خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۱۹ شماره ۱ بهار ۱۴۰۱ (۷۴-۶۱)

مقاله مروری

تاریخچه صنعت پلاسما در یک نگاه

افسانه آقایی[1]

چکیده

سابقه و هدف

صنعت پلاسما در طی جنگ جهانی دوم و با نیاز به محصولات دارویی مشتق از پلاسما آغاز گردید. اکنون حدود ۳۰ محصول اصلی به صورت تجاری در دسترس می‌باشد که مهم‌ترین آن‌ها آلبومین، فاکتورهای انعقادی و ایمونوگلوبولین است. تقاضا برای این محصولات رو به افزایش است و این محصولات نه تنها در درمان بیماری‌ها بلکه در تجارت جهانی نیز اهمیت ویژه‌ای پیدا کرده است. هدف مقاله، نگاه مختصری به روند تحولات صنعت پلاسما در طی حدود هشتاد سال گذشته بوده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه مروری، از طریق جستجوی مقالات در پایگاه‌های اطلاعاتی Scopus ، PubMed ، Google Scholar تقریباً از زمان پیدایش این صنعت یعنی از حدود دهه ۱۹۴۰ تا سال ۲۰۲۱، بر اساس جنبه‌هایی از سیر تکاملی صنعت پلاسما، هزینه تولید مشتقات پلاسمایی، پیشبرنده‌های صنعت پلاسما، ورود بخش خصوصی و بررسی هزینه و فایده انجام فرآیندهای غیرفعال‌سازی ویروسی انتخاب گردیده است.

یافته‌ها

صنعت پلاسما در طی سالیان متمادی پیشرفت‌های شگرفی را تجربه کرده و با مشکلات عدیده‌ای نیز مواجه شده و علی‌رغم پیشرفت‌های بیوتکنولوژی، جهان معتقد است که این صنعت یک ضرورت منحصر به فرد در سلامت جوامع بشری به حساب می‌آید. تولید محصولات دارویی مشتق از پلاسما یک فعالیت پیچیده و شامل مراحل متعددی از واحدهای عملیاتی می‌باشد.

نتیجه گیری

در حال حاضر چالش‌ها و فرصت‌های بسیاری در آینده صنعت پلاسما وجود دارد. به نظر می‌رسد برخی مسائل نظیر ظهور پاتوژن‌های جدید، نیاز به محصولات جدید و یا پتانسیل ایجاد بازارهای مصرف جدید، چالش‌های این صنعت در آینده باشد. از طرف دیگر افزایش فزاینده تقاضای مصرف می‌تواند برای تغییر در استراتژی‌های موجود و بهینه‌سازی مصرف فرصت مناسبی را فراهم سازد. هم‌چنین توسعه روش‌های نوترکیب جایگزین مناسبی برای این محصولات ایجاد می‌کند. پتانسیل استفاده از پلاسماهای مازاد برای تولید بومی، فرصت مناسبی را در اختیار کشورهای در حال توسعه قرار می‌دهد.

کلمات کلیدی: پلاسما، صنعت، آلبومین

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۳/۰۲
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۵/۲۴

۱- مؤلف مسئول: PhD ایمونولوژی ـ استادیار مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ تهران ـ ایران ـ صندوق پستی: ۱۱۵۷-۱۴۶۶۵

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-06-27]

مقدمه

جداسازی(Fractionation) پروتئین‌های مختلف پلاسما که به نام پالایش پلاسما (Plasma Fractionation) شناخته و اکنون به یک تجارت بین‌المللی تبدیل شده است توسط کوهن حدود ۸۰ سال پیش برای اولین بار به کار گرفته شد (۱).

مطالعات در زمینه تأمین مقادیر کافی خون یا جانشین‌های آن با شروع جنگ جهانی دوم و با کمبود خون در اروپا آغاز گردید. در سال‌های ابتدایی شروع جنگ با بحث و تبادل اطلاعات در زمینه رفع نیاز مبرم به خون، دانشمندان به این نتیجه رسیدند که آلبومین حاصل از پلاسمای انسانی می‌تواند برای درمان مصدومین جنگی در صدمات شدید و شوک مورد استفاده قرارگیرد. بدین ترتیب فرآیند جداسازی مشتقات پلاسمایی در مقیاس بالا و از پلاسمای انسانی، با روش پالایش با اتانل در سرما یا روش کوهن(Cohn)، در دهه ۱۹۴۰ میلادی توسعه پیدا نمود(۲).

کوهن فارغ‌التحصیل رشته فیزیکوشیمی از دانشگاه شیکاگو بود و برای سال‌های متمادی در دپارتمان فیزیکوشیمی دانشگاه هاروارد کار می‌کرد. اولین کارهای کوهن مطالعه فیزیکوشیمیایی آب و یا نان بود(۴، ۳). اگر چه در طی تمام این سال‌ها از علاقمندی او به مطالعه بر روی پروتئین‌ها هرگز کم نشد و بالاخره در طی جنگ جهانی دوم موقعیتی برای پالایش پلاسما برای او فراهم گردید(۶، ۵).

کوهن عقیده داشت جداسازی پروتئین‌ها و لیپیدها در مایعات بیولوژیک و یا بافت‌های مختلف با کنترل حلالیت آن‌ها در یک سیستم چند متغیری امکان‌پذیر است و می‌توان شرایط را به نحوی تغییر داد که اختلاف حلالیت بین اجزای مختلف ایجاد گردد و هر چه این اختلاف حلالیت بیشتر باشد، در جداسازی نتیجه بهتری حاصل می‌شود. در مورد ایجاد اختلاف حلالیت یک راه این است که شرایط طوری انتخاب شود که حلالیت پروتئین مورد نظر حداکثر و حلالیت پروتئین‌های دیگر حداقل گردد. در این حالت پروتئین مورد نظر در محلول باقی می‌ماند و پروتئین‌های دیگر رسوب می‌کنند اما در راه دوم شرایط به صورت عکس انتخاب می‌گردد، بدین معنی که پروتئین مورد نظر رسوب می‌کند(۲).

در حالت اول حلالیت پروتئین باید بیش از ۱۰ گرم در لیتر باشد و در حالت دوم حلالیت آن باید بین ۰/۱ تا ۰/۰۱ گرم در لیتر باشد. با تغییر دادن پارامترهای فوق‌الذکر، حلالیت پروتئین‌های مورد جداسازی تغییر می‌یابد و به صورت جداگانه رسوب می‌کنند(۷). اولین تجربه پالایش پلاسمای انسانی بر روی پلاسماهای خریداری شده از اهداکنندگان حرفه‌ای در دانشکده پزشکی هاروارد، یک سال پس از جنگ جهانی دوم توسط کوهن و همکارانش به انجام رسید. هدف اصلی در کار انجام گرفته توسط کوهن، جداسازی آلبومین جهت درمان مجروحین جنگی بود، اما در طی این فرآیند، پتانسیل دستیابی به ایمونوگلوبولین‌ها در فرکشن دوم و سوم فرآیند کوهن(III + Cohn II) نیز فراهم شد(۲). فرکشن‌ها، رسوب‌های به دست آمده از مراحل متوالی پالایش پلاسما به روش کوهن می‌باشند. در نهایت با اعمال تغییرات در فاکتورهای مختلف از قبیل pH، قدرت یونی، درجه حرارت و میزان الکل، جداسازی پروتئین‌های خالص از مخلوط‌های پیچیده‌ای نظیر پلاسما امکان‌پذیر گردید. در طی سال‌ها، کار پیشتاز کوهن دستخوش تحولاتی گردید و روش‌های آلترناتیو پالایش پلاسما گسترش پیدا کرد. فقط در فاصله چند سال پس از کار کوهن، تغییراتی در روش اولیه توسط دانشمندان ایجاد گردید و روش۶ کوهن(۱۹۴۶)، روش ۹ کوهن(اونکلی و همکاران در سال ۱۹۴۹) و روش ۱۰ کوهن (کوهن و همکاران در سال ۱۹۵۰) به بازار عرضه گردید. چند سال بعد نیشمن وکیسلر تغییراتی را بر روی چرخه کوهن اعمال نمودند که مزایای زیادی داشت و روش ساده‌تر و مقرون به صرفه‌تر گردیده بود(۷).

در طی سال‌های بعد و در اوایل دهه ۱۹۷۰، استفاده از روش‌های کروماتوگرافی مورد توجه دانشمندان در این صنعت قرار گرفت و کروماتوگرافی تعویض یونی وارد عرصه‌های تحقیقاتی و سپس در سال‌های بعد وارد عرصه‌های تولیدی در تهیه مشتقات پلاسمایی گردید. استفاده از روش‌های کروماتوگرافی مزایایی نسبت به روش رسوب گیری با اتانل داشت که از همه مهمتر بازده بالاتر

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-06-27]

محصولات بود. هم‌چنین در روش‌های کروماتوگرافی بر خلاف روش رسوب با اتانل، تجمعات(Aggregation) کمتری تولید می‌گردید و به دلیل پایین بودن سطح آنزیم‌های پروتئولیتیک در فرآورده نهایی، محصول به دست آمده حاصل از کروماتوگرافی پایداری بیشتری داشت(۷).

