

Indsatsområde (titel):	Fremtidens udvikling af protein- og peptidbaserede lægemidler, samt ingredienser	Evt. nr.: 02	
Indsatsområde kort (resumé)			
<p>Udvikling og fremstilling af proteiner, peptider og enzymer er komplicerede processer, der kræver adgang til højt specialiserede teknologier og viden. Udviklingshastighed, kvalitet og skalerbarhed er kritiske parametre for virksomhedernes muligheder for at blive markedsmodne virksomheder. Mindre og mellemstore virksomheder vil med lokal adgang til avancerede lokal <i>state-of-the-art services</i> og ”hands on” erfaring i testfaciliteterne langt hurtigere kunne nå i mål med deres udviklingsprogrammer og nå markedet. Derfor vil Bioneer opbygge teknologiske services og infrastruktur indenfor produktion, karakterisering og formulering af biologiske lægemidler og højværdi-ingredienser.</p>			
1) Målsætninger, aktiviteter og indikatorer			
<p>Danmark har stor erfaring og en lang tradition inden for produktion af proteiner og enzymer til brug i lægemidler, ingredienser, samt biologiske komponenter, der kan indgå i den grønne omstilling. Udvikling og fremstilling af produkter til behandling af sygdomme, til ingrediensindustrien, samt produktion af enzymer, der indgår i grønne processer har stigende betydning for dansk eksport og vækst. Store virksomheder som Novo Nordisk, Novozymes, Ferring, Xellia og Chr. Hansen er eksempler på danske succesfulde virksomheder inden for produktion af protein eller peptidbaserede lægemidler, ingredienser og enzymer i stor skala.</p>			
<p>Den overordnede vision for Indsatsområdet er at opbygge og/eller videreudvikle kompetencer, infrastruktur, knowhow og processer, der understøtter det voksende antal danske små og mellemstore virksomheder (SMVer) inden for den biofarmaceutiske -og bioteknologiske industri, med fokus på teknologiske services, der omfatter udvikling, analyser og produktion af nye proteiner, peptider, enzymer og ingredienser. Dette sikrer opstarts- og SMVer adgang til teknologisk service -og infrastrukturer, der gør dem i stand til at føre kandidatprodukter hele vejen fra idé til produkt og marked.</p>			
<p>Effekter af indsatsen</p>			
<p>Udvikling og produktion af proteiner er komplicerede processer, som kræver adgang til højt specialiserede teknologier og viden, samt test -og produktionsfaciliteter. Udviklingshastighed, kvalitet og produktionsskalerbarhed er kritiske parametre for virksomhedernes markedsadgang. Mindre og mellemstore virksomheder vil med lokal adgang til avancerede <i>state-of-the-art service</i> og ”hands on” erfaring i Bioneers testfaciliteter kunne nå hurtigt i mål med deres udviklingsprogrammer. På Bedreinnovation.dk påpeges netop at den lokale forankring vigtig for flere danske virksomheder, f.eks. skriver Conrig Pharma; ”<i>Det er utrolig vigtigt at have disse kompetencer tæt på den øvrige danske biotekindustri, da vi ikke skal undervurdere betydningen af proximity</i>”.</p>			
<p>På Bedreinnovation.dk understøttes værdien af initiativet bredt blandt de virksomheder som har kommenteret, f.eks. fra Y-mAbs; ”<i>Hurtig produktion af små og mellemstore mængder af forskellige kandidater er essentielt for hurtigt at kunne teste vigtige parametre i både R&D og CMC regi</i>”. For virksomhederne kan hurtig tilvejebringelse af kritisk dokumentation i den tidlige kandidatudvikling -og produktion betyde at de første tests før CMC (Chemistry, Manufacturing, Control) kan gennemføres hurtigere. Kritiske beslutninger, herunder om procesændringer kan derved træffes på et bedre grundlag. En veldokumenteret proces og procesplan er essentiel for at tiltrække yderligere kapital i de små/mindre virksomheder og i større virksomheder en mulighed for at prioritere udviklingsarbejdet blandt kandidater.</p>			
<p>Virksomheders skaleringsmuligheder er en velkendt problematik, der går på tværs af mange brancher og bl.a. for nyligt beskrevet af Erhvervsfremmebestyrelsen¹. Regeringen har en målsætning om, at flere virksomheder skal kunne skaleres, det vil sige overgå fra at være innovative udviklingsvirksomheder til <i>også</i> at være produktleverende aktører, der matcher kundernes behov. Virksomheder inden for Life Science er her specielt udfordrede², pga. den kompleksitet, der er iboende i at fremstille, analysere og kvalitetssikre protein-, enzym- og peptidbaserede produktkandidater. Innovationerne inden for området, herunder fra opstarts- og SMV-segmentet i dette brede område vil i tiden fremover sikre nye lægemiddelkandidater, fødevarer/ingredienser samt nye proteiner og enzymer til miljø- og energisektorerne.</p>			

