

سیر تکاملی صنعت راهبردی پلازما در ایران

زهرا قاسمی^۱، فاطمه بابایی^۲، فاطمه پرسا^۳

۱- دانشجوی دکتری تخصصی اقتصاد و مدیریت دارو، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران. نویسنده مسئول: zahraghasemi@sbmu.ac.ir

۲- دانشجوی دکتری تخصصی اقتصاد و مدیریت دارو، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۳- داروساز، دانشکده علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۶/۰۵

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۷/۱۲

چکیده

داروهای مشتق از پلازما چندین دسته از درمان‌های بیولوژیک را تشکیل می‌دهند. این داروها برای درمان شرایط نادر، مزمن، شدید و تهدیدکننده زندگی، نظیر اختلالات خونریزی‌دهنده (مانند هموفیلی A و B)، بیماری همولیتیک جنین و نوزاد، عفونت‌های شدید، سوختگی و بیماری‌های کبدی و سایر بیماری‌های ناشی از نبود یا عدم عملکرد صحیح پروتئین‌های خاص مورد استفاده قرار می‌گیرند و کیفیت زندگی بیماران را ارتقا می‌بخشند. فرآیند تولید داروهای مشتق از پلازما با جمع‌آوری پلاسمای انسانی از اهداکنندگان داوطلب سالم آغاز می‌شود. این مرحله اولیه، پیچیده بوده و توسط مقامات جهانی با دقت و حساسیت بالا نظارت می‌شود تا کیفیت و ایمنی محصول نهایی تولید شده و همچنین سلامت اهداکننده حفظ شود. میزان داروهای مشتق از پلاسمای تولید شده به در دسترس بودن ماده اولیه آن یعنی پلاسمای انسانی بستگی دارد از این رو داشتن پلاسمای کافی برای پالایش امری ضروری است. بنابراین در پیش گرفتن سیاست مناسب کشوری در خصوص اهدای پلازما، ایجاد مراکز جمع‌آوری و همچنین افزایش آگاهی عموم از اهمیت اهدای پلازما منجر به بهبود شرایط هر کشوری در خصوص تامین به موقع و کافی از این دسته داروها می‌شود. در این مطالعه ما بر آن شدیم تا نگاهی اجمالی به اهمیت این صنعت و وضعیت آن در کشور عزیزمان ایران داشته باشیم.

کلمات کلیدی: پلازما، داروهای مشتق از پلازما، آلبومین، ایمونوگلوبین وریدی، پالایش، پالایشگاه

مقدمه

تاریخچه صنعت پلاسما

پلاسما، مایع حیاتی موجود در خون و حامل سلول‌های خونی شامل گلبول‌های قرمز و سفید، پلاکت‌ها، آلبومین، فاکتورهای انعقادی و پروتئین‌هایی نظیر ایمونوگلوبولین‌ها است، که ۵۵ درصد از حجم خون را شامل می‌شود. از آنجا که پلاسما به عنوان ماده خام اولیه در تامین داروهای مشتق از پلاسما (PDMPs: Plasma-Derived Medicinal Products) مورد استفاده قرار می‌گیرد، یک منبع استراتژیک محسوب شده و به جهت حائز اهمیت بودن این داروها، در لیست داروهای ضروری سازمان بهداشت جهانی (WHO: World Health Organization) قرار دارند (۱-۳).

طی جنگ جهانی دوم و به دنبال نیاز به وجود محصولات دارویی مشتق از خون (آلبومین) برای نجات سربازان مجروح، صنعت پلاسما پدیدار شد. به گونه‌ای که صلیب سرخ ملی آمریکا بیش از ۱۳ میلیون واحد خون را بین سال‌های ۱۹۴۲ تا ۱۹۴۵ جمع‌آوری کرد، که بیش از ۱۲ میلیون آن به پلاسما تبدیل شد و داروهای پروتئینی بسیاری از این ماده حیاتی به شیوه‌های مختلف جداسازی، تهیه و در دسترس کادر درمان قرار گرفت که برای درمان سربازان با جراحات شدید مورد استفاده قرار گرفتند (۴). اولین پروسه جداسازی پروتئین‌ها از پلاسما در دهه ۱۹۴۰ توسط کوهن و همکارانش مطرح شد. نتیجه این مطالعه باعث پیشرفت چشمگیری در صنعت داروهای مشتق از پلاسما و درک بهتری از اهمیت و جایگاه ویژه این داروها در دنیا شد (۵،۶). طرح پالایش اولیه کوهن در دهه ۱۹۴۰ منجر به خالص‌سازی آلبومین به عنوان یک محلول پایدار شد که از نظر بالینی به عنوان افزایش دهنده حجم خون

