



ریاست جمهوری  
معاونت علمی، فناوری و اقتصاد دانش بنیان

# طراحی و توسعه فرایندهای اتوماسیون و دستگاهی تولید محصولات ژن درمانی (دستگاه و کیت)

ستاد توسعه زیست فناوری

معاونت علمی، فناوری و اقتصاد دانش بنیان ریاست جمهوری

## عنوان پروژه:

طراحی و توسعه فرایندهای اتوماسیون و دستگاهی تولید محصولات ژن درمانی (دستگاه و کیت)

## مقیاس پروژه (پژوهشی، شبیه سازی، امکان سنجی، آزمایشگاهی، پایلوت، صنعتی، زیرساختی):

شبیه سازی، آزمایشگاهی، پایلوت، صنعتی و زیرساختی

## خروجی های پروژه:

تولید نمونه های شبیه سازی شده از تجهیزات اتومات تولید فرآورده های سلول درمانی و ژن درمانی.  
تولید تجهیزات فرآوری محصولات سلول درمانی و ژن درمانی در محیط بسته (Close systems) مانند ایزولاتورهای آسپتیک و ایزولاتورهای سفارشی شده برای تولید محصولات این حوزه.  
طراحی و تولید کیت های مصرفی دستگاه های تولید فرآورده های سلول درمانی و ژن درمانی موجود در کشور.  
ارائه پرونده فنی قابل ثبت و ارزیابی در اداره کل تجهیزات پزشکی برای دستگاه ها.

## اهمیت و آینده حوزه در دنیا:

اگرچه دانشمندان پتانسیل نامحدودی برای رویکردهای نوین ژن درمانی و سلول درمانی فرآورده های پزشکی نسل جدید متصور هستند، اما این رویکردهای نوین با چالش های متعددی از جمله تولید تکرارپذیر و مقرون به صرفه از نظر اقتصادی رو به رو می باشند. برای کسب مجوز و تولید صنعتی این فرآورده های درمانی پیشرفته دو نیاز اساسی وجود دارد: 1) اثبات ایمنی و اثربخشی فرآورده ی برای درمان بیماری هدف، 2) قابلیت تولید در مقیاس بالا در عین حفظ پیوستگی کیفی فرآورده ی درمانی. اتوماسیون این پتانسیل را دارد که بسیاری از چالش های موجود را بر طرف و در عین حال کسب تاییدیه های تجاری و الزامات نظارتی را تسهیل کند.

فرآیندهای موجود ساخت فرآورده های سلول درمانی و ژن درمانی عمدتاً دستی و در سیستم های کشت مسطح انجام می شوند. این فرآیندهای تولیدی بسیار پر زحمت هستند، افزایش مقیاس در تولید با این روش ها دشوار و شدیداً وابسته به تجربه ی اپراتور است. علاوه بر این به علت پیچیدگی بالای این محصولات توجه به هرگونه تغییر جزئی در فرآیند تولید اهمیت بالایی در حفظ کارایی محصول دارد. در نتیجه این نوع فرآیند تولید مستعد خطای انسانی است که می تواند منجر به افزایش تنوع در بین بچ های مختلف تولید، افزایش هزینه ی تولید، افزایش خطر آلودگی و حتی از دست رفتن یک بچ تولید شود. برای غلبه بر این مشکلات فرآیند تولید باید به اندازه ی کافی ساده باشد تا امکان تکرارپذیری فراهم آید و هزینه های ناشی از نیروی کار را به حداقل برساند.

نکته ی دیگر در تولید این محصولات توجه به قوانین نظارتی دقیق است. انطباق کامل با شرایط GMP در حوزه ی سلول درمانی و ژن درمانی در حال حاضر بدلیل مشکلات مربوط به یافتن منابع اولیه سازگار چالش برانگیز است. این چالش ها زمانی تشدید می شود که تنوع پذیری ذاتی ناشی از تولید محصولات اختصاصی بیمار (اتولوگ) را در نظر بگیریم زیرا در این حالت منبع اولیه سلول ها خود فرد بیمار است و ممکن است از استاندارد کیفی لازم

برخوردار نباشد. بنابراین فرایندهای تولید محصولات سلول‌درمانی و ژن‌درمانی به استراتژی‌های کنترل فرایند گسترده‌ای نیاز دارند که تنوع ذاتی این فرآورده‌های درمانی زنده را در نظر بگیرد. ابزارهای نظارت آنلاین گسترده و در عین حال یکپارچه فرایند برای شناسایی و انطباق تغییرات فرایند ضروری به نظر می‌رسد. نظارت بهتر بر فرایند می‌تواند توسعه آن را تسریع کند و کارایی تولید را بهبود بخشد.