در کار اولیه کوهن، ابتدا فرکشن I و سپس فرکشن II و پس از آن فرکشن III جدا می‌گردید. هم‌چنین در چرخه کوهن فرکشن IV به عنوان فرکشن IV-1 و IV-4 به دست می‌آمد و در نهایت فرکشن V حاصل می‌شد که قسمت عمده آن را آلبومین تشکیل می‌داد(۲).

در روش ۶ کوهن، با تغییراتی که در چرخه کلاسیک کوهن داده شده بود، جداسازی فرکشن II و III در یک مرحله(II+III) امکان‌پذیر گردید و نیاز برای رسوب فرکشن IV-4 حذف شد(۸). در سال‌های بعد با تغییراتی که به مرور زمان اعمال گردید، امکان جداسازی فرکشن I+II+III در یک مرحله نیز فراهم شد(۹).

هم‌چنین در چرخه کلاسیک کوهن، فاکتور VIII از فرکشن I کوهن به دست می‌آمد که اولین منبع برای محصول درمانی فاکتور VIII به حساب می‌آمد(۷). اما با شناسایی مرحله رسوب کرایو مقادیر زیادی از فاکتور VIII، فیبرینوژن و فاکتور فون ویلبراند(*vWF* : Von Willebrand Factor) در مرحله رسوب کرایو جدا گردید. در چرخه کوهن آلفاگلوبولین‌ها در فرکشن IV یافت می‌شوند در حالی‌که بتا و گاماگلوبولین‌ها و بتالیپوپروتئین‌ها در فرکشن I+II+III و یا فرکشن III و یا (II+III) وجود دارند. هم‌چنین آلفا ۱ آنتی‌تریپسین(α_1 anti-tripsin) که در حال حاضر مهارکننده آلفا ۱ پروتییناز(α_1 proteinase) نامیده شده و به عنوان فاکتور رشد شبه انسولینی(Insulin-like growth factor) نیز شناخته می‌شود، در فرکشن IV و پلاسمینوژن در فرکشن III موجود می‌باشد(۱۰).

مواد و روش‌ها

در حال حاضر و پس از گذشت حدود هشتاد سال از آغاز صنعت پلاسما در جهان، هنوز در بسیاری از شرکت‌های پالایشگر از روش‌های پایه کوهن استفاده می‌گردد. اگر چه این صنعت با پشت سر گذاشتن بحران‌های فراوان، مراحل دشواری را سپری کرده، اما هر بار به مرحله تکاملی نوینی وارد شده است.

معیار ورود مقالات به مطالعه بر اساس جنبه‌هایی از سیر تکاملی صنعت پلاسما در منابع جمع‌آوری پلاسما و هزینه تولید مشتقات پلاسمایی، پیشبرنده‌های صنعت پلاسما، ورود بخش خصوصی در تولید مشتقات دارویی پلاسمایی و بررسی هزینه و فایده انجام فرآیندهای غیرفعال‌سازی ویروسی، تقریباً از زمان پیدایش این صنعت یعنی از حدود دهه ۱۹۴۰ تا سال ۲۰۲۱، انتخاب گردیده است.

منابع جمع‌آوری پلاسما و هزینه تولید مشتقات پلاسمایی:

پلاسما هم برای انتقال خون و هم از جنبه تولید محصولات دارویی مشتق از پلاسما(PDMP) یک منبع گرانبها و استراتژیک و انحصاری است که از دو روش جمع‌آوری می‌گردد. پلاسما می‌تواند یک محصول جانبی از خون کامل باشد و در طی چند ساعت پس از اهدا از خون کامل توسط سانتریفیوژ جدا شده و یا این که از طریق پلاسمافرزیس حاصل گردد(۱۱).

در دهه ۱۹۹۰، دستگاه‌های اتومات پلاسمافرزیس به بازار عرضه گردید و چرخه‌های اهدای پلاسما ایمنی پیدا کرد و ارتقا یافت. پلاسمایی که از این مراکز جمع‌آوری می‌شد،(Source plasma) نامیده شد، در حالی که پلاسمای به دست آمده از خون کامل، پلاسمای بازیافت(Recovered plasma) نام گرفت(۱۲). در حال حاضر، حدود ۳۵ درصد پلاسمای پالایش شده در دنیا توسط سانتریفیوژ کردن خون کامل یا پلاسمای بازیافت و ۶۵ درصد توسط آفرزیس یا پلاسمای منبع حاصل می‌شود(۱۳). اصطلاح پلاسمای Recovered از آن جایی منشا گرفته است که هدف اصلی مراکز جمع‌آوری خون، فراهم‌سازی گلبول قرمز و پلاکت است و پلاسما در اغلب موارد به عنوان یک محصول جانبی(by product) محسوب می‌گردد، اما پلاسمای منبع فقط به منظور استفاده در صنعت پلاسما استحصال می‌گردد. با این حال هر دو پلاسمای بازیافت و منبع با وجود مزایا و معایب برای تهیه محصولات درمانی مناسب می‌باشند(۱۲).

بیشترین پروتئین موجود در پلاسما، آلبومین و

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-06-27]

ایمونوگلوبولین G با میزان تقریبی ۴۰ و ۱۰ گرم در هر لیتر پلاسما است که تقریبا ۸۰ درصد کل پروتئین‌های پلاسما را تشکیل می‌دهد. پروتئین‌های مهارکننده پروتئازی نظیر آلفا ۱ آنتی‌تریپسین (AAT, Alpha-1 antitrypsin) به میزان ۱/۵ گرم در هر لیتر و آنتی‌ترومبین (AT) به میزان ۳۰۰ میلی‌گرم در هر لیتر می‌باشد. همچنین فاکتورهای انعقادی نظیر فاکتور VIII به میزان بسیار کم و در حد نانوگرم در هر لیتر پلاسما وجود دارند اما فعالیت فیزیولوژیک بسیار قوی دارند. در حال حاضر فرآورده‌های دارویی مشتق از پلاسما برای بیماری‌های تهدیدکننده زندگی یا جراحات همراه با خونریزی و اختلالات ترومبوتیک، بیماری‌های ایمونولوژیک، بیماری‌های عفونی و بیماری‌های اضمحلال بافتی (Tissue degenerating) استفاده می‌شود(۱۳). بر اساس آخرین گزارش WHO در سال ۲۰۲۱، حدود ۳۰ محصول اصلی از پلاسمای انسانی جدا شده است (۱۱).

پلاسما شامل سه پروتئین اصلی و با غلظت بالای آلبومین به میزان حدود ۴۰ گرم در لیتر، ایمونوگلوبولین G به میزان حدود ۱۰ گرم در لیتر و فیبرینوژن به میزان حدود ۳ گرم در لیتر است. دیگر پروتئین‌های شناخته شده و ارزشمند پلاسما نظیر فاکتورهای انعقادی VIII و IX، پروتئین‌های ضدانعقادی نظیر پروتئین C، مهارکننده‌های پروتئازی نظیر آلفا ۱ آنتی‌تریپسین، آنتی‌ترومبین و یا مهارکننده C1 می‌باشد. اغلب این پروتئین‌ها در مقادیر کم وجود دارند و یا حتی بسیار ناچیز می‌باشند. برای مثال فاکتورهای انعقادی مقادیر کمتر از ۰/۰۱ درصد کل پروتئین‌های پلاسما را تشکیل می‌دهند اما فعالیت (Activity) بالایی دارند. واقعیت این است که از حدود ۶۰ گرم پروتئین موجود در پلاسما، حدود ۵۵ گرم آن ارزش درمانی دارد (۱۴).

از یک لیتر پلاسما چه پلاسمای بازیافت و یا پلاسمای منبع، مقدار ۲۵ تا ۲۸ گرم آلبومین، ۱۵۰ تا ۲۰۰ واحد بین المللی (IU) فاکتور VIII ، ۲۵۰ تا ۳۰۰ واحد بین المللی فاکتور IX ، ۳ تا ۵ گرم ایمونوگلوبولین تزریق وریدی، حدود ۲۵۰ واحد بین‌المللی آنتی‌ترومبین III ، مقدار ۰/۲ گرم آلفا ۱ آنتی‌تریپسین و مقادیر مختلفی محصولات ایمونوگلوبولین اختصاصی بر اساس میزان تیتر آنتی‌بادی موجود در پلاسما تهیه می‌شود (۱۲).