در درمان خونریزی حاد موثر بود. تلاش اولیه برای تولید آلبومین، این محصول را به عنوان اصلی‌ترین محصول صنعت پلاسما برای سه دهه اول پس از روی کار آمدن آن حفظ کرد. تا اوایل دهه ۱۹۷۰، آلبومین همچنان محصول غالب اقتصادی بود (۷). امروزه می‌دانیم که داروهای مشتق از پلاسما نقشی اساسی در درمان و پیشگیری از بیماری‌هایی از جمله کنترل بیماری‌های خونریزی دهنده (هموفیلی‌های A و B)، بیماری‌های خود ایمنی، بسیاری از بیماری‌های مزمن، بیماری‌های نقص ایمنی مادرزادی و بسیاری دیگر از بیماری‌های ارثی دارند (۸،۳). در اواخر دهه ۱۹۵۰ فرآورده تغلیظ شده فاکتور ۸ تولید شده با روش کوهن، بسیار کم محلول و ناپایدار بود و به طور گسترده برای درمان هموفیلی در دسترس نبود. این وضعیت با استفاده از روش ترسیب سرد (Cryoprecipitate fraction) پلاسما به شکل متمرکز موجب استخراج فاکتور هشت و به دنبال آن استفاده صنعتی در مقیاس بزرگ شد. با در دسترس بودن گسترده فاکتور ۸، در اواخر دهه ۱۹۶۰ تا اواخر دهه ۱۹۷۰، هموفیلی از یک بیماری ناتوان کننده با امید به زندگی کوتاه به وضعیتی با طول عمر و سبک زندگی تقریباً طبیعی تبدیل شد (۱۰،۹،۷). از اواخر دهه ۱۹۸۰، افزایش روزافزون نیاز جهانی برای ایمونوگلوبولین‌ها ایجاد شد و با سرعتی پایدار تا اواخر دهه ۲۰۰۰ ادامه یافت و از تقاضای جهانی حدود ۲۰ تن در اوایل دهه ۱۹۹۰ به حدود ۱۴۰ تن در سال ۲۰۱۴ رسید و با سرعت ثابت در حدود ۶ تا ۸ درصد در سال این رشد ادامه یافت (۱۲،۱۱).

اهدای خون و پلاسما

طبق توصیه‌ی سازمان بهداشت جهانی مسئولیت اولیه یک سرویس انتقال خون علاوه بر تامین خون کافی و به موقع از

اولین بار روش پلاسمافرزیس، پایه گذاری شد و اولین پروسه-ی آن در سال ۱۹۴۴ در انسان انجام شد. اهدای پلاسما، استحصال از روش پلاسمافرزیس شیوه مناسب تری برای استحصال پلاسما می باشد چرا که تعداد دفعات اهدای خون کامل، محدود می باشد (۴ تا ۵ بار در سال)، ولی در روش پلاسمافرزیس پس از جداسازی پلاسما از خون، سلول های خونی به بدن فرد اهدا کننده باز می گردند، بنابراین می تواند به دفعات بیشتری در سال (۳۶ بار در سال) انجام شود (۶،۷). به صورت کلی تا زمانی که فرآیند جمع آوری هر دو منبع پلاسما، مطابق با سیاست های ملی خون و مشخصات کیفی از منظر پالایش کننده و الزامات وضعیت بهینه تولید (GMP: Good Manufacturing Practice) از طرف مقامات نظارتی باشد برای پالایش مناسب هستند (۱۷-۱۸).

