



کنترل کیفیت فراورده های بیولوژیک در موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی

سینا سلیمانی^{*۱}

۱- عضو هیات علمی (استادیار)، مدیر کنترل کیفیت، موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج

کشاورزی، کرج، ایران

* نویسنده مسئول: سینا سلیمانی s.soleimani@rvsri.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰-۰۷-۰۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰-۰۹-۰۱

چکیده

از مهم ترین اقدامات برای ارائه محصولات قابل رقابت و با کیفیت بالا به بازار مصرف، اطمینان از کیفیت محصولات تولیدی می باشد. برای ایجاد این اطمینان، نیاز به ارزیابی و یا به عبارتی کنترل کیفیت فراورده می باشد. اهمیت این موضوع به ویژه برای فراورده های بیولوژیک که مستقیماً با سلامت جامعه در ارتباط می باشند، دو چندان می باشد. بنابراین سیستم کنترل کیفیت در صنایع تولید فراورده های بیولوژیک به ویژه در حوزه واکسن، جزو لاینفک این صنایع می باشد. در این سیستم، فراورده بر اساس آزمایش های مشخص و تعریف شده مورد ارزیابی قرار می گیرد و در صورتی از این تست ها نتایج مناسب ایجاد شود، آن فراورده می تواند ترخیص و وارد بازار مصرف شود. این تست ها شامل تست های تشخیص آلودگی های ناخواسته ویروسی، باکتریایی، میکوپلاسمایی و قارچی، تست های تعیین هویت، تست های تعیین توانمندی و کارایی فراورده، تست های بی ضرری، تست های پایداری و تست های فیزیکوشیمیایی می باشند که با روش های توصیه شده برای هر فراورده انجام می شوند.

با توجه به اینکه موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی سابقه ای نزدیک به ۱۰۰ سال در تولید فراورده های بیولوژیک در ایران دارد، دارای یک سیستم کنترل کیفیت پیشرفته و به روز می باشد که کلیه فراورده های تولیدی این موسسه در این سیستم مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفته و در صورت داشتن کیفیت لازم، ترخیص و عرضه می شوند.

واژگان کلیدی

کنترل کیفیت، واکسن، موسسه رازی



بیان مساله و اهمیت موضوع

دنیای کنونی، دنیای رقابت مبتنی بر کیفیت می‌باشد، بطوری که بقای تولیدکنندگان مشروط به عرضه محصولات با کیفیت بالا می‌باشد. در واقع، کنترل کیفیت یکی از ارکان اصلی تولید بوده و باعث بهره‌وری بهتر از منابع موجود و کاهش هزینه‌های تولید می‌شود. این موضوع به ویژه در مورد واکسن‌ها و فرآورده‌های بیولوژیک به دلیل اثرات مستقیم و غیر مستقیم خود بر سلامت جامعه، از اهمیت دو چندان برخوردار است. عبارت کنترل کیفیت از دو کلمه‌ی کنترل و کیفیت تشکیل شده است. از نظر اسپریگل (Spriegel) کنترل کیفیت یک محصول، شامل مجموعه‌ای از ویژگی‌های مختلف از جمله شکل، اندازه، استحکام، ترکیبات، رنگ و ... می‌باشد. از منظر جان مک لیلان (John D. McHellan)، کیفیت به معنای استانداردهایی است که در ساخت محصول نهایی، بر روی آن اعمال می‌شود. البته کیفیت نسبی است و با توجه به نوع محصول و شرایط مصرف آن، می‌تواند مفهومی متفاوت داشته باشد (۹ و ۱۰).