Inden for udvikling af specielt biologiske lægemidler, samt højværdi-ingredienser er den internationale konkurrence markant. Danske virksomheder kæmper på konkurrenceparametre som udviklingshastighed, know-how og kvalitet, herunder af data. Konkurrencen inden for enzym -og proteinområdet er betydelig og kræver omkostningseffektive processer for at kunne understøtte udviklingen af den grønne omstilling. De teknologiske services, som udvikles vil bidrage væsentligt til at styrke de danske virksomheders konkurrenceevne. Fra Bedreinnovation.dk (**Hoba Therapeutics A/S**); ” At have en lokal samarbejdspartner, der tilbyder en bred vifte af muligheder til løsning af både små og store projekter er af stor værdi.”

Den overordnede målsætning er at kunne tilbyde en række vigtige teknologiske services, som skal understøtte danske virksomheder i den tidlige idé-fase, herunder f.eks. ”virtuelle” life science virksomheder, frem til de første test-produktioner. En komplet serviceløsning kræver, at teknologiske services udvikles inden for;

- 1) produktionsteknologi, og
- 2) karakterisering og formulering af proteiner og peptider.

Udviklingsprogram og samarbejdspartnere

Protein -og enzymområdet er et etableret og stærkt forsknings -og udviklingsfelt på forskningsinstitutioner samt i større modne producerende virksomheder, men det er også et område hvor specielt mindre virksomheder ikke har in-house kompetencer og infrastruktur til udvikling af produktions -og analyseprocesser. Det er med afsæt i disse behov, at services i Indsatsområdet opbygges i den 4-årige periode. Bioneer opbygger derfor vigtig teknologiske kapacitet og teknologiske services, der adresserer eksisterende behov og er på forkant med kommende behov inden for produktion af biologiske lægemidler, samt andre proteiner, peptider, højværdi-ingredienser og enzymer.

Udviklingsprogrammet bygges op omkring teknologier og kompetencer inden for: 1) produktionsteknologi og 2) karakterisering og formulering af lægemidler.

Produktion: fokus er på at udvikle teknologier og processer, som effektiviserer fremstillingsprocesser, herunder udvikling af effektive produktionsorganismer, samt up- og downstream processer, så virksomhederne ikke skal igennem lange optimeringsforløb før de første produktkandidater kan tilvejebringes.

Karakterisering og formulering af lægemidler: udvikling af analyser og formuleringsprotokoller, der kan skræddersys til den stadig større kompleksitet i nye lægemiddelstofkandidater, herunder også tungtopløselige lægemiddelstoffer. Typisk kræver dette højtspecialiseret viden og adgang til avanceret infrastruktur, som specielt SMVerne ikke selv opbygger eller har adgang til.

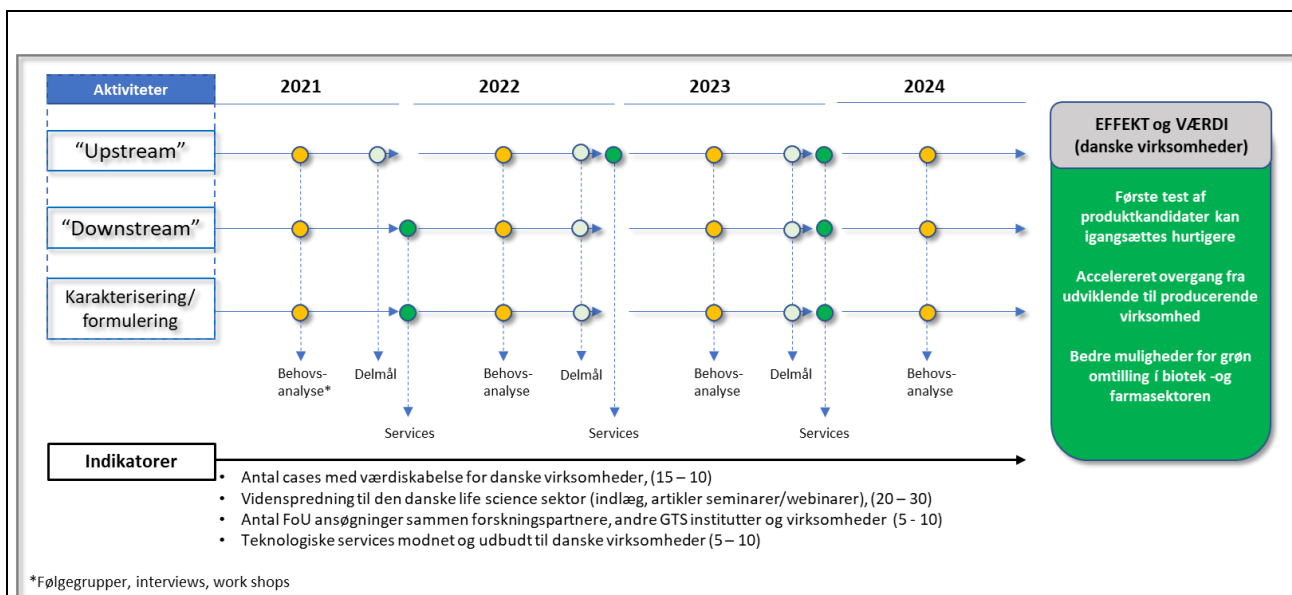
Bioneer deltager også i Indsatsområdet: ”Neutron- og synkrotronanalyser af industrielle produkter og processer”, som er forankret på Teknologisk Institut og gennemføres i et samarbejde mellem Bioneer, Aleksandra Instituttet og FORCE Technology. Aktiviteter og udviklede services i dette Indsatsområde komplementerer aktiviteterne inden for Karakterisering og Formulering, og bidrager til målsætningen om at tilbyde en bred vifte af avancerede teknologiske services til danske virksomheder inden for karakterisering af proteiner og peptider, samt understøtte strategien for den danske ESS-indsats³.

