

Pharma 4.0: Mit digitalen Zwillingen zur automatisierten mRNA-Therapieproduktion

Digitale Zwillinge in der mRNA-Therapieproduktion

J. B. Mathews, S. Mack, R.-P. Fischer, B. Nießing, R. H. Schmitt

ZUSAMMENFASSUNG Ausgehend von den steigenden Anforderungen an Flexibilität, Qualität und Skalierbarkeit wurde eine modulare Systemarchitektur zur automatisierten Herstellung von mRNA-basierten Therapeutika mithilfe digitaler Zwillinge im Sinne von Pharma 4.0 entworfen und implementiert. Die Steigerung von Transparenz, Interoperabilität und Nachvollziehbarkeit durch den digitalen Zwilling wurde durch zwei Anwendungsfälle (Gerätemanagement/Wartung und Prozessdokumentation/Optimierung) aufgezeigt.

Digital twins in mRNA therapy production

ABSTRACT In response to increasing demands for flexibility, quality, and scalability, a modular system architecture for the automated production of mRNA-based therapeutics was designed and implemented using digital twins in the context of Pharma 4.0. The increase in transparency, interoperability, and traceability achieved by digital twins was demonstrated on two use cases (device management/maintenance and process documentation/optimization).

STICHWÖRTER

Pharma 4.0, Digitaler Zwilling, mRNA-Therapieproduktion

1 Potenziale und Herausforderungen der Produktion von mRNA-Therapeutika

Dank erheblicher Fortschritte in der Wirkstoffforschung stehen heute hochwirksame, jedoch zunehmend komplexe Therapieoptionen für schnell emergierende Infektionskrankheiten sowie bislang schwer behandelbare Erkrankungen wie Krebs zur Verfügung [1, 2, 3]. Parallel dazu wachsen die technischen und ökonomischen Anforderungen an die zugehörigen Produktionsprozesse, da sowohl die Qualität als auch die Nachfrage nach innovativen Wirkstoffen und Arzneimitteln steigen [2–4]. Die Covid-19-Pandemie hat eindrücklich gezeigt, wie Produktionskapazitäten, Rohstoffversorgung und Logistik rasch zu Engpässen in der Gesundheitsversorgung führen können. Gleichzeitig demonstrierte der Erfolg von mRNA-Impfstoffen, wie innovative Wirkstoffplattformen in medizinischen Notlagen kurzfristig Abhilfe schaffen können [1].

Für die Zukunft ist es daher unerlässlich, Entwicklung und Scaleup neuer Wirk- und Impfstoffe flexibel zu gestalten, um sie unmittelbar in die Produktion zu überführen. Die schnelle und kosteneffiziente Fertigung neuartiger Medikamente ist außerdem eine zentrale Voraussetzung für die Umsetzung moderner Krebstherapiekonzepte [1]. Ein Meilenstein stellt hier die adoptive Immuntherapie mit lebenden Gen- und Zelltherapeutika dar. Deren Herstellung erfolgt aber bislang in hochkomplexen, überwiegend manuellen Verfahren, die zu limitierten Produktionsmengen und sehr hohen Therapiepreisen führen. Vor diesem Hintergrund bilden neuartige und skalierbare Herstellungsverfahren für innovative Wirkstoffe eine entscheidende Säule einer nachhaltigen Gesundheitsversorgung [5].

mRNA- (messenger RNA) basierte Medikamente adressieren einen neuartigen Wirkmechanismus. Sie nutzen als Wirkstoff Ribonukleinsäuremoleküle, welche den genetischen Bauplan für spezifische Proteine enthalten. Nach Applikation und zellulärer Aufnahme erfolgt die Translation der mRNA, wonach das kodierte Protein in der Zelle exprimiert und seine pharmakologische Wirkung entfaltet, etwa als Impfstoff oder als krebserkennendes Protein, wie es in der adoptiven Zelltherapie mit chimär-Antigenrezeptor(CAR)-modifizierten Immunzellen der Fall ist, **Bild 1**, [2, 5, 6]. Gegenüber konventionellen Impfstoffplattformen bieten mRNA-Therapeutika entscheidende Vorteile in Bezug auf Sicherheit und Produktionsaufwand [1].

Obwohl mit der Zulassung erster prophylaktischer mRNA-Impfstoffe ein wichtiger Meilenstein erreicht wurde, befinden sich zahlreiche weitere mRNA-Impfstoffe und -Therapeutika gegen Infektionskrankheiten sowie Krebs aktuell in klinischer Erprobung [7]. Dadurch werden mRNA-basierte Wirk- und Impfstoffe wirtschaftlich zunehmend relevanter. Der globale Markt für mRNA-Impfstoffe wird voraussichtlich von 6,0 Milliarden USD im Jahr 2025 auf 20,4 Milliarden USD bis 2032 wachsen, was im Prognosezeitraum einem CAGR (Compound Annual Growth Rate) von 19,1 % entspricht [8]. Die zugrunde liegende Technologie steht nach wie vor am Anfang und bislang kann die Entwicklung automatisierter sowie skalierbarer Produktionstechnologien mit dem rasanten biomedizinischen Fortschritt nicht Schritt halten.

Vor diesem Hintergrund ist die Etablierung neuer Herstellungsverfahren, die eine zügige, qualitativ verlässliche und wirtschaftliche Produktion von mRNA-basierten Wirkstoffen gewährleisten, eine zentrale Herausforderung für den Gesundheitssektor.

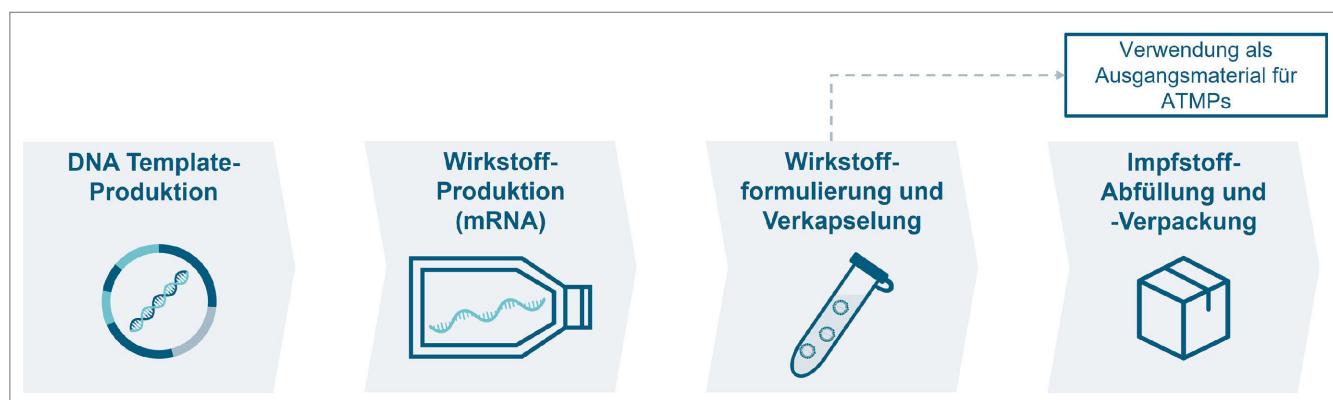


Bild 1 Prozess zur Herstellung von mRNA-basierten Impfstoffen [1]. Grafik: Fraunhofer IPT