هنری فویل (Henry Fayol) در تعریف کنترل می‌گوید؛ کنترل در واقع تعیین این موضوع است که آیا فرایند تولید محصول مطابق با برنامه‌ی از قبل تعیین شده و استانداردهایی که برای آن تعریف کرده‌اید، پیش می‌رود یا خیر. هدف از این کار نیز شناسایی نقاط ضعف و اشکالات محصول و اصلاح آنها به منظور جلوگیری از عودت محصول است. از نظر تنو هایمن (Theo Haimann) کنترل فرایندی است که در آن به بررسی روند درست تولید محصول در راستای اهداف پرداخته می‌شود و در صورت مشاهده‌ی خطا در این فرایند، باید اصلاحات لازم در آن صورت گیرد (۹ و ۱۰). از تعاریف بالا مشخص است که در واقع کنترل الگوهای اصلاحی را در فرایند تولید محصول دنبال می‌کند تا از وقوع اشکال در آینده جلوگیری شود.

تاریخچه کنترل کیفیت در موسسه رازی

از ابتدای تاسیس موسسه رازی و در راستای انطباق با الزامات جهانی، کنترل کیفیت فرآورده‌ها از اهمیت بالایی برخوردار بود بطوری که جدا بودن واحد کنترل کیفیت از بخش‌های تولیدی و داشتن استقلال، جزو اهداف دکتر لویی دلپی (رییس موسسه رازی در بین سال‌های ۱۳۲۸-۱۳۱۰) بود. این مهم در سال ۱۳۲۰ با واگذاری مسئولیت کنترل کیفیت محصولات موسسه به دکتر فتح‌الله انتصار تحقق یافت. در سال ۱۳۴۵ دو بخش مجزا برای کنترل کیفیت واکسن‌های دامپزشکی (با مسئولیت دکتر محسن طلاچیان) و واکسن‌های پزشکی (با مسئولیت دکتر فتحعلی نظری) تشکیل شد (۱). با مطرح شدن مباحث GMP و افزایش توجه و الزام ملی و جهانی به کیفیت فرآورده‌های بیولوژیک، در نیمه دوم سال ۱۳۷۴، آزمایشگاه مرکزی کنترل کیفیت فرآورده‌های

دامپزشکی با مسئولیت دکتر پرویز هوشمند آغاز به کار کرد. در سال ۱۳۸۱ بخش مستقل کنترل کیفیت برای کل فرآورده‌های بیولوژیک موسسه رازی تشکیل و مسئولیت آن بر عهده دکتر عبدالمحمد طالب شوشتری و سپس دکتر ناصر قدسیان گذاشته شد. در سال ۱۳۸۴، بخش کنترل کیفیت به مدیریت ارتقا یافت و مسئولیت آن به دکتر محسن لطفی واگذار گردید. پس از وی به ترتیب دکتر سعید عطایی، دکتر ابوالفضل خفزی، دکتر مسعود هاشم زاده، دکتر محمد عبدالشاه، دکتر علی رضایی مکرم و دکتر سینا سلیمانی مسئولیت خطیر مدیریت کنترل کیفیت موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی را بر عهده گرفتند (۱).

اهداف کنترل کیفیت

اهداف کنترل کیفیت به طور خلاصه مشتمل بر موارد زیر می‌باشد:

- تعیین استانداردهای کیفی مورد قبول فرآورده؛
- اطمینان از تولید محصولی بی‌نقص از طریق شناسایی نواقص یا تغییرات در مواد اولیه و فرایندهای تولید؛
- ارزیابی روش‌ها و فرایندهای تولید و ارائه‌ی راه‌های بهتر برای ارتقای کیفیت فرآورده؛
- مطالعه و تعیین انحراف از معیار کیفی محصولات در حین فرایند تولید؛
- بررسی عللی که باعث وقوع نقص کیفی در محصول شده‌اند؛
- انجام اقداماتی که منجر به دستیابی به محصول با کیفیت می‌شوند.