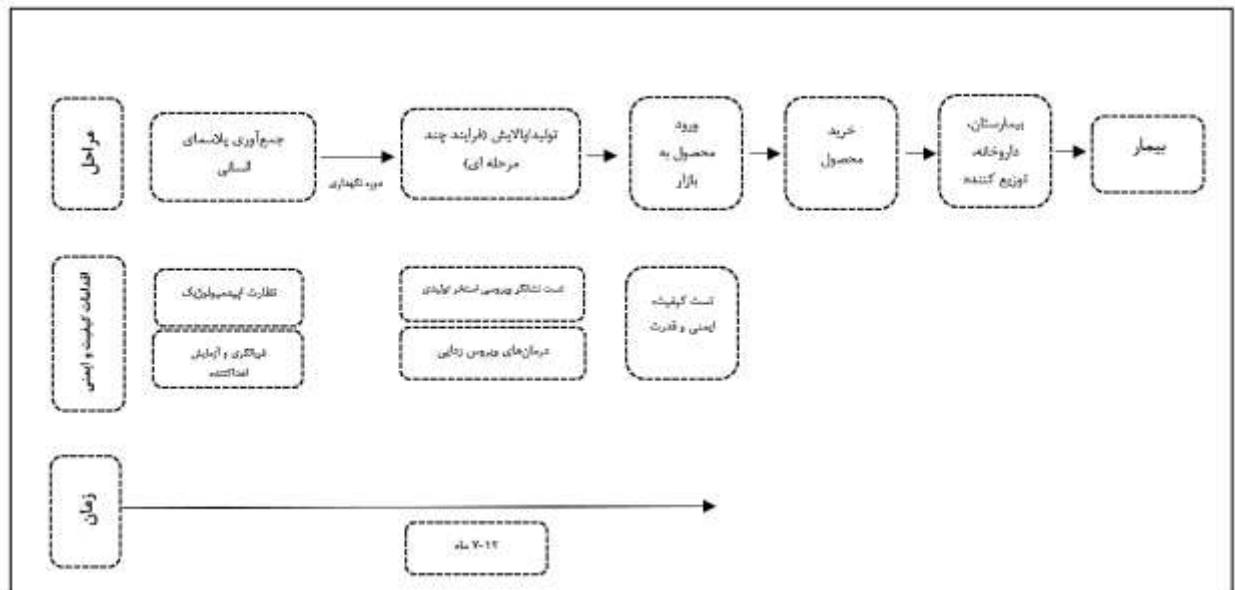
پالایش پلاسما

محصولات دارویی مشتق از پلاسما برخلاف داروهای سنتز شده شیمیایی یا داروهای بیولوژیکی ساخته شده توسط رده های سلولی نو ترکیب، صرفاً از پلاسما انسانی به دست می آیند. فرآیند تولید این داروها با جمع آوری پلاسما انسانی از اهداکنندگان سالم آغاز می شود که به شدت توسط مقامات متعدد در سراسر جهان نظارت شده است تا هم ایمنی پلاسما و هم سلامت اهداکننده را تضمین کند. در مرحله ادغام پلاسما، پلاسماهای اهدا شده در یک ظرف که اصطلاحاً به آن استخر (pool) گفته می شود، ترکیب می شوند. استخر پلاسما خود تحت آزمایشات اضافی جهت بررسی احتمالی وجود پاتوژن ها قرار می گیرد و به دنبال آن، پلاسما به بخش های مختلف جدا شده و پروتئین های درمانی تحت فرآیند پالایش پلاسما از آن استخراج می شوند (شکل ۱)(۱۴)

اهداکنندگان، اطمینان از اهدای خون ایمن است که هیچ آسیبی برای اهداکنندگان نداشته باشد، علاوه بر این تلاش برای به حداقل رساندن خطر ابتلا به هرگونه عفونتی که می تواند از طریق انتقال خون منتقل شود باید از دیگر مسئولیت های این خدمت باشد. این امر مستلزم جذب و انتخاب اهداکنندگان خون سالم و به صورت داوطلبانه بدون جبران خدمت (VNRD: Voluntary Non-Remunerated blood Donors)، غربالگری با کیفیت خون های اهدایی و استفاده بالینی ایمن و منطقی از خون باشد، که برای رسیدن به این مهم هر کشور باید یک سیستم ملی برای انتخاب اهداکنندگان خون و یا اجزای خون داشته باشد و دستورالعمل ها و معیارهای پذیرش انتخاب اهداکنندگان باید مطابق با معیارهای ملی و بر اساس شواهد به روز اپیدمیولوژی، علمی یا در مواردی که شواهد محدود یا کم است، بر بهترین شیوه ها استوار باشد تا بتواند از عفونت های منتقل شده از طریق انتقال خون (TTIs: Transfusion-Transmitted Infections) پیشگیری کند (۱۳).

پلاسما مورد نیاز برای پالایش در دنیا از دو طریق اهدای داوطلبانه و یا اهدای پولی حاصل می شود؛ که در هر دو نوع آن، می توان پلاسما را به دو شیوه استحصال از خون کامل (پلاسما بازیابی شده: Recovered plasma) و یا مستقیماً استحصال از روش پلاسمافرزیس (Source plasma) جمع آوری کرد. داروهای مشتق از پلاسما، عمدتاً به شیوه پلاسمافرزیس که امکان اهدای پلاسما به دفعات بیشتر در آن فراهم است، تهیه می شوند (۱۴-۱۶).

پس از اولین پروسه ی انتقال و تزریق خون انسانی در سال ۱۸۱۸ که تا اواخر قرن ۱۹ به عنوان یک پروسه خطرناک و غیرقابل پیش بینی در نظر گرفته می شد. در سال ۱۹۱۴ برای



شکل ۱: پروسه‌ی تولید داروهای مشتق از پلاسما

واحد یا غیرقابل پیش‌بینی پلاسما (مثلاً یک مرکز جمع‌آوری، یک کشور یا حتی یک منطقه جغرافیایی واحد) تکیه کنند. در این راستا، زنجیره ارزش این دسته از داروها و شبکه جمع‌آوری و تولید پلاسما باید ماهیت جهانی داشته باشد و در دسترس بودن پلاسما در بین کشورها و مناطق مختلف را در برگیرد. این دلایل توضیح می‌دهند که چرا جمع‌آوری ماده خام این صنعت یعنی پلاسما انسانی و فرآیند پالایش آن سهم ۵۷ درصدی را در مقایسه با سهم ۱۴ درصدی کل هزینه تولید برای سایر داروها را مطابق جدول ۱ تشکیل می‌دهند (۱۹، ۱۴).

