بیوسیمیلارها و محصولات زیستی جایگزین

عناصر تاکتیکی

جلد اول

نویسنده

سرفراز خان نیازی

مترجمین

دکتر زهرا امینی بیات

دکتر محبوبه اکبری زارع

دکتر نازیلا سلیمان‌زاده

دکتر پریا مطهری

ویراستار علمی

دکتر زهرا امینی بیات

سرشناسه	:	نیازی، سرفرازخان، ۱۹۴۹ – م. Niazi, Sarfaraz
عنوان و نام پدیدآور	:	بیوسیمیلارها و محصولات زیستی جایگزین عناصر تاکتیکی/ نویسنده سرفرازخان نیازی ؛ مترجمین زهرا امینی بیات...[و دیگران]؛ ویراستار علمی زهرا امینی‌بیات؛ ویراستار فاطمه اوجاقلو.
مشخصات نشر	:	تهران: سازمان پژوهشهای علمی و صنعتی ایران، ۱۴۰۱ –
مشخصات ظاهری	:	ج.: مصور،جدول.
شابک	:	دوره:978-622-94786-2-2 ؛ ج.۱: 978-622-94786-1-5 ؛ ۲۰۰۰۰۰۰ ریال
وضعیت فهرست نویسی	:	فیپا
یادداشت	:	عنوان اصلی: Biosimilars and interchangeable biologics : tactical elements , [2016].
یادداشت	:	مترجمین زهرا امینی بیات ،محبوبه اکبری زارع، نازیلا سلیمان‌زاده، پریا مطهری.
یادداشت	:	کتابنامه .
موضوع	:	تکنولوژی زیستی دارویی / Pharmaceutical biotechnology تکنولوژی زیستی دارویی -- صنعت و تجارت Pharmaceutical biotechnology industry نوترکیبی پروتئین‌ها / Recombinant proteins
شناسه افزوده	:	امینی بیات، زهرا، ۱۳۵۹ –، مترجم
شناسه افزوده	:	سازمان پژوهشهای علمی و صنعتی ایران
رده بندی کنگره	:	۳۰۱RM
رده بندی دیویی	:	۱/۶۱۵
شماره کتابشناسی ملی	:	۸۹۹۳۸۷۱
اطلاعات رکورد	:	فیپا

سازمان پژوهش‌های علمی و صنعتی ایران

بیوسیمیلارها و محصولات زیستی جایگزین عناصر تاکتیکی(جلد اول)

نویسندگان: سرفراز خان نیازی

مترجمین: دکتر زهرا امینی بیات-دکتر محبوبه اکبری زارع - دکتر نازیلا سلیمان‌زاده - دکتر پریا مطهری

