

فهرست

پیشگفتار	۱۱
فصل ۱: مقدمه‌ای بر فراورده‌های بیولوژیک	۱۳
تعریف سازمان بهداشت جهانی	۱۴
تعریف EMA (آژانس دارویی اروپا)	۱۵
تعریف سازمان غذا و داروی ایران (IFDA)	۱۶
تعریف سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA)	۱۷
محصولات بیولوژیک	۲۱
ویژگی‌های کلیدی داروهای بیولوژیک	۲۱
دسته‌های مختلف محصولات بیولوژیک	۲۶
ایمونوگلوبولین‌ها	۲۶
واکسن‌ها	۲۷
محصولات خون	۲۷
ایمونو مادولاتورها	۳۴
آنتی‌ژن‌ها و آلرژن‌ها	۳۸
محصولات مبتنی بر سلول	۳۸
محصولات مبتنی بر ژن درمانی	۳۹
آنزیم‌های درمانی	۴۲
مواد فعال بیولوژیک با منشا غیرنوترکیب	۴۴

۵۵.....	فصل ۲: مقدمه ای بر واکسن‌ها
۵۵.....	انواع ایمنی.....
۵۶.....	واکسن‌ها چگونه کار می‌کنند؟.....
۶۱.....	انواع واکسن‌ها.....
۶۱.....	واکسن‌های حاوی پاتوژن کامل.....
۶۳.....	مزایا و معایب واکسن‌های کشته شده (غیرفعال).....
۶۵.....	مزایا و معایب واکسن‌های LAV یا زنده ضعیف شده.....
۶۹.....	واکسن‌های ساب یونیت یا زیرواحدی.....
۷۱.....	واکسن‌های زیرواحدی پروتئینی.....
۷۳.....	واکسن‌های ساب یونیتی پلی ساکاریدی.....
۷۳.....	واکسن‌های ساب یونیتی کنژوگه.....
۷۴.....	سایر انواع واکسن‌های ساب یونیت.....
۷۶.....	مزایا و معایب واکسن‌های توکسوئید.....
۷۸.....	واکسن‌های اسید نوکلئیک.....
۸۲.....	اجزای رایج واکسن‌ها.....
۸۲.....	ادجوانت‌ها.....
۸۴.....	آنتی بیوتیک‌ها.....
۸۵.....	قندها، آمینو اسیدها، و پروتئین‌ها.....
۸۶.....	مواد محافظ.....
۸۶.....	سرم گاوی/جنین گوساله.....
۸۶.....	توسعه واکسن.....
۸۷.....	بررسی بی خطری واکسن قبل از اخذ مجوز.....
۸۸.....	آزمون‌های بالینی و ارزیابی بی خطری واکسن.....
۹۰.....	وقایع نامطلوب واکسن‌ها.....
۹۱.....	علل وقایع نامطلوب واکسن‌ها.....
۹۷.....	برخی واکسن‌های موجود در ایران.....
۹۸.....	برنامه واکسیناسیون کشوری کودکان در ایران.....
۹۹.....	حداقل سن مجاز دریافت واکسن‌ها.....

فصل ۳: واکسن های ویروسی.....	۱۰۱
واکسن آدنووایروس تیپ ۴ و تیپ ۷.....	۱۰۱
واکسن هپاتیت A.....	۱۰۲
پروسه تولید واکسن هپاتیت A.....	۱۰۳
واکسن هپاتیت B.....	۱۰۴
پروسه تولید واکسن RECOMBIVAX.....	۱۰۵
واکسن پاپیلوما ی انسانی (HPV).....	۱۰۶
پروسه تولید واکسن گارداسیل.....	۱۰۷
واکسن گارداسیل ۹.....	۱۰۸
واکسن سرواریکس.....	۱۱۰
پروسه تولید واکسن سرواریکس.....	۱۱۰
واکسن پاپیلوگارد.....	۱۱۱
واکسن آنفلوآنزای فصلی (Flu).....	۱۱۲
زمان واکسیناسیون با واکسن آنفلوآنزا.....	۱۱۲
واکسن های آنفلوآنزای غیرفعال چهار ظرفیتی (IIV4s) با دوز استاندارد-بر پایه تخم مرغ.....	۱۱۳
واکسن آنفلوآنزا و گروه های خاص.....	۱۲۴
واکسن های آنفلوآنزای موجود در ایران.....	۱۲۴
واکسن وریسلا یا آبله مرغان.....	۱۲۵
واکسن Varivax.....	۱۲۶
واکسن سرخک، سرخجه، اریون (MMR).....	۱۲۷
واکسن M-M-R II [®] یا Measles, Mumps, and Rubella.....	۱۲۷
موارد منع مصرف واکسن M-M-R II.....	۱۲۸
موارد احتیاط در مصرف واکسن M-M-R II.....	۱۲۸
تداخلات واکسن M-M-R II.....	۱۲۸
پروسه تولید واکسن M-M-R II.....	۱۲۸
واکسن ProQuad [®]	۱۲۹
پروسه تولید واکسن ProQuad [®]	۱۳۱
واکسن فلج اطفال.....	۱۳۱