روش‌های کنترل کیفیت

کنترل کیفیت عمدتاً به دو روش کنترل آماری و بازرسی انجام می‌شود که روش رایج‌تر آن بازرسی است. این روش در سه مرحله انجام می‌شود:

۱. بازرسی محصول: در انتهای فرایند تولید و زمانی صورت می‌گیرد که محصول به حالت نهایی خود در آمده است.
 ۲. بازرسی فرایند: جهت اطمینان از کیفیت مواد اولیه و دستگاه‌ها و تجهیزات در حین فرایند تولید انجام می‌شود.
 ۳. تحلیل بازرسی: این مرحله دور اندیشانه‌تر است و تحلیلی است بر بازرسی‌های انجام شده برای یافتن علت دقیق مشکلات موجود در فرایند تولید.
- در روش آماری، از نمونه‌گیری، احتمالات و دیگر فنون آماری استفاده می‌شود. این روش به خصوص در صنایع با فرایندهای پیوسته و مقیاس انبوه استفاده می‌شود. در این روش ابتدا بر اساس خواص مشخصی نمونه‌برداری از محصول انجام گرفته و بعد از آن موارد زیر انجام می‌شود:
۱. تحلیل نمونه‌ها با تعیین جمعیت آماری و انتخاب روش نمونه‌گیری به نحوی که نمونه شاهد کل جمعیت آماری

باشد.

۲. چارت های کنترل برای پیش بینی با استفاده از نتایج تحلیل نمونه ها

۳. نهایتا اقدامات اصلاحی با استفاده از چارت های کنترل که نقاط انحراف و دلایل آن را به وضوح پیدا کرده و اقدامات لازم را تعریف می کند (۹ و ۱۰).

ساختار سازمانی کنترل کیفیت در موسسه رازی

در شعبه مرکزی (کرج) موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی، کنترل کیفیت بصورت مدیریتی متمرکز مشتمل بر ۶ بخش به شرح زیر می باشد:

۱- بخش کنترل کیفیت فرآورده های بیولوژیک و ویروسی این بخش شامل چهار آزمایشگاه به شرح زیر می باشد:

۱-۱- آزمایشگاه کنترل کیفیت واکسن های ویروسی انسانی: در این آزمایشگاه کلیه فرآورده های ویروسی انسانی شامل MMR، MR و واکسن فلج اطفال مورد بررسی و آزمایش قرار می گیرند.

۲-۱- آزمایشگاه کنترل کیفیت واکسن های ویروسی دام: در این آزمایشگاه کلیه فرآورده های ویروسی دام شامل واکسن های تب برفکی، واکسن های آبله گوسفندی و آبله بزی و همچنین واکسن طاعون نشخوارکنندگان کوچک (PPR) تست می شوند.

۳-۱- آزمایشگاه کنترل کیفیت واکسن های ویروسی طیور: در این آزمایشگاه کلیه واکسن های ویروسی طیور شامل واکسن های نیوکاسل (B1، لاسوتا، کلون، مقاوم به گرما)، واکسن های برونشیت، واکسن آبله طیور، واکسن لارنگوتراکیت، واکسن گامبورو و همچنین آنتی ژن های تشخیصی ویروسی شامل آنتی ژن های نیوکاسل و آنفلوآنزا مورد بررسی و آزمایش قرار می گیرند.

۴-۱- آزمایشگاه کشت سلول: در این آزمایشگاه کلیه سلول های مورد نیاز برای کنترل کیفیت واکسن های ویروسی تهیه می شود.

۲- بخش کنترل کیفیت فرآورده های بیولوژیک باکتریایی: این بخش شامل چهار آزمایشگاه به شرح زیر می باشد:

۱-۲- آزمایشگاه کنترل کیفیت واکسن های باکتریایی پزشکی: در این آزمایشگاه واکسن های دیفتیری، کزاز و سیاه سرفه به صورت DTP و یا dt بررسی و تست می شوند.

۲-۲- آزمایشگاه کنترل کیفیت واکسن های باکتریایی هوازی دامپزشکی: در این آزمایشگاه واکسن های پاستورلوز گاو، پاستورلوز طیور و شاربن مورد بررسی و آزمایش قرار می گیرند.

۳-۲- آزمایشگاه کنترل کیفیت واکسن های باکتریایی بی هوازی دامپزشکی: در این آزمایشگاه واکسن های آنروتوکسمی، شاربن علامتی، فانقاریا، واکسن های بروسلوز و سرم فیزیولوژی مورد بررسی و آزمایش قرار می گیرند.

