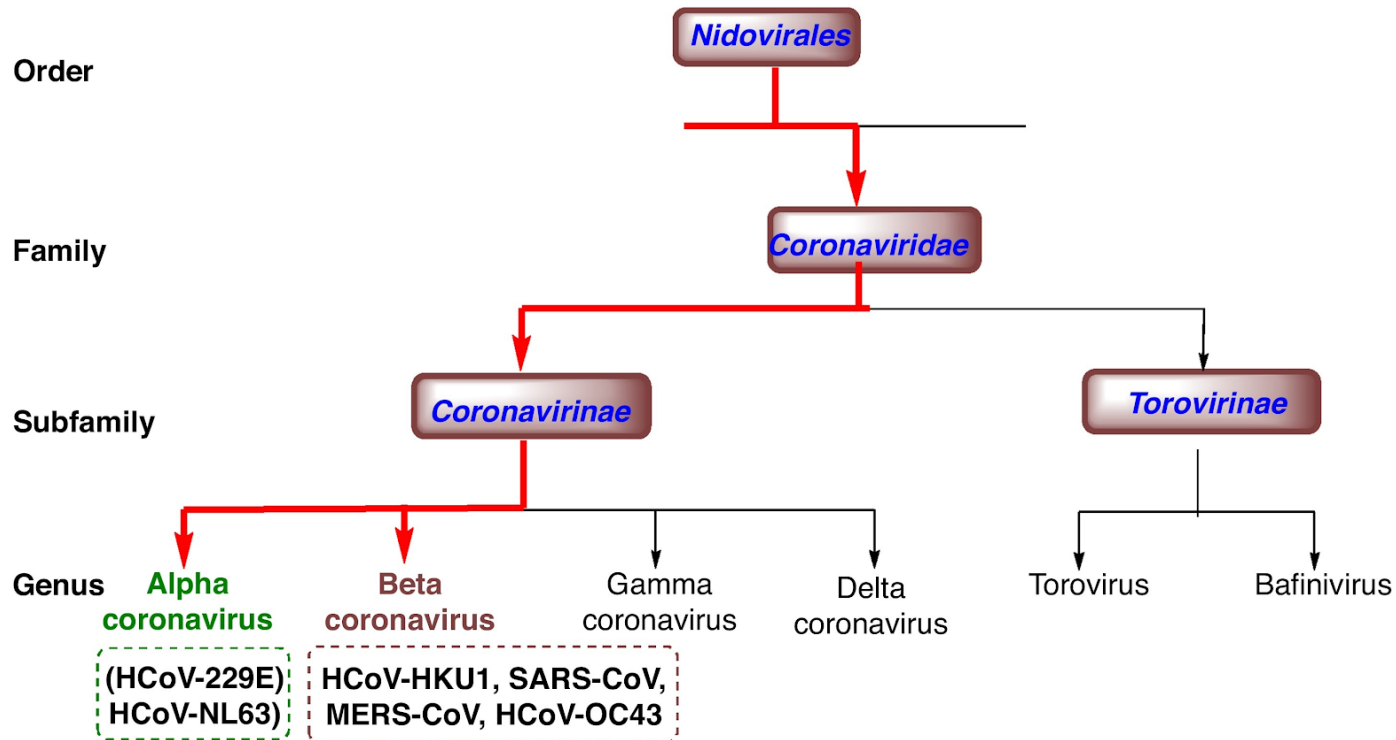


COVID-19 Vaccines

بروز رسانی ۱۲ اسفند ۱۳۹۹

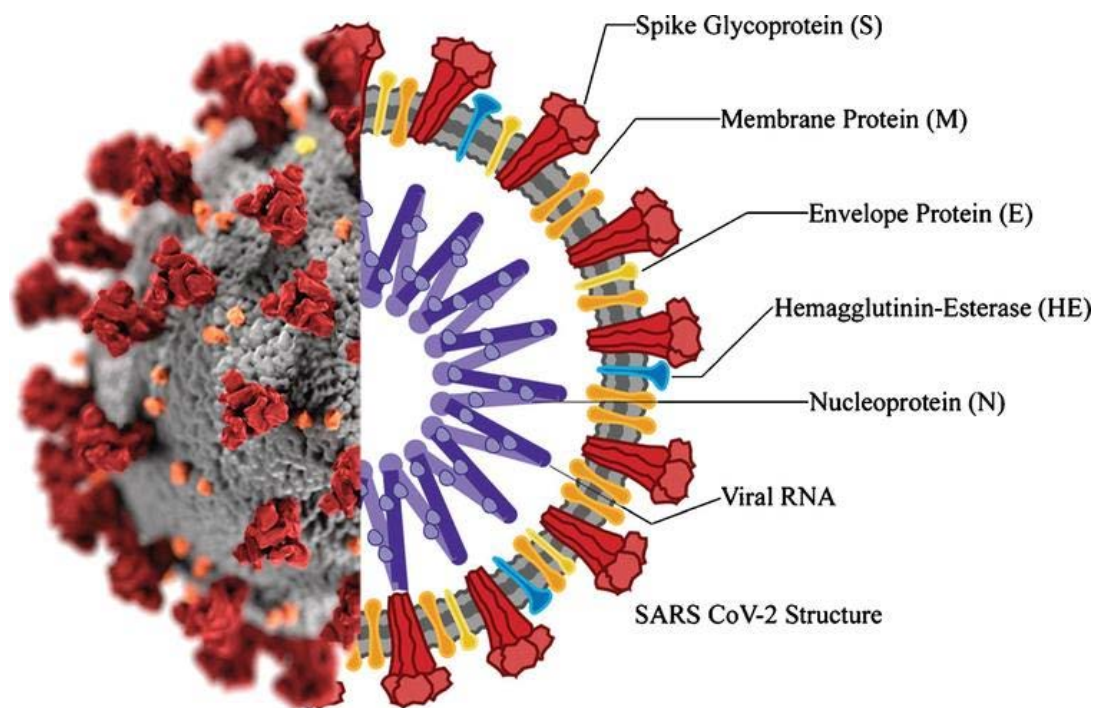
کرونا ویروس

- متعلق به خانواده بتا کروناویروس
- هم گونه با ویروس های SARS و MERS