Bioneer forventer at etablere samarbejder med bl.a. Københavns Universitet (Institut for Farmakologi og Lægemiddeldesign) inden for funktionel karakterisering af proteiner og peptider.

Inden for Produktionsteknologi vil Bioneer fortsætte en igangværende dialog med DTU Bioengineering vedr. en række forskningsforløb, herunder Ph.d. og post.doc. forløb, med afsæt i forskningskompetencerne på DTU og viden om industrielle udviklingsprocesser på Bioneer. Samarbejdet tænkes yderligere at inkludere interaktion med ”Biomufacturing Project House” i Kalundborg, som involverer industrielle partnere og en række vidensinstitutioner.

Fremdrift

Bioneer har et indgående kendskab til de fremstillingsmæssige udfordringer, som også danske SMVer inden for Life Science står med. Bioneers viden er opbygget via mange års rådgivning af virksomheder inden for området, samt ved hjemtagning af viden fra nationale samarbejdspartnere. Derfor vil de overordnede linjer for udviklingsprogrammet skitseret ovenfor også kunne igangsættes med afsæt i konkrete og veldefinerede virksomhedsbehov.



Figur 1: Fremdrift over den 4-årige periode. ”Upstream”: produktionsteknologi, ”Downstream”: oprensning/analyseteknologier

Bioneer forventer at starte aktiviteter af varierende kompleksitet og har en forventning om at fuldt udviklede services vil kunne tilbydes til virksomheder på forskellige tidspunkter under den 4-årige periode. Eksempelvis vil aktiviteter indenfor Produktionsteknologi indebære en større grad af kompleksitet og et tidsperspektiv, der gør at de første services først forventes efter to år, mens de første services vedrørende Karakterisering og Formulering, samt ”down stream” analyser vil kunne tilbydes allerede efter et år.

Behovsanalyser i Figur 1 er delaktiviteter, der anvendes vejledende i forhold til justering af platformsudviklingsaktiviteter og som grundlag for at starte nye aktiviteter, f.eks. i tilfælde hvor en service er færdigudviklet inden periodens afslutning.

¹ ”Erhvervsfremme i Danmark 2020-2023”.

² ”Dansk life science under mikroskop” af IRIS Group

³ ”ESS som drivkraft for fremtidens vækst” af Styrelsen for Forskning og Innovation

2) Indsatsens relevans og potentiale

Relevans og værdiskabelse

Danske Life Science virksomheder er førende i et bredt spektrum af markeder. For eksempel ved anvendelse af mikroorganismer, celler og enzymer i produktion af lægemiddelstoffer, fødevarer og kemikalier, samt inden for planteforædling. Antallet af virksomheder, som på den ene eller anden måde selv udvikler eller bruger proteiner, peptider eller enzymer som del af deres forretning er stort og breder sig også ud over Life Science området, til f.eks. energiområdet og miljøsektoren. Inden for den biofarmaceutiske og bioteknologiske industri er den stigende aktivitet drevet af øget behov for nye biologiske lægemidler og af den grønne omstilling, som i stigende grad vil drive efterspørgslen efter enzymer og proteiner, der anvendes i fødevarer/ingrediens-, samt i energi- og miljøindustriene. I vores nærområder er der ligeledes en stigende vækst i området, samt igangsat en række nationalt forankrede initiativer, f.eks. i Sverige, hvor TESTACENTER er etableret; ”A test bed for production of biological products.” (<https://testacenter.com/>).

Den danske biofarmaceutiske industri er inde i en stærk udvikling, biologiske lægemidler (”biologics”) anvendes i behandlingen af en lang række sygdomme og eksporten er voksende¹. Et stigende antal biotekvirksomheder er i gang med udvikling af kandidater og har potentialet til at udvikle deres forretning og blive producerende virksomheder, eksempelvis Y-mAbs, Ascendis Pharma, Evaxion Biotech og en række andre.

