|  |
| --- |
| **عنوان پروژه:**  **طراحی و توسعه فرایندهای اتوماسیون و دستگاهی تولید محصولات ژن درمانی (دستگاه و کیت)** |
| **مقیاس پروژه (پژوهشی، شبیه‌ سازی، امکان‌سنجی، آزمایشگاهی، پایلوت، صنعتی، زیرساختی):**  شبیه­سازی، آزمایشگاهی، پایلوت، صنعتی و زیرساختی | |
| **خروجی‌های پروژه:**  تولید نمونه­ی شبیه­سازی شده از تجهیزات اتومات تولید فرآورده­های سلول­درمانی و ژن­درمانی.  تولید تجهیزات فراوری 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 کیت­های مصرفی دستگاه­های تولید فرآورده­های سلول­درمانی و ژن­درمانی موجود در کشور.  ارائه پرونده فنی قابل ثبت و ارزیابی در اداره کل تجهیزات پزشکی برای دستگاه‌ها. | |
| **اهمیت و آینده حوزه در دنیا:**  اگرچه دانشمندان پتانسیل نامحدودی برای رویکردهای نوین ژن­درمانی و سلول­درمانی فرآورده­های پزشکی نسل جدید متصور هستند، اما این رویکردهای نوین با چالش­های متعددی از جمله تولید تکرارپذیر و مقرون به صرفه از نظر اقتصادی رو به رو می‌‌باشند. برای کسب مجوز و تولید صنعتی این فرآورده­های درمانی پیشرفته دو نیاز اساسی وجود دارد: 1) اثبات ایمنی و اثربخشی فرآورده­ی برای درمان بیماری هدف، 2) قابلیت تولید در مقیاس بالا در عین حفظ پیوستگی کیفی فرآورده­ی درمانی. اتوماسیون این پتانسیل را دارد که بسیاری از چالش­های موجود را بر طرف و در عین حال کسب تاییدیه­های تجاری و الزامات نظارتی را تسهیل کند.  فرآیندهای موجود ساخت فرآورده­های سلول­درمانی و ژن­درمانی عمدتا دستی و در سیستم­های کشت مسطح انجام می­شوند. این فرآیندهای تولیدی بسیار پر زحمت هستند، افزایش مقیاس در تولید با این روش­ها دشوار و شدیدا وابسته به تجربه­ی اپراتور است. علاوه بر این به علت پیچیدگی بالای این محصولات توجه به هرگونه تغییر جزئی در فرایند تولید اهمیت بالایی در حفظ کارایی محصول دارد. در نتیجه این نوع فرآیند تولید مستعد خطای انسانی است که می­تواند منجر به افزایش تنوع در بین بچ­های مختلف تولید، افزایش هزینه­ی تولید، افزایش خطر آلودگی و حتی از دست رفتن یک بچ تولید شود. برای غلبه بر این مشکلات فرآیند تولید باید به اندازه­ی کافی ساده باشد تا امکان تکرارپذیری فراهم آید و هزینه­های ناشی از نیروی کار را به حداقل برساند.  نکته­ی دیگر در تولید این محصولات توجه به قوانین نظارتی دقیق است. انطباق کامل با شرایط GMP در حوزه­ی سلول­درمانی و ژن­درمانی در حال حاضر بدلیل مشکلات مربوط به یافتن منابع اولیه سازگار چالش برانگیز است. این چالش­ها زمانی تشدید می­شود که تنوع­پذیری ذاتی ناشی از تولید محصولات اختصاصی بیمار (اتولوگ) را در نظر بگیریم زیرا در این حالت منبع اولیه سلول­ها 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 فرآیند ضروری به نظر می­رسد. نظارت بهتر بر فرآیند 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 فرآیندهایی همانند کشت سلول استفاده می­کنند. در عین حال امکان تولید و پردازش حجم‌های زیاد از محصول را از طریق یک فرآیند ساده­تر و زیرساخت کوچک‌تر فراهم می‌کنند. Compact SelecT™ (Sartorius) یکی از این سیستم‌ها است که از انکوباتور، بازوی روباتیک و پمپ‌های پریستالتیک 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 فرآیند تا حجم بیشتری گسترش داد. این سیستم توسط ReNeuron برای تولید فرآورده­ی درمانی CTX مبتنی بر سلول‌های بنیادی در بچ­هایی با مقیاس بالا برای درمان سکته مغزی استفاده شده­است. Avigen شرکت دیگری است که پلتفرم Cellmate را برای تولید محصول ژن درمانی ناقل ویروسی مرتبط با آدنو برای آزمایشات بالینی انتخاب کرد. اگرچه پلت­فرم­هایی از این دست برای اتوماسیون فرآیندهای 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 فرآیند 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 جابجایی 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 کاملا 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 کاملا 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 می­آورند. 