در حالی که استفاده از خون و به ویژه گلبول‌های قرمز در دنیا تقریباً ۴۰٪ کاهش یافته است (۱۵)، تقاضای جهانی برای محصولات دارویی مشتق از پلاسما در حال گسترش است، اگر چه دسترسی به این داروها در کشورهای در حال توسعه کافی نمی‌باشد. عدم استقرار سیستم اصول صحیح فرآورده‌های داروی(GMP; Good Manufacturing Practice)، عدم کفایت سیستم‌های دولتی و سازمانی، فراهم نبودن زیر ساختارها و نبود سیستم‌های فنی از مهمترین دلایل این کمبود به شمار می‌آید. هم‌چنین پلاسمای بازیافت شده از خون کامل در اکثر کشورهای با درآمد پایین و یا متوسط، الزامات کیفی و سلامتی شناخته شده بین‌المللی را برآورده نمی‌کند و بنابراین برای استفاده در صنعت پلاسما نامناسب است(۱۶).

عدم وجود الزامات کیفی در پلاسمای بازیافتی منجر به هدر رفتن آن می‌شود و در حالی که محصولات پروتئینی مشتق از پلاسما در فهرست داروهای اساسی WHO قرار گرفته است، میزان اتلاف سالانه پلاسمای بازیافتی بیش از ۹ میلیون لیتر تخمین زده شده است(۱۷).

علی‌رغم کاهش استفاده از خون، ادعا می‌شود استفاده از ایمونوگلوبولین‌ها بین سال‌های ۲۰۰۴ تا ۲۰۱۸ سه برابر شده است و این افزایش تا سال ۲۰۲۴ به میزان سالیانه ۷-۵ درصد نیز پیش‌بینی گردیده است. بنابراین برای تامین تقاضای بازار برای این محصول، پرداخت هزینه به اهداکنندگان پولی برای حصول به پلاسمای کافی، ضروری به نظر می‌رسد(۱۵).

در هر حال روش‌های متفاوتی برای تفکیک مشتقات پلاسمایی بر اساس خواص فیزیکوشیمیایی و بیولوژیکی آن‌ها به کار رفته است. در عین حال روش‌های مختلف ویروس‌زدایی نیز به چرخه‌های ساخت اضافه شده است. استفاده از روش‌های متفاوت می‌تواند باعث ایجاد اختلافاتی در ویژگی محصول نهایی تهیه شده شود و از همه مهمتر می‌تواند در هزینه تمام شده محصول نیز تاثیر گذار باشد. مسئله بسیار مهم در صنعت پلاسما این است که از نظر اقتصادی تهیه مشتقات پلاسمایی به شدت تحت تاثیر هزینه تمام شده پلاسما قرار می‌گیرد(۱۴).

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-06-27]

پلاسما یک ماده خام اولیه است که محصولات زیادی از آن استخراج می‌گردد. از نظر اقتصادی هزینه یک لیتر پلاسمای با کیفیت که تحت نظارت مراجع ذی‌صلاح نظارتی قرار گرفته باشد و الزامات کیفی را دارا باشد حدود ۴۵ درصد هزینه محصول تولید شده را تشکیل می‌دهد(۱۱)، که اگر گران‌ترین ماده خام اولیه در صنایع فارماسیوتیکال و بیوفارماسیوتیکال نباشد، یکی از گران‌ترین مواد خام اولیه برای تولید محصولات در مقیاس بالا است و به همین دلیل به طلای واقعی مایع(Real Liquid Gold) لقب گرفته است(۱۴).

فاکتورهای متعددی در هزینه هر دو نوع پلاسما تاثیرگذار می‌باشند. برای مثال هزینه جذب و انتخاب اهداکننده در مورد پلاسمای حاصل از خون کامل و هزینه تجهیز دستگاه‌های پلاسمافرزیس در مورد پلاسمای منبع باید در هزینه تمام شده پلاسما مد نظر قرار گیرد. هزینه انجام آزمایش‌های غربالگری در هر دو مورد وجود دارد. تفاوت دیگر این دو پلاسما در مکان جمع‌آوری پلاسما است چرا که جمع‌آوری خون کامل را می‌توان توسط تیم‌های سیار انجام داد در حالی که جمع‌آوری پلاسمای حاصل از فرزیس فقط در مراکز ثابت قابل انجام است. اگر چه در اغلب موارد پلاسمای حاصل از خون کامل با پلاسمای حاصل از فرزیس قابل مقایسه با یکدیگر می‌باشند اما در بعضی موارد اختلافاتی مشاهده می‌گردد. یک واحد پلاسمای حاصل از خون کامل حدود ۲۲۰ میلی‌لیتر و یک واحد پلاسمای حاصل از فرزیس حدود ۸۵۰-۶۰۰ میلی‌لیتر می‌باشد.

به دلیل رقت کمتر پلاسمای حاصل از فرزیس با ماده ضد انعقاد و زمان کوتاهتر بین جمع‌آوری و فریز پلاسما و جداسازی سریع‌تر از عناصر سلولی که خطر تجزیه پروتئولیتیک و فعال شدن را کاهش می‌دهد، پلاسمای حاصل از فرزیس حدود ۳۰-۲۰ درصد فاکتور VIII بیشتری نسبت به پلاسمای حاصل از خون کامل دارد، اما پلاسمافرزیس به خصوص وقتی به طور مستمر بر روی یک اهداکننده انجام می‌گیرد باعث کاهش میزان ایمونوگلوبولین در اهداکننده می‌شود. این فاکتورها می‌تواند بازده فاکتور VIII و ایمونوگلوبولین و بنابراین هزینه تولید در چرخه‌های پالایش را تحت تاثیر خود قرار دهد(۱۴).

به طور کلی قیمت ماده اولیه نقش مهمی در قیمت مشتقات پلاسمایی بازی می‌کند به طوری که ایمونوگلوبولین تزریق وریدی ۴۰ درصد، آلبومین ۲۵ درصد، فاکتور VIII ۲۵ درصد و فاکتور IX ۱۰ درصد هزینه یک لیتر پلاسما را به خود اختصاص می‌دهد. اگر چه قیمت نهایی محصول کاملاً به بازده محصول به ازای یک لیتر پلاسما بستگی دارد(۱۸). برای شرکت‌های پالایشگر صرفه اقتصادی به ظرفیت تولید، بازده محصولات و نیز تولید محصولات متنوع پلاسمایی وابسته است زیرا هزینه ماده خام اولیه یعنی پلاسما بسیار بالا است و روش‌های مختلف جهت افزایش بازده، خلوص و یا ایمنی به چرخه‌های ساخت الصاق می‌گردد. در حال حاضر صنعت پلاسما و تهیه مشتقات پلاسمایی یکی از سودآورترین عرصه‌های مالی در تجارت بین‌المللی است و از این بابت می‌توان صنعت پلاسما را با صنعت نفت مشابه دانست. از طرف دیگر فرآیندهای پالایش پلاسما و تبدیل آن به فرآورده‌های مختلف نیز بی‌تشابه به پالایش نفت خام و تبدیل به فرآورده‌های مختلف نمی‌باشد. این تشابه برای اولین بار توسط برنوف با بحث در زمینه اقتصاد در پالایش پلاسما مطرح گردید(۱۴).

توالی تولید مشتقات پلاسمایی شبیه چرخه‌های تصفیه نفت خام است و همان طور که در صنعت پالایش نفت خام اتفاق می‌افتد، فرکشن‌ها از پلاسما جدا می‌شوند و سپس تحت پردازش‌های بعدی قرار می‌گیرند. رسوب کرایو منبعی از فیبرینوژن، فیبرونکتین، فاکتور VIII و فاکتور ون ویلبراند است. در حالی که از فرکشن IV آنتی‌ترومبین، فاکتورهای وابسته به ویتامین K و آلفا یک آنتی‌ترپسین حاصل می‌شود. همان طور که صنعت نفت به چهار تکنولوژی مجزای استخراج نفت خام، انتقال نفت به پالایشگاه، فرآیندهای پالایش و بازاریابی تقسیم شده است، در صنعت پلاسما نیز چنین تقسیم‌بندی مشاهده می‌گردد که شامل مراکز اهدا، انتقال به شرکت‌های پالایشگر، فرآیندهای پالایش و در نهایت توزیع و فروش محصولات است(۱۰).

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-06-27]

پیشبرنده‌های صنعت پلاسما در بازار جهانی:

فرآورده‌های دارویی مشتق از پلاسما در سال‌های ۲۰۱۸-۲۰۱۶ حدود ۲۱ بیلیون دلار در بازار جهانی نقش داشته است و پیش‌بینی می‌شود حجم این بازار در پایان سال ۲۰۲۵ با رشد ۶/۸٪ به حدود ۳۶ بیلیون دلار برسد. بررسی روند بازار جهانی فرآورده‌های دارویی مشتق از پلاسما می‌تواند استراتژی‌های الگوی تجارت، برنامه‌ریزی میزان تولید و برآورد تقاضای آینده فرآورده‌های دارویی مشتق از پلاسما را تعیین نماید(۱۹).