۲-۴- آزمایشگاه کنترل کیفیت واکسن های تک باخته و انگلی: در این آزمایشگاه واکسن تک باخته ای تیلریوز مورد بررسی و آزمایش قرار می گیرند.

۲-۵- آزمایشگاه کنترل کیفیت آنتی ژن های باکتریایی: در این آزمایشگاه آنتی ژن های توبرکولین انسانی، دامی، مرغی پاراتو بکلوزیس و مالئین و همچنین آنتی ژن های بروسلوز مورد بررسی و آزمایش قرار می گیرند.

۳- بخش کنترل کیفیت میکروبی:

این بخش شامل چهار آزمایشگاه به شرح زیر می باشد:

۳-۱- آزمایشگاه استریلیتی: در این بخش کلیه فرآورده های بیولوژیک از نظر آلودگی احتمالی به انواع باکتری ها و قارچ ها مورد بررسی و آزمایش قرار می گیرند.

۳-۲- آزمایشگاه مایکوپلاسما: در این بخش کلیه فرآورده های بیولوژیک از نظر آلودگی احتمالی به انواع مایکوپلاسماها مورد بررسی و آزمایش قرار می گیرند.

۳-۳- آزمایشگاه کنترل کیفیت سرم های درمانی: در این آزمایشگاه سرم های درمانی ضد مارگزیدگی، ضد عقرب گزیدگی و ضد دیفتیری مورد بررسی و آزمایش قرار می گیرند.

۳-۴- آزمایشگاه کنترل کیفیت مواد اولیه و پایش محیطی: در این آزمایشگاه مواد اولیه مورد استفاده در ساخت فرآورده های بیولوژیک از لحاظ میکروبی و میزان رشد میکروارگانیسم ها کنترل می شوند. همچنین پایش محیطی فضاهای تولیدی توسط این آزمایشگاه انجام می شود.

۴- بخش بیوبانک:

این بخش مشتمل بر سه آزمایشگاه به شرح زیر می باشد:

۴-۱- آزمایشگاه بانک ویروس: در این آزمایشگاه کلیه بذرها واکسینال و ویروسی مورد بررسی و تحت کنترل قرار گرفته و شناسنامه کامل بذر تهیه می شود. همچنین این بذرها ثبت و در شرایط مناسب ذخیره سازی و نگهداری می شوند.

۴-۲- آزمایشگاه بانک باکتری: در این آزمایشگاه کلیه بذرها واکسینال باکتریایی و انگلی مورد بررسی و تحت کنترل قرار گرفته و شناسنامه کامل بذر تهیه می شود. همچنین این بذرها ثبت و در شرایط مناسب ذخیره سازی می شوند.

۴-۳- آزمایشگاه بانک سلول: در این آزمایشگاه کلیه سلول های مورد استفاده در تولید و کنترل کیفیت فرآورده های بیولوژیک و ویروسی مورد بررسی و تحت کنترل قرار گرفته و شناسنامه کامل بذر تهیه می شود. همچنین این سلول ها ثبت و در شرایط مناسب ذخیره سازی می شوند.

۵- بخش فیزیوشیمی:

این بخش شامل دو آزمایشگاه به شرح زیر می باشد:

۵-۱- آزمایشگاه شیمی: در این آزمایشگاه کلیه تست های شیمیایی لازم برای کنترل کیفیت فرآورده های بیولوژیک انجام می شود.

۵-۲- آزمایشگاه فیزیک: در این آزمایشگاه کلیه تست های

اصلی آلودگی واکسن‌ها به خصوص از طریق سلول‌های مورد استفاده در کشت و تکثیر ویروس‌های واکسن محسوب می‌شوند.