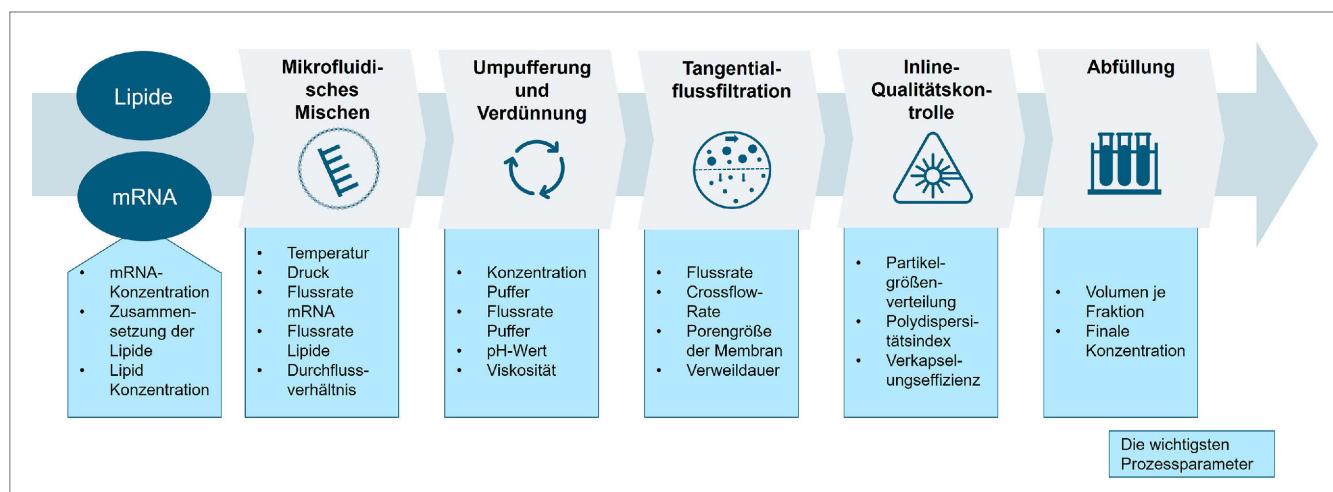


Bild 2 Formulierungsprozess zur Herstellung von mRNA-Therapeutika [14]. Grafik: Fraunhofer IPT

Wie in Bild 1 dargestellt, sind die wesentlich Prozessschritte zur Herstellung die DNA-Template-Herstellung, die Produktion der aktiven Wirksubstanz (zum Beispiel mRNA), die Formulierung des Wirkstoffs und das aseptische Abfüllen und Verpacken [1]. Prozessautomatisierung spielt hier eine Schlüsselrolle, da sie nicht nur die Produktqualität sichert, sondern durch Scale-up-Maßnahmen auch die Verfügbarkeit erhöht und zugleich die Produktionskosten senkt [9].

Die Formulierung von mRNA-Therapeutika stellt aufgrund der Vielzahl miteinander verknüpfter Prozessparameter, unterschiedlicher Materialeigenschaften und zahlreicher kritischer Qualitätsattribute eine besondere Herausforderung dar [10, 11]. Die wichtigsten Prozessschritte, Parameter und Attribute sind in Bild 2 dargestellt und werden im Folgenden erläutert.

Für eine kontinuierliche, skalierbare Herstellung werden Lipidmix und mRNA-Lösung in einem mikrofluidischen Mischer zusammengeführt [12, 13]. Beim mikrofluidischen Mischen werden die lipidhaltige Lösung (wie etwa Lipide in Ethanol) und die mRNA in wässriger Lösung oder Puffer als Eingangsströme in die Mischkammer geleitet. Durch die hohe Scher- und Diffusionswirkung auf mikrometrischer Skala kommt es zu einem schnellen und homogenen Durchmischen der beiden Phasen [12, 13]. Sobald Lipide und mRNA zusammentreffen, induzieren hydrophobe Wechselwirkungen und elektrostatische Anziehungskräfte eine spontane Selbstassemblierung. Dabei ordnen sich die amphiphilen Lipidmoleküle so um den geladenen mRNA-Strang an, dass in der Folge Lipid-Nanopartikel (LNPs) mit eingeschlosse-

ner mRNA entstehen [14]. Im Anschluss werden die mRNA-LNPs durch Zugabe von Puffer gepuffert und mit wässriger Phase in den gewünschten Endkonzentrationen verdünnt. Eine tangentielle Flussfiltration (TFF) dient der Entfernung von organischen Lösungsmitteln, der Aufkonzentrierung und dem Austauschen in isotone Puffer [14]. Abschließend erfolgt die Qualitätskontrolle, zum Beispiel mittels dynamischer Lichtstreuung zur Bestimmung der Partikelgröße sowie des Polydispersitätsindex und spezifischer Assays zur Ermittlung der Verkapselungseffizienz, gefolgt von Abfüllung und Verpackung des Arzneimittels [14].

2 Digitale Zwillinge in der pharmazeutischen Produktion

Für die Realisierung der automatisierten Herstellung von mRNA-Medikamenten mit gesicherter hoher Produktqualität sind technische Innovationen im Bereich Pharma 4.0 notwendig [15]. Dies umfasst vor allem die nahtlose Vernetzung aller eingesetzten Maschinen, Geräte und Sensoren, die Schaffung von Transparenz und Datenintegrität sowie den Einsatz von digitalen Zwillingen (DZ) zur Optimierung des gesamten Produktionsprozesses. Ein DZ bezeichnet eine virtuelle Abbildung oder Simulation eines physischen Objekts oder Prozesses, Bild 3, [16].