ویراستار علمی: دکتر زهرا امینی بیات

ویراستار: فاطمه اوجاقلو

ناشر: سازمان پژوهش‌های علمی و صنعتی ایران

نوبت چاپ: اول

تاریخ چاپ: پاییز ۱۴۰۱

شمارگان: ۱۰۰۰ جلد

شابک جلد اول: ۹۷۸-۶۲۲-۹۴۷۸۶-۱-۵

شابک دوره: ۹۷۸-۶۲۲-۹۴۷۸۶-۲-۲

ناظر چاپ و صحافی: نشر پرچین

صفحه‌آرایی: زینب زین الدینی

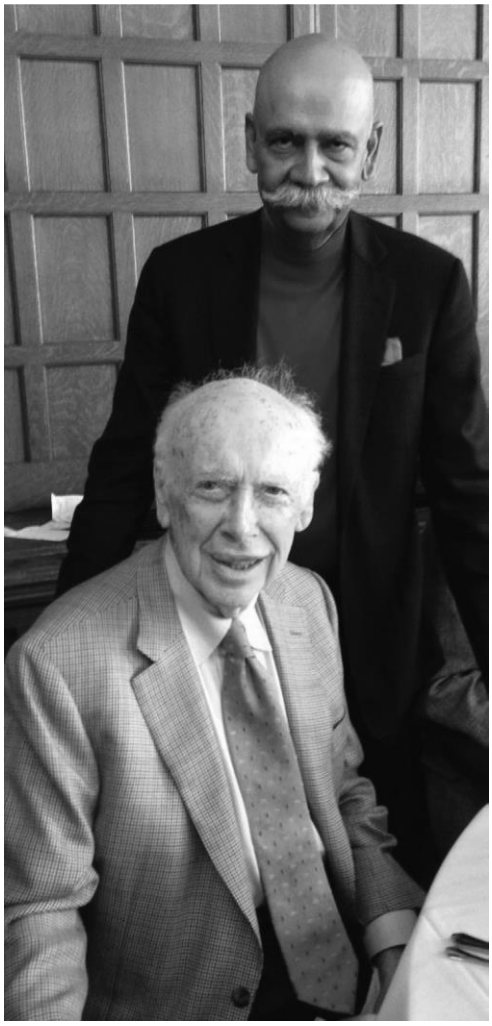
قیمت: ۲۰۰۰۰۰ تومان

نشانی: احمدآباد مستوفی، بعد از میدان پارسا، خیابان انقلاب، خیابان شهید احسانی‌راد، صندوق پستی: ۱۱۵- ۳۷۵۷۵

تمام حقوق مادی این اثر اعم از چاپ، تکثیر، نسخه‌برداری، ترجمه و مانند این‌ها برای سازمان پژوهش‌های علمی و صنعتی ایران محفوظ است.

تقدیم به دکتر جیمز واتسون و فرانسیس کریک که بدون مارپیچ دوگانهٔ بنیادین و تحوّل‌آفرین آن‌ها، بشر از قدرت شفابخش داروهای نوترکیب بهره نمی‌برد.

نویسنده در کنار دکتر جیمز واتسون



مقدمه مترجمین

به نام خداوند مهربان که انسان را آفرید و در او ذهنی کاوشگر نهاد تا به‌واسطهٔ آن، به جست‌وجو در اسرار مخلوقاتش بپردازد.

بیوسیمیلارها فراورده‌های زیستی هستند که از لحاظ ساختار و عملکرد، بسیار شبیه به فراورده‌های زیستی مرجع و اولیه هستند. این داروهای مؤثر و کارامد، انقلاب بزرگی در مسیر درمان بیماری‌های جدّی و مزمن، مانند سرطان، دیابت، بیماری‌های خودایمن و ...، ایجاد کرده‌اند. آن‌ها، حیاتی و زندگی‌بخش هستند؛ اما هزینه بسیار بالایی دارند. یکی از دلایل بالابودن قیمت آن‌ها، بحث‌های مالکیت معنوی تولیدکننده اصلی است که باعث شده بسیاری از داروهای کلیدی تا دهه‌ها در انحصار باشند. توسعهٔ محصولات بیوسیمیلار، برای کشورهای در حال توسعه که به داروهای زیستی اصلی درمان بیماری‌های خاص دسترسی ندارند، بسیار بااهمیت است؛ بنابراین ورای بحث‌های اقتصادی، جنبه انسان‌دوستانهٔ تولید بیوسیمیلارها، برای مجموع عظیم افرادی که توانایی خرید داروهای زیستی اصلی را ندارند، بسیار مهم‌تر است. از بارزترین جنبه‌های محصولات بیوسیمیلار، مقرون‌به‌صرفه بودن آن‌ها است که دسترسی را عمومی‌تر و فراگیرتر می‌کند.

بیوسیمیلارها موافقان و مخالفانی دارند که عمده‌ترین مخالفان این صنعت، تولیدکنندگان اصلی یا اولیه هستند که به‌نظر می‌رسد علت اصلی مخالفت آن‌ها، جنبه‌های اقتصادی باشد.

کتاب بیوسیمیلارها و محصولات زیستی جایگزین: عناصر تاکتیکی، به توسعه و تولید محصولات بیوسیمیلار می‌پردازد و دربارهٔ فناوری‌هایی که موجب کاهش هزینهٔ شروع توسعه، تولید و رقابتی‌ماندن در این زمینه می‌شود، بحث می‌کند. این کتاب، جامع‌ترین درک از بیوسیمیلارها را ارائه داده و به یاری توسعه‌دهندگان جدیدی آمده است که قصد مدیریت پیچیدگی‌های توسعه و راه‌اندازی تجاری این محصولات این محصولات را دارند. موضوع این کتاب، درک

پیچیدگی این محصولات و مسیرهای نظارتی بر آن‌هاست. در حوزۀ بیوسیمیلار، انتخاب محصول مناسب برای توسعه مرحله‌ای کلیدی و بسیار مهم است. این کتاب نحوۀ انتخاب محصول مناسب برای توسعه و چگونگی کسب یک حضور تجاری بادوام را آموزش می‌دهد؛ چرا که عدم اطلاع، می‌تواند منجر به صرف هزینه و هدررفت سرمایه‌های هنگفتی شود.