- ۱۳۳ واکسن‌های ویروسی ساخت موسسه رازی در ایران
- ۱۳۴ واکسن روتاویروس
- ۱۳۴ واکسن روتاریکس
- ۱۳۵ واکسن روتاتک
- ۱۳۵ پروسه تولید واکسن روتا
- ۱۳۷ واکسن هاری
- ۱۳۸ واکسن ویروس انسفالیت ژاپنی (JEV)
- ۱۳۹ واکسن آبله
- ۱۴۱ واکسن زونا
- ۱۴۲ فرایند تولید واکسن آبله Shingrix
- ۱۴۳ واکسن تب زرد
- ۱۴۵ فصل ۴: واکسن‌های باکتریایی
- ۱۴۵ واکسن آنتراکس یا سیاه زخم یا Anthrax Vaccine Adsorbed (AVA)
- ۱۴۷ پروسه تولید واکسن بایوتراکس
- ۱۴۷ واکسن وبا یا Cholera
- ۱۴۸ پروسه تولید واکسن Vaxchora
- ۱۴۹ واکسن دیفتتری، سیاه سرفه، کزاز (DPT)
- ۱۵۰ واکسن داپتاسل (Daptacel)
- ۱۵۱ پروسه تولید واکسن داپتاسل
- ۱۵۲ واکسن هموفیلوس آنفلوآنزا تیپ b یا Hib
- ۱۵۳ واکسن ActHIB
- ۱۵۴ پروسه تولید واکسن ActHIB
- ۱۵۵ واکسن پنتاسل (Pentacel)
- ۱۵۵ پروسه تولید واکسن پنتاسل
- ۱۵۸ واکسن پدیاریکس (Pediarix)
- ۱۵۸ واکسن‌های مننگوکوک
- ۱۵۸ واکسن Menactra®
- ۱۵۹ پروسه تولید واکسن Menactra®

۱۶۰واکسن Menveo®
۱۶۱پروسه تولید واکسن Menveo®
۱۶۲واکسن‌های پنوموکک
۱۶۲واکسن پرونار ۱۳ (Prevnar 13)
۱۶۴پروسه تولید واکسن پرونار ۱۳
۱۶۴واکسن پنوموکس 23 Pneumovax 23®
۱۶۵پروسه تولید واکسن پنوموکس ۲۳
۱۶۶واکسن توبرکلوزیس
۱۶۶پروسه تولید واکسن توبرکلوزیس
۱۶۷واکسن تب تیفوئیدی
۱۶۷واکسن Vivotif®
۱۶۸پروسه تولید واکسن Vivotif®
۱۶۹واکسن TYPHIM VI®
۱۶۹پروسه تولید واکسن تایفیم Vi
۱۷۱واژه‌یاب