ساختار

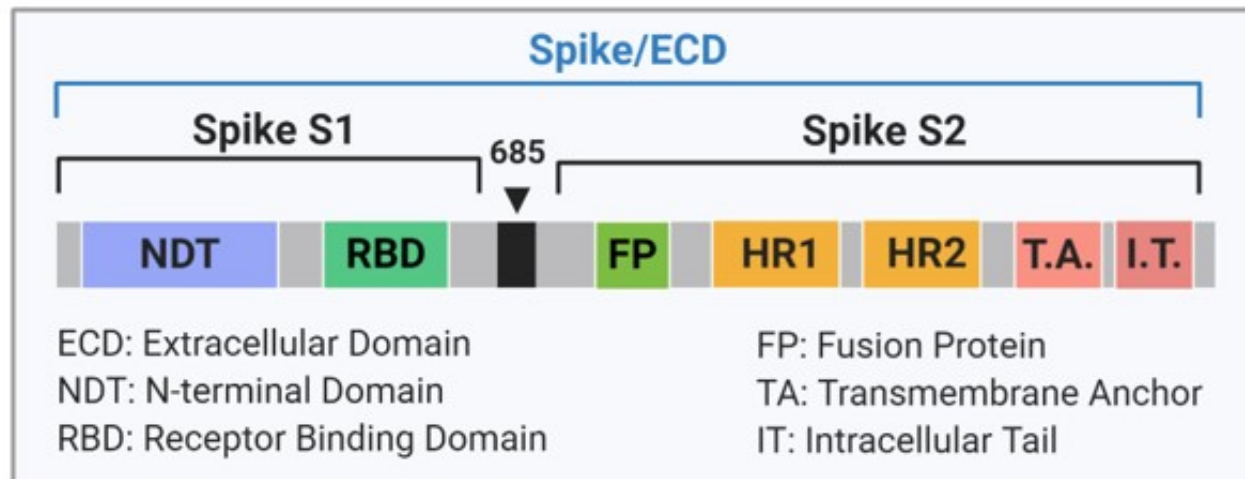
- هر کدامیک از پروتئین های سطحی انتی ژنیسته هستند
- اسپایک پروتئین بیشترین خاصیت القای ایمنی را دارد.
- بیشترین اپی توپ های B-Cell و T-Cell در توالی S قرار دارد