۲- آزمایش تایید بی‌ضرری واکسن (Safety): یکی از مهم‌ترین مشخصات یک واکسن مناسب، عدم ایجاد عوارض و واکنش‌های ناخواسته است بنابراین باید از این نظر اطمینان حاصل شود. این آزمایش معمولاً بر روی حیوان آزمایشگاهی نظیر موش و خوکچه هندی انجام می‌شود (تصویر شماره ۱). به عبارت دیگر پس از تجویز واکسن با دز توصیه شده از سوی کارخانه سازنده به حیوان آزمایشگاهی، نباید عوارض موضعی و سیستمیک غیر منتظره حاصل شود. معمولاً در واکسن‌های کشته، تجویز ۲ برابر دز و در واکسن‌های زنده، تجویز ۱۰ برابر دز توصیه شده، نباید مشکل آفرین باشد.

۳- آزمایش تعیین کارایی یا اثر بخشی واکسن (Efficacy): به توانایی اختصاصی فرآورده در ایجاد نتایج مورد انتظار در جمعیت هدف (کاهش علائم بالینی، کاهش بروز، کاهش حدت و کاهش سرایت بیماری) در مدت زمان معین، اثر بخشی گفته می‌شود. اثر بخشی در کارآزمایی بالینی (Clinical trial) مورد آزمایش و بررسی قرار می‌گیرد. کارآزمایی بالینی اصطلاحاً به فرآیندی گفته می‌شود که طی آن یک فرآورده طی مدت زمانی معین در گروه‌های مختلف جمعیتی آزمایش می‌شود تا بی‌ضرری و اثربخشی آن به اثبات برسد. این فرآیند دارای ۴ فاز یا مرحله است. واکسن مناسب واکسنی است که اثرگذار باشد به عبارت دیگر بتواند علاوه بر ممانعت از ایجاد بیماری فاقد و یا دارای حداقل عوارض موضعی و سیستمیک باشد.

فیزیکی لازم برای کنترل کیفیت فرآورده‌های بیولوژیک انجام می‌شود.

۶- بخش حیوانات تحت آزمایش:

این بخش شامل دو واحد به شرح زیر می‌باشد:

۶-۱- واحد نگهداری دام، طیور و ایزولاتور: در این واحد دام و طیور مورد نیاز برای کنترل کیفیت فرآورده‌های بیولوژیک نگهداری و تحت تزریق واکسن‌های مربوطه برای کنترل کیفیت فرآورده‌ها قرار می‌گیرند. همچنین در این واحد جوجه‌ها در ایزولاتور برای تست‌های مربوطه تزریق و نگهداری می‌شوند.

۶-۲- واحد نگهداری جوندگان: در این واحد جوندگانی مثل موش، خرگوش، رت و خوکچه هندی نگهداری شده و تحت تزریق فرآورده‌های مربوطه قرار می‌گیرند.

مروری بر تست‌های کنترل کیفیت فرآورده‌های

بیولوژیک در موسسه رازی

جهت اطمینان از صحت ساخت واکسن، آزمایش‌های کنترل کیفیت مختلفی به عنوان آزمایش‌های کنترل کیفیت حین تولید و نهایی بر روی واکسن‌ها انجام می‌شود. اهم آزمایش‌های کنترل کیفیت واکسن عبارتند از (۲، ۳، ۴، ۶، ۷، ۸ و ۱۱):

۱- آزمایش اطمینان از عدم آلودگی واکسن به عوامل ناخواسته (Sterility) شامل باکتری‌ها، قارچ‌ها، ویروس‌ها و مایکوپلاسماها: در این آزمایش‌ها هر گونه وجود احتمالی ارگانسیم‌های ناخواسته بررسی و کنترل می‌گردد. مایکوپلاسماها ارگانسیم‌هایی شبه باکتری هستند که دیواره سلولی نداشته و غشای پلاسمایی سه لایه‌ای دارند و از عوامل



تصویر شماره ۱- تزریق واکسن به موش آزمایشگاهی بالغ و شیر خوار برای ارزیابی بی‌ضرری واکسن.

موثره در فرآورده های بیولوژیک می باشد.

