

Nye lægemiddelkandidater – fremstilling og formulering

1. Kort introduktion

Den overordnede ambition med Indsatsområdet er at etablere fremstillings -og formuleringsservices målrettet de nye klasser af komplekse lægemiddelkandidater, der i stigende grad udvikles af biotek -og farmavirksomheder.

2. Samfundsbehov

Behandling af en række komplekse og kroniske sygdomme gennemgår i disse år en revolutionerende udvikling takket være en accelererende innovation inden for lægemiddeludvikling, der har resulteret i en række nye typer lægemidler. Traditionelle lægemidler, f.eks. medicin baseret på småmolekyler og proteiner, herunder monoklonale antistoffer, er nu velkendte stofgrupper, som anvendes til behandling af en lang række sygdomme, mens de nyere behandlingsmodaliteter omfatter gen- og celleterapi, RNA-lægemidler og komplekse biologiske lægemidler, såsom multispecifikke antistoffer, samt avancerede småmolekyler.

Danmark har stærke forskningsmiljøer, hvis forskning bidrager med vigtig ny viden, der danner grundlaget for udvikling af de nye lægemiddeltyper. Vi har innovative danske biotekvirksomheder, der allerede er i gang med at translaterer forskningsresultaterne til udvikling af nye generationer af lægemidler som har behov for produktions -og formuleringsprocesser, for at kunne udvikle disse lægemidler frem mod kliniske afprøvninger i patienter. Denne tidlige udviklingsfase er helt central for at virksomhederne kan blive lægemiddelfremstillende virksomheder og for at Danmark kan fastholde sin styrkepositioner indenfor Life Science området globalt.

Den kommende Life Science strategi peger på det store potentiale, som vi har i Danmark, men understreger også udfordringerne, herunder behovet for adgang til faciliteter og kompetencer, i tråd med det strategiske fokus fra EU på resiliens i forhold til fremstilling af lægemidler¹.

Styrkelse af produktionskapaciteten og kompetencer omkring produktionsudvikling af nye typer lægemidler omfatter adgang til viden og services indenfor procesudvikling og pilot-produktionsmiljøer, som vil være helt centrale for både små -og mellemstore virksomheder danske (SMVer) inden for udvikling af nye lægemiddeltyper. Og for det voksende antal start-ups inden for den bioteknologiske industri, som bl.a. udvikler nye optimerede fremstillingsteknologier med henblik på at reducere ressourceforbruget.

3. Virksomhedsbehov

I et 3 til 10-årigt perspektiv vil udviklings- og produktionsprocesser og regulatoriske krav for nye lægemiddelmodaliteter ændre sig i takt med at biotek- og farmavirksomheder udvider deres udviklingspipeline af terapeutiske modaliteter.

Biologiske lægemidler og avancerede modaliteter, der spænder fra antistof-lægemiddelkonjugater (ADCer) og nye småmolekyler, som PROteolysis TArgeting Chimeras (PROTACs) til mRNA-baserede lægemidler, samt celle- og genterapi, vil fremadrettet bidrage til denne vækst. De nye komplekse

¹https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe_da

lægemiddelstoffer medfører imidlertid nye udfordringer for virksomhederne, i det de f.eks. skal kunne produceres konsistent i tilstrækkelig skala og leve op til høje kvalitetsstandarder for komplekse lægemidler. Derfor skal der udvikles nye produktionsprocesser -og formuleringsmetoder.

Samtidigt med at nye lægemiddelmodaliteter udfordrer fremstillingsprocesserne, vil "delivery"-måderne også skulle udvikles. De nye terapier bliver/er forskellige fra de traditionelle små molekyler og nuværende store biologiske molekyler. Derfor vil der blive brug for mere avancerede lægemiddelleveringssystemer til målrettet og kontrolleret frigivelse af nye molekyler i væv og celler for at opnå en maximal og præcis virkning.

De nye lægemiddelstoffer medfører imidlertid nye udfordringer for virksomhederne, idet, de stiller krav om nye metoder til karakterisering og kvalitetsvurdering, samt krav om opskalering af produktionskapacitet for at dække markedets efterspørgsel, som samtidig kan leve op til høje kvalitetsstandarder, og potentielt nedbringe produktionsomkostningerne. Der er derfor et stort behov for udvikling af produktionsprocesser og karakteriseringsmetoder for de nye lægemiddelkandidater.

4. Ny teknologisk serviceydelse, kompetence og teknologi

I Indsatsområdets aktiviteter opbygges kompetencer, som giver danske virksomheder adgang til services inden for produktions -og formuleringsudvikling af nye lægemiddelmodaliteter.

Nye modaliteter kræver ikke kun specifik F&U-domæneviden, men også erfaring med fremstilling, herunder skalering og formulering. Derfor vil Indsatsområdet understøtte virksomhedernes muligheder for at udvikle nye typer af lægemiddelkandidater, ved at levere den nødvendige adgang til de nyeste teknologier og tværfaglige kompetencer.