رویکردهای اتوماسیون می‌توانند به کلاس‌ها و نسل‌های مختلفی تقسیم شوند: اتوماسیون یک مرحله به تنهایی، ادغام چندین مرحله در یک ماشین (نسل اول) یا کاملاً خودکار (نسل دوم). در اینجا لازم به ذکر است که اصطلاح «کاملاً خودکار» به پلتفرم یا فرآیندی اطلاق می‌شود که جدا از حذف اپراتورهای دستی برای کشت سلول‌ها، نیاز به انتقال دستی مواد از یک واحد به واحد دیگر را نیز برطرف می‌کند. سیستم‌های اتومات نسل اول برای حل معضل عدم یکنواختی ناشی از انتقال دستی مواد توسعه یافتند. این نسل از ابزارهای اتوماسیون از بازوهای رباتیک و ربات‌های پیپتور برای افزایش دقت، تکرارپذیری و پیوستگی فرایندهایی همانند کشت سلول استفاده می‌کنند. در عین حال امکان تولید و پردازش حجم‌های زیاد از محصول را از طریق یک فرایند ساده‌تر و زیرساخت کوچک‌تر فراهم می‌کنند. Compact Select™ (Sartorius) یکی از این سیستم‌ها است که از انکوباتور، بازوی رباتیک و پمپ‌های پرپستالتیک برای انجام مراحل مختلف کشت سلولی استفاده می‌کند. سیستم Cellmate (Sartorius) نمونه دیگری است که بر اساس همان اصل عمل می‌کند و اجازه می‌دهد تا سلول‌ها در فلاسک‌های غلطان و فلاسک‌های T را بدون تغییر فرایند تا حجم بیشتری گسترش داد. این سیستم توسط ReNeuron برای تولید فرآورده‌ی درمانی CTX مبتنی بر سلول‌های بنیادی در بچه‌هایی با مقیاس بالا برای درمان سکتة مغزی استفاده شده‌است. Avigen شرکت دیگری است که پلتفرم Cellmate را برای تولید محصول ژن‌درمانی ناقل ویروسی مرتبط با آدنو برای آزمایشات بالینی انتخاب کرد. اگرچه پلت‌فرم‌هایی از این دست برای اتوماسیون فرایندهای تولید مبتنی بر پلیت با توان عملیاتی بالا مناسب هستند اما کاربرد محدودی برای تولید فرآورده‌های سلول‌درمانی و ژن‌درمانی دارند. در نتیجه پلت‌فرم‌هایی همچون Ambr15 و Ambr250 توسط شرکت Sartorius توسعه یافتند که توسعه‌ی فرایند تولید را از طریق امکان کشت سلول با بازده بالا در بیوراکتورهای یکبار مصرف با استفاده از سیستم‌های رباتیک انتقال مایعات امکان‌پذیر ساختند. این پلتفرم‌ها برای کاهش مقیاس مطالعات و توسعه فرایند بسیار مفید هستند. اگرچه این ابزارهای اتوماسیون مزایای متعددی دارند و خطاهای انسانی را تا حد زیادی کاهش می‌دهند اما استفاده از آن‌ها برای تولید در مقیاس بالا توسط عوامل مختلفی محدود می‌شود. به طور کلی، بیشتر این ربات‌های جایجایی مایعات گران هستند و به هزینه‌های بالای سرویس و نگهداری نیاز دارند. علاوه بر این، آنها فاقد انعطاف‌پذیری هستند و برای انجام گردش کار به تجهیزات اضافی (مانند سانتریفیوژ، انکوباتور و غیره) متکی هستند. آنها اغلب به مواد مصرفی خاص سازنده نیاز دارند و عملکرد آنها به شدت به مهارت‌های برنامه‌نویسی اپراتور بستگی دارد.