چالش های پیش رو در مسیر بررسی کیفیت واکسن ها

بررسی کیفیت واکسن ها و انجام تست های کنترل کیفیت برای اطمینان از ایمنی و اثربخشی واکسن ها به دلایل متعدد، چالش برانگیز است، یکی از این دلایل این است که فرآورده های بیولوژیک به واسطه ماهیت زیستی خود از پیچیدگی و تنوع بالایی برخوردارند. از طرفی منابع زیستی مورد استفاده در تولید واکسن ها (مانند تخم مرغ، سلول پستانداران، سرم جنین گاوی و غیره) نسبت به مسئله آلودگی ها به شدت آسیب پذیر هستند. همچنین بسیاری از واکسن ها (از جمله واکسن های نوترکیب) را نیز نمی توان با روش های متداول برای ترکیبات شیمیایی، تصفیه و ضدعفونی کرد. در نهایت نیز ارزیابی کیفیت واکسن در موارد زیادی متکی بر قدرت و تکرارپذیری سنجش زیستی (مانند چالش آزمایش حیوانی تیراسیون و وروس با کشت سلولی) است (۵).

راهکار

این چالش ها با دستیابی به موارد زیر قابل حل خواهند بود:

- ۱- توسعه روش های تحلیلی و نیز سنجش های تشخیصی مناسب و پیشرفته برای ترکیبات عفونی.
- ۲- شناخت ویژگی های مهم واکسن ها در ایجاد پاسخ ایمنی محافظت کننده برای افزایش و توسعه روش های نوین کنترل کیفیت.
- ۳- فرایندهای تولیدی قوی و همچنین کنترل دقیق مواد اولیه به عنوان بخشی از ارزیابی برای اطمینان از کیفیت (برای مثال

۴- آزمایش توانمندی واکسن (Potency): قدرت فرآورده در ایجاد ایمنی مطلوب علیه بیماری خاص را توانمندی گویند. توانمندی واکسن در آزمایشگاه در کشت سلول و یا تخم مرغ جنین دار و یا محیط کشت تعیین می شود که در واقع تیترو وروس یا شمارش باکتری می باشد (تصویر شماره ۲).

۵- آزمایش تایید هویت واکسن: در این آزمایش باید اثبات کرد که واکسن از ماده موثره ای خالص که قبلاً تعریف شده تهیه شده و به عوامل ناخواسته آلوده نیست.

۶- آزمایش تعیین پایداری واکسن (Stability): به مدت زمانی که طی آن، کیفیت (مشخصات و به خصوص توانمندی) یک فرآورده بیولوژیک تغییر نکرده باشد، پایداری آن فرآورده گویند. در این آزمایش مدت زمان تاریخ انقضا و به عبارت دیگر عمر قفسه ای (Shelf life) واکسن تعیین می شود. عمر قفسه ای به مدت زمانی که قبل از رسیدن موعد آن، کیفیت فرآورده در حد مطلوب باقی بماند، گفته می شود.

۷- آزمایش های فیزیکوشیمیایی واکسن: هر واکسن خصوصیات فیزیکی و شیمیایی خاصی دارد که با آزمایش های مختلف این خصوصیات مورد ارزیابی قرار می گیرند. این آزمایش ها شامل آزمایش هایی مثل حجم فرآورده، شکل فرآورده (رنگ، قوام و ..)، میزان رطوبت باقی مانده در ویال های لیوفیلیزه، میزان pH فرآورده، میزان مواد افزودنی و نگهدارنده در فرآورده های بیولوژیک مثل مریولات، آلوم، کلرور منیزیم و ... و میزان پروتئین و ماده



تصویر شماره ۲- تزریق واکسن به تخم مرغ جنین دار برای ارزیابی تیترو وروس واکسن.

به کارگیری اصول کیفیت در طراحی واکسن).