پیشگفتار

فرآورده‌های بیولوژیک گروهی از داروهای بسیار موثری هستند که انقلابی را در مسیر درمان بیماری‌های جدی و مزمن همچون سرطان، دیابت، بیماری‌های خود ایمنی و ... برای پزشکان فراهم نموده‌اند. از جمله محصولات که در دسته فرآورده‌های بیولوژیک طبقه‌بندی می‌شوند عبارتند از ایمونوگلوبولینها، واکسنها، فرآورده‌های خونی، آزرنها و پروتئین‌های نوترکیب. در میان این محصولات، واکسنها به دلیل نقش موثری که در پیشگیری از بیماریها دارند، در زمره یکی از مهمترین فرآورده‌های بیولوژیک محسوب می‌شوند. در سالهای اخیر، نقش موثر واکسن در کنترل بیماریها، بویژه پاندمی کووید-۱۹، به طور چشمگیری مورد توجه قرار گرفته است. کاربرد این دسته از فرآورده‌های بیولوژیک، محدود به بیماریهای واگیردار نبوده و تعداد چشمگیری از بیماریهای غیر واگیردار را نیز شامل می‌شود.

با توجه به اهمیت این دسته از فرآورده‌های بیولوژیک، بر آن شدیم که راهنمایی مصور از واکسنهای ویروسی و باکتریایی موجود در بازار دارویی را تهیه و در اختیار علاقه‌مندان به حوزه واکسن قرار دهیم. در این کتاب، ابتدا با خصوصیات کلی فرآورده‌های بیولوژیک آشنا خواهیم شد. سپس به مرور ویژگی‌های کلی واکسنها از جمله مکانیسم ایمنی ناشی از واکسن، انواع واکسنها، اجزای فرمولاسیون واکسنها و مراحل توسعه و اخذ مجوز تایید واکسن می‌پردازیم و در نهایت، واکسنهای ویروسی و باکتریایی موجود در بازار، با نگاهی بر پروسه تولید و اجزای فرمولاسیون هر واکسن معرفی می‌گردد. امید است که اطلاعات ارائه شده در این کتاب، برای دانشجویان و اساتید و سایر علاقه‌مندان مفید واقع شود.

گروه مولفین

بهار ۱۴۰۱

فصل ۱

مقدمه‌ای بر فرآورده‌های بیولوژیک

در این بخش به عنوان مقدمه، به بررسی اجمالی فرآورده‌های بیولوژیک و آشنایی با ویژگی‌های آنها پرداخته شده است. نخست با تعریف چند واژه مرتبط آغاز می‌کنیم.

Biopharmaceutical (زیست دارو): ماده دارویی با پایه پروتئین یا نوکلئیک اسید است که برای مقاصد درمانی یا تشخیصی *in vivo* مورد استفاده قرار می‌گیرد. زیست داروها به وسیله روشهایی غیر از استخراج مستقیم از منبع بیولوژیک بکر^۱ (مهندسی نشده) تولید می‌شوند. بنابراین، فرآورده‌هایی که با استخراج مستقیم از منابع بیولوژیک از سورسهای بیولوژیک مهندسی نشده به دست می‌آیند، جزو زیست داروها محسوب نمی‌شوند. منظور از منابع بیولوژیک مهندسی نشده، منابع بیولوژیکی است که تحت دست ورزی‌های ژنتیکی با تکنیک‌های مهندسی ژنتیک قرار نگرفته‌اند و در اصطلاح، سویه وحشی هستند.

Biotechnology medicine/product of pharmaceutical biotechnology

(داروی بیوتکنولوژی / محصول بیوتکنولوژی دارویی):

هر محصول دارویی مورد استفاده برای مقاصد درمانی یا تشخیصی *in vivo*، که به طور کامل و یا بخشی از آن با استفاده از ابزارهای بیوتکنولوژیک تولید می‌شود.

Biologic (زیستی): ویروس، سرم درمانی، توکسین، آنتی توکسین، واکسن، خون، اجزای خون یا مشتقات خون، محصول آلرژنیک یا محصول آنالوگ، یا آرسفنامین یا مشتقات آن یا سایر ترکیب آرسنیک ارگانیک سه ظرفیتی، که برای پیشگیری، بهبود یا درمان بیماری یا شرایط انسان مورد استفاده قرار می‌گیرد. در ادامه به بررسی تعاریف نهادهای برجسته قانونگذاری از فرآورده بیولوژیک می‌پردازیم.