Der DZ besteht aus: i) einer physischen Komponente (wie etwa Maschinen, Geräte und Sensoren), ii) einer virtuellen Komponente (zum Beispiel einer Reihe von Computerroutinen) und iii) einer automatisierten Datenaustauschinfrastruktur zwischen

der physischen und der virtuellen Komponente [16]. Während des Betriebs empfängt die virtuelle Komponente Informationen aus dem physikalischen Prozess und kommuniziert auf Grundlage der gesammelten Daten und modellbasierter Algorithmen Entscheidungen an die physischen Komponenten. Die Etablierung des DZ im Pharmasektor wird derzeit durch den Echtzeit-Datenaustausch sowie Bedenken zu Datensicherheit und Vertraulichkeit erschwert [17].

DZ sind ein integraler Bestandteil moderner cyber-physischer Systeme (CPS). Sie sollen die Systemleistung verbessern, prädiktive Instandhaltung ermöglichen, regulatorische Anforderungen erfüllen und komplexe Produktionsumgebungen optimieren [18, 19]. Um diese Vorteile branchen- und unternehmensübergreifend zu realisieren, bedarf es standardisierter Datenstrukturen, semantischer Interoperabilität und konsistenter Integrationsprotokolle. Dazu gehören sowohl die Serialisierung von Datenformaten als auch die Definition von Schnittstellen, sodass unterschiedliche Systeme und Stakeholder Informationen in harmonisierter Form interpretieren und verarbeiten können. Diese Konformität stellt sicher, dass Partner entlang der pharmazeutischen Wertschöpfungskette Informationen über den digitalen Zwilling mühelos austauschen, interpretieren und alle Funktionalitäten verwenden können.

Ein wesentlicher Wegbereiter standardisierter DZ in der Fertigung ist die Verwaltungsschale (VWS; englisch: Asset Administration Shell). Die von der Plattform Industrie 4.0 und Industrial Digital Twin Association (IDTA) definierte VWS fungiert als digitale Repräsentation eines physischen oder logischen Assets und bildet das Herzstück des Reference Architecture Model Industrie 4.0 (RAMI 4.0) [20, 21]. Sie stellt ein modulares, erweiterbares Rahmenwerk bereit, um Daten, Metadaten, Verhaltensweisen, Funktionalitäten und Fähigkeiten von Assets abzubilden. Die VWS-Spezifikation unterstützt Anwendungsfälle vom Produktionsanlagenmodell bis zum digitalen Produktpass und ist ein grundlegendes Element der herstellerübergreifenden Interoperabilität [22, 23].

Die VWS bietet auch eine standardisierte HTTP-Schnittstelle und gewährleistet damit Kompatibilität zu bestehenden Internet-of-Things- (IoT) und Industrial-IoT- (IIoT) Systemen [21]. Innerhalb der VWS sind Informationen in Teilmodellen gegliedert, die jeweils einen spezifischen Aspekt des Assets repräsentieren, zum Beispiel einem statischen digitalen Typenschild (englisch: Nameplate) oder auch dynamischen Informationen wie Leistungskennzahlen, Lebenszyklusdaten oder Compliance-Status. Diese Teilmodelle sind semantisch gekapselt, um spezifische Use-Cases abzubilden und den Verwendern einen konkreten Nutzen zu bieten [21]. Im biopharmazeutischen Kontext steht die VWS in engem Zusammenhang mit der Pharma-4.0-Initiative der International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE) [24], welche digitale Reife und operative Exzellenz in regulierten Umgebungen vorantreibt. Der „ISPE Pharma 4.0 Baseline Guide“ nennt die VWS als mögliches Rahmenwerk, um konsistente Datenutzung zu erlauben, interoperable Manufacturing Execution Systeme (MES) und Enterprise Resource Planning (ERP)-Systeme zu unterstützen und die für Validierung, Rückverfolgbarkeit und Compliance erforderliche digitale Kontinuität sicherzustellen [24]. VWS-basierte DZ können beispielsweise die behördliche Berichterstattung vereinfachen, indem Chargendaten, Gerätekalibrierungen und Prozessabweichungen in semantisch reichhaltigen, austauschbaren Formaten strukturiert werden. Durch die

Definition Digitaler Zwilling



Ein digitaler Zwilling ist eine virtuelle Nachbildung oder Simulation eines physischen Objekts oder Prozesses.

Ein digitaler Zwilling setzt sich aus drei Komponenten zusammen:

1. *Physische Komponente*
2. *Virtuelle Komponente*
3. *Automatisierter Datenaustausch zwischen physischen und virtuellen Komponenten*

In der biopharmazeutischen Produktion besteht das Ziel eines digitalen Zwilling darin, einen automatisierten Echtzeitbetrieb zu ermöglichen.

Einbettung semantischer Standards in Produktionsanlagen unterstützt die VWS zudem die Modularisierung und Entkopplung von Fertigungssystemen, ein Kernprinzip von Smart Manufacturing in Industrie 4.0 und Pharma 4.0 [24].

3 Implementierung des DZ für die automatisierte mRNA-Therapieproduktion

DZ gewinnen zunehmend an Bedeutung, da sie eine konsistente, maschinenlesbare und systemübergreifende Abbildung von Prozessen, Produkten und Anlagen ermöglichen. Im Rahmen des Forschungsprojekts „RNAuto“ wurde die in **Bild 4** dargestellte Systemarchitektur entworfen und implementiert. Die Architektur ist ähnlich zu den Schichten der RAMI 4.0 aufgebaut und gliedert sich in drei Ebenen.