اسپایک پروتئین

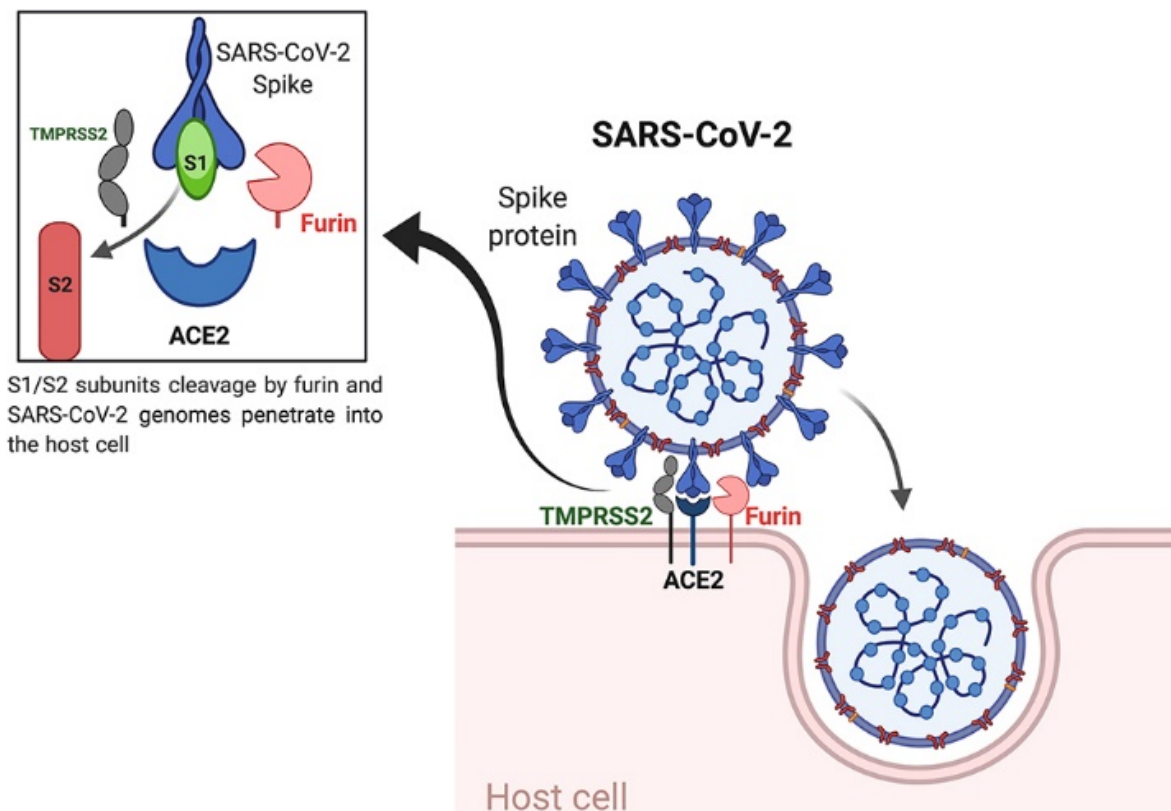
- اسپایک پروتئین دارای دو زیر واحد S1 و S2 است
- ویروس بوسیله S1 به گیرنده ACE2 متصل (از طریق RBD)، سپس ویروس از طریق S2 به سلول وارد می شود
- قسمت S1 دارای بیشترین اپی توپ (خاصیت آنتی ژنیسته) برای القا پاسخ ایمنی است