توصیه ترویجی

کنترل کیفیت در فراورده‌های بیولوژیک برای اطمینان از تولید درست فراورده تولیدی بسیار حائز اهمیت است. در هر فراورده بیولوژیک تست‌های ویژه‌ای برای بررسی کیفیت فراورده طراحی و تدوین شده است که در مدیریت کنترل کیفیت فراورده‌های بیولوژیک موسسه رازی از سال‌ها پیش در حال انجام می‌شود.

به مصرف‌کنندگان فراورده‌های بیولوژیک موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی اطمینان داده می‌شود که کلیه فراورده‌های بیولوژیک تولید شده در موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی تحت کنترل کیفیت دقیق، درست و کامل مطابق با منابع معتبر بین‌المللی (OIE و WHO و همچنین فارماکوپه‌ها) قرار می‌گیرند، بنابراین کلیه محصولات این موسسه در حوزه دام، طیور و انسان از کیفیت لازم برخوردار می‌باشند. بنابراین به مصرف‌کنندگان محترم محصولات موسسه رازی توصیه می‌شود که اولاً این فراورده‌ها را از مراکز معتبر و مورد تایید این موسسه تهیه کنند، ثانیاً با توجه به اینکه فراورده‌های بیولوژیک به شرایط محیطی از قبیل دما، رطوبت و نور حساس می‌باشند و با در معرض قرار گرفتن در این شرایط دچار افت کیفیت می‌شوند، لذا در صورت نیاز به نگهداری و یا حمل این فراورده‌ها حتماً باید شرایط محیطی تحت کنترل بوده و در شرایط زنجیره سرد انجام شود.

با توجه به سابقه طولانی، تجارب کسب شده و وجود پرسنل فرهیخته و کاربلد، مدیریت کنترل کیفیت فراورده‌های بیولوژیک موسسه رازی، توان بررسی و آزمایش واکسن‌های وارداتی را قبل از استفاده در جامعه دارد. از این رو مسئولین بهداشتی و پیشگیری کشور برای اطمینان از کیفیت این واکسن‌ها می‌توانند از ظرفیت مدیریت کنترل کیفیت موسسه رازی بهره‌مند گردند. در همین راستا و به منظور کاهش تهدیدات در حوزه سلامت، حمایت سازمان پدافند غیر عامل کشور از این سیستم می‌تواند در تحکیم جایگاه و عملکرد آن بیش از پیش موثر باشد.

فهرست منابع

- ۱- حاجی زاده، افشین (۱۳۹۴)، موسسه رازی در گذر زمان
- ۲- سلیمانی، سینا (۱۳۹۴)، واکسن و واکسناسیون در پزشکی.
- 3- ASEAN (1998) Manual of ASEAN Standards for Animal Vaccines, Livestock Publication Series No 2A.
- 4- Mowat, N. and M. Rweyemamu (1997) Vaccine Manual: The Production and Quality Control of Veterinary Vaccines for Use in Developing Countries, FAO Animal Health and Production Series No 35.
- 5- N Dellepiane 1, E Griffiths, J B Milstien, New challenges in assuring vaccine quality, Bull World Health Organ. 2000;78 (2):155-62.
- 6- Office International des Epizooties (OIE) Manual of Standards for Diagnostic Tests and Vaccines, 2000.
- 7-Regulation and licensing of biological products in countries with newly developing Regulatory Authorities; Adopted at ECBS 1994; TRS No 858, Annex 1.
- 8-Regulation and quality control of vaccines, World health and organization, 2010.
- 9- Sangshetti JN, Deshpande M, Zaheer Z, Shinde DB, Arote R. Quality by design approach: regulatory need. Arabian Journal of Chemistry. 2017;10:S3412-S25.
- 10- Summers, D. C..S., Quality, Prentice - Hall, Inc. , 1997. ISBN 0-02-418566-3
- 11- Suresh Kumar^{1*}, Mahendra Pal Singh¹ , Vijay K. Bharti² , Ramendra Pati Pandey, Quality control of vaccines-A journey from classical approach to 3Rs. Microbiol Curr Res. 2018 Volume 2 Issue 3.