Udvikling og produktion af bl.a. enzymer og proteiner til fødevarer/ingrediens/foder forventes ligeledes at stige hastigt, bl.a. drevet af den grønne omstilling. Industrien understøtter centrale dele af anbefalingerne fra Klimapartnerskabet for Fødevarer- og Landbrugssektoren og internationalt forventes der indenfor dette område en øget efterspørgsel efter produkter med en grønnere profil.

Danmark har gennem mange år opbygget betydelige forskningskompetencer inden for områderne, der i øvrigt bidrager væsentligt til BNP^{2,3,4}. Forskningsindsatsen udmønter sig i disse år i et stigende antal små virksomheder, som baserer deres kommende kommercielle succes på at udvikle og producere proteiner, peptider eller enzymer. For at disse virksomheder skal kunne avancere fra den tidlige forskning til gradvis mere modne Life Science virksomheder er adgangen til services indenfor produktion og karakterisering helt centralt, hvilket også understøttes på tværs af kommentarer på Bedreinnovation.dk.

Services udviklet under Indsatsområdet vil have direkte effekt på danske SMV'ers muligheder for:

1. Hurtig udvikling og fremstilling af de første produktkandidater – dvs. hastighed og agilitet i den tidlige udviklingsfase.
2. Optimering og videreudvikling af produktionsprocesser og dokumentation – dvs. skalering og mulighed for at bevæge virksomheder fra ”start-up” til ”scale-up”, hvor skalering fra tidlige test til produktion til markedsintroduktion understøttes.
3. Stå endnu stærkere i forhold til konkurrence internationalt, hvor hastighed fra idé til første større testforløb er afgørende.

Værdiskabelsen for de danske virksomheder af adgang til disse udviklingsservices er bedre muligheder for tiltrækning af kapital til etablering og processkalering via nyansættelser, samt til produktlancering.

Målgruppen for indsatsen omfatter virksomheder inden for udvikling og produktion af lægemidler og ingredienser, samt proteiner/enzymer til screeningsteknologier og industrielle processer, dvs. et bredt udsnit af danske Life Science virksomheder med sigt mod forskellige markeder. Samlet vurderes målgruppen for de services der udvikles at omfatte 175 – 225 virksomheder, fordelt på 1) ca. 150 indenfor lægemiddeludvikling⁵ og 2) ca. 50 indenfor ingrediensområdet⁶. Derudover udgør det stigende antal bioteknologiske virksomheder, som udvikler enzymatisk baserede processer til brug ved den grønne omstilling en sekundær målgruppe på ca. 25 virksomheder. Indsatsområdets målgruppe kan segmenteres i forhold til overordnede behov og motivation for at bruge teknologiske services som angivet i tabellen nedenfor.

Virksomhedstype	Virtuelle		Små		Mellemstore	Store		
	Start-up	Scale-up	Start-up	Scale-up	Scale-up	Producerende	Producerende/R&D	Producerende
Behov								
- Non-GMP produkt til test	x	x	x		x		x	
- Udvikling af produktionsproces	x	x	x	x	x			
- Udvikling af oprensingsproces	x	x	x	x	x		x	x
- Pre-CMC udvikling (CMO transfer)	x	x	x	x				
Motivation								
- Næste investering	x	x	x	x				
- Ny indikation/market				x	x	x		
- IP process	x	x	x	x	x	x	x	
- Skalering	x	x	x	x	x	x		
- Kapacitetsudfordring					x	x	x	x

Behov

Virksomheder, der udvikler biologiske lægemidler eller enzymer konkrete behov for hurtigt at kunne få fremstillet materiale til analyser af kandidaternes muligheder for at blive til produkter. Dette indebærer en række udfordringer, som skal løses for hver produktkandidat, herunder udvikling af produktionsorganismer og produktionsprocesser, tilhørende produktanalyser, samt formuleringsteknologier. Især små og mellemstore virksomheder har behov for adgang til GTS-viden, der er på forkant med de teknologiske muligheder, som kan løse udfordringerne hele vejen fra produktion til færdigt test-produkt.

Store virksomheder har oftest in-house kompetencer inden for produktion og analyser, men kan have udfordringer i tilfælde, hvor helt nye innovative løsninger skal udvikles med henblik på senere implementering.

Behovet for større indsats inden for proteinproduktion ses også i vores nabolande, f.eks. har Sverige i 2018 etableret et nationalt initiativ under Vinnova; ”Udvikling af næste generation af biologiske lægemidler” og i England er et af de såkaldte Catapult-centre etableret med henblik på nationalt at understøtte virksomheder inden for området.