در سیر تکاملی فرآورده‌های دارویی مشتق از پلاسما از ابتدا تاکنون، فراز و نشیب‌های بسیاری وجود داشته است. فرآیندهای پالایش پلاسما به روش کوهن اولین بار برای تولید آلبومین آغاز گردید، اما دیگر پروتئین‌ها و از همه مهمتر ایمونوگلوبولین‌ها و فیلم فیبرینی همراه با ترومبین نیز در سال ۱۹۴۵ میلادی به عنوان محصول جانبی(by product) ارزش خود را نشان داد(۱۰). پس از جنگ جهانی دوم صنعت پالایش پلاسما برای یک دوره زمانی رو به آهستگی گذاشت، در حالی که آلبومین محصول غالب این صنعت بود(۲۰). اواخر دهه ۱۹۵۰ میلادی برای تامین بیشتر آلبومین از شوک گرمایی استفاده شد. اما استفاده از روش شوک گرمایی برای تهیه آلبومین محدودیت‌هایی داشت که از همه مهمتر عدم امکان تهیه کنسانتره فاکتور VIII و نیز ایمونوگلوبولین از طریق این روش بود(۲۲، ۲۱).

به طور کلی از دهه ۱۹۵۰ تا دهه ۱۹۶۰ میلادی، مقدار پلاسمایی که باید در شرکت‌های پالایشگر پالایش می‌گردید تا مقادیر کافی آلبومین مورد نیاز تقاضای بازار را تأمین نماید، سطح پردازش صنعت پلاسما را تعیین می‌کرد. در همین هنگام ایمونوگلوبولین یک محصول جانبی(by product) به حساب می‌آمد و در مقادیر بیش از نیاز در دسترس بود. بعضی از انواع ایمونوگلوبولین به علت کیفیت پایین از نظر تجاری، قابلیت استفاده را نداشتند و بعضی از آن‌ها برای سال‌های متمادی در قفسه‌های داروخانه می‌ماندند و در نهایت از بین برده می‌شدند. تا آن زمان هنوز پتانسیل درمانی ایمونوگلوبولین برای درمان نقایص ایمنی به شکل کنونی شناسایی نشده بود. بنابراین خلوص، کیفیت و ایمنی این محصولات بسیار کمتر از ایمونوگلوبولین‌هایی بود که امروزه در دسترس قرار دارند و تجویز آن‌ها از طریق مسیر داخل عضلانی دست و پاگیر و مانع اثربخشی بالینی بود(۲۳).

در همان زمان، شرکت‌های پالایشگر در ایالات متحده آمریکا علاوه بر آلبومین، ایمونوگلوبولین داخل عضلانی و فاکتورهای انعقادی برای بازارهای داخلی و نیز برای صادرات تولید می‌کردند. زیرا شرکت‌های پالایشگر در ایالات متحده آمریکا به طور معنی‌داری بسیار بزرگتر از شرکت‌های تولیدی در دیگر کشورها بود(۱۲).

در اواخر دهه ۱۹۶۰ میلادی، فاکتور VIII و چند سالی پس از آن فاکتور IX از نظر تجاری آرام آرام در دسترس قرار گرفت. این محصولات نه تنها زندگی بیماران مبتلا به هموفیلی A و B را تغییر دادند، بلکه نگاه صنعت پلاسما را نیز به سمت خود معطوف نمودند. این مسأله بدین صورت شکل گرفت که صنعت پلاسما باید نیاز رو به افزایش کنسانتره انعقادی فاکتور آنتی‌هموفیلیک مورد تقاضای بیماران هموفیلیک را برآورده می‌نمود. این محصول به سرعت به پیشبرنده بازار تبدیل شد و جایگزین آلبومین انسانی گردید و حجم پلاسمایی که مورد پردازش قرار می‌گرفت با نیاز برای فاکتور VIII مشتق از پلاسما برآورد می‌گردید.

در سال ۱۹۸۲، ایمونوگلوبولین داخل وریدی پلی‌والان (IVIG)، به ایالات متحده آمریکا و تقریباً در همان زمان به آلمان و ژاپن توسط دو شرکت Sandoz و Cutter عرضه گردید. در این زمان فروش IVIG به سرعت بالا رفت چرا که اثرات درمانی مفید آن توسط انجمن‌های پزشکی شناسایی و توسط شرکت‌های سازنده مطرح گردید. با این وجود تا زمانی که در اواسط دهه ۱۹۸۰روش‌های غیرفعال‌سازی ویروسی با هدف اجتناب از انتقال بیماری‌ها به ویژه HIV معرفی گردید، هنوز فاکتور VIII به عنوان پیشبرنده بازار باقی مانده بود. استقرار روش‌های غیرفعال‌سازی ویروسی به شکل معنی‌داری بازده محصول فاکتور VIII را کاهش داد، در نتیجه حجم بالاتری و تقریباً ۵۰ درصد بیشتر پلاسما مورد نیاز بود تا بتواند مقدار فاکتور VIII را به اندازه قبل در دسترس قرار دهد. در

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-06-27]

همین هنگام و در انتهای سال ۱۹۹۲ اولین فاکتور VIII نوترکیب توسط شرکت باکستر به بازار معرفی و باعث ایجاد تغییری دیگر در بازار صنعت پلاسما گردید. در سال ۱۹۹۲، پلاسمای در دسترس (Source و Recovered) برای پالایش در آمریکا حدود هشت میلیون لیتر بود. از سال ۱۹۹۳، انجمن بیماران هموفیلی در امریکا به سمت مصرف فاکتور VIII نوترکیب تمایل پیدا نمود و فاکتور VIII نوترکیب محصول انتخابی برای نوزادان پسر مبتلا به هموفیلی گردید. در حالی که تقاضا برای فاکتور VIII مشتق از پلاسما رو به سقوط بود، شرکت‌های پالایشگر فرصت یافتند که مسیر خود را به سمت فروش بازارهای دیگر تغییر دهند. فاکتور VIII نوترکیب در سال ۱۹۹۴ به غرب اروپا و ژاپن رسید، بنابراین کاهش دیگری در این محصول در این نواحی نیز حاصل گردید. در اواسط دهه ۱۹۹۰ تقاضا برای IVIG به نقطه‌ای رسید که پیشبرنده بازار صنعت پلاسما گردید و نقش فاکتور VIII را در دست گرفت و بنابراین مقادیر پلاسما که جمع‌آوری و در نهایت پردازش می‌گردید با میزان تقاضا برای ایمونوگلوبولین پلی‌والان تعیین می‌شد. این وضعیت تا به امروز ادامه دارد و به نظر می‌رسد که به احتمال زیاد تا دو دهه دیگر نیز ادامه یابد(۲۳).

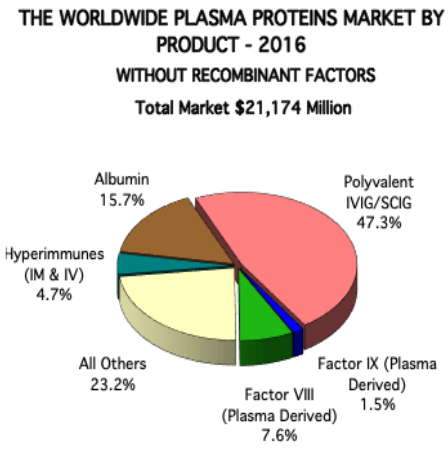
اگر چه استفاده از ایمونوگلوبولین بین ۲۰۰۴ و ۲۰۱۸ سه برابر شده است، اما تجزیه و تحلیل داده‌ها در بعضی از مطالعه‌ها نشان داده است که افزایش مصرف ایمونوگلوبولین و پیش‌بینی‌های مربوط به افزایش مصرف حدود ۷٪-۵٪ سالیانه این محصول بیشتر مبتنی بر محوریت بازار بوده است و کمتر بر مبنای مدارک مبتنی بر شواهد به عنوان مبنای واقعی این افزایش نیاز در نظر گرفته شده است(۱۵).

بعضی از کشورها برای این افزایش روزافزون نیاز به محصولات دارویی مشتق از پلاسما، استراتژی‌های خاص در نظر گرفته‌اند، برای مثال در کشور ایتالیا علاوه بر برنامه‌های افزایش جمع‌آوری پلاسما برای ارسال به شرکت‌های پالایشگر، برنامه‌های متناسب‌سازی درخواست‌ها و نیازها نیز مد نظر قرار گرفته است(۲۴). اما به هر حال مقادیر پلاسمایی که باید در طی سال‌های آتی جمع‌آوری گردد، در حال حاضر با تقاضای نیاز جهانی به IVIG پیش‌بینی می‌گردد(۲۳).