بیوسیمیلارها به سرعت در حال توسعه هستند و دسترسی به منابع ارزشمند، می‌تواند توسعه‌دهندگان و محقّقان ایرانی را یاری رساند؛ بنابراین نبود منبعی کامل و جامع به زبان فارسی، ما را بر آن داشت تا کتاب حاضر را که به نوع خود کامل‌ترین منبع موجود در بحث بیوسیمیلارها محسوب می‌شود، ترجمه کنیم. امید است این نوشتار مسیرهای روشنی را جهت دستیابی به داروهای جدید و کارامد، فراهم کند.

گروه مترجمین

بهار ۱۴۰۱

فهرست مطالب

مقدمه مترجمین vii
پیش‌گفتار xxi
قدردانی xl
معرفی کتاب xliii
درباره نویسنده li

فصل ۱: عناصر ساختاری و عملکردی

مبانی ۳
دیدگاه چندبعدی ۴
ساختار اول ۵
ساختار دوم ۶
آلفاهلیکس ۸
صفحات بتا ۹
ساختار سوم ۱۲
ساختار چهارم ۱۴
تغییرات پس از ترجمه (PTM) ۱۴
گلایکوزیله‌شدن ۲۰
تاخوردگی پروتئین ۲۴
تنوّع ساختاری پروتئین ۲۵
DNA نوترکیب ۲۶
منابع ۳۰

فصل ۲: ملاحظات ایمونوژنیسیته

معرفی ۳۷
سیستم ایمنی ۴۰

آنتی‌ژن ۴۱
آنتی‌بادی ۴۳
دمین‌های ایمونوگلوبولین ۴۷
زنجیره سنگین ۴۸
زنجیره سبک ۴۸
ایمونوژنیسیته پروتئین ۵۰
ایمونوژنیسیته محصولات بیوسیمیلار ۵۲
راهنمای مقررات ۵۷
عوامل مؤثر بر ایمونوژنیسیته بیوسیمیلارها ۵۹
آزمون ایمونوژنیسیته ۷۱
پروتکل‌های آزمون ۷۲
سنجش واحد ۷۳
سنجش‌های دوگانه ۷۴
استراتژی آزمون ۷۵
سنجش‌هایی برای تشخیص آنتی‌بادی‌ها ۷۵
سنجش‌های خنثی‌سازی مبتنی بر سلول ۷۸
سنجش‌های ایمنی مبتنی بر زیست‌حسگر ۸۱
تأیید نمونه‌های آنتی‌بادی-مثبت ۸۲
نتیجه‌گیری ۸۳
منابع ۸۴

فصل ۳: استراتژی توسعه محصول

پیش‌زمینه ۱۱۳
انتخاب محصول ۱۱۴
انتخاب سیستم تولید ۱۲۰
انتخاب رده سلولی ۱۲۱
بانک‌های سلولی ۱۲۳
محصول مرجع ۱۲۴
توسعه روش آزمایش ۱۲۴
مشخصات فنّی ۱۲۵

مهندسی معکوس ۱۲۶
تولید ماده دارویی (DS)..... ۱۲۷
شباهت آنالیزی و عملکردی ۱۲۹
مطالعات غیربالینی ۱۳۰
مطالعات دارویی بالینی ۱۳۱
پروتکل‌های امکان تبادل ۱۳۲
عدم‌قطعیّت مقررات ۱۳۲
تیم‌های حقوقی مستقر ۱۳۳
چالش‌های تجاری‌سازی ۱۳۴
منابع ۱۳۶