Behovsafdækning

Afdækningen af behovene i målgruppen for Indsatsområdet er gennemført via; **1)** interviews med en række danske virksomheder, **2)** konsolidering af input opsamlet på baggrund af løbende dialog med danske

virksomheder, herunder via Bedreinnovation.dk og 3) national -og international baseret indsamling af informationer om kommende krav til produkter, tendenser og ny teknologiske udvikling – bl.a. også fra markedsrapporter

I foråret har Bioneer gennemført en interviewrunde med danske små og mellemstore virksomheder, som udvikler og producerer proteiner og enzymer. Virksomhederne blev bl.a. spurgt om hvilke teknologiske services, der ville kunne adressere deres behov og dermed skabe værdi for deres forretning. Udover Life Science virksomheder indgik venture-fonde også. Venture-fondene er i forhold til finansiering en vigtig spiller for specielt de helt små virksomheder og dermed for Life Science økosystemet. Oftest er fondenes porteføljevirkomheder virtuelle, det vil sige uden tekniske laboratorier og derfor afhængige af lettilgængelig adgang til de bedste og nyeste teknologiske services. Netop dette forhold var tydeligt i de gennemførte interviews med fondene, hvor højtspecialiseret teknologisk rådgivning indenfor produktion og karakterisering ses som central for at nyopstartede virksomheders første kritiske år (se bl.a. interview med Paul Little fra Lundbeckfonden *Emerge i GTS-årsrapport 2020, s. 26*).

Bioneer har igennem de seneste 20 år opbygget en stort netværk med Life Science virksomheder, som udvikler protein-baserede lægemidler eller enzymer til diverse processer. Denne dybe erfaring er systematisk blevet anvendt til at identificere de behov og løsninger, som går på tværs af et bredt felt af danske virksomheder inden for området.

En række nationale, samt internationale handlingsplaner, strategier fra interesseorganisationer, samt H2020 guidelines indenfor Life Science peger på nye krav, nye tendenser og ny teknologi som Bioneer med dette Indsatsområde vil adressere og opbygge nye teknologiske services omkring.

¹”Life science-industriens fodaftryk på dansk økonomi” af Erhvervsministeriet

²FORSK2025

³ Produktion - Bio- og life science – grundlag for bæredygtighed og sundhed af Uddannelses -og Forskningsministeriet

⁴ Erhvervsfremme i Danmark 2020 – 2023 af Danmarks Erhvervsbestyrelse

⁵Life science-industriens fodaftryk på dansk økonomi af Damvad Analytics på vegne af Erhvervsministeriet

⁶Fødevarerindustriens betydning for Danmark af Damvad Analytics på vegne af DI Fødevarer

3) Markedssvigt og konkurrencesituation

Markedssvigt

Danske virksomheder, specielt ”start ups” og SMVerne, som udvikler proteiner har begrænsede muligheder for selv at opbygge den nødvendige viden om hvorledes proteinkandidatstofferne skal produceres, karakteriseres og formuleres. Opbygning af laboratorier og infrastruktur er en yderst bekostelig affære, og ikke rentabel for en virksomhed med en lille udviklingsportefølje. Virksomhederne skal langt frem i deres udvikling før denne viden, samt nødvendig teknisk infrastruktur er relevant at integrere i virksomhederne. Adgang til den nødvendige infrastruktur med tilhørende driftsmæssig viden er nødvendig i SMVernes tidlige faser, hvor der er fokus på data for effekt og virkningsmekanismer af produktkandidaterne.

Bioneer løser allerede dele af denne udfordring for danske virksomheder og kan som en mangeårig aktør i Danmark hjælpe virksomheder fra produktionsfasen videre til formulering og undersøgelse af bl.a. stabilitet af lægemiddelkandidaten eller ingredienskandidaten. Det er derfor oplagt at Bioneer som GTS Institut fortsætter og udvikler sin rolle inden for området ved fortsat at sikre services, som adresserer virksomhedernes behov hele vejen fra tidlig præklinisk produktion til færdig produktkandidat.

Markedsaktører og samspil

I Danmark findes få private udbydere af services inden for produktion af færdige proteiner, og som adskiller sig fra Bioneer ved dels at arbejde i meget stor skala samt arbejde under GMP, dels ved at anvende specialiserede produktionsplatforme, som er relevante i helt specifikke situationer. Derimod findes der ikke private udbydere, som kan udfylde behovet beskrevet ovenfor, hvor de danske virksomhederne generelt inden for alle faser af tidlig lægemiddel -og højværdi-ingrediensudvikling har brug for teknologisk service og specialistrådgivning.