میزان مصرف جهانی فرآورده‌های دارویی مشتق از پلاسما بر حسب نوع فرآورده در سال ۲۰۱۶ در شکل مشخص شده است(شکل ۱). شایان توجه است که حجم بازار جهانی در سال ۲۰۰۹ برابر با حدود ۱۱ بیلیون دلار بوده است، که در سال ۲۰۱۶ به ۲۱ بیلیون دلار افزایش یافته است(۲۵، ۱۲). درصد میزان مصرف جهانی فرآورده-های دارویی مشتق از پلاسما به تفکیک نوع فرآورده بین سال ۲۰۰۹ و ۲۰۱۶ با هم مقایسه شده است (جدول ۱).

ورود بخش خصوصی به صنعت پلاسما:

پلاسمای انسانی که برای تهیه محصولات درمانی حیاتی مورد استفاده قرار می‌گیرد در مقایسه با سایر محصولات درمانی فارماسیوتیکال و بیوفارماسیوتیکال مرسوم، یک تفاوت اساسی دارد که به ارزشمند بودن ماده خام اولیه آن برمی‌گردد و دلیلی جز منشا منحصر به فرد انسانی آن ندارد(۱۴). علاوه بر این کمیابی این ماده خام اولیه نیز همیشه ملاحظات قانونی و اخلاقی خاصی را به همراه داشته است و به همین علت صنعت پلاسما از دیگر صنایع دارویی متمایز می‌باشد(۲۶).



شکل ۱: میزان مصرف جهانی فرآورده‌های دارویی مشتق از پلاسما به تفکیک نوع فرآورده(۲۵)

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-06-27]

جدول ۱: مقایسه درصد میزان مصرف جهانی فرآورده‌های دارویی مشتق از پلاسما به تفکیک نوع فرآورده بین سال ۲۰۰۹ و ۲۰۱۶ (۲۵، ۱۲)

میزان مصرف (درصد)	آلبومین	فاکتور VIII	فاکتور IX	ایمونوگلوبولین پلی‌والانت	ایمونوگلوبولین هایپرایمیون (درصد)	بقیه فرآورده‌ها
در سال ۲۰۰۹	۹/۷	۸/۶	۱/۸	۴۶	۴/۵	۲۹/۴
در سال ۲۰۱۶	۱۵/۷	۷/۶	۱/۵	۴۷/۳	۴/۷	۲۳/۲۹

برای مثال هزینه ماده خام اولیه یعنی پلاسما در صنعت پلاسما حدود ۴۵ درصد است که در مورد دیگر صنایع دارویی این مبلغ حدود ۵ درصد می‌باشد. در طی سال‌های اخیر هزینه پلاسمای با کیفیت ۴۰ درصد افزایش یافته است و تنها هزینه انجام آزمایش‌های اسید نوکلئیک باعث افزایش هزینه پلاسما به میزان زیادی گردیده است(۱).

ساخت محصولات بیولوژیک از پلاسمای انسانی به دلیل ماده خام اولیه آن از ابتدا یک موضوع مناقشه برانگیز بوده است، در اغلب موارد پلاسمای انسانی جهت پالایش از منابع تجاری و با استفاده از اهداکنندگان در ازای دریافت پول حاصل می‌شود. در این صورت اهدای پلاسما در مراکز اهداکنندگانی صورت می‌گیرد که یا متعلق به شرکت پالایشگر می‌باشند و یا شرکت‌هایی که اختصاصاً جمع‌آوری پلاسما را به عهده دارند. در انتهای جنگ جهانی دوم زیر ساختارهای دولتی قادر به حل تعارضات صنعت پالایش پلاسما نبود، بنابراین شرکت‌های بخش خصوصی که در این دوره زمانی در صنعت پلاسما درگیر شده بودند به فعالیت بیشتر خود ادامه دادند. اکنون پس از گذشت بیش از ۷۰ سال، تعدادی از این شرکت‌های خصوصی در تجارت پالایش پلاسما هنوز در استرالیا (CSL)، در اروپا(بهرینگ، سن‌کوین، Octapharma، Immuno و Grifols) و در ایالات متحده امریکا(هایلند، کوتر، آرمور و ...) در حال فعالیت می‌باشند(۱۰).

تجارت پالایش پلاسما در حال حاضر نیز در دست شرکت‌های بزرگ پالایشگر در دنیا است اما در بعضی از کشورهای در حال توسعه تلاش‌هایی برای پالایش پلاسما چه در سطح تحقیقاتی و چه در سطح ملی و در جهت تأمین خودکفایی مشتقات پلاسمایی صورت گرفته است (۳۰-۲۷).

در سال‌های ابتدایی صنعت پلاسما پس از شناسایی محصول آلبومین که اثرات درمانی مفیدی دارد و می‌تواند به عنوان یک داروی ایمن در مقادیر بالا تولید گردد، شرکت‌های دارویی خصوصی را به این مسیر سوق داد که می‌توانند وارد این عرصه از فعالیت شوند. این شرکت‌ها ابتدا در امریکا تأسیس گردید. در اروپا اولین شرکت‌های پالایش پلاسما در آلمان، ایتالیا، فرانسه، اسپانیا و صلیب سرخ سوئیس تأسیس گردید. این در حالی بود که ژاپن سازنده اولین کارخانه پالایش پلاسما در آسیا بود. اولین محصول این شرکت‌ها آلبومین بود اما بعضی از آن‌ها ایمونوگلوبولین طبیعی و یا اختصاصی نظیر آنتی‌تتانوس، آنتی‌هپاتیت B و یا ضد هاری نیز تولید می‌کردند. ایمونوگلوبولین ضد سیستم Rh (Anti D) و نیز فاکتور VIII و فاکتور IX در اواخر دهه ۱۹۶۰ کشف شد. در ابتدا صلیب سرخ و دیگر سرویس‌های انتقال خون غیرانتفاعی، تأمین کننده پلاسما در ایالات متحده امریکا بودند. اما آن‌ها به زودی در تأمین مقادیر کافی پلاسما برای پالایش که رشد فزاینده‌ای داشت، ناتوان شدند. در نتیجه بخش خصوصی به شکل انحصاری جمع‌آوری پلاسمای پالایش شده را بر عهده گرفت. در اواسط دهه ۱۹۸۰، جمع‌آوری در کیسه انجام می‌گرفت و توسط سانتریفیوژ پلاسما از خون کامل جدا می‌گردید، اما در دهه ۱۹۹۰ چرخه اهدای پلاسما توسط دستگاه‌های اتومات پلاسمافرزیس ارتقا یافت.

در دهه ۱۹۸۰، بحران بیماری ایدز باعث ایجاد تغییرات اساسی در بخش جمع‌آوری پلاسما و صنعت پلاسما در ایالات متحده امریکا گردید، به طوری که حجم پلاسمای جمع‌آوری در این بخش به شدت کاهش یافت. در سال ۱۹۷۸، مقدار ۵/۴ میلیون لیتر پلاسمای منبع در ایالات

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-06-27]

متحده جمع‌آوری شد که این مقدار در سال ۱۹۹۶ به حدود ۱۲ میلیون لیتر افزایش یافت. اما در سال ۲۰۰۰ این مقدار به ۹/۶ میلیون لیتر کاهش یافت و بعضی از شرکت‌های پالایشگر به علت فشار ناشی از مراجع ذی‌صلاح نظارت‌گر و نیز به علت عدم استقرار سیستم اصول صحیح فرآورده‌های دارویی(GMP) تعطیل شدند. در طی این سال‌ها حجم پلاسمای مورد استفاده برای شرکت‌های پالایشگر دستخوش تغییرات گسترده‌ای گردید. حجم پلاسمای منبع مستقیماً به میزان نیاز به محصولات نهایی وابسته است و مقدار آن رشد فزاینده‌ای داشته است. علی‌رغم آن مقدار پلاسمای بازیافت برای پالایش به طور قابل ملاحظه‌ای رشد ثابتی داشته است، زیرا حجم آن وابسته به نیاز برای محصولات خونی ناپایدار به ویژه گلبول قرمز و پلاکت می‌باشد(۱۲).

در سال ۲۰۰۵، حجم پلاسمای جمع‌آوری شده در چین چهار و نیم میلیون لیتر بود. اما وقتی صنعت پلاسما تحت نظارت‌های شدید مراجع ذیصلاح قانونگذار (Regulatory Authority) برای استقرار سیستم اصول صحیح فرآورده‌های دارویی(GMP) قرار گرفت، همانند حادثه‌ای که در اواخر دهه ۱۹۹۰ در آمریکا اتفاق افتاد، در چین نیز حجم پلاسما به دو میلیون و هفتصد هزار لیتر در سال ۲۰۰۷ تقلیل یافت و سپس در سال ۲۰۰۹ به سه میلیون و چهارصد هزار لیتر افزایش یافت. پلاسمای Recovered در چین برای صنعت پلاسما مورد استفاده قرار نمی‌گیرد و در منطقه آسیای شرقی هیچ کشوری این مقدار پلاسما برای پالایش جمع‌آوری نمی‌کند. در اروپا، مقادیر پلاسمای منبع برای صنعت پالایش پلاسما در طی چند ساله اخیر افزایش یافت و از کمتر از یک میلیون لیتر به حدود دو و نیم میلیون لیتر تا سال ۲۰۰۹ رسید. اما این نکته حائز اهمیت است که در حال حاضر اغلب شرکت‌های تجاری پالایش پلاسما به طور عمده پلاسمای منبع را از ایالات متحده امریکا وارد می‌نمایند(۱۲).

