de no más de $2,5 \times 10^6$ células/ml durante un periodo prolongado. En otras realizaciones específicas, la densidad celular se mantiene a no más de $2,0 \times 10^6$ células/ml, $1,5 \times 10^6$ células/ml, $1,0 \times 10^6$ células/ml, $0,5 \times 10^6$ células/ml, o menos. En una realización, la densidad celular se mantiene a entre $1,5 \times 10^6$ células/ml y $2,5 \times 10^6$ células/ml.

En una realización específica de los cultivos celulares descritos anteriormente, la disolución de cultivo celular comprende un suplemento de medio que comprende cobre. Tales disoluciones de cultivo celular se describen por ejemplo en el documento US 2012/0035110, presentado el 8 de julio de 2011.

En realizaciones adicionales, posteriormente a la purificación (por separado o junto) de un cultivo de células de mamífero, el complejo de rFVIII/rVWF se reconstituye antes de la administración. En todavía realizaciones adicionales, el rVWF se trata con furina antes de o posteriormente a la reconstitución del complejo de rFVIII/rVWF. En realizaciones adicionales, la furina es furina recombinante.

En todavía realizaciones adicionales, el rVWF de la invención no se expone a ADAMTS13, con el resultado de que están presentes moléculas ultragrandes (es decir, que comprenden 10 o más subunidades) en composiciones de rVWF de la invención.

En aspectos específicos, el rVWF y/o el rFVIII usados en los métodos de la presente invención están contenidos en una formulación que contiene un tampón, un azúcar y/o un alcohol de azúcar (incluyendo sin limitación trehalosa y manitol), un estabilizador (tal como glicina) y un tensioactivo (tal como polisorbato 80). En realizaciones adicionales, para formulaciones que contienen rFVIII, la formulación puede incluir además sodio, histidina, calcio y glutatión.

En un aspecto, las formulaciones que comprenden rVWF y/o rFVIII se liofilizan antes de su administración. La liofilización se lleva a cabo usando técnicas comunes en la técnica y deben optimizarse para la composición que está desarrollándose [Tang *et al.*, Pharm Res. 21:191-200, (2004) y Chang *et al.*, Pharm Res. 13:243-9 (1996)].

Los métodos de preparación de formulaciones farmacéuticas pueden incluir una o más de las siguientes etapas: añadir un agente estabilizador tal como se describe en el presente documento a dicha mezcla antes de la liofilización, añadir al menos un agente seleccionado de un agente de carga, un agente regulador de la osmolaridad y un tensioactivo, cada uno de los cuales tal como se describe en el presente documento, a dicha mezcla antes de la liofilización. Una formulación liofilizada, en un aspecto, está compuesta al menos por uno o más de un tampón, un agente de carga y un estabilizador. En este aspecto, la utilidad de un tensioactivo se evalúa y se selecciona en casos en los que la agregación durante la etapa de liofilización o durante la reconstitución se convierte en un problema. Se incluye un agente tamponante apropiado para mantener la formulación dentro de zonas estables de pH durante la liofilización.

La práctica de reconstitución convencional para material liofilizado es añadir de nuevo un volumen de agua pura o agua estéril para inyección (WFI) (normalmente equivalente al volumen retirado durante la liofilización), aunque se usan algunas veces disoluciones diluidas de agentes antibacterianos en la producción de productos farmacéuticos para administración parenteral [Chen, Drug Development and Industrial Pharmacy, 18:1311-1354 (1992)]. Por consiguiente, se proporcionan métodos para la preparación de composiciones de VWF recombinante reconstituidas (con o sin factor VIII recombinante) que comprenden la etapa de añadir un diluyente a una composición de VWF recombinante reconstituida de la invención.

El material liofilizado puede reconstituirse como una disolución acuosa. Una variedad de vehículos acuosos, por ejemplo, agua estéril para inyección, agua con conservantes para uso de múltiples dosis, o agua con cantidades apropiadas de tensioactivos (por ejemplo, una suspensión acuosa que contiene el compuesto activo en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas). En diversos aspectos, tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo y sin limitación, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; agentes de dispersión o humectantes son un fosfáto que se produce de manera natural, por ejemplo y sin limitación, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo y sin limitación, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo y sin limitación, heptadecaetil-eneoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monololeato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo y sin limitación, monooleato de polietilensorbitano. En diversos aspectos, las suspensiones acuosas también contienen uno o más conservantes, por ejemplo y sin limitación, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo.

En determinadas realizaciones, composiciones de la presente invención son formulaciones líquidas para administración con el uso de una jeringa u otro recipiente de almacenamiento. En realizaciones adicionales, estas formulaciones líquidas se producen a partir de material liofilizado descrito en el presente documento reconstituido como una disolución acuosa.

En un aspecto adicional, las composiciones de la invención comprenden además uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Las frases "farmacéuticamente" o "farmacológicamente" aceptables se refieren a entidades moleculares y composiciones que son estables, inhiben la degradación de proteínas tal como agregación y productos de escisión, y además no producen reacciones alérgicas u otras reacciones adversas cuando se administran usando vías bien conocidas en la técnica, tal como se describe a continuación. Los "vehículos farmacéuticamente aceptables" incluyen todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes de retardo de la absorción e isotónicos clínicamente útiles y similares, incluyendo los agentes dados a conocer anteriormente.

Administración de composiciones de la invención para métodos de tratamiento de una enfermedad

Una de las ventajas de administrar rVWF a sujetos para tratar enfermedades de la coagulación es que la actividad específica superior de rVWF en comparación con pdVWF permite una flexibilidad en la cantidad de rVWF administrada y el número de veces que se le redosifica al sujeto rVWF (con o sin FVIII coadministrado). Además, las composiciones de rVWF proporcionan la flexibilidad adicional de redosificación con rVWF solo tras una coadministración inicial de rVWF y FVIII, sin necesidad de dosificación adicional con FVIII. Tal como se apreciará y como se comentará en detalle

adicional en el presente documento, el FVIII coadministrado puede ser recombinante o derivado de plasma.

En un aspecto, la administración de rVWF según la invención da como resultado niveles y/o actividad de FVIII en plasma superiores en el sujeto que lo observado con un sujeto al que se le administra pdVWF. Tal como se comentó anteriormente, el aumento en los niveles y actividad de FVIII puede medirse usando métodos convencionales en la técnica, permitiendo así la determinación de dosificaciones apropiadas para rVWF con o sin FVIII.

Se llevan a cabo administraciones individuales o múltiples de rVWF (con o sin FVIII) con los niveles de dosis y el patrón seleccionados por el médico encargado. Para la prevención o el tratamiento de una enfermedad, la dosificación apropiada depende del tipo de enfermedad que va a tratarse (por ejemplo, enfermedad de von Willebrand), la gravedad y el transcurso de la enfermedad, si el fármaco se administra para propósitos preventivos o terapéuticos, la terapia previa, la historia clínica del paciente y la respuesta al fármaco, y el criterio del médico encargado.

En realizaciones adicionales y según cualquiera de las anteriores, el tratamiento de enfermedades de la coagulación tal como la VWD o la hemofilia A puede implicar un tratamiento inicial de rVWF solo o en combinación con FVIII, seguido por una o más dosis repetidas de rVWF solo, rVWF más FVIII juntos o FVIII solo. La naturaleza de la administración inicial y luego las administraciones repetidas posteriores dependerá en parte de la enfermedad que esté tratándose. Por ejemplo, pacientes con VWD tienen algún nivel de FVIII, pero la estabilidad de ese FVIII se ve generalmente comprometida porque estos pacientes carecen de VWF. El tratamiento de pacientes con VWD puede implicar por tanto en algunas realizaciones un tratamiento inicial con tanto rVWF como rFVIII seguido por y administraciones repetidas de rVWF solo. En otras realizaciones, el tratamiento inicial puede ser con rVWF solo mientras que administraciones repetidas posteriores son con tanto rVWF como rFVIII. En todavía otras realizaciones, las administraciones iniciales y repetidas posteriores pueden incluir, todas, una coadministración de tanto rVWF como rFVIII. Del mismo modo, los pacientes con hemofilia A (que carecen de FVIII) pueden recibir un tratamiento inicial tanto de rVWF como de rFVIII, y los tratamientos repetidos posteriores pueden comprender la administración de rFVIII solo o de rVWF solo. En otras realizaciones, el tratamiento inicial puede ser rFVIII solo mientras que los tratamientos repetidos posteriores implican la coadministración de rVWF y rFVIII.

En aspectos adicionales, se administra rVWF a un sujeto en dosis que oscilan entre 0,5 UI/kg - 200 UI/kg. En algunas realizaciones, se administra rVWF en dosis que oscilan entre 1-190, 5-180, 10-170, 15-160, 20-150, 25-140, 30-130, 35-120, 40-110, 45-100, 50-90, 55-80 o 60-70 UI/kg. En realizaciones adicionales y según cualquiera de las anteriores, se administra rVWF (con o sin FVIII) a un sujeto en dosis entre aproximadamente 1 UI/kg y aproximadamente 150 UI/kg de rVWF. En todavía realizaciones adicionales, el rVWF y rFVIII se administran a dosis entre 1,5 UI/kg y 150 UI/kg, 2 UI/kg y 50 UI/kg, 5 UI/kg y 40 UI/kg, 10 UI/kg y 20 UI/kg, 10 UI/kg y 100 UI/kg, 25 UI/kg y 75 UI/kg y 40 UI/kg y 75 UI/kg. En todavía realizaciones adicionales, se administra rVWF a 2, 5, 7,5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50 UI/kg. Tal como se apreciará y tal como se comenta además en el presente documento, pueden determinarse dosificaciones apropiadas de rVWF (o rVWF junto con FVIII) a través del uso de ensayos establecidos para determinar las dosificaciones de nivel en sangre conjuntamente con datos de respuesta a la dosis apropiados. En una realización, se administra rVWF a un sujeto en una dosis seleccionada de las variaciones 2141 a 2338 en la tabla 12.

Tabla 12. Realizaciones a modo de ejemplo para la dosificación de rVWF administrada a un sujeto según los métodos proporcionados en el presente documento.

UI/kg		UI/kg		UI/kg		UI/kg	
Aprox. 0,5	Var. 2141	0,5-75	Var. 2191	5-40	Var. 2241	20-50	Var. 2290
Aprox. 1	Var. 2142	0,5-50	Var. 2192	5-30	Var. 2242	20-40	Var. 2291
Aprox. 2	Var. 2143	0,5-40	Var. 2193	5-25	Var. 2243	20-30	Var. 2292
Aprox. 3	Var. 2144	0,5-30	Var. 2194	5-20	Var. 2244	20-25	Var. 2293
Aprox. 4	Var. 2145	0,5-25	Var. 2195	5-15	Var. 2245	25-200	Var. 2294
Aprox. 5	Var. 2146	0,5-20	Var. 2196	5-10	Var. 2246	25-175	Var. 2295
Aprox. 10	Var. 2147	0,5-15	Var. 2197	5-7,5	Var. 2247	25-150	Var. 2296
Aprox. 15	Var. 2148	0,5-10	Var. 2198	7,5-200	Var. 2248	25-125	Var. 2297
Aprox. 20	Var. 2149	0,5-7,5	Var. 2199	7,5-175	Var. 2249	25-100	Var. 2298
Aprox. 25	Var. 2150	0,5-5	Var. 2200	7,5-150	Var. 2250	25-75	Var. 2299
Aprox. 30	Var. 2151	0,5-2,5	Var. 2201	7,5-125	Var. 2251	25-50	Var. 2300
Aprox. 35	Var. 2152	0,5-1	Var. 2202	7,5-100	Var. 2252	25-40	Var. 2301
Aprox. 40	Var. 2153	1-200	Var. 2203	7,5-75	Var. 2253	25-30	Var. 2302
Aprox. 45	Var. 2154	1-175	Var. 2204	7,5-50	Var. 2254	30-200	Var. 2303
Aprox. 50	Var. 2155	1-150	Var. 2205	7,5-40	Var. 2255	30-175	Var. 2304
Aprox. 55	Var. 2156	1-125	Var. 2206	7,5-30	Var. 2256	30-150	Var. 2305
Aprox. 60	Var. 2157	1-100	Var. 2207	7,5-25	Var. 2257	30-125	Var. 2306
Aprox. 65	Var. 2158	1-75	Var. 2208	7,5-20	Var. 2258	30-100	Var. 2307
Aprox. 70	Var. 2159	1-50	Var. 2209	7,5-15	Var. 2259	30-75	Var. 2308

Aprox. 75	Var. 2160	1-40	Var. 2210	7.5-10	Var. 2260	30-50	Var. 2309
Aprox. 80	Var. 2161	1-30	Var. 2211	10-200	Var. 2261	30-40	Var. 2310
Aprox. 85	Var. 2162	1-25	Var. 2212	10-175	Var. 2262	40-200	Var. 2311
Aprox. 90	Var. 2163	1-20	Var. 2213	10-150	Var. 2263	40-175	Var. 2312
Aprox. 95	Var. 2164	1-15	Var. 2214	10-125	Var. 2264	40-150	Var. 2313
Aprox. 100	Var. 2165	1-10	Var. 2215	10-100	Var. 2265	40-125	Var. 2314
Aprox. 105	Var. 2166	1-7.5	Var. 2216	10-75	Var. 2266	40-100	Var. 2315
Aprox. 110	Var. 2167	1-5	Var. 2217	10-50	Var. 2267	40-75	Var. 2316
Aprox. 115	Var. 2168	1-2.5	Var. 2218	10-40	Var. 2268	40-50	Var. 2317
Aprox. 120	Var. 2169	2.5-200	Var. 2219	10-30	Var. 2269	50-200	Var. 2318
Aprox. 125	Var. 2170	2.5-175	Var. 2220	10-25	Var. 2270	50-175	Var. 2319
Aprox. 130	Var. 2171	2.5-150	Var. 2221	10-20	Var. 2271	50-150	Var. 2320
Aprox. 135	Var. 2172	2.5-125	Var. 2222	10-15	Var. 2272	50-125	Var. 2321
Aprox. 140	Var. 2173	2.5-100	Var. 2223	15-200	Var. 2273	50-100	Var. 2322
Aprox. 145	Var. 2174	2.5-75	Var. 2224	15-175	Var. 2274	50-75	Var. 2323
Aprox. 150	Var. 2175	2.5-50	Var. 2225	15-150	Var. 2275	75-200	Var. 2324
Aprox. 155	Var. 2176	2.5-40	Var. 2226	15-125	Var. 2276	75-175	Var. 2325
Aprox. 160	Var. 2177	2.5-30	Var. 2227	15-100	Var. 2277	75-150	Var. 2326
Aprox. 165	Var. 2178	2.5-25	Var. 2228	15-75	Var. 2278	75-125	Var. 2327
Aprox. 170	Var. 2179	2.5-20	Var. 2229	15-50	Var. 2279	75-100	Var. 2328
Aprox. 175	Var. 2180	2.5-15	Var. 2230	15-40	Var. 2280	100-200	Var. 2329
Aprox. 180	Var. 2181	2.5-10	Var. 2231	15-30	Var. 2281	100-175	Var. 2330
Aprox. 185	Var. 2182	2.5-7.5	Var. 2232	15-25	Var. 2282	100-150	Var. 2331
Aprox. 190	Var. 2183	2.5-5	Var. 2233	15-20	Var. 2283	100-125	Var. 2332
Aprox. 195	Var. 2184	5-200	Var. 2234	20-200	Var. 2284	125-200	Var. 2333
Aprox. 200	Var. 2185	5-175	Var. 2235	20-175	Var. 2285	125-175	Var. 2334
0.5-200	Var. 2186	5-150	Var. 2236	20-150	Var. 2286	125-150	Var. 2335
0.5-175	Var. 2187	5-125	Var. 2237	20-125	Var. 2287	150-200	Var. 2336
0.5-150	Var. 2188	5-100	Var. 2238	20-100	Var. 2288	150-200	Var. 2337
0.5-125	Var. 2189	5-75	Var. 2239	20-75	Var. 2289	175-200	Var. 2338
0.5-100	Var. 2190	5-50	Var. 2240				

Var. = Variación

- 5 En todavía realizaciones adicionales, se administra rVWF a una dosis tal que aumenta la semivida de FVIII en plasma en aproximadamente 1,0 - 4,5, 1,5 - 4,0, 2,0 - 3,5, 2,5 - 3,0 veces. En todavía realizaciones adicionales, la dosis y/o frecuencia de administración de rVWF es tal que el aumento en la semivida de FVIII se mantiene al menos 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 horas tras la administración de rVWF. En aún realizaciones adicionales, la dosis y/o frecuencia de administración de rVWF es tal que el aumento en la semivida de FVIII se mantiene al menos 5-125, 10-115, 15-105, 20-95, 25-85, 30-75, 35-65, 40-55 horas tras la administración de rVWF. En una realización, se administra rVWF a una dosis tal que aumenta la semivida de FVIII plasma en un valor seleccionado de las variaciones 1046 a 1089 encontradas en la tabla 7.

- 15 Tal como se comentó anteriormente, el rVWF de la invención muestra un efecto aumentado sobre la estabilidad de FVIII en comparación con el efecto de pdVWF. En determinados aspectos, se administra rVWF a una dosis y/o con una frecuencia tal que aumenta la semivida de FVIII promedio en aproximadamente 1-15, 2-14, 3-13, 4-12, 5-11, 6-10, 5-9, 6-8 horas. En todavía realizaciones adicionales, se administra rVWF a una dosis y/o frecuencia tal que aumenta la semivida de FVIII en de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 75 % en comparación con pdVWF. En aún realizaciones adicionales, rVWF aumenta la semivida de FVIII en aproximadamente el 10-80 %, el

15-65 %, el 20-60 %, el 25-55 %, el 30-50 %, el 35-45 % en comparación con pdVWF. En aún realizaciones adicionales, el aumento promedio o en porcentaje en la semivida de FVIII se mantiene al menos 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 horas tras la administración de rVWF. En aún realizaciones adicionales, el aumento en la semivida de FVIII se mantiene al menos 5-125, 10-115, 15-105, 20-95, 25-85, 30-75, 35-65, 40-55 horas tras la administración de rVWF. Tal como se apreciará, el aumento en la estabilidad, semivida y/o actividad de FVIII puede evaluarse usando métodos conocidos en la técnica, incluyendo sin limitación ensayos de coagulación. En otras realizaciones, la administración de rVWF aumenta la semivida de FVIII en una cantidad seleccionada de las variaciones 1300 a 1643 encontradas en la tabla 9, en comparación con la administración de VWF derivado de plasma.

Tal como se comenta en el presente documento, la estabilización de la actividad de FVIII por rVWF en comparación con pdVWF puede medirse mediante parámetros además de la semivida de FVIII, incluyendo tiempo de residencia medio (MRT) y área bajo la curva (AUC). En realizaciones a modo de ejemplo, se administra rVWF a una dosis y/o frecuencia tal que aumenta el MRT en aproximadamente 1-15 horas en comparación con pdVWF. En realizaciones adicionales, rVWF aumenta el MRT en aproximadamente 1-25, 2-20, 3-15, 4-10, 5-9, 6-8 horas en comparación con pdVWF. En todavía realizaciones adicionales, rVWF aumenta el MRT de FVIII en aproximadamente el 10-80 %, el 15-65 %, el 20-60 %, el 25-55 %, el 30-50 %, el 35-45 % en comparación con pdVWF. En aún realizaciones adicionales, el aumento promedio o en porcentaje en la semivida de FVIII se mantiene al menos 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 horas tras la administración de rVWF. En aún realizaciones adicionales, el aumento en el MRT se mantiene al menos 5-125, 10-115, 15-105, 20-95, 25-85, 30-75, 35-65, 40-55 horas tras la administración de rVWF. En otras realizaciones, la administración de rVWF aumenta el MRT de FVIII en una cantidad seleccionada de las variaciones 1300 a 1643 encontradas en la tabla 9, en comparación con la administración de VWF derivado de plasma.

En aspectos adicionales, las dosis de rVWF administradas a pacientes son comparables con las dosis usadas en la administración de pdVWF/pdFVIII.

Las composiciones de rVWF con o sin FVIII pueden estar contenidas en formulaciones farmacéuticas, tal como se describe en el presente documento. Tales formulaciones pueden administrarse por vía oral, por vía tópica, por vía transdérmica, por vía parenteral, mediante pulverización de inhalación, por vía vaginal, por vía rectal o mediante inyección intracaneal. El término parenteral tal como se usa en el presente documento incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intracisternal, o técnicas de infusión. También se contempla la administración mediante inyección intravenosa, intradérmica, intramuscular, intramamaria, intraperitoneal, intratecal, retrobulbar, intrapulmonar y/o implante quirúrgico en un sitio particular. Generalmente, las composiciones están esencialmente libres de pirógenos, así como otras de impurezas que podrían ser perjudiciales para el receptor.

En un aspecto, se administran formulaciones de la invención mediante un bolo inicial seguido por una infusión continua para mantener niveles circulantes terapéuticos de producto farmacológico. Como otro ejemplo, el compuesto de la invención se administra como una dosis de una vez. Los expertos habituales en la técnica optimizarán fácilmente las dosificaciones y los regímenes de administración eficaces tal como se determinan mediante la buena práctica médica y el estado clínico del paciente individual. La vía de administración puede ser, pero no se limita a, mediante administración intravenosa, intraperitoneal, subcutánea o intramuscular. La frecuencia de dosificación depende de los parámetros farmacocinéticos de los agentes y la vía de administración. La formulación farmacéutica óptima la determina un experto en la técnica dependiendo de la vía de administración y la dosificación deseada. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18.^a ed., 1990, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 18042 páginas 1435-1712. Tales formulaciones influyen en el estado físico, la estabilidad, la tasa de liberación *in vivo* y la tasa de aclaramiento *in vivo* de los agentes administrados. Dependiendo de la vía de administración, se calcula una dosis adecuada según el peso corporal, el área de superficie corporal o el tamaño de órgano. Pueden determinarse dosificaciones apropiadas a través del uso de ensayos establecidos para determinar las dosificaciones de nivel en sangre conjuntamente con datos de respuesta a la dosis apropiados. El régimen de dosificación final lo determina el médico encargado, considerando diversos factores que modifican la acción de los fármacos, por ejemplo, la actividad específica del fármaco, la gravedad del daño y la receptividad del paciente, la edad, el estado, el peso corporal, el sexo y la dieta del paciente, la gravedad de cualquier infección, el momento de administración y otros factores clínicos. A modo de ejemplo, una dosis típica de un VWF recombinante de la presente invención es de aproximadamente 50 U/kg, igual a 500 mg/kg. A medida que se realicen estudios, surgirá información adicional con respecto a los niveles de dosificación apropiados y la duración del tratamiento para diversas enfermedades y estados.

En algunas realizaciones, se administra rVWF a un sujeto solo. En algunas realizaciones, se administra rVWF a un sujeto en combinación con uno o más factores de coagulación. En realizaciones adicionales, el factor de coagulación administrado con rVWF es FVIII. En todavía realizaciones adicionales se administra rVWF antes de, posteriormente a o simultáneamente con un factor de coagulación tal como FVIII. En determinadas realizaciones, se administran rVWF y FVIII juntos en una única composición. Tal como se apreciará, el FVIII que se coadministra con rVWF puede ser o bien FVIII recombinante o bien derivado de plasma.

En realizaciones adicionales, se administra rVWF (con o sin FVIII) a un sujeto no más de una vez al día. En realizaciones adicionales, se administra rVWF (con o sin FVIII) a un sujeto: no más de una vez cada dos días, no más de una vez cada tres días, no más de una vez cada cuatro días, no más de una vez cada cinco días, no más de una vez a la semana, no más de una vez cada dos semanas, no más de una vez al mes. En todavía realizaciones

adicionales, se administra rVWF (con o sin FVIII) a un sujeto no más de dos veces al día.

En realizaciones adicionales, se administran rVWF y FVIII juntos a un sujeto en una dosis inicial, y luego posteriormente se realiza redosificación con rVWF solo. En otras realizaciones, se realiza redosificación con tanto rVWF como FVIII.

En todavía realizaciones adicionales, se administra rVWF (con o sin rFVIII) a una dosis tal que la actividad de FVIII en plasma se estabiliza durante de aproximadamente 10 a aproximadamente 90 horas. En realizaciones adicionales, la actividad de FVIII en plasma se estabiliza durante al menos 12, 24, 36, 48 o 72 horas. Tal como se apreciará, la actividad de FVIII en plasma estabilizada puede ser la de FVIII endógeno, FVIII coadministrado (derivado de plasma o recombinante) o una combinación de tanto FVIII endógeno como coadministrado.

En algunas realizaciones, se administran rVWF y FVIII juntos a una dosis tal que la prolongación de la semivida *in vivo* de la actividad de FVIII en plasma se estabiliza durante al menos 12, 24, 36, 48 o 72 horas. En realizaciones adicionales, la actividad de FVIII en plasma se estabiliza durante de aproximadamente 10 a aproximadamente 90 horas. En todavía realizaciones adicionales, el aumento en la semivida de plasma FVIII se mantiene durante al menos 24, 36, 48, 72, 90, 120 o 168 horas en un paciente. El FVIII coadministrado puede ser rFVIII o pdFVIII. En algunas realizaciones, la actividad de FVIII en plasma se estabiliza durante un tiempo seleccionado de las variaciones 1090 a 1299 encontradas en la tabla 8, tras la coadministración de rVWF y FVIII.

La presente invención proporciona métodos para tratar la enfermedad de von Willebrand (VWD).

Tal como se usa en el presente documento, el término "hemofilia" se refiere a un grupo de estados patológicos caracterizados de manera amplia por coagulación sanguínea reducida. La hemofilia puede referirse a hemofilia de tipo A, tipo B o tipo C, o a la combinación de los tres tipos de enfermedades. La hemofilia de tipo A (hemofilia A) está provocada por una reducción o pérdida de actividad del factor VIII (FVIII) y es la más relevante de los subtipos de hemofilia. La hemofilia de tipo B (hemofilia B) resulta de la pérdida o reducción de la función de coagulación del factor IX (FIX). La hemofilia de tipo C (hemofilia C) es una consecuencia de la pérdida o reducción de la actividad de coagulación del factor XI (FXI). La hemofilia A y B son enfermedades ligadas al cromosoma X, mientras que la hemofilia C es autosómica. Los tratamientos comunes para la hemofilia incluyen administración tanto profiláctica como a demanda de factores de coagulación, tales como FVIII, FIX, incluyendo Bebulin®-VH y FXI, así como FEIBA-VH, desmopresina e infusiones de plasma.

Tal como se usa en el presente documento "enfermedad de von Willebrand" se refiere al grupo de enfermedades provocadas por una deficiencia de factor de von Willebrand. El factor de von Willebrand ayuda a las plaquetas sanguíneas a aglutinarse entre sí y pegarse a la pared de los vasos sanguíneos, lo que es necesario para la coagulación sanguínea normal. Hay varios tipos de enfermedad de von Willebrand. La siguiente tabla resume las características de diferentes tipos de VWD:

Tipo	Características
Formas cuantitativas de VWD	
Tipo 1	- Deficiencias cuantitativas parciales de VWF - Niveles en plasma de VWF que son del 5 % al 30 % de los normales - Aproximadamente del 60 % al 80 % de los pacientes
Tipo 3	- Deficiencia prácticamente completa de VWF - Aproximadamente del 1 % al 5 % de los pacientes
Formas cualitativas de VWD	
Tipo 2	Aproximadamente del 10 % a 30 % de los pacientes
Tipo 2A	- Adhesión plaquetaria dependiente de VWF disminuida - Deficiencia selectiva de multímeros de HMW-VWF - Las funciones de unión a plaquetas de VWF están alteradas
Tipo 2B	- Ganancia de función de mutación con unión de VWF aumentada a plaquetas - Pérdida de multímeros de HMW-VWF del plasma, pero no de plaquetas - Pérdida de tanto VWF como plaquetas a través de un mecanismo de aclaramiento
Tipo 2M	Adhesión plaquetaria dependiente de VWF disminuida sin deficiencia selectiva de multímeros de HMW-VWF
Tipo 2N	Afinidad de unión notablemente disminuida para factor VIII

Adoptado de Sadler, J Thromb Haemost 2006; 4, 2103

Los métodos para tratar una enfermedad de la coagulación incluyen administrar rVWF o una combinación de rVWF rFVIII a sujetos que lo necesitan según cualquiera de los métodos de administración descritos en el presente documento y conocidos en la técnica. Tales sujetos pueden padecer cualquier enfermedad de la coagulación, incluyendo sin limitación la enfermedad de von Willebrand o la hemofilia. Tal y como se apreciará, cualquier tipo de enfermedad de von Willebrand, incluyendo cualquiera de los tipos enumerados en la tabla anterior, puede tratarse de

acuerdo con cualquiera de los métodos y composiciones descritos en el presente documento.

En algunas realizaciones, se administra rVWF (con o sin rFVIII) a un sujeto de manera que el nivel de actividad procoagulante de factor VIII (FVIII:C) en el plasma del sujeto 24, 36, 48 o más horas tras la administración es al menos el 90 % del nivel de actividad de FVIII:C presente en el plasma 1 hora tras la administración. En realizaciones adicionales, el nivel del FVIII:C en el plasma del sujeto 24, 36, 48 o más horas tras la administración es de al menos entre el 50 % y el 100 % del nivel de actividad de FVIII:C presente en el plasma 1 hora tras la administración. En todavía realizaciones adicionales, el nivel del FVIII:C en el plasma del sujeto 24, 36, 48 o más horas tras la administración es de al menos el 50 %, el 55 %, el 60 %, el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 %, el 100 % del nivel de actividad de FVIII:C presente en el plasma 1 hora tras la administración.

Administración de rVWF

En un aspecto, la presente divulgación proporciona un método para tratar la enfermedad de von Willebrand (VWD) en un sujeto que lo necesita, que incluye administrar una composición de factor de von Willebrand recombinante (rVWF) de modo que la estabilidad del factor VIII (FVIII) aumenta, en comparación con la semivida de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de factor de von Willebrand derivado de plasma (pdVWF). En una realización de la invención tal como se describe, la composición de rVWF administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular. En una realización, la composición de rVWF administrada al sujeto tiene una actividad específica mayor que una composición de pdVWF. En aún otra realización, la composición de rVWF administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular con una actividad específica mayor que una composición de pdVWF. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF de modo que la estabilidad de FVIII se prolonga en al menos el 10 %, el 20 %, el 30 %, 2 h, 4 h, 6 h, o en una cantidad seleccionada de las variaciones 1300 a 1643 encontradas en la tabla 9, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF. En una realización, la composición de rVWF administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular. En una realización, la composición de rVWF administrada al sujeto tiene una actividad específica mayor que una composición de pdVWF. En aún otra realización, la composición de rVWF administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular con una actividad específica mayor que una composición de pdVWF. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF de modo que la estabilidad de FVIII se prolonga en al menos el 10 % en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF, en el que la composición de rVWF administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular que tiene un porcentaje mínimo de moléculas de rVWF presentes en un multímero de rVWF de orden superior particular o multímero mayor según una cualquiera de las variaciones 134 a 457 encontradas en la tabla 3 a la tabla 5. En una realización, la composición de rVWF administrada al sujeto tiene una actividad específica mayor que una composición de pdVWF. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF de modo que la estabilidad de FVIII se prolonga en al menos el 20 % en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF, en el que la composición de rVWF administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular que tiene un porcentaje mínimo de moléculas de rVWF presentes en un multímero de rVWF de orden superior particular o multímero mayor según una cualquiera de las variaciones 134 a 457 encontradas en la tabla 3 a la tabla 5. En una realización, la composición de rVWF administrada al sujeto tiene una actividad específica mayor que una composición de pdVWF. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF de modo que la estabilidad de FVIII se prolonga en al menos el 30 % en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF, en el que la composición de rVWF administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular que tiene un porcentaje mínimo de moléculas de rVWF presentes en un multímero de rVWF de orden superior particular o multímero mayor según una cualquiera de las variaciones 134 a 457 encontradas en la tabla 3 a la tabla 5. En una realización, la composición de rVWF administrada al sujeto tiene una actividad específica mayor que una composición de pdVWF. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF, en el que la combinación de actividad específica de rVWF en la composición y el aumento en la estabilidad de FVIII, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF, se selecciona de las variaciones 2339 a 4868 en la tabla 13 a la tabla 19. En una realización, la composición de rVWF administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

Tabla 13. Realizaciones a modo de ejemplo para la combinación de actividad específica de rVWF en una composición usada en el presente documento y aumento en la estabilidad de FVIII logrado, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF.

		Estabilidad aumentada (horas)							
		al menos 1 h	al menos 2 h	al menos 3 h	al menos 4 h	al menos 5 h	al menos 6 h	al menos 7 h	al menos 8 h
(mIU/µg)	al menos 20	Var. 2339	Var. 2385	Var. 2431	Var. 2477	Var. 2523	Var. 2569	Var. 2615	Var. 2661
	al menos 30	Var. 2340	Var. 2386	Var. 2432	Var. 2478	Var. 2524	Var. 2570	Var. 2616	Var. 2662
	al menos 40	Var. 2341	Var. 2387	Var. 2433	Var. 2479	Var. 2525	Var. 2571	Var. 2617	Var. 2663
	al menos 50	Var. 2342	Var. 2388	Var. 2434	Var. 2480	Var. 2526	Var. 2572	Var. 2618	Var. 2664
	al menos 60	Var. 2343	Var. 2389	Var. 2435	Var. 2481	Var. 2527	Var. 2573	Var. 2619	Var. 2665
	al menos 70	Var. 2344	Var. 2390	Var. 2436	Var. 2482	Var. 2528	Var. 2574	Var. 2620	Var. 2666
	al menos 80	Var. 2345	Var. 2391	Var. 2437	Var. 2483	Var. 2529	Var. 2575	Var. 2621	Var. 2667
	al menos 90	Var. 2346	Var. 2392	Var. 2438	Var. 2484	Var. 2530	Var. 2576	Var. 2622	Var. 2668
	al menos 100	Var. 2347	Var. 2393	Var. 2439	Var. 2485	Var. 2531	Var. 2577	Var. 2623	Var. 2669
	al menos 125	Var. 2348	Var. 2394	Var. 2440	Var. 2486	Var. 2532	Var. 2578	Var. 2624	Var. 2670
	al menos 150	Var. 2349	Var. 2395	Var. 2441	Var. 2487	Var. 2533	Var. 2579	Var. 2625	Var. 2671
	20-150	Var. 2350	Var. 2396	Var. 2442	Var. 2488	Var. 2534	Var. 2580	Var. 2626	Var. 2672

20-125	Var. 2351	Var. 2397	Var. 2443	Var. 2489	Var. 2535	Var. 2581	Var. 2627	Var. 2673
20-100	Var. 2352	Var. 2398	Var. 2444	Var. 2490	Var. 2536	Var. 2582	Var. 2628	Var. 2674
20-90	Var. 2353	Var. 2399	Var. 2445	Var. 2491	Var. 2537	Var. 2583	Var. 2629	Var. 2675
20-80	Var. 2354	Var. 2400	Var. 2446	Var. 2492	Var. 2538	Var. 2584	Var. 2630	Var. 2676
20-70	Var. 2355	Var. 2401	Var. 2447	Var. 2493	Var. 2539	Var. 2585	Var. 2631	Var. 2677
20-60	Var. 2356	Var. 2402	Var. 2448	Var. 2494	Var. 2540	Var. 2586	Var. 2632	Var. 2678
20-50	Var. 2357	Var. 2403	Var. 2449	Var. 2495	Var. 2541	Var. 2587	Var. 2633	Var. 2679
20-40	Var. 2358	Var. 2404	Var. 2450	Var. 2496	Var. 2542	Var. 2588	Var. 2634	Var. 2680
40-150	Var. 2359	Var. 2405	Var. 2451	Var. 2497	Var. 2543	Var. 2589	Var. 2635	Var. 2681
40-125	Var. 2360	Var. 2406	Var. 2452	Var. 2498	Var. 2544	Var. 2590	Var. 2636	Var. 2682
40-100	Var. 2361	Var. 2407	Var. 2453	Var. 2499	Var. 2545	Var. 2591	Var. 2637	Var. 2683
40-90	Var. 2362	Var. 2408	Var. 2454	Var. 2500	Var. 2546	Var. 2592	Var. 2638	Var. 2684
40-80	Var. 2363	Var. 2409	Var. 2455	Var. 2501	Var. 2547	Var. 2593	Var. 2639	Var. 2685
40-70	Var. 2364	Var. 2410	Var. 2456	Var. 2502	Var. 2548	Var. 2594	Var. 2640	Var. 2686
40-60	Var. 2365	Var. 2411	Var. 2457	Var. 2503	Var. 2549	Var. 2595	Var. 2641	Var. 2687
40-50	Var. 2366	Var. 2412	Var. 2458	Var. 2504	Var. 2550	Var. 2596	Var. 2642	Var. 2688
60-150	Var. 2367	Var. 2413	Var. 2459	Var. 2505	Var. 2551	Var. 2597	Var. 2643	Var. 2689
60-125	Var. 2368	Var. 2414	Var. 2460	Var. 2506	Var. 2552	Var. 2598	Var. 2644	Var. 2690
60-100	Var. 2369	Var. 2415	Var. 2461	Var. 2507	Var. 2553	Var. 2599	Var. 2645	Var. 2691
60-90	Var. 2370	Var. 2416	Var. 2462	Var. 2508	Var. 2554	Var. 2600	Var. 2646	Var. 2692
60-80	Var. 2371	Var. 2417	Var. 2463	Var. 2509	Var. 2555	Var. 2601	Var. 2647	Var. 2693
60-70	Var. 2372	Var. 2418	Var. 2464	Var. 2510	Var. 2556	Var. 2602	Var. 2648	Var. 2694
70-150	Var. 2373	Var. 2419	Var. 2465	Var. 2511	Var. 2557	Var. 2603	Var. 2649	Var. 2695
70-125	Var. 2374	Var. 2420	Var. 2466	Var. 2512	Var. 2558	Var. 2604	Var. 2650	Var. 2696
70-100	Var. 2375	Var. 2421	Var. 2467	Var. 2513	Var. 2559	Var. 2605	Var. 2651	Var. 2697
70-90	Var. 2376	Var. 2422	Var. 2468	Var. 2514	Var. 2560	Var. 2606	Var. 2652	Var. 2698
70-80	Var. 2377	Var. 2423	Var. 2469	Var. 2515	Var. 2561	Var. 2607	Var. 2653	Var. 2699
80-150	Var. 2378	Var. 2424	Var. 2470	Var. 2516	Var. 2562	Var. 2608	Var. 2654	Var. 2700
80-125	Var. 2379	Var. 2425	Var. 2471	Var. 2517	Var. 2563	Var. 2609	Var. 2655	Var. 2701
80-100	Var. 2380	Var. 2426	Var. 2472	Var. 2518	Var. 2564	Var. 2610	Var. 2656	Var. 2702
80-90	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.

ES 2 976 169 T3

		2381	2427	2473	2519	2565	2611	2657	2703
		Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
	90-150	2382	2428	2474	2520	2566	2612	2658	2704
		Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
	90-125	2383	2429	2475	2521	2567	2613	2659	2705
		Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
	90-100	2384	2430	2476	2522	2568	2614	2660	2706

Var. = Variación

Tabla 14. Realizaciones a modo de ejemplo para la combinación de actividad específica de rVWF en una composición usada en el presente documento y aumento en la estabilidad de FVIII logrado, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF.