ابزارهای اتوماسیون نسل دوم بر خلاف ابزارهای اتوماسیون نسل اول علاوه بر اینکه امکان کنترل دستی را کاهش می‌دهند اتوماسیون کامل یک چرخه از فرایندها را نیز امکان‌پذیر می‌سازند. این پلت‌فرم‌ها در یک طرف بافت فرد اهدا کننده را دریافت می‌کنند و در سمت دیگر فرآورده‌ی نهایی آماده‌ی مصرف را تحویل می‌دهند. این ابزارها امکان اعتبارسنجی و نظارت مستمر بر فرآیند را فراهم می‌کنند و می‌توانند موجب شناخت بهتر فرآیند و بهینه‌سازی سریع‌تر آن شوند. این پلت‌فرم‌ها سیستم‌های کاملاً بسته‌ای هستند بنابراین تماس انسان با مواد اولیه یا فرآورده‌ی سلولی را در طول فرآیند تولید کاهش می‌دهند، ریسک‌های فرآیند تولید را با حذف آلودگی‌ها و خطای نیروی انسانی به حداقل می‌رساند و به علت ضرورت استفاده از اتاق‌های تمییز با کلاس ایمنی بالا هزینه‌ی کلی تولید را کاهش می‌دهند. از طرفی این پلت‌فرم‌ها کاملاً یکپارچه و در عین حال ماژولار هستند در نتیجه یک سیستم انعطاف‌پذیر را ایجاد می‌کنند که ابزار کلیدی برای شتاب دهی به فرایند پیشرفت و تحول حوزه ژن‌درمانی خواهند بود. یک نمونه از این پلت‌فرم‌ها سیستم CliniMACS Prodigy ساخت شرکت Miltenyi Biotech است. این سیستم به صورت تجاری در دسترس است. از این سیستم برای تولید فرآورده‌های سلول‌درمانی اتولوگ و ژن‌درمانی استفاده می‌شود. این پلت‌فرم فعال‌سازی سلول‌ها، ترانسداکشن، تکثیر و برداشت نهایی آن‌ها را از طریق یک سیستم یکپارچه فراهم می‌آورد. پلت‌فرم CliniMACS Prodigy مجهز به کیسه‌های نمونه برداری IPC/QC یکپارچه است که امکان نمونه برداری بدون باز کردن سیستم استریل را فراهم می‌کند. ماهیت ماژولار سیستم و قابلیت برنامه‌دهی منصف امکان بهینه‌سازی پروتکل‌ها را به این سیستم می‌دهد. بنابراین استفاده از آن برای انواع مختلف سلول‌ها از گسترش سلول‌های CAR-T، سلول‌های T ویژه ویروس، ماکروفاژها تا سلول‌های دندریتیک امکان‌پذیر است. به همین دلیل آژانس دارویی اروپا (EMA) این سیستم را برای فرآیند تولید تجاری فرآورده‌های درمانی واجد مجوز تایید کرده‌است.

Cocoon یکی دیگر از پلت‌فرم‌های تولید مبتنی بر دستگاه است که امکان تولید فرآورده‌های درمانی مبتنی بر سلول اتولوگ را فراهم می‌آورد. این پلت‌فرم یک سیستم کاملاً بسته اتومات متشکل از چندین واحد عملیاتی است که درون یک محفظه قرار گرفته‌است. از جمله قابلیت‌های این دستگاه می‌توان به کشت، گسترش، تغلیظ، شستشو و فرمولاسیون سلول اشاره کرد. سیستم بسته و خودکار دیگری که هم برای کشت سلولی چسبنده و هم برای کشت سوسپانسیون آزمایش شده است (Quantum™ (Terumo BCT) است. این پلت‌فرم در اصل یک بیوراکتور فیبر توخالی است که شامل کارتریج‌های یکبار مصرف است و سطحی معادل 2/1 متر مربع در هر کارتریج را فراهم می‌کند. سیستم Quantum با موفقیت برای کشت سلول‌های استرومایی مشتق از چربی (ASCs)، سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان (BMMSC) و سلول‌های بنیادی عصبی آزمایش شده است.

AUTOSTEM یک پلت‌فرم کاملاً خودکار دیگر است که امکان تولید و بانک کاملاً خودکار فرآورده‌های سلول‌درمانی



با رویکرد اهدا کننده تا مریض را فراهم می‌آورد. AUTOSTEM امکان جمع‌آوری بافت، جداسازی، گسترش سلولی، برداشت، تغلیظ و انجماد محصولات مبتنی بر سلول را فراهم می‌کند. این یک پلت فرم کاملاً بسته و آماده برای شرایط GMP است که از یک پیپتور، بازوهای رباتیک و فناوری اختصاصی در طراحی منحصر به فرد گیره‌ها تشکیل شده است که امکان تطبیق‌پذیری و انعطاف‌پذیری در جابجایی انواع ظروف کشت (مانند لوله‌ها، کرایویال‌ها) را برای مراحل مختلف فرآیند فراهم می‌کند. پلت فرم AUTOSTEM با سلول‌های بنیادی مزانشیمی/استرومایی انسانی آزمایش شده است، اما ماهیت مدولار و انعطاف‌پذیری آن امکان سازگاری با سایر انواع سلول‌های چسبنده و حتی سلول‌های سوسپانسیون را فراهم می‌کند، بنابراین کاربرد و تطبیق‌پذیری آن را گسترش می‌دهد.