آلودگی ویروسی و هزینه و فایده ویروس‌زدایی در صنعت پلاسما:

خون و پلاسمای انسان، پتانسیل انتقال بیماری‌های عفونی از راه تزریق خون را دارند و مشتقات پلاسمایی حتی با خلوص بالا نیز ممکن است به ویروس‌های منتقل شونده آلوده باشند(۳۱). از طرفی مخلوط کردن پلاسما جهت تهیه مشتقات پلاسمایی شانس انتقال بیماری‌های عفونی را افزایش می‌دهد(۳۲). در اواخر دهه ۱۹۷۰ و اوایل دهه ۱۹۸۰ میلادی استفاده از کنسانتره‌های فاکتورهای انعقادی یک فاجعه جهانی ایجاد نمود و تعداد بسیاری از مصرف‌کنندگان به ویروس HIV و HCV مبتلا شدند. فاجعه HIV و دیگر آلودگی‌های ویروسی دهه ۱۹۸۰ تاکیدی بر استفاده از تکنولوژی‌های نوترکیب در دهه مذکور بود(۳۳).

اگر چه در همین زمان مواردی از ابتلا در محصولات ایمونوگلوبولین طبیعی و یا اختصاصی گزارش نگردید که می‌توانست در ارتباط با جداسازی این پروتئین‌ها در غلظت‌های بالاتر اتانل باشد(۲۷). در حالی که حذف باکتری با استفاده از فیلتراسیون نسبتاً آسان است، اما حذف و یا غیر فعال کردن ویروس‌ها و پریون‌ها بسیار مشکل‌تر به نظر می‌رسید(۳۴). بنابراین جلوگیری از آلودگی‌های منتقل شونده از طریق مشتقات پلاسمایی، دغدغه اصلی هم تولیدکنندگان و هم مراجع نظارتی بهداشتی (Health Authority) گردید(۳۵). اما علی‌رغم مشکلات ایجاد شده، صنعت پلاسما تا قبل از سال ۱۹۸۴ هیچ اقدام جدی جهت رفع این معضل انجام نداد، اگر چه پس از آن روش‌های متعدد حذف عوامل عفونی و یا غیرفعال‌سازی ویروسی به پروسه‌های اصلی تولید الحاق گشت(۳۶). نتیجه این اقدام افزایش چندین برابری قیمت محصولات در بازار شد، زیرا افزودن مراحل متعدد به فرآیند ساخت در بعضی موارد باعث کاهش بازدهی و افزایش هزینه‌های ساخت می‌گردید(۳۸، ۳۷).

برای جلوگیری از آلودگی‌های مشتقات پلاسمایی در اروپا و امریکا قوانین نظارتی و کنترلی شدیدی در زمینه انتخاب و غربالگری اهداکننده در دهه ۱۹۷۰ و اعتبارسنجی روش‌های حذف و یا غیرفعال‌سازی ویروسی در دهه ۱۹۹۰ بنا گذاشته شد. این الزامات ضروری بودند زیرا مشتقات پلاسمایی از مخلوط کردن پلاسمای هزاران اهداکننده تولید می‌گردید و آلودگی یک اهداکننده، پتانسیل

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-06-27]

آلوده کردن تعداد بسیاری از گیرندگان دارو را داشت. اگر چه روش‌های حذف و یا غیرفعال‌سازی ویروسی در چرخه تولید بیشترین ایمنی ویروسی را ایجاد می‌کند، اما به دلیل خطر بالای انتقال بعضی از ویروس‌ها نظیر HBV و یا HAV و برای اطمینان از ایمنی کامل کافی به نظر نمی‌رسند. دلیل واضح این مسأله این است که انتقال ویروس تابعی از نرخ وقوع(Incidence rate) عفونت در جمعیت اهداکنندگان است، بنابراین پایش تغییرات در نرخ بروز در اهداکنندگان بسیار منطقی به نظر می‌رسد. تغییرات در نرخ بروز می‌تواند در اثر مسافرت، مهاجرت، تغییرات رفتاری و دیگر فاکتورها اتفاق بیافتد. پس بنابراین پایش نرخ آلودگی در جمعیت اهداکنندگان با هدف کنترل کیفیت ماده خام اولیه ضروری می‌باشد(۳۵).

در حال حاضر با استراتژی‌های غیرفعال‌سازی ویروسی که بر روی چرخه‌های تهیه مشتقات پلاسمایی الحاق شده است، احتمال انتقال آلودگی‌های ویروسی را فقط می‌توان از طریق محاسبات آماری تخمین زد. این احتمالات به عواملی نظیر خطر هر اهداکننده، مقدار ویروسی که ممکن است در هر واحد پلاسما وجود داشته باشد اما آن واحد پلاسما از نظر آزمایش‌ها منفی گزارش گردد، تعداد واحدهای مخلوط شده برای تهیه مشتقات پلاسمایی و به قدرت چرخه‌های غیرفعال‌سازی ویروسی بستگی دارد (۳۲). اما علی‌رغم مشکلات مطرح شده، انتقال پاتوژن از طریق انتقال خون را نمی‌توان به طور کامل منتفی دانست، زیرا بعضی ویروس‌ها و یا عوامل عفونی به روش‌های غیرفعال‌سازی رایج نیز مقاوم می‌باشند. از طرفی سیستم خود حذفی اهداکننده و نیز غربالگری اهداکننده و پلاسما ایمنی مؤثری را نسبت به پاتوژن‌های شناخته شده فراهم آورده است، اما زمانی که یک ویروس جدید و یا نوظهور مطرح می‌شود، ردیابی امکان پذیر نمی‌باشد، در نتیجه روش‌های مستحکم‌تر غیرفعال‌سازی ویروسی اهمیت خود را در چرخه‌های ساخت ظاهر می‌سازد(۳۹).

ظهور بیماری کرونا ویروس ۲۰۱۹ (COVID-19)، که عامل ایجاد کننده سندرم تنفسی حاد شدید کرونا ویروس ۲ (SARS-CoV-2) است، و ویروس‌های دیگر نظیر ویروس نیل غربی، سندرم تنفسی حاد و شدید(SARS) مرتبط با کورونا ویروس‌ها و آبله میمونی(Monkey pox) نشان داده است که تهدیدات بالقوه هنوز وجود دارد و این مسأله باعث ارزیابی مجدد استراتژی‌های فعلی ایمنی در راستای محصولات پلاسمایی گردیده است(۴۱-۳۹).

در حال حاضر افزایش خطرات ناشی از بیماری‌های مشترک بین انسان و دام بر اهمیت شناخت پاتوژن‌های ناشناخته تاکید می‌کند(۴۴-۴۱). باید در نظر داشت که بین خطر انتقال بیماری از طریق مشتقات پلاسمایی و هزینه تولید شده محصولات باید تعادلی برقرار باشد، پس بنابراین می‌توان این سؤال را مطرح نمود که در جوامع بشری چه میزان خطر انتقال قابل قبول است. خطر انتقال عوامل عفونی از طریق انتقال خون در سال ۲۰۰۹ برای HCV و HIV یک مورد در یک میلیون و برای HBV یک مورد به ازای پانصد هزار واحد خون تخمین زده شده است(۱۰). البته خطر انتقال از طریق فرکشن‌های تخلیص شده کمتر از خون کامل می‌باشد که با استفاده از روش‌های مختلف حذف و یا غیرفعال‌سازی توسط محققین بسیاری اثبات شده است(۴۸-۴۵، ۳۰).

در سال ۲۰۰۵ ، مونتووانی و همکارانش مطالعه جالبی را در زمینه هزینه و فایده ارائه دادند. در این مطالعه فاکتور VIII نوترکیب با هم ارزی درمانی با فاکتور VIII مشتق از پلاسما بررسی شد و بیماران هموفیلیک در زمینه طول زمانی دوره تزریق، ایجاد مهارکننده‌ها و هم‌چنین ایمنی ویروسی مورد مقایسه قرار گرفتند. محققین نتیجه گرفتند در زمان محدودیت منابع و در موردی که هم ارزی درمانی وجود داشته باشد، تفاوت قیمت تعیین‌کننده نوع انتخاب است(۴۹). این در حالی است که فارغ از کلیه مسائل، تخصیص منابع یکی از مشکلات فزاینده در مراقبت‌های بهداشتی در دنیا است(۵۰).