I Indsatsområdet vil der blive udviklet og implementeret nye services med fokus på produktion, analyse og formulering af nye lægemiddelmodaliteter, som løbende vil blive udbudt som f.eks.:

- Nye ekspressionsteknologier og skaleringsprocesser udviklet til fremstilling af nye lægemiddelkandidater som f.eks. multispecifikke antistoffer og antistof-konjugater
- Fermenteringsprocesser som fører til mere opløseligt produkt.
- Continuous downstream processing (CDSP)" i et skalerbart format
- Kvalitative -og kvantitative analyseteknikker til stabilitetsvurdering af mRNA lipid-nanopartikel (LNP) formuleringer.
- Formuleringsteknologier tilrettet celleterapi-kandidater, bl.a. med fokus på cryopreservering
- Analyse af komplekse protein-protein-interaktioner og subvisuel partikelkarakterisering

5. Centrale aktiviteter

Bioneer har opbygget kompetencer og faciliteter inden for procesudvikling, småskalaproduktion (proteiner og enzymer), formulering og karakterisering af lægemiddelkandidater (proteiner, peptider, småmolekyler) gennem mange år og står derfor med solide kompetencer, teknologier og faciliteter indenfor området generelt. Dette giver Bioneer et stærkt udgangspunkt for etablering af et nyt kompetenceområde med fokus på produktionsudvikling af fremtidens nye lægemiddelsmodaliteter. Gennemførelse af Indsatsområdets aktiviteter vil samtidig styrke Bioneer's formulerings- og produktionsprocesudvikling inden for mRNA -og celleterapi. Centrale aktiviteter i Indsatsområdet vil, med fokus på nye lægemiddeltyper, omhandle:

¹https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe_da

- *Produktkvalitet:* I forbindelse med fremstilling af komplekse biologiske lægemiddelkandidater vil der i den første fase af udviklingsforløbet være fokus på optimering af produktkvaliteten mht. f.eks. affinitet, effektivitet, stabilitet og funktionalitet. Dette kan opnås ved optimere glykosylering af antistofformater via genetisk modifikation af værtscellen. Andre mulige modifikationer er introduktion af hjælpeproteiner, der katalyserer korrekt proteinfoldning eller knockout af værtscelleproteiner, der kan udfordre oprensningen. Til at fremstille multispecifikke antistoffer skal der f.eks. etableres værktøjer til at finregulere ekspressionen af de enkelte proteinkæder.
- *Skalering:* Kompleksiteten af de nye antistofformater skaber udfordringer når der skaleres til bioreaktorformater, som f.eks. variabel produktkvalitet. I den anden fase af forløbet udvikles derfor optimerede bioreaktorprocesser tilpasset den tidlige skalering. Inden for celleterapiområdet er f.eks. homogenitet af celleproduktet under skalering en generel udfordring, som kræver nye monitoreringsprocesser
- *Effektiviseret oprensning:* Nye og forbedrede oprensningsmetoder, som f.eks. CDSP, har dels et skaleringspotentiale, samt en mulighed for at reducere risikoen for dårlig produktkvalitet. Herudover er der behov for at etablere high-through-put proteinoprensnings arbejdsgange vha. automatiserede processer således, hurtigt at kunne identificere den bedste oprensningsproces.
- *Formulering:* Bioneer vil arbejde med at udvikle formuleringsvinduer, der kan sikre optimale stabilitet af og opbevaringsmuligheder for komplekse hybridmolekyler, mRNA og celleterapi.

Indsatsområdet vil bidrage til udvikling af to andre Indsatsområder mht. produktions – og formuleringsudvikling; "Dansk Center for Resiliens" og "Avanceret karakterisering af produkter og processer på storskala faciliteter".

6. Mulige samarbejdspartnere

Deltagelse i projekter under Innovationsfonden og EU (f.eks. Innovative Health Initiative) sammen med danske virksomheder med fokus på produktionsudvikling af nye modaliteter, samt formuleringsteknologier vil indgå som en måde at inddrage virksomheder i Indsatsområdets udvikling. Bioneer og DTU Bioengineering har opbygget et velfungerende samarbejde under den igangværende Resultatkontrakt om teknologier til udvikling af stabile mammale cellelinjer som fortsættes.

Yderligere er Bioneer allerede involveret i en række "Public-Private Partnerships" som fremadrettet vil understøtte udviklingen af Indsatsområdet. Bl.a. er Bioneer partner i BAMPC Grand Solution projektet under Innovationsfonden med fokus på udvikling af bi-specifikke antistoffer.

Bioneer har ligeledes etableret et FoU initiativ (DigitSTEM) med DTU og Københavns Universitet indenfor celleterapiområdet, som vil understøtte områdets aktiviteter indenfor skalering og formulering af celler.

Bioneer vil etablere en følgegruppe bestående af danske virksomheder som udvikler nye lægemiddelmodaliteter, samt relevante universitetsgrupper med forskningsviden indenfor modaliteterne. Det vil være vigtigt for Indsatsområdets langsigtede udvikling, idet viden og relevante teknologier udvikler sig hurtigt, ligesom f.eks. krav til karakterisering for nogle modaliteter (f.eks. celleterapi) stadig er under opbygning.

¹https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe_da