		Estabilidad aumentada (horas)							
		1-8 h	1-7 h	1-6 h	1-5 h	1-4 h	1-3 h	1-2 hr	2-8 hr
(mU/kg)	al menos 20	Var. 2707	Var. 2753	Var. 2799	Var. 2845	Var. 2891	Var. 2937	Var. 2983	Var. 3029
	al menos 30	Var. 2708	Var. 2754	Var. 2800	Var. 2846	Var. 2892	Var. 2938	Var. 2984	Var. 3030
	al menos 40	Var. 2709	Var. 2755	Var. 2801	Var. 2847	Var. 2893	Var. 2939	Var. 2985	Var. 3031
	al menos 50	Var. 2710	Var. 2756	Var. 2802	Var. 2848	Var. 2894	Var. 2940	Var. 2986	Var. 3032
	al menos 60	Var. 2711	Var. 2757	Var. 2803	Var. 2849	Var. 2895	Var. 2941	Var. 2987	Var. 3033
	al menos 70	Var. 2712	Var. 2758	Var. 2804	Var. 2850	Var. 2896	Var. 2942	Var. 2988	Var. 3034
	al menos 80	Var. 2713	Var. 2759	Var. 2805	Var. 2851	Var. 2897	Var. 2943	Var. 2989	Var. 3035
	al menos 90	Var. 2714	Var. 2760	Var. 2806	Var. 2852	Var. 2898	Var. 2944	Var. 2990	Var. 3036
	al menos 100	Var. 2715	Var. 2761	Var. 2807	Var. 2853	Var. 2899	Var. 2945	Var. 2991	Var. 3037
	al menos 125	Var. 2716	Var. 2762	Var. 2808	Var. 2854	Var. 2900	Var. 2946	Var. 2992	Var. 3038
	al menos 150	Var. 2717	Var. 2763	Var. 2809	Var. 2855	Var. 2901	Var. 2947	Var. 2993	Var. 3039
	20-150	Var. 2718	Var. 2764	Var. 2810	Var. 2856	Var. 2902	Var. 2948	Var. 2994	Var. 3040
	20-125	Var. 2719	Var. 2765	Var. 2811	Var. 2857	Var. 2903	Var. 2949	Var. 2995	Var. 3041
	20-100	Var. 2720	Var. 2766	Var. 2812	Var. 2858	Var. 2904	Var. 2950	Var. 2996	Var. 3042
	20-90	Var. 2721	Var. 2767	Var. 2813	Var. 2859	Var. 2905	Var. 2951	Var. 2997	Var. 3043
	20-80	Var. 2722	Var. 2768	Var. 2814	Var. 2860	Var. 2906	Var. 2952	Var. 2998	Var. 3044
	20-70	Var. 2723	Var. 2769	Var. 2815	Var. 2861	Var. 2907	Var. 2953	Var. 2999	Var. 3045
	20-60	Var. 2724	Var. 2770	Var. 2816	Var. 2862	Var. 2908	Var. 2954	Var. 3000	Var. 3046
	20-50	Var. 2725	Var. 2771	Var. 2817	Var. 2863	Var. 2909	Var. 2955	Var. 3001	Var. 3047
	20-40	Var. 2726	Var. 2772	Var. 2818	Var. 2864	Var. 2910	Var. 2956	Var. 3002	Var. 3048
	40-150	Var. 2727	Var. 2773	Var. 2819	Var. 2865	Var. 2911	Var. 2957	Var. 3003	Var. 3049
	40-125	Var. 2728	Var. 2774	Var. 2820	Var. 2866	Var. 2912	Var. 2958	Var. 3004	Var. 3050

40-100	Var. 2729	Var. 2775	Var. 2821	Var. 2867	Var. 2913	Var. 2959	Var. 3005	Var. 3051
40-90	Var. 2730	Var. 2776	Var. 2822	Var. 2868	Var. 2914	Var. 2960	Var. 3006	Var. 3052
40-80	Var. 2731	Var. 2777	Var. 2823	Var. 2869	Var. 2915	Var. 2961	Var. 3007	Var. 3053
40-70	Var. 2732	Var. 2778	Var. 2824	Var. 2870	Var. 2916	Var. 2962	Var. 3008	Var. 3054
40-60	Var. 2733	Var. 2779	Var. 2825	Var. 2871	Var. 2917	Var. 2963	Var. 3009	Var. 3055
40-50	Var. 2734	Var. 2780	Var. 2826	Var. 2872	Var. 2918	Var. 2964	Var. 3010	Var. 3056
60-150	Var. 2735	Var. 2781	Var. 2827	Var. 2873	Var. 2919	Var. 2965	Var. 3011	Var. 3057
60-125	Var. 2736	Var. 2782	Var. 2828	Var. 2874	Var. 2920	Var. 2966	Var. 3012	Var. 3058
60-100	Var. 2737	Var. 2783	Var. 2829	Var. 2875	Var. 2921	Var. 2967	Var. 3013	Var. 3059
60-90	Var. 2738	Var. 2784	Var. 2830	Var. 2876	Var. 2922	Var. 2968	Var. 3014	Var. 3060
60-80	Var. 2739	Var. 2785	Var. 2831	Var. 2877	Var. 2923	Var. 2969	Var. 3015	Var. 3061
60-70	Var. 2740	Var. 2786	Var. 2832	Var. 2878	Var. 2924	Var. 2970	Var. 3016	Var. 3062
70-150	Var. 2741	Var. 2787	Var. 2833	Var. 2879	Var. 2925	Var. 2971	Var. 3017	Var. 3063
70-125	Var. 2742	Var. 2788	Var. 2834	Var. 2880	Var. 2926	Var. 2972	Var. 3018	Var. 3064
70-100	Var. 2743	Var. 2789	Var. 2835	Var. 2881	Var. 2927	Var. 2973	Var. 3019	Var. 3065
70-90	Var. 2744	Var. 2790	Var. 2836	Var. 2882	Var. 2928	Var. 2974	Var. 3020	Var. 3066
70-80	Var. 2745	Var. 2791	Var. 2837	Var. 2883	Var. 2929	Var. 2975	Var. 3021	Var. 3067
80-150	Var. 2746	Var. 2792	Var. 2838	Var. 2884	Var. 2930	Var. 2976	Var. 3022	Var. 3068
80-125	Var. 2747	Var. 2793	Var. 2839	Var. 2885	Var. 2931	Var. 2977	Var. 3023	Var. 3069
80-100	Var. 2748	Var. 2794	Var. 2840	Var. 2886	Var. 2932	Var. 2978	Var. 3024	Var. 3070
80-90	Var. 2749	Var. 2795	Var. 2841	Var. 2887	Var. 2933	Var. 2979	Var. 3025	Var. 3071
90-150	Var. 2750	Var. 2796	Var. 2842	Var. 2888	Var. 2934	Var. 2980	Var. 3026	Var. 3072
90-125	Var. 2751	Var. 2797	Var. 2843	Var. 2889	Var. 2935	Var. 2981	Var. 3027	Var. 3073
90-100	Var. 2752	Var. 2798	Var. 2844	Var. 2890	Var. 2936	Var. 2982	Var. 3028	Var. 3074

Var. = Variación

Tabla 15. Realizaciones a modo de ejemplo para la combinación de actividad específica de rVWF en una composición usada en el presente documento y aumento en la estabilidad de FVIII logrado, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF.

		Estabilidad aumentada (horas)							
(mL)		2-7 h	2-6 h	2-5 h	2-4 h	2-3 h	3-8 h	3-7 h	3-6 h
	al menos 20	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
	al menos 30	3073	3121	3167	3213	3259	3305	3351	3397
		Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.

	3076	3123	3168	3214	3260	3306	3352	3398
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
al menos 40	3077	3123	3169	3215	3261	3307	3353	3399
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
al menos 50	3078	3124	3170	3216	3262	3308	3354	3400
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
al menos 60	3079	3125	3171	3217	3263	3309	3355	3401
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
al menos 70	3080	3126	3172	3218	3264	3310	3356	3402
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
al menos 80	3081	3127	3173	3219	3265	3311	3357	3403
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
al menos 90	3082	3128	3174	3220	3266	3312	3358	3404
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
al menos 100	3083	3129	3175	3221	3267	3313	3359	3405
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
al menos 125	3084	3130	3176	3222	3268	3314	3360	3406
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
al menos 150	3085	3131	3177	3223	3269	3315	3361	3407
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
20-150	3086	3132	3178	3224	3270	3316	3362	3408
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
20-125	3087	3133	3179	3225	3271	3317	3363	3409
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
20-100	3088	3134	3180	3226	3272	3318	3364	3410
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
20-90	3089	3135	3181	3227	3273	3319	3365	3411
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
20-80	3090	3136	3182	3228	3274	3320	3366	3412
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
20-70	3091	3137	3183	3229	3275	3321	3367	3413
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
20-60	3092	3138	3184	3230	3276	3322	3368	3414
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
20-50	3093	3139	3185	3231	3277	3323	3369	3415
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
20-40	3094	3140	3186	3232	3278	3324	3370	3416
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
40-150	3095	3141	3187	3233	3279	3325	3371	3417
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
40-125	3096	3142	3188	3234	3280	3326	3372	3418
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
40-100	3097	3143	3189	3235	3281	3327	3373	3419
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
40-90	3098	3144	3190	3236	3282	3328	3374	3420
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
40-80	3099	3145	3191	3237	3283	3329	3375	3421
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
40-70	3100	3146	3192	3238	3284	3330	3376	3422
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
40-60	3101	3147	3193	3239	3285	3331	3377	3423
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
40-50	3102	3148	3194	3240	3286	3332	3378	3424
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
60-150	3103	3149	3195	3241	3287	3333	3379	3425
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
60-125	3104	3150	3196	3242	3288	3334	3380	3426
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
60-100	3105	3151	3197	3243	3289	3335	3381	3427
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
60-90	3106	3152	3198	3244	3290	3336	3382	3428

60-80	Var. 3107	Var. 3153	Var. 3199	Var. 3245	Var. 3291	Var. 3337	Var. 3383	Var. 3429
60-70	Var. 3108	Var. 3154	Var. 3200	Var. 3246	Var. 3292	Var. 3338	Var. 3384	Var. 3430
70-150	Var. 3109	Var. 3155	Var. 3201	Var. 3247	Var. 3293	Var. 3339	Var. 3385	Var. 3431
70-125	Var. 3110	Var. 3156	Var. 3202	Var. 3248	Var. 3294	Var. 3340	Var. 3386	Var. 3432
70-100	Var. 3111	Var. 3157	Var. 3203	Var. 3249	Var. 3295	Var. 3341	Var. 3387	Var. 3433
70-90	Var. 3112	Var. 3158	Var. 3204	Var. 3250	Var. 3296	Var. 3342	Var. 3388	Var. 3434
70-80	Var. 3113	Var. 3159	Var. 3205	Var. 3251	Var. 3297	Var. 3343	Var. 3389	Var. 3435
80-150	Var. 3114	Var. 3160	Var. 3206	Var. 3252	Var. 3298	Var. 3344	Var. 3390	Var. 3436
80-125	Var. 3115	Var. 3161	Var. 3207	Var. 3253	Var. 3299	Var. 3345	Var. 3391	Var. 3437
80-100	Var. 3116	Var. 3162	Var. 3208	Var. 3254	Var. 3300	Var. 3346	Var. 3392	Var. 3438
80-90	Var. 3117	Var. 3163	Var. 3209	Var. 3255	Var. 3301	Var. 3347	Var. 3393	Var. 3439
90-150	Var. 3118	Var. 3164	Var. 3210	Var. 3256	Var. 3302	Var. 3348	Var. 3394	Var. 3440
90-125	Var. 3119	Var. 3165	Var. 3211	Var. 3257	Var. 3303	Var. 3349	Var. 3395	Var. 3441
90-100	Var. 3120	Var. 3166	Var. 3212	Var. 3258	Var. 3304	Var. 3350	Var. 3396	Var. 3442

Var. = Variación

Tabla 16. Realizaciones a modo de ejemplo para la combinación de actividad específica de rVWF en una composición usada en el presente documento y aumento en la estabilidad de FVIII logrado, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF.

		Estabilidad aumentada (horas)							
		3-5 h	3-4 h	4-8 h	4-7 h	4-6 h	4-5 h	5-8 h	5-7 h
(mU/kg)	al menos 20	Var. 3443	Var. 3489	Var. 3535	Var. 3581	Var. 3627	Var. 3673	Var. 3719	Var. 3765
	al menos 30	Var. 3444	Var. 3490	Var. 3536	Var. 3582	Var. 3628	Var. 3674	Var. 3720	Var. 3766
	al menos 40	Var. 3445	Var. 3491	Var. 3537	Var. 3583	Var. 3629	Var. 3675	Var. 3721	Var. 3767
	al menos 50	Var. 3446	Var. 3492	Var. 3538	Var. 3584	Var. 3630	Var. 3676	Var. 3722	Var. 3768
	al menos 60	Var. 3447	Var. 3493	Var. 3539	Var. 3585	Var. 3631	Var. 3677	Var. 3723	Var. 3769
	al menos 70	Var. 3448	Var. 3494	Var. 3540	Var. 3586	Var. 3632	Var. 3678	Var. 3724	Var. 3770
	al menos 80	Var. 3449	Var. 3495	Var. 3541	Var. 3587	Var. 3633	Var. 3679	Var. 3725	Var. 3771
	al menos 90	Var. 3450	Var. 3496	Var. 3542	Var. 3588	Var. 3634	Var. 3680	Var. 3726	Var. 3772
	al menos 100	Var. 3451	Var. 3497	Var. 3543	Var. 3589	Var. 3635	Var. 3681	Var. 3727	Var. 3773
	al menos 125	Var. 3452	Var. 3498	Var. 3544	Var. 3590	Var. 3636	Var. 3682	Var. 3728	Var. 3774
	al menos 150	Var. 3453	Var. 3499	Var. 3545	Var. 3591	Var. 3637	Var. 3683	Var. 3729	Var. 3775
	20-150	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.

	3454	3500	3546	3592	3638	3684	3730	3776
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
20-125	3455	3501	3547	3593	3639	3685	3731	3777
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
20-100	3456	3502	3548	3594	3640	3686	3732	3778
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
20-90	3457	3503	3549	3595	3641	3687	3733	3779
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
20-80	3458	3504	3550	3596	3642	3688	3734	3780
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
20-70	3459	3505	3551	3597	3643	3689	3735	3781
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
20-60	3460	3506	3552	3598	3644	3690	3736	3782
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
20-50	3461	3507	3553	3599	3645	3691	3737	3783
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
20-40	3462	3508	3554	3600	3646	3692	3738	3784
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
40-150	3463	3509	3555	3601	3647	3693	3739	3785
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
40-125	3464	3510	3556	3602	3648	3694	3740	3786
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
40-100	3465	3511	3557	3603	3649	3695	3741	3787
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
40-90	3466	3512	3558	3604	3650	3696	3742	3788
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
40-80	3467	3513	3559	3605	3651	3697	3743	3789
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
40-70	3468	3514	3560	3606	3652	3698	3744	3790
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
40-60	3469	3515	3561	3607	3653	3699	3745	3791
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
40-50	3470	3516	3562	3608	3654	3700	3746	3792
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
60-150	3471	3517	3563	3609	3655	3701	3747	3793
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
60-125	3472	3518	3564	3610	3656	3702	3748	3794
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
60-100	3473	3519	3565	3611	3657	3703	3749	3795
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
60-90	3474	3520	3566	3612	3658	3704	3750	3796
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
60-80	3475	3521	3567	3613	3659	3705	3751	3797
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
60-70	3476	3522	3568	3614	3660	3706	3752	3798
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
70-150	3477	3523	3569	3615	3661	3707	3753	3799
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
70-125	3478	3524	3570	3616	3662	3708	3754	3800
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
70-100	3479	3525	3571	3617	3663	3709	3755	3801
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
70-90	3480	3526	3572	3618	3664	3710	3756	3802
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
70-80	3481	3527	3573	3619	3665	3711	3757	3803
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
80-150	3482	3528	3574	3620	3666	3712	3758	3804
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
80-125	3483	3529	3575	3621	3667	3713	3759	3805
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
80-100	3484	3530	3576	3622	3668	3714	3760	3806

ES 2 976 169 T3

	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
80-90	3485	3531	3577	3623	3669	3715	3761	3807	
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	
90-150	3486	3532	3578	3624	3670	3716	3762	3808	
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	
90-125	3487	3533	3579	3625	3671	3717	3763	3809	
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	
90-100	3488	3534	3580	3626	3672	3718	3764	3810	

Var. = Variación

Tabla 17. Realizaciones a modo de ejemplo para la combinación de actividad específica de rVWF en una composición usada en el presente documento y aumento en la estabilidad de FVIII logrado, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF.

		Estabilidad aumentada (horas)				Estabilidad aumentada (porcentaje)			
		5-6 h	6-8 h	6-7 h	7-8 h	al menos el 10%	al menos el 20%	al menos el 30%	al menos el 40%
(mU/kg)	al menos 20	Var. 3811	Var. 3857	Var. 3903	Var. 3949	Var. 3995	Var. 4041	Var. 4087	Var. 4133
	al menos 30	Var. 3812	Var. 3858	Var. 3904	Var. 3950	Var. 3996	Var. 4042	Var. 4088	Var. 4134
	al menos 40	Var. 3813	Var. 3859	Var. 3905	Var. 3951	Var. 3997	Var. 4043	Var. 4089	Var. 4135
	al menos 50	Var. 3814	Var. 3860	Var. 3906	Var. 3952	Var. 3998	Var. 4044	Var. 4090	Var. 4136
	al menos 60	Var. 3815	Var. 3861	Var. 3907	Var. 3953	Var. 3999	Var. 4045	Var. 4091	Var. 4137
	al menos 70	Var. 3816	Var. 3862	Var. 3908	Var. 3954	Var. 4000	Var. 4046	Var. 4092	Var. 4138
	al menos 80	Var. 3817	Var. 3863	Var. 3909	Var. 3955	Var. 4001	Var. 4047	Var. 4093	Var. 4139
	al menos 90	Var. 3818	Var. 3864	Var. 3910	Var. 3956	Var. 4002	Var. 4048	Var. 4094	Var. 4140
	al menos 100	Var. 3819	Var. 3865	Var. 3911	Var. 3957	Var. 4003	Var. 4049	Var. 4095	Var. 4141
	al menos 125	Var. 3820	Var. 3866	Var. 3912	Var. 3958	Var. 4004	Var. 4050	Var. 4096	Var. 4142
	al menos 150	Var. 3821	Var. 3867	Var. 3913	Var. 3959	Var. 4005	Var. 4051	Var. 4097	Var. 4143
	20-150	Var. 3822	Var. 3868	Var. 3914	Var. 3960	Var. 4006	Var. 4052	Var. 4098	Var. 4144
	20-125	Var. 3823	Var. 3869	Var. 3915	Var. 3961	Var. 4007	Var. 4053	Var. 4099	Var. 4145
	20-100	Var. 3824	Var. 3870	Var. 3916	Var. 3962	Var. 4008	Var. 4054	Var. 4100	Var. 4146
	20-90	Var. 3825	Var. 3871	Var. 3917	Var. 3963	Var. 4009	Var. 4055	Var. 4101	Var. 4147
	20-80	Var. 3826	Var. 3872	Var. 3918	Var. 3964	Var. 4010	Var. 4056	Var. 4102	Var. 4148
	20-70	Var. 3827	Var. 3873	Var. 3919	Var. 3965	Var. 4011	Var. 4057	Var. 4103	Var. 4149
	20-60	Var. 3828	Var. 3874	Var. 3920	Var. 3966	Var. 4012	Var. 4058	Var. 4104	Var. 4150
	20-50	Var. 3829	Var. 3875	Var. 3921	Var. 3967	Var. 4013	Var. 4059	Var. 4105	Var. 4151
	20-40	Var. 3830	Var. 3876	Var. 3922	Var. 3968	Var. 4014	Var. 4060	Var. 4106	Var. 4152
	40-150	Var. 3831	Var. 3877	Var. 3923	Var. 3969	Var. 4015	Var. 4061	Var. 4107	Var. 4153

40-125	Var. 3832	Var. 3878	Var. 3924	Var. 3970	Var. 4016	Var. 4062	Var. 4108	Var. 4154
40-100	Var. 3833	Var. 3879	Var. 3925	Var. 3971	Var. 4017	Var. 4063	Var. 4109	Var. 4155
40-90	Var. 3834	Var. 3880	Var. 3926	Var. 3972	Var. 4018	Var. 4064	Var. 4110	Var. 4156
40-80	Var. 3835	Var. 3881	Var. 3927	Var. 3973	Var. 4019	Var. 4065	Var. 4111	Var. 4157
40-70	Var. 3836	Var. 3882	Var. 3928	Var. 3974	Var. 4020	Var. 4066	Var. 4112	Var. 4158
40-60	Var. 3837	Var. 3883	Var. 3929	Var. 3975	Var. 4021	Var. 4067	Var. 4113	Var. 4159
40-50	Var. 3838	Var. 3884	Var. 3930	Var. 3976	Var. 4022	Var. 4068	Var. 4114	Var. 4160
60-150	Var. 3839	Var. 3885	Var. 3931	Var. 3977	Var. 4023	Var. 4069	Var. 4115	Var. 4161
60-125	Var. 3840	Var. 3886	Var. 3932	Var. 3978	Var. 4024	Var. 4070	Var. 4116	Var. 4162
60-100	Var. 3841	Var. 3887	Var. 3933	Var. 3979	Var. 4025	Var. 4071	Var. 4117	Var. 4163
60-90	Var. 3842	Var. 3888	Var. 3934	Var. 3980	Var. 4026	Var. 4072	Var. 4118	Var. 4164
60-80	Var. 3843	Var. 3889	Var. 3935	Var. 3981	Var. 4027	Var. 4073	Var. 4119	Var. 4165
60-70	Var. 3844	Var. 3890	Var. 3936	Var. 3982	Var. 4028	Var. 4074	Var. 4120	Var. 4166
70-150	Var. 3845	Var. 3891	Var. 3937	Var. 3983	Var. 4029	Var. 4075	Var. 4121	Var. 4167
70-125	Var. 3846	Var. 3892	Var. 3938	Var. 3984	Var. 4030	Var. 4076	Var. 4122	Var. 4168
70-100	Var. 3847	Var. 3893	Var. 3939	Var. 3985	Var. 4031	Var. 4077	Var. 4123	Var. 4169
70-90	Var. 3848	Var. 3894	Var. 3940	Var. 3986	Var. 4032	Var. 4078	Var. 4124	Var. 4170
70-80	Var. 3849	Var. 3895	Var. 3941	Var. 3987	Var. 4033	Var. 4079	Var. 4125	Var. 4171
80-150	Var. 3850	Var. 3896	Var. 3942	Var. 3988	Var. 4034	Var. 4080	Var. 4126	Var. 4172
80-125	Var. 3851	Var. 3897	Var. 3943	Var. 3989	Var. 4035	Var. 4081	Var. 4127	Var. 4173
80-100	Var. 3852	Var. 3898	Var. 3944	Var. 3990	Var. 4036	Var. 4082	Var. 4128	Var. 4174
80-90	Var. 3853	Var. 3899	Var. 3945	Var. 3991	Var. 4037	Var. 4083	Var. 4129	Var. 4175
90-150	Var. 3854	Var. 3900	Var. 3946	Var. 3992	Var. 4038	Var. 4084	Var. 4130	Var. 4176
90-125	Var. 3855	Var. 3901	Var. 3947	Var. 3993	Var. 4039	Var. 4085	Var. 4131	Var. 4177
90-100	Var. 3856	Var. 3902	Var. 3948	Var. 3994	Var. 4040	Var. 4086	Var. 4132	Var. 4178

Var. = Variación

Tabla 18. Realizaciones a modo de ejemplo para la combinación de actividad específica de rVWF en una composición usada en el presente documento y aumento en la estabilidad de FVIII logrado, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF.

Estabilidad aumentada (porcentaje)							
al menos el	10-50%	10-40%	10-30%	10-20%	15-50%	15-40%	15-30%
50%							

(mating)	al menos 20	Var. 4179	Var. 4225	Var. 4271	Var. 4317	Var. 4363	Var. 4409	Var. 4455	Var. 4501
	al menos 30	Var. 4180	Var. 4226	Var. 4272	Var. 4318	Var. 4364	Var. 4410	Var. 4456	Var. 4502
	al menos 40	Var. 4181	Var. 4227	Var. 4273	Var. 4319	Var. 4365	Var. 4411	Var. 4457	Var. 4503
	al menos 50	Var. 4182	Var. 4228	Var. 4274	Var. 4320	Var. 4366	Var. 4412	Var. 4458	Var. 4504
	al menos 60	Var. 4183	Var. 4229	Var. 4275	Var. 4321	Var. 4367	Var. 4413	Var. 4459	Var. 4505
	al menos 70	Var. 4184	Var. 4230	Var. 4276	Var. 4322	Var. 4368	Var. 4414	Var. 4460	Var. 4506
	al menos 80	Var. 4185	Var. 4231	Var. 4277	Var. 4323	Var. 4369	Var. 4415	Var. 4461	Var. 4507
	al menos 90	Var. 4186	Var. 4232	Var. 4278	Var. 4324	Var. 4370	Var. 4416	Var. 4462	Var. 4508
	al menos 100	Var. 4187	Var. 4233	Var. 4279	Var. 4325	Var. 4371	Var. 4417	Var. 4463	Var. 4509
	al menos 125	Var. 4188	Var. 4234	Var. 4280	Var. 4326	Var. 4372	Var. 4418	Var. 4464	Var. 4510
	al menos 150	Var. 4189	Var. 4235	Var. 4281	Var. 4327	Var. 4373	Var. 4419	Var. 4465	Var. 4511
	20-150	Var. 4190	Var. 4236	Var. 4282	Var. 4328	Var. 4374	Var. 4420	Var. 4466	Var. 4512
	20-125	Var. 4191	Var. 4237	Var. 4283	Var. 4329	Var. 4375	Var. 4421	Var. 4467	Var. 4513
	20-100	Var. 4192	Var. 4238	Var. 4284	Var. 4330	Var. 4376	Var. 4422	Var. 4468	Var. 4514
	20-90	Var. 4193	Var. 4239	Var. 4285	Var. 4331	Var. 4377	Var. 4423	Var. 4469	Var. 4515
	20-80	Var. 4194	Var. 4240	Var. 4286	Var. 4332	Var. 4378	Var. 4424	Var. 4470	Var. 4516
	20-70	Var. 4195	Var. 4241	Var. 4287	Var. 4333	Var. 4379	Var. 4425	Var. 4471	Var. 4517
	20-60	Var. 4196	Var. 4242	Var. 4288	Var. 4334	Var. 4380	Var. 4426	Var. 4472	Var. 4518
	20-50	Var. 4197	Var. 4243	Var. 4289	Var. 4335	Var. 4381	Var. 4427	Var. 4473	Var. 4519
	20-40	Var. 4198	Var. 4244	Var. 4290	Var. 4336	Var. 4382	Var. 4428	Var. 4474	Var. 4520
	40-150	Var. 4199	Var. 4245	Var. 4291	Var. 4337	Var. 4383	Var. 4429	Var. 4475	Var. 4521
	40-125	Var. 4200	Var. 4246	Var. 4292	Var. 4338	Var. 4384	Var. 4430	Var. 4476	Var. 4522
	40-100	Var. 4201	Var. 4247	Var. 4293	Var. 4339	Var. 4385	Var. 4431	Var. 4477	Var. 4523
	40-90	Var. 4202	Var. 4248	Var. 4294	Var. 4340	Var. 4386	Var. 4432	Var. 4478	Var. 4524
	40-80	Var. 4203	Var. 4249	Var. 4295	Var. 4341	Var. 4387	Var. 4433	Var. 4479	Var. 4525
	40-70	Var. 4204	Var. 4250	Var. 4296	Var. 4342	Var. 4388	Var. 4434	Var. 4480	Var. 4526
	40-60	Var. 4205	Var. 4251	Var. 4297	Var. 4343	Var. 4389	Var. 4435	Var. 4481	Var. 4527
	40-50	Var. 4206	Var. 4252	Var. 4298	Var. 4344	Var. 4390	Var. 4436	Var. 4482	Var. 4528
	60-150	Var. 4207	Var. 4253	Var. 4299	Var. 4345	Var. 4391	Var. 4437	Var. 4483	Var. 4529
	60-125	Var. 4208	Var. 4254	Var. 4300	Var. 4346	Var. 4392	Var. 4438	Var. 4484	Var. 4530
	60-100	Var. 4209	Var. 4255	Var. 4301	Var. 4347	Var. 4393	Var. 4439	Var. 4485	Var. 4531

		4253	4301	4347	4393	4439	4485	4531
60-90	Var. 4210	Var. 4256	Var. 4302	Var. 4348	Var. 4394	Var. 4440	Var. 4486	Var. 4532
60-80	Var. 4211	Var. 4257	Var. 4303	Var. 4349	Var. 4395	Var. 4441	Var. 4487	Var. 4533
60-70	Var. 4212	Var. 4258	Var. 4304	Var. 4350	Var. 4396	Var. 4442	Var. 4488	Var. 4534
70-150	Var. 4213	Var. 4259	Var. 4305	Var. 4351	Var. 4397	Var. 4443	Var. 4489	Var. 4535
70-125	Var. 4214	Var. 4260	Var. 4306	Var. 4352	Var. 4398	Var. 4444	Var. 4490	Var. 4536
70-100	Var. 4215	Var. 4261	Var. 4307	Var. 4353	Var. 4399	Var. 4445	Var. 4491	Var. 4537
70-90	Var. 4216	Var. 4262	Var. 4308	Var. 4354	Var. 4400	Var. 4446	Var. 4492	Var. 4538
70-80	Var. 4217	Var. 4263	Var. 4309	Var. 4355	Var. 4401	Var. 4447	Var. 4493	Var. 4539
80-150	Var. 4218	Var. 4264	Var. 4310	Var. 4356	Var. 4402	Var. 4448	Var. 4494	Var. 4540
80-125	Var. 4219	Var. 4265	Var. 4311	Var. 4357	Var. 4403	Var. 4449	Var. 4495	Var. 4541
80-100	Var. 4220	Var. 4266	Var. 4312	Var. 4358	Var. 4404	Var. 4450	Var. 4496	Var. 4542
80-90	Var. 4221	Var. 4267	Var. 4313	Var. 4359	Var. 4405	Var. 4451	Var. 4497	Var. 4543
90-150	Var. 4222	Var. 4268	Var. 4314	Var. 4360	Var. 4406	Var. 4452	Var. 4498	Var. 4544
90-125	Var. 4223	Var. 4269	Var. 4315	Var. 4361	Var. 4407	Var. 4453	Var. 4499	Var. 4545
90-100	Var. 4224	Var. 4270	Var. 4316	Var. 4362	Var. 4408	Var. 4454	Var. 4500	Var. 4546

Var. = Variación

Tabla 19. Realizaciones a modo de ejemplo para la combinación de actividad específica de rVWF en una composición usada en el presente documento y aumento en la estabilidad de FVIII logrado, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF.

		Estabilidad aumentada (porcentaje)						
		15-20%	20-50%	20-40%	20-30%	30-50%	30-40%	40-50%
(mIU/µg)	al menos 20	Var. 4547	Var. 4593	Var. 4639	Var. 4685	Var. 4731	Var. 4777	Var. 4823
	al menos 30	Var. 4548	Var. 4594	Var. 4640	Var. 4686	Var. 4732	Var. 4778	Var. 4824
	al menos 40	Var. 4549	Var. 4595	Var. 4641	Var. 4687	Var. 4733	Var. 4779	Var. 4825
	al menos 50	Var. 4550	Var. 4596	Var. 4642	Var. 4688	Var. 4734	Var. 4780	Var. 4826
	al menos 60	Var. 4551	Var. 4597	Var. 4643	Var. 4689	Var. 4735	Var. 4781	Var. 4827
	al menos 70	Var. 4552	Var. 4598	Var. 4644	Var. 4690	Var. 4736	Var. 4782	Var. 4828
	al menos 80	Var. 4553	Var. 4599	Var. 4645	Var. 4691	Var. 4737	Var. 4783	Var. 4829
	al menos 90	Var. 4554	Var. 4600	Var. 4646	Var. 4692	Var. 4738	Var. 4784	Var. 4830
	al menos 100	Var. 4555	Var. 4601	Var. 4647	Var. 4693	Var. 4739	Var. 4785	Var. 4831
	al menos 125	Var. 4556	Var. 4602	Var. 4648	Var. 4694	Var. 4740	Var. 4786	Var. 4832
	al menos 150	Var. 4557	Var. 4603	Var. 4649	Var. 4695	Var. 4741	Var. 4787	Var. 4833
	20-150	Var. 4558	Var. 4604	Var. 4650	Var. 4696	Var. 4742	Var. 4788	Var. 4834
	20-125	Var. 4559	Var. 4605	Var. 4651	Var. 4697	Var. 4743	Var. 4789	Var. 4835
	20-100	Var. 4560	Var. 4606	Var. 4652	Var. 4698	Var. 4744	Var. 4790	Var. 4836
	20-90	Var. 4561	Var. 4607	Var. 4653	Var. 4699	Var. 4745	Var. 4791	Var. 4837
	20-80	Var. 4562	Var. 4608	Var. 4654	Var. 4700	Var. 4746	Var. 4792	Var. 4838

20-70	Var. 4563	Var. 4609	Var. 4655	Var. 4701	Var. 4747	Var. 4793	Var. 4839
20-60	Var. 4564	Var. 4610	Var. 4656	Var. 4702	Var. 4748	Var. 4794	Var. 4840
20-50	Var. 4565	Var. 4611	Var. 4657	Var. 4703	Var. 4749	Var. 4795	Var. 4841
20-40	Var. 4566	Var. 4612	Var. 4658	Var. 4704	Var. 4750	Var. 4796	Var. 4842
40-150	Var. 4567	Var. 4613	Var. 4659	Var. 4705	Var. 4751	Var. 4797	Var. 4843
40-125	Var. 4568	Var. 4614	Var. 4660	Var. 4706	Var. 4752	Var. 4798	Var. 4844
40-100	Var. 4569	Var. 4615	Var. 4661	Var. 4707	Var. 4753	Var. 4799	Var. 4845
40-90	Var. 4570	Var. 4616	Var. 4662	Var. 4708	Var. 4754	Var. 4800	Var. 4846
40-80	Var. 4571	Var. 4617	Var. 4663	Var. 4709	Var. 4755	Var. 4801	Var. 4847
40-70	Var. 4572	Var. 4618	Var. 4664	Var. 4710	Var. 4756	Var. 4802	Var. 4848
40-60	Var. 4573	Var. 4619	Var. 4665	Var. 4711	Var. 4757	Var. 4803	Var. 4849
40-50	Var. 4574	Var. 4620	Var. 4666	Var. 4712	Var. 4758	Var. 4804	Var. 4850
60-150	Var. 4575	Var. 4621	Var. 4667	Var. 4713	Var. 4759	Var. 4805	Var. 4851
60-125	Var. 4576	Var. 4622	Var. 4668	Var. 4714	Var. 4760	Var. 4806	Var. 4852
60-100	Var. 4577	Var. 4623	Var. 4669	Var. 4715	Var. 4761	Var. 4807	Var. 4853
60-90	Var. 4578	Var. 4624	Var. 4670	Var. 4716	Var. 4762	Var. 4808	Var. 4854
60-80	Var. 4579	Var. 4625	Var. 4671	Var. 4717	Var. 4763	Var. 4809	Var. 4855
60-70	Var. 4580	Var. 4626	Var. 4672	Var. 4718	Var. 4764	Var. 4810	Var. 4856
70-150	Var. 4581	Var. 4627	Var. 4673	Var. 4719	Var. 4765	Var. 4811	Var. 4857
70-125	Var. 4582	Var. 4628	Var. 4674	Var. 4720	Var. 4766	Var. 4812	Var. 4858
70-100	Var. 4583	Var. 4629	Var. 4675	Var. 4721	Var. 4767	Var. 4813	Var. 4859
70-90	Var. 4584	Var. 4630	Var. 4676	Var. 4722	Var. 4768	Var. 4814	Var. 4860
70-80	Var. 4585	Var. 4631	Var. 4677	Var. 4723	Var. 4769	Var. 4815	Var. 4861
80-150	Var. 4586	Var. 4632	Var. 4678	Var. 4724	Var. 4770	Var. 4816	Var. 4862
80-125	Var. 4587	Var. 4633	Var. 4679	Var. 4725	Var. 4771	Var. 4817	Var. 4863
80-100	Var. 4588	Var. 4634	Var. 4680	Var. 4726	Var. 4772	Var. 4818	Var. 4864
80-90	Var. 4589	Var. 4635	Var. 4681	Var. 4727	Var. 4773	Var. 4819	Var. 4865
90-150	Var. 4590	Var. 4636	Var. 4682	Var. 4728	Var. 4774	Var. 4820	Var. 4866
90-125	Var. 4591	Var. 4637	Var. 4683	Var. 4729	Var. 4775	Var. 4821	Var. 4867
90-100	Var. 4592	Var. 4638	Var. 4684	Var. 4730	Var. 4776	Var. 4822	Var. 4868

Var. = Variación

- 5 En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF, en el que la composición de rVWF administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular en la que al menos el 30 % de moléculas de rVWF en la composición están presentes en un multímero de al menos 10 subunidades, y en el que la combinación de actividad específica de rVWF en la composición y aumento en la estabilidad de FVIII, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF, se selecciona de las variaciones 2339 a 4868 en la tabla 13 a la tabla 19.
- 10 En una realización, la composición de rVWF administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.
- 15 En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF, en el que la composición de rVWF administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular en la que al menos el 50 % de moléculas de rVWF en la composición están presentes en un multímero de al menos 10 subunidades, y en el que la combinación de actividad específica de rVWF en la composición y aumento en la estabilidad de FVIII, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF, se selecciona de las variaciones 2339 a 4868 en la tabla 13 a la tabla 19.
- 20 En una realización, la composición de rVWF administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de

residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF, en el que la composición de rVWF administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular en la que al menos el 70 % de moléculas de rVWF en la composición están presentes en un multímero de al menos 10 subunidades, y en el que la combinación de actividad específica de rVWF en la composición y aumento en la estabilidad de FVIII, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF, se selecciona de las variaciones 2339 a 4868 en la tabla 13 a la tabla 19. En una realización, la composición o rVWF administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF, en el que la composición de rVWF administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular que tiene un porcentaje mínimo de moléculas de rVWF presentes en un multímero de rVWF de orden superior particular o multímero mayor según una cualquiera de las variaciones 134 a 457 encontradas en la tabla 3 a la tabla 5, y en el que la combinación de actividad específica de rVWF en la composición y aumento en la estabilidad de FVIII, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF, se selecciona de las variaciones 2339 a 4868 en la tabla 13 a la tabla 19. En una realización, la composición de rVWF administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una dosificación de una composición de rVWF que contiene desde 10 UI/kg hasta 40 UI/kg de actividad de rVWF:RCo, en el que la combinación de actividad específica de rVWF en la composición y aumento en la estabilidad de FVIII, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF, se selecciona de las variaciones 2339 a 4868 en la tabla 13 a la tabla 19. En una realización específica, la composición contiene desde 20 UI/kg hasta 30 UI/kg de actividad de rVWF:RCo. En una realización, la composición de rVWF administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una dosificación de una composición de rVWF que contiene desde 25 UI/kg hasta 75 UI/kg de actividad de rVWF:RCo, en el que la combinación de actividad específica de rVWF en la composición y aumento en la estabilidad de FVIII, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF, se selecciona de las variaciones 2339 a 4868 en la tabla 13 a la tabla 19. En una realización específica, la composición contiene desde 40 UI/kg hasta 60 UI/kg de actividad de rVWF:RCo. En una realización, la composición de rVWF administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una dosificación de una composición de rVWF que contiene desde 75 UI/kg hasta 125 UI/kg de actividad de rVWF:RCo, en el que la combinación de actividad específica de rVWF en la composición y aumento en la estabilidad de FVIII, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF, se selecciona de las variaciones 2339 a 4868 en la tabla 13 a la tabla 19. En una realización específica, la composición contiene desde 75 UI/kg hasta 100 UI/kg de actividad de rVWF:RCo. En una realización, la composición de rVWF administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF, en el que al sujeto se le administra una dosis de rVWF seleccionado de las variaciones 2141 a 2338 en la tabla 12, y en el que la combinación de actividad específica de rVWF en la composición y aumento en la estabilidad de FVIII, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF, se selecciona de las variaciones 2339 a 4868 en la tabla 13 a la tabla 19. En una realización, la composición de rVWF administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF, en el que la dosis de rVWF y aumento en la estabilidad de FVIII, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF, se selecciona de las variaciones 4869 a 8003 en la tabla 20 a la tabla 27. En una realización, la composición de rVWF administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular. En una realización, la composición de rVWF administrada al sujeto tiene una actividad específica mayor que una composición de pdVWF. En aún otra realización, la composición de rVWF administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular con una actividad específica mayor que una composición de pdVWF. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de

FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

Tabla 20. Realizaciones a modo de ejemplo para la combinación de dosificación de rVWF y aumento en la estabilidad de FVIII logrado, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF.