با وجود نگرانی‌های مطرح شده از بابت انتقال عوامل عفونی در بیماران، دیدگاه جالبی از آقای روگر در کتاب بیوتکنولوژی پروتئین‌های پلاسما مطرح گردیده است. نویسنده خواندن کتاب جیمز والش در زمینه True Odds که در سال ۱۹۹۸ منتشر شده است را برای درک بهتر خطر انتقال ویروس از طریق مشتقات پلاسمایی توصیه می‌کند. در کتاب آقای والش در مورد خطراتی که هر روز زندگی

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-06-27]

را تحت تاثیر قرار می‌دهد بحث شده است. آقای والش احتمال آسیب ناشی از برق گرفتگی را یک در ۳۰۰۰۰، مرگ در اثر مصرف بیش از حد مشروبات الکلی را یک در ۱۰۰ و مرگ در اثر تصادف با وسایل نقلیه موتوری را یک در ۶۰ بیان نموده است. از قول نویسنده کتاب بیوتکنولوژی پروتئین‌های پلاسما بیان شده است من به شما تضمین می‌دهم که این تعداد قابل مقایسه با خطرات ناشی از انتقال عوامل عفونی خون نمی‌باشد و این دیدگاه‌ها می‌تواند در تجزیه و تحلیل‌ها و رفع نگرانی بابت ایمنی خون مفید باشد به جای این که در غباری از عدم قطعیت‌ها قضاوت کنیم(۱۰).

یافته‌ها

تولید فرآورده‌های مشتق از پلاسمای دارای کیفیت، ایمن با تاثیرگذاری خوب در سطوح علمی، فناوری و قانونی، فرآیند پیچیده‌ای است. بر خلاف داروهای تولید شده سنتتیک، در محصولات دارویی مشتق از پلاسما، گوناگونی ذاتی ناشی از تفاوت در منبع جمع‌آوری و فرآوری ماده اولیه یعنی "پلاسما" نیز وجود دارد که می‌تواند بر روی ایمنی و ویژگی‌های عملکردی فرآورده تاثیر بگذارد.

چالش‌های فراوان پیش رو، ضرورت توسعه راه‌کارهای جدید و استفاده از فناوری‌های جدید ساخت را در این صنعت الزامی می‌کند. افزایش غلظت و کاهش حجم محصولات، افزایش ظرفیت تولید به منظور تأمین نیازهای بالینی در سراسر جهان، افزایش ایمنی ضد ویروسی و کاهش هزینه‌ها جهت تولید محصولات ایمن و مقرون به صرفه از مهمترین این دلایل می‌باشد.

بحث

در آینده محصولات بیوفارماسیوتیکال مشتق از پلاسما با چند جنبه متفاوت مواجه هستند. اول پدیدار شدن یک پاتوژن شبیه HIV، که می‌تواند بازار محصولات بیوفارماسیوتیکال کاملاً انحصاری مشتق از پلاسما نظیر IVIG را تخریب نماید. برای حل این معضل و به حداقل رساندن خطر در دهه‌های اخیر، تلفیقی از غربالگری اهداکننده و چرخه قوی ساخت مورد استفاده قرار گرفته است(۴۵). مورد دوم اندیکاسیون‌های جدید برای محصولات در دسترس می‌باشد. مثلاً در حال حاضر چالش برانگیزترین بحث اندیکاسیون مصرف IVIG در درمان بیماری آلزایمر است. مسأله بعدی پتانسیل تولید محصولات جدید مشتق از پلاسما است. این امر وقتی محقق می‌شود که تغییرات اساسی در چرخه‌های کنونی ایجاد گردد. این تغییر در چرخه می‌تواند محصولات پایین دستی را درگیر نماید و در این صورت پروانه محصولات موجود نیز اساساً تحت تاثیر قرار می‌گیرد. برای مثال یک تغییر در فرکشن III کوهن برای بالا بردن بازده ایمونوگلوبولین، اثرات خود را بر فرکشن IV کوهن خواهد گذاشت. مورد چهارم پتانسیل ایجاد بازارهای جدید برای محصولات موجود است. در این مورد اقتصادهای در حال توسعه در دنیا یک بازار پنهانی برای کلیه محصولات بیوفارماسیوتیکال مشتق از پلاسما می‌باشند(۱۰).

با این حال و با توجه به کمبودهای رو به افزایش محصولات دارویی مشتق از پلاسما، می‌توان با تغییر در نگرش و نیز تغییر در استراتژی‌های کلان، بعضی از این تهدیدها را به فرصت‌های پیش رو تبدیل نمود. تغییر در برنامه‌های ملی در جهت متناسب‌سازی و بهینه‌سازی درخواست‌ها و نیازها برای مصرف این محصولات، نقش مهمی را در جهت جلوگیری از رشد فزاینده مصرف ایفا می‌کند(۲۴). استفاده از روش‌های نوین بیوتکنولوژیک که جایگزین مناسبی برای این محصولات باشند نیز در سال‌های اخیر پیشرفت‌های شگرفی را تجربه نموده است (۵۱). از طرف دیگر در کشورهای در حال توسعه استفاده از کلیه امکانات موجود نظیر تولید بومی محصولات دارویی مشتق از پلاسما، واردات دارو، استفاده از پلاسماهای موجود بومی برای تولید داروها از طریق پالایش قراردادی و یا ترکیبی از گزینه‌های موجود، می‌تواند راه‌کار مناسب و در دسترسی برای حل این مشکلات باشد(۵۲).

نتیجه‌گیری

در نهایت با در نظر گرفتن اهمیت درمانی محصولات دارویی مشتق از پلاسما در درمان بیماری‌های تهدیدکننده

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-06-27]

زندگی، پلاسما و محصولات دارویی مشتق از آن به عنوان یک منبع استراتژیک مهم در دنیا مطرح می‌باشد. در نتیجه با ارتقای سیستم‌های انتقال خون و افزایش تولید پلاسمای با کیفیت، استفاده از تکنولوژی‌های نوین در تولید و نیز ارتقا روش‌های غیرفعال‌سازی ویروسی می‌تواند گام مؤثری را در جهت حل مشکلات پیش رو در صنعت پلاسما بردارد.

References:

1- Curling J, Bryant C. The Plasma Fractionation Industry New Opportunities To Move Forward? BioProcess Int 2005; 18.
2- Cohn EJ, Strong LE, Hughes WL, Mulford DJ, Ashworth JN, Melin M, et al. Preparation and Properties of Serum and Plasma Proteins. IV. A System for the Separation into Fractions of the Protein and Lipoprotein Components of Biological Tissues and Fluids. J Am Chem Soc 1946; 68(3): 459-75.
3- Henderson LJ, Cohn EJ. The Equilibrium Between Acids and Bases in Sea Water. Proc Natl Acad Sci U S A 1916; 2(11): 618-22.
4- Cohn EJ, Henderson LJ. The physical chemistry of bread making. Science 1918; 48(1247): 501-5.
5- Cohn EJ. Studies in the physical chemistry of the proteins: i. The solubility of certain proteins at their isoelectric points. J Gen Physiol 1922; 4(6): 697-722.
6- Cohn EJ, McMeekin TL, Edsall JT, Weare JH. Studies in the physical chemistry of amino acids, peptides and related substances. II. The solubility of α-amino acids in water and in alcohol water mixtures. J Am Chem Soc 1934; 56(11): 2270-82.
7- Curling JM. Methods of plasma protein fractionation. J M Curling ed. London , United Kingdon: Academic Press INC; 1980. p. 148-50.
8- Pennell R. Fractionation and Isolation of Purified Components by Precipitation Methods. 1960.
9- Tanaka K, Shigueoka EM, Sawatani E, Dias GA, Arashiro F, Campos TC, et al. Purification of human albumin by the combination of the method of Cohn with liquid chromatography. Braz J Med Biol Res 1998; 31(11): 1383-8.
10- Lundblad RL. Biotechnology of plasma proteins. 2012.
11- World Health Organization (WHO). Guidance on increasing supplies of plasma-derived medicinal products in low-and middle-income countries through fractionation of domestic plasma; 2021. p. 124-6.
12- Robert P. Worldwide supply and demand of plasma and plasma-derived medicines. Iran J Blood Cancer 2011; 3(3): 111-20.
13- Burnouf T. Modern plasma fractionation. Transfus Med Rev 2007; 21(2): 101-17.
14- Burnouf T. Plasma proteins: unique biopharmaceuticals–unique economics. Pharmaceuticals policy and law. 2005; 7: 209-18.
15- Brand A, De Angelis V, Vuk T, Garraud O, Lozano M, Politis D. Review of indications for immunoglobulin (IG) use: Narrowing the gap between supply and demand. Transfus Clin Biol 2021; 28(1): 96-122.
16- Burnouf T, Epstein J, Faber JC. Recovered plasma for fractionation: call for quality standards to end wastage. Vox Sang 2020; 115(2): 213-4.
17- Burnouf T, Faber JC, Radosevic M, Goubran H, Seghatchian J. Plasma fractionation in countries with limited infrastructure and low-/medium income: How to move forward? Transfus Apher Sci 2020; 59(1): 102715.
18- Cheraghali AM, Aboofazeli R. Economical impact of plasma fractionation project in Iran on affordability of plasma-derived medicines. Transfus Med 2009; 19(6): 363-8.
19- More A. Global plasma protein therapeutics market report 2021, Market report and insights, market value, cagr, Covid-19 impact, types, resources, market report rate, gross margin, share price, and forecast by 2021-2025. The Express Wire: 2021 Jun 3 2021.
20- Finlayson JS. Therapeutic plasma fractions and plasma fractionation (prologue). Semin Thromb Hemost 1979; 6(1): 1-11.
21- Hink JH, Jr., Hidalgo J, Seeberg VP, Johnson FF. Preparation and properties of a heat-treated human plasma protein fraction. Vox Sang 1957; 2(3): 174-86.
22- Schneider W, Lefévre H, Fiedler H, McCarty LJ. An alternative method of large scale plasma fractionation for the isolation of serum albumin. Blut 1975; 30(2): 121-34.
23- Robert P. Global plasma demand in 2015. Pharmaceuticals, Policy and Law 2009; 11: 359-67.
24- De Silvestro G, Marson P, Breda A, De Angelis V. Plasma-derived industry and plasma-derived medicinal products in the Italian National Blood Transfusion Service. Transfus Apher Sci 2019; 58(5): 545-9.
25- Bureau MR. Plasma Economics: How demand for plasma proteins affects plasma fractionation volumes marketing research bureau 2018 [10/07/2021]. Available from: https://marketingresearchbureau.com/plasma-industry/plasma-economics-concept-of-plasma-market-driver/.
26- Cheraghali AM. Availability of blood components and plasma derived medicines in Iran. Transfus Apher Sci 2007; 37(1): 3-7.
27- Farrugia A. International movement of plasma and plasma contracting. Dev Biol (Basel) 2005; 120: 85-96.
28- Farrugia A, Evers T, Falcou PF, Burnouf T, Amorim L, Thomas S. Plasma fractionation issues. Biologicals 2009; 37(2): 88-93.
29- Khorsand Mohammad Pour H, Banazadeh S, Aghaie