پیچیدگی فرآیند تولید داروهای مشتق از پلاسما شامل جمع‌آوری ایمن آن، جداسازی و استخراج پروتئین‌ها، بر مدت زمانی که از اهدای پلاسما تا تجویز دارو برای بیمار طول می‌کشد، تأثیر می‌گذارد. این بازه‌ی زمانی ممکن است بین ۷ تا ۱۲ ماه طول بکشد. بنابراین، بسیار حائز اهمیت می‌باشد که حجم کافی پلاسما همیشه برای پالایش در دسترس باشد. براین اساس افزایش غیرمنتظره نیاز بالینی برای داروهای مشتق از پلاسما همانند شرایطی که برای پاندمی کووید ۱۹ اتفاق افتاد را نمی‌توان در کوتاه‌مدت برطرف نمود. علاوه بر این، برای اطمینان از اینکه سری‌های تولیدی داروها، می‌توانند بدون وقفه تولید شوند، تولیدکنندگان نمی‌توانند به یک منبع

جدول ۱. ساختار هزینه‌ای در صنعت داروسازی در مقایسه با صنعت پلاسما

	تحقیق و توسعه	هزینه‌های تولید و مواد خام	فروش و بازاریابی	سایر هزینه‌ها
صنعت پلاسما	9%	57%	10%	24%
صنعت داروسازی	25%	14%	30%	31%

"زیست مشابه" ندارند، که این امر نشان‌دهنده انتظارات متفاوت در مورد قیمت‌ها در طول زمان می‌باشد. در این صنعت، هزینه‌های تولید سهم نسبتاً زیادی از کل هزینه‌های محصول نهایی را شامل می‌شود و بیشتر مالکیت معنوی که برای محصولات اعمال می‌شود، بیشتر به فرآیندهای تولید مربوط می‌شود از این رو رقابت نمی‌تواند منجر به کاهش قیمت بسیار زیاد شود (۱۹). با این حال، فرآیندهای تولید مختلف، منجر به تغییراتی بین محصولات می‌شود که بر تحمل بیمار و ویژگی‌های محصول تأثیر می‌گذارد که در نتیجه منجر به تفاوت‌های موجود بین برندهای مختلف می‌شود. به عنوان مثال برای ایمونوگلوبولین‌های تزریقی این تفاوت‌ها می‌تواند از تفاوت در نیمه عمر، نحوه نگهداری تا مقدار محتوای ایمونوگلوبولین A متغیر باشد، همانند آنچه که در جدول ۱ قابل مشاهده می‌باشد (۱۹-۲۰).

در تولید داروهای مشتق از پلاسما، هر لیتر پلاسما حاوی پروتئین‌های با ارزش بالینی بالا نظیر ایمونوگلوبولین‌ها، آلبومین، فاکتورهای انعقادی، آلفا-۱ آنتی‌تریپسین و مهارکننده C1 استراز به نسبت ثابت است. تولیدکنندگان به منظور بازیابی هزینه‌های تولید خود، تلاش می‌کنند تا تعداد پروتئین‌های درمانی را که می‌توانند از هر لیتر پلاسما جمع‌آوری شده استخراج کنند، به حداکثر برسانند. بدین منظور هر تولیدکننده هزینه‌های قابل توجهی را صرف بهینه‌سازی فرآیند پالایش خود می‌کند تا حداکثر بازدهی را برای پروتئین درمانی مورد نظر استخراج کند و بتواند ایمنی و کارایی آن را نیز تضمین کند (۱۴). همان‌گونه که اشاره شد در صنعت پلاسما اجزای هزینه‌های بازار به دلایل متعدد با صنایع دارویی سنتی یکسان نیست. داروهای مشتق از پلاسما معادل‌های عمومی قابل جایگزین یا

جدول ۱: نمونه‌هایی از ویژگی‌های مختلف محصولات بین تولیدکنندگان ایمونوگلوبولین‌ها (Ig)

نام برند محصول	تولیدکننده	نیمه عمر	محدوده pH	شرایط نگهداری	محتوای IgA
Intratec®	Biotest AG	27 ± 11 days	5.2	دمای اتاق	≤ 2000 µg/mL
Privigen®	CSL Behring	36.6 days	4.6-5.0	دمای اتاق	≤ 25 µg/mL
Octagam®-5% Octagam® - 10%	Octapharma	35.9 ± 1.4 days (3 wk cycle) 40.7 ± 17 days (4 wk cycle)	5.1-6.0 4.5-5.0	یخچال و یا دمای اتاق	< 200 µg/mL Ave 106 µg/mL
Gamunex-C®	Grifols	35 days	4.0-4.5	یخچال و یا دمای اتاق	Ave 46 µg/mL
Gammaked®	Kedrion	35 days	4.0-4.5	یخچال و یا دمای اتاق	Ave 46 µg/mL
Hizentra®	CSL Behring	40.6 days	4.6-5.2	دمای اتاق	≤ 50 µg/mLw

*AVE: average

وضعیت دنیا

با آگاهی روزافزون از اهمیت استراتژیک داروهای مشتق از پلاسما در برنامه‌های سلامت عمومی، پالایشگاه‌هایی با بودجه عمومی، اغلب به عنوان شاخه‌های خدمات انتقال خون تاسیس شدند. در طول دهه ۱۹۵۰ تا ۱۹۷۰، این پالایشگاه‌ها به طور فزاینده‌ای در اروپای غربی، استرالیا، آفریقای جنوبی و بخش‌هایی از آسیا فعال بودند (۷). در طول سال‌ها، پیچیدگی فناوری پالایش از جمله ایجاد چندین مرحله تصفیه اضافی و روش‌های غیرفعال سازی یا حذف پاتوژن (اغلب ویروس‌ها) و یا توسعه محصولات جدید در پاسخ به نیازهای بالینی به طور چشمگیری افزایش یافت (۲۱).