SARS-CoV-2 Spike Protein Schematic



نحوه ورود به بدن

- اتصال اسپایک پروتئین به گیرنده ACE2
- گیرنده ACE2 در بیشتر اندام ها (lung type II alveolar cells و ...) قرار دارد



انواع پلت فرم

(سه پلت فرم با بیشترین استفاده در جهان و ایران)

Nucleotide base

- بدن انسان میزبان تولید پروتئین
- انتخاب توالی هدف از آنتی ژن های ویروس
- DNA و یا RNA
- بدلیل ناپایداری نیاز به سامانه انتقال دارند
- آدنو سامانه موفق برای انتقال DNA
- نانولیپوزوم سامانه موفق برای انتقال RNA
- جدید ترین پلت فرم

Protein base

- انتخاب میزبان
- انتخاب توالی هدف از آنتی ژن های ویروس
- بیان پروتئین
- خالص سازی
- فرمولاسیون
- مشابه واکسن هیپاتیت B

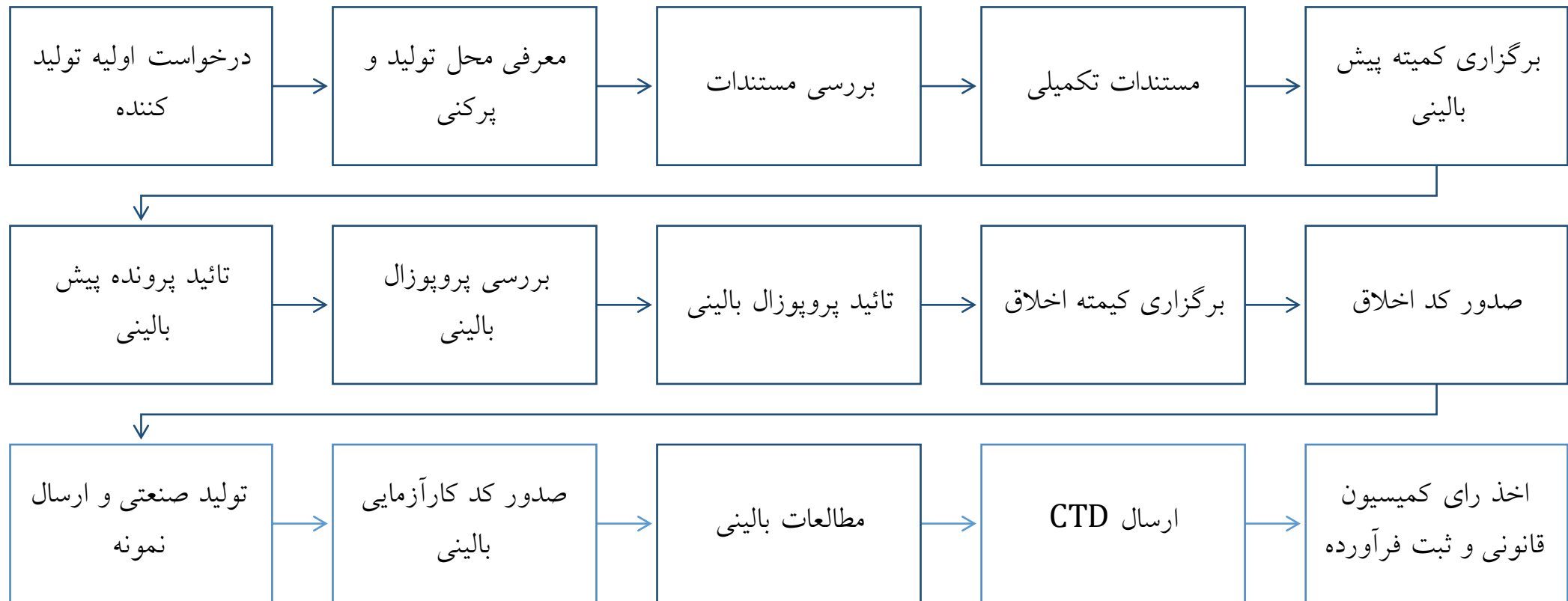
In-activated

- کشت میزبان یوکاریوت
- آلوده سازی با ویروس
- غیرفعال سازی
- خالص سازی
- فرمولاسیون
- قدیمی ترین پلت فرم
- مشابه واکسن آبله
- نیاز به تولید در BSL III