		Estabilidad aumentada (horas)						
		al menos 1 h	al menos 2 h	al menos 3 h	al menos 4 h	al menos 5 h	al menos 6 h	al menos 7 h
Dosificación (UI/kg de actividad de rVWF:RCO)	0,5-200	Var. 4869	Var. 4926	Var. 4983	Var. 5040	Var. 5097	Var. 5154	Var. 5211
	0,5-150	Var. 4870	Var. 4927	Var. 4984	Var. 5041	Var. 5098	Var. 5155	Var. 5212
	0,5-100	Var. 4871	Var. 4928	Var. 4985	Var. 5042	Var. 5099	Var. 5156	Var. 5213
	0,5-75	Var. 4872	Var. 4929	Var. 4986	Var. 5043	Var. 5100	Var. 5157	Var. 5214
	0,5-50	Var. 4873	Var. 4930	Var. 4987	Var. 5044	Var. 5101	Var. 5158	Var. 5215
	0,5-25	Var. 4874	Var. 4931	Var. 4988	Var. 5045	Var. 5102	Var. 5159	Var. 5216
	0,5-10	Var. 4875	Var. 4932	Var. 4989	Var. 5046	Var. 5103	Var. 5160	Var. 5217
	0,5-5	Var. 4876	Var. 4933	Var. 4990	Var. 5047	Var. 5104	Var. 5161	Var. 5218
	0,5-2,5	Var. 4877	Var. 4934	Var. 4991	Var. 5048	Var. 5105	Var. 5162	Var. 5219

0.5-1	Var. 4878	Var. 4935	Var. 4992	Var. 5049	Var. 5106	Var. 5163	Var. 5220
2.5-200	Var. 4879	Var. 4936	Var. 4993	Var. 5050	Var. 5107	Var. 5164	Var. 5221
2.5-150	Var. 4880	Var. 4937	Var. 4994	Var. 5051	Var. 5108	Var. 5165	Var. 5222
2.5-100	Var. 4881	Var. 4938	Var. 4995	Var. 5052	Var. 5109	Var. 5166	Var. 5223
2.5-75	Var. 4882	Var. 4939	Var. 4996	Var. 5053	Var. 5110	Var. 5167	Var. 5224
2.5-50	Var. 4883	Var. 4940	Var. 4997	Var. 5054	Var. 5111	Var. 5168	Var. 5225
2.5-25	Var. 4884	Var. 4941	Var. 4998	Var. 5055	Var. 5112	Var. 5169	Var. 5226
2.5-10	Var. 4885	Var. 4942	Var. 4999	Var. 5056	Var. 5113	Var. 5170	Var. 5227
2.5-5	Var. 4886	Var. 4943	Var. 5000	Var. 5057	Var. 5114	Var. 5171	Var. 5228
5-200	Var. 4887	Var. 4944	Var. 5001	Var. 5058	Var. 5115	Var. 5172	Var. 5229
5-175	Var. 4888	Var. 4945	Var. 5002	Var. 5059	Var. 5116	Var. 5173	Var. 5230
5-150	Var. 4889	Var. 4946	Var. 5003	Var. 5060	Var. 5117	Var. 5174	Var. 5231
5-125	Var. 4890	Var. 4947	Var. 5004	Var. 5061	Var. 5118	Var. 5175	Var. 5232
5-100	Var. 4891	Var. 4948	Var. 5005	Var. 5062	Var. 5119	Var. 5176	Var. 5233
5-75	Var. 4892	Var. 4949	Var. 5006	Var. 5063	Var. 5120	Var. 5177	Var. 5234
5-50	Var. 4893	Var. 4950	Var. 5007	Var. 5064	Var. 5121	Var. 5178	Var. 5235
5-25	Var. 4894	Var. 4951	Var. 5008	Var. 5065	Var. 5122	Var. 5179	Var. 5236
5-10	Var. 4895	Var. 4952	Var. 5009	Var. 5066	Var. 5123	Var. 5180	Var. 5237
10-200	Var. 4896	Var. 4953	Var. 5010	Var. 5067	Var. 5124	Var. 5181	Var. 5238
10-150	Var. 4897	Var. 4954	Var. 5011	Var. 5068	Var. 5125	Var. 5182	Var. 5239
10-100	Var. 4898	Var. 4955	Var. 5012	Var. 5069	Var. 5126	Var. 5183	Var. 5240
10-75	Var. 4899	Var. 4956	Var. 5013	Var. 5070	Var. 5127	Var. 5184	Var. 5241
10-50	Var. 4900	Var. 4957	Var. 5014	Var. 5071	Var. 5128	Var. 5185	Var. 5242
10-25	Var. 4901	Var. 4958	Var. 5015	Var. 5072	Var. 5129	Var. 5186	Var. 5243
25-200	Var. 4902	Var. 4959	Var. 5016	Var. 5073	Var. 5130	Var. 5187	Var. 5244
25-150	Var. 4903	Var. 4960	Var. 5017	Var. 5074	Var. 5131	Var. 5188	Var. 5245
25-100	Var. 4904	Var. 4961	Var. 5018	Var. 5075	Var. 5132	Var. 5189	Var. 5246
25-75	Var. 4905	Var. 4962	Var. 5019	Var. 5076	Var. 5133	Var. 5190	Var. 5247
25-50	Var. 4906	Var. 4963	Var. 5020	Var. 5077	Var. 5134	Var. 5191	Var. 5248
50-200	Var. 4907	Var. 4964	Var. 5021	Var. 5078	Var. 5135	Var. 5192	Var. 5249
50-150	Var. 4908	Var. 4965	Var. 5022	Var. 5079	Var. 5136	Var. 5193	Var. 5250
50-100	Var. 4909	Var. 4966	Var. 5023	Var. 5080	Var. 5137	Var. 5194	Var. 5251
50-75	Var. 4910	Var. 4967	Var. 5024	Var. 5081	Var. 5138	Var. 5195	Var. 5252
75-200	Var. 4911	Var. 4968	Var. 5025	Var. 5082	Var. 5139	Var. 5196	Var. 5253
75-175	Var. 4912	Var. 4969	Var. 5026	Var. 5083	Var. 5140	Var. 5197	Var. 5254
75-150	Var. 4913	Var. 4970	Var. 5027	Var. 5084	Var. 5141	Var. 5198	Var. 5255
75-125	Var. 4914	Var. 4971	Var. 5028	Var. 5085	Var. 5142	Var. 5199	Var. 5256
75-100	Var. 4915	Var. 4972	Var. 5029	Var. 5086	Var. 5143	Var. 5200	Var. 5257
100-200	Var. 4916	Var. 4973	Var. 5030	Var. 5087	Var. 5144	Var. 5201	Var. 5258
100-175	Var. 4917	Var. 4974	Var. 5031	Var. 5088	Var. 5145	Var. 5202	Var. 5259
100-150	Var. 4918	Var. 4975	Var. 5032	Var. 5089	Var. 5146	Var. 5203	Var. 5260
100-125	Var. 4919	Var. 4976	Var. 5033	Var. 5090	Var. 5147	Var. 5204	Var. 5261
125-200	Var. 4920	Var. 4977	Var. 5034	Var. 5091	Var. 5148	Var. 5205	Var. 5262
125-175	Var. 4921	Var. 4978	Var. 5035	Var. 5092	Var. 5149	Var. 5206	Var. 5263
125-150	Var. 4922	Var. 4979	Var. 5036	Var. 5093	Var. 5150	Var. 5207	Var. 5264
150-200	Var. 4923	Var. 4980	Var. 5037	Var. 5094	Var. 5151	Var. 5208	Var. 5265
150-100	Var. 4924	Var. 4981	Var. 5038	Var. 5095	Var. 5152	Var. 5209	Var. 5266
175-200	Var. 4925	Var. 4982	Var. 5039	Var. 5096	Var. 5153	Var. 5210	Var. 5267

Var. = Variación

5 Tabla 21. Realizaciones a modo de ejemplo para la combinación de dosificación de rVWF y aumento en la estabilidad de FVIII logrado, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF.

		Estabilidad aumentada (horas)						
		al menos 8 h	1-8 h	1-7 h	1-6 h	1-5 h	1-4 h	1-3 h
Dosificación (U/kg de actividad de rVWF:RCa)	0,5-200	Var. 5268	Var. 5325	Var. 5382	Var. 5439	Var. 5496	Var. 5553	Var. 5610
	0,5-150	Var. 5269	Var. 5326	Var. 5383	Var. 5440	Var. 5497	Var. 5554	Var. 5611
	0,5-100	Var. 5270	Var. 5327	Var. 5384	Var. 5441	Var. 5498	Var. 5555	Var. 5612
	0,5-75	Var. 5271	Var. 5328	Var. 5385	Var. 5442	Var. 5499	Var. 5556	Var. 5613
	0,5-50	Var. 5272	Var. 5329	Var. 5386	Var. 5443	Var. 5500	Var. 5557	Var. 5614
	0,5-25	Var. 5273	Var. 5330	Var. 5387	Var. 5444	Var. 5501	Var. 5558	Var. 5615
	0,5-10	Var. 5274	Var. 5331	Var. 5388	Var. 5445	Var. 5502	Var. 5559	Var. 5616
	0,5-5	Var. 5275	Var. 5332	Var. 5389	Var. 5446	Var. 5503	Var. 5560	Var. 5617
	0,5-2,5	Var. 5276	Var. 5333	Var. 5390	Var. 5447	Var. 5504	Var. 5561	Var. 5618
	0,5-1	Var. 5277	Var. 5334	Var. 5391	Var. 5448	Var. 5505	Var. 5562	Var. 5619
	2,5-200	Var. 5278	Var. 5335	Var. 5392	Var. 5449	Var. 5506	Var. 5563	Var. 5620
	2,5-150	Var. 5279	Var. 5336	Var. 5393	Var. 5450	Var. 5507	Var. 5564	Var. 5621
	2,5-100	Var. 5280	Var. 5337	Var. 5394	Var. 5451	Var. 5508	Var. 5565	Var. 5622
	2,5-75	Var. 5281	Var. 5338	Var. 5395	Var. 5452	Var. 5509	Var. 5566	Var. 5623
	2,5-50	Var. 5282	Var. 5339	Var. 5396	Var. 5453	Var. 5510	Var. 5567	Var. 5624
	2,5-25	Var. 5283	Var. 5340	Var. 5397	Var. 5454	Var. 5511	Var. 5568	Var. 5625
	2,5-10	Var. 5284	Var. 5341	Var. 5398	Var. 5455	Var. 5512	Var. 5569	Var. 5626
	2,5-5	Var. 5285	Var. 5342	Var. 5399	Var. 5456	Var. 5513	Var. 5570	Var. 5627
	5-200	Var. 5286	Var. 5343	Var. 5400	Var. 5457	Var. 5514	Var. 5571	Var. 5628
	5-175	Var. 5287	Var. 5344	Var. 5401	Var. 5458	Var. 5515	Var. 5572	Var. 5629
	5-150	Var. 5288	Var. 5345	Var. 5402	Var. 5459	Var. 5516	Var. 5573	Var. 5630
	5-125	Var. 5289	Var. 5346	Var. 5403	Var. 5460	Var. 5517	Var. 5574	Var. 5631
	5-100	Var. 5290	Var. 5347	Var. 5404	Var. 5461	Var. 5518	Var. 5575	Var. 5632
	5-75	Var. 5291	Var. 5348	Var. 5405	Var. 5462	Var. 5519	Var. 5576	Var. 5633
	5-50	Var. 5292	Var. 5349	Var. 5406	Var. 5463	Var. 5520	Var. 5577	Var. 5634
	5-25	Var. 5293	Var. 5350	Var. 5407	Var. 5464	Var. 5521	Var. 5578	Var. 5635
	5-10	Var. 5294	Var. 5351	Var. 5408	Var. 5465	Var. 5522	Var. 5579	Var. 5636
	10-200	Var. 5295	Var. 5352	Var. 5409	Var. 5466	Var. 5523	Var. 5580	Var. 5637
	10-150	Var. 5296	Var. 5353	Var. 5410	Var. 5467	Var. 5524	Var. 5581	Var. 5638
	10-100	Var. 5297	Var. 5354	Var. 5411	Var. 5468	Var. 5525	Var. 5582	Var. 5639
	10-75	Var. 5298	Var. 5355	Var. 5412	Var. 5469	Var. 5526	Var. 5583	Var. 5640
	10-50	Var. 5299	Var. 5356	Var. 5413	Var. 5470	Var. 5527	Var. 5584	Var. 5641
	10-25	Var. 5300	Var. 5357	Var. 5414	Var. 5471	Var. 5528	Var. 5585	Var. 5642
	25-200	Var. 5301	Var. 5358	Var. 5415	Var. 5472	Var. 5529	Var. 5586	Var. 5643
	25-150	Var. 5302	Var. 5359	Var. 5416	Var. 5473	Var. 5530	Var. 5587	Var. 5644
	25-100	Var. 5303	Var. 5360	Var. 5417	Var. 5474	Var. 5531	Var. 5588	Var. 5645
	25-75	Var. 5304	Var. 5361	Var. 5418	Var. 5475	Var. 5532	Var. 5589	Var. 5646
	25-50	Var. 5305	Var. 5362	Var. 5419	Var. 5476	Var. 5533	Var. 5590	Var. 5647
	50-200	Var. 5306	Var. 5363	Var. 5420	Var. 5477	Var. 5534	Var. 5591	Var. 5648
	50-150	Var. 5307	Var. 5364	Var. 5421	Var. 5478	Var. 5535	Var. 5592	Var. 5649
	50-100	Var. 5308	Var. 5365	Var. 5422	Var. 5479	Var. 5536	Var. 5593	Var. 5650
	50-75	Var. 5309	Var. 5366	Var. 5423	Var. 5480	Var. 5537	Var. 5594	Var. 5651

	75-200	Var. 5310	Var. 5367	Var. 5424	Var. 5481	Var. 5538	Var. 5595	Var. 5652
	75-175	Var. 5311	Var. 5368	Var. 5425	Var. 5482	Var. 5539	Var. 5596	Var. 5653
	75-150	Var. 5312	Var. 5369	Var. 5426	Var. 5483	Var. 5540	Var. 5597	Var. 5654
	75-125	Var. 5313	Var. 5370	Var. 5427	Var. 5484	Var. 5541	Var. 5598	Var. 5655
	75-100	Var. 5314	Var. 5371	Var. 5428	Var. 5485	Var. 5542	Var. 5599	Var. 5656
	100-200	Var. 5315	Var. 5372	Var. 5429	Var. 5486	Var. 5543	Var. 5600	Var. 5657
	100-175	Var. 5316	Var. 5373	Var. 5430	Var. 5487	Var. 5544	Var. 5601	Var. 5658
	100-150	Var. 5317	Var. 5374	Var. 5431	Var. 5488	Var. 5545	Var. 5602	Var. 5659
	100-125	Var. 5318	Var. 5375	Var. 5432	Var. 5489	Var. 5546	Var. 5603	Var. 5660
	125-200	Var. 5319	Var. 5376	Var. 5433	Var. 5490	Var. 5547	Var. 5604	Var. 5661
	125-175	Var. 5320	Var. 5377	Var. 5434	Var. 5491	Var. 5548	Var. 5605	Var. 5662
	125-150	Var. 5321	Var. 5378	Var. 5435	Var. 5492	Var. 5549	Var. 5606	Var. 5663
	150-200	Var. 5322	Var. 5379	Var. 5436	Var. 5493	Var. 5550	Var. 5607	Var. 5664
	150-175	Var. 5323	Var. 5380	Var. 5437	Var. 5494	Var. 5551	Var. 5608	Var. 5665
	175-200	Var. 5324	Var. 5381	Var. 5438	Var. 5495	Var. 5552	Var. 5609	Var. 5666

Var. = Variación

Tabla 22. Realizaciones a modo de ejemplo para la combinación de dosificación de rVWF y aumento en la estabilidad de FVIII logrado, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF.

		Estabilidad aumentada (horas)						
		1-2 h	2-8 h	2-7 h	2-6 h	2-5 h	2-4 h	2-3 h
Dosificación (UI/kg de actividad de rVWF:RCO)	0,5-200	Var. 5667	Var. 5724	Var. 5781	Var. 5838	Var. 5895	Var. 5952	Var. 6009
	0,5-150	Var. 5668	Var. 5725	Var. 5782	Var. 5839	Var. 5896	Var. 5953	Var. 6010
	0,5-100	Var. 5669	Var. 5726	Var. 5783	Var. 5840	Var. 5897	Var. 5954	Var. 6011
	0,5-75	Var. 5670	Var. 5727	Var. 5784	Var. 5841	Var. 5898	Var. 5955	Var. 6012
	0,5-50	Var. 5671	Var. 5728	Var. 5785	Var. 5842	Var. 5899	Var. 5956	Var. 6013
	0,5-25	Var. 5672	Var. 5729	Var. 5786	Var. 5843	Var. 5900	Var. 5957	Var. 6014
	0,5-10	Var. 5673	Var. 5730	Var. 5787	Var. 5844	Var. 5901	Var. 5958	Var. 6015
	0,5-5	Var. 5674	Var. 5731	Var. 5788	Var. 5845	Var. 5902	Var. 5959	Var. 6016
	0,5-2,5	Var. 5675	Var. 5732	Var. 5789	Var. 5846	Var. 5903	Var. 5960	Var. 6017
	0,5-1	Var. 5676	Var. 5733	Var. 5790	Var. 5847	Var. 5904	Var. 5961	Var. 6018
	2,5-200	Var. 5677	Var. 5734	Var. 5791	Var. 5848	Var. 5905	Var. 5962	Var. 6019
	2,5-150	Var. 5678	Var. 5735	Var. 5792	Var. 5849	Var. 5906	Var. 5963	Var. 6020
	2,5-100	Var. 5679	Var. 5736	Var. 5793	Var. 5850	Var. 5907	Var. 5964	Var. 6021
	2,5-75	Var. 5680	Var. 5737	Var. 5794	Var. 5851	Var. 5908	Var. 5965	Var. 6022
	2,5-50	Var. 5681	Var. 5738	Var. 5795	Var. 5852	Var. 5909	Var. 5966	Var. 6023
	2,5-25	Var. 5682	Var. 5739	Var. 5796	Var. 5853	Var. 5910	Var. 5967	Var. 6024
	2,5-10	Var. 5683	Var. 5740	Var. 5797	Var. 5854	Var. 5911	Var. 5968	Var. 6025
	2,5-5	Var. 5684	Var. 5741	Var. 5798	Var. 5855	Var. 5912	Var. 5969	Var. 6026
	5-200	Var. 5685	Var. 5742	Var. 5799	Var. 5856	Var. 5913	Var. 5970	Var. 6027
	5-175	Var. 5686	Var. 5743	Var. 5800	Var. 5857	Var. 5914	Var. 5971	Var. 6028
	5-150	Var. 5687	Var. 5744	Var. 5801	Var. 5858	Var. 5915	Var. 5972	Var. 6029
	5-125	Var. 5688	Var. 5745	Var. 5802	Var. 5859	Var. 5916	Var. 5973	Var. 6030
	5-100	Var. 5689	Var. 5746	Var. 5803	Var. 5860	Var. 5917	Var. 5974	Var. 6031
	5-75	Var. 5690	Var. 5747	Var. 5804	Var. 5861	Var. 5918	Var. 5975	Var. 6032
	5-50	Var. 5691	Var. 5748	Var. 5805	Var. 5862	Var. 5919	Var. 5976	Var. 6033

	5-25	Var. 5692	Var. 5749	Var. 5806	Var. 5863	Var. 5920	Var. 5977	Var. 6034
	5-10	Var. 5693	Var. 5750	Var. 5807	Var. 5864	Var. 5921	Var. 5978	Var. 6035
	10-200	Var. 5694	Var. 5751	Var. 5808	Var. 5865	Var. 5922	Var. 5979	Var. 6036
	10-150	Var. 5695	Var. 5752	Var. 5809	Var. 5866	Var. 5923	Var. 5980	Var. 6037
	10-100	Var. 5696	Var. 5753	Var. 5810	Var. 5867	Var. 5924	Var. 5981	Var. 6038
	10-75	Var. 5697	Var. 5754	Var. 5811	Var. 5868	Var. 5925	Var. 5982	Var. 6039
	10-50	Var. 5698	Var. 5755	Var. 5812	Var. 5869	Var. 5926	Var. 5983	Var. 6040
	10-25	Var. 5699	Var. 5756	Var. 5813	Var. 5870	Var. 5927	Var. 5984	Var. 6041
	25-200	Var. 5700	Var. 5757	Var. 5814	Var. 5871	Var. 5928	Var. 5985	Var. 6042
	25-150	Var. 5701	Var. 5758	Var. 5815	Var. 5872	Var. 5929	Var. 5986	Var. 6043
	25-100	Var. 5702	Var. 5759	Var. 5816	Var. 5873	Var. 5930	Var. 5987	Var. 6044
	25-75	Var. 5703	Var. 5760	Var. 5817	Var. 5874	Var. 5931	Var. 5988	Var. 6045
	25-50	Var. 5704	Var. 5761	Var. 5818	Var. 5875	Var. 5932	Var. 5989	Var. 6046
	50-200	Var. 5705	Var. 5762	Var. 5819	Var. 5876	Var. 5933	Var. 5990	Var. 6047
	50-150	Var. 5706	Var. 5763	Var. 5820	Var. 5877	Var. 5934	Var. 5991	Var. 6048
	50-100	Var. 5707	Var. 5764	Var. 5821	Var. 5878	Var. 5935	Var. 5992	Var. 6049
	50-75	Var. 5708	Var. 5765	Var. 5822	Var. 5879	Var. 5936	Var. 5993	Var. 6050
	75-200	Var. 5709	Var. 5766	Var. 5823	Var. 5880	Var. 5937	Var. 5994	Var. 6051
	75-175	Var. 5710	Var. 5767	Var. 5824	Var. 5881	Var. 5938	Var. 5995	Var. 6052
	75-150	Var. 5711	Var. 5768	Var. 5825	Var. 5882	Var. 5939	Var. 5996	Var. 6053
	75-125	Var. 5712	Var. 5769	Var. 5826	Var. 5883	Var. 5940	Var. 5997	Var. 6054
	75-100	Var. 5713	Var. 5770	Var. 5827	Var. 5884	Var. 5941	Var. 5998	Var. 6055
	100-200	Var. 5714	Var. 5771	Var. 5828	Var. 5885	Var. 5942	Var. 5999	Var. 6056
	100-175	Var. 5715	Var. 5772	Var. 5829	Var. 5886	Var. 5943	Var. 6000	Var. 6057
	100-150	Var. 5716	Var. 5773	Var. 5830	Var. 5887	Var. 5944	Var. 6001	Var. 6058
	100-125	Var. 5717	Var. 5774	Var. 5831	Var. 5888	Var. 5945	Var. 6002	Var. 6059
	125-200	Var. 5718	Var. 5775	Var. 5832	Var. 5889	Var. 5946	Var. 6003	Var. 6060
	125-175	Var. 5719	Var. 5776	Var. 5833	Var. 5890	Var. 5947	Var. 6004	Var. 6061
	125-150	Var. 5720	Var. 5777	Var. 5834	Var. 5891	Var. 5948	Var. 6005	Var. 6062
	150-200	Var. 5721	Var. 5778	Var. 5835	Var. 5892	Var. 5949	Var. 6006	Var. 6063
	150-175	Var. 5722	Var. 5779	Var. 5836	Var. 5893	Var. 5950	Var. 6007	Var. 6064
	175-200	Var. 5723	Var. 5780	Var. 5837	Var. 5894	Var. 5951	Var. 6008	Var. 6065

Var. = Variación

Tabla 23. Realizaciones a modo de ejemplo para la combinación de dosificación de rVWF y aumento en la estabilidad de FVIII logrado, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF.

		Estabilidad aumentada (horas)						
		3-8 h	3-7 h	3-6 h	3-5 h	3-4 h	4-8 h	4-7 h
Dosificación (UI/kg de actividad de rVWF:RCO)	0,5-200	Var. 6066	Var. 6123	Var. 6180	Var. 6237	Var. 6294	Var. 6351	Var. 6408
	0,5-150	Var. 6067	Var. 6124	Var. 6181	Var. 6238	Var. 6295	Var. 6352	Var. 6409
	0,5-100	Var. 6068	Var. 6125	Var. 6182	Var. 6239	Var. 6296	Var. 6353	Var. 6410
	0,5-75	Var. 6069	Var. 6126	Var. 6183	Var. 6240	Var. 6297	Var. 6354	Var. 6411
	0,5-50	Var. 6070	Var. 6127	Var. 6184	Var. 6241	Var. 6298	Var. 6355	Var. 6412
	0,5-25	Var. 6071	Var. 6128	Var. 6185	Var. 6242	Var. 6299	Var. 6356	Var. 6413
	0,5-10	Var. 6072	Var. 6129	Var. 6186	Var. 6243	Var. 6300	Var. 6357	Var. 6414
	0,5-5	Var. 6073	Var. 6130	Var. 6187	Var. 6244	Var. 6301	Var. 6358	Var. 6415

	0,5-2,5	Var. 6074	Var. 6131	Var. 6188	Var. 6245	Var. 6302	Var. 6359	Var. 6416
	0,5-1	Var. 6075	Var. 6132	Var. 6189	Var. 6246	Var. 6303	Var. 6360	Var. 6417
	2,5-200	Var. 6076	Var. 6133	Var. 6190	Var. 6247	Var. 6304	Var. 6361	Var. 6418
	2,5-150	Var. 6077	Var. 6134	Var. 6191	Var. 6248	Var. 6305	Var. 6362	Var. 6419
	2,5-100	Var. 6078	Var. 6135	Var. 6192	Var. 6249	Var. 6306	Var. 6363	Var. 6420
	2,5-75	Var. 6079	Var. 6136	Var. 6193	Var. 6250	Var. 6307	Var. 6364	Var. 6421
	2,5-50	Var. 6080	Var. 6137	Var. 6194	Var. 6251	Var. 6308	Var. 6365	Var. 6422
	2,5-25	Var. 6081	Var. 6138	Var. 6195	Var. 6252	Var. 6309	Var. 6366	Var. 6423
	2,5-10	Var. 6082	Var. 6139	Var. 6196	Var. 6253	Var. 6310	Var. 6367	Var. 6424
	2,5-5	Var. 6083	Var. 6140	Var. 6197	Var. 6254	Var. 6311	Var. 6368	Var. 6425
	5-200	Var. 6084	Var. 6141	Var. 6198	Var. 6255	Var. 6312	Var. 6369	Var. 6426
	5-175	Var. 6085	Var. 6142	Var. 6199	Var. 6256	Var. 6313	Var. 6370	Var. 6427
	5-150	Var. 6086	Var. 6143	Var. 6200	Var. 6257	Var. 6314	Var. 6371	Var. 6428
	5-125	Var. 6087	Var. 6144	Var. 6201	Var. 6258	Var. 6315	Var. 6372	Var. 6429
	5-100	Var. 6088	Var. 6145	Var. 6202	Var. 6259	Var. 6316	Var. 6373	Var. 6430
	5-75	Var. 6089	Var. 6146	Var. 6203	Var. 6260	Var. 6317	Var. 6374	Var. 6431
	5-50	Var. 6090	Var. 6147	Var. 6204	Var. 6261	Var. 6318	Var. 6375	Var. 6432
	5-25	Var. 6091	Var. 6148	Var. 6205	Var. 6262	Var. 6319	Var. 6376	Var. 6433
	5-10	Var. 6092	Var. 6149	Var. 6206	Var. 6263	Var. 6320	Var. 6377	Var. 6434
	10-200	Var. 6093	Var. 6150	Var. 6207	Var. 6264	Var. 6321	Var. 6378	Var. 6435
	10-150	Var. 6094	Var. 6151	Var. 6208	Var. 6265	Var. 6322	Var. 6379	Var. 6436
	10-100	Var. 6095	Var. 6152	Var. 6209	Var. 6266	Var. 6323	Var. 6380	Var. 6437
	10-75	Var. 6096	Var. 6153	Var. 6210	Var. 6267	Var. 6324	Var. 6381	Var. 6438
	10-50	Var. 6097	Var. 6154	Var. 6211	Var. 6268	Var. 6325	Var. 6382	Var. 6439
	10-25	Var. 6098	Var. 6155	Var. 6212	Var. 6269	Var. 6326	Var. 6383	Var. 6440
	25-200	Var. 6099	Var. 6156	Var. 6213	Var. 6270	Var. 6327	Var. 6384	Var. 6441
	25-150	Var. 6100	Var. 6157	Var. 6214	Var. 6271	Var. 6328	Var. 6385	Var. 6442
	25-100	Var. 6101	Var. 6158	Var. 6215	Var. 6272	Var. 6329	Var. 6386	Var. 6443
	25-75	Var. 6102	Var. 6159	Var. 6216	Var. 6273	Var. 6330	Var. 6387	Var. 6444
	25-50	Var. 6103	Var. 6160	Var. 6217	Var. 6274	Var. 6331	Var. 6388	Var. 6445
	50-200	Var. 6104	Var. 6161	Var. 6218	Var. 6275	Var. 6332	Var. 6389	Var. 6446
	50-150	Var. 6105	Var. 6162	Var. 6219	Var. 6276	Var. 6333	Var. 6390	Var. 6447
	50-100	Var. 6106	Var. 6163	Var. 6220	Var. 6277	Var. 6334	Var. 6391	Var. 6448
	50-75	Var. 6107	Var. 6164	Var. 6221	Var. 6278	Var. 6335	Var. 6392	Var. 6449
	75-200	Var. 6108	Var. 6165	Var. 6222	Var. 6279	Var. 6336	Var. 6393	Var. 6450
	75-175	Var. 6109	Var. 6166	Var. 6223	Var. 6280	Var. 6337	Var. 6394	Var. 6451
	75-150	Var. 6110	Var. 6167	Var. 6224	Var. 6281	Var. 6338	Var. 6395	Var. 6452
	75-125	Var. 6111	Var. 6168	Var. 6225	Var. 6282	Var. 6339	Var. 6396	Var. 6453
	75-100	Var. 6112	Var. 6169	Var. 6226	Var. 6283	Var. 6340	Var. 6397	Var. 6454
	100-200	Var. 6113	Var. 6170	Var. 6227	Var. 6284	Var. 6341	Var. 6398	Var. 6455
	100-175	Var. 6114	Var. 6171	Var. 6228	Var. 6285	Var. 6342	Var. 6399	Var. 6456
	100-150	Var. 6115	Var. 6172	Var. 6229	Var. 6286	Var. 6343	Var. 6400	Var. 6457
	100-125	Var. 6116	Var. 6173	Var. 6230	Var. 6287	Var. 6344	Var. 6401	Var. 6458
	125-200	Var. 6117	Var. 6174	Var. 6231	Var. 6288	Var. 6345	Var. 6402	Var. 6459
	125-175	Var. 6118	Var. 6175	Var. 6232	Var. 6289	Var. 6346	Var. 6403	Var. 6460
	125-150	Var. 6119	Var. 6176	Var. 6233	Var. 6290	Var. 6347	Var. 6404	Var. 6461
	150-200	Var. 6120	Var. 6177	Var. 6234	Var. 6291	Var. 6348	Var. 6405	Var. 6462
	150-200	Var. 6121	Var. 6178	Var. 6235	Var. 6292	Var. 6349	Var. 6406	Var. 6463

	~~175-200~~	Var. 6122	Var. 6179	Var. 6236	Var. 6293	Var. 6350	Var. 6407	Var. 6464
--	--------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------

Var. = Variación

Tabla 24. Realizaciones a modo de ejemplo para la combinación de dosificación de rVWF y aumento en la estabilidad de FVIII logrado, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF.

		Estabilidad aumentada (horas)						
		4-6 h.	4-8 h.	5-8 h.	5-7 h.	5-6 h.	6-8 h.	6-7 h.
Dosificación (UI/kg de actividad de rVWF:RCo)	0.5-200	Var. 6465	Var. 6522	Var. 6579	Var. 6636	Var. 6693	Var. 6750	Var. 6807
	0.5-150	Var. 6466	Var. 6523	Var. 6580	Var. 6637	Var. 6694	Var. 6751	Var. 6808
	0.5-100	Var. 6467	Var. 6524	Var. 6581	Var. 6638	Var. 6695	Var. 6752	Var. 6809
	0.5-75	Var. 6468	Var. 6525	Var. 6582	Var. 6639	Var. 6696	Var. 6753	Var. 6810
	0.5-50	Var. 6469	Var. 6526	Var. 6583	Var. 6640	Var. 6697	Var. 6754	Var. 6811
	0.5-25	Var. 6470	Var. 6527	Var. 6584	Var. 6641	Var. 6698	Var. 6755	Var. 6812
	0.5-10	Var. 6471	Var. 6528	Var. 6585	Var. 6642	Var. 6699	Var. 6756	Var. 6813
	0.5-5	Var. 6472	Var. 6529	Var. 6586	Var. 6643	Var. 6700	Var. 6757	Var. 6814
	0.5-2.5	Var. 6473	Var. 6530	Var. 6587	Var. 6644	Var. 6701	Var. 6758	Var. 6815
	0.5-1	Var. 6474	Var. 6531	Var. 6588	Var. 6645	Var. 6702	Var. 6759	Var. 6816
	2.5-200	Var. 6475	Var. 6532	Var. 6589	Var. 6646	Var. 6703	Var. 6760	Var. 6817
	2.5-150	Var. 6476	Var. 6533	Var. 6590	Var. 6647	Var. 6704	Var. 6761	Var. 6818
	2.5-100	Var. 6477	Var. 6534	Var. 6591	Var. 6648	Var. 6705	Var. 6762	Var. 6819
	2.5-75	Var. 6478	Var. 6535	Var. 6592	Var. 6649	Var. 6706	Var. 6763	Var. 6820
	2.5-50	Var. 6479	Var. 6536	Var. 6593	Var. 6650	Var. 6707	Var. 6764	Var. 6821
	2.5-25	Var. 6480	Var. 6537	Var. 6594	Var. 6651	Var. 6708	Var. 6765	Var. 6822
	2.5-10	Var. 6481	Var. 6538	Var. 6595	Var. 6652	Var. 6709	Var. 6766	Var. 6823
	2.5-5	Var. 6482	Var. 6539	Var. 6596	Var. 6653	Var. 6710	Var. 6767	Var. 6824
	5-200	Var. 6483	Var. 6540	Var. 6597	Var. 6654	Var. 6711	Var. 6768	Var. 6825
	5-175	Var. 6484	Var. 6541	Var. 6598	Var. 6655	Var. 6712	Var. 6769	Var. 6826
	5-150	Var. 6485	Var. 6542	Var. 6599	Var. 6656	Var. 6713	Var. 6770	Var. 6827
	5-125	Var. 6486	Var. 6543	Var. 6600	Var. 6657	Var. 6714	Var. 6771	Var. 6828
	5-100	Var. 6487	Var. 6544	Var. 6601	Var. 6658	Var. 6715	Var. 6772	Var. 6829
	5-75	Var. 6488	Var. 6545	Var. 6602	Var. 6659	Var. 6716	Var. 6773	Var. 6830
	5-50	Var. 6489	Var. 6546	Var. 6603	Var. 6660	Var. 6717	Var. 6774	Var. 6831
	5-25	Var. 6490	Var. 6547	Var. 6604	Var. 6661	Var. 6718	Var. 6775	Var. 6832
	5-10	Var. 6491	Var. 6548	Var. 6605	Var. 6662	Var. 6719	Var. 6776	Var. 6833
	10-200	Var. 6492	Var. 6549	Var. 6606	Var. 6663	Var. 6720	Var. 6777	Var. 6834
	10-150	Var. 6493	Var. 6550	Var. 6607	Var. 6664	Var. 6721	Var. 6778	Var. 6835
	10-100	Var. 6494	Var. 6551	Var. 6608	Var. 6665	Var. 6722	Var. 6779	Var. 6836
	10-75	Var. 6495	Var. 6552	Var. 6609	Var. 6666	Var. 6723	Var. 6780	Var. 6837
	10-50	Var. 6496	Var. 6553	Var. 6610	Var. 6667	Var. 6724	Var. 6781	Var. 6838
	10-25	Var. 6497	Var. 6554	Var. 6611	Var. 6668	Var. 6725	Var. 6782	Var. 6839
	25-200	Var. 6498	Var. 6555	Var. 6612	Var. 6669	Var. 6726	Var. 6783	Var. 6840
	25-150	Var. 6499	Var. 6556	Var. 6613	Var. 6670	Var. 6727	Var. 6784	Var. 6841
	25-100	Var. 6500	Var. 6557	Var. 6614	Var. 6671	Var. 6728	Var. 6785	Var. 6842
	25-75	Var. 6501	Var. 6558	Var. 6615	Var. 6672	Var. 6729	Var. 6786	Var. 6843
	25-50	Var. 6502	Var. 6559	Var. 6616	Var. 6673	Var. 6730	Var. 6787	Var. 6844
	50-200	Var. 6503	Var. 6560	Var. 6617	Var. 6674	Var. 6731	Var. 6788	Var. 6845

	50-150	Var. 6504	Var. 6561	Var. 6618	Var. 6675	Var. 6732	Var. 6789	Var. 6846
	50-100	Var. 6505	Var. 6562	Var. 6619	Var. 6676	Var. 6733	Var. 6790	Var. 6847
	50-75	Var. 6506	Var. 6563	Var. 6620	Var. 6677	Var. 6734	Var. 6791	Var. 6848
	75-200	Var. 6507	Var. 6564	Var. 6621	Var. 6678	Var. 6735	Var. 6792	Var. 6849
	75-175	Var. 6508	Var. 6565	Var. 6622	Var. 6679	Var. 6736	Var. 6793	Var. 6850
	75-150	Var. 6509	Var. 6566	Var. 6623	Var. 6680	Var. 6737	Var. 6794	Var. 6851
	75-125	Var. 6510	Var. 6567	Var. 6624	Var. 6681	Var. 6738	Var. 6795	Var. 6852
	75-100	Var. 6511	Var. 6568	Var. 6625	Var. 6682	Var. 6739	Var. 6796	Var. 6853
	100-200	Var. 6512	Var. 6569	Var. 6626	Var. 6683	Var. 6740	Var. 6797	Var. 6854
	100-175	Var. 6513	Var. 6570	Var. 6627	Var. 6684	Var. 6741	Var. 6798	Var. 6855
	100-150	Var. 6514	Var. 6571	Var. 6628	Var. 6685	Var. 6742	Var. 6799	Var. 6856
	100-125	Var. 6515	Var. 6572	Var. 6629	Var. 6686	Var. 6743	Var. 6800	Var. 6857
	125-200	Var. 6516	Var. 6573	Var. 6630	Var. 6687	Var. 6744	Var. 6801	Var. 6858
	125-175	Var. 6517	Var. 6574	Var. 6631	Var. 6688	Var. 6745	Var. 6802	Var. 6859
	125-150	Var. 6518	Var. 6575	Var. 6632	Var. 6689	Var. 6746	Var. 6803	Var. 6860
	150-200	Var. 6519	Var. 6576	Var. 6633	Var. 6690	Var. 6747	Var. 6804	Var. 6861
	150-175	Var. 6520	Var. 6577	Var. 6634	Var. 6691	Var. 6748	Var. 6805	Var. 6862
	175-200	Var. 6521	Var. 6578	Var. 6635	Var. 6692	Var. 6749	Var. 6806	Var. 6863

Var. = Variación

Tabla 25. Realizaciones a modo de ejemplo para la combinación de dosificación de rVWF y aumento en la estabilidad de FVIII logrado, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF.