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 منعطف 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 کاملا 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 پلت فرم در اصل یک بیوراکتور فیبر توخالی است که شامل کارتریج­های یکبار مصرف است و سطحی معادل 1/2 متر مربع در هر کارتریج را فراهم می­کند. سیستم Quantum با موفقیت برای کشت سلول­های استرومایی مشتق از چربی (ASCs)، سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان (BMMSC) و سلول های بنیادی عصبی آزمایش شده است.  AUTOSTEM یک پلت­فرم کاملا خودکار دیگر است که امکان تولید و بانک کاملا 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 پلت­فرم کاملا بسته و آماده برای شرایط GMP است که از یک پیپتور، بازوهای روباتیک و فناوری اختصاصی در طراحی منحصر به فرد گیره­ها تشکیل شده است که امکان تطبیق­پذیری و انعطاف­پذیری در جابجایی انواع ظروف کشت (مانند لوله ها، کرایویال ها) را برای مراحل مختلف فرآیند فراهم می­کند. پلت فرم AUTOSTEM با سلول‌های بنیادی مزانشیمی/استرومایی انسانی آزمایش شد­ه­است، 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. | |
| **امکان پذیری 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 فراورده­های ژن­درمانی صورت نپذیرفته­است. اخیرا 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 متعاقبا 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 اتاق های تمیز با درجه تمیزی بالا برای تولید فراورده های 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 فضاهای کنترل شده شرکت های فعال در این حوزه را به سمت استفاده از سیستم های بسته برده است. بسیاری از نهادهای نظارتی شرایط سهل گیرانه تری برای تایید و درجه تمیزی اتاق های تمیزی که در آن از سیستم های بسته مانند انواع ایزولاتورها استفاده می شود، در نظر می گیرند. از سوی دیگر استفاده از این تجهیزات اجازه تولید نمونه های مختلف در یک زمان ویک اتاق را فراهم نموده این امرموجب افزایش ظرفیت و بازه تولید بویژه در محصولات اتولوگ می شود. به همین دلیل اخیرا بسیاری از مراکز تولیدکننده فراورده های سلول و ژن درمانی به سمت استفاده از سیستم های بسته به ویژه انواع سفارشی شده برای این محصولات رفته اند. نمونه هایی از این تجهیزات عبارتند ازCellana 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 ژن درمانی 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 بین رشته­ای متشکل از دانشمندان مسلط در حوزه­های مختلف پژوهشی است. در این پروژه تیم تحقیقاتی یا شرکت دانش بنیان، 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. نهایتا مونتاژ دستگاه کاملا اتومات باید صورت پذیرد سپس عملکرد و تکرارپذیری فرآیند تولید ارزیابی شود. لذا تشریح موارد زیر در پروپوزال الزامی است:   1. دستگاه هدف تولید از چه دستگاهی الگوبرداری شده­است؟ 2. دستگاه الگو تاکنون از چه نهادهای نظارتی و برای چه کاربردهایی مجوز دریافت کرده­است؟ 3. فناوری­های مورد استفاده در دستگاه تشریح شود. 4. قابلیت­های تجهیز چیست؟ آیا امکان تولید فرآورده ژن­درمانی با شرایط GMP را دارد؟ 5. برآورد هزینه­ی تمام شده­ی هر دستگاه برای تولید نیمه­صنعتی چقدر است؟ 6. برای تولید زیر سیستم­ها نیاز به واردات چه تجهیزاتی از چه شرکت­هایی است؟ آیا امکان واردات این تجهیزات وجود دارد؟ 7. برآورد شما از بازار داخلی و بین­المللی محصول چیست؟ 8. رزومه­ی کاملا مرتبط گروه تحقیقاتی و شرکت هایدانش بنیان   همچنین در صورتی که گروه­های تحقیقاتی یا شرکت های دانش بنیان، تولید کیت­های مصرفی دستگاه­های اتوماسیون ژن­درمانی و سلول­درمانی مبتنی بر سلول­های مهندسی ژنتیک شده­ای را که قبلا 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:   1. تعداد دستگاه­های موجود در ایران (با ذکر فرد حقیقی یا حقوقی کاربر دستگاه). 2. میزان مصرف سالیانه کیت و برآورد هزینه­های ناشی از خرید آن. 3. سازگاری کیت برای استفاده در سایر دستگاه­های مشابه موجود در کشور. 4. تکنولوژی­های مورد استفاده برای تولید کیت. 5. ارزیابی هزینه­ی تمام شده­ی تولید نیمه صنعتی محصول. 6. ارزیابی بازار داخلی یا خارجی محصول. 7. رزومه­ی کاملا مرتبط تیم تحقیقاتی و شرکت های دانش بنیان. | |