تولید کنندگان داخلی

مسیربندی تولید واکسن کرونا

(بدلیل شرایط اضطراری، مسیربندی روند ثبت فرآورده های تولید داخل به شکل زیر خلاصه شده است)



ردیف	شرکت	پلت فرم	اداره بیولوژیک			مرحله بالینی			
			پرونده کیفی	وضعیت	پیش بالینی	اداره بالینی		کد اخلاق	مطالعات بالینی فاز I
						پرونده	پروتکل		
۱	گروه صنایع شفا فارمد	In-activated	☒	درخواست مستندات	تائید	☒	تائید	اخذ	☒
۲	موسسه واکسن و سرم سازی رازی	Protein base (تولید در میزبان یوکاریوت HEK و CHO)	☒	درخواست مستندات	تائید	☒	تائید	اخذ	☒
۳	میلاد دارو نور	In-activated	☒	درخواست مستندات	تائید	☒	تائید	اخذ	☐
۴	رناپ	Nucleotide base (mRNA)	☒	درخواست مستندات	-	☐	-	-	☐
۵	بیوسان	Nucleotide base (DNA)	☒	درخواست مستندات	-	☐	-	-	☐
۶	بیوسان	Protein base	☒	در دست بررسی	-	☐	-	-	☐
۷	بیوسان	Nucleotide base (پایه سرخک)	☒	درخواست مستندات	-	☐	-	-	☐
۸	زیست سالک	Protein base (میزبان لیشمانیا)	☒	درخواست مستندات	-	☐	-	-	☐
۹	سل تک فارمد	Nucleotide base (mRNA)	☒	درخواست مستندات	-	☐	-	-	☐
۱۰	آمیتیس ژن	Protein base (تولید در میزبان پروکاریوت E.coli)	☐	درخواست مستندات	-	☐	-	-	☐
۱۱	کیاژن/پایا فن یاخته البرز	In-activated	☒	درخواست مستندات	-	☐	-	-	☐
۱۲	وردسا	-	☐	-	-	☐	-	-	☐
۱۳	پرسیا واکسن	-	☐	-	-	☐	-	-	☐
۱۴	سیناژن	Protein base (تولید در میزبان باکلوویروس)	☒	در دست بررسی	-	☐	-	-	☐



دانشگاه علوم پزشکی تهران

وضعیت

- تا کنون سه سازنده کد اخلاق از کمیته ملی اخلاق دریافت کرده اند
- بررسی مستندات تمامی شرکت هایی که تا کنون به این سازمان ارائه شده، انجام شده
- سازندگان باید مستندات تکمیلی ارائه دهند
- ✓ پرونده دو شرکت سازنده واکسن mRNA که از تکنولوژی های جدید در جهان هستند تا کنون بررسی اولیه شده و درخواست مستندات تکمیلی شده است.
- برخی شرکت ها فقط درخواست اولیه ارسال کرده اند ولی مستندات برای بررسی تا کنون ارسال نشده است.

گروه صنایع شفا فارمد

- پلت فرم: In-activated
- فرمولاسیون: ویروس غیرفعال شده + ادجوانت آلوم + Excipients
- دوز: ۳ و ۵ میکروگرم از پروتئین ویروس
- دو دوز تزریقی
- وضعیت: اتمام فاز I مطالعات بالینی که دوز ۵ میکروگرم برای ادامه مطالعه در نظر گرفته شده است
- وابسته به ستاد اجرایی فرمان امام

موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی

- پلت فرم: Protein base
- فرمولاسیون: آنتی ژن های S1 و S2 + ادجوانت جدید + Excipients
- دوز: ۵ و ۱۰ و ۲۰ میکروگرم از پروتئین نو ترکیب
- دو دوز تزریقی + یک دوز استنشاقی
- وضعیت: شروع فاز I بالینی
- وابسته به وزارت جهاد کشاورزی