بطور کلی اتوماسیون و تکنولوژی‌های توانمندساز همچون دیجیتال‌سازی، فناوری‌های آنالیز فرآیند و پردازش داده‌ها پتانسیل تغییر مسیر پیش‌روی ما برای توسعه و تولید محصولات ژن‌درمانی و سلول‌درمانی را دارند. پلتفرم‌های کاملاً خودکار جدید (نسل دوم) درک بهتری از تأثیری که فرآیندها ممکن است بر کیفیت سلول داشته باشند را ارائه می‌کنند، قابلیت تکرارپذیری را افزایش می‌دهند، انطباق با مقررات را تسهیل می‌کنند و هزینه‌های تولید را از طریق بهینه‌سازی فرآیندهای زیستی کاهش می‌دهند. با حذف کامل بخش‌هایی که نیاز به کار دست انسان دارند، ایمنی و کارایی محصولات مبتنی بر سلول افزایش می‌یابد. در درازمدت، اتوماسیون می‌تواند باعث کاهش هزینه‌ها شود و راه را برای کاربرد گسترده سلول‌ها و ژن‌درمانی‌ها به‌عنوان درمان‌های گزینه اول هموار کند و در عین حال دسترسی بهتری را برای بیماران فراهم کند. نسل بعدی سیستم‌های اتومات تولید فرآورده‌های سلول‌درمانی و ژن‌درمانی می‌تواند از مزایای هوش مصنوعی و ماشین‌لرنینگ بهره‌مند شوند. این ابزارها می‌توانند برای بهینه‌سازی فرآیند بسیار مفید باشند و چالش‌های تحمیل‌شده توسط تنوع بیولوژیکی را با آشکار کردن الگوها و همبستگی‌های بین ویژگی‌های بیولوژیکی خاص و نتایج فرآیند به حداقل برسانند.

### **امکان‌پذیری و توسعه دهندگی ظرفیت فعلی ایران:**

در کشور ما پژوهش‌های ژن‌درمانی سابقه‌ی طولانی دارند. لذا رسوب دانش قابل ملاحظه و پژوهشگران توانمندی در این حوزه در کشور وجود دارد. با این وجود تولید صنعتی فرآورده‌های ژن‌درمانی صورت نپذیرفته است. اخیراً گروه‌های پژوهشی و شرکت‌های دانش‌بنیان متعددی به حوزه‌ی توسعه‌ی فرآورده‌های ژن‌درمانی مبتنی بر سلول مهندسی ژنتیک شده ورود کرده‌اند. با توجه به افزایش روز افزون فرآورده‌های ژن‌درمانی و سلول‌درمانی در حال توسعه و متعاقباً افزایش تعداد فرآورده‌هایی که موفق به اخذ تاییدیه از نهادهای نظارتی می‌شوند، نیاز مبرمی به توسعه‌ی ابزارهای «کاملاً خودکار» برای تولید صنعتی این فرآورده‌ها حس می‌شود. کارایی فرآیند،

هزینه‌ی تمام شده‌ی تولید و الزامات نظارتی از جمله مسائل مهمی هستند که باید قبل از صنعتی‌سازی فرآورده‌های ژن و سلول‌درمانی مورد توجه قرار گیرند. اتوماسیون این پتانسیل را دارد که این مشکلات را مرتفع و راه را برای تولید انبوه و تجاری‌سازی این محصولات هموار نماید.

### واژگان کلیدی:

Automation, Bioreactors, Cell therapy, Gene therapy, Manufacturing

### بیان و تشریح پروژه:

با توجه به هزینه بر بودن ایجاد و نگهداری اتاق‌های تمیز با درجه تمیزی بالا برای تولید فرآورده‌های ژن‌درمانی، تولیدکنندگان اغلب با مشکل عدم دسترسی به فضای تولید استاندارد و دارای تاییدیه نهادهای نظارتی مواجه هستند. از سوی دیگر هزینه بالای نگهداری این فضاها در شرایط GMP و دشواری فعالیت در این فضاها کنترل شده شرکت‌های فعال در این حوزه را به سمت استفاده از سیستم‌های بسته برده است. بسیاری از نهادهای نظارتی شرایط سهل‌گیرانه‌تری برای تایید و درجه تمیزی اتاق‌های تمیزی که در آن از سیستم‌های بسته مانند انواع ایزولاتورها استفاده می‌شود، در نظر می‌گیرند. از سوی دیگر استفاده از این تجهیزات اجازه تولید نمونه‌های مختلف در یک زمان و یک اتاق را فراهم نموده این امر موجب افزایش ظرفیت و بازه تولید بویژه در محصولات اتولوگ می‌شود. به همین دلیل اخیراً بسیاری از مراکز تولیدکننده فرآورده‌های سلول و ژن‌درمانی به سمت استفاده از سیستم‌های بسته به ویژه انواع سفارشی شده برای این محصولات رفته‌اند. نمونه‌هایی از این تجهیزات عبارتند از: Cellana isolator، ValueCell COMBI، CC-IS cell culture isolator system، LITEK PHARMA ATMP isolator. تولید نمونه‌های مشابه این محصولات متناسب با نیاز شرکت‌های فعال در ایران یکی از اولویت‌های حمایتی این فراخوان است.