پالایش پلاسما هم اکنون به یک تجارت بین‌المللی مبدل گشته که در سال ۲۰۱۶ حدود ۲۰ میلیارد دلار فروش در مقیاس جهانی ایجاد کرده است (۲۲). پالایش پلاسما می‌تواند هم در پالایشگاه‌های محلی و هم به صورت قراردادی (Contract plasma fractionation) انجام شود. پالایش قراردادی بخشی از فعالیت جداسازی پلاسما است که به موجب آن شرکت‌ها خدمات پالایش پلاسمایی خود را به مشتریانی که فاقد کارخانه جهت پالایش هستند، ارائه می‌دهند. این قرارداد ممکن است تحت شرایط مختلفی اتفاق بیفتد، که همه آن‌ها توسط یکی از شرکت‌های بزرگ و مطرح دنیا انجام می‌شود (۷). در حال حاضر صنعت پلاسما تحت تسلط پنج شرکت بزرگ خصوصی بین‌المللی (Grifols, Takeda, Baxter, CSL-Behring) و Octapharma) و تعدادی از اپراتورهای ملی بخش دولتی، مانند LFB در فرانسه، یا اپراتورهای بخش غیرانتفاعی، مانند Sanquin در هلند، قرار دارد (۱۱).

براساس گزارش انجمن درمانی پروتئین‌های پلاسما (PPTA: Plasma Protein Therapeutics Association) آمار رشد جمع آوری و پالایش پلاسما در ایالات متحده در دهه گذشته از ۱۰ میلیون لیتر در سال ۲۰۰۵ به حدود ۳۸ میلیون لیتر در سال ۲۰۱۶ افزایش یافته است، که با نرخ رشد ثابتی در حدود ۲۵ درصد در سال به طور متوسط تکامل می‌یابد. همچنین تعداد مراکز پلاسمافریز ایالات متحده در این سال‌ها از ۳۰۰ عدد به بیش از ۶۰۰ عدد رسیده است (۱۱). در سال ۲۰۱۹ با شیوع پاندمی کرونا، ایالات متحده شاهد کاهش میزان نهایی پلاسمای جمع آوری تا ۱۴ درصد شده بود که با پیش گرفتن استراتژی سخت‌گیرانه در راستای افزایش تعداد مراکز جمع آوری پلاسمای استحصالی از روش پلاسمافریز، در سال‌های ۲۰۲۰ و ۲۰۲۱ نرخ رشد ۱۰-۱۲٪ نسبت به سال ۲۰۱۹ در میزان پلاسمای جمع آوری شده ایجاد کرد (۲۳). طبق آخرین گزارش منتشر شده توسط مرکز تحقیقات بازاریابی (MRB: Marketing Research Bureau) تجمع مراکز جمع آوری پلاسما در ایالات متحده آمریکا، سهم ۶۵ درصدی را برای این کشور به ارمغان آورده است. این در حالی است که سهم کشورهای اروپایی ۱۵ درصد، آسیا ۱۸ درصد، آفریقا ۱ درصد و آمریکای لاتین ۱ درصد می‌باشد (۱۲).

وضعیت ایران

ایران نیز به عنوان یک کشور در حال توسعه، پیشرفت‌های شگرفی در زمینه جمع آوری پلاسمای انسانی و تولید داروهای مشتق از آن داشته است؛ در ایران، در سال ۱۳۵۳ سازمان انتقال خون احداث شد و در سال ۱۳۸۲ برنامه‌ای را جهت ورود به صنعت داروهای مشتق از پلاسما و پالایش قراردادی پایه‌ریزی کرد که منجر به دسترسی بهتر این داروها در بازار ایران

پلاسمافریزس، مشخص شده است که اهدای پلاسما در سال-های اخیر روند رو به رشدی را تجربه کرده است؛ این میزان از ۹۴۴ لیتر در سال ۲۰۱۶ به ۴۹ هزار و ۲۰۳ لیتر در سال ۲۰۱۹ رسیده است که پس از آن با شیوع پاندمی کرونا، نرخ رو به کاهشی را تجربه کرد (۲۸).

در ایران اهدای پلاسما به صورت بازیابی شده، از طریق اهدای داوطلبانه بدون دستمزد می‌باشد ولی در روش جمع-آوری پلاسمای منبع، اهدا به صورت جبران خدمت انجام می-گیرد که از نوع پرداختی نمی‌باشد. مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۱ از نشان داد که انگیزه‌های درونی (Internal motives) از جمله انگیزه نوع دوستانه (Altruistic)، دلیل اصلی اهدای خون در اهداکنندگان ایرانی به ویژه در اهداکنندگان دائمی خانم با تحصیلات عالی می‌باشد (۲۹).