شرکت میلاد دارو نور

- پلت فرم: In-activated
- فرمولاسیون: ویروس غیرفعال شده + ادجوانت آلوم + Excipients
- دوز: ۷ و ۱۰ میکروگرم از پروتئین ویروس
- دو دوز تزریقی
- وضعیت: تأیید پروتکل و صدور کد اخلاق برای ورود به مطالعه بالینی
- وابسته به وزارت دفاع و پشتیبانی نیروهای مسلح

چالش های تولید داخل

- تهیه مواد اولیه
- Scale up و تولید در مقیاس صنعتی
- ظرفیت پایین تولید و صرفه اقتصادی پایین بدلیل عدم ارائه FS
- محدودیت پرسنل آموزش دیده بدلیل افزایش حجم تقاضا
- BSL III برای تولید صنعتی پلت فرم In-activated
- آزمایشگاه حیوانی BSL III برای چلنج میمون

تولید قراردادی

شرکت اکتوور

- پلت فرم: Nucleotide base
- فرمولاسیون: توالی S1 در دو حامل آدنو ۵ و ۲۶ + Excipients
- دوز: $[(1.0 \pm 0.5) \cdot 10^{11}]$ ذره از هر آدنوویروس
- دو دوز تزریقی
- وضعیت: برنامه تولید قراردادی مشترک با انستیتو گامالیا روسیه (Sputnik V)

انسیتو پاستور ایران

- پلت فرم: Protein base

- فرمولاسیون: پروتئین نو ترکیب + پروتئین حامل توکسوئید کزاز + ادجوانت آلوم + Excipients

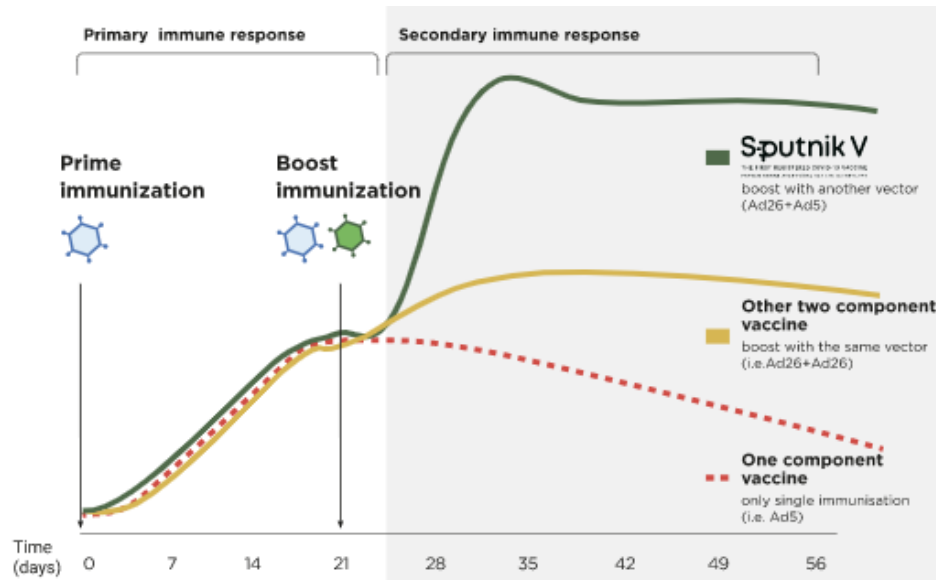
- دوز: ۲۵ میکروگرم از پروتئین نو ترکیب + کزاز

- دو دوز تزریقی

- وضعیت: تولید قراردادی مشترک با انسیتو فینلای کوبا (SOBERANA 02)، تهیه پروتکل بالینی