En række forskningsgrupper i Danmark arbejder inden for området. DTU har på flere institutter flere internationalt anerkendte forskningsgrupper. Udover basalforskning inden for bl.a. proteinproduktion har DTU interesse i industriel udvikling og produktion af proteiner. Bioneer vil samarbejde med DTU Bioengineering inden for område, f.eks. i form af finansierede ph.d. og post.doc. forløb vedrørende

proteinproduktion -og oprensning. Samarbejdet vil bidrage til at styrke det udbud af teknologiske services som udvikles i Indsatsområdet, samt styrke koblingen mellem forskningsindsatser og industriel anvendelse indenfor området i Danmark.

Bioneer samarbejder med flere private rådgivere, herunder CMC-rådgivere. Bioneer benytter endvidere på foranledning af virksomhederne danske private laboratoriebaserede leverandører af specialanalyser i servicering af kunderne. Dette er i nogle tilfælde nødvendigt da udvikling af lægemiddelkandidater er kompleks og kræver en indsats fra flere specialområder. Ikke engang store udenlandske spillere kan tilbyde "one stop shop" udvikling.

Indenfor GTS netværket udvikles ikke tilsvarende bioteknologiske services, men en række af de foreslåede Indsatsområder på Bedreinnovation.dk fra andre GTS institutter, kan sammen med services under dette Indsatsområde skabe et mere komplet udbud af teknologiske services til danske virksomheder som rækker ud over Bioneer services. Et eksempel er, Indsatsområdet fra FORCE Technology ("Grøn vækst gennem accelereret innovation i produktion, materialer og kvalitetssikring"), som kan udgøre en del af paletten der bidrager til den grønne omstilling for bioteknologiske virksomheder i Danmark.

Bioneer vil kontinuerligt være opmærksomme på private aktører, herunder rådgivere, som sælger ydelser der ligger indenfor Indsatsområdet. På den baggrund kan Bioneer vælge at samarbejde med aktørerne som i dag til gavn for danske virksomheder eller justere i aktiviteterne under Indsatsområdet.

4) Videnspredning og inddragelse i indsatsområdet

Bioneer vil samarbejde med brancheorganisationer og klynger, der repræsenterer et bredt udsnit af Indsatsområdets virksomheder. Relevante brancheorganisationer omfatter bl.a. Lægemedelindustriforeningen (LIF), Dansk Biotek, og Landbrug & Fødevarer.

Gennem interaktion med både Dansk Biokemisk Forening og Medicon Valley Alliance (MVA) vil Bioneer i samarbejde med virksomheder (bl.a. den danske virksomhed KLIFO) og videninstitutioner afholde møder, som samler de danske aktører indenfor udvikling og produktion af biologiske lægemidler. Dette vil være medvirkende til at det stigende antal SMVer i Danmark bliver endnu bedre koblet til både industrielle -og forskningspartnere indenfor netop dette specifikke område. Der eksisterer ikke i dag et dedikeret forum som samler virksomheder og forskningsinstitutioner indenfor udvikling og produktion af biologiske lægemidler.

Bioneer er medansøger på klyngen for life science og velfærdsteknologi og forventer at deltage aktivt i form af f.eks. eftermiddagsmøder inden for et eller flere af Indsatsområdets aktiviteter, hvor resultater og planer for aktiviteterne formidles til danske virksomheder. Herudover vil Bioneer som en del af involveringen i klyngens arbejde forsøge at skabe et forum for virksomheder indenfor proteinproduktion, som kan medvirke til øget samarbejde på tværs af de danske aktører indenfor området.

Indsatsområdet vil kunne bidrage til den grønne omstilling indenfor life science sektoren, samt andre sektorer i Danmark. Derfor vil Bioneer yderligere samarbejde med aktører indenfor den grønne omstilling i Danmark, herunder samarbejde på tværs Klimapartnerskaberne herunder Klimapartnerskaberne for Fødevarer- og landbrugssektoren, samt for Produktionsvirksomhed.

Målrættede 1:1- eller 1:flere møder med danske virksomheder vil gennemføres i perioden for at kunne forstå og imødegå specifikke behov og opstarte projektsamarbejder. Resultater fra udviklingsaktiviteterne og nye teknologiske serviceydelser vil blive præsenteret for virksomhederne. Indsatsområdet spænder bredt over lægemiddeludvikling og ingrediensudvikling indenfor bl.a. fødevarerindustrien. Derfor vil Bioneer i dialogen med virksomhederne være opmærksom på at identificere behov som går på tværs og derved sikre, at de teknologiske services opfylder et bredt behov.

5) Nyhedsværdi og ambitionsniveau

Sammenhæng mellem ny forskning og udvikling, eksisterende state of the art

Udvikling af produktionsorganismer, produktionsprocesser og formulering af proteiner, peptider og ingredienser, samt tilhørende analyser er et stort forskningsområde i både Danmark og udlandet. Forskningen

inden for feltet har udviklet sig igennem mange årtier og producerende virksomheder har transformeret dele af forskningen til helt centrale industrielle processer, som anvendes i dag.