		Estabilidad aumentada (horas/porcentaje)						
		7-8 h	al menos el 10%	al menos el 20%	al menos el 30%	al menos el 40%	al menos el 50%	10-50%
Dosificación (UI/kg de actividad de rVWF:RCo)	0.5-200	Var. 6864	Var. 6921	Var. 6978	Var. 7035	Var. 7092	Var. 7149	Var. 7206
	0.5-150	Var. 6865	Var. 6922	Var. 6979	Var. 7036	Var. 7093	Var. 7150	Var. 7207
	0.5-100	Var. 6866	Var. 6923	Var. 6980	Var. 7037	Var. 7094	Var. 7151	Var. 7208
	0.5-75	Var. 6867	Var. 6924	Var. 6981	Var. 7038	Var. 7095	Var. 7152	Var. 7209
	0.5-50	Var. 6868	Var. 6925	Var. 6982	Var. 7039	Var. 7096	Var. 7153	Var. 7210
	0.5-25	Var. 6869	Var. 6926	Var. 6983	Var. 7040	Var. 7097	Var. 7154	Var. 7211
	0.5-10	Var. 6870	Var. 6927	Var. 6984	Var. 7041	Var. 7098	Var. 7155	Var. 7212
	0.5-5	Var. 6871	Var. 6928	Var. 6985	Var. 7042	Var. 7099	Var. 7156	Var. 7213
	0.5-2.5	Var. 6872	Var. 6929	Var. 6986	Var. 7043	Var. 7100	Var. 7157	Var. 7214
	0.5-1	Var. 6873	Var. 6930	Var. 6987	Var. 7044	Var. 7101	Var. 7158	Var. 7215
	2.5-200	Var. 6874	Var. 6931	Var. 6988	Var. 7045	Var. 7102	Var. 7159	Var. 7216
	2.5-150	Var. 6875	Var. 6932	Var. 6989	Var. 7046	Var. 7103	Var. 7160	Var. 7217
	2.5-100	Var. 6876	Var. 6933	Var. 6990	Var. 7047	Var. 7104	Var. 7161	Var. 7218
	2.5-75	Var. 6877	Var. 6934	Var. 6991	Var. 7048	Var. 7105	Var. 7162	Var. 7219
	2.5-50	Var. 6878	Var. 6935	Var. 6992	Var. 7049	Var. 7106	Var. 7163	Var. 7220
	2.5-25	Var. 6879	Var. 6936	Var. 6993	Var. 7050	Var. 7107	Var. 7164	Var. 7221
	2.5-10	Var. 6880	Var. 6937	Var. 6994	Var. 7051	Var. 7108	Var. 7165	Var. 7222
	2.5-5	Var. 6881	Var. 6938	Var. 6995	Var. 7052	Var. 7109	Var. 7166	Var. 7223
	5-200	Var. 6882	Var. 6939	Var. 6996	Var. 7053	Var. 7110	Var. 7167	Var. 7224
	5-175	Var. 6883	Var. 6940	Var. 6997	Var. 7054	Var. 7111	Var. 7168	Var. 7225
	5-150	Var. 6884	Var. 6941	Var. 6998	Var. 7055	Var. 7112	Var. 7169	Var. 7226
	5-125	Var. 6885	Var. 6942	Var. 6999	Var. 7056	Var. 7113	Var. 7170	Var. 7227

	5-100	Var. 6886	Var. 6943	Var. 7000	Var. 7057	Var. 7114	Var. 7171	Var. 7228
	5-75	Var. 6887	Var. 6944	Var. 7001	Var. 7058	Var. 7115	Var. 7172	Var. 7229
	5-50	Var. 6888	Var. 6945	Var. 7002	Var. 7059	Var. 7116	Var. 7173	Var. 7230
	5-25	Var. 6889	Var. 6946	Var. 7003	Var. 7060	Var. 7117	Var. 7174	Var. 7231
	5-10	Var. 6890	Var. 6947	Var. 7004	Var. 7061	Var. 7118	Var. 7175	Var. 7232
	10-200	Var. 6891	Var. 6948	Var. 7005	Var. 7062	Var. 7119	Var. 7176	Var. 7233
	10-150	Var. 6892	Var. 6949	Var. 7006	Var. 7063	Var. 7120	Var. 7177	Var. 7234
	10-100	Var. 6893	Var. 6950	Var. 7007	Var. 7064	Var. 7121	Var. 7178	Var. 7235
	10-75	Var. 6894	Var. 6951	Var. 7008	Var. 7065	Var. 7122	Var. 7179	Var. 7236
	10-50	Var. 6895	Var. 6952	Var. 7009	Var. 7066	Var. 7123	Var. 7180	Var. 7237
	10-25	Var. 6896	Var. 6953	Var. 7010	Var. 7067	Var. 7124	Var. 7181	Var. 7238
	25-200	Var. 6897	Var. 6954	Var. 7011	Var. 7068	Var. 7125	Var. 7182	Var. 7239
	25-150	Var. 6898	Var. 6955	Var. 7012	Var. 7069	Var. 7126	Var. 7183	Var. 7240
	25-100	Var. 6899	Var. 6956	Var. 7013	Var. 7070	Var. 7127	Var. 7184	Var. 7241
	25-75	Var. 6900	Var. 6957	Var. 7014	Var. 7071	Var. 7128	Var. 7185	Var. 7242
	25-50	Var. 6901	Var. 6958	Var. 7015	Var. 7072	Var. 7129	Var. 7186	Var. 7243
	50-200	Var. 6902	Var. 6959	Var. 7016	Var. 7073	Var. 7130	Var. 7187	Var. 7244
	50-150	Var. 6903	Var. 6960	Var. 7017	Var. 7074	Var. 7131	Var. 7188	Var. 7245
	50-100	Var. 6904	Var. 6961	Var. 7018	Var. 7075	Var. 7132	Var. 7189	Var. 7246
	50-75	Var. 6905	Var. 6962	Var. 7019	Var. 7076	Var. 7133	Var. 7190	Var. 7247
	75-200	Var. 6906	Var. 6963	Var. 7020	Var. 7077	Var. 7134	Var. 7191	Var. 7248
	75-175	Var. 6907	Var. 6964	Var. 7021	Var. 7078	Var. 7135	Var. 7192	Var. 7249
	75-150	Var. 6908	Var. 6965	Var. 7022	Var. 7079	Var. 7136	Var. 7193	Var. 7250
	75-125	Var. 6909	Var. 6966	Var. 7023	Var. 7080	Var. 7137	Var. 7194	Var. 7251
	75-100	Var. 6910	Var. 6967	Var. 7024	Var. 7081	Var. 7138	Var. 7195	Var. 7252
	100-200	Var. 6911	Var. 6968	Var. 7025	Var. 7082	Var. 7139	Var. 7196	Var. 7253
	100-175	Var. 6912	Var. 6969	Var. 7026	Var. 7083	Var. 7140	Var. 7197	Var. 7254
	100-150	Var. 6913	Var. 6970	Var. 7027	Var. 7084	Var. 7141	Var. 7198	Var. 7255
	100-125	Var. 6914	Var. 6971	Var. 7028	Var. 7085	Var. 7142	Var. 7199	Var. 7256
	125-200	Var. 6915	Var. 6972	Var. 7029	Var. 7086	Var. 7143	Var. 7200	Var. 7257
	125-175	Var. 6916	Var. 6973	Var. 7030	Var. 7087	Var. 7144	Var. 7201	Var. 7258
	125-150	Var. 6917	Var. 6974	Var. 7031	Var. 7088	Var. 7145	Var. 7202	Var. 7259
	150-200	Var. 6918	Var. 6975	Var. 7032	Var. 7089	Var. 7146	Var. 7203	Var. 7260
	150-200	Var. 6919	Var. 6976	Var. 7033	Var. 7090	Var. 7147	Var. 7204	Var. 7261
	175-200	Var. 6920	Var. 6977	Var. 7034	Var. 7091	Var. 7148	Var. 7205	Var. 7262

Var. = Variación

Tabla 26. Realizaciones a modo de ejemplo para la combinación de dosificación de rVWF y aumento en la estabilidad de FVIII logrado, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF.

		Estabilidad aumentada (porcentaje)						
		10-40%	10-30%	10-20%	15-50%	15-40%	15-30%	15-20%
Dosificación (UI/kg)	0.5-200	Var. 7263	Var. 7320	Var. 7377	Var. 7434	Var. 7491	Var. 7548	Var. 7605
	0.5-150	Var. 7264	Var. 7321	Var. 7378	Var. 7435	Var. 7492	Var. 7549	Var. 7606
	0.5-100	Var. 7265	Var. 7322	Var. 7379	Var. 7436	Var. 7493	Var. 7550	Var. 7607
	0.5-75	Var. 7266	Var. 7323	Var. 7380	Var. 7437	Var. 7494	Var. 7551	Var. 7608
	0.5-50	Var. 7267	Var. 7324	Var. 7381	Var. 7438	Var. 7495	Var. 7552	Var. 7609

	0.5-25	Var. 7268	Var. 7325	Var. 7382	Var. 7439	Var. 7496	Var. 7553	Var. 7610
	0.5-10	Var. 7269	Var. 7326	Var. 7383	Var. 7440	Var. 7497	Var. 7554	Var. 7611
	0.5-5	Var. 7270	Var. 7327	Var. 7384	Var. 7441	Var. 7498	Var. 7555	Var. 7612
	0.5-2.5	Var. 7271	Var. 7328	Var. 7385	Var. 7442	Var. 7499	Var. 7556	Var. 7613
	0.5-1	Var. 7272	Var. 7329	Var. 7386	Var. 7443	Var. 7500	Var. 7557	Var. 7614
	2.5-200	Var. 7273	Var. 7330	Var. 7387	Var. 7444	Var. 7501	Var. 7558	Var. 7615
	2.5-150	Var. 7274	Var. 7331	Var. 7388	Var. 7445	Var. 7502	Var. 7559	Var. 7616
	2.5-100	Var. 7275	Var. 7332	Var. 7389	Var. 7446	Var. 7503	Var. 7560	Var. 7617
	2.5-75	Var. 7276	Var. 7333	Var. 7390	Var. 7447	Var. 7504	Var. 7561	Var. 7618
	2.5-50	Var. 7277	Var. 7334	Var. 7391	Var. 7448	Var. 7505	Var. 7562	Var. 7619
	2.5-25	Var. 7278	Var. 7335	Var. 7392	Var. 7449	Var. 7506	Var. 7563	Var. 7620
	2.5-10	Var. 7279	Var. 7336	Var. 7393	Var. 7450	Var. 7507	Var. 7564	Var. 7621
	2.5-5	Var. 7280	Var. 7337	Var. 7394	Var. 7451	Var. 7508	Var. 7565	Var. 7622
	5-200	Var. 7281	Var. 7338	Var. 7395	Var. 7452	Var. 7509	Var. 7566	Var. 7623
	5-175	Var. 7282	Var. 7339	Var. 7396	Var. 7453	Var. 7510	Var. 7567	Var. 7624
	5-150	Var. 7283	Var. 7340	Var. 7397	Var. 7454	Var. 7511	Var. 7568	Var. 7625
	5-125	Var. 7284	Var. 7341	Var. 7398	Var. 7455	Var. 7512	Var. 7569	Var. 7626
	5-100	Var. 7285	Var. 7342	Var. 7399	Var. 7456	Var. 7513	Var. 7570	Var. 7627
	5-75	Var. 7286	Var. 7343	Var. 7400	Var. 7457	Var. 7514	Var. 7571	Var. 7628
	5-50	Var. 7287	Var. 7344	Var. 7401	Var. 7458	Var. 7515	Var. 7572	Var. 7629
	5-25	Var. 7288	Var. 7345	Var. 7402	Var. 7459	Var. 7516	Var. 7573	Var. 7630
	5-10	Var. 7289	Var. 7346	Var. 7403	Var. 7460	Var. 7517	Var. 7574	Var. 7631
	10-200	Var. 7290	Var. 7347	Var. 7404	Var. 7461	Var. 7518	Var. 7575	Var. 7632
	10-150	Var. 7291	Var. 7348	Var. 7405	Var. 7462	Var. 7519	Var. 7576	Var. 7633
	10-100	Var. 7292	Var. 7349	Var. 7406	Var. 7463	Var. 7520	Var. 7577	Var. 7634
	10-75	Var. 7293	Var. 7350	Var. 7407	Var. 7464	Var. 7521	Var. 7578	Var. 7635
	10-50	Var. 7294	Var. 7351	Var. 7408	Var. 7465	Var. 7522	Var. 7579	Var. 7636
	10-25	Var. 7295	Var. 7352	Var. 7409	Var. 7466	Var. 7523	Var. 7580	Var. 7637
	25-200	Var. 7296	Var. 7353	Var. 7410	Var. 7467	Var. 7524	Var. 7581	Var. 7638
	25-150	Var. 7297	Var. 7354	Var. 7411	Var. 7468	Var. 7525	Var. 7582	Var. 7639
	25-100	Var. 7298	Var. 7355	Var. 7412	Var. 7469	Var. 7526	Var. 7583	Var. 7640
	25-75	Var. 7299	Var. 7356	Var. 7413	Var. 7470	Var. 7527	Var. 7584	Var. 7641
	25-50	Var. 7300	Var. 7357	Var. 7414	Var. 7471	Var. 7528	Var. 7585	Var. 7642
	50-200	Var. 7301	Var. 7358	Var. 7415	Var. 7472	Var. 7529	Var. 7586	Var. 7643
	50-150	Var. 7302	Var. 7359	Var. 7416	Var. 7473	Var. 7530	Var. 7587	Var. 7644
	50-100	Var. 7303	Var. 7360	Var. 7417	Var. 7474	Var. 7531	Var. 7588	Var. 7645
	50-75	Var. 7304	Var. 7361	Var. 7418	Var. 7475	Var. 7532	Var. 7589	Var. 7646
	75-200	Var. 7305	Var. 7362	Var. 7419	Var. 7476	Var. 7533	Var. 7590	Var. 7647
	75-175	Var. 7306	Var. 7363	Var. 7420	Var. 7477	Var. 7534	Var. 7591	Var. 7648
	75-150	Var. 7307	Var. 7364	Var. 7421	Var. 7478	Var. 7535	Var. 7592	Var. 7649
	75-125	Var. 7308	Var. 7365	Var. 7422	Var. 7479	Var. 7536	Var. 7593	Var. 7650
	75-100	Var. 7309	Var. 7366	Var. 7423	Var. 7480	Var. 7537	Var. 7594	Var. 7651
	100-200	Var. 7310	Var. 7367	Var. 7424	Var. 7481	Var. 7538	Var. 7595	Var. 7652
	100-175	Var. 7311	Var. 7368	Var. 7425	Var. 7482	Var. 7539	Var. 7596	Var. 7653
	100-150	Var. 7312	Var. 7369	Var. 7426	Var. 7483	Var. 7540	Var. 7597	Var. 7654
	100-125	Var. 7313	Var. 7370	Var. 7427	Var. 7484	Var. 7541	Var. 7598	Var. 7655
	125-200	Var. 7314	Var. 7371	Var. 7428	Var. 7485	Var. 7542	Var. 7599	Var. 7656
	125-175	Var. 7315	Var. 7372	Var. 7429	Var. 7486	Var. 7543	Var. 7600	Var. 7657

ES 2 976 169 T3

	125-150	Var. 7316	Var. 7373	Var. 7430	Var. 7487	Var. 7544	Var. 7601	Var. 7658
	150-200	Var. 7317	Var. 7374	Var. 7431	Var. 7488	Var. 7545	Var. 7602	Var. 7659
	150-200	Var. 7318	Var. 7375	Var. 7432	Var. 7489	Var. 7546	Var. 7603	Var. 7660
	175-200	Var. 7319	Var. 7376	Var. 7433	Var. 7490	Var. 7547	Var. 7604	Var. 7661

Var. = Variación

Tabla 27. Realizaciones a modo de ejemplo para la combinación de dosificación de rVWF y aumento en la estabilidad de FVIII logrado, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF.

		Estabilidad aumentada (porcentaje)					
		20-50%	20-40%	20-30%	30-50%	30-40%	40-50%
Dosificación (UI/kg de actividad de rVWF:RCo)	0.5-200	Var. 7662	Var. 7719	Var. 7776	Var. 7833	Var. 7890	Var. 7947
	0.5-150	Var. 7663	Var. 7720	Var. 7777	Var. 7834	Var. 7891	Var. 7948
	0.5-100	Var. 7664	Var. 7721	Var. 7778	Var. 7835	Var. 7892	Var. 7949
	0.5-75	Var. 7665	Var. 7722	Var. 7779	Var. 7836	Var. 7893	Var. 7950
	0.5-50	Var. 7666	Var. 7723	Var. 7780	Var. 7837	Var. 7894	Var. 7951
	0.5-25	Var. 7667	Var. 7724	Var. 7781	Var. 7838	Var. 7895	Var. 7952
	0.5-10	Var. 7668	Var. 7725	Var. 7782	Var. 7839	Var. 7896	Var. 7953
	0.5-5	Var. 7669	Var. 7726	Var. 7783	Var. 7840	Var. 7897	Var. 7954
	0.5-2.5	Var. 7670	Var. 7727	Var. 7784	Var. 7841	Var. 7898	Var. 7955
	0.5-1	Var. 7671	Var. 7728	Var. 7785	Var. 7842	Var. 7899	Var. 7956
	2.5-200	Var. 7672	Var. 7729	Var. 7786	Var. 7843	Var. 7900	Var. 7957
	2.5-150	Var. 7673	Var. 7730	Var. 7787	Var. 7844	Var. 7901	Var. 7958
	2.5-100	Var. 7674	Var. 7731	Var. 7788	Var. 7845	Var. 7902	Var. 7959
	2.5-75	Var. 7675	Var. 7732	Var. 7789	Var. 7846	Var. 7903	Var. 7960
	2.5-50	Var. 7676	Var. 7733	Var. 7790	Var. 7847	Var. 7904	Var. 7961
	2.5-25	Var. 7677	Var. 7734	Var. 7791	Var. 7848	Var. 7905	Var. 7962
	2.5-10	Var. 7678	Var. 7735	Var. 7792	Var. 7849	Var. 7906	Var. 7963
	2.5-5	Var. 7679	Var. 7736	Var. 7793	Var. 7850	Var. 7907	Var. 7964
	5-200	Var. 7680	Var. 7737	Var. 7794	Var. 7851	Var. 7908	Var. 7965
	5-175	Var. 7681	Var. 7738	Var. 7795	Var. 7852	Var. 7909	Var. 7966
	5-150	Var. 7682	Var. 7739	Var. 7796	Var. 7853	Var. 7910	Var. 7967
	5-125	Var. 7683	Var. 7740	Var. 7797	Var. 7854	Var. 7911	Var. 7968
	5-100	Var. 7684	Var. 7741	Var. 7798	Var. 7855	Var. 7912	Var. 7969
	5-75	Var. 7685	Var. 7742	Var. 7799	Var. 7856	Var. 7913	Var. 7970
	5-50	Var. 7686	Var. 7743	Var. 7800	Var. 7857	Var. 7914	Var. 7971
	5-25	Var. 7687	Var. 7744	Var. 7801	Var. 7858	Var. 7915	Var. 7972
	5-10	Var. 7688	Var. 7745	Var. 7802	Var. 7859	Var. 7916	Var. 7973
	10-200	Var. 7689	Var. 7746	Var. 7803	Var. 7860	Var. 7917	Var. 7974
	10-150	Var. 7690	Var. 7747	Var. 7804	Var. 7861	Var. 7918	Var. 7975
	10-100	Var. 7691	Var. 7748	Var. 7805	Var. 7862	Var. 7919	Var. 7976
	10-75	Var. 7692	Var. 7749	Var. 7806	Var. 7863	Var. 7920	Var. 7977
	10-50	Var. 7693	Var. 7750	Var. 7807	Var. 7864	Var. 7921	Var. 7978
	10-25	Var. 7694	Var. 7751	Var. 7808	Var. 7865	Var. 7922	Var. 7979
	25-200	Var. 7695	Var. 7752	Var. 7809	Var. 7866	Var. 7923	Var. 7980
	25-150	Var. 7696	Var. 7753	Var. 7810	Var. 7867	Var. 7924	Var. 7981
	25-100	Var. 7697	Var. 7754	Var. 7811	Var. 7868	Var. 7925	Var. 7982

	25-75	Var. 7698	Var. 7755	Var. 7812	Var. 7869	Var. 7926	Var. 7983
	25-50	Var. 7699	Var. 7756	Var. 7813	Var. 7870	Var. 7927	Var. 7984
	50-200	Var. 7700	Var. 7757	Var. 7814	Var. 7871	Var. 7928	Var. 7985
	50-150	Var. 7701	Var. 7758	Var. 7815	Var. 7872	Var. 7929	Var. 7986
	50-100	Var. 7702	Var. 7759	Var. 7816	Var. 7873	Var. 7930	Var. 7987
	50-75	Var. 7703	Var. 7760	Var. 7817	Var. 7874	Var. 7931	Var. 7988
	75-200	Var. 7704	Var. 7761	Var. 7818	Var. 7875	Var. 7932	Var. 7989
	75-175	Var. 7705	Var. 7762	Var. 7819	Var. 7876	Var. 7933	Var. 7990
	75-150	Var. 7706	Var. 7763	Var. 7820	Var. 7877	Var. 7934	Var. 7991
	75-125	Var. 7707	Var. 7764	Var. 7821	Var. 7878	Var. 7935	Var. 7992
	75-100	Var. 7708	Var. 7765	Var. 7822	Var. 7879	Var. 7936	Var. 7993
	100-200	Var. 7709	Var. 7766	Var. 7823	Var. 7880	Var. 7937	Var. 7994
	100-175	Var. 7710	Var. 7767	Var. 7824	Var. 7881	Var. 7938	Var. 7995
	100-150	Var. 7711	Var. 7768	Var. 7825	Var. 7882	Var. 7939	Var. 7996
	100-125	Var. 7712	Var. 7769	Var. 7826	Var. 7883	Var. 7940	Var. 7997
	125-200	Var. 7713	Var. 7770	Var. 7827	Var. 7884	Var. 7941	Var. 7998
	125-175	Var. 7714	Var. 7771	Var. 7828	Var. 7885	Var. 7942	Var. 7999
	125-150	Var. 7715	Var. 7772	Var. 7829	Var. 7886	Var. 7943	Var. 8000
	150-200	Var. 7716	Var. 7773	Var. 7830	Var. 7887	Var. 7944	Var. 8001
	150-200	Var. 7717	Var. 7774	Var. 7831	Var. 7888	Var. 7945	Var. 8002
	175-200	Var. 7718	Var. 7775	Var. 7832	Var. 7889	Var. 7946	Var. 8003

Var. = Variación

- 5 En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF, en el que la composición de rVWF administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular en la que al menos el 30 % de moléculas de rVWF en la composición están presentes en un multímero de al menos 10 subunidades, y en el que la dosis de rVWF y aumento en la estabilidad de FVIII, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF, se selecciona de las variaciones 4869 a 8003 en la tabla 20 a la tabla 27.
- 10 En una realización, la composición de rVWF administrada al sujeto tiene una actividad específica mayor que una composición de pdVWF. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.
- 15 En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF, en el que la composición de rVWF administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular en la que al menos el 50 % de moléculas de rVWF en la composición están presentes en un multímero de al menos 10 subunidades, y en el que la dosis de rVWF y aumento en la estabilidad de FVIII, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF, se selecciona de las variaciones 4869 a 8003 en la tabla 20 a la tabla 27.
- 20 En una realización, la composición de rVWF administrada al sujeto tiene una actividad específica mayor que una composición de pdVWF. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.
- 25 En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF, en el que la composición de rVWF administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular en la que al menos el 70 % de moléculas de rVWF en la composición están presentes en un multímero de al menos 10 subunidades, y en el que la dosis de rVWF y aumento en la estabilidad de FVIII, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF, se selecciona de las variaciones 4869 a 8003 en la tabla 20 a la tabla 27.
- 30 En una realización, la composición de rVWF administrada al sujeto tiene una actividad específica mayor que una composición de pdVWF. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF, en el que la composición de rVWF administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular que tiene un porcentaje mínimo de moléculas de rVWF presentes en un multímero de rVWF de orden superior particular o multímero mayor según una cualquiera de las variaciones 134 a 457 encontradas en la tabla 3 a la tabla 5, y en el que la dosis de rVWF y aumento en la estabilidad de FVIII, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF, se selecciona de las variaciones 4869 a 8003 en la tabla 20 a la tabla 27. En una realización, la composición de rVWF administrada al sujeto tiene una actividad específica mayor que una composición de pdVWF. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF, en el que el rVWF en la composición tiene una actividad específica de 40 mU/μg hasta 60 mU/μg, y en el que la dosis de rVWF y aumento en la estabilidad de FVIII, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF, se selecciona de las variaciones 4869 a 8003 en la tabla 20 a la tabla 27. En una realización, la composición de rVWF administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF, en el que el rVWF en la composición tiene una actividad específica de al menos 60 mU/μg, y en el que la dosis de rVWF y aumento en la estabilidad de FVIII, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF, se selecciona de las variaciones 4869 a 8003 en la tabla 20 a la tabla 27. En una realización, la composición de rVWF administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF, en el que el rVWF en la composición tiene una actividad específica de al menos 80 mU/μg, y en el que la dosis de rVWF y aumento en la estabilidad de FVIII, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF, se selecciona de las variaciones 4869 a 8003 en la tabla 20 a la tabla 27. En una realización, la composición de rVWF administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF, en el que el rVWF en la composición tiene una actividad específica seleccionada de las variaciones 1 a 133 encontradas en la tabla 1, y en el que la dosis de rVWF y aumento en la estabilidad de FVIII, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF, se selecciona de las variaciones 4869 a 8003 en la tabla 20 a la tabla 27. En una realización, la composición de rVWF administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF, en el que la dosis de rVWF y actividad específica de rVWF en la composición se selecciona de las variaciones 8004 a 10625 en la tabla 28 a la tabla 34. En una realización, la composición de rVWF administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular. En una realización, la composición de rVWF administrada al sujeto tiene una actividad específica mayor que una composición de pdVWF. En aún otra realización, la composición de rVWF administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular con una actividad específica mayor que una composición de pdVWF. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

Tabla 28. Realizaciones a modo de ejemplo para la combinación de dosificación de rVWF y actividad específica de rVWF útil en los métodos descritos en el presente documento

		Actividad específica (mIU/µg)						
		al menos 20	al menos 30	al menos 40	al menos 50	al menos 60	al menos 70	al menos 80
Dosificación (UI/kg de actividad de rVWF:RCof)	0,5-200	Var. 8004	Var. 8061	Var. 8118	Var. 8175	Var. 8232	Var. 8289	Var. 8346
	0,5-150	Var. 8005	Var. 8062	Var. 8119	Var. 8176	Var. 8233	Var. 8290	Var. 8347
	0,5-100	Var. 8006	Var. 8063	Var. 8120	Var. 8177	Var. 8234	Var. 8291	Var. 8348
	0,5-75	Var. 8007	Var. 8064	Var. 8121	Var. 8178	Var. 8235	Var. 8292	Var. 8349
	0,5-50	Var. 8008	Var. 8065	Var. 8122	Var. 8179	Var. 8236	Var. 8293	Var. 8350
	0,5-25	Var. 8009	Var. 8066	Var. 8123	Var. 8180	Var. 8237	Var. 8294	Var. 8351
	0,5-10	Var. 8010	Var. 8067	Var. 8124	Var. 8181	Var. 8238	Var. 8295	Var. 8352
	0,5-5	Var. 8011	Var. 8068	Var. 8125	Var. 8182	Var. 8239	Var. 8296	Var. 8353
	0,5-2,5	Var. 8012	Var. 8069	Var. 8126	Var. 8183	Var. 8240	Var. 8297	Var. 8354
	0,5-1	Var. 8013	Var. 8070	Var. 8127	Var. 8184	Var. 8241	Var. 8298	Var. 8355
	2,5-200	Var. 8014	Var. 8071	Var. 8128	Var. 8185	Var. 8242	Var. 8299	Var. 8356
	2,5-150	Var. 8015	Var. 8072	Var. 8129	Var. 8186	Var. 8243	Var. 8300	Var. 8357
	2,5-100	Var. 8016	Var. 8073	Var. 8130	Var. 8187	Var. 8244	Var. 8301	Var. 8358
	2,5-75	Var. 8017	Var. 8074	Var. 8131	Var. 8188	Var. 8245	Var. 8302	Var. 8359
	2,5-50	Var. 8018	Var. 8075	Var. 8132	Var. 8189	Var. 8246	Var. 8303	Var. 8360
	2,5-25	Var. 8019	Var. 8076	Var. 8133	Var. 8190	Var. 8247	Var. 8304	Var. 8361
	2,5-10	Var. 8020	Var. 8077	Var. 8134	Var. 8191	Var. 8248	Var. 8305	Var. 8362
	2,5-5	Var. 8021	Var. 8078	Var. 8135	Var. 8192	Var. 8249	Var. 8306	Var. 8363
	5-200	Var. 8022	Var. 8079	Var. 8136	Var. 8193	Var. 8250	Var. 8307	Var. 8364
	5-175	Var. 8023	Var. 8080	Var. 8137	Var. 8194	Var. 8251	Var. 8308	Var. 8365
	5-150	Var. 8024	Var. 8081	Var. 8138	Var. 8195	Var. 8252	Var. 8309	Var. 8366
	5-125	Var. 8025	Var. 8082	Var. 8139	Var. 8196	Var. 8253	Var. 8310	Var. 8367
	5-100	Var. 8026	Var. 8083	Var. 8140	Var. 8197	Var. 8254	Var. 8311	Var. 8368
	5-75	Var. 8027	Var. 8084	Var. 8141	Var. 8198	Var. 8255	Var. 8312	Var. 8369
	5-50	Var. 8028	Var. 8085	Var. 8142	Var. 8199	Var. 8256	Var. 8313	Var. 8370
	5-25	Var. 8029	Var. 8086	Var. 8143	Var. 8200	Var. 8257	Var. 8314	Var. 8371
	5-10	Var. 8030	Var. 8087	Var. 8144	Var. 8201	Var. 8258	Var. 8315	Var. 8372
	10-200	Var. 8031	Var. 8088	Var. 8145	Var. 8202	Var. 8259	Var. 8316	Var. 8373
	10-150	Var. 8032	Var. 8089	Var. 8146	Var. 8203	Var. 8260	Var. 8317	Var. 8374
	10-100	Var. 8033	Var. 8090	Var. 8147	Var. 8204	Var. 8261	Var. 8318	Var. 8375
	10-75	Var. 8034	Var. 8091	Var. 8148	Var. 8205	Var. 8262	Var. 8319	Var. 8376
	10-50	Var. 8035	Var. 8092	Var. 8149	Var. 8206	Var. 8263	Var. 8320	Var. 8377
	10-25	Var. 8036	Var. 8093	Var. 8150	Var. 8207	Var. 8264	Var. 8321	Var. 8378
	25-200	Var. 8037	Var. 8094	Var. 8151	Var. 8208	Var. 8265	Var. 8322	Var. 8379

ES 2 976 169 T3

25-150	Var. 8038	Var. 8095	Var. 8152	Var. 8209	Var. 8266	Var. 8323	Var. 8380
25-100	Var. 8039	Var. 8096	Var. 8153	Var. 8210	Var. 8267	Var. 8324	Var. 8381
25-75	Var. 8040	Var. 8097	Var. 8154	Var. 8211	Var. 8268	Var. 8325	Var. 8382
25-50	Var. 8041	Var. 8098	Var. 8155	Var. 8212	Var. 8269	Var. 8326	Var. 8383
50-200	Var. 8042	Var. 8099	Var. 8156	Var. 8213	Var. 8270	Var. 8327	Var. 8384
50-150	Var. 8043	Var. 8100	Var. 8157	Var. 8214	Var. 8271	Var. 8328	Var. 8385
50-100	Var. 8044	Var. 8101	Var. 8158	Var. 8215	Var. 8272	Var. 8329	Var. 8386
50-75	Var. 8045	Var. 8102	Var. 8159	Var. 8216	Var. 8273	Var. 8330	Var. 8387
75-200	Var. 8046	Var. 8103	Var. 8160	Var. 8217	Var. 8274	Var. 8331	Var. 8388
75-175	Var. 8047	Var. 8104	Var. 8161	Var. 8218	Var. 8275	Var. 8332	Var. 8389
75-150	Var. 8048	Var. 8105	Var. 8162	Var. 8219	Var. 8276	Var. 8333	Var. 8390
75-125	Var. 8049	Var. 8106	Var. 8163	Var. 8220	Var. 8277	Var. 8334	Var. 8391
75-100	Var. 8050	Var. 8107	Var. 8164	Var. 8221	Var. 8278	Var. 8335	Var. 8392
100-200	Var. 8051	Var. 8108	Var. 8165	Var. 8222	Var. 8279	Var. 8336	Var. 8393
100-175	Var. 8052	Var. 8109	Var. 8166	Var. 8223	Var. 8280	Var. 8337	Var. 8394
100-150	Var. 8053	Var. 8110	Var. 8167	Var. 8224	Var. 8281	Var. 8338	Var. 8395
100-125	Var. 8054	Var. 8111	Var. 8168	Var. 8225	Var. 8282	Var. 8339	Var. 8396
125-200	Var. 8055	Var. 8112	Var. 8169	Var. 8226	Var. 8283	Var. 8340	Var. 8397
125-175	Var. 8056	Var. 8113	Var. 8170	Var. 8227	Var. 8284	Var. 8341	Var. 8398
125-150	Var. 8057	Var. 8114	Var. 8171	Var. 8228	Var. 8285	Var. 8342	Var. 8399
150-200	Var. 8058	Var. 8115	Var. 8172	Var. 8229	Var. 8286	Var. 8343	Var. 8400
150-100	Var. 8059	Var. 8116	Var. 8173	Var. 8230	Var. 8287	Var. 8344	Var. 8401
175-200	Var. 8060	Var. 8117	Var. 8174	Var. 8231	Var. 8288	Var. 8345	Var. 8402

Var. = Variación

Tabla 29. Realizaciones a modo de ejemplo para la combinación de dosificación de rVWF y actividad específica de rVWF útil en los métodos descritos en el presente documento

		Actividad específica (mU/ μ g)						
		al menos 90	al menos 100	al menos 125	al menos 150	20-150	20-125	20-100
Dosificación (U/kg de actividad de rVWF:RCO)	0.5-200	Var. 8403	Var. 8460	Var. 8517	Var. 8574	Var. 8631	Var. 8688	Var. 8745
	0.5-150	Var. 8404	Var. 8461	Var. 8518	Var. 8575	Var. 8632	Var. 8689	Var. 8746
	0.5-100	Var. 8405	Var. 8462	Var. 8519	Var. 8576	Var. 8633	Var. 8690	Var. 8747
	0.5-75	Var. 8406	Var. 8463	Var. 8520	Var. 8577	Var. 8634	Var. 8691	Var. 8748
	0.5-50	Var. 8407	Var. 8464	Var. 8521	Var. 8578	Var. 8635	Var. 8692	Var. 8749
	0.5-25	Var. 8408	Var. 8465	Var. 8522	Var. 8579	Var. 8636	Var. 8693	Var. 8750
	0.5-10	Var. 8409	Var. 8466	Var. 8523	Var. 8580	Var. 8637	Var. 8694	Var. 8751
	0.5-5	Var. 8410	Var. 8467	Var. 8524	Var. 8581	Var. 8638	Var. 8695	Var. 8752
	0.5-2.5	Var. 8411	Var. 8468	Var. 8525	Var. 8582	Var. 8639	Var. 8696	Var. 8753
	0.5-1	Var. 8412	Var. 8469	Var. 8526	Var. 8583	Var. 8640	Var. 8697	Var. 8754
	2.5-200	Var. 8413	Var. 8470	Var. 8527	Var. 8584	Var. 8641	Var. 8698	Var. 8755
	2.5-150	Var. 8414	Var. 8471	Var. 8528	Var. 8585	Var. 8642	Var. 8699	Var. 8756
	2.5-100	Var. 8415	Var. 8472	Var. 8529	Var. 8586	Var. 8643	Var. 8700	Var. 8757
	2.5-75	Var. 8416	Var. 8473	Var. 8530	Var. 8587	Var. 8644	Var. 8701	Var. 8758
	2.5-50	Var. 8417	Var. 8474	Var. 8531	Var. 8588	Var. 8645	Var. 8702	Var. 8759
	2.5-25	Var. 8418	Var. 8475	Var. 8532	Var. 8589	Var. 8646	Var. 8703	Var. 8760
	2.5-10	Var. 8419	Var. 8476	Var. 8533	Var. 8590	Var. 8647	Var. 8704	Var. 8761
	2.5-5	Var. 8420	Var. 8477	Var. 8534	Var. 8591	Var. 8648	Var. 8705	Var. 8762
	5-200	Var. 8421	Var. 8478	Var. 8535	Var. 8592	Var. 8649	Var. 8706	Var. 8763
	5-175	Var. 8422	Var. 8479	Var. 8536	Var. 8593	Var. 8650	Var. 8707	Var. 8764
	5-150	Var. 8423	Var. 8480	Var. 8537	Var. 8594	Var. 8651	Var. 8708	Var. 8765
	5-125	Var. 8424	Var. 8481	Var. 8538	Var. 8595	Var. 8652	Var. 8709	Var. 8766
	5-100	Var. 8425	Var. 8482	Var. 8539	Var. 8596	Var. 8653	Var. 8710	Var. 8767

