

mRNA-Arzneimittel für mehr Menschen verfügbar machen

Innovative Therapeutika und Impfstoffe auf mRNA-Basis gelten als Hoffnungsträger gegen Krebs, Erbkrankheiten oder Infektionen. Doch ihre Entwicklung und Herstellung ist aufwendig, langsam und kaum skalierbar. Sieben Fraunhofer-Institute haben beschlossen, das zu ändern. So entstand im Projekt RNAuto eine automatisierte, digital gesteuerte Produktionsanlage, die schnell, flexibel und kosteneffizient arbeitet.

Die medizinische Forschung hat bei mRNA-basierten Arzneimitteln große Fortschritte erzielt. RNA ist die englische Abkürzung für Ribonukleinsäure, das »m« steht für Messenger. Diese Wirkstoffe sind in der Lage, den Bauplan eines Proteins, d. h. seine genetischen Informationen, in Zellen zu transportieren. Die Medizin nutzt sie für Impfstoffe, Gen- und Zelltherapeutika – hochwirksame Arzneimittel gegen Infektions- und Erbkrankheiten und gegen Krebs.

Allerdings kann das Herstellungstempo mit dem steigenden Bedarf nicht mithalten. Zudem ist die Produktion der innovativen Wirkstoffe aufwendig, denn sie erfordert immer wieder manuelle Kontrollen und Zwischenschritte.

Fraunhofer-Forschende haben nun im Projekt RNAuto eine Lösung entwickelt, bei der die Herstellung in einer modular aufgebauten Anlage automatisiert und digital gesteuert ablaufen kann. Die Qualitätskontrolle ist in die Anlage integriert und erfolgt während der laufenden Produktion. Damit erfolgt die Herstellung der mRNA-basierten Therapeutika um ein Vielfaches schneller als bei herkömmlichen Verfahren. Gleichzeitig wird die Produktion größerer Mengen in einem Durchgang möglich.

Insgesamt sieben Fraunhofer-Institute haben in RNAuto zusammengearbeitet. Die Projektleitung lag bei Prof. Ulrike Köhl, Expertin für Immunonkologie und Institutsleiterin des Fraunhofer-Instituts für Zelltherapie und Immunologie IZI in Leipzig. Die Forschendenteams am Fraunhofer IZI verfügen durch mehrere Vorprojekte über langjährige Erfahrung im molekularbiologischen Design und der Entwicklung von Bioprozessen für neuartige Arzneimittel. »So entstand im Projekt u. a. ein hochqualitativer Prozess zur mRNA-Entwicklung für Zell- und Gentherapeutika«, erklärt Molekularbiologin Dr. Sandy Tretbar.

Schützende Nanokapseln für mRNA-Wirkstoffe

Die mRNA-basierten Wirkstoffe sind empfindlich und zerfallen schnell; daher werden sie mit einer schützenden Lipidkapsel umschlossen. Die Lipidnanopartikel weisen eine ähnliche Struktur wie Zellmembranen auf, können mit der Zelle fusionieren und den Wirkstoff freigeben.

In der Produktion werden die mRNA-Moleküle zunächst kontinuierlich und kontrolliert in einem Mikromischer mit Lipiden zu Lipidnanopartikeln formuliert und dann in einer Lösung stabilisiert, neutralisiert und filtriert. Das Endprodukt entsteht ohne Unterbrechungen oder Zwischenkontrollen neben der Produktionslinie in einem einzigen fließenden Prozess.

Jeder Komponente der Anlage ist ein Digitaler Zwilling zugeordnet. In diesem sind die technischen Attribute der Komponente hinterlegt. Während des Produktionsvorgangs sammelt der Digitale Zwilling Daten aus der integrierten Sensorik. Die wichtigsten Elemente dabei: Der Mikromischer als

Formulierungsmodul und die DLS-Analytik (dynamische Lichtstreuung), die Auskunft über Größe und Verteilung der Nanopartikel gibt und damit als sensorbasierte Qualitätskontrolle fungiert. Diese Technologiemodule wurden vom Fraunhofer-Institut für Mikrotechnik und Mikrosysteme IMM entwickelt und beigesteuert. Da die Qualitätskontrolle im Bio-prozess integriert ist, entfällt die Notwendigkeit, Proben manuell zu entnehmen, zu analysieren und dafür den Prozess zu unterbrechen.

»Sämtliche Prozessdaten werden systematisch erfasst und in einer strukturierten digitalen Dokumentation hinterlegt, wodurch eine fundierte Grundlage für die datengetriebene Optimierung nachfolgender Produktionszyklen geschaffen wird«, erklärt Rolf Hendrik van Lengen, Forscher am Fraunhofer-Institut für Experimentelles Software Engineering IESE. Niels König vom Fraunhofer-Institut für Produktionstechnologie IPT, wo der Prototyp der Anlage gefertigt wurde, ergänzt: »Der modulare Aufbau des Systems ermöglicht eine flexible Anpassung an neue Bioprozesse und unterschiedliche Wirkstoffvarianten.«

Kostengünstige Produktion

Im Projekt RNAuto haben die Fraunhofer-Forschenden den Fokus auf die Optimierung der Produkt- und Prozessqualität gelegt - und so den Weg freigemacht für eine schnelle, skalierbare und kosteneffiziente Produktion. Bei allen Fertigungsschritten wurden bereits die relevanten Standards gemäß Good Manufacturing Practice (GMP) mitgedacht, um Sicherheit und Qualität ohne Einschränkungen zu gewährleisten.

Die Technologieplattform RNAuto ist ideal für Arzneimittelentwickler und -hersteller, die Varianten eines Wirkstoffs im Bereich Gen- oder Zelltherapie oder einen modifizierten Impfstoff entwickeln und dafür Testreihen starten wollen. Industriekunden können hierfür maßgeschneiderte Bioprozesse und Produktionslösungen für eine zügige Entwicklung neuer mRNA-basierter Wirkstoffe angeboten werden.