1. Native

تعریف سازمان بهداشت جهانی

فراورده‌های بیولوژیک را می‌توان بر اساس مواد منبع آنها و شیوه تولیدشان تعریف نمود. فراورده‌های بیولوژیک از سلول‌ها، بافتها یا میکروارگانیسم‌ها به دست می‌آیند و منعکس کننده ویژگی قابلیت تغییرپذیری (و متنوع بودن) مواد زنده هستند (در ادامه مباحث، پیرامون واژه قابلیت تغییرپذیری و متنوع بودن شرح داده خواهد شد). ماده فعال در فراورده‌های بیولوژیک اغلب، آنقدر پیچیده هستند که امکان تعیین خصوصیات آنها و characterize کردن آنها با استفاده از روشهای آزمایشهای فیزیکوشیمیایی به تنهایی امکانپذیر نبوده و ممکن است از یک بچ و/یا فراورده به بچ/فراورده دیگر، ناهمگونی یا هتروژنیتی نشان دهند. بنابراین، به هنگام تولید محصولات بیولوژیک لازم است که ملاحظات خاصی در نظر گرفته شود با یکنواختی در کیفیت محصول حفظ گردد.

روشهای تولید این دسته از فراورده‌ها عبارتند از: رشد گونه‌های میکروارگانیسم‌ها و سلولهای یوکاریوتی، استخراج مواد از بافتهای بیولوژیک، شامل بافتهای انسانی، حیوانی و گیاهی، و قارچ‌ها، تکنیک DNA نوترکیب (rDNA)، تکنیک‌های هیبریدوما، تکثیر میکروارگانیسم‌ها در جنین یا حیوانات.

این دسته از فراورده‌ها شامل موارد زیر می‌باشد:

- آلرژنها،
- آنتی‌ژنها،
- واکسن‌ها،
- هورمونهای خاص،
- سیتوکینها،
- آنتی‌بادی‌های مونوکلونال،
- آنزیم‌ها،
- سرم ایمنی حیوانی،
- محصولات تخمیر (شامل محصولات مشتق از rDNA)،
- معرف‌ها یا reagentهای تشخیصی بیولوژیک برای استفاده *in vivo*،
- محصولات دارویی درمانی پیشرفته یا ATMPs که مثلا برای ژن درمانی و سلول درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرند.

- خون کامل انسان
 - مشتقات خون یا محصولات مشتق از پلاسما که برای مصارف درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرند.
- در مورد فراورده‌های خونی و مشتقات آن که برای مقاصد درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرند، سازمان بهداشت جهانی، راهنمای کامل مجزایی تهیه نموده است. در برخی کشورها، یک سری محصولات دارویی کوچک-مولکول خاص (مثل آنتی‌بیوتیکها) جزو فراورده‌های بیولوژیک تعریف نمی‌شوند.

تعریف EMA (آژانس دارویی اروپا)

دارویی که ماده فعال آن توسط یک ارگانیسم زنده ساخته شده باشد، داروی بیولوژیک نام دارد. داروهای بیولوژیک (Biologicals یا Biological Medicines) حاوی مواد فعالی از یک منبع بیولوژیک مانند سلولهای زنده یا ارگانیسمها (انسان، حیوانات، و میکروارگانیسمها مانند باکتری‌ها یا مخمر) هستند و معمولاً با استفاده از جدیدترین تکنولوژیها تولید می‌شوند. یک محصول دارویی بیولوژیکی ماده‌ای است که از یک سیستم (زنده) بیولوژیکی ساخته می‌شود و یا از آن استخراج می‌گردد و برای تعیین خصوصیات آن (characterization) به صورت کامل، علاوه بر آزمایشات فیزیوشیمیایی، نیاز به آزمایشات بیولوژیک نیز می‌باشد. characterization یک محصول دارویی بیولوژیک، ترکیبی از آزمایش بر روی ماده فعال دارویی و محصول دارویی نهایی، همراه با فرایند تولید و کنترل‌های آن می‌باشد.

محصولات دارویی بیولوژیک: ماده اولیه یا starting material یعنی هر ماده‌ای با منشاء بیولوژیکی مانند میکروارگانیسمها، ارگانها، و بافتهایی با منشاء گیاهی یا حیوانی، سلولها یا مایعات (شامل خون یا پلاسما) با منشاء انسانی یا حیوانی، و ساختارهای سلولی بیوتکنولوژیک (سوپستراهای سلولی، چه نو ترکیب باشند چه نباشند، شامل سلولهای اولیه یا primary cells).