5-75	Var. 8426	Var. 8483	Var. 8540	Var. 8597	Var. 8654	Var. 8711	Var. 8768
5-50	Var. 8427	Var. 8484	Var. 8541	Var. 8598	Var. 8655	Var. 8712	Var. 8769
5-25	Var. 8428	Var. 8485	Var. 8542	Var. 8599	Var. 8656	Var. 8713	Var. 8770
5-10	Var. 8429	Var. 8486	Var. 8543	Var. 8600	Var. 8657	Var. 8714	Var. 8771
10-200	Var. 8430	Var. 8487	Var. 8544	Var. 8601	Var. 8658	Var. 8715	Var. 8772
10-150	Var. 8431	Var. 8488	Var. 8545	Var. 8602	Var. 8659	Var. 8716	Var. 8773
10-100	Var. 8432	Var. 8489	Var. 8546	Var. 8603	Var. 8660	Var. 8717	Var. 8774
10-75	Var. 8433	Var. 8490	Var. 8547	Var. 8604	Var. 8661	Var. 8718	Var. 8775
10-50	Var. 8434	Var. 8491	Var. 8548	Var. 8605	Var. 8662	Var. 8719	Var. 8776
10-25	Var. 8435	Var. 8492	Var. 8549	Var. 8606	Var. 8663	Var. 8720	Var. 8777
25-200	Var. 8436	Var. 8493	Var. 8550	Var. 8607	Var. 8664	Var. 8721	Var. 8778
25-150	Var. 8437	Var. 8494	Var. 8551	Var. 8608	Var. 8665	Var. 8722	Var. 8779
25-100	Var. 8438	Var. 8495	Var. 8552	Var. 8609	Var. 8666	Var. 8723	Var. 8780
25-75	Var. 8439	Var. 8496	Var. 8553	Var. 8610	Var. 8667	Var. 8724	Var. 8781
25-50	Var. 8440	Var. 8497	Var. 8554	Var. 8611	Var. 8668	Var. 8725	Var. 8782
50-200	Var. 8441	Var. 8498	Var. 8555	Var. 8612	Var. 8669	Var. 8726	Var. 8783
50-150	Var. 8442	Var. 8499	Var. 8556	Var. 8613	Var. 8670	Var. 8727	Var. 8784
50-100	Var. 8443	Var. 8500	Var. 8557	Var. 8614	Var. 8671	Var. 8728	Var. 8785
50-75	Var. 8444	Var. 8501	Var. 8558	Var. 8615	Var. 8672	Var. 8729	Var. 8786
75-200	Var. 8445	Var. 8502	Var. 8559	Var. 8616	Var. 8673	Var. 8730	Var. 8787
75-175	Var. 8446	Var. 8503	Var. 8560	Var. 8617	Var. 8674	Var. 8731	Var. 8788
75-150	Var. 8447	Var. 8504	Var. 8561	Var. 8618	Var. 8675	Var. 8732	Var. 8789
75-125	Var. 8448	Var. 8505	Var. 8562	Var. 8619	Var. 8676	Var. 8733	Var. 8790
75-100	Var. 8449	Var. 8506	Var. 8563	Var. 8620	Var. 8677	Var. 8734	Var. 8791
100-200	Var. 8450	Var. 8507	Var. 8564	Var. 8621	Var. 8678	Var. 8735	Var. 8792
100-175	Var. 8451	Var. 8508	Var. 8565	Var. 8622	Var. 8679	Var. 8736	Var. 8793
100-150	Var. 8452	Var. 8509	Var. 8566	Var. 8623	Var. 8680	Var. 8737	Var. 8794
100-125	Var. 8453	Var. 8510	Var. 8567	Var. 8624	Var. 8681	Var. 8738	Var. 8795
125-200	Var. 8454	Var. 8511	Var. 8568	Var. 8625	Var. 8682	Var. 8739	Var. 8796
125-175	Var. 8455	Var. 8512	Var. 8569	Var. 8626	Var. 8683	Var. 8740	Var. 8797
125-150	Var. 8456	Var. 8513	Var. 8570	Var. 8627	Var. 8684	Var. 8741	Var. 8798
150-200	Var. 8457	Var. 8514	Var. 8571	Var. 8628	Var. 8685	Var. 8742	Var. 8799
150-150	Var. 8458	Var. 8515	Var. 8572	Var. 8629	Var. 8686	Var. 8743	Var. 8800
175-200	Var. 8459	Var. 8516	Var. 8573	Var. 8630	Var. 8687	Var. 8744	Var. 8801

Var. = Variación

Tabla 30. Realizaciones a modo de ejemplo para la combinación de dosificación de rVWF y actividad específica de rVWF útil en los métodos descritos en el presente documento

		Actividad específica (mU/µg)						
		20-90	20-80	20-70	20-60	20-50	20-40	40-150
Dosificación (UI/kg de actividad de rVWF:RCo)	0.5-200	Var. 8802	Var. 8859	Var. 8916	Var. 8973	Var. 9030	Var. 9087	Var. 9144
	0.5-150	Var. 8803	Var. 8860	Var. 8917	Var. 8974	Var. 9031	Var. 9088	Var. 9145
	0.5-100	Var. 8804	Var. 8861	Var. 8918	Var. 8975	Var. 9032	Var. 9089	Var. 9146
	0.5-75	Var. 8805	Var. 8862	Var. 8919	Var. 8976	Var. 9033	Var. 9090	Var. 9147
	0.5-50	Var. 8806	Var. 8863	Var. 8920	Var. 8977	Var. 9034	Var. 9091	Var. 9148
	0.5-25	Var. 8807	Var. 8864	Var. 8921	Var. 8978	Var. 9035	Var. 9092	Var. 9149
	0.5-10	Var. 8808	Var. 8865	Var. 8922	Var. 8979	Var. 9036	Var. 9093	Var. 9150
	0.5-5	Var. 8809	Var. 8866	Var. 8923	Var. 8980	Var. 9037	Var. 9094	Var. 9151
	0.5-2.5	Var. 8810	Var. 8867	Var. 8924	Var. 8981	Var. 9038	Var. 9095	Var. 9152
	0.5-1	Var. 8811	Var. 8868	Var. 8925	Var. 8982	Var. 9039	Var. 9096	Var. 9153
	2.5-200	Var. 8812	Var. 8869	Var. 8926	Var. 8983	Var. 9040	Var. 9097	Var. 9154
	2.5-150	Var. 8813	Var. 8870	Var. 8927	Var. 8984	Var. 9041	Var. 9098	Var. 9155
	2.5-100	Var. 8814	Var. 8871	Var. 8928	Var. 8985	Var. 9042	Var. 9099	Var. 9156

2.5-75	Var. 8815	Var. 8872	Var. 8929	Var. 8986	Var. 9043	Var. 9100	Var. 9157
2.5-50	Var. 8816	Var. 8873	Var. 8930	Var. 8987	Var. 9044	Var. 9101	Var. 9158
2.5-25	Var. 8817	Var. 8874	Var. 8931	Var. 8988	Var. 9045	Var. 9102	Var. 9159
2.5-10	Var. 8818	Var. 8875	Var. 8932	Var. 8989	Var. 9046	Var. 9103	Var. 9160
2.5-5	Var. 8819	Var. 8876	Var. 8933	Var. 8990	Var. 9047	Var. 9104	Var. 9161
5-200	Var. 8820	Var. 8877	Var. 8934	Var. 8991	Var. 9048	Var. 9105	Var. 9162
5-175	Var. 8821	Var. 8878	Var. 8935	Var. 8992	Var. 9049	Var. 9106	Var. 9163
5-150	Var. 8822	Var. 8879	Var. 8936	Var. 8993	Var. 9050	Var. 9107	Var. 9164
5-125	Var. 8823	Var. 8880	Var. 8937	Var. 8994	Var. 9051	Var. 9108	Var. 9165
5-100	Var. 8824	Var. 8881	Var. 8938	Var. 8995	Var. 9052	Var. 9109	Var. 9166
5-75	Var. 8825	Var. 8882	Var. 8939	Var. 8996	Var. 9053	Var. 9110	Var. 9167
5-50	Var. 8826	Var. 8883	Var. 8940	Var. 8997	Var. 9054	Var. 9111	Var. 9168
5-25	Var. 8827	Var. 8884	Var. 8941	Var. 8998	Var. 9055	Var. 9112	Var. 9169
5-10	Var. 8828	Var. 8885	Var. 8942	Var. 8999	Var. 9056	Var. 9113	Var. 9170
10-200	Var. 8829	Var. 8886	Var. 8943	Var. 9000	Var. 9057	Var. 9114	Var. 9171
10-150	Var. 8830	Var. 8887	Var. 8944	Var. 9001	Var. 9058	Var. 9115	Var. 9172
10-100	Var. 8831	Var. 8888	Var. 8945	Var. 9002	Var. 9059	Var. 9116	Var. 9173
10-75	Var. 8832	Var. 8889	Var. 8946	Var. 9003	Var. 9060	Var. 9117	Var. 9174
10-50	Var. 8833	Var. 8890	Var. 8947	Var. 9004	Var. 9061	Var. 9118	Var. 9175
10-25	Var. 8834	Var. 8891	Var. 8948	Var. 9005	Var. 9062	Var. 9119	Var. 9176
25-200	Var. 8835	Var. 8892	Var. 8949	Var. 9006	Var. 9063	Var. 9120	Var. 9177
25-150	Var. 8836	Var. 8893	Var. 8950	Var. 9007	Var. 9064	Var. 9121	Var. 9178
25-100	Var. 8837	Var. 8894	Var. 8951	Var. 9008	Var. 9065	Var. 9122	Var. 9179
25-75	Var. 8838	Var. 8895	Var. 8952	Var. 9009	Var. 9066	Var. 9123	Var. 9180
25-50	Var. 8839	Var. 8896	Var. 8953	Var. 9010	Var. 9067	Var. 9124	Var. 9181
50-200	Var. 8840	Var. 8897	Var. 8954	Var. 9011	Var. 9068	Var. 9125	Var. 9182
50-150	Var. 8841	Var. 8898	Var. 8955	Var. 9012	Var. 9069	Var. 9126	Var. 9183
50-100	Var. 8842	Var. 8899	Var. 8956	Var. 9013	Var. 9070	Var. 9127	Var. 9184
50-75	Var. 8843	Var. 8900	Var. 8957	Var. 9014	Var. 9071	Var. 9128	Var. 9185
75-200	Var. 8844	Var. 8901	Var. 8958	Var. 9015	Var. 9072	Var. 9129	Var. 9186
75-175	Var. 8845	Var. 8902	Var. 8959	Var. 9016	Var. 9073	Var. 9130	Var. 9187
75-150	Var. 8846	Var. 8903	Var. 8960	Var. 9017	Var. 9074	Var. 9131	Var. 9188
75-125	Var. 8847	Var. 8904	Var. 8961	Var. 9018	Var. 9075	Var. 9132	Var. 9189
75-100	Var. 8848	Var. 8905	Var. 8962	Var. 9019	Var. 9076	Var. 9133	Var. 9190
100-200	Var. 8849	Var. 8906	Var. 8963	Var. 9020	Var. 9077	Var. 9134	Var. 9191
100-175	Var. 8850	Var. 8907	Var. 8964	Var. 9021	Var. 9078	Var. 9135	Var. 9192
100-150	Var. 8851	Var. 8908	Var. 8965	Var. 9022	Var. 9079	Var. 9136	Var. 9193
100-125	Var. 8852	Var. 8909	Var. 8966	Var. 9023	Var. 9080	Var. 9137	Var. 9194
125-200	Var. 8853	Var. 8910	Var. 8967	Var. 9024	Var. 9081	Var. 9138	Var. 9195
125-175	Var. 8854	Var. 8911	Var. 8968	Var. 9025	Var. 9082	Var. 9139	Var. 9196
125-150	Var. 8855	Var. 8912	Var. 8969	Var. 9026	Var. 9083	Var. 9140	Var. 9197
150-200	Var. 8856	Var. 8913	Var. 8970	Var. 9027	Var. 9084	Var. 9141	Var. 9198
150-100	Var. 8857	Var. 8914	Var. 8971	Var. 9028	Var. 9085	Var. 9142	Var. 9199
175-200	Var. 8858	Var. 8915	Var. 8972	Var. 9029	Var. 9086	Var. 9143	Var. 9200

Var. = Variación

Tabla 31. Realizaciones a modo de ejemplo para la combinación de dosificación de rVWF y actividad específica de rVWF útil en los métodos descritos en el presente documento

Dosifica- ción (UI/kg)	Actividad específica (mIU/µg)							
		40-125	40-100	40-90	40-80	40-70	40-60	40-50
0.5-200		Var. 9201	Var. 9258	Var. 9315	Var. 9372	Var. 9429	Var. 9486	Var. 9543
0.5-150		Var. 9202	Var. 9259	Var. 9316	Var. 9373	Var. 9430	Var. 9487	Var. 9544
0.5-100		Var. 9203	Var. 9260	Var. 9317	Var. 9374	Var. 9431	Var. 9488	Var. 9545

0,5-75	Var. 9204	Var. 9261	Var. 9318	Var. 9375	Var. 9432	Var. 9489	Var. 9546
0,5-80	Var. 9205	Var. 9262	Var. 9319	Var. 9376	Var. 9433	Var. 9490	Var. 9547
0,5-25	Var. 9206	Var. 9263	Var. 9320	Var. 9377	Var. 9434	Var. 9491	Var. 9548
0,5-10	Var. 9207	Var. 9264	Var. 9321	Var. 9378	Var. 9435	Var. 9492	Var. 9549
0,5-5	Var. 9208	Var. 9265	Var. 9322	Var. 9379	Var. 9436	Var. 9493	Var. 9550
0,5-2,5	Var. 9209	Var. 9266	Var. 9323	Var. 9380	Var. 9437	Var. 9494	Var. 9551
0,5-1	Var. 9210	Var. 9267	Var. 9324	Var. 9381	Var. 9438	Var. 9495	Var. 9552
2,5-200	Var. 9211	Var. 9268	Var. 9325	Var. 9382	Var. 9439	Var. 9496	Var. 9553
2,5-150	Var. 9212	Var. 9269	Var. 9326	Var. 9383	Var. 9440	Var. 9497	Var. 9554
2,5-100	Var. 9213	Var. 9270	Var. 9327	Var. 9384	Var. 9441	Var. 9498	Var. 9555
2,5-75	Var. 9214	Var. 9271	Var. 9328	Var. 9385	Var. 9442	Var. 9499	Var. 9556
2,5-50	Var. 9215	Var. 9272	Var. 9329	Var. 9386	Var. 9443	Var. 9500	Var. 9557
2,5-25	Var. 9216	Var. 9273	Var. 9330	Var. 9387	Var. 9444	Var. 9501	Var. 9558
2,5-10	Var. 9217	Var. 9274	Var. 9331	Var. 9388	Var. 9445	Var. 9502	Var. 9559
2,5-5	Var. 9218	Var. 9275	Var. 9332	Var. 9389	Var. 9446	Var. 9503	Var. 9560
5-200	Var. 9219	Var. 9276	Var. 9333	Var. 9390	Var. 9447	Var. 9504	Var. 9561
5-175	Var. 9220	Var. 9277	Var. 9334	Var. 9391	Var. 9448	Var. 9505	Var. 9562
5-150	Var. 9221	Var. 9278	Var. 9335	Var. 9392	Var. 9449	Var. 9506	Var. 9563
5-125	Var. 9222	Var. 9279	Var. 9336	Var. 9393	Var. 9450	Var. 9507	Var. 9564
5-100	Var. 9223	Var. 9280	Var. 9337	Var. 9394	Var. 9451	Var. 9508	Var. 9565
5-75	Var. 9224	Var. 9281	Var. 9338	Var. 9395	Var. 9452	Var. 9509	Var. 9566
5-50	Var. 9225	Var. 9282	Var. 9339	Var. 9396	Var. 9453	Var. 9510	Var. 9567
5-25	Var. 9226	Var. 9283	Var. 9340	Var. 9397	Var. 9454	Var. 9511	Var. 9568
5-10	Var. 9227	Var. 9284	Var. 9341	Var. 9398	Var. 9455	Var. 9512	Var. 9569
10-200	Var. 9228	Var. 9285	Var. 9342	Var. 9399	Var. 9456	Var. 9513	Var. 9570
10-150	Var. 9229	Var. 9286	Var. 9343	Var. 9400	Var. 9457	Var. 9514	Var. 9571
10-100	Var. 9230	Var. 9287	Var. 9344	Var. 9401	Var. 9458	Var. 9515	Var. 9572
10-75	Var. 9231	Var. 9288	Var. 9345	Var. 9402	Var. 9459	Var. 9516	Var. 9573
10-50	Var. 9232	Var. 9289	Var. 9346	Var. 9403	Var. 9460	Var. 9517	Var. 9574
10-25	Var. 9233	Var. 9290	Var. 9347	Var. 9404	Var. 9461	Var. 9518	Var. 9575
25-200	Var. 9234	Var. 9291	Var. 9348	Var. 9405	Var. 9462	Var. 9519	Var. 9576
25-150	Var. 9235	Var. 9292	Var. 9349	Var. 9406	Var. 9463	Var. 9520	Var. 9577
25-100	Var. 9236	Var. 9293	Var. 9350	Var. 9407	Var. 9464	Var. 9521	Var. 9578
25-75	Var. 9237	Var. 9294	Var. 9351	Var. 9408	Var. 9465	Var. 9522	Var. 9579
25-50	Var. 9238	Var. 9295	Var. 9352	Var. 9409	Var. 9466	Var. 9523	Var. 9580
50-200	Var. 9239	Var. 9296	Var. 9353	Var. 9410	Var. 9467	Var. 9524	Var. 9581
50-150	Var. 9240	Var. 9297	Var. 9354	Var. 9411	Var. 9468	Var. 9525	Var. 9582
50-100	Var. 9241	Var. 9298	Var. 9355	Var. 9412	Var. 9469	Var. 9526	Var. 9583
50-75	Var. 9242	Var. 9299	Var. 9356	Var. 9413	Var. 9470	Var. 9527	Var. 9584
75-200	Var. 9243	Var. 9300	Var. 9357	Var. 9414	Var. 9471	Var. 9528	Var. 9585
75-175	Var. 9244	Var. 9301	Var. 9358	Var. 9415	Var. 9472	Var. 9529	Var. 9586
75-150	Var. 9245	Var. 9302	Var. 9359	Var. 9416	Var. 9473	Var. 9530	Var. 9587
75-125	Var. 9246	Var. 9303	Var. 9360	Var. 9417	Var. 9474	Var. 9531	Var. 9588
75-100	Var. 9247	Var. 9304	Var. 9361	Var. 9418	Var. 9475	Var. 9532	Var. 9589
100-200	Var. 9248	Var. 9305	Var. 9362	Var. 9419	Var. 9476	Var. 9533	Var. 9590
100-175	Var. 9249	Var. 9306	Var. 9363	Var. 9420	Var. 9477	Var. 9534	Var. 9591
100-150	Var. 9250	Var. 9307	Var. 9364	Var. 9421	Var. 9478	Var. 9535	Var. 9592
100-125	Var. 9251	Var. 9308	Var. 9365	Var. 9422	Var. 9479	Var. 9536	Var. 9593
125-200	Var. 9252	Var. 9309	Var. 9366	Var. 9423	Var. 9480	Var. 9537	Var. 9594
125-175	Var. 9253	Var. 9310	Var. 9367	Var. 9424	Var. 9481	Var. 9538	Var. 9595
125-150	Var. 9254	Var. 9311	Var. 9368	Var. 9425	Var. 9482	Var. 9539	Var. 9596
150-200	Var. 9255	Var. 9312	Var. 9369	Var. 9426	Var. 9483	Var. 9540	Var. 9597
150-180	Var. 9256	Var. 9313	Var. 9370	Var. 9427	Var. 9484	Var. 9541	Var. 9598
175-200	Var. 9257	Var. 9314	Var. 9371	Var. 9428	Var. 9485	Var. 9542	Var. 9599

Var. = Variación

5 Tabla 32. Realizaciones a modo de ejemplo para la combinación de dosificación de rVWF y actividad específica de rVWF útil en los métodos descritos en el presente documento

		Actividad específica (mIU/kg)					
		60-150	60-125	60-100	60-90	60-80	60-70
Dosificación (μ kg de actividad de rVWF:RCO)	0.5-200	Var. 9600	Var. 9657	Var. 9714	Var. 9771	Var. 9828	Var. 9885
	0.5-150	Var. 9601	Var. 9658	Var. 9715	Var. 9772	Var. 9829	Var. 9886
	0.5-100	Var. 9602	Var. 9659	Var. 9716	Var. 9773	Var. 9830	Var. 9887
	0.5-75	Var. 9603	Var. 9660	Var. 9717	Var. 9774	Var. 9831	Var. 9888
	0.5-50	Var. 9604	Var. 9661	Var. 9718	Var. 9775	Var. 9832	Var. 9889
	0.5-25	Var. 9605	Var. 9662	Var. 9719	Var. 9776	Var. 9833	Var. 9890
	0.5-10	Var. 9606	Var. 9663	Var. 9720	Var. 9777	Var. 9834	Var. 9891
	0.5-5	Var. 9607	Var. 9664	Var. 9721	Var. 9778	Var. 9835	Var. 9892
	0.5-2.5	Var. 9608	Var. 9665	Var. 9722	Var. 9779	Var. 9836	Var. 9893
	0.5-1	Var. 9609	Var. 9666	Var. 9723	Var. 9780	Var. 9837	Var. 9894
	2.5-200	Var. 9610	Var. 9667	Var. 9724	Var. 9781	Var. 9838	Var. 9895
	2.5-150	Var. 9611	Var. 9668	Var. 9725	Var. 9782	Var. 9839	Var. 9896
	2.5-100	Var. 9612	Var. 9669	Var. 9726	Var. 9783	Var. 9840	Var. 9897
	2.5-75	Var. 9613	Var. 9670	Var. 9727	Var. 9784	Var. 9841	Var. 9898
	2.5-50	Var. 9614	Var. 9671	Var. 9728	Var. 9785	Var. 9842	Var. 9899
	2.5-25	Var. 9615	Var. 9672	Var. 9729	Var. 9786	Var. 9843	Var. 9900
	2.5-10	Var. 9616	Var. 9673	Var. 9730	Var. 9787	Var. 9844	Var. 9901
	2.5-5	Var. 9617	Var. 9674	Var. 9731	Var. 9788	Var. 9845	Var. 9902
	5-200	Var. 9618	Var. 9675	Var. 9732	Var. 9789	Var. 9846	Var. 9903
	5-175	Var. 9619	Var. 9676	Var. 9733	Var. 9790	Var. 9847	Var. 9904
	5-150	Var. 9620	Var. 9677	Var. 9734	Var. 9791	Var. 9848	Var. 9905
	5-125	Var. 9621	Var. 9678	Var. 9735	Var. 9792	Var. 9849	Var. 9906
	5-100	Var. 9622	Var. 9679	Var. 9736	Var. 9793	Var. 9850	Var. 9907
	5-75	Var. 9623	Var. 9680	Var. 9737	Var. 9794	Var. 9851	Var. 9908
	5-50	Var. 9624	Var. 9681	Var. 9738	Var. 9795	Var. 9852	Var. 9909
	5-25	Var. 9625	Var. 9682	Var. 9739	Var. 9796	Var. 9853	Var. 9910
	5-10	Var. 9626	Var. 9683	Var. 9740	Var. 9797	Var. 9854	Var. 9911
	10-200	Var. 9627	Var. 9684	Var. 9741	Var. 9798	Var. 9855	Var. 9912
	10-150	Var. 9628	Var. 9685	Var. 9742	Var. 9799	Var. 9856	Var. 9913
	10-100	Var. 9629	Var. 9686	Var. 9743	Var. 9800	Var. 9857	Var. 9914
	10-75	Var. 9630	Var. 9687	Var. 9744	Var. 9801	Var. 9858	Var. 9915
	10-50	Var. 9631	Var. 9688	Var. 9745	Var. 9802	Var. 9859	Var. 9916
	10-25	Var. 9632	Var. 9689	Var. 9746	Var. 9803	Var. 9860	Var. 9917
	25-200	Var. 9633	Var. 9690	Var. 9747	Var. 9804	Var. 9861	Var. 9918
	25-150	Var. 9634	Var. 9691	Var. 9748	Var. 9805	Var. 9862	Var. 9919
	25-100	Var. 9635	Var. 9692	Var. 9749	Var. 9806	Var. 9863	Var. 9920
	25-75	Var. 9636	Var. 9693	Var. 9750	Var. 9807	Var. 9864	Var. 9921
	25-50	Var. 9637	Var. 9694	Var. 9751	Var. 9808	Var. 9865	Var. 9922
	50-200	Var. 9638	Var. 9695	Var. 9752	Var. 9809	Var. 9866	Var. 9923
	50-150	Var. 9639	Var. 9696	Var. 9753	Var. 9810	Var. 9867	Var. 9924
	50-100	Var. 9640	Var. 9697	Var. 9754	Var. 9811	Var. 9868	Var. 9925
	50-75	Var. 9641	Var. 9698	Var. 9755	Var. 9812	Var. 9869	Var. 9926
	75-200	Var. 9642	Var. 9699	Var. 9756	Var. 9813	Var. 9870	Var. 9927
	75-175	Var. 9643	Var. 9700	Var. 9757	Var. 9814	Var. 9871	Var. 9928
	75-150	Var. 9644	Var. 9701	Var. 9758	Var. 9815	Var. 9872	Var. 9929
	75-125	Var. 9645	Var. 9702	Var. 9759	Var. 9816	Var. 9873	Var. 9930
	75-100	Var. 9646	Var. 9703	Var. 9760	Var. 9817	Var. 9874	Var. 9931

~~100-200~~	Var. 9647	Var. 9704	Var. 9761	Var. 9818	Var. 9875	Var. 9932
~~100-175~~	Var. 9648	Var. 9705	Var. 9762	Var. 9819	Var. 9876	Var. 9933
~~100-150~~	Var. 9649	Var. 9706	Var. 9763	Var. 9820	Var. 9877	Var. 9934
~~100-125~~	Var. 9650	Var. 9707	Var. 9764	Var. 9821	Var. 9878	Var. 9935
~~125-200~~	Var. 9651	Var. 9708	Var. 9765	Var. 9822	Var. 9879	Var. 9936
~~125-175~~	Var. 9652	Var. 9709	Var. 9766	Var. 9823	Var. 9880	Var. 9937
~~125-150~~	Var. 9653	Var. 9710	Var. 9767	Var. 9824	Var. 9881	Var. 9938
~~150-200~~	Var. 9654	Var. 9711	Var. 9768	Var. 9825	Var. 9882	Var. 9939
~~150-175~~	Var. 9655	Var. 9712	Var. 9769	Var. 9826	Var. 9883	Var. 9940
~~175-200~~	Var. 9656	Var. 9713	Var. 9770	Var. 9827	Var. 9884	Var. 9941

Var. = Variación

Tabla 33. Realizaciones a modo de ejemplo para la combinación de dosificación de rVWF y actividad específica de rVWF útil en los métodos descritos en el presente documento

		Actividad específica (mU/ μ g)					
		70-150	70-125	70-100	70-90	70-80	80-150
Dosificación (U/kg de actividad de rVWF:RCO)	0.5-200	Var. 9942	Var. 9999	Var. 10056	Var. 10113	Var. 10170	Var. 10227
	0.5-150	Var. 9943	Var. 10000	Var. 10057	Var. 10114	Var. 10171	Var. 10228
	0.5-100	Var. 9944	Var. 10001	Var. 10058	Var. 10115	Var. 10172	Var. 10229
	0.5-75	Var. 9945	Var. 10002	Var. 10059	Var. 10116	Var. 10173	Var. 10230
	0.5-50	Var. 9946	Var. 10003	Var. 10060	Var. 10117	Var. 10174	Var. 10231
	0.5-25	Var. 9947	Var. 10004	Var. 10061	Var. 10118	Var. 10175	Var. 10232
	0.5-10	Var. 9948	Var. 10005	Var. 10062	Var. 10119	Var. 10176	Var. 10233
	0.5-5	Var. 9949	Var. 10006	Var. 10063	Var. 10120	Var. 10177	Var. 10234
	0.5-2.5	Var. 9950	Var. 10007	Var. 10064	Var. 10121	Var. 10178	Var. 10235
	0.5-1	Var. 9951	Var. 10008	Var. 10065	Var. 10122	Var. 10179	Var. 10236
	2.5-200	Var. 9952	Var. 10009	Var. 10066	Var. 10123	Var. 10180	Var. 10237
	2.5-150	Var. 9953	Var. 10010	Var. 10067	Var. 10124	Var. 10181	Var. 10238
	2.5-100	Var. 9954	Var. 10011	Var. 10068	Var. 10125	Var. 10182	Var. 10239
	2.5-75	Var. 9955	Var. 10012	Var. 10069	Var. 10126	Var. 10183	Var. 10240
	2.5-50	Var. 9956	Var. 10013	Var. 10070	Var. 10127	Var. 10184	Var. 10241
	2.5-25	Var. 9957	Var. 10014	Var. 10071	Var. 10128	Var. 10185	Var. 10242
	2.5-10	Var. 9958	Var. 10015	Var. 10072	Var. 10129	Var. 10186	Var. 10243
	2.5-5	Var. 9959	Var. 10016	Var. 10073	Var. 10130	Var. 10187	Var. 10244
	5-200	Var. 9960	Var. 10017	Var. 10074	Var. 10131	Var. 10188	Var. 10245
	5-175	Var. 9961	Var. 10018	Var. 10075	Var. 10132	Var. 10189	Var. 10246
	5-150	Var. 9962	Var. 10019	Var. 10076	Var. 10133	Var. 10190	Var. 10247
	5-125	Var. 9963	Var. 10020	Var. 10077	Var. 10134	Var. 10191	Var. 10248
	5-100	Var. 9964	Var. 10021	Var. 10078	Var. 10135	Var. 10192	Var. 10249
	5-75	Var. 9965	Var. 10022	Var. 10079	Var. 10136	Var. 10193	Var. 10250
	5-50	Var. 9966	Var. 10023	Var. 10080	Var. 10137	Var. 10194	Var. 10251
	5-25	Var. 9967	Var. 10024	Var. 10081	Var. 10138	Var. 10195	Var. 10252
	5-10	Var. 9968	Var. 10025	Var. 10082	Var. 10139	Var. 10196	Var. 10253
	10-200	Var. 9969	Var. 10026	Var. 10083	Var. 10140	Var. 10197	Var. 10254
	10-150	Var. 9970	Var. 10027	Var. 10084	Var. 10141	Var. 10198	Var. 10255
	10-100	Var. 9971	Var. 10028	Var. 10085	Var. 10142	Var. 10199	Var. 10256
	10-75	Var. 9972	Var. 10029	Var. 10086	Var. 10143	Var. 10200	Var. 10257
	10-50	Var. 9973	Var. 10030	Var. 10087	Var. 10144	Var. 10201	Var. 10258
	10-25	Var. 9974	Var. 10031	Var. 10088	Var. 10145	Var. 10202	Var. 10259
	25-200	Var. 9975	Var. 10032	Var. 10089	Var. 10146	Var. 10203	Var. 10260
	25-150	Var. 9976	Var. 10033	Var. 10090	Var. 10147	Var. 10204	Var. 10261
	25-100	Var. 9977	Var. 10034	Var. 10091	Var. 10148	Var. 10205	Var. 10262
	25-75	Var. 9978	Var. 10035	Var. 10092	Var. 10149	Var. 10206	Var. 10263

	25-50	Var. 9979	Var. 10036	Var. 10093	Var. 10150	Var. 10207	Var. 10264
	50-200	Var. 9980	Var. 10037	Var. 10094	Var. 10151	Var. 10208	Var. 10265
	50-150	Var. 9981	Var. 10038	Var. 10095	Var. 10152	Var. 10209	Var. 10266
	50-100	Var. 9982	Var. 10039	Var. 10096	Var. 10153	Var. 10210	Var. 10267
	50-75	Var. 9983	Var. 10040	Var. 10097	Var. 10154	Var. 10211	Var. 10268
	75-200	Var. 9984	Var. 10041	Var. 10098	Var. 10155	Var. 10212	Var. 10269
	75-175	Var. 9985	Var. 10042	Var. 10099	Var. 10156	Var. 10213	Var. 10270
	75-150	Var. 9986	Var. 10043	Var. 10100	Var. 10157	Var. 10214	Var. 10271
	75-125	Var. 9987	Var. 10044	Var. 10101	Var. 10158	Var. 10215	Var. 10272
	75-100	Var. 9988	Var. 10045	Var. 10102	Var. 10159	Var. 10216	Var. 10273
	100-200	Var. 9989	Var. 10046	Var. 10103	Var. 10160	Var. 10217	Var. 10274
	100-175	Var. 9990	Var. 10047	Var. 10104	Var. 10161	Var. 10218	Var. 10275
	100-150	Var. 9991	Var. 10048	Var. 10105	Var. 10162	Var. 10219	Var. 10276
	100-125	Var. 9992	Var. 10049	Var. 10106	Var. 10163	Var. 10220	Var. 10277
	125-200	Var. 9993	Var. 10050	Var. 10107	Var. 10164	Var. 10221	Var. 10278
	125-175	Var. 9994	Var. 10051	Var. 10108	Var. 10165	Var. 10222	Var. 10279
	125-150	Var. 9995	Var. 10052	Var. 10109	Var. 10166	Var. 10223	Var. 10280
	150-200	Var. 9996	Var. 10053	Var. 10110	Var. 10167	Var. 10224	Var. 10281
	150-200	Var. 9997	Var. 10054	Var. 10111	Var. 10168	Var. 10225	Var. 10282
	175-200	Var. 9998	Var. 10055	Var. 10112	Var. 10169	Var. 10226	Var. 10283

Var. = Variación

Tabla 34. Realizaciones a modo de ejemplo para la combinación de dosificación de rVWF y actividad específica de rVWF útil en los métodos descritos en el presente documento

		Actividad específica (mU/ μ g)					
		80-125	80-100	80-90	90-150	90-125	90-100
Dosificación (UI/kg de actividad de rVWF:RCOI)	0.5-200	Var. 10284	Var. 10341	Var. 10398	Var. 10455	Var. 10512	Var. 10569
	0.5-150	Var. 10285	Var. 10342	Var. 10399	Var. 10456	Var. 10513	Var. 10570
	0.5-100	Var. 10286	Var. 10343	Var. 10400	Var. 10457	Var. 10514	Var. 10571
	0.5-75	Var. 10287	Var. 10344	Var. 10401	Var. 10458	Var. 10515	Var. 10572
	0.5-50	Var. 10288	Var. 10345	Var. 10402	Var. 10459	Var. 10516	Var. 10573
	0.5-25	Var. 10289	Var. 10346	Var. 10403	Var. 10460	Var. 10517	Var. 10574
	0.5-10	Var. 10290	Var. 10347	Var. 10404	Var. 10461	Var. 10518	Var. 10575
	0.5-5	Var. 10291	Var. 10348	Var. 10405	Var. 10462	Var. 10519	Var. 10576
	0.5-2.5	Var. 10292	Var. 10349	Var. 10406	Var. 10463	Var. 10520	Var. 10577
	0.5-1	Var. 10293	Var. 10350	Var. 10407	Var. 10464	Var. 10521	Var. 10578
	2.5-200	Var. 10294	Var. 10351	Var. 10408	Var. 10465	Var. 10522	Var. 10579
	2.5-150	Var. 10295	Var. 10352	Var. 10409	Var. 10466	Var. 10523	Var. 10580
	2.5-100	Var. 10296	Var. 10353	Var. 10410	Var. 10467	Var. 10524	Var. 10581
	2.5-75	Var. 10297	Var. 10354	Var. 10411	Var. 10468	Var. 10525	Var. 10582
	2.5-50	Var. 10298	Var. 10355	Var. 10412	Var. 10469	Var. 10526	Var. 10583
	2.5-25	Var. 10299	Var. 10356	Var. 10413	Var. 10470	Var. 10527	Var. 10584
	2.5-10	Var. 10300	Var. 10357	Var. 10414	Var. 10471	Var. 10528	Var. 10585
	2.5-5	Var. 10301	Var. 10358	Var. 10415	Var. 10472	Var. 10529	Var. 10586
	5-200	Var. 10302	Var. 10359	Var. 10416	Var. 10473	Var. 10530	Var. 10587
	5-175	Var. 10303	Var. 10360	Var. 10417	Var. 10474	Var. 10531	Var. 10588
	5-150	Var. 10304	Var. 10361	Var. 10418	Var. 10475	Var. 10532	Var. 10589
	5-125	Var. 10305	Var. 10362	Var. 10419	Var. 10476	Var. 10533	Var. 10590
	5-100	Var. 10306	Var. 10363	Var. 10420	Var. 10477	Var. 10534	Var. 10591
	5-75	Var. 10307	Var. 10364	Var. 10421	Var. 10478	Var. 10535	Var. 10592
	5-50	Var. 10308	Var. 10365	Var. 10422	Var. 10479	Var. 10536	Var. 10593
	5-25	Var. 10309	Var. 10366	Var. 10423	Var. 10480	Var. 10537	Var. 10594
	5-10	Var. 10310	Var. 10367	Var. 10424	Var. 10481	Var. 10538	Var. 10595

	10-200	Var. 10311	Var. 10368	Var. 10425	Var. 10482	Var. 10539	Var. 10596
	10-150	Var. 10312	Var. 10369	Var. 10426	Var. 10483	Var. 10540	Var. 10597
	10-100	Var. 10313	Var. 10370	Var. 10427	Var. 10484	Var. 10541	Var. 10598
	10-75	Var. 10314	Var. 10371	Var. 10428	Var. 10485	Var. 10542	Var. 10599
	10-50	Var. 10315	Var. 10372	Var. 10429	Var. 10486	Var. 10543	Var. 10600
	10-25	Var. 10316	Var. 10373	Var. 10430	Var. 10487	Var. 10544	Var. 10601
	25-200	Var. 10317	Var. 10374	Var. 10431	Var. 10488	Var. 10545	Var. 10602
	25-150	Var. 10318	Var. 10375	Var. 10432	Var. 10489	Var. 10546	Var. 10603
	25-100	Var. 10319	Var. 10376	Var. 10433	Var. 10490	Var. 10547	Var. 10604
	25-75	Var. 10320	Var. 10377	Var. 10434	Var. 10491	Var. 10548	Var. 10605
	25-50	Var. 10321	Var. 10378	Var. 10435	Var. 10492	Var. 10549	Var. 10606
	50-200	Var. 10322	Var. 10379	Var. 10436	Var. 10493	Var. 10550	Var. 10607
	50-150	Var. 10323	Var. 10380	Var. 10437	Var. 10494	Var. 10551	Var. 10608
	50-100	Var. 10324	Var. 10381	Var. 10438	Var. 10495	Var. 10552	Var. 10609
	50-75	Var. 10325	Var. 10382	Var. 10439	Var. 10496	Var. 10553	Var. 10610
	75-200	Var. 10326	Var. 10383	Var. 10440	Var. 10497	Var. 10554	Var. 10611
	75-175	Var. 10327	Var. 10384	Var. 10441	Var. 10498	Var. 10555	Var. 10612
	75-150	Var. 10328	Var. 10385	Var. 10442	Var. 10499	Var. 10556	Var. 10613
	75-125	Var. 10329	Var. 10386	Var. 10443	Var. 10500	Var. 10557	Var. 10614
	75-100	Var. 10330	Var. 10387	Var. 10444	Var. 10501	Var. 10558	Var. 10615
	100-200	Var. 10331	Var. 10388	Var. 10445	Var. 10502	Var. 10559	Var. 10616
	100-175	Var. 10332	Var. 10389	Var. 10446	Var. 10503	Var. 10560	Var. 10617
	100-150	Var. 10333	Var. 10390	Var. 10447	Var. 10504	Var. 10561	Var. 10618
	100-125	Var. 10334	Var. 10391	Var. 10448	Var. 10505	Var. 10562	Var. 10619
	125-200	Var. 10335	Var. 10392	Var. 10449	Var. 10506	Var. 10563	Var. 10620
	125-175	Var. 10336	Var. 10393	Var. 10450	Var. 10507	Var. 10564	Var. 10621
	125-150	Var. 10337	Var. 10394	Var. 10451	Var. 10508	Var. 10565	Var. 10622
	150-200	Var. 10338	Var. 10395	Var. 10452	Var. 10509	Var. 10566	Var. 10623
	150-200	Var. 10339	Var. 10396	Var. 10453	Var. 10510	Var. 10567	Var. 10624
	175-200	Var. 10340	Var. 10397	Var. 10454	Var. 10511	Var. 10568	Var. 10625