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-06-27]

A. Quality evaluation of human serum albumin prepared by heat denaturation in Iran: An experience for developing countries. Transfus Apher Sci 2014; 50(2): 219-24.
30- Aghaie A, Pourfatollah A, Bathaie S, Moazzeni S, Pour H, Banazadeh S. Preparation, purification and virus inactivation of intravenous immunoglobulin from human plasma. Hum Antibodies 2010; 19(1): 1-6.
31- Schlegel A, Immelmann A, Kempf C. Virus inactivation of plasma-derived proteins by pasteurization in the presence of guanidine hydrochloride. Transfusion 2001; 41(3): 382-9.
32- Pamphilon D. Viral inactivation of fresh frozen plasma. British journal of haematology. 2000;109(4):680-93.
33- Hoots WK. History of plasma-product safety. Transfus Med Rev 2001; 15(2 Suppl 1): 3-10.
34- Trejo S, Hotta J, Lebing W, et al. Evaluation of virus and prion reduction in a new intravenous immunoglobulin manufacturing process. Vox Sang 2003; 84(3): 176-87.
35- Velthove KJ, Over J, Abbink K, Janssen MP. Viral safety of human plasma–derived medicinal products: Impact of regulation requirements. Transfus Med Rev 2013; 27(3): 179-83.
36- Fricke WA, Lamb MA. Viral safety of clotting factor concentrates. Semin Thromb Hemost 1993; 19(1): 54-61.
37- Pierce GF, Lusher JM, Brownstein AP, Goldsmith JC, Kessler CM. The use of purified clotting factor concentrates in hemophilia: influence of viral safety, cost, and supply on therapy. JAMA 1989; 261(23): 3434-8.
38- Parkkinen J, Rahola A, Von Bonsdorff L, Tölö H, Törmä E. A modified caprylic acid method for manufacturing immunoglobulin G from human plasma with high yield and efficient virus clearance. Vox Sang 2006; 90(2): 97-104.
39- Remington K, Trejo S, Buczynski G, et al. Inactivation of West Nile virus, vaccinia virus and viral surrogates for relevant and emergent viral pathogens in plasma-derived products. Vox Sang 2004; 87(1): 10-8.
40- Ragan I, Hartson L, Pidcoke H, Bowen R, Goodrich R. Pathogen reduction of SARS-CoV-2 virus in plasma and whole blood using riboflavin and UV light. PLoS One 2020; 15(5): e0233947.
41- Tang JW, Shetty N, Lam TT, Hon KE. Emerging, novel, and known influenza virus infections in humans. Infect Dis Clin 2010; 24(3): 603-17.
42- Roess AA, Galan A, Kitces E. Novel deer-associated parapoxvirus infection in deer hunters. N Engl J Med 2010; 363(27): 2621-7.
43- Leiby DA. Transfusion-transmitted Babesia spp.: bull's-eye on Babesia microti. Clin Microbiol Rev 2011; 24(1): 14-28.
44- Altizer S, Bartel R, Han BA. Animal migration and infectious disease risk. Science (New York, NY). 2011; 331(6015): 296-302.
45- Burnouf T, Radosevich M. Reducing the risk of infection from plasma products: specific preventative strategies. Blood Rev 2000; 14(2): 94-110.
46- Cai K, Gierman TM, Hotta J. Ensuring the biologic safety of plasma-derived therapeutic proteins. BioDrugs 2005; 19(2): 79-96.
47- Aghaie A, Pourfathollah A, Bathaie S, Moazzeni S, Khorsand Mohammad Pour H, Banazadeh S. Structural study on immunoglobulin G solution after pasteurization with and without stabilizer. Transfus Med 2008; 18(1): 62-70.
48- Aghaie A, Pourfatollah A, Bathaie S, Moazzeni S, Pour H, Sharifi Z. Inactivation of virus in intravenous immunoglobulin G using solvent/detergent treatment and pasteurization. Hum Antibodies 2008; 17(3-4): 79-84.
49- Mantovani LG, Monzini M, Mannucci P, et al. Differences between patients', physicians' and pharmacists' preferences for treatment products in haemophilia: a discrete choice experiment. Haemophilia 2005; 11(6): 589-97.
50- Bodrogi J, Kaló Z. Principles of pharmacoeconomics and their impact on strategic imperatives of pharmaceutical research and development. Br J Pharmacol 2010; 159(7): 1367-73.
51- Strengers PF. Plasma derived versus biotechnological manufactured medicine. Iran J Blood Cancer 2011; 3(3): 131-7.
52- Cheraghali AM, Abolghasemi H. Improving availability and affordability of plasma-derived medicines. Biologicals 2010; 38(1): 81-6.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-06-27]

Sci J Iran Blood Transfus Organ 2022;19 (1): 61-74

Review Article

Plasma industry history at a glance

Aghaie A.[1]

[1]*Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine, Tehran, Iran*

Abstract

Background and Objectives

The plasma industry started during World War II with the need for Plasma Derived Medicinal Products (PDMP). About 30 major plasma products are now commercially available, the most important of which are albumin, coagulation factors and immunoglobulin. Demand for these products is still growing, and these products have become particularly important not only in the treatment of diseases but also in global trade. The article is a brief overview on the evolution of plasma industry over the past eighty years.

Materials and Methods

This review was done by searching for articles in Google Scholar, PubMed, Scopus databases, based on aspects of the evolution of the plasma industry, and the cost of producing plasma derivatives, from the beginning of this industry, from 1940 to 2021. Additionally, private sector entry and cost and benefit of viral deactivation processes in plasma industry was selected.

Results

The plasma industry has experienced tremendous progress over the years and faced many problems, and despite advances in biotechnology, this industry is a unique necessity in the health of human societies. The production of plasma-derived pharmaceutical products is a complex activity and involves several stages of operational units.

Conclusions

There are many challenges and opportunities in the future of plasma industry. It seems that the emergence of new pathogens, the need for new PDMPs, and the potential to create new consumer markets, will be a challenge for plasma industry in the future. But the increasing demand can provide a good opportunity to change strategies and optimize consumption. The development of recombinant methods provides a good alternative to these products. In addition, the potential of using surplus plasma for local production provides an opportunity for developing countries.

Key words: Plasma, Industry, Albumin

Received: 23 May 2021
Accepted: 15 Aug 2021

Correspondence: Aghaie A., PhD of Immunology. Associate Professor of Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine.
P.O.Box: 14665-1157, Tehran, Iran. Tel: (+9821) 82052183; Fax: (+9821) 88601599
E-mail: *aghaie.a@gmail.com*

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-06-27]