

Pharma 4.0

Digitaler Zwilling als zentrales Element in der automatisierten Produktion von mRNA-Medikamenten

Die Automatisierung der Medikamentenproduktion, auch Pharma 4.0 genannt, bietet große Potenziale! Ein Anwendungsbeispiel: Auf mRNA (messenger-RNA) basierende Impfstoffe sowie Gen- und Zelltherapeutika eröffnen Medizinerinnen und Medizinern neue Möglichkeiten im Kampf gegen Krebs, Infektions- und Erbkrankheiten. Doch diese innovativen Medikamente sind teuer und aufwendig in der Herstellung. Darum ist es das Ziel des Fraunhofer-Leitprojekts RNAuto, mit Hilfe von automatisierten Produktionstechnologien mRNA-Substanzen sowie Medikamente für individualisierte Therapien künftig kostengünstiger in großen Mengen herzustellen und zu einem bezahlbaren Preis verfügbar zu machen.

Um möglichst vielen Patientinnen und Patienten maßgeschneiderte, personalisierte Therapien anbieten zu können, bedarf es vollständig digitalisierter, automatisierter Produktionsprozesse. Im Leitprojekt RNAuto bündeln seit Beginn 2022 sieben Fraunhofer-Institute ihre Kompetenzen aus den Bereichen Medizin, Biologie und Ingenieurwissenschaften, um mRNA-Impfstoffe sowie Gen- und Zelltherapeutika, die mRNA als Ausgangsstoff nutzen, automatisiert, schnell und kostengünstig in großen Mengen herstellen zu können.

Modulare Screening-Anlage zur Herstellung von mRNA-Wirkstoffen

Ein Schwerpunkt der Forschungsarbeiten liegt in der Entwicklung einer bis hin zum Industriemaßstab skalierbaren Screening-Anlage mit digitaler Prozesssteuerung und datengetriebener Online-Qualitätskontrolle, mit der sich mRNA in Nanotransporter aus Lipiden verkapseln lassen. Dabei strebt das Projektteam zunächst die mRNA-Wirkstoffproduktion im Labormaßstab bis 20 ml an. In Kooperation mit den Fraunhofer-Instituten für

Mikrosysteme und Mikrotechnik IMM, für Produktionstechnologie IPT und für Zelltherapie und Immunologie IZI koordiniert das Fraunhofer-Institut für Experimentelles Software Engineering IESE die Konzeption und den Aufbau der automatisierten, komponentenbasierten Screening-Anlage. Die Anlage mit einer Größe von 1,4 m x 0,8 m x 1,6 m besteht aus skalierbaren, flexiblen und herstellerunabhängigen Produktionsmodulen, die sich im Falle eines Defektes einfach austauschen lassen.

Einsatz von Digitalen Zwillingen in der Qualitätskontrolle und Prozesssteuerung

Zur Herstellung eines zuverlässigen mRNA-Medikaments muss eine gleichbleibende Produktqualität gewährleistet sein, die beispielsweise auch die Quantifizierung der Menge verkapselter mRNA in den Nanotransportern einbezieht. Das ungleichmäßige Verhältnis verkapselter mRNA im Anlauf des Mischprozesses und hohe Durchflussraten im Produktionsprozess stellen Herausforderungen für eine fortlaufende Qualitätskontrolle dar. Wegen resultierender Schwankungen

in den Viskositäten der Mischung, Brechungsindizes, Leitfähigkeiten, Temperaturen sowie pH-Werten und dem entsprechenden Einfluss auf die Produktqualität ist nicht nur eine Prozessoptimierung, sondern auch eine umfassende Qualitätskontrolle der Fraktionen entscheidend.