Die oberste Ebene umfasst die Geschäfts- und Steuerungsschicht und ist durch die Steuerungssoftware „Cope“ umgesetzt [25]. Cope stellt dem Nutzer eine graphische Oberfläche mit Dashboards zur Systemüberwachung, dem Materialmanagement und der aktuellen Auftragsplanung zur Verfügung. Zudem gibt es einen Drag-and-Drop Prozessorsteller, mit welchem die Funktionalitäten der einzelnen Assets zu Prozessketten verknüpft werden können. Über den Befehlsprozessor und das Informationssystem werden Befehle und Informationen mit den unteren Hardware- und Softwarekomponenten ausgetauscht. Auf der mittleren Ebene kommuniziert Cope über eine VWS-Middleware wie „Eclipse BaSyx“ mit den VWS [26]. BaSyx besteht aus zwei Kernkomponenten. Die Registry ermöglicht die Lokalisierung von VWS und Submodellen und der Server serialisiert und hostet diese im System. Die Middleware fungiert als Intermediär, indem sie Schnittstellen (zum Beispiel über „Rest“ und OPC UA) zu den digitalen Zwillingen bereitstellt und damit sowohl die Ansteuerung über direkte Adapter als auch sogenannte Cope-Agenten erlaubt. Letztere werden implementiert, um Informationen und Befehle über hardwarespezifische Protokolle (wie etwa RS232, RS485) an Geräte und Maschinen zu kommunizieren. Dadurch können Steuerungssysteme flexibel auf unterschiedliche Assets zugreifen, ohne dass eine direkte Kopplung an jede einzelne Datenquelle erforderlich ist, was den Implementierungsaufwand vereinfacht.

Im Forschungsprojekt RNAuto wurde eine prototypische Anlage entworfen und aufgebaut, welche die für die Herstellung

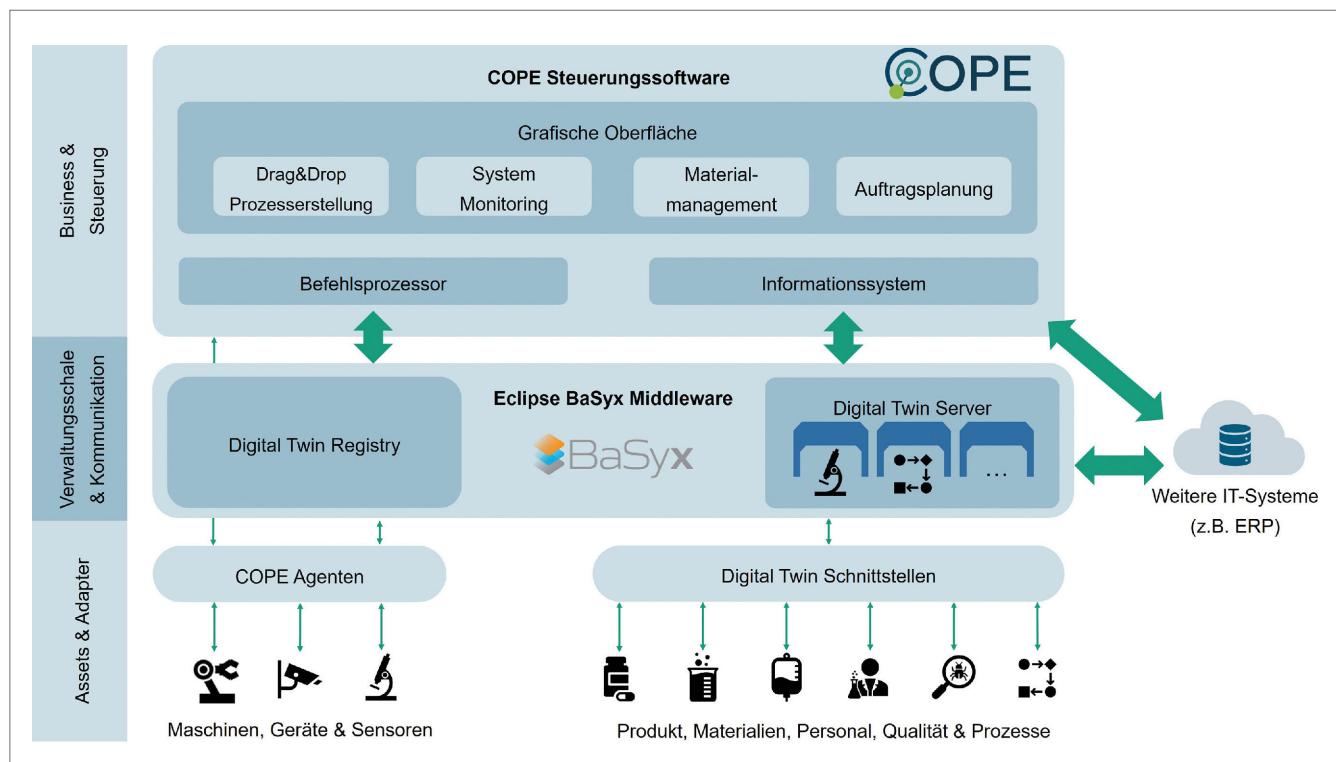


Bild 4 Implementierte Softwarearchitektur für die Nutzung von digitalen Zwillingen zur Herstellung von mRNA-Therapeutika [25, 26].
Grafik: Fraunhofer IPT & IESE

von mRNA-Therapeutika benötigten Prozessschritte des mikrofluidischen Mischens, Verdünnens, Umpufferns und der In-line-Qualitätskontrolle automatisiert. Der Prototyp ist in **Bild 5** dargestellt.

Aus zwei Stahlspritzen werden die Ausgangsmaterialien mit einer definierten Flussrate in den mikrofluidischen Mischer gepumpt und dort gemischt [27]. Zwei Massenflussssensoren messen die jeweiligen Flussraten, Temperaturen und Dichten der Flüsse. Anschließend werden die hergestellten LNPs durch einen zusätzlichen Pufferstrom verdünnt und umgepuffert. Abschließend bestimmt die DLS im Fluss die Partikelgrößenverteilung ehe das Material abgefüllt wird [28]. Für alle Geräte und Sensoren wurden dedizierte Cope-Agenten implementiert, die den Informationsaustausch mit den digitalen Zwillingen und die Steuerung durch Cope ermöglichen.

Der Prototyp wurde zur Validierung und Testung der vorgestellten Architektur und zwei Anwendungsfällen des Digitalen Zwilling zu Gerätemanagement, Zustandsüberwachung, Wartung und Dokumentation und Optimierung des Herstellungsprozess genutzt. Die Implementierung dieser wird im Folgenden vorgestellt.