Området udvikler sig hastigt på forskningssiden, hvor forskningsgrupper arbejder på; 1) metoder til at øge produktionseffektiviteten, 2) metoder til at øge produktstabiliteten herunder med 3) formuleringssprincipper. Derudover bliver biologiske lægemidler mere og mere avancerede. Det kan kræve, at der udvikles langt mere avancerede produktionsorganismer og helt nye produktions -og oprensningsteknologier, samt formuleringsteknologier.

”State of the art” skal bringes i anvendelse, så den kan skabe værdi for danske virksomheder. Det kræver, at den tilpasses til virksomhedernes behov, herunder at der på denne baggrund udvikles og implementeres nye processer hele vejen fra produktionsdelen, til oprensningsdelen og i sidste ende til selve formuleringen. Bioneer vil med udgangspunkt i industrielt accepterede processer og rammer, videreudvikle avancerede biologiske genetiske værktøjer for at generere nye optimerede produktionsorganismer.

Formulering og stabilisering af lægemiddelstoffer og højværdi-ingredienser er vigtig for at sikre den rette frigivelse af det ønskede stof i kroppen. I takt med at virksomhederne fokuserer på at udvikle personlig medicin, samt højværdi-ingredienser der skal interagere med biologiske elementer (”precision medicine”), skal de traditionelle formuleringssprincipper videreudvikles så de bedre kan målrettes bestemte steder i kroppen. Bioneer vil med udgangspunkt i stærke formuleringskompetencer videreudvikle teknologier og metoder, der gør det muligt at individualisere formuleringer af lægemidler og højværdiingredienser, samt gør det muligt at undersøge deres stabilitet under relevante fysiologiske forhold.

Indsatsområdets overordnede retning og konkrete udviklingsaktiviteter er derfor en balance mellem relevant state of the art, industrielt accepterede processer og viden om hvordan disse tilpasses eller videreudvikles så det adresserer målgruppens nye behov.

Teknologiske udfordringer og risici

Bioneer har igennem mange år opbygget højt specialiseret viden, services, og laboratoriefaciliteter inden for produktion, samt formulering og stabilitet af proteiner, peptider, småmolekyler og højværdi-ingredienser. De teknologiske services indenfor området bruges af specielt små danske SMVer. Derfor står Bioneer stærkt både i forhold til at forstå virksomhedernes nuværende og kommende behov og i forhold til at forudse og løse de teknologiske udfordringer, der vil komme under Indsatsområdet.

En gennemgående udfordring for udviklingsaktiviteterne i Indsatsområdet er, at videnopbygningen tager udgangspunkt i specifikke modelproteiner, peptider -og ingredienser. Risikoen er, at specifikke metoder ikke virker på alle proteiner, men det er en kendt problemstilling som imødegås ved at tilpasse procedurer på nogle trin.

Tidshorizonten for forventede nye serviceydelse

Som illustreret på Figur 1 forventer Bioneer, at udbuddet af teknologiske services vil være færdigudviklet jævnt over den 4-årige periode. Services inden for produktionsoptimering kræver længere eksperimentelle forsøgsopsætninger og har derfor et længere sigte og første services forventes færdigudviklet i 2022, mens de første services indenfor både protein-refoldingsteknologier, samt karakterisering og formulering, forventes færdigudviklet hurtigere, da det er områder hvor Bioneer i forvejen står på en meget stærk viden -og teknologibase.

6) Indsatsområdets kobling til videns- og innovationssystemet

Indsatsområdet skal være med til fortsat at styrke Danmark indenfor udvikling og produktion af biologiske lægemidler og høj-værdiingredienser. Derfor er involvering af samarbejdspartnere inden for både forskning og industriel udvikling, samt produktion nødvendig. Det vil være helt centralt at bringe samarbejdspartnere ind i aktiviteterne, som kan ”geare” videnopbygningen fra tidlige produktionsteknologi til industriel implementering.

Bioneer forventer at indlede et samarbejde med DTU Bioengineering omkring proteinproduktion i mammale celler, bl.a. ved fælles studerende, finansiering af ph.d. eller post.doc forløb og senior videnskabelige, samt gennem fælles ansøgninger til Innovationsfonden og relevante EU programmer. Bioneer forventer at samarbejdet vil kunne bidrage væsentligt til udviklingen af nye services indenfor mammal proteinproduktion

og samtidig medvirke til at flere uddannes indenfor området, så det voksende antal danske virksomheder inden for biomedicin i fremtiden kan rekruttere de rette medarbejdere.

Inden for peptidområdet vil Bioneer opbygge ny viden og nye kompetencer, hvilket vil involvere samarbejde med bl.a. Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi (Københavns Universitet), bl.a. via fælles studerende og projektsamarbejder. Bioneer fortsætter det allerede etablerede samarbejde med Institut for Farmaci, som er centralt for udvikling af services indenfor karakterisering og formulering af lægemiddelstoffer.