Var. = Variación

- 5 En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF, en el que la composición de rVWF administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular en la que al menos el 30 % de moléculas de rVWF en la composición están presentes en un multímero de al menos 10 subunidades, y en el que la dosis de rVWF y actividad específica de rVWF en la composición se selecciona de las variaciones 8004 a 10625 en la tabla 28 a la tabla 34. En una realización, la composición de rVWF administrada al sujeto tiene una actividad
- 10 específica mayor que una composición de pdVWF. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

- 15 En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF, en el que la composición de rVWF administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular en la que al menos el 50 % de moléculas de rVWF en la composición están presentes en un multímero de al menos 10 subunidades, y en el que la dosis de rVWF y actividad específica de rVWF en la composición se selecciona de las variaciones 8004 a 10625 en la tabla 28 a la tabla 34. En una realización, la composición de rVWF administrada al sujeto tiene una actividad
- 20 específica mayor que una composición de pdVWF. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF, en el que la composición de rVWF administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular en la que al menos el 70 %

de moléculas de rVWF en la composición están presentes en un multímero de al menos 10 subunidades, y en el que la dosis de rVWF y actividad específica de rVWF en la composición se selecciona de las variaciones 8004 a 10625 en la tabla 28 a la tabla 34. En una realización, la composición de rVWF administrada al sujeto tiene una actividad específica mayor que una composición de pdVWF. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF, en el que la composición de rVWF administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular que tiene un porcentaje mínimo de moléculas de rVWF presentes en un multímero de rVWF de orden superior particular o multímero mayor según una cualquiera de las variaciones 134 a 457 encontradas en la tabla 3 a la tabla 5, y en el que la dosis de rVWF y actividad específica de rVWF en la composición se selecciona de las variaciones 8004 a 10625 en la tabla 28 a la tabla 34. En una realización, la composición de rVWF administrada al sujeto tiene una actividad específica mayor que una composición de pdVWF. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF, en el que FVIII en el sujeto se estabiliza durante al menos 18 horas tras la administración, y en el que la dosis de rVWF y actividad específica de rVWF en la composición se selecciona de las variaciones 8004 a 10625 en la tabla 28 a la tabla 34. En una realización, la composición de rVWF administrada al sujeto tiene una actividad específica mayor que una composición de pdVWF. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF, en el que FVIII en el sujeto se estabiliza durante al menos 24 horas tras la administración, y en el que la dosis de rVWF y actividad específica de rVWF en la composición se selecciona de las variaciones 8004 a 10625 en la tabla 28 a la tabla 34. En una realización, la composición de rVWF administrada al sujeto tiene una actividad específica mayor que una composición de pdVWF. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF, en el que FVIII en el sujeto se estabiliza durante al menos 30 horas tras la administración, y en el que la dosis de rVWF y actividad específica de rVWF en la composición se selecciona de las variaciones 8004 a 10625 en la tabla 28 a la tabla 34. En una realización, la composición de rVWF administrada al sujeto tiene una actividad específica mayor que una composición de pdVWF. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

Administración de rVWF/rFVIII

En un aspecto, la presente divulgación proporciona un método para tratar la enfermedad de von Willebrand (VWD) o la hemofilia A en un sujeto que lo necesita, que incluye administrar una composición de factor de von Willebrand recombinante (rVWF) y FVIII recombinante (rFVIII) de modo que la estabilidad del factor VIII (FVIII) aumenta, en comparación con la semivida de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de factor de von Willebrand derivado de plasma (pdVWF). En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto tiene una actividad específica de VWF mayor que una composición de pdVWF. En aún otra realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular con una actividad específica de VWF mayor que una composición de pdVWF. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF/rFVIII de modo que la estabilidad de FVIII se prolonga en al menos el 10 %, el 20 %, el 30 %, 2 h, 4 h, 6 h, o en una cantidad seleccionada de las variaciones 1300 a 1643 encontradas en la tabla 9, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF/FVIII. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto tiene una actividad específica de VWF mayor que una composición de pdVWF/FVIII. En aún otra realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular con una actividad específica mayor que una composición de pdVWF. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF/rFVIII de modo que la estabilidad de FVIII se prolonga en al menos el 10 % en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF/FVIII, en el que la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular que tiene un porcentaje mínimo de moléculas de rVWF presentes en

un multímero de rVWF de orden superior particular o multímero mayor según una cualquiera de las variaciones 134 a 457 encontradas en la tabla 3 a la tabla 5. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto tiene una actividad específica de VWF mayor que una composición de pdVWF/FVIII. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF/rFVIII de modo que la estabilidad de FVIII se prolonga en al menos el 20 % en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF/FVIII, en el que la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular que tiene un porcentaje mínimo de moléculas de rVWF presentes en un multímero de rVWF de orden superior particular o multímero mayor según una cualquiera de las variaciones 134 a 457 encontradas en la tabla 3 a la tabla 5. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto tiene una actividad específica de VWF mayor que una composición de pdVWF/FVIII. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF/rFVIII de modo que la estabilidad de FVIII se prolonga en al menos el 30 % en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF/FVIII, en el que la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular que tiene un porcentaje mínimo de moléculas de rVWF presentes en un multímero de rVWF de orden superior particular o multímero mayor según una cualquiera de las variaciones 134 a 457 encontradas en la tabla 3 a la tabla 5. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto tiene una actividad específica mayor que una composición de pdVWF/FVIII. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF/rFVIII, en el que la combinación de actividad específica de rVWF en la composición y aumento en la estabilidad de FVIII, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF/FVIII, se selecciona de las variaciones 2339 a 4868 en la tabla 13 a la tabla 19. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF/rFVIII, en el que la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular en la que al menos el 30 % de moléculas de rVWF en la composición están presentes en un multímero de al menos 10 subunidades, y en el que la combinación de actividad específica de rVWF en la composición y aumento en la estabilidad de FVIII, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF/FVIII, se selecciona de las variaciones 2339 a 4868 en la tabla 13 a la tabla 19. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF/rFVIII, en el que la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular en la que al menos el 50 % de moléculas de rVWF en la composición están presentes en un multímero de al menos 10 subunidades, y en el que la combinación de actividad específica de rVWF en la composición y aumento en la estabilidad de FVIII, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF/FVIII, se selecciona de las variaciones 2339 a 4868 en la tabla 13 a la tabla 19. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF/rFVIII, en el que la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular en la que al menos el 70 % de moléculas de rVWF en la composición están presentes en un multímero de al menos 10 subunidades, y en el que la combinación de actividad específica de rVWF en la composición y aumento en la estabilidad de FVIII, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF/FVIII, se selecciona de las variaciones 2339 a 4868 en la tabla 13 a la tabla 19. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF/rFVIII, en el que la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular que tiene un

- porcentaje mínimo de moléculas de rVWF presentes en un multímero de rVWF de orden superior particular o multímero mayor según una cualquiera de las variaciones 134 a 457 encontradas en la tabla 3 a la tabla 5, y en el que la combinación de actividad específica de rVWF en la composición y aumento en la estabilidad de FVIII, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF/FVIII, se selecciona de las variaciones 2339 a 4868 en la tabla 13 a la tabla 19. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.
- En una realización, el método comprende administrar una dosificación de una composición de rVWF/rFVIII que contiene desde 10 UI/kg hasta 40 UI/kg de actividad de rVWF:RCo, en el que la combinación de actividad específica de rVWF en la composición y aumento en la estabilidad de FVIII, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF/FVIII, se selecciona de las variaciones 2339 a 4868 en la tabla 13 a la tabla 19. En una realización específica, la composición contiene desde 20 UI/kg hasta 30 UI/kg de actividad de rVWF:RCo. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.
- En una realización, el método comprende administrar una dosificación de una composición de rVWF/rFVIII que contiene desde 25 UI/kg hasta 75 UI/kg de actividad de rVWF:RCo, en el que la combinación de actividad específica de rVWF en la composición y aumento en la estabilidad de FVIII, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF/FVIII, se selecciona de las variaciones 2339 a 4868 en la tabla 13 a la tabla 19. En una realización específica, la composición contiene desde 40 UI/kg hasta 60 UI/kg de actividad de rVWF:RCo. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.
- En una realización, el método comprende administrar una dosificación de una composición de rVWF/rFVIII que contiene desde 75 UI/kg hasta 125 UI/kg de actividad de rVWF:RCo, en el que la combinación de actividad específica de rVWF en la composición y aumento en la estabilidad de FVIII, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF/FVIII, se selecciona de las variaciones 2339 a 4868 en la tabla 13 a la tabla 19. En una realización específica, la composición contiene desde 75 UI/kg hasta 100 UI/kg de actividad de rVWF:RCo. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.
- En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF/rFVIII, en el que al sujeto se le administra una dosis de rVWF seleccionado de las variaciones 2141 a 2338 en la tabla 12, y en el que la combinación de actividad específica de rVWF en la composición y aumento en la estabilidad de FVIII, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF/FVIII, se selecciona de las variaciones 2339 a 4868 en la tabla 13 a la tabla 19. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.
- En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF/rFVIII, en el que la dosis de rVWF y aumento en la estabilidad de FVIII, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF/FVIII, se selecciona de las variaciones 4869 a 8003 en la tabla 20 a la tabla 27. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto tiene una actividad específica mayor que una composición de pdVWF. En aún otra realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular con una actividad específica mayor que una composición de pdVWF/FVIII. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.
- En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF/rFVIII, en el que la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular en la que al menos el 30 % de moléculas de rVWF en la composición están presentes en un multímero de al menos 10 subunidades, y en el que la dosis de rVWF y aumento en la estabilidad de FVIII, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF/FVIII, se selecciona de las variaciones 4869 a 8003 en la tabla 20 a la tabla 27. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto tiene una actividad específica mayor que una composición de pdVWF/FVIII. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de

residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF/rFVIII, en el que la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular en la que al menos el 50 % de moléculas de rVWF en la composición están presentes en un multímero de al menos 10 subunidades, y en el que la dosis de rVWF y aumento en la estabilidad de FVIII, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF/FVIII, se selecciona de las variaciones 4869 a 8003 en la tabla 20 a la tabla 27. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto tiene una actividad específica mayor que una composición de pdVWF/FVIII. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF/rFVIII, en el que la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular en la que al menos el 70 % de moléculas de rVWF en la composición están presentes en un multímero de al menos 10 subunidades, y en el que la dosis de rVWF y aumento en la estabilidad de FVIII, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF/FVIII, se selecciona de las variaciones 4869 a 8003 en la tabla 20 a la tabla 27. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto tiene una actividad específica mayor que una composición de pdVWF/FVIII. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF/rFVIII, en el que la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular que tiene un porcentaje mínimo de moléculas de rVWF presentes en un multímero de rVWF de orden superior particular o multímero mayor según una cualquiera de las variaciones 134 a 457 encontradas en la tabla 3 a la tabla 5, y en el que la dosis de rVWF y aumento en la estabilidad de FVIII, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF/FVIII, se selecciona de las variaciones 4869 a 8003 en la tabla 20 a la tabla 27. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto tiene una actividad específica mayor que una composición de pdVWF/FVIII. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF/rFVIII, en el que el rVWF en la composición tiene una actividad específica de desde 40 mU/μg hasta 60 mU/μg, y en el que la dosis de rVWF y aumento en la estabilidad de FVIII, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF/FVIII, se selecciona de las variaciones 4869 a 8003 en la tabla 20 a la tabla 27. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF/rFVIII, en el que el rVWF en la composición tiene una actividad específica de al menos 60 mU/μg, y en el que la dosis de rVWF y aumento en la estabilidad de FVIII, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF/FVIII, se selecciona de las variaciones 4869 a 8003 en la tabla 20 a la tabla 27. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF/rFVIII, en el que el rVWF en la composición tiene una actividad específica de al menos 80 mU/μg, y en el que la dosis de rVWF y aumento en la estabilidad de FVIII, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF/FVIII, se selecciona de las variaciones 4869 a 8003 en la tabla 20 a la tabla 27. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF/rFVIII, en el que el rVWF en la composición tiene una actividad específica seleccionada de las variaciones 1 a 133 encontradas en la tabla 1, y en el que la dosis de rVWF y aumento en la estabilidad de FVIII, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF/FVIII, se selecciona de las variaciones 4869 a 8003 en la tabla 20 a la tabla 27. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF/rFVIII, en el que la dosis de rVWF y actividad específica de rVWF en la composición se selecciona de las variaciones 8004 a 10625 en la tabla 28 a la

tabla 34. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto tiene una actividad específica mayor que una composición de pdVWF/FVIII. En aún otra realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular con una actividad específica de VWF mayor que una composición de pdVWF/FVIII. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF/rFVIII, en el que la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular en la que al menos el 30 % de moléculas de rVWF en la composición están presentes en un multímero de al menos 10 subunidades, y en el que la dosis de rVWF y actividad específica de rVWF en la composición se selecciona de las variaciones 8004 a 10625 en la tabla 28 a la tabla 34. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto tiene una actividad específica de VWF mayor que una composición de pdVWF/FVIII. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF/rFVIII, en el que la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular en la que al menos el 50 % de moléculas de rVWF en la composición están presentes en un multímero de al menos 10 subunidades, y en el que la dosis de rVWF y actividad específica de rVWF en la composición se selecciona de las variaciones 8004 a 10625 en la tabla 28 a la tabla 34. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto tiene una actividad específica de VWF mayor que una composición de pdVWF/FVIII. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF/rFVIII, en el que la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular en la que al menos el 70 % de moléculas de rVWF en la composición están presentes en un multímero de al menos 10 subunidades, y en el que la dosis de rVWF y actividad específica de rVWF en la composición se selecciona de las variaciones 8004 a 10625 en la tabla 28 a la tabla 34. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto tiene una actividad específica de VWF mayor que una composición de pdVWF/FVIII. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF/rFVIII, en el que la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular que tiene un porcentaje mínimo de moléculas de rVWF presentes en un multímero de rVWF de orden superior particular o multímero mayor según una cualquiera de las variaciones 134 a 457 encontradas en la tabla 3 a la tabla 5, y en el que la dosis de rVWF y actividad específica de rVWF en la composición se selecciona de las variaciones 8004 a 10625 en la tabla 28 a la tabla 34. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto tiene una actividad específica de VWF mayor que una composición de pdVWF/FVIII. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF/rFVIII, en el que FVIII en el sujeto se estabiliza durante al menos 18 horas tras la administración, y en el que la dosis de rVWF y actividad específica de rVWF en la composición se selecciona de las variaciones 8004 a 10625 en la tabla 28 a la tabla 34. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto tiene una actividad específica de VWF mayor que una composición de pdVWF/FVIII. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF/rFVIII, en el que FVIII en el sujeto se estabiliza durante al menos 24 horas tras la administración, y en el que la dosis de rVWF y actividad específica de rVWF en la composición se selecciona de las variaciones 8004 a 10625 en la tabla 28 a la tabla 34. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto tiene una actividad específica de VWF mayor que una composición de pdVWF/FVIII. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF/rFVIII, en el que FVIII en el sujeto se estabiliza durante al menos 30 horas tras la administración, y en el que la dosis de rVWF y actividad específica de rVWF en la composición se selecciona de las variaciones 8004 a 10625 en la tabla 28 a la tabla 34. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto tiene una actividad específica de VWF mayor que una composición de pdVWF/FVIII. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF/rFVIII, en el que la razón de actividad procoagulante de rFVIII (UI de rFVIII:C) con respecto a actividad de cofactor de ristocetina de rVWF (UI de rVWF:RCo) en la composición es de 4:1-3:2, y en el que la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular que tiene un porcentaje mínimo de moléculas de rVWF presentes en un multímero de rVWF de orden superior particular o multímero mayor según una cualquiera de las variaciones 134 a 457 encontradas en la tabla 3 a la tabla 5. En una realización específica, la razón de actividad procoagulante de FVIII (UI de rFVIII:C) con respecto a actividad de cofactor de ristocetina de rVWF (UI de rVWF:RCo) en la composición es de 3:1-3:2. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto tiene una actividad específica de VWF mayor que una composición de pdVWF/FVIII. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF/rFVIII, en el que la razón de actividad procoagulante de rFVIII (UI de rFVIII:C) con respecto a actividad de cofactor de ristocetina de rVWF (UI de rVWF:RCo) en la composición es de 2:1-1:2, y en el que la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular que tiene un porcentaje mínimo de moléculas de rVWF presentes en un multímero de rVWF de orden superior particular o multímero mayor según una cualquiera de las variaciones 134 a 457 encontradas en la tabla 3 a la tabla 5. En una realización específica, la razón de actividad procoagulante de rFVIII (UI de rFVIII:C) con respecto a actividad de cofactor de ristocetina de rVWF (UI de rVWF:RCo) en la composición es de 3:2-2:3. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto tiene una actividad específica de VWF mayor que una composición de pdVWF/FVIII. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF/rFVIII, en el que la razón de actividad procoagulante de rFVIII (UI de rFVIII:C) con respecto a actividad de cofactor de ristocetina de rVWF (UI de rVWF:RCo) en la composición es de 2:3-1:6, y en el que la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular que tiene un porcentaje mínimo de moléculas de rVWF presentes en un multímero de rVWF de orden superior particular o multímero mayor según una cualquiera de las variaciones 134 a 457 encontradas en la tabla 3 a la tabla 5. En una realización específica, la razón de actividad procoagulante de FVIII (UI de rFVIII:C) con respecto a actividad de cofactor de ristocetina de rVWF (UI de rVWF:RCo) en la composición es de 2:3-1:5. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto tiene una actividad específica mayor que una composición de pdVWF/FVIII. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF/rFVIII, en el que la razón de actividad procoagulante de rFVIII (UI de rFVIII:C) con respecto a actividad de cofactor de ristocetina de rVWF (UI de rVWF:RCo) en la composición se selecciona de las variaciones 1988 a 2140 encontradas en la tabla 11, y en el que la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular que tiene un porcentaje mínimo de moléculas de rVWF presentes en un multímero de rVWF de orden superior particular o multímero mayor según una cualquiera de las variaciones 134 a 457 encontradas en la tabla 3 a la tabla 5. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto tiene una actividad específica de VWF mayor que una composición de pdVWF/FVIII. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF/rFVIII, en el que la razón de actividad procoagulante de rFVIII (UI de rFVIII:C) con respecto a actividad de cofactor de ristocetina de rVWF (UI de rVWF:RCo) en la composición se selecciona de las variaciones 1988 a 2140 encontradas en la tabla 11. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF/rFVIII, en el que la razón de actividad procoagulante de rFVIII (UI de rFVIII:C) con respecto a actividad de cofactor de ristocetina de rVWF (UI de rVWF:RCo) en la composición es de 4:1-3:2, y en el que la combinación de actividad específica de rVWF en la composición y aumento en la estabilidad de FVIII, en comparación con la estabilidad de FVIII en un sujeto al que se le administra una composición de pdVWF/FVIII, se selecciona de las variaciones 2339 a 4868 en la tabla 13 a la tabla 19. En una realización específica, la razón de actividad procoagulante de rFVIII (UI de rFVIII:C) con respecto a actividad de cofactor de ristocetina de rVWF (UI de rVWF:RCo) en la composición es de 3:1-3:2. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto es una composición de multímeros de rVWF de alto peso molecular. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF/rFVIII, en el que la razón de actividad procoagulante de rFVIII (UI de rFVIII:C) con respecto a actividad de cofactor de ristocetina de rVWF (UI de rVWF:RCo) en la composición es de 2:1-1:2, y en el que la combinación de actividad específica de rVWF en la composición y

administra una composición de pdVWF/FVIII, se selecciona de las variaciones 4869 a 8003 en la tabla 20 a la tabla 27. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto tiene una actividad específica mayor que una composición de pdVWF/FVIII. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF/rFVIII, en el que la razón de actividad procoagulante de rFVIII (UI de rFVIII:C) con respecto a actividad de cofactor de ristocetina de rVWF (UI de rVWF:RCo) en la composición es de 4:1-3:2, y en el que la dosis de rVWF y actividad específica de rVWF en la composición se selecciona de las variaciones 8004 a 10625 en la tabla 28 a la tabla 34. En una realización específica, la razón de actividad procoagulante de rFVIII (UI de rFVIII:C) con respecto a actividad de cofactor de ristocetina de rVWF (IU rVWF:RCo) en la composición es de 3:1-3:2. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto tiene una actividad específica de VWF mayor que una composición de pdVWF/FVIII. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF/rFVIII, en el que la razón de actividad procoagulante de rFVIII (UI de rFVIII:C) con respecto a actividad de cofactor de ristocetina de rVWF (UI de rVWF:RCo) en la composición es de 2:1-1:2, y en el que la dosis de rVWF y actividad específica de rVWF en la composición se selecciona de las variaciones 8004 a 10625 en la tabla 28 a la tabla 34. En una realización específica, la razón de actividad procoagulante de rFVIII (UI de rFVIII:C) con respecto a actividad de cofactor de ristocetina de rVWF (UI de rVWF:RCo) en la composición es de 3:2-2:3. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto tiene una actividad específica de VWF mayor que una composición de pdVWF/FVIII. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF/rFVIII, en el que la razón de actividad procoagulante de rFVIII (UI de rFVIII:C) con respecto a actividad de cofactor de ristocetina de rVWF (UI de rVWF:RCo) en la composición es de 2:3-1:6, y en el que la dosis de rVWF y actividad específica de rVWF en la composición se selecciona de las variaciones 8004 a 10625 en la tabla 28 a la tabla 34. En una realización específica, la razón de actividad procoagulante de rFVIII (UI de rFVIII:C) con respecto a actividad de cofactor de ristocetina de rVWF (UI de rVWF:RCo) en la composición es de 2:3-1:5. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto tiene una actividad específica de VWF mayor que una composición de pdVWF/FVIII. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

En una realización, el método comprende administrar una composición de rVWF/rFVIII, en el que la razón de actividad procoagulante de rFVIII (UI de rFVIII:C) con respecto a actividad de cofactor de ristocetina de rVWF (UI de rVWF:RCo) en la composición se selecciona de las variaciones 1988 a 2140 encontradas en la tabla 11, y en el que la dosis de rVWF y actividad específica de rVWF en la composición se selecciona de las variaciones 8004 a 10625 en la tabla 28 a la tabla 34. En una realización, la composición de rVWF/rFVIII administrada al sujeto tiene una actividad específica de VWF mayor que una composición de pdVWF/FVIII. En una realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por la semivida de FVIII. En otra realización, la estabilidad de FVIII se caracteriza por el tiempo de residencia medio (MRT) de FVIII.

La práctica de la presente invención puede emplear, a menos que se indique lo contrario, técnicas convencionales y descripciones de química orgánica, tecnología de polímeros, biología molecular (incluyendo técnicas recombinantes), biología celular, bioquímica e inmunología, que están dentro de la técnica. Tales técnicas convencionales incluyen síntesis de matriz de polímero, hibridización, ligación y detección de hibridización usando un marcador. Las ilustraciones específicas de técnicas adecuadas pueden tenerse como referencia para el ejemplo a continuación en el presente documento. Sin embargo, también pueden usarse, por supuesto, otros procedimientos convencionales equivalentes. Tales técnicas convencionales y descripciones pueden encontrarse en manuales de laboratorio convencionales tales como *Genome Analysis: A Laboratory Manual Series* (vol. I-IV), *Using Antibodies: A Laboratory Manual*, *Cells: A Laboratory Manual*, *PCR Primer: A Laboratory Manual*, and *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (todos de Cold Spring Harbor Laboratory Press), Stryer, L. (1995) *Biochemistry* (4.^a ed.) Freeman, Highly stabilized York, Gait, "Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach" 1984, IRL Press, Londres, Nelson y Cox (2000), Lehninger, *Principles of Biochemistry* 3.^a ed., W. H. Freeman Pub., Highly stabilized York, N.Y. y Berg *et al.* (2002) *Biochemistry*, 5.^a ed., W. H. Freeman Pub., Highly stabilized York, N.Y.

Obsérvese que tal como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referentes en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "una polimerasa" se refiere a un agente o mezcla de tales agentes, y la referencia a "el método" incluye la referencia a cualquier etapa y método equivalente conocido por los expertos en la técnica, y así sucesivamente.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto habitual en la técnica a la que pertenece esta invención.

Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que cada valor intermedio, hasta la décima parte de la unidad del límite inferior a menos que el contexto dicte claramente lo contrario, entre el límite superior y el inferior de ese intervalo y cualquier otro valor indicado o intermedio en ese intervalo indicado está abarcado dentro de la invención. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños que pueden incluirse independientemente en los intervalos más pequeños también están abarcados dentro de la invención, sujetos a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo indicado. Cuando el intervalo especificado incluye uno o ambos de los límites, los intervalos que excluyen cualquiera de estos límites incluidos también se incluyen en la invención.

En la descripción anterior, se establecen numerosos detalles específicos para proporcionar un entendimiento más completo de la presente invención. Sin embargo, será evidente para un experto en la técnica que la presente invención pueda ponerse en práctica sin uno o más de estos detalles específicos. En otros casos, no se han descrito características bien conocidas y procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica para evitar complicar la invención.

Aunque la presente invención se describe principalmente con referencia a realizaciones específicas, también se prevé que otras realizaciones resultarán evidentes para los expertos en la técnica tras leer la presente divulgación, y se pretende que tales realizaciones estén contenidas dentro de los presentes métodos de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Estudio de la coadministración de rVWF:rFVIII. Se evaluaron la tolerabilidad y seguridad inmediatas tras dosis individuales de rVWF:rFVIII a 2 UI/kg, 7,5 UI/kg, 20 UI/kg y 50 UI/kg de VWF:RCo como criterio de valoración primario del estudio. Los criterios de valoración secundarios incluyeron PK para VWF:RCo, VWF:CB, VWF:Ag, FVIII y composición multimérica del VWF. Un criterio de valoración secundario adicional fue una comparación PK con pdVWF/pdFVIII [cohorte 4 (50 UI/kg de VWF:RCo)]. Véase la figura 1 para una ilustración esquemática del diseño del estudio.

Se expresó factor de von Willebrand humano recombinante (rVWF) en células CHO. La retirada de propéptido estuvo mediada *in vitro* por la exposición de pro-VWF a furina recombinante. Estaban ausentes la glucosilación completa/glucanos de grupo sanguíneo ABO. El VWF recombinante tiene una actividad específica superior a VWF derivado de plasma (pdVWF) y ofrece la flexibilidad terapéutica de dosificar con o sin rFVIII. El rVWF usado en este estudio no se expuso a ADAMTS13, dando como resultado la presencia de multímeros de VWF ultragrandes y subunidades de VWF intactas. ADAMTS13 da como resultado la escisión de subunidades en TYR¹⁶⁰⁵-MET¹⁶⁰⁶.

La cinética de multímero VWF:RCo PK/VWF mostró una PK altamente similar para VWF:RCo (actividad de VWF) entre rVWF y Humate P (figura 2A). Humate P son concentrados de factor VIII de pureza media derivado de seres humanos en complejo con VWF. Se usó un marcador sustituto para recomendaciones de eficacia y dosificación. Los datos en la figura 2A muestran que rVWF muestra actividad similar a la de VW derivado de plasma. Se observó la pérdida progresiva de rVWF de alto peso molecular tras la exposición a ADAMTS13 (figura 2B), mostrando que rVWF está presente en multímeros de alto peso molecular antes de la exposición a ADAMTS13.

Se observaron niveles de FVIII superiores en pacientes con rVWF en comparación con Humate (figura 3). Estos datos muestran que rVWF estabiliza FVIII endógeno *in vivo*. Hubo una diferencia en los efectos observados con diferentes razones de VWF:FVIII (1,3:1 frente a ~2,1 de VWF/FVIII). Estas razones diferentes sugieren que puede usarse menos rVWF para estabilizar FVIII que lo que se necesita cuando se usa VWF derivado de plasma. El diseño del estudio proporcionó una flexibilidad de redosificación con rVWF solo (sin rFVIII) tras la dosis inicial.

Hay multímeros de peso molecular ultraalto presentes con rVWF, estos multímeros de peso molecular ultraalto desaparecen rápidamente tras la infusión. Se observaron fragmentos de escisión mediada por ADAMTS13 en todos los sujetos. El perfil farmacocinético de VWF:RCo fue similar al de pdVWF. Hubo una estabilización sostenida de FVIII endógeno con rVWF que era comparable a la observada con pdVWF. El perfil de reacciones farmacológicas adversas con rVWF fue similar al de pdVWF/pdFVIII, y todos los acontecimientos adversos (AA) relacionados eran leves.

El perfil de seguridad y farmacocinética global sugiere que rVWF puede usarse para el tratamiento y la prevención de episodios hemorrágicos a dosis comparables a pdVWF/pdFVIII, mientras se potencian los niveles de FVIII en comparación con el efecto a partir del uso de pdVWF. Sin desear limitarse a la teoría, es posible que la alta proporción de multímeros ultragrandes (decámeros o más) en la población de rVWF conduzca a la estabilización potenciada de FVIII observada con rVWF en comparación con la de VWF derivado de plasma.

Ejemplo 2

Estudio con seres humanos que evalúa la farmacocinética que demuestra la seguridad y tolerabilidad en enfermedad de von Willebrand (VWD) grave. Este estudio comparó los efectos de pdVWF y rVWF en pacientes con VWD de tipo

3 o VWD de tipo 1 grave.

El pdVWF usado en este estudio se sintetizó en células endoteliales y megacariocitos. Se produjo de manera intracelular una modificación postraduccional de retirada de propéptido durante el paso de la proteína a los compartimentos de Golgi y posterior al Golgi. Había glucosilación/glucanos de grupo sanguíneo ABO presentes. pdVWF consistía en subunidades de VWF que se habían expuesto a ADAMTS13 en plasma. No había ningún multímero de VWF ultragrande en la población de pdVWF y se escindieron subunidades en $\text{TYR}^{1605}\text{-MET}^{1606}$. Los concentrados de pdVWF contenían otras proteínas, incluyendo ADAMTS13 y hemaglutininas.

El rVWF usado en este estudio se expresó en células CHO. La retirada de propéptido estuvo mediada *in vitro* por la exposición del pro-VWF a furina recombinante. Estaban ausentes glucosilación completa/glucanos de grupo sanguíneo ABO. El rVWF no se expuso a ADAMTS13. Las subunidades del rVWF estaban intactas y estaban presentes multímeros de VWF ultragrandes. Se produjo escisión de subunidad tras la exposición a ADAMTS13. El rVWF mostró una actividad específica superior a pdVWF.

Los criterios de inclusión para este estudio fueron:

- VWD de tipo 3 (VWF:Ag $\leq$ 3 UI/dl)
- VWD de tipo 1 grave (VWF:RCo $\leq$ 10 UI/dl y FVIII:C $<$ 20 UI/dl)
- de 18 a 60 años de edad
- Terapia de sustitución con factor de coagulación previa ($\geq$ 25 DE)
- Estado no hemorrágico

Los criterios de exclusión para este estudio fueron:

- Otros trastornos de la coagulación
- Historia de inhibidores de VWF y/o FVIII
- Enfermedad cardiovascular
- Historia clínica de acontecimiento tromboembólico
- Historia clínica de otros trastornos inmunológicos

Se evaluaron la tolerabilidad y seguridad inmediatas tras dosis individuales de rVWF:rFVIII a 2 UI/kg, 7,5 UI/kg, 20 UI/kg y 50 UI/kg de VWF:RCo como criterio de valoración primario de este estudio. Los criterios de valoración secundarios incluyeron PK para VWF:RCo, VWF:CB, VWF:Ag, FVIII y composición multimérica del VWF. Un criterio de valoración secundario adicional fue una comparación de PK con pdVWF//pdFVIII [cohorte 4 (50 UI/kg de VWF:RCo)]. En la figura 4 se muestran datos demográficos de pacientes para este estudio. En la figura 5 se muestra el análisis farmacocinético de la cohorte 4A (VWD de tipo 3) VWF:RCo/VWF:Ag. Estos datos muestran que las actividades totales de rVWF eran comparables a las de pdVWF. Se observó la pérdida progresiva de rVWF de alto peso molecular tras la exposición a ADAMTS13 (figura 6). En la figura 7 se muestra un análisis farmacocinético adicional de la cohorte 4A (VWD de tipo 3) FVIII:C. Los datos en la figura 7 sugieren que rVWF era más eficaz en estabilizar la actividad *in vivo* de FVIII que pdVWF, dando como resultado una actividad procoagulante de FVIII aumentada tras el tratamiento con rVWF/rVWF en comparación con el tratamiento con pdVWF/pdFVIII.

Estaban presentes multímeros de peso molecular ultraalto en rVWF y desaparecieron rápidamente tras la infusión. Se observaron fragmentos de escisión mediada por ADAMTS13 en todos los sujetos. El perfil farmacocinético de VWF:RCo era similar al de pdVWF. Hubo una estabilización sostenida de FVIII endógeno que era comparable a la observada con pdVWF. El perfil de reacciones farmacológicas adversas fue similar al de pdVWF/pdFVIII, y todos los acontecimientos adversos relacionados eran leves.

El perfil de seguridad y farmacocinética global sugiere que rVWF puede usarse para el tratamiento y la prevención de episodios hemorrágicos a dosis comparables a pdVWF/pdFVIII.

Ejemplo 3

Estudio clínico de complejo de rVWF:rFVIII. Este estudio fue un estudio de farmacocinética, tolerabilidad y seguridad inmediatas en enfermedad de von Willebrand congénita tipo 3. La figura 9 muestra los parámetros PK de rVWF para tres pacientes en el estudio.

La figura 10 muestra datos PK para el paciente 1. Había una buena correlación entre VWF:RCo y VWF:CBA. Podían medirse actividades hasta 12 horas (ambas estaban por debajo del límite de cuantificación a las 24 horas). Todavía podía medirse VWF:Ag a las 96 horas. La actividad de FVIII endógeno aumentó hasta un máximo de 0,13 UI/ml.

5 La figura 11 muestra datos PK en el paciente 2. Como con el paciente 1, hubo una buena correlación entre VWF:RCo y VWF:CBA. Ambas actividades podían medirse (aunque al límite de cuantificación) hasta las 12 horas. Todavía podía medirse VWF:Ag a las 72 horas (la muestra a las 96 horas no se sometió a prueba). La actividad de FVIII endógeno aumentó hasta un máximo de 0,18 UI/ml para este paciente.

10 La figura 12 muestra datos PK en el paciente 3. Podía medirse la actividad de VWF:RCo hasta las 24 horas (aunque al límite de cuantificación), mientras que VWF:CBA estaba por debajo del LoQ a las 24 horas. Todavía podía medirse VWF:Ag hasta las 48 horas. La actividad de FVIII endógena aumentó hasta un máximo de 0,13 UI/ml para este paciente.

15 La figura 13 muestra datos que comparan los parámetros de VWF y la actividad de FVIII para los tres pacientes. Se observó una buena correlación en los tres pacientes para todos los parámetros sometidos a prueba (actividad de VWF:RCo, VWF:CBA, VWF:Ag, y FVII:Chr).

20 rVWF tenía una recuperación de ~100 % en todos los pacientes. Los tres pacientes mostraron una PK de rVWF ligeramente diferente. Para antígeno de VWF, hubo un máximo de 0,06 UI/ml 30 minutos tras la aplicación de 2 UI de VWF:RCo/kg seguido por una disminución constante. Para la actividad de FVIII, la actividad de FVIII de nivel inicial aumentó hasta aproximadamente 0,1 UI/ml 15 minutos tras la aplicación de rVWF+rFVIII. Después de eso, la actividad aumentó adicionalmente hasta 0,16 UI/ml, alcanzó una meseta a las 3-6 horas que permaneció hasta las 28 horas, seguido por una disminución constante. El aumento retrasado de FVIII indica que el aumento secundario estuvo inducido por rVWF.

Ejemplo 4

30 Estudio de rVWF, evaluación PK de FVII y evaluación de TA. La figura 14 muestra datos para la actividad de FVIII a través de todas las cohortes. La figura 15 muestra datos de la cohorte 1 (2 UI/kg de VWF:RCo/1,5 UI/kg de FVIII). Hubo una buena correlación para los tres pacientes en esta cohorte para todos los parámetros sometidos a prueba.

La figura 15 muestra datos de la cohorte 2 (7,5 UI/kg de VWF:RCo/5,8 UI/kg de FVIII). La figura 16 muestra los datos farmacocinéticos para esta cohorte para FVIII:C.

35 La figura 17 muestra datos para la cohorte 3 (20 UI/kg de VWF:RCo/15,4 UI/kg de FVIII). Estos datos muestran una comparación de parámetros en plasma para VWF y FVIII. La figura 18 muestra los datos farmacocinéticos para esta cohorte para FVIII:C.

40 La figura 19 muestra datos para la cohorte 4 (50 UI/kg de VWF:RCo). La dosificación de FVIII fue de 38,5 UI/kg de rFVIII o 25 UI/kg de pdFVIII. Estos datos muestran que los parámetros para rVWF son similares a los de pdVWF (Haemate), pero que rVWF es más eficaz en estabilizar la actividad de FVIII, dando como resultado un aumento observado de la actividad de FVIII en comparación con la observada con pdVWF. La figura 20 muestra un resumen de datos farmacocinéticos para esta cohorte para FVIII:C. Tal como puede observarse en estos datos, la mediana y la media del $T_{1/2}$ aumentaron para rVWF/FVIII en comparación con pdVWF/FVIII, lo que sugiere que rVWF es más eficaz que pdVWF en estabilizar *in vivo* FVIII dando como resultado una semivida aumentada.

Ejemplo 5

50 Estudio clínico del efecto de rVWF sobre la semivida de rFVIII en el tratamiento de hemofilia A. Este estudio evalúa la tolerabilidad y seguridad inmediatas de rVWF tras dosis individuales de 50 UI/kg de rFVIII (Advate) solo o en combinación con rVWF a 10 o 50 UI/kg de actividad de factor de von Willebrand:cofactor de ristocetina (VWF:RCo). Este estudio también evalúa la farmacocinética tras dosis individuales de 50 UI/kg de rFVIII (Advate) solo o en combinación con rVWF a 10 o 50 UI/kg (VWF:RCo).