فصل ۴: ملاحظات پایداری و فرمولاسیون

مقدمه ۱۴۳
دآمیداسیون ۱۴۶
اقدامات پیشگیرانه در برابر دآمیداسیون ۱۵۰
هیدرولیز ۱۵۱
شکست پیوند دی‌سولفید ۱۵۲
گلیکاسیون..... ۱۵۳
اکسیداسیون..... ۱۵۵
قطعه‌قطعه‌شدن ۱۶۶
فرمولاسیون محصولات بیوسیمیلار ۱۶۶
تجزیه فیزیکی ۱۶۷
خلاصه‌ای از جایگاه‌های حسّاس به تجزیه..... ۱۶۷
تجمّع ۱۶۷
عناصر فرمولاسیون رایج..... ۱۷۷
اقدامات پیشگیرانه در برابر اکسیداسیون ۱۷۷
اقدامات پیشگیرانه در برابر تجمع..... ۱۷۹
اقدامات پیشگیرانه در برابر قطعه‌قطعه‌شدن ۱۸۰
فرمولاسیون‌های با غلظت بالا ۱۸۱
فرمولاسیون‌های محلول‌های غلیظ ۱۸۳

دستورالعمل آزمایش پایداری ۱۸۹
پیش‌زمینه ۱۸۹
محدوده بررسی ۱۹۱
انتخاب بتچ ۱۹۱
انتخاب نمونه ۱۹۳
پروفایل نمایشگر پایداری ۱۹۴
شرایط نگه‌داری ۱۹۷
فراوانی انجام آزمایش ۱۹۹
مشخصات فنی ۲۰۰
برچسب‌گذاری ۲۰۱
منابع ۲۰۲

فصل ۵ : چهاروجهی بیوسیمیلاریتی

مفهوم چهاروجهی ۲۱۱
مفهوم تشابه ۲۱۳
مقایسه‌پذیری در مقابل شباهت ۲۱۷
شباهت عملکردی و تحلیلی ۲۲۰
ابزار دقیق آنالیزکننده ۲۲۶
کروماتوگرافی تعویض یونی (IEXC) ۲۲۸
کروماتوگرافی فاز معکوس (RPC) ۲۲۹
ژل سولفات ـ پلی‌آکریل آمید سدیم دودوسیل (SDS-PAGE) ۲۳۰
آزمون 4D ۲۳۳
همسانی ۲۳۳
ساختار اولیه ۲۳۴
ساختار مرتبهٔ بالاتر ۲۴۲
خلوص ۲۴۳
ناخالصی‌های مربوط به محصول ۲۴۴
ناخالصی‌های مرتبط با فرایند ۲۴۷
قدرت ۲۴۹
محتوای پروتئین ۲۵۰

فعالیت زیستی ۲۵۱
سنجش‌های مبتنی بر سلول ۲۵۱
سنجش‌های اتصال به گیرنده ۲۵۲
ایمنی ۲۵۵
پایداری ۲۶۱
داده‌های بالینی ۲۶۲
ویژگی‌های حیاتی کیفی مبتنی بر خطر ۲۶۳
داده‌های غیربالینی ۲۷۴
مراحل تشابه تحلیلی ۲۷۵
سطح تشابه ۲۷۷
سطح ۱: عدم تشابه ۲۷۷
سطح ۲: عدم‌تشابه بالا ۲۷۷
سطح ۳: تشابه بالا ۲۷۹
سطح ۴: تشابه بالا با تشابه فینگرپرینت مانند ۲۷۹
طراحی آماری داده‌های تشابه ۲۸۰
سطح ۱ (آزمون هم‌ارزی) ۲۸۲
سطح ۲ (روش دامنه کیفیت) ۲۸۴
سطح ۳ (ارزیابی گرافیکی) ۲۸۶
قابلیت جایگزینی ۲۸۹
نتیجه‌گیری ۲۹۲
منابع ۲۹۴

فصل ۶: سیستمهای بیان نوترکیب

پیش‌زمینه ۳۰۷
توسعه سیستم بیانی ۳۱۵
سیستم‌های بیانی باکتریایی ۳۱۶
تغییرات ژنتیکی در باکتری‌ها ۳۱۸
پروموترها ۳۱۹
خاتمه‌دهنده‌ها ۳۲۰
مناطق متصل‌شونده به ریبوزوم ۳۲۱