واردات

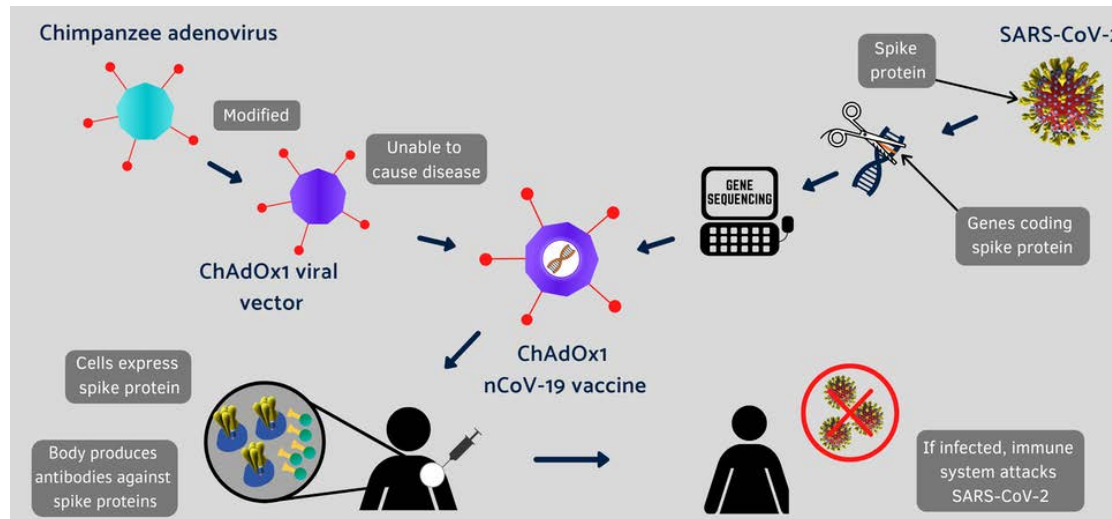
Gamelya



- نام تجاری: **Sputnik V**
- پلت فرم: Nucleotide base
- فرمولاسیون: توالی S1 در دو حامل آدنو ۵ و ۲۶ + Excipients
- دوز: $[1.0 \pm 0.5) \cdot 10^{11}]$ ذره از هر آدنوویروس
- دو دوز تزریقی
- وضعیت: صدور مجوز مصرف اضطراری برای سایت تولید روسیه (Generium)، واردات توسط هیات امنای ارزی، در زمان صدور مجوز مصرف توسط IFDA حدود ۱۰ کشور مجوز مصرف اضطراری داشتند و اکنون به ۴۰ کشور رسیده است
- تا کنون دو محموله به تعداد ۲۰۰۰۰ دوز ویال و ۱۰۰۰۰۰ دوز آمپول وارد شده است
- مقرر شده ۲۰۰۰۰۰ دوز آمپول ۵ شنبه مورخ ۱۴ اسفند وارد شود

Asterazenica

- نام تجاری: **AZD1222**
- پلت فرم: Nucleotide base
- فرمولاسیون: توالی S1 در حامل آدنو ChAdOx1 + Excipients
- دوز: $[1 \times 10^{11}/\text{ml}]$ ذره از هر آدنوویروس
- دو دوز تزریقی
- وضعیت: صدور مجوز مصرف اضطراری برای سایت روسیه (R-pharm) و کره جنوبی (SK-bio)
- منبع تهیه واکسن از دو سازوکار کووکس و هیات امنا خواهد بود



Bharat biotech

- نام تجاری: COVAXIN
- پلت فرم: In-activated
- فرمولاسیون: ویروس غیرفعال شده + ادجوانت جدید
Excipients +
- دوز: ۶ میکروگرم از پروتئین ویروس
- دو دوز تزریقی
- وضعیت: صدور مجوز مصرف اضطراری، فاز III
مطالعات بالینی در هند

Sinopharm

- نام تجاری: **BBIBP-CorV**
- پلت فرم: **In-activated**
- فرمولاسیون: ویروس غیرفعال شده + ادجوانت آلوم
Excipients +
- دوز: ۶.۵ واحد از ویروس
- دو دوز تزریقی
- وضعیت: صدور مجوز مصرف اضطراری مشروط به
ارائه مستندات مورد نیاز، فاز III مطالعات بالینی
- ۲۵۰۰۰۰ دوز ویال تک دوزی وارد شده و مصرف آن
ها منوط به ارائه مستندات است