3.1 Digitaler Zwilling: Gerätemanagement, Zustandsüberwachung und Wartung

Der DZ von Maschinen, Laborgeräten und Sensoren kann genutzt werden, um Gerätemanagement, Zustandsüberwachung und Wartung zu optimieren. In der Regel verfügen alle genannten Hardwarekomponenten über Eigenschaften, anhand derer sie zu Erkennungs-, Verwaltungs- und Wartungszwecken identifiziert werden können. Diese Eigenschaften werden üblicherweise unter dem Begriff Typenschild/Nameplate zusammengefasst. Dement-

sprechend wurde für jedes Hauptmodul des Prototyps eine VWS angelegt. Wie in **Bild 6** dargestellt, besteht jedes Hauptmodul (zum Beispiel Mixing Unit) aus mehreren Komponenten (zum Beispiel Spritzenpumpe, Massenstromsensoren und Mischer), welche durch eigene Submodelle modelliert werden. Jede dieser Komponenten kann selbst ein Nameplate-Submodell haben. Zu den zur Verfügung gestellten Informationen gehören unter anderem der Gerätename, Kennungen, Seriennummer, Hersteller, Hardware- und Softwareversionen sowie die Produkt-URI. Dies wurde durch ein Submodell zur Ermittlung des Standorts eines Geräts für Servicezwecke ergänzt.

Um Transparenz zu Gesundheitszustand, Leistung und möglicher erforderlicher Wartungsmaßnahmen zu schaffen, ist der (Betriebs-)Status eines Moduls oder einer Komponente relevant. Entsprechend wurden Submodelle zum Gerätestatus (zum Beispiel Aus, Betriebsbereit, Betrieb und Wartung) und der Betriebszeit implementiert. Ersteres ist mit dem aktuellen Betriebszustand der Komponente verknüpft und letzteres misst die Betriebszeit seit der Installation oder letzten Wartung.

3.2 Digitaler Zwilling: Dokumentation und Optimierung des Herstellungsprozess

Die Modellierung der Prozesse als DZ eröffnet die Möglichkeit, Abläufe nicht nur effizienter zu steuern, sondern sie auch mit externen Systemen zu überprüfen, zu validieren und zu dokumentieren. Besonders relevant wird dies in regulatorischen Kontexten: Prozesse können vor ihrer Ausführung virtuell geprüft und hinsichtlich Normkonformität oder rechtlicher Vorgaben analysiert werden. Damit wird die Einbindung von Compliance-Anforderungen in die Produktions- und Geschäftsprozesse deutlich erleichtert.

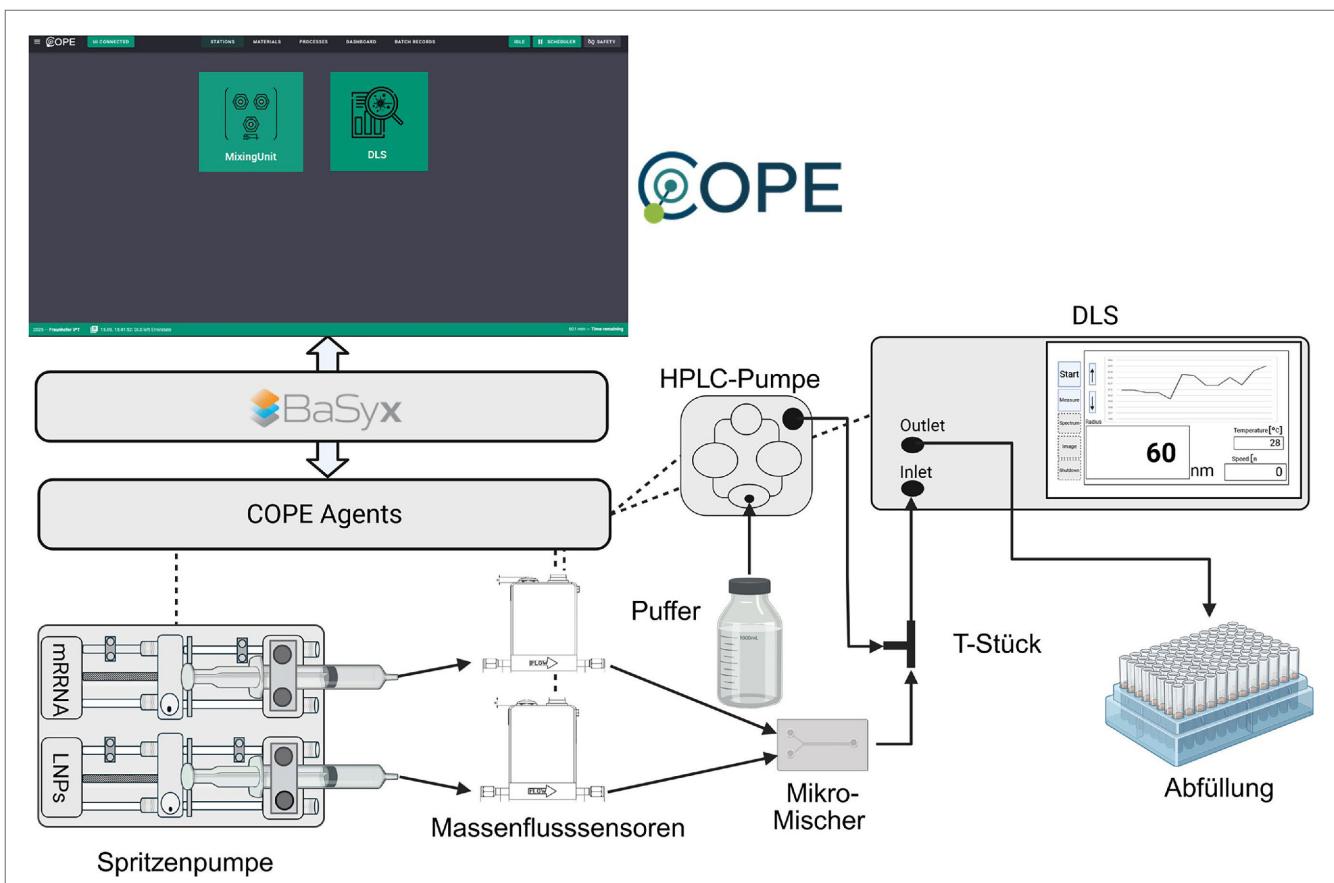


Bild 5 Prototypischer Aufbau der RNAuto-Plattform. Grafik: Fraunhofer IPT & IESE, hergestellt mit Biorender.com