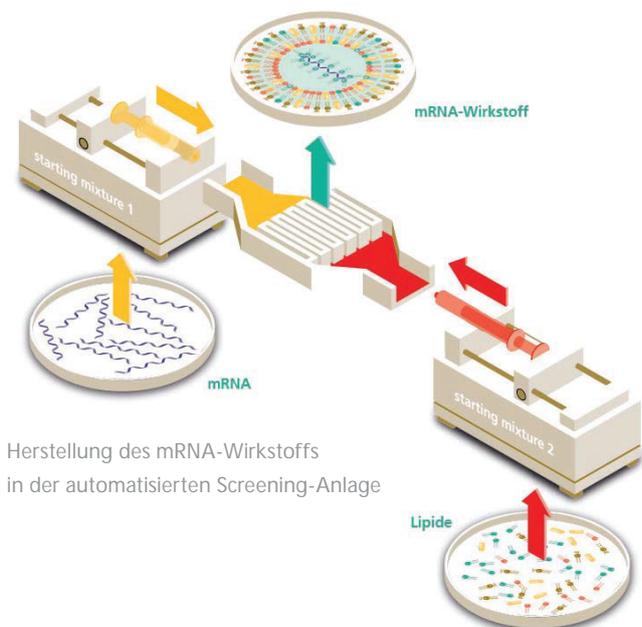
Die Qualitätssicherung sowie die Prozesssteuerung, sprich die Steuerung von Pumpe, Mischer und Co., werden vollständig digital abgebildet – über Digitale Zwillinge und KI-gestützte Software-Tools – ein Novum in der Herstellung von mRNA-Wirkstoffen. Hierfür nutzen die Forschenden ihre Erfahrungen aus der Industrie 4.0 und setzen Software, wie die Industrie-4.0-Middleware Eclipse BaSyx vom Fraunhofer IESE und die Prozesssteuerungssoftware COPE vom Fraunhofer IPT, ein. Die erforderlichen digitalen Informationen werden über eine dynamische Lichtstreuung (DLS) – eine Messtechnik zur Charakterisierung von Partikelgrößen in Emulsionen – an die Digitalen Zwillinge geliefert und dokumentiert. Weitere Daten werden über Temperatur- und Drucksensoren, Flusssensoren, Viskositätssensoren und pH-Sensoren erfasst. Dabei wird jede Komponente durch ihren eigenen Digitalen Zwilling repräsentiert.

Digitaler Zwilling ermöglicht Online-Analytik und digitale Dokumentation

Mit der Screening-Anlage können die Projektpartner die optimale Kombination von mRNA und Lipiden und den besten Verpackungsgrad ermitteln. Jeder einzelne Versuch mit veränderten Parametern lässt sich digital mit Hilfe des Digitalen Zwillinges der Produktqualität protokollieren. Etwaige Fehler, wie zu niedrige Temperaturen, werden auf diese Weise dokumentiert und die zugehörigen Informationen digital zur Verfügung gestellt.

In der letzten Ausbaustufe wird der Digitale Zwilling in der Lage sein, in einer solchen Situation entsprechende Korrekturmaßnahmen zu initiieren. Mit der integrierten Online-Analytik kann bereits während des Herstellungsprozesses die Qualität automatisiert gemessen und so die optimale Wirkstoffzusammensetzung bzw. die Produktionsparameter ermittelt werden. Die Anlage wird eine automatisierte, komponentenbasierte, flexible und validierbare Produktion ermöglichen und damit der Vision einer Pharma-4.0-Produktion Schritt für Schritt näherkommen. Das Team der Forschenden wird bei ihrer Fertigstellung in der Lage sein, innerhalb von wenigen Sekunden 20 ml mRNA-Wirkstoff qualitätsgesichert herzustellen.

Sobald die Anlage fertig aufgebaut ist, wird der mRNA-Wirkstoff im Projekt RNAuto zur Prophylaxe gegen die Viruserkrankung West-Nil-Fieber automatisiert hergestellt und am Fraunhofer IZI in Leipzig auf seine Wirksamkeit getestet. Ende 2025 soll sie am Fraunhofer IMM in Mainz fertig aufgebaut sein und auch Industriepartnern zur Verfügung gestellt werden.



Herstellung des mRNA-Wirkstoffs
in der automatisierten Screening-Anlage



Weitere Infos:

<https://www.iese.fraunhofer.de/de/referenz/rnauto.html>