اهدا تعداد مراکز جمع آوری در ایران برای هر روش مطابق

شد (۲۴). پس از آن با ورود شرکت‌های بخش خصوصی (۲۵)- (۲۶). مراکز جمع‌آوری متعددی جهت استحصال پلاسما با هدف افزایش میزان جمع‌آوری پلاسما و تامین بیشتر داروهای مشتق از آن، شروع به کار کردند که تاثیر شگرفی بر گسترش این صنعت و بهبود دسترسی بیماران به داروهای با کیفیت داشتند. در کشور عزیزمان ایران جمع‌آوری پلاسما به شیوه پلاسمافریزس توسط مراکز جمع‌آوری پلاسمای بخش خصوصی و به شیوه استحصال از خون کامل توسط سازمان انتقال خون صورت می‌گیرد. عقد قرارداد با پالایشگرهای خارجی و ارسال پلاسما به آن‌ها برای تامین داروها از پلاسمای ایرانی از جمله دستاوردهای این صنعت تا کنون بوده است و حجم پلاسمای جمع‌آوری شده، از زمان آغاز به کار این صنعت به طور پیوسته در حال افزایش بوده است (۲۷). از طرفی طبق آخرین مطالعه انجام شده توسط سازمان انتقال خون در خصوص تجربه ایران از اهدای پلاسما به روش جدول ۳- می‌باشد

جدول ۳- تعداد مراکز جمع‌آوری پلاسما در ایران

تعداد مراکز اهدا	
۱۴	اهدای پلاسما به شیوه پلاسمافریزس
۵۰	اهدای پلاسمای استحصالی از خون کامل

تولید داروهای مشتق از پلاسما به عنوان صنعتی متفاوت از دیگر صنایع تولید دارو، نقش پر اهمیتی در بهبود کیفیت زندگی و طول عمر بیماران دارند، بنابراین توسعه فرآیندهای جمع‌آوری پلاسما مبتنی بر اصول بهینه تولید با همان سطح کیفیت و کنترل، باید به عنوان یک هدف در برنامه‌های ملی

بحث

اکوسیستم داروهای مشتق از پلاسما به تعداد زیادی متغیر از جمله حجم غالباً نامشخص اهدا، مقررات پیچیده، رویه‌های ایمنی سخت‌گیرانه و فرآیندهای تولید طولانی بستگی دارد. این چالش‌ها بر هدف نهایی که دسترسی بهینه بیماران به داروها می‌باشد، تأثیر منفی می‌گذارند (۱۴). از طرفی صنعت

کرد (۲۱،۳۰). از این رو ایجاد دسترسی به داروهای مشتق از پلاسمای ایمن یک چالش عمده در این کشورها به نظر می‌رسد؛ چرا که طبق مطالعات، فقط ۲۹ درصد از کشورها قادر به دریافت داروهای مشتق از پلاسمای جمع‌آوری شده ملی خود بوده و به دلیل متمرکز بودن تعداد بیشتر مراکز جمع‌آوری پلاسما در ایالات متحده آمریکا این کشور به قطب جهانی جمع‌آوری پلاسما و تولید داروهای حاصل از آن تبدیل شده است؛ به گونه‌ای که در سال ۲۰۱۰، ۵۷ درصد از پلاسمای جمع‌آوری شده به کشور آمریکا تعلق داشته و این میزان در سال ۲۰۱۹ به ۶۸ درصد افزایش یافته است و همین امر موجب وابستگی روزافزون دیگر کشورها به پلاسمای جمع‌آوری شده در کشور آمریکا شده است (۳۱).

از این رو توسعه منابع مالی، منابع انسانی و برنامه‌های ملی موثر، برای تقویت استانداردهای کیفیت و ایمنی در تولید داروهای مشتق از پلاسما به نفع سلامت عمومی در کشورهایی با درآمد متوسط و پایین امری ضروری به نظر می‌رسد که مستلزم شناخت پلاسما به عنوان یک منبع ملی که از نظر اخلاقی و علمی نباید هدر رود؛ اتخاذ گام‌های مشخص برای بهبود، تضمین کیفیت و ایمنی پلاسما؛ و انعقاد قرارداد با یک پالایشگر خارجی یا توسعه تسهیلات در جهت تاسیس پالایشگاه داخلی می‌باش (۸).

در کشور ایران، دسترسی مناسب و منطقی به پلاسمای انسانی که ماده خام تهیه داروهای مشتق از پلاسما می‌باشد، توسط سازمان انتقال خون و شرکت‌های بخش خصوصی ایجاد شده است و با اهتمام این فعالیت‌ها در راستای افزایش میزان پلاسمای جمع‌آوری شده برای پاسخگویی به نیاز بیماران و نزدیک شدن به خودکفایی در تامین این داروها، تاثیرات چشمگیری داشته است. از طرفی با توجه به اینکه

هر کشوری که برای افزایش دسترسی مردم خود به داروهای مشتق از پلاسما تلاش می‌کند، قرار بگیرد (۷).

با توجه به کمبود جهانی پلاسما به عنوان ماده تولیدی داروهای حاصله و انحصار ۷۵ درصدی آمریکا در امر جمع‌آوری پلاسما، خطری برای کشورهای در حال توسعه و کشورهای با درآمد کم تا متوسط از منظر دسترسی به این داروها وجود دارد؛ چرا که در آمریکا اهدا به شیوه پرداخت به اهداکنندگان انجام می‌شود و همین امر عاملی برای ترغیب اهداکنندگان بوده است و گواه این مسئله کاهش میزان اهدای پلاسما به دنبال پاندمی کرونا بوده است؛ ولی آمریکا با افزایش تعداد مراکز جمع‌آوری و پرداخت به اهداکنندگان پلاسما توانست جایگاه پیشروی خود در این امر را حفظ کند؛ ایران نیز مانند سایر کشورهای در حال توسعه و به دلیل ساختار اهدای داوطلبانه جبران پذیر، طی بحران پاندمی کرونا با کاهش چشمگیری در اهدای پلاسما و متعاقباً میزان پلاسمای جمع‌آوری شده روبرو شد که همین امر موجبات روی آوردن سیاست‌گذاران حوزه دارو به واردات فوری داروهای مشتق از پلاسما گشت.