پروتئین‌های الحاقی و دنباله‌ها ۳۲۳
سیستم‌های برش برای پروتئین‌های الحاقی و دنباله‌ها ۳۲۹
فشار انتخابی ۳۳۱
دست‌ورزی به‌منظور افزایش بازده ۳۳۲
الحاق ژن ۳۳۲
برش پروتئین‌های الحاقی ۳۳۶
بهبود بازیابی پروتئین ۳۳۶
تسهیل تاخوردگی در آزمایشگاه ۳۳۷
تکثیر ژنی ۳۳۷
برش اختصاصی قطعه الحاقی به شیوه ساده‌شده ۳۳۸
لیگاندهای تمایلی اختصاصی محصول ۳۳۹
چپرون‌های مولکولی ۳۴۰
کاربرد کدون‌ها ۳۴۱
سیستم‌های بیانی پستانداران ۳۴۲
رده‌های سلولی پستانداران ۳۴۲
سلول‌های Chinese hamster ovary ۳۴۵
وکتورها ۳۴۷
بهینه‌سازی بیان در سلول‌های پستانداران ۳۴۹
محل داخلی ورود ریبوزوم ۳۵۱
تضعیف مارکر انتخابی ۳۵۲
مناطق متصل‌شونده به ماتریکس ۳۵۳
توالیهای بازکننده کروماتین یوبیکوئیتینه ۳۵۴
نوترکیبی اختصاصی-محل ۳۵۴
سیستم بیانی کروموزوم مصنوعی ۳۵۶
مهندسی رده‌ی سلولی ۳۵۷
تکنولوژی‌های غربال‌گری کلون ۳۶۰
غربال‌گری براساس جور کردن سلولهای فعال‌شده با فلورسنت ۳۶۰
ClonePix ۳۶۵
Cell Xpress ۳۶۵
دورنمای آینده ۳۶۷

سیستم‌های بیانی مخمر ۳۶۸
ساکارومیسز سرویزیه ۳۷۳
پیچیا پاستوریس (P. pastoris) ۳۷۵
سلول‌های حشرات ۳۷۶
پیش‌زمینه ۳۷۶
سلول‌های حشرات ۳۷۷
سیستم‌های بیان موقت ۳۷۹
سیستم‌های بیان دائم ۳۸۰
سیستم‌های بیان باکولوویروس ۳۸۱
حیوانات ترانسژنیک ۳۸۳
بانک‌های سلول ۳۸۷
خصوصیات بانک‌های سلولی و ویروسی ۳۸۷
بانک‌های سلولی مادر ۳۹۳
منابع ۳۹۴

فهرست شکل‌ها

شکل ۱-۱: انواع ساختار موجود در پروتئین ۵
شکل ۱-۲: توالی اسید آمینه‌ای هورمون انسولین..... ۷
شکل ۱-۳: ساختار زنجیره پپتیدی ۸
شکل ۱-۴: (a) نمودار راماچاندران گلایسین و (b) پرولین ۱۰
شکل ۱-۵: صفحات بتای پروتئین ۱۰
شکل ۱-۶: ساختار پروتئین که در شمای روبان نمایش داده شده است. ۱۱
شکل ۱-۷: ساختار سه‌بعدی filgrastim..... ۱۱
شکل ۱-۸: پیوندهای دی‌سولفیدی موجود در دمین‌های پروتئینی ۱۴
شکل ۱-۹: چهار سطح ساختاری در پروتئین‌ها.....۱۶
شکل ۱-۱۰: تغییرات پس از ترجمه انسولین..... ۲۲
شکل ۱-۱۱: شماتیک واحدهای کربوهیدرات موجود در برخی توالی‌های پروتئینی. ۲۲
شکل ۲-۱: واکنش بین آنتی‌ژن و آنتی‌بادی که شبیه عملکرد قفل و کلید است..... ۴۲
شکل ۲-۲: ساختار آنتی‌بادی ۴۶
شکل ۲-۳: ساختار اشکال مختلف آنتی‌بادی‌ها..... ۴۷
شکل ۲-۴: نواحی مختلف ایمونوگلوبولین‌ها ۴۹
شکل ۲-۵: مروری کلی از ایمونوژنیسیته چندین محصول نوترکیب.... .....۵۶
شکل۳-۱: چهار ردیف شباهت طبقه‌بندی‌شده توسط سازمان غذا و داروی ایالات‌متحده۱۳۰
شکل ۴-۱: اسیدآمینه‌های تشکیل‌دهنده پروتئین‌ها ۱۴۴
شکل ۴-۲: اجزای ساختاری پایه‌ای پروتئین‌ها.....۱۴۵
شکل ۴-۵: مسیر دامیداسیون آسپاراژین.....۱۴۹
شکل ۴-۶: اکسیداسیون متیونین (a) و سیستئین (b).....۱۵۰
شکل ۴-۷: پیوند دی‌سولفیدی ۱۵۲
شکل ۴-۸: شکست و بازیابی پیوند دی‌سولفید.....۱۵۲
شکل ۴-۹: ساختار دی‌کتوپیپرازین.....۱۵۳
شکل ۴-۱۰: تشکیل دی‌کتوپیپرازین در تجزیه هورمون رشد نوترکیب ۱۵۳