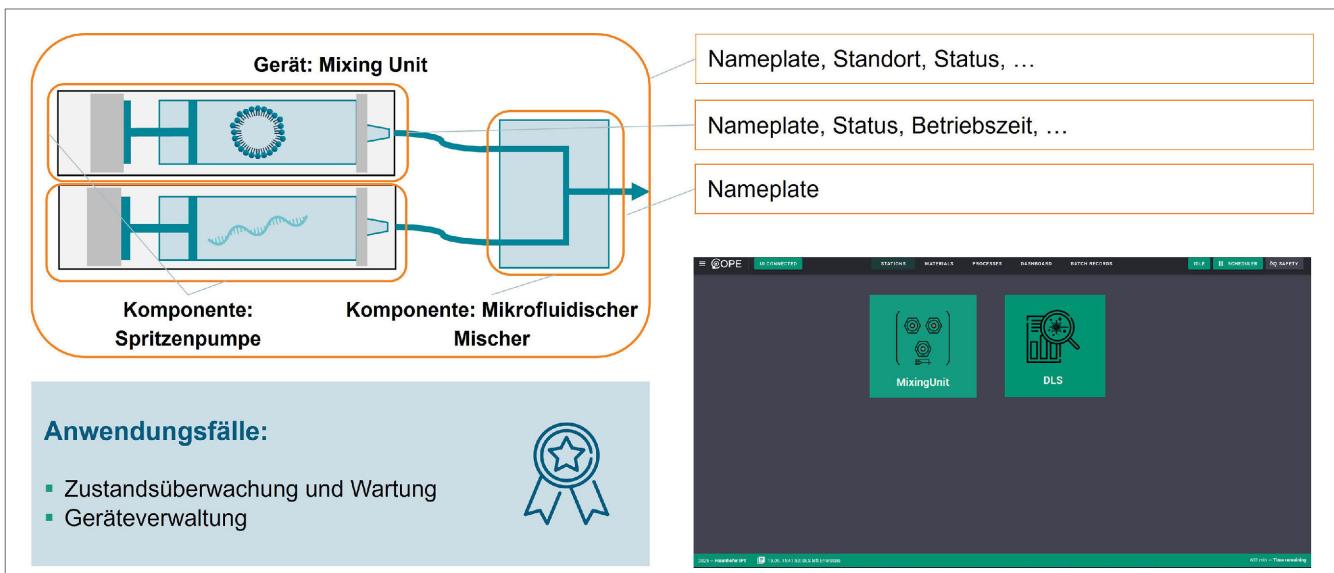


Bild 6 Im digitalen Zwilling werden Hauptmodulen aus mehreren Komponenten mit eigenen Submodellen modelliert (links oben). Die einzelnen Module werden in der Steuerungssoftware "Cope" dargestellt (rechts unten). Grafik: Fraunhofer IPT

Wie in **Bild 7** dargestellt, werden die Funktionen der Module und Komponenten in einem eigenen Submodell als Operationen modelliert.

Jede Operation (zum Beispiel Pumpen) hat Eingangsgrößen, die entsprechende Prozessparameter (wie etwa Flussrate, Druck, Gerätetestatus) die vor Start der Funktion gesetzt werden müssen. Die Operationen werden in Cope angezeigt und sind dort konfi-

gurier- und ausführbar. Alle im Steuerungssystem anfallenden Daten, zum Beispiel von Sensoren erfasste Zustände (etwa Flussrate, Dichte, Temperatur), werden während der Prozessdurchführung systematisch erfasst und in einem eigenen Submodell für Messwerte dokumentiert. Nach Durchlaufen einer Produktcharge können die gespeicherten Messwerte genutzt werden, um automatisch ein Chargenprotokoll zu generieren.

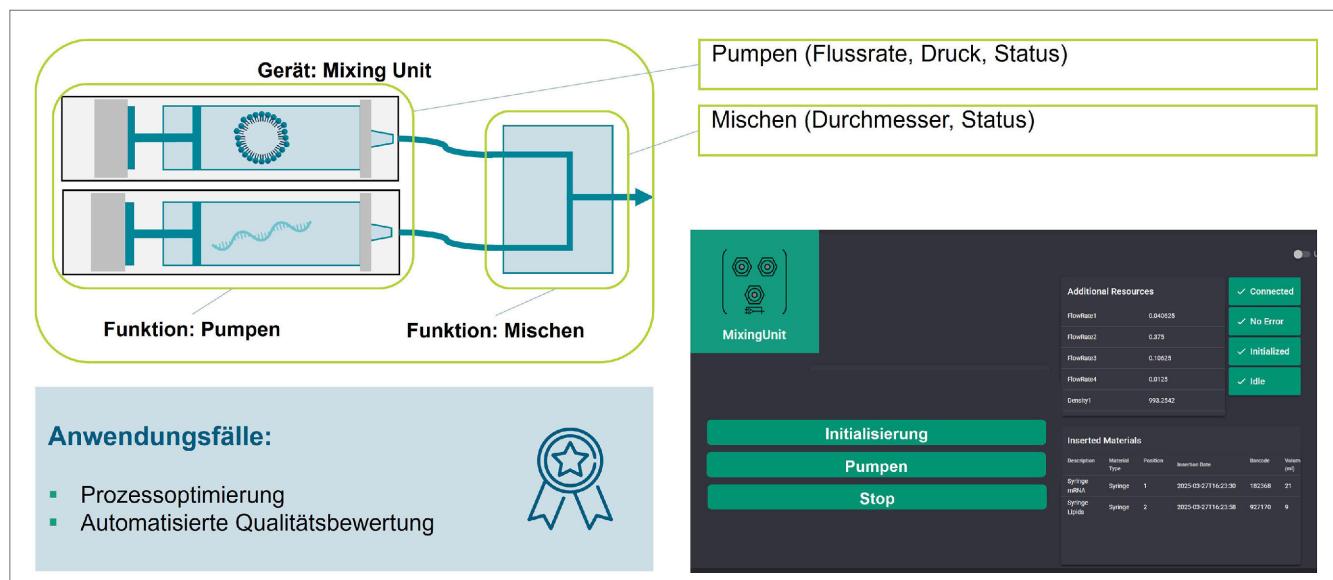


Bild 7 Im digitalen Zwilling werden die Funktionen der Hauptmodule als Operationen mit einstellbaren Prozessparametern modelliert (links oben). Die Funktionen der einzelnen Module werden in der Steuerungssoftware "Cope" als ausführbare Services repräsentiert (rechts unten). *Grafik: Fraunhofer IPT*