از طرفی توجه به این نکته نیز حائز اهمیت است که مقدار قابل توجهی از پلاسمای تولید شده از روش استحصالی از خون کامل در کشورهایی با درآمد کم تا متوسط (LMIC: Low-Middle Income Countries) هدر می‌رود. کمبود محصولات مشتق از پلاسما در کشورهای در حال توسعه به عوامل متعددی وابسته است که از آن جمله می‌توان به؛ کمبود منابع مالی برای واردات این داروها از کشورهای دیگر، عرضه و کیفیت ناکافی پلاسمای داخلی برای ارسال و پالایش در خارج از کشور، و فقدان توانایی‌های اقتصادی، فنی و انسانی برای ساختن تاسیسات داخلی پالایش پلاسما اشاره

دیگری که در سایر کشورهای در حال توسعه استفاده می‌شود، وجود دارد.

نتیجه گیری

بنابراین اتخاذ سیاست ملی مناسب در خصوص اهدای پلاسما، ایجاد مراکز جمع آوری و همچنین افزایش آگاهی عمومی نسبت به اهمیت اهدای پلاسما منجر به بهبود شرایط هر کشور در زمینه تامین به موقع و کافی این دسته از داروها خواهد شد. از طرفی به منظور افزایش اهدای پلاسما و بهبود دسترسی به داروهای مشتق شده از پلاسما موارد زیر پیشنهاد می‌شوند:

- ایجاد کمپین‌های اطلاع‌رسانی برای تشویق آحاد جامعه به اهدای پلاسما در سراسر کشور
- گسترش مراکز جمع آوری پلاسما
- تشویق کردن مردم به اهدای پلاسما با جبران هزینه‌های اهداکنندگان

حمایت مالی پژوهش

شرکت درمان آرا (سهامی خاص)

فهرست منابع

1. WHO model list of essential medicines - 22nd list, 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>
2. Strengers PFW, Klein HG. Plasma is a strategic resource. *Transfusion*. 2016;56(12):3133-7.
3. Hartmann J, Klein HG. Supply and demand for plasma-derived medicinal products - A critical reassessment amid the

توسعه صنعت پلاسما و تامین کافی داروهای حاصله، نیازمند تامین پایدار ماده خام اولیه آن یعنی پلاسما انسانی می‌باشد، توسعه مراکز جمع آوری پلاسما و تشویق آحاد مردم برای اهدای پلاسما، امری ضروری به نظر می‌رسد. همچنین قابل ذکر است که در طول سال‌های اخیر با افزایش صدور مجوزهای تاسیس مراکز جمع آوری، به میزان پلاسما جمع آوری شده اضافه شده و مزایای اقتصادی چشمگیر دیگری را نیز به همراه داشته است؛ نظیر اثرات مثبتی که از اشتغال زایی‌های مستقیم (در مراکز جمع آوری و پالایشگاه) و غیر مستقیم از طریق خلق ثروت بر تولید ناخالص داخلی ایجاد شده است. و موجبات بهبود رونق اقتصادی کشور را فراهم کرده است. اما همچنان توجه به این نکته حائز اهمیت است که این میزان پلاسما جمع آوری شده هنوز قادر به پاسخگویی تمام نیازهای کشور نمی‌باشد و جهت رسیدن به خودکفایی در امر تامین و تولید داروهای مشتق از پلاسما نیاز به پیش گرفتن راهبردهای اصولی تر از جمله افزایش تعداد و ظرفیت مراکز، تاسیس پالایشگاه داخلی در کشور، تعریف و باز شناسایی اهمیت اهدای خون و پلاسما به عموم مردم و شیوه‌های بسیار

COVID-19 pandemic. *Transfusion*. 2020;60(11):2748-52.

4. Schmidt PJ. The plasma wars: a history. *Transfusion* [Internet]. 2012 May;52:2S-4S. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1537-2995.2012.03689.x>

5. European Medicines Agency. Guideline on plasma-derived medicinal products. Vol. 44, EMA Guideline. 2011. p. 1-33.

6. Farrugia A, Penrod J, Bult JM. The

Ethics of Paid Plasma Donation: A Plea for Patient Centeredness. HEC Forum. 2015;27(4):417–29.

7. Farrugia A, Scaramuccia D. The dynamics of contract plasma fractionation. *Biologicals* [Internet]. 2017;46:159–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biologicals.2017.02.007>

8. Structures MB. Guidance on increasing supplies of plasma-derived medicinal products in low- and middle-income countries through fractionation of domestic plasma. 2021.