شکل۴-۱۱: تشکیل دی‌کتوپیپرازین در هورمون رشد نوترکیب در Phe-Pro انتهای آمین.....۱۵۴
شکل ۴-۱۲: حلقوی‌شدن برای تشکیل PyroE ۱۵۵
شکل ۴-۱۳: اکسیداسیون متیونین ۱۵۷
شکل ۴-۱۴: اکسیداسیون سیستئین.....۱۵۹
شکل ۴-۱۵: اکسیداسیون هیستیدین ۱۶۰
شکل ۴-۱۶: اکسیداسیون اسید آمینه‌های تریپتوفان ۱۶۰
شکل ۴-۱۷: اکسیداسیون نوری تریپتوفان ۱۶۰
شکل ۴-۱۸: اکسیداسیون تایروزین.....۱۶۱
شکل ۴-۱۹: اکسیداسیون فنیل‌آلانین ۱۶۲
شکل ۴-۲۰: تجمع پروتئین‌ها.....۱۷۰
شکل ۴-۲۱: سینتیک تجمع. a) مراحل تجمع؛ b) پروفایل زمانی تجمع.....۱۷۲
شکل ۴-۲۲: تأثیر افزایش غلظت پروتئین بر میزان تجمع در حین نگه‌داری و به‌دنبال هم خوردگی برای ۱۷۳
شکل ۴-۲۳: درصد حضور اجزای رایج فرمولاسیون در داروهای زیستی.....۱۷۸
شکل ۵-۱: چهار وجهی بیوسیمیلاریتی.....۲۱۲
شکل ۵-۲: تفاوت‌ها در ویژگی‌های کیفی محصولات دارویی گلیکوزیله (دارای گروه‌های قندی) تحت پروتکل مقایسه‌ای.....۲۱۸
شکل ۵-۳: عوامل ناخالصی در محصولات بیوسیمیلار ۲۴۵
شکل ۵-۴: عناصر توسعه داروئی (ICH Q8 R2).....۲۶۴
شکل ۵-۵: ارتباط کیفیت با راهنما.....۲۶۵
شکل ۵-۶: درخت تصمیم‌گیری در مورد CQAها ۲۸۱
شکل ۵-۷: سطوح بیوسیمیلاریته مبتی بر اطمینان.....۲۸۴
شکل ۵-۸: ارتباط بین ویژگی‌های حیاتی که منجر به بیوسیمیلاریته می‌شود ۲۹۲
شکل ۶-۱: متداولترین میزبان‌های استفاده‌شده در تولید داروهای دارای مجوز ۳۱۱
شکل ۶-۲: شمای توسعه رده سلولی ۳۱۵
شکل۶-۳: شکل نشان‌دهنده تکنولوژی مهندسی‌کردن وکتوربیانی برای بیان پروتئین نوترکیب در سلول‌های پستانداران است.....۳۵۰
شکل ۶-۴: استراتژی نشاندار کردن فلورسنت برای تکنولوژی غربال‌کردن کلون‌های متفاوت و برای شناسایی کلون‌های سلولی با توان بالای تولید.....۳۶۲