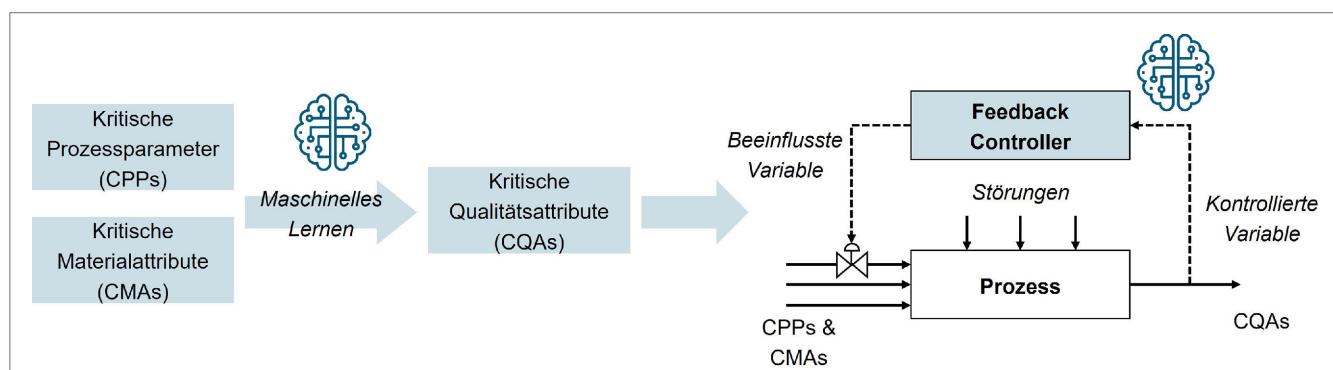


Bild 8 Quality by Design: Erweiterung des DZ, um den Qualitätsregelkreis in der pharmazeutischen Produktion zu schließen [17]. *Grafik: Fraunhofer IPT*

4 Zusammenfassung und Ausblick

mRNA-Therapeutika bieten großes Potenzial für die zukünftige Behandlung von Infektionskrankheiten sowie bislang schwer behandelbaren Erkrankungen wie Krebs. In Zukunft werden diese innovativen Wirkstoffe eine entscheidende Säule einer nachhaltigen Gesundheitsversorgung sein. Für die Realisierung der erforderlichen automatisierten Herstellung von mRNA-basierten Medikamenten mit gesicherter hoher Produktqualität sind technische Innovationen im Bereich Pharma 4.0 notwendig.

Dementsprechend wurde eine Softwarearchitektur für die Nutzung von digitalen Zwillingen bei der Herstellung von mRNA-Therapeutika entwickelt und mithilfe der Steuerungssoftware Cope und der VWS-Middleware Eclipse BaSyx implementiert. Außerdem wurden zwei Anwendungsfälle des digitalen Zwillinges zu Gerätemanagement, Zustandsüberwachung, Wartung und Dokumentation und Optimierung des Herstellungsprozess umgesetzt. Die Nutzung des DZ stärkt nicht nur die Transparenz und Interoperabilität entlang der gesamten Prozesskette, sondern ermöglicht auch eine durchgängige Analyse und Optimierung. So wird deutlich, dass DZ nicht nur ein technisches Hilfsmittel zur Prozesssteuerung sind, sondern eine zentrale Rolle im Zusammenspiel von Automatisierung, Qualitätssicherung und regulatorischer Nachvollziehbarkeit einnehmen.

Zur vollständigen Automatisierung und Skalierung des in Bild 2 dargestellten Formulierungsprozesses müssen weitere Prozessschritte (wie etwa die Tangentialflussfiltration, Abfüllung und weitere Sensorik) im Rahmen des Forschungsprojekts RNAuto integriert und mit einem DZ abgebildet werden. Im Sinne des „Quality by Design (QbD)-Rahmenwerks der pharmazeutischen Industrie ist ein Zukunftsschritt in der Produktion das Schließen des Qualitätsregelkreis [17]. Kernidee ist den DZ des Herstellungsprozesses zu nutzen, um die Zusammenhänge zwischen kritischen Prozessparametern, kritischen Materialattributen und kritischen Qualitätsattributen durch Regressionsmodelle des maschinellen Lernens abzubilden (vergleiche Bild 8). Diese werden anschließend zur Steuerung und Prozessvorhersage eingesetzt, um Herstellungsverfahren zu optimieren und robuster zu machen und so die Ziele von „Quality by Control“ zu erreichen [17].

FÖRDERHINWEIS

Das Fraunhofer-Leitprojekt „RNAuto“ wird durch die Fraunhofer-Gesellschaft finanziert.

DANKSAGUNG

Wir danken Cornelius Bausch und Regina Bleul vom Fraunhofer-Institut für Mikrotechnik und Mikrosysteme IMM herzlich für die Bereitstellung der Inline-DLS und des mikrofluidischen Mischers im Rahmen des Fraunhofer-Leitprojekts RNAuto, die einen wesentlichen Beitrag zum Gelingen dieser Veröffentlichung geleistet haben.