داروهای بیولوژیک در بالین بسیار شناخته شده هستند و در بسیاری از موارد برای درمان بیماریهای مزمن و جدی مانند دیابت، بیماریهای خود ایمنی و سرطانها، غیر قابل جایگزین می‌باشند.

تعریف سازمان غذا و داروی ایران (IFDA)

در ضابطه شماره REG-DPNA-BIO-001 سازمان غذا و داروی ایران با نام "ضابطه ثبت فراورده‌های بیولوژیک" داروهای بیولوژیک در ۵ دسته به شرح زیر قرار گرفت‌هاند:

۱- **واکسن‌ها (Vaccines):** واکسن فراورده بیولوژیکی است که سیستم ایمنی را در مقابله با بیماری مرتبط تقویت می‌نماید. فراورده حاوی میکروارگانیسم زنده، ضعیف شده، اصلاح ژنتیکی شده و یا کشته شده، سم ترشح شده و یا آنتی‌ژن سطحی میکروارگانیسم می‌باشد.

۲- **فراورده مشتق از پلاسما (Product derived from plasma):** محصولات مشتق از پلاسما گروهی از فراورده‌های دارویی هستند که به وسیله فرایند پالایش از پلاسما انسان تهیه می‌شوند. این محصولات شامل آلبومین، ایمونوگلوبولین‌های نرمال و هایپر ایمیون، فاکتورهای انعقادی (مثل فاکتورهای هفت، هشت، نه، یازده، سیزده، پروترومبین کمپلکس، فون ویلبراند و فیبرینوژن)، فاکتورهای ضد انعقاد (مثل پروتئین C) و مهارکننده‌های پروتئاز (مثل آنتی‌ترومبین، آنتی‌تریپسین آلفا یک و مهارکننده C1) می‌باشد.

۳- **ایمونوگلوبولین‌های درمانی (Therapeutic immunoglobins):** فراورده حاوی ایمونوگلوبولین و یا بخشی از ایمونوگلوبولین استخراج شده از پلاسما حیوانی که در برابر آنتی‌ژن خاصی ایمن شده باشد.

۴- **فراورده‌های نو ترکیب (Neo-combination products):** فراورده‌های نو ترکیب پروتئین‌هایی هستند که از طریق انتقال مواد ژنتیک و یا نو ترکیب به میکروارگانیسم زنده تولید می‌شوند. تکنولوژی نو ترکیب شامل برش و اتصال دوباره ژنوم میزبان با یک توالی ژن خارجی می‌باشد که حاوی اطلاعات ژنتیکی لازم برای تولید پروتئین مورد نظر تحت شرایط خاص می‌باشد.

۵- **پادتن‌های تک دودمانی (آنتی‌بادی مونوکلونال یا Monoclonal antibody):** یک مولکول ایمونوگلوبولین دارای توالی از آمینو اسیدهای اختصاصی است که فقط با آنتی‌ژن اختصاصی که منجر به تحریک تولید آن از سلولهای لنفوئیدی می‌شود و یا آنتی‌ژن مشابه آن واکنش می‌دهد. آنتی‌بادی‌هایی که توسط رده‌های سلولی نامیرا (هیپریدوما) که از سلولهای B مشتق شده‌اند، تولید می‌شوند، تحت عنوان آنتی‌بادی‌های مونوکلونال نامیده می‌شوند.

انواع مختلف فرآورده‌های نو ترکیب و پادتن‌های تک‌دومانی در یکی از سه گروه زیر قرار می‌گیرند:
 (۱) داروی برند اصلی یا Original Brand یا Innovator Brand، (۲) داروی بیوسیمیلار، و (۳) داروی تولید داخل یا Locally Manufactured Biosimilar یا LMB.