شکل ۶-۴: (ادامه) استراتژی نشاندار کردن فلورسنت برای تکنولوژی غربال‌کردن کلون‌های متفاوت و برای شناسایی کلون‌های سلولی با توان بالای تولید ۳۶۲

فهرست جدول‌ها

جدول ۱-۱: دسته‌بندی اسیدهای آمینه براساس بار و قطبیت..... ۶
جدول ۲-۱: ایزوتیپ‌های آنتی‌بادی‌های پستانداران ۴۴
جدول ۲-۲: آثار پاسخ‌های ایمنی ایجادشده توسط داروهای مختلف ۵۶
جدول ۳-۱: تأمین‌کنندگان قراردادی رده‌های سلولی نوترکیب.....۱۲۳
جدول ۴-۱: تأثیر فرمولاسیون مختلف و عوامل محیطی در تخریب پروتئین‌ها ۱۴۶
جدول ۴-۲: اثر تغییرات شیمیایی پروتئین‌ها بر عملکرد اسیدیته و عدم‌تجانس بار.....۱۴۶
جدول ۴-۳: مثال‌هایی از آثار دآمیداسیون بر مولکول‌های زیستی مختلف.....۱۴۹
جدول ۴-۴: محصولات کلیدی تجزیه در اثر اکسیداسیون ۱۵۶
جدول ۴-۵: منبع اکسیداسیون و مکانیسم آن ۱۵۶
جدول ۴-۶: توالی‌های پپتیدی فعال و پایداری تشکیل آن‌ها.....۱۶۸
جدول ۴-۷: جایگاه‌های حسّاس به تجزیه در توالی پروتئین.....۱۶۹
جدول ۵-۱: مقایسه داروهای زیستی با داروهای شیمیایی برای تعیین هم‌ارزی نظارتی تحت تأییدیه FDA.....۲۱۴
جدول ۵-۲: رویکردهای منتخب، اساسی و کیفی برای نشان‌دادن شباهت عملکردی و آنالیزی در محصول فیلگراستیم ۲۲۱
جدول ۵-۳: ویژگی‌های تست‌های چهاروجهی ۲۲۷
جدول ۵-۴: ناخالصی‌های مرتبط با محصول در محصول Filgrastim ۲۴۶
جدول ۵-۵: نمونه‌ای از سنجش‌های عملکردی برای انواعی از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال۲۵۳
جدول ۵-۶: ایمنی‌زایی داروهای نوترکیب ۲۵۷
شکل۵-۷: روش‌های مورد استفاده برای تجزیه و تحلیل اندازه‌های مختلف ذرات.....۲۶۰
جدول ۵-۸: پروفایل کیفیت محصول هدف و روش‌های مربوطه.....۲۶۷
جدول ۵-۹: تعریف میزان اثر جهت تعیین حیاتی‌بودن ویژگی ۲۶۹
جدول ۵-۱۰: ویژگی‌های کیفی جهت سنجش تشابه فیلگراسیستم ۲۷۰
جدول ۵-۱۱: ارزیابی تشابه آنالیتیکال برای CQAها از سطح ۱.....۲۸۸
جدول ۶-۱: رده‌های سلولی مورد تأیید FDA برای تولید محصولات نوترکیب تجاری..۳۰۹

جدول ۶-۲: مقایسه معایب و مزایای میزبان‌های استفاده‌شده در تولید پروتئین نوترکیب۳۱۲
جدول ۶-۳: مقایسه معایب و مزایای سیستم‌های بیانی استفاده شده در تولید پروتئین نوترکیب.....۳۱۴
جدول ۶-۴: ویژگی‌های دنباله الحاقی ۳۳۳
جدول ۶-۵: ویژگی‌های کلیدی دنباله‌های His وGST ۳۳۳
جدول ۶-۶. مثال از وکتورهای پروتئین‌های الحاقی ۳۳۵
جدول ۶-۷: روش‌های پیشنهادی برای سنجش بانک‌های سلولی میکروبی (باکتری و قارچ) ۳۹۰
جدول۶-۸: روش‌های پیشنهادی برای سنجش بانک‌های سلولی حشرات و چند یاخته‌ای‌ها ۳۹۱