در مورد سیستم‌های «کاملاً خودکار» تولید فرآورده‌های ژن‌درمانی و سلول‌درمانی مطلوب است انتخاب مبتنی بر نیاز حال یا آتی شرکت‌های دانش بنیان فعال در حوزه‌ی ژن‌درمانی و سلول‌درمانی باشد. لذا نیاز سنجی بازار ایران برای دستگاه باید در پروپوزال تشریح گردد. توسعه‌ی ابزارهای اتومات ژن‌درمانی یا سلول‌درمانی مبتنی بر سلول‌های مهندسی ژنتیک شده نیازمند تشکیل تیم پژوهشی بین‌رشته‌ای متشکل از دانشمندان مسلط در حوزه‌های مختلف پژوهشی است. در این پروژه تیم تحقیقاتی نخست باید یکی از ابزارهای اتومات نسل دو «کاملاً خودکار» که موفق به اخذ تاییدیه از نهادهای نظارتی معتبر بین‌المللی شده را انتخاب و طراحی زیرسیستم‌های مختلف آن را انجام دهند. در مرحله‌ی بعد نیاز است ماژول‌های مختلف دستگاه به ترتیب

اهمیت تولید و عملکرد آن‌ها مورد ارزیابی و بهینه‌سازی قرار گیرد. نهایتاً مونتاژ دستگاه کاملاً اتومات باید صورت پذیرد سپس عملکرد و تکرارپذیری فرآیند تولید ارزیابی شود. لذا تشریح موارد زیر در پروپوزال الزامی است:

- ۱) دستگاه هدف تولید از چه دستگاهی الگوبرداری شده است؟
- ۲) دستگاه الگو تاکنون از چه نهادهای نظارتی و برای چه کاربردهایی مجوز دریافت کرده است؟
- ۳) فناوری‌های مورد استفاده در دستگاه تشریح شود.
- ۴) قابلیت‌های تجهیز چیست؟ آیا امکان تولید فرآورده ژن‌درمانی با شرایط GMP را دارد؟
- ۵) برآورد هزینه‌ی تمام شده‌ی هر دستگاه برای تولید نیمه‌صنعتی چقدر است؟
- ۶) برای تولید زیر سیستم‌ها نیاز به واردات چه تجهیزاتی از چه شرکت‌هایی است؟ آیا امکان واردات این تجهیزات وجود دارد؟
- ۷) برآورد شما از بازار داخلی و بین‌المللی محصول چیست؟
- ۸) رزومه‌ی کاملاً مرتبط گروه تحقیقاتی.

همچنین در صورتی که گروه‌های تحقیقاتی تولید کیت‌های مصرفی دستگاه‌های اتوماسیون ژن‌درمانی و سلول‌درمانی مبتنی بر سلول‌های مهندسی ژنتیک شده‌ای را که قبلاً وارد ایران شده و کشور در تامین آن‌ها با محدودیت رو به رو است، هدف‌گذاری نماید امکان حمایت از آن‌ها تا سقف حمایت فرخوان وجود دارد. تشریح موارد زیر در پروپوزال الزامی است:

- ۱) تعداد دستگاه‌های موجود در ایران (با ذکر فرد حقیقی یا حقوقی کاربر دستگاه).
- ۲) میزان مصرف سالانه کیت و برآورد هزینه‌های ناشی از خرید آن.
- ۳) سازگاری کیت برای استفاده در سایر دستگاه‌های مشابه موجود در کشور.
- ۴) تکنولوژی‌های مورد استفاده برای تولید کیت.
- ۵) ارزیابی هزینه‌ی تمام شده‌ی تولید نیمه‌صنعتی محصول.
- ۶) ارزیابی بازار داخلی یا خارجی محصول.
- ۷) رزومه‌ی کاملاً مرتبط تیم تحقیقاتی.