55 La población para este estudio se selecciona usando los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- 60 • Hemofilia A grave (FVIII:C <1 UI/dl)
- De 18 a 60 años de edad
- Terapia de sustitución con factor de coagulación previa (≥ 150 DE)
- 65 • Estado no hemorrágico

Criterios de exclusión:

- Otros trastornos de la coagulación
- Historia de inhibidores de VWF y/o FVIII
- Enfermedad cardiovascular
- Historia clínica de acontecimiento tromboembólico
- Historia clínica de otros trastornos inmunológicos (excepciones)

La participación de los sujetos es durante 16 semanas con una duración global del estudio de 7 meses.

El diseño del estudio es un estudio clínico abierto, multicéntrico, no controlado, no aleatorizado, para evaluar la seguridad, tolerabilidad inmediata y farmacocinética de rFVIII:rVWF en sujetos con hemofilia A grave hereditaria (FVIII:C <1 %).

Cada sujeto (N = 14) que participa en el análisis PK de tres periodos recibe de manera no aleatorizada 50 UI/kg de rFVIII (Advate) con nada, 10 UI/kg de VWF:RCo o 50 UI/kg de VWF:RCo rVWF, y se espera que participe durante aproximadamente 16 semanas.

Los datos farmacocinéticos dentro de los individuos están separados 5-14 días para garantizar un periodo de "lavado" de al menos 5 días y una terminación oportuna del estudio. Se realizan análisis de seguridad por separado una vez que se han administrado dosis a 6 sujetos de 10 UI/kg de VWF:RCo rVWF y una vez que se han administrado dosis a 6 sujetos de 50 UI/kg de VWF:RCo rVWF.

Los sujetos no deben haber recibido plasma recién congelado, crioprecipitado ni otros fármacos que interfieren con PK de VWF o FVIII durante al menos 5 días antes de cualquiera de las infusiones.

Se ajusta a escala la dosificación de rVWF cuando se demuestran la tolerabilidad y seguridad inmediatas tras haber tratado a un mínimo de 6 sujetos con 10 UI de VWF:RCo rVWF. Los efectos del producto en investigación sobre signos vitales, hematología y parámetros de bioquímica clínica determinarán la seguridad a corto plazo.

Se extraen muestras para la determinación de los niveles de actividad de FVIII (FVIII:C), antígeno de VWF (VWF:Ag), actividad de VWF (VWF:RCo), VWF:CB (y distribución de multímeros de VWF) antes de la infusión (en el plazo de 30 minutos antes del inicio de la infusión) y tras el final de la infusión a los 15 minutos (± 5 minutos), 30 minutos (± 5 minutos), 1 hora (± 5 minutos), 3 horas (± 10 minutos), 6 horas (± 10 minutos), 9 horas (± 15 minutos), 24 horas (± 2 horas) y 48 horas (± 2 horas), 72 horas (± 2 horas), 96 horas (± 2 horas) y 120 horas (± 2 horas) (o al menos cada 24 horas después de eso hasta que FVIII disminuye por debajo de <1 %). La actividad de FVIII se determina usando los métodos de ensayo tanto cromogénico como basado en aPTT de una etapa realizados en el laboratorio local y central.

Los efectos de cada infusión sobre signos vitales y otros síntomas indicativos de un acontecimiento adverso (AA), hematología y parámetros de bioquímica clínica se usan como indicadores de la seguridad a corto plazo. Se evalúan parámetros de signos vitales, bioquímica clínica y hematología antes de la infusión y hasta las 120 horas tras la infusión. Se monitoriza continuamente la aparición de AA durante hasta 2 horas tras la infusión (sujetos tratados con rVWF) y en diversos puntos de tiempo durante el periodo de seguimiento.

Se evalúa la presencia de inhibidores frente a FVIII y VWF antes de la infusión del producto en investigación y en la visita de terminación del estudio.

Si en cualquier momento se produce un AA grave relacionado con el producto en investigación, un comité de monitorización de los datos (DMC) independiente aconsejará sobre si continuar con el estudio.

Los criterios de valoración primarios farmacocinéticos para el estudio incluyen: $AUC_{0-\infty}$ /dosis (área bajo la curva de concentración en plasma / tiempo desde el momento 0 hasta el infinito); AUC_{0-96h} /dosis (área bajo la curva de concentración en plasma / tiempo desde el momento 0 hasta 96 horas); tiempo de residencia medio (MRT); aclaramiento (CL); $T_{1/2}$ (semivida en fase de eliminación); volumen de distribución en el estado estacionario (Vss) de VWF:RCo, VWF:Ag, VWF:CB y FVIII.

El análisis para los criterios de valoración primarios farmacocinéticos incluye AUC_{0-96h} /dosis, $AUC_{0-\infty}$ /dosis, MRT, CL, $T_{1/2}$ y Vss resumidos por grupo de tratamiento (50 UI/kg de rFVIII (Advate) solo, 50 UI/kg de rFVIII (Advate) mezclado previamente con rVWF a 10 UI/kg de VWF:RCo, 50 UI/kg de FVIII (Advate) mezclado previamente con rVWF a 50 UI/kg de VWF:RCo) mediante mediana e IC del 95 % bilaterales para la mediana, media, desviación estándar, coeficiente de variación y media geométrica. Se usan datos estadísticos descriptivos (medianas e intervalos) para

resumir los niveles de VWF:RCo, VWF:Ag, VWF:CB y FVIII a lo largo del tiempo.

El criterio de valoración primario de la seguridad incluye: aparición de AA relacionados con el tratamiento. El análisis del criterio de valoración primario de la seguridad incluye el número y el porcentaje de sujetos que experimentan un AA relacionado con el tratamiento. El número y la tasa de AA relacionados con el tratamiento se presentan en tablas.

Los criterios de valoración secundarios farmacocinéticos incluyen: recuperación *in vivo* (IVR) y recuperación incremental (IR) de FVIII, VWF:RCo, VWF:Ag y VWF:CB. El análisis de los criterios de valoración secundarios farmacocinéticos incluye determinar IVR e IR de FVIII, VWF:RCo, VWF:Ag y VWF:CB por sujeto y resumir mediante medianas e intervalos.

Los criterios de valoración secundarios de la seguridad incluyen: desarrollo de anticuerpos anti-VWF inhibidores y de unión total, desarrollo de anticuerpos inhibidores frente a FVIII, desarrollo de anticuerpos frente a proteínas de ovario de hámster chino (CHO), inmunoglobulina G de ratón (IgG) y rfurina, aparición de acontecimientos trombóticos.

Los criterios de valoración secundarios de la seguridad se analizan presentando en tablas el número de sujetos que experimentan un AAG y el número de AAG. Además, el número de sujetos que experimentan un AA relacionado con el tratamiento y el número y la tasa de AA relacionados con el tratamiento se subclasifican para acontecimientos trombóticos, anticuerpos anti-VWF inhibidores y de unión total, anticuerpos inhibidores frente a FVIII, anticuerpos frente a proteínas de ovario de hámster chino (CHO), anticuerpos frente a inmunoglobulina G de ratón (IgG) y anticuerpos frente a rfurina.

Se presenta una lista de todos los AA por identificador de sujeto, edad, sexo, término preferido y término notificado del AA, duración, intensidad, gravedad, acción emprendida, desenlace, evaluación de la causalidad, fecha de comienzo, fecha de finalización y medicamento o terapia no farmacológica para tratar el AA. Se proporciona una tabla de resumen para AA que presenta el número de AA, el número de sujetos con AA y el porcentaje correspondiente de sujetos en total y por gravedad y relación con el tratamiento. Una tabla de resumen adicional presenta el número total de AA (leves, moderados, intensos) por clase de órgano y sistema y término preferido con relación al tratamiento.

No se ha realizado ningún cálculo de tamaño de muestra formal para este estudio.

REIVINDICACIONES

1. Factor de von Willebrand recombinante (rVWF) para su uso en un método para tratar la enfermedad de von Willebrand de tipo 2, en el que el rVWF es una composición de multímeros de VWF de alto peso molecular que comprende al menos el 40 % de decámeros de VWF o multímeros de orden superior.
5
2. rVWF para el uso según la reivindicación 1, en el que el rVWF se hace madurar *in vitro* mediante tratamiento con furina.
- 10 3. rVWF para el uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el rVWF no se expone a ADAMTS13 durante la producción en cultivo celular.
4. rVWF para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en el que el rVWF tiene una actividad específica de 20 a 150 mU/μg más o menos el 10 %, opcionalmente de 30 a 120 mU/μg más o menos el 10 %.
15
5. rVWF para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en el que la composición de multímeros de VWF de alto peso molecular comprende al menos el 50 % de decámeros de VWF o multímeros de orden superior, lo más preferiblemente en el que la composición de multímeros de VWF de alto peso molecular
20 comprende al menos el 60 % de decámeros de VWF o multímeros de orden superior.
6. rVWF para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en el que el rVWF no se modifica con un polímero soluble en agua.

FIG. 1

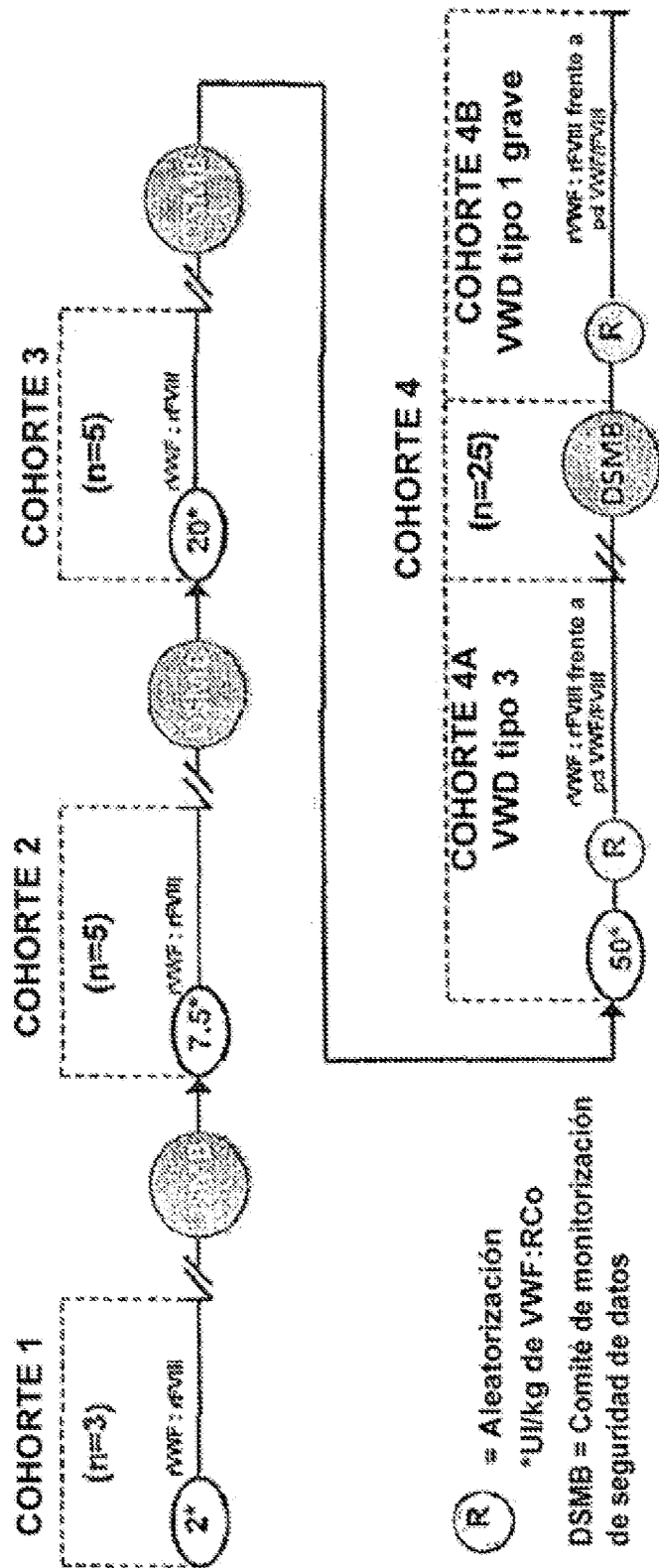


FIG. 2A

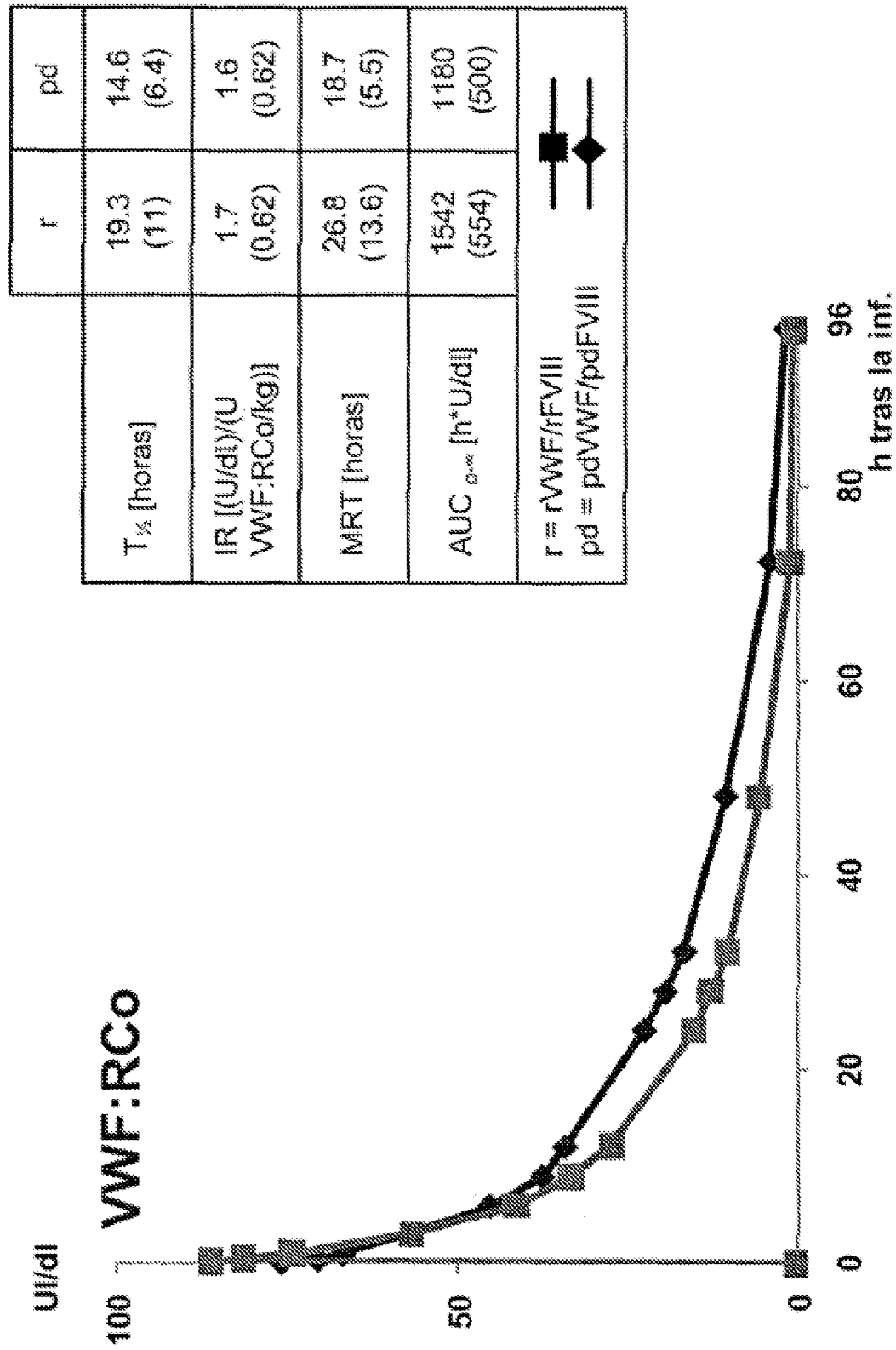


FIG. 2B

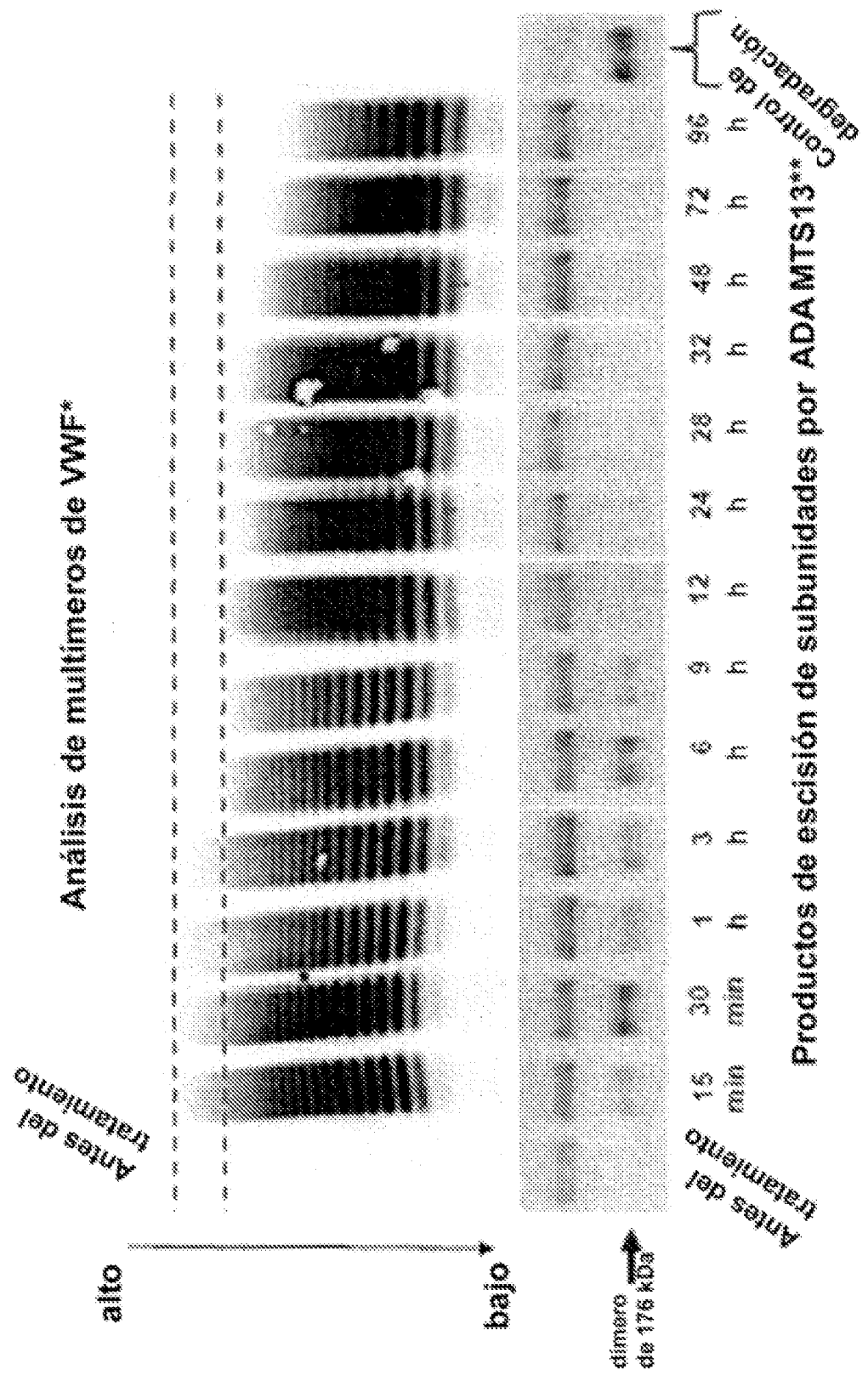


FIG. 3

	r	pd
T _{1/2} [horas]	24.3 (6.5)	19 (5.1)
IR [(U/dl)/U VWF:RCo/kg]]	2.1 (0.8)	1.3 (0.3)
MRT [horas]	38.9 (12.4)	32.7 (7.5)
AUC _{0-∞} [h*U/dl]	5376 (2380)	3361 (1350)
r = rVWF/hFVIII pd = pdVWF/pdFVIII		
	◆	■

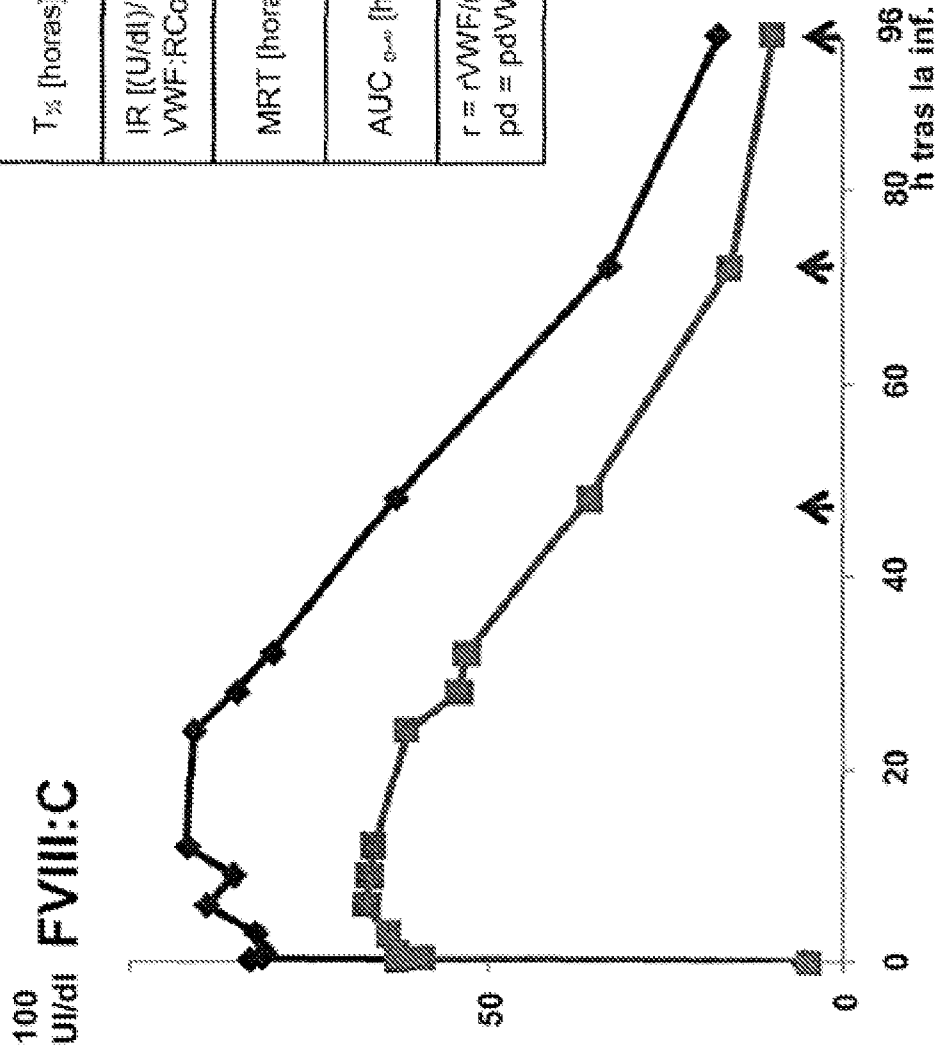


FIG. 4

COHORTE	N.º de pacientes	Género (Fem./masc.)	Edad (años) Mediana (interv.)	Mediana de peso (kg)	Origen étnico
1 (Tipo 3)	3	1/2	38 (26-44)	130	Bianco
2 (Tipo 3)	5	2/3	26 (21-39)	86.2	Bianco
3 (Tipo 3)	5	0/5	34 (19-55)	79	4 blancos 1 asiático
4A (Tipo 3) 50 U/kg de VWF:RCO	22	11/11	33 (18-60)	74.8	Bianco
4B (Tipo 1 grave)	3	2/1	25 (19-47)	82.1	Bianco
Total	32*	15/17	33 (18-60)	81.1	31 blancos 1 asiático

*Seis sujetos de las cohortes 1-3 volvieron a incluirse en la cohorte 4A

FIG. 5

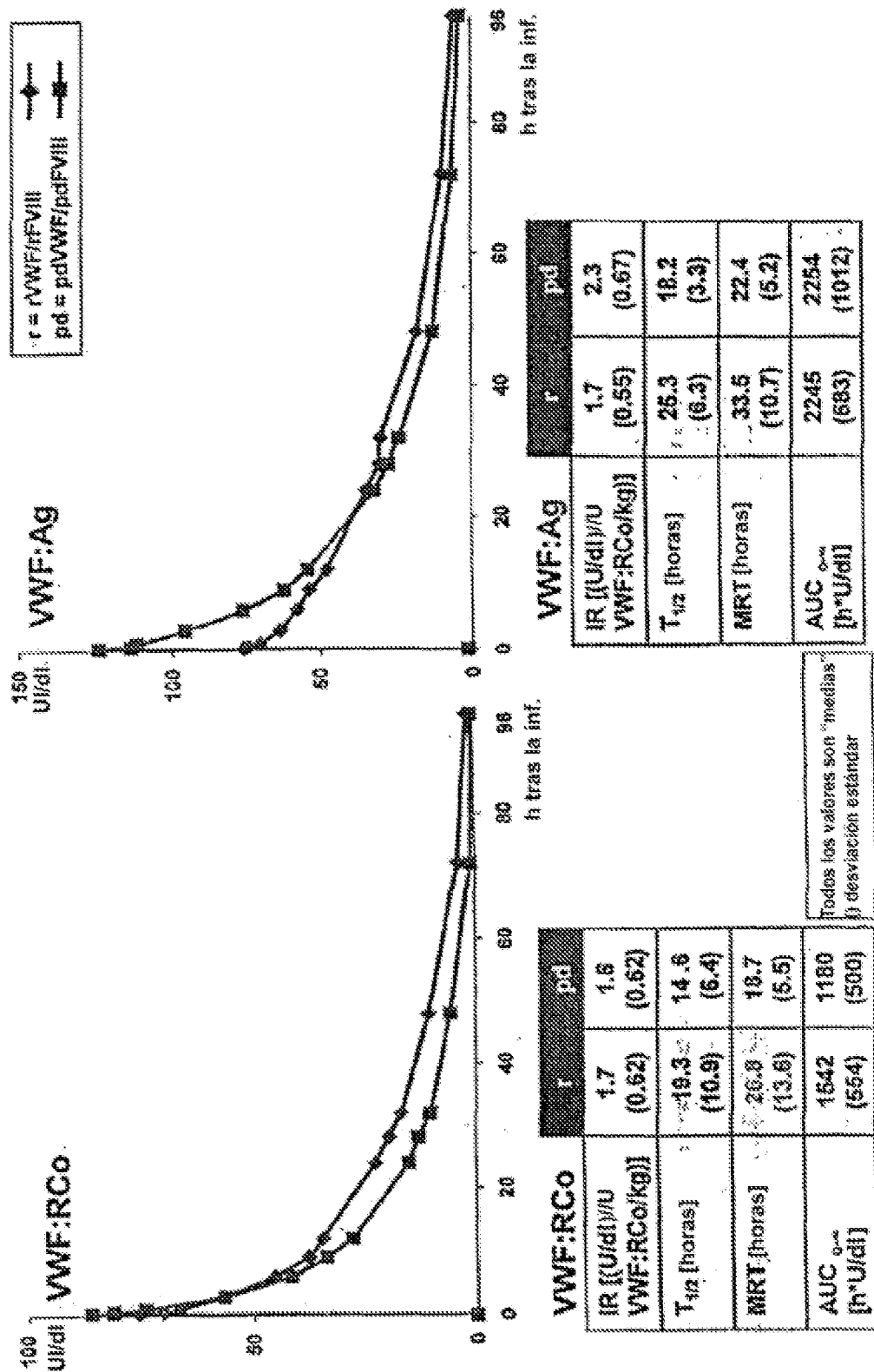
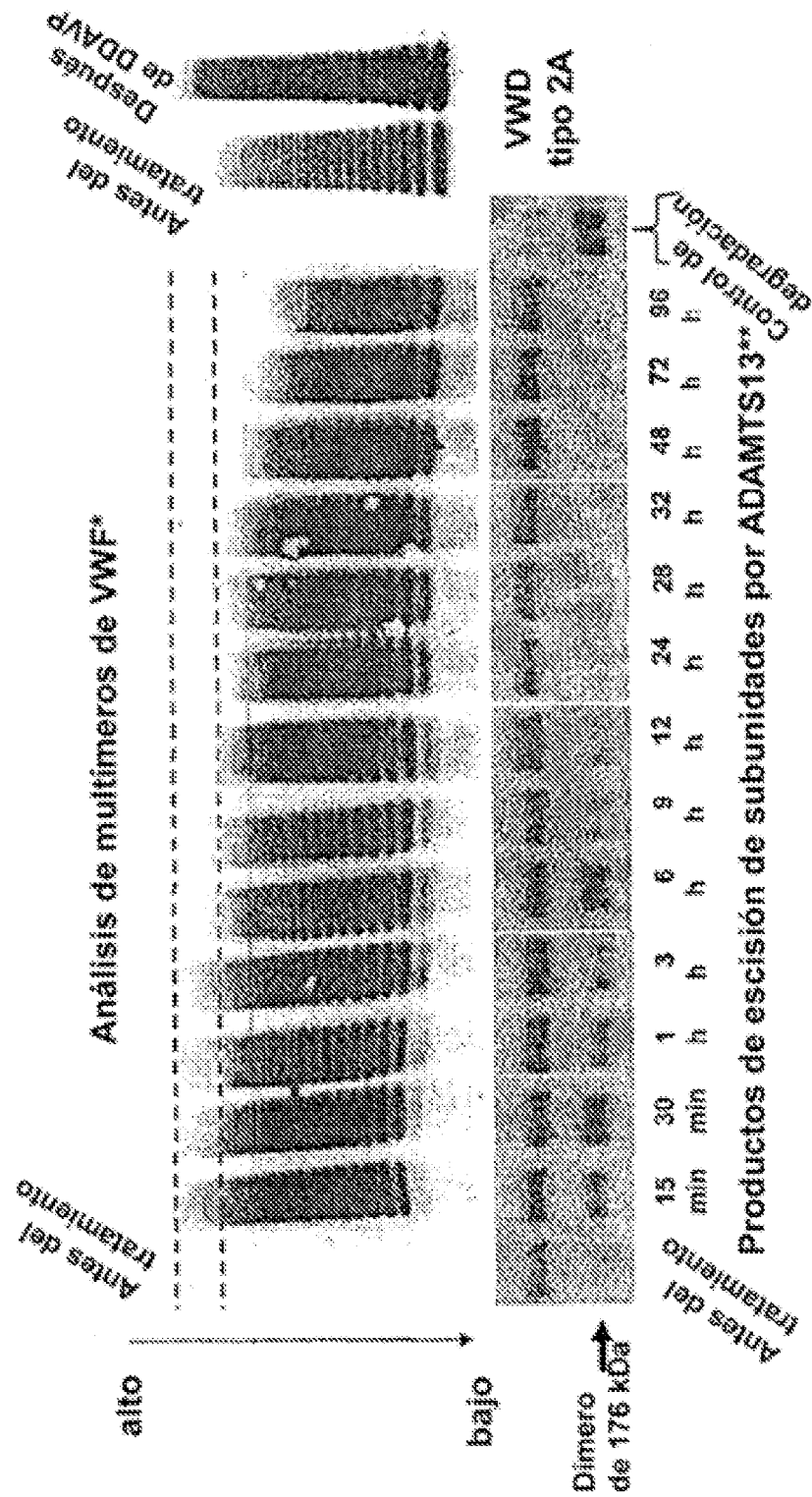


FIG. 6



*Agarosa de baja resolución (Seakem al 1%) / muestras ajustadas al contenido de VWF:Ag

**SDS-PAGE / inmunotransferencia con Ac policlonal anti-VWF / muestras sin diluir

FIG. 7

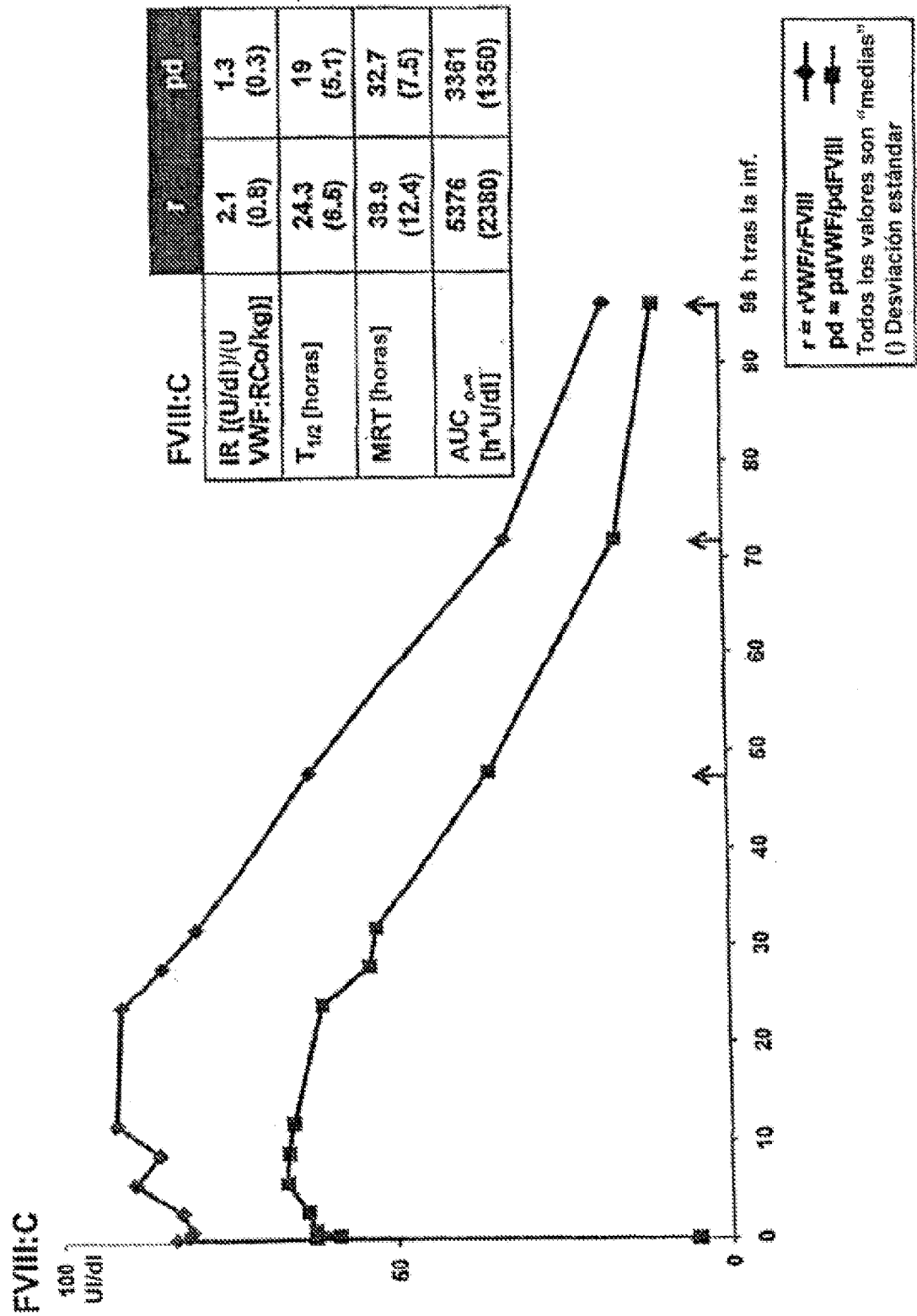


FIG. 8

Cohorte		
Cohorte 1 (tipo 3) n=3	Hipertensión**	
Cohorte 2 (tipo 3) n=5	Temblor, prurito generalizado	
Cohorte 4A (tipo 3) n=22	rVWF/rFVIII	Náuseas, aumento de sP-selectina, mareo, hiperactividad psicomotora, hipertensión**
	pdVWF/pdFVIII	Ac anti-VWF de bajo título, mareo (n=2) cefalea

*Todos los acontecimientos adversos relacionados notificados eran leves, no se notificaron acontecimientos adversos relacionados para las cohortes 3 y 4B

**Mismo paciente

FIG. 9

Paciente 1					Paciente 2					Paciente 3				
02-0001					02-0002					07-0001				
Tiempo (horas)	VWF:RCo (UI/ml)	VWF:Ag (UI/ml)	Activ. de FVIII (UI/ml)	VWF:CBA (UI/ml)	Tiempo (horas)	VWF:RCo (UI/ml)	VWF:Ag (UI/ml)	Activ. de FVIII (UI/ml)	VWF:CBA (UI/ml)	Tiempo (horas)	VWF:RCo (UI/ml)	VWF:Ag (UI/ml)	Activ. de FVIII (UI/ml)	VWF:CBA (UI/ml)
examen	<0.007	<0.01	0.03	<0.01	examen	<0.007	<0.01	0.03	<0.01	examen	<0.007	<0.01	0.02	<0.01
0	<0.007	<0.01	0.03	<0.01	0	<0.007	<0.01	0.03	<0.01	0	<0.007	<0.01	0.02	<0.01
0.25	0.043	0.05	0.10	0.04	0.25	0.044	0.04	0.12	0.04	0.25	0.044	0.05	0.08	0.04
0.5	0.036	0.06	0.08	0.04	0.5	0.041	0.04	0.13	0.04	0.5	0.037	0.05	0.09	0.04
1	0.036	0.05	0.09	0.04	1	0.041	0.03	0.14	0.05	1	0.033	0.05	0.09	0.04
3	0.030	0.05	0.11	0.03	3	0.031	0.03	0.15	0.03	3	0.029	0.05	0.11	0.04
6	0.028	0.04	0.13	0.03	6	0.022	0.02	0.15	0.02	6	0.026	0.04	0.13	0.04
9	0.021	0.03	0.13	0.02	9	0.015	0.02	0.15	0.02	9	0.022	0.03	0.12	0.03
12	0.020	0.04	0.13	0.02	12	0.007	0.02	0.14	0.01	12	0.015	0.03	0.12	0.02
24	<0.007	0.03	0.13	<0.01	24	<0.007	0.01	0.08	<0.01	24	0.007	0.03	0.04	<0.01
28	<0.007	0.02	0.12	<0.01	28	<0.007	0.01	0.08	<0.01	28	<0.007	0.02	0.12	<0.01
32	<0.007	0.03	0.09	<0.01	32	<0.007	0.02	0.07	<0.01	32	<0.007	0.02	0.06	<0.01
48	<0.007	0.02	0.07	<0.01	48	<0.007	0.01	0.05	<0.01	48	<0.007	0.02	0.06	<0.01
72	<0.007	0.01	0.05	<0.01	72	<0.007	0.01	0.03	<0.01	72	<0.007	<0.01	0.04	<0.01
96	<0.007	0.01	0.04	<0.01	96	<0.007	0.01	0.03	<0.01	96	<0.007	<0.01	0.02	<0.01
Prueba manual, Baxter					Prueba manual, Baxter					Prueba manual, Baxter				
Datos del laboratorio central					Datos del laboratorio central					Datos del laboratorio central				