9. Rosendaal FR, Smitt C, Varekamps I. Modern haemophilia treatment: medical improvements and quality of life. 1990;633–40.

10. N Engl J Med 1965. Production of high-potency concentrates of antihemophilic globulin in a closed-bag system. *N Engl J Med*. 1965;

11. Mercier Ythier J. The contested market of plasma. *Transfus Clin Biol* [Internet]. 2020;27(1):52–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tracl.2019.10.003>

12. Prevot J, Jolles S. Global immunoglobulin supply: Steaming towards the iceberg? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20(6):557–64.

13. Guidelines on Assessing Donor Suitability for Blood Donation. *World Heal Organ*. 2012;1(5396):1497–1497.

14. Kluszczynski, T; Rohr, S; Ernst R. Key Economic and Value Considerations for Plasma-Derived Medicinal Products (PDMPs) in Europe. *Ppta*. 2020;

15. Burnouf T. An overview of plasma fractionation. *Ann Blood*. 2018;3:33–33.

16. Farrugia A, Penrod J, Bult JM.

Payment, compensation and replacement - The ethics and motivation of blood and plasma donation. *Vox Sang*. 2010;99(3):202–11.

17. HealthCare ED for the Q of M& Who Recommendations for the Production , Control and Regulation of human plasma for fractionation. *Methods*. 2005;(October):24–8.

18. Burnouf T. An overview of plasma fractionation. *Ann Blood*. 2018;3(June):33–33.

19. Grabowski H. Key economic and value considerations in the U.S. market for plasma protein therapies. 2018;(February).

20. Siegel J. The product: All intravenous immunoglobulins are not equivalent. *Pharmacotherapy*. 2005;25(11 II).

21. Burnouf T, Faber J, Radosevic M, Goubran H. Transfusion and Apheresis Science Plasma fractionation in countries with limited infrastructure and low- / medium income: How to move forward? *Transfus Apher Sci* [Internet]. 2019;(xxxx):102715. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2019.102715>

22. Robert P. “Plasma industry challenges and opportunities differences between the plasma and the pharmaceutical industries.” In: Barcelona: International Plasma Proteins Congress (IPPC). 2016.

23. Hotchko M. Current Market Landscape For Methodology And Immunoglobulins. In 2022.

24. Cheraghali M. Availability of blood components and plasma derived medicines in Iran. *Transfus Apher Sci*. 2007;37:3–7.

25. Biodarou Co. [Internet]. Available

from: <https://biodarou.com/>

26. Darmanara Co. [Internet]. Available from: <https://www.darmanara.com/>

27. Afsaneh Aghaei. Plasma industry history at a glance. *Sci J Iran Blood Transfus Organ.* 2022;40:61–74.

28. Mohammadi S, Aghabozorg F, Balagholi S, Ferdowsi S, Sharifi S, Eshghi P. Source Plasma Donation: The Experience of the Iranian Blood Transfusion Organization. *Int J Hematol Stem Cell Res* [Internet]. 2022 Jul 24;16(3). Available from: <https://publish.kne->

publishing.com/index.php/IJHOSCR/article/view/10137

29. Maghsudlu M, Nasizadeh S. Iranian blood donors' motivations and their influencing factors. *Transfus Med.* 2011;21(4):247–52.

30. WHO. Improving access to safe blood products through local production and technology transfer in blood establishments. 2015;

31. Robert PP. *International Blood / Plasma News.* 2002;19(11).



Evolution of strategic plasma industry in Iran

Zahra Ghasemi¹, Fatemeh Babaei², Fatemeh Porsa³

1- Pharm.D, Student of Pharmacoeconomics and Pharma Management, School of Pharmacy, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Correspond Author: zahrghasemi@sbmu.ac.ir

2- Pharm.D, Student of Pharmacoeconomics and Pharma Management, School of Pharmacy, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Pharm.D, Faculty of Pharmacy, Islamic Azad University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received:2023.08. 27

Accepted: 2023.10.04

Abstract

Plasma-derived Medicinal Products (PDMPs) are categorized as the biological treatments and used to treat rare, chronic, severe and life-threatening conditions, such as primary immunodeficiency syndrome, bleeding disorders (hemophilia A and B), hemolytic diseases, severe infections, burns and liver diseases, as well as other diseases that caused by absence or lack of proper functioning of certain proteins, and lastly result in recessive patient's quality of life.

The first step in the production of PDMPs, is to collect plasma from eligible and healthy donors. This initial stage is complex and is closely monitored by global authorities with high accuracy and sensitivity to ensure the quality and safety of the finished products, as well as the donor's health.

The availability and accessibility of manufactured PDMPs strongly depends on the availability of human plasma as its raw material, meaning that sufficient volume of plasma for fractionation is crucial. Therefore, Adopting a suitable national health policy regarding plasma donation, establishing collection centers, and raising public awareness of the importance of plasma donation will improve nation's culture for adequate supply of PDMPs. in this paper, we decided to provide a brief and complete oversight of the Iranian plasma industry and highlight the significance of covering the market with toll- manufactured products with Iranian plasma.

Keywords: Plasma, Plasma Derived Medicinal Products, Albumin, Intravenous Immunoglobulin, Fractionation, Fractionator