LITERATUR

- [1] Webb, C.; Ip, S.; Bathula, N. V. et al.: Current Status and Future Perspectives on mRNA Drug Manufacturing. *Molecular pharmaceutics* 19 (2022) 4, pp. 1047–1058
- [2] Hou, X.; Zaks, T.; Langer, R. et al.: Lipid nanoparticles for mRNA delivery. *Nature reviews. Materials* 6 (2021) 12, pp. 1078–1094
- [3] Chaudhary, N.; Weissman, D.; Whitehead, K. A.: mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation. *Nature reviews. Drug discovery* 20 (2021) 11, pp. 817–838
- [4] Vargason, A. M.; Anselmo, A. C.; Mitragotri, S.: The evolution of commercial drug delivery technologies. *Nature Biomedical Engineering* 5 (2021) 9, pp. 951–967
- [5] Blache, U.; Popp, G.; Dünkel, A. et al.: Potential solutions for manufacture of CAR T cells in cancer immunotherapy. *Nature communications* 13 (2022) 1, #5225
- [6] Hajj, K. A.; Whitehead, K. A.: Tools for translation: non-viral materials for therapeutic mRNA delivery. *Nature reviews. Materials* 2 (2017) 10
- [7] vfa. Die forschenden Pharma-Unternehmen: mRNA-Impfstoffe für Schutzimpfungen. Stand: 06.09.2025. Internet: www.vfa.de/mrnaschutzimpfungen. Zugriff am 17.11.2025
- [8] Fortune Business Insights: mRNA-Impfstoffe Marktgröße, Aktien- und Industrieanalyse nach Typ, nach Indikation, nach Distributionskanal und Regionalvorhersagungen, 2025–2032. Internet: www.fortunebusinessinsights.com/de/mrnaimpfstoffmarkt-113546. Zugriff am 17.11.2025
- [9] Schmidt, A.; Helgers, H.; Vetter, F. L. et al.: Process Automation and Control Strategy by Quality-by-Design in Total Continuous mRNA-Manufacturing Platforms. *Processes* 10 (2022) 9, #1783
- [10] Schmidt, A.; Helgers, H.; Vetter, F. L. et al.: Digital Twin of mRNA-Based SARS-CoV-19 Vaccine Manufacturing towards Autonomous Operation for Improvements in Speed, Scale, Robustness, Flexibility and Real-Time Release Testing. *Processes* 9 (2021) 5, #748
- [11] Mitchell, M. J.; Billingsley, M. M.; Haley, R. M. et al.: Engineering precision nanoparticles for drug delivery. *Nature reviews. Drug discovery* 20 (2021) 2, pp. 101–124
- [12] Roces, C. B.; Lou, G.; Jain, N. et al.: Manufacturing Considerations for the Development of Lipid Nanoparticles Using Microfluidics. *Pharmaceutics* 12 (2020) 11, doi.org/10.3390/pharmaceutics12111095
- [13] Ripoll, M.; Martin, E.; Enot, M. et al.: Optimal self-assembly of lipid nanoparticles (LNP) in a ring micromixer. *Scientific reports* 12 (2022) 1, #9483
- [14] McKenzie, R. E.; Minnelli, J. J.; Ganley, M. et al.: mRNA Synthesis and Encapsulation in Ionizable Lipid Nanoparticles. *Current protocols* 3 (2023) 9, 1–47, doi.org/10.1002/cpzi.1898
- [15] Hengelbrock, A.; Schmidt, A.; Helgers, H. et al.: Scalable mRNA Machine for Regulatory Approval of Variable Scale between 1000 Clinical Doses to 10 Million Manufacturing Scale Doses. *Processes* 11 (2023) 3, #745
- [16] Grieves, M.: Digital Twin: Manufacturing Excellence through Virtual Factory Replication. Whitepaper. Stand: 2015. Internet: www.researchgate.net/publication/275211047_Digital_Twin_Manufacturing_Excellence_through_Virtual_Factory_Replication. Zugriff am 17.11.2025
- [17] Destro, F.; Barolo, M.: A review on the modernization of pharmaceutical development and manufacturing – Trends, perspectives, and the role of mathematical modeling. *International journal of pharmaceutics* 620 (2022), #121715
- [18] Tao, F.; Cheng, J.; Qi, Q. et al.: Digital twin-driven product design, manufacturing and service with big data. *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology* 94 (2018) 9–12, pp. 3563–3576
- [19] Mansurali, A.; Praveen Kumar, T.; Ramakrishnan, S.: Digital Twins in Green Manufacturing: Enhancing Sustainability and Efficiency. In: Sharma, R.; Rana, G.; Agarwal, S. (Eds.): *Green innovations for industrial development and business sustainability. Models and implementation strategies*. Boca Raton, FL: CRC Press 2024, pp. 153–165
- [20] Hankel, M.; Rexroth, B.: Industrie 4.0: Das Referenzarchitekturmodell Industrie 4.0 (RAMI 4.0). Plattform Industrie 4.0. Internet: www.plattform-i40.de/IP/Redaktion/DE/Downloads/Publikation/zvei-faktenblatt-rami.pdf?__blob=publicationFile&v=4. Zugriff am 24.11.2025
- [21] Bader, S. R.; Maleshko, M.: The Semantic Asset Administration Shell. In: Acosta Deibe, M.; Cudré-Mauroux, P.; Maleshko, M. et al. (Eds.): *Semantic systems. The power of AI and knowledge graphs*: Proceedings of 15th International Conference, SEMANTiCS 2019, Karlsruhe, Germany, 2019, pp. 159–174
- [22] Perno, M.; Hvam, L.; Haug, A.: Implementation of digital twins in the process industry: A systematic literature review of enablers and barriers. *Computers in Industry* 134 (2022), #103558
- [23] Errandonea, I.; Beltrán, S.; Arrizabalaga, S.: Digital Twin for maintenance: A literature review. *Computers in Industry* 123 (2020), #103316
- [24] ISPE (ed.): ISPE Baseline® Guide: Volume 8 – Pharma 4.0™. Stand: 2023. Internet: guidance-docs.ispe.org/doi/book/10.1002/9781946964724. Zugriff am 24.11.2025.
- [25] Mathews, J.; Hort, S.: COPE. Empower your lab with COPE. Stand: 2024. Internet: cope-software.de/. Zugriff am 17.11.2025
- [26] Fraunhofer IESE: Eclipse BaSyx™. Internet: [basyx.org/](http://www.basyx.org/). Stand: 2025. Zugriff am 17.11.2025
- [27] Bleul, R.: Nanomedizin. Nanopartikelbasierte Plattform für Gesundheitslösungen der Zukunft. Stand: 2025. Internet: www.imm.fraunhofer.de/de/geschaeftsbereiche/geschaeftsbereich-chemie/nanomedizin.html. Zugriff am 17.11.2025
- [28] Höbel, P.: Inline/Online Dynamic Light Scattering. Internet: www.imm.fraunhofer.de/content/dam/imm/de/documents/PDFs-neu2018/E-und-C/IMM-Inline-Online_Dynamic_Light_Scattering.pdf. Zugriff am 17.11.2025

Prof. Robert H. Schmitt Dr.-Ing. Bastian Nießing 
bastian.nießing@ipt.fraunhofer.deJulius Mathews, M.Sc. Dipl.-Ing. Sebastian Mack 
Fraunhofer-Institut für Produktionstechnologie IPT
Steinbachstr. 17, 52074 Aachen
www.pte.fraunhofer.deRené-Pascal Fischer, M.Sc. Fraunhofer-Institut für
Experimentelles Software Engineering IESE
Fraunhofer-Platz 1, 67663 Kaiserslautern
www.iese.fraunhofer.deProf. Robert H. Schmitt
WZL | RWTH Aachen University
Campus-Boulevard 30, 52074 Aachen
www.wzl.rwth-aachen.de

LIZENZ



Dieser Fachaufsatz steht unter der Lizenz Creative Commons
Namensnennung 4.0 International (CC BY 4.0)