FIG. 10

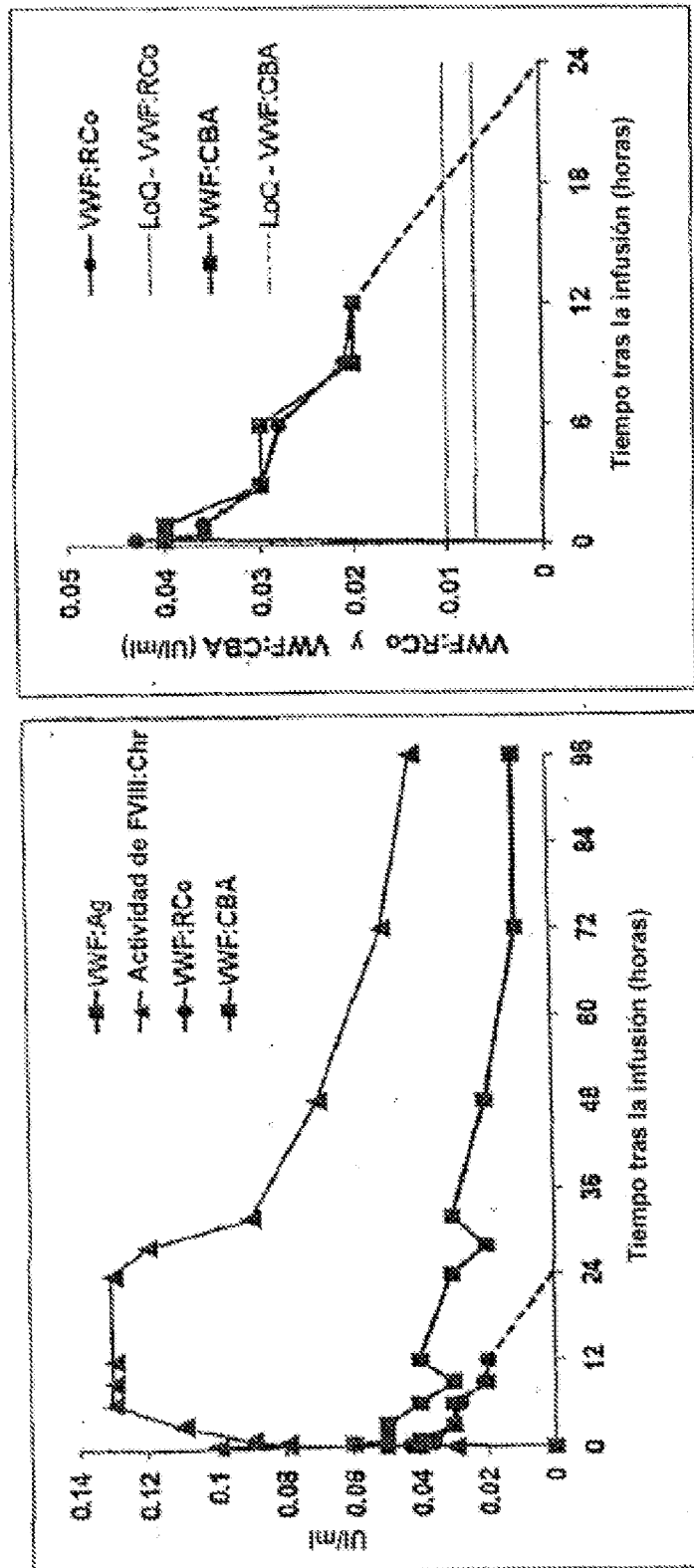


FIG. 11

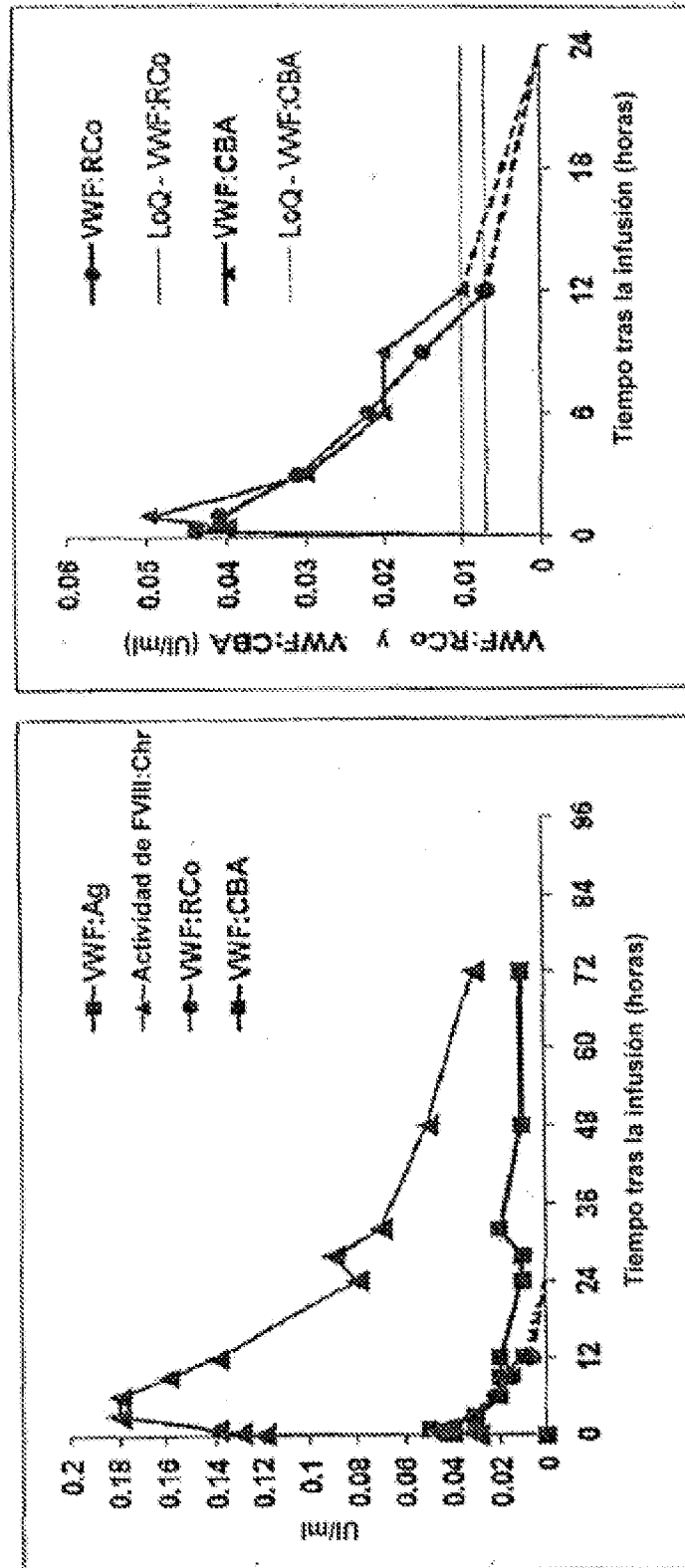


FIG. 12

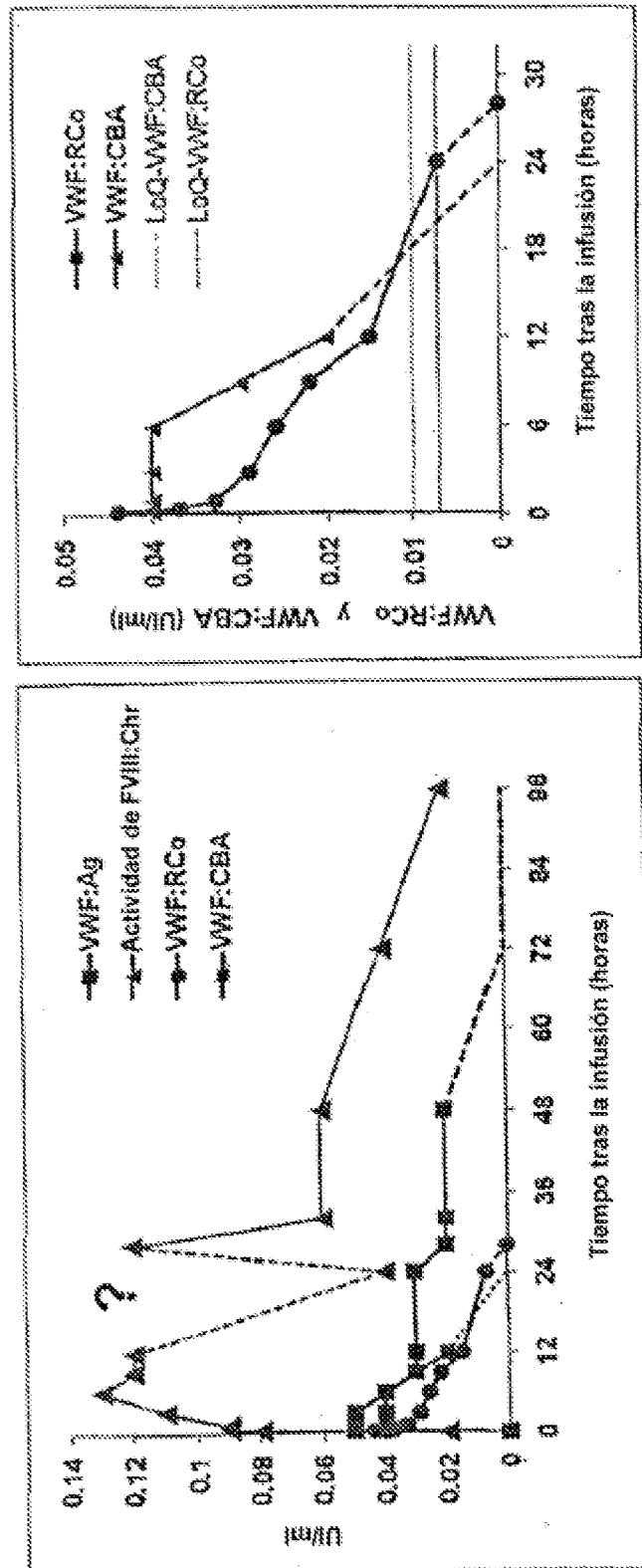


FIG. 13

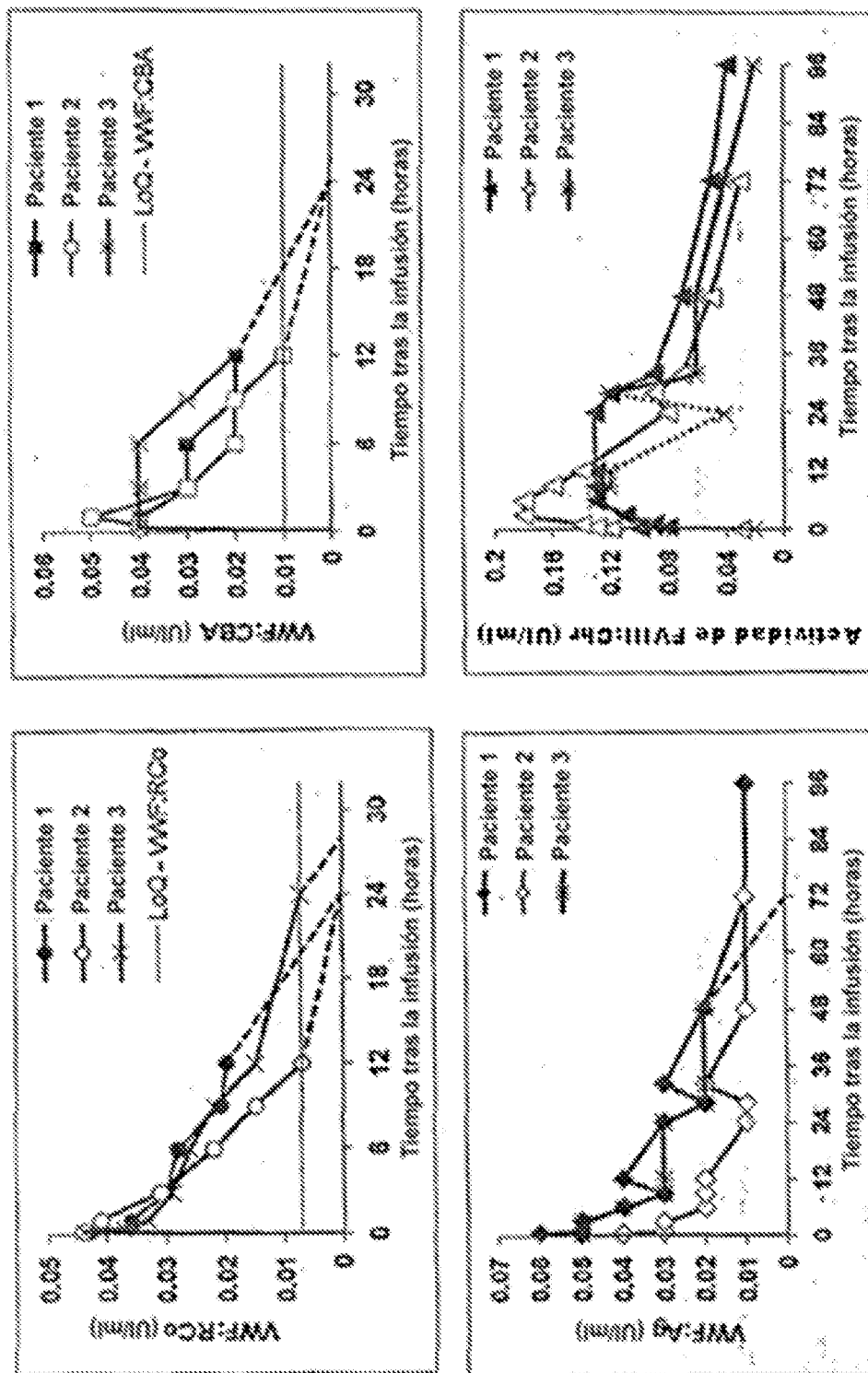


FIG. 14

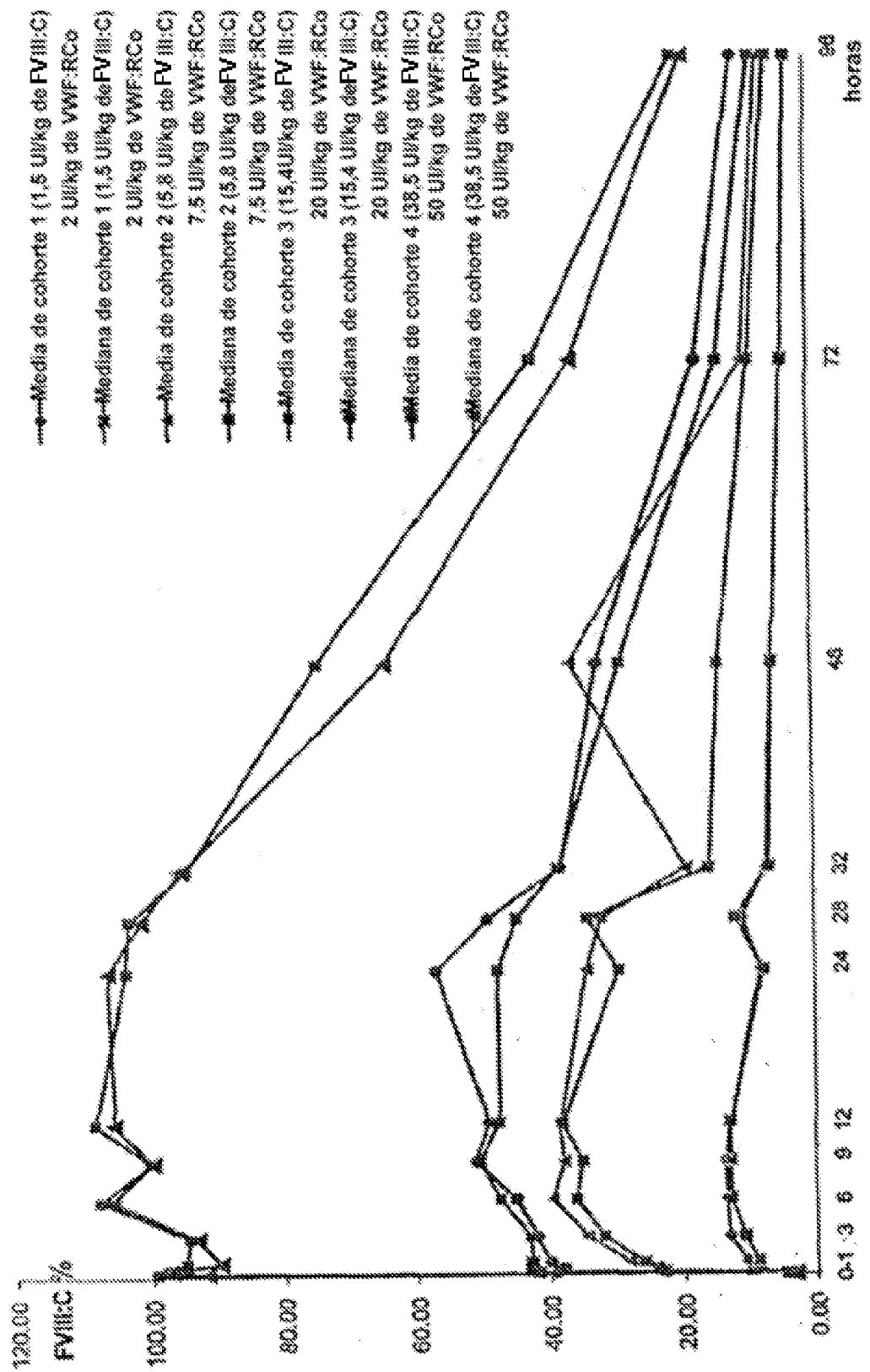


FIG. 15

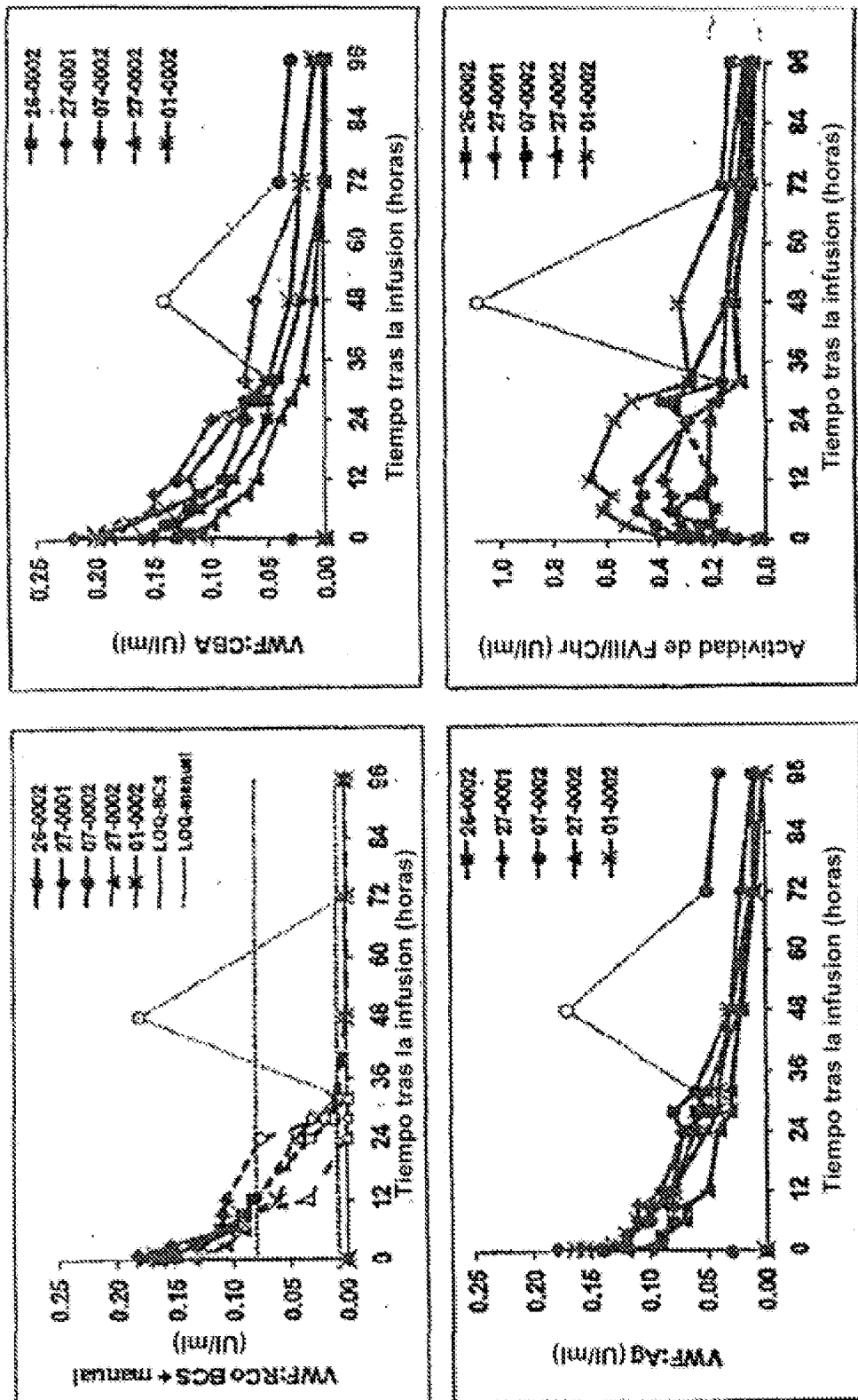


FIG. 16

Cohorte	Producto en investigación	Parámetro	N	Mediana	IC del 90% para la mediana	Media	DE	CV (%)	GM
Cohorte 2	rVFW/PVIII	AUC _{0-96h} [h*U/dl]	5	1380.01	988.16; 3010.58	1860.05	942.5	50.67	1677.47
		AUC _{0-144h} [h*U/dl]	5	1508.83	1056.99; 3072.84	1950.47	963.19	49.49	1766.01
		AUMC _{0-96h} [h ² *U/dl]	5	64518.47	33186.37; 126406.6	72917.08	41521.23	56.94	63374.8
		T _{1/2} [horas]	5	22.86	17.81; 24.48	21.93	2.54	11.56	21.8
		MRT [horas]	5	35.91	27.51; 42.73	36.22	6.08	16.78	35.79
		Cl [ml/kg/horas]	5	0.53	0.24; 0.71	0.47	0.21	44.92	0.43
		V _{ss} [ml/kg]	5	17.12	9.26; 24	16.63	6.91	41.52	15.4
		C _{max} [U/dl]	5	34	22; 98	51.8	28.99	55.96	46.39
		T _{max} [horas]	5	12.22	6.03; 48.07	21.15	17.1	80.87	16.27
		IR [(U/dl)/(U VWF:RCo/kg)]	5	4.53	3.98; 13.11	6.86	3.93	57.33	6.11
		T _{max} [horas]	1	32.57	NA	32.57	NA	NA	32.57
		T _{last} [horas]	1	3207.83	NA	3207.83	NA	NA	3207.83

FIG. 17

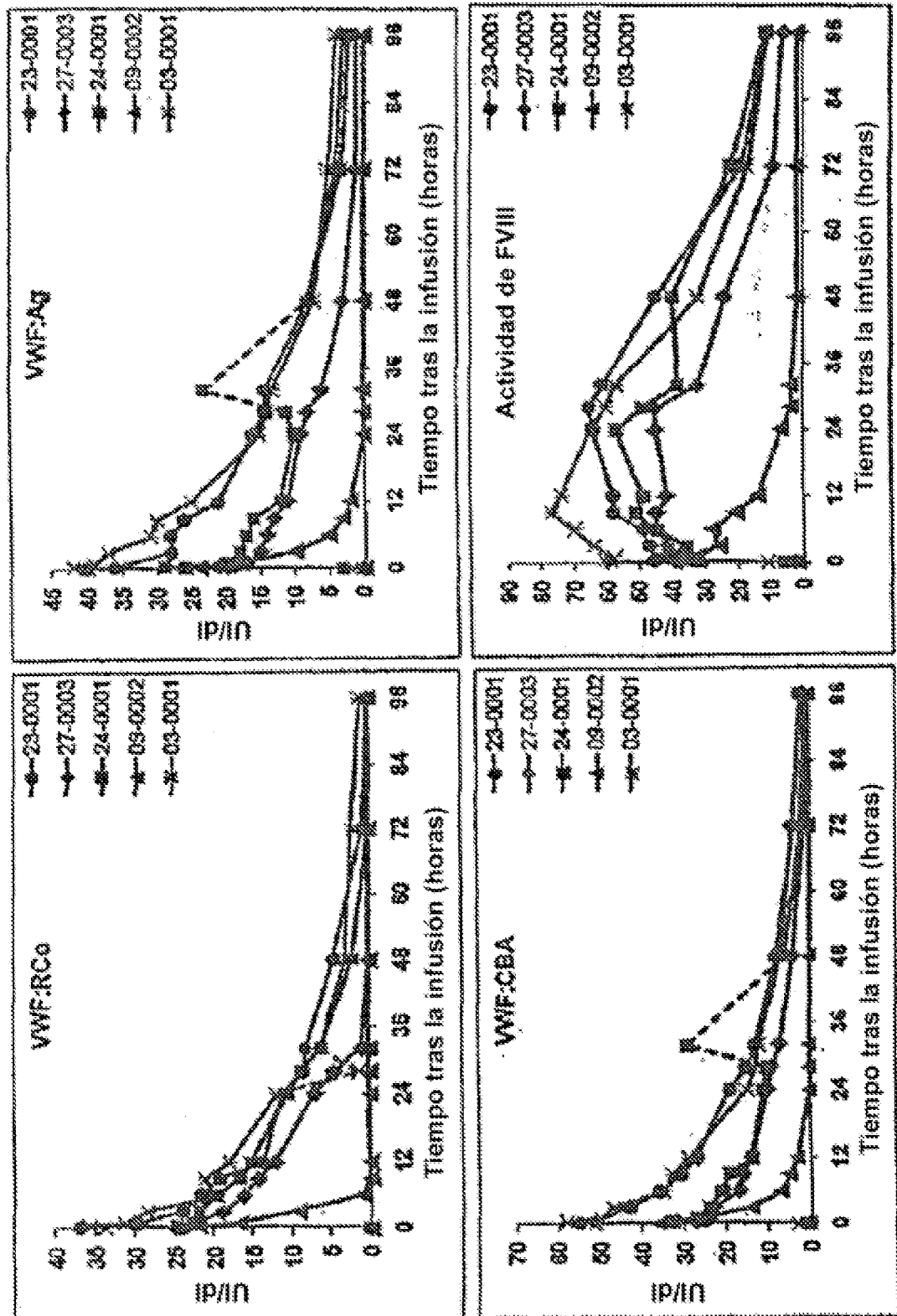


FIG. 18

Cohorte	Producto en Investigación	Parámetro	N	Mediana	CI del 90% para la mediana			DE	CV (%)	GM
Cohorte 3 rFW/FVII		AUC _{0-96h} [h*U/dl]	4	2745.17	2033.62;	3639.65	2805.91	635.05	22.63	2752.8
		AUC _{0-168h} [h*U/dl]	4	2858.66	2172.08;	3947.87	2959.32	740.27	25.01	2892.1
		AUMC _{0-96h} [h ² *U/dl]	4	100089.53	71254.38;	168025.02	109864.62	47247.29	43.01	102450.3 ₃
		T _{1/2} [horas]	4	20.72	14.43;	25.93	20.45	5.19	25.36	19.94
		MRT [horas]	4	37.53	25.97;	43.16	36.05	8.21	22.77	35.3
		Cl [ml/kg/horas]	4	0.7	0.51;	0.95	0.72	0.18	25.34	0.7
		V _{ss} [ml/kg]	4	25.32	18.9;	31.12	25.16	5.82	23.11	24.65
		C _{max} [U/dl]	4	57	42;	66	55.5	11.09	19.98	54.63
		T _{max} [horas]	4	16.45	6.1;	28.48	16.87	10.9	64.6	13.95
		IR [(U/dl)/(U VWF: RCQ/kg)]	4	2.84	2.04;	3.31	2.75	0.58	20.9	2.71
		T _{0.5h} [horas]	0	NA						
		T _{0.25h} [horas]	0	NA						

FIG. 19

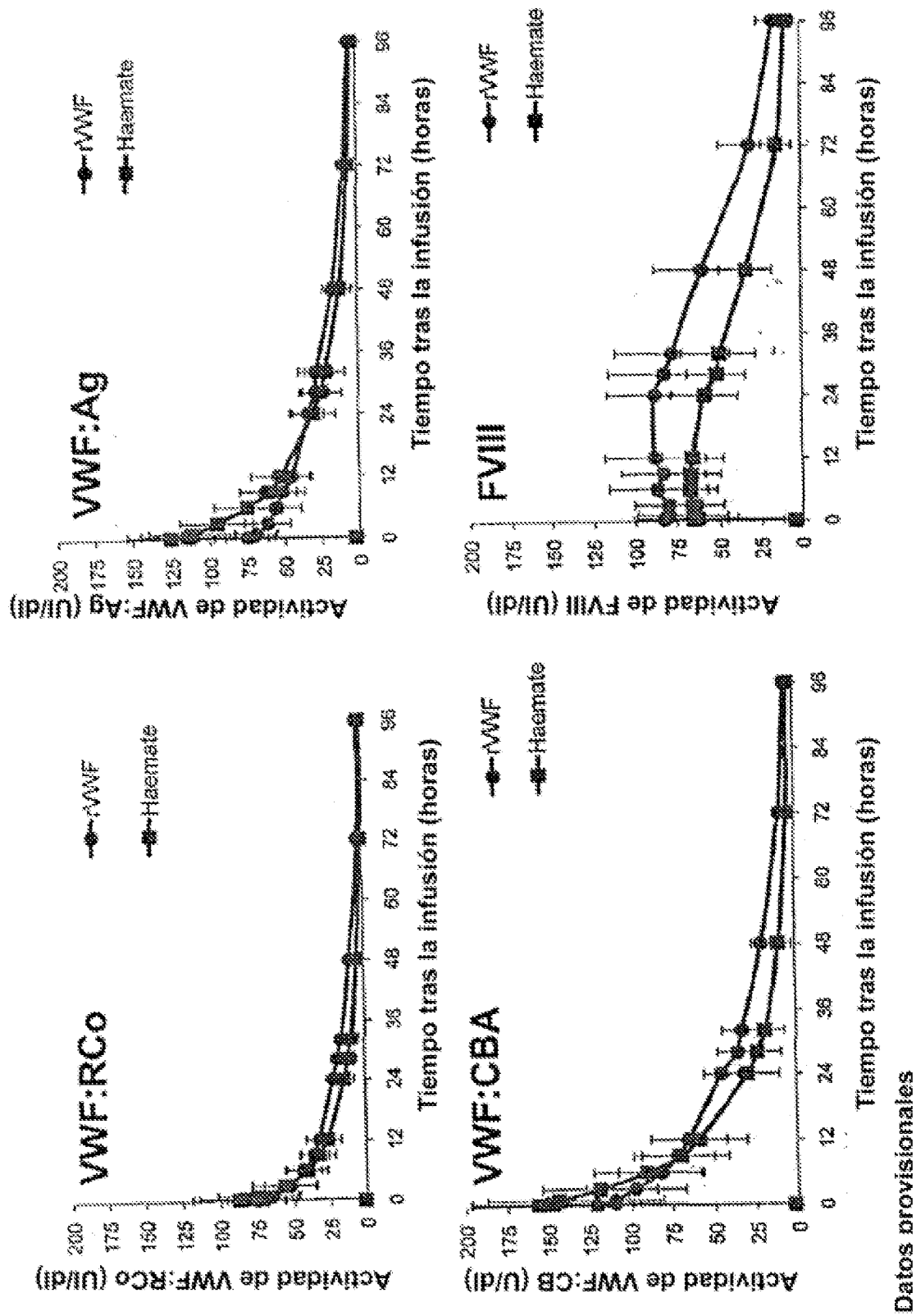


FIG. 20

Cohorte	Producto en investigación	Parámetro	N	Mediana	IC del 90% para la mediana	Media	DE	CV (%)	GM
Cohorte 4A	pdVWF/FVIII	AUC_{0-24h} [h^*U/dl]	19	4895.54	4049.13; 5239.58	4882.21	1993.76	40.84	4162.04
		AUC_{0-12h} [h^*U/dl]	19	5287.34	4321.1; 5913.43	5375.56	2380.4	44.28	4520.61
		$AUMC_{0-24h}$ [h^2*U/dl]	19	198560.36	157848.13; 259396.51	232248.57	157945.3	67.72	155532.1 ₄
		$T_{1/2}$ [horas]	18	24.39	21.41; 25.78	24.3	6.47	26.64	23.48
		MRT [horas]	19	39.56	36.69; 43.32	38.92	12.43	31.93	34.06
		Cl [ml/kg/horas]	19	0.95	0.85; 1.16	1.57	2.67	169.59	1.04
		V_{ss} [ml/kg]	19	37.27	32.42; 38.84	37.12	11.63	31.34	35.28
		C_{max} [U/dl]	19	90	85; 99	94.53	22.68	24	92.07
		T_{max} [horas]	19	12.3	8.73; 24.22	15.94	11.01	69.07	9.14
		IR [(U/dl)/(U VWF:RCO/kg)]	19	1.83	1.74; 2.01	2.07	0.82	39.39	1.97
		T_{min} [horas]	1	36.66	NA	36.66	NA	NA	36.66
		T_{beta} [horas]	1	182.27	NA	182.27	NA	NA	182.27
		AUC_{0-24h} [h^*U/dl]	17	3061.61	2911.05; 4170.87	3185.02	1219.32	38.28	2943.65
		AUC_{0-12h} [h^*U/dl]	17	3209.44	3026.55; 4394.81	3361.13	1350.1	40.17	3092.1
		$AUMC_{0-24h}$ [h^2*U/dl]	17	160993.49	83515.77; 149061.17	118375.88	72364.04	61.13	99238.4
		$T_{1/2}$ [horas]	17	18.07	17.52; 21.59	19.1	5.13	26.84	18.46
pdVWF/FVIII		MRT [horas]	17	30.33	27.68; 38.41	32.7	7.47	22.83	31.94
		Cl [ml/kg/horas]	17	1.73	1.56; 2.37	1.89	0.75	39.96	1.75
		V_{ss} [ml/kg]	17	59.01	45.8; 67.85	58.24	17.15	29.44	55.94
		C_{max} [U/dl]	17	71	58; 80	70.59	15.87	22.48	68.92
		T_{max} [horas]	17	6.63	3.25; 12.08	9.83	9.6	97.74	5.96
		IR [(U/dl)/(U VWF:RCO/kg)]	17	1.17	1.14; 1.5	1.31	0.33	24.99	1.27
		T_{min} [horas]	5	26.03	0.66; 42.02	20.5	18.95	92.42	7.05
		T_{beta} [horas]	5	81.94	24.3; 668.45	291.55	337.7	115.83	121.36

FIG. 21

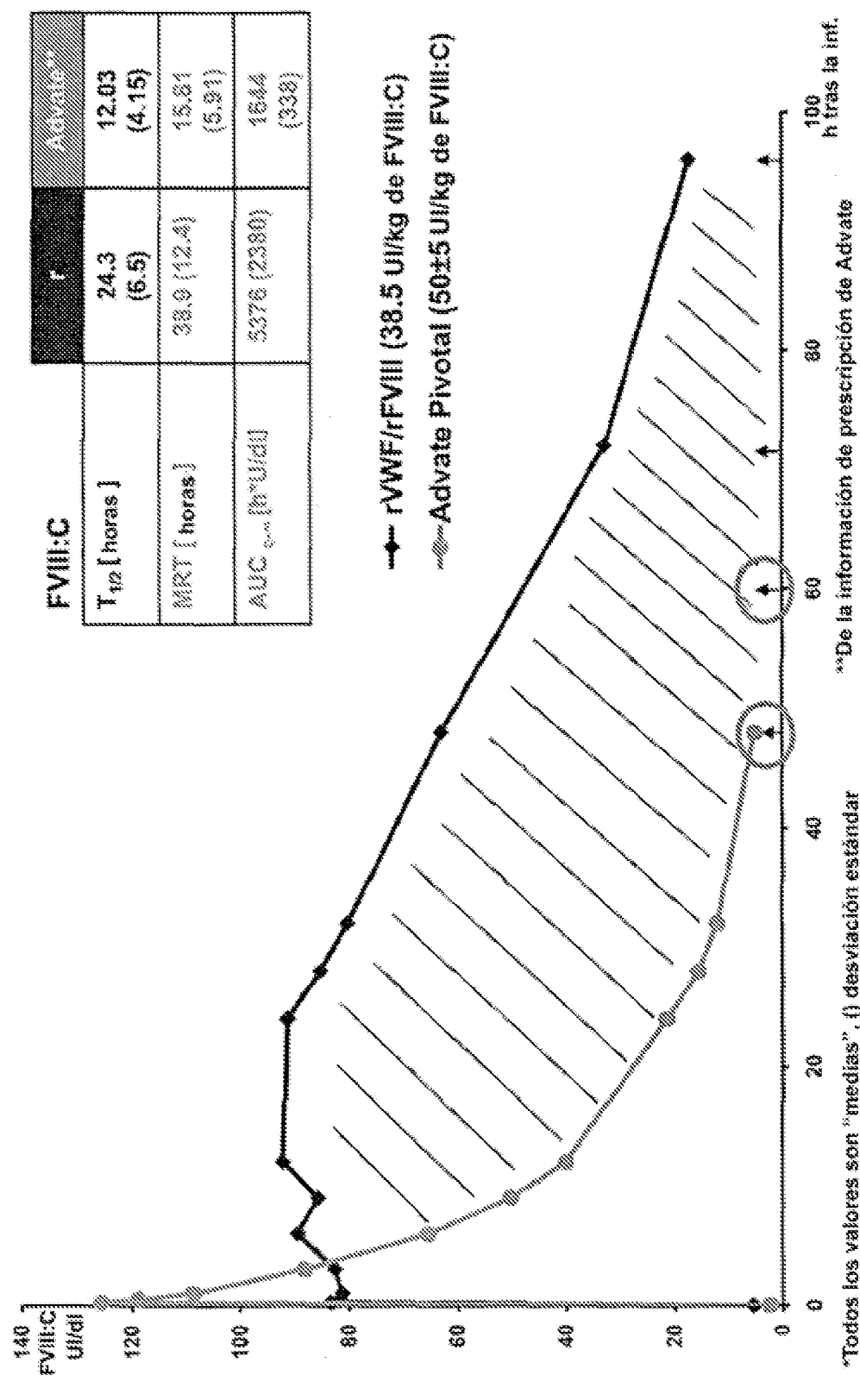


FIG. 22

Punto de tiempo	pdVWF/pdFVIII antes de la inf.	pdVWF/pdFVIII después de la inf.	rVWF/rFVIII después de la inf. Final del estudio
Anticuerpos de unión			
Ac anti-VWF de unión	Pos	Pos	Pos
Título de Ac anti-VWF de unión	1/1280	1/5120	1/5120
Ac anti-VEF de confirmación	Específico	Específico	Específico
Anticuerpos inhibidores			
Ac frente a VWF:RCO (BU/ml)	<1	<1	<1
Ac frente a VWF:CB (BU/ml)	<1	<1	<1
Ac frente a VWF:FVIII-B (BU/ml)	<1	<1	<1
Ac frente a FVIII (BU/ml)	<0.4	<0.4	<0.4

