

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

بیوسیمیلارها و محصولات زیستی جایگزین

عناصر تاکتیکی

جلد اول

نویسنده

سرفراز خان نیازی

مترجمین

دکتر زهرا امینی بیات

دکتر محبوبه اکبری زارع

دکتر نازیلا سلیمان زاده

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 امینی بیات؛ ویراستار فاطمه اوچاقلو.
مشخصات نشر	: تهران: سازمان پژوهشهای علمی و صنعتی ایران، ۱۴۰۱ -
مشخصات ظاهری	: ج: مصور، جدول.
شابک	: دوره: 2-2-94786-622-978، ج: 1-5-94786-622-978، ۲۰۰۰۰۰۰ ریال
وضعیت فهرست نویسی	: فیا
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	: فیا

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 اوچاقلو

ناشر: سازمان پژوهش‌های علمی و صنعتی ایران

نوبت چاپ: اول

تاریخ چاپ: پاییز ۱۴۰۱

شمارگان: ۱۰۰۰ جلد

شابک جلد اول: ۵-۱-۹۴۷۸۶-۹۴۷۸۶-۶۲۲-۹۷۸

شابک دوره: ۲-۲-۹۴۷۸۶-۹۴۷۸۶-۶۲۲-۹۷۸

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 ماریپیچ دوگانه
بنیادین و تحوّل آفرین آن‌ها، بشر از قدرت شفا بخش داروهای نو ترکیب
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 به واسطه 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 کارآمد، انقلاب بزرگی در مسیر درمان بیماری‌های جدی 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. توسعه 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 انسان‌دوستانه 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 درباره فناوری‌هایی که موجب کاهش هزینه 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 را دارند. موضوع این کتاب، درک

پیچیدگی این محصولات و مسیرهای نظارتی بر آنهاست. در حوزه بیوسیمیلار، انتخاب محصول مناسب برای توسعه مرحله‌ای کلیدی و بسیار مهم است. این کتاب نحوه 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 محققان 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 کارآمد، فراهم کند.

گروه مترجمین

بهار ۱۴۰۱

فهرست مطالب

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

فصل ۱: عناصر ساختاری و عملکردی

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

فصل ۲: ملاحظات ایمونوزنیسیته

۳۷	معرفی
۴۰	سیستم ایمنی

۴۱ آنتی ژن
۴۳ آنتی بادی
۴۷ دمن های ایمونوگلوبولین
۴۸ زنجیره سنگین
۴۸ زنجیره سبک
۵۰ ایمونوژنیسیته پروتئین
۵۲ ایمونوژنیسیته محصولات بیوسیمیلار
۵۷ راهنمای مقررات
۵۹ عوامل مؤثر بر ایمونوژنیسیته بیوسیمیلارها
۷۱ آزمون ایمونوژنیسیته
۷۲ پروتکل های آزمون
۷۳ سنجش واحد
۷۴ سنجش های دوگانه
۷۵ استراتژی آزمون
۷۵ سنجش هایی برای تشخیص آنتی بادی ها
۷۸ سنجش های خنثی سازی مبتنی بر سلول
۸۱ سنجش های ایمنی مبتنی بر زیست حسگر
۸۲ تأیید نمونه های آنتی بادی- مثبت
۸۳ نتیجه گیری
۸۴ منابع

فصل ۳: استراتژی توسعه محصول

۱۱۳ پیش زمینه
۱۱۴ انتخاب محصول
۱۲۰ انتخاب سیستم تولید
۱۲۱ انتخاب رده سلولی
۱۲۳ بانک های سلولی
۱۲۴ محصول مرجع
۱۲۴ توسعه روش آزمایش
۱۲۵ مشخصات فنی

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

فصل ۴: ملاحظات پایداری و فرمولاسیون

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

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

فصل ۵: چهاروجهی بیوسیمیلاریتی

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

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

فصل ۶: سیستم‌های بیان نو ترکیب

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

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

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