تعریف سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA)

محصولات بیولوژیک یا Biological products یا Biologics شامل دامنه وسیعی از محصولاتی همچون واکسن‌ها، خون و اجزای خون، آلرژنیک‌ها، سلول‌های سوماتیک، ژن درمانی، بافت‌ها، و محصولات نو ترکیب درمانی می‌شوند. Biologics می‌توانند از قندها، پروتئین‌ها، یا اسیدهای نوکلئیک یا از ترکیب پیچیده‌ای از این مواد تشکیل شده باشند و یا ماهیت زنده داشته باشند مانند سلول‌ها یا بافت‌ها. محصولات بیولوژیک از منابع طبیعی متعددی مانند انسان، یا میکروارگانیسم، جدا می‌شوند و ممکن است از طریق متدهای بیوتکنولوژی و یا سایر تکنولوژی‌های جدید تولید شوند. به عنوان مثال، محصولات بیولوژیک سلولی و مبتنی بر ژن در خط مقدم تحقیقات زیست پزشکی قرار دارند و ممکن است برای درمان بیماری‌های متعددی که هیچ درمانی در حال حاضر برای آنها وجود ندارد، مورد استفاده قرار گیرند.

قوانین فرآورده‌های بیولوژیک توسط FDA تنظیم می‌گردد و برای تشخیص، پیشگیری، بهبود، یا درمان بیماری‌ها و شرایط پزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرند. محصولات بیولوژیک گروه متنوعی از محصولات هستند و معمولاً دربرگیرنده مولکول‌های بزرگ و پیچیده می‌باشند. این محصولات، می‌توانند از طریق بیوتکنولوژی در یک سیستم زنده مانند میکروارگانیسم، سلول گیاهی، یا سلول جانوری تولید شوند و اغلب، تعیین خصوصیات آنها بسیار دشوارتر از داروهای کوچک-مولکول می‌باشد. انواع بسیار متنوعی از محصولات بیولوژیک برای استفاده در آمریکا مورد تایید قرار گرفته است که شامل پروتئین‌های درمانی (مانند فیلگراستیم)، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال (مانند آدالیمومب)، واکسن‌ها (مانند آنفولانزا و تتانوس)، می‌باشد. به طور کلی، داروها در سازمان غذا و داروی آمریکا، در CDER یا مرکز ارزیابی و تحقیق دارو مورد بررسی و ارزیابی قرار می‌گیرند ولی ارزیابی و بررسی فرآورده‌های بیولوژیک، توسط مرکز مجزایی با عنوان CBER یا مرکز ارزیابی و تحقیق فرآورده‌های بیولوژیک در FDA انجام می‌شود.

در ادامه به بررسی سه واژه مهم در حوزه فراورده‌های بیولوژیک می‌پردازیم:

	<p>Reference Product A reference product is the single biological product, already approved by FDA, against which a proposed biosimilar product is compared</p>
	<p>Biosimilar Product A biosimilar is a biological product that is highly similar and has no clinically meaningful differences from an existing FDA-approved reference product</p>
	<p>Interchangeable Product An interchangeable product is a biosimilar product that meets additional requirements</p>

شکل ۱-۱

(۱) **Reference product** یا محصول مرجع یک محصول بیولوژیک است که قبلاً تاییدیه سازمان غذا و داروی آمریکا را دریافت نموده است و محصول بیوسیمیلار با آن مقایسه می‌شود. تایید یک محصول مرجع در کنار سایر موارد، مبتنی بر داده‌های جامع ایمنی و اثربخشی می‌باشد.

(۲) **biosimilar product** محصولی بیولوژیک است که بسیار شبیه (highly similar) به محصول رفرنس (مرجع) بوده و هیچ تفاوت بالینی معناداری (no clinically meaningful difference) با محصول رفرنسی که قبلاً از FDA تاییدیه دریافت نموده است، ندارد.

● منظور از عبارت "بسیار شبیه" چیست؟ تولیدکننده یک محصول بیوسیمیلار درخواستی اثبات می‌کند که محصول وی بسیار شبیه به محصول مرجع بوده و این ادعا با آنالیزهای وسیع (یا به عبارتی تعیین خصوصیات یا characterizing) ساختار و عملکرد هر دو محصول (بیوسیمیلار و رفرنس) اثبات می‌شود. جدیدترین تکنولوژیها مورد استفاده قرار می‌گیرد تا مشخصات محصولات همچون خلوص، هویت شیمیایی، فعالیت زیستی مورد مقایسه قرار گیرند. تولیدکننده از نتایج این آزمایشات مقایسه‌ای،