Inden for avanceret karakterisering indgår Bioneer som partner i Resultatkontraktansøgningen; ” Neutron- og synkrotronanalyser af industrielle produkter og processer” sammen med Teknologisk Institut, FORCE Technology og Aleksandra Institutet.

7) Sammenhæng med instituttets strategi og afsæt i instituttets ressourcer

Indsatsområdet følger Bioneers ”Strategi 2021-2024” om at opbygge nye teknologiske services inden for lægemiddeludvikling, med specielt fokus på biologiske lægemidler som proteiner og peptider, hvor Bioneer vil være en central samarbejdspartner for det stigende antal danske virksomheder inden for området. Bioneer leverer allerede services til danske virksomheder indenfor biologiske lægemidler og høj-værdiingredienser og derfor tager Indsatsrådets udviklingsplan afsæt i både eksisterende teknologiske kompetencer og dyb viden om hvilke behov som specielt SMVerne har fra produktidé til en modnet produktionsproces, som kan skaleres og dokumenteres på rette niveau overfor myndighederne.

Disse behov stiger i takt med at antallet af virksomheder vokser og bliver mere komplekse i takt med at lægemidlerne bliver mere avancerede at producere. For at indfri den strategiske målsætning om at kunne levere teknologiske services der kan bidrage til at styrke den danske life science sektor er dette Indsatsområde derfor helt nødvendigt, idet det netop adresserer kritiske dele i en typisk lægemiddelproduktion.

Bioneer har investeret i det nødvendige udstyr, som dækker hele udviklingsplanen og har sammen med de opbygget teknologiske kompetencer et stærkt afsæt for at kunne udvikle services indenfor dette område.

8) Konkrete aktiviteter

Nedenfor præsenteres de fire hovedaktiviteter, herunder overordnet de teknologiske services Bioneer forventer at kunne udbyde som resultat af de enkelte udviklingsaktiviteter:

1. Udvikling og implementering af standardiserede fed-batch fermenteringsprocesser (”Upstream”)

Med denne aktivitet vil Bioneer opbygge standardiserede fed-batch fermenteringsprocesser til produktion af rekombinante proteiner og enzymer. Rekombinante proteiner og enzymer kan produceres ved batch fermentering eller fed-batch fermentering. Standardiseret fed-batch processer er kompliceret at udvikle og kræver både specialistkompetencer og den rette teknologiske infrastruktur. Aktiviteten vil bestå af to dele:

- De hyppigst anvendte bakterie- og gærstammer samt stammer med særlige egenskaber udvælges. I første omgang anvendes stammer fra Bioneer’s stammesamling, som udtrykker passende modelproteiner/enzymer, men det kan komme på tale at konstruere nye stammer, for at kunne teste yderligere kombinationer af stammebaggrunde og modeller. De udvalgte stammer testes mht. biomasse- og produkt dannelse i fed-batch fermenteringsprocesser fra egne protokoller og litteraturen. Procesparametre, som forventes at indgå som variable i optimeringsforsøg, er mediasammensætning, fødehastighedsprofil, pH, temperatur, induktionskoncentration og -tidspunkt. Programmering af procescomputere til at kunne håndtere de forskellige processer og fødehastighedsprofiler, vil være en del af udviklingsarbejdet. **Teknologisk service: Standardiserede fed-batch processer som hurtigt kan anvendes til produktion af ny kandidat proteiner. (2022)**
- Processer, der er velegnede til så mange stammer og modelproteiner som muligt dokumenteres og diverse arbejdsgange strømlines. Processerne videreudvikles så de kan understøtte virksomheders opskalingsbehov i f.eks. 30 L reaktorer med kulturvolumener op til 15 L. Processerne testes for deres robusthed under opskalering og for at sikre, at høstprocedurer og eksempelvis ekstraktion af produkt fra forskellige cellulære rum fungerer i større volumen. **Teknologisk service: Skalering af standardiserede fed-batch processer (2023)**

2. Ny vej til stabile mammale produktionscellelinjer (”Upstream”)

Bioneer vil videreudvikle kompetencer og teknologier indenfor produktion af rekombinante proteiner i mammale cellelinjer. Denne proces kan være langvarig tidskrævende (op til flere år) og formålet med denne aktivitet er derfor at undersøge nye og hurtigere metoder, f.eks. ved at bruge gene-editing til at designe og konstruere effektive produktionskloner direkte.

- Ved projektets start vil der igangsættes (litteratur-) studier for at afklare hvorledes stabile cellelinjer kan opbygges med henblik på effektiv proteinproduktion. Dette omfatter afklaring af velegnede loci, for stabil integration af gener, genetiske elementer der kan øge stabil ekspression eller andre vigtige faktorer. Som en del af dette litteraturstudie vil det også undersøges i hvor høj grad anvendelse af lovende loci/elementer er begrænset af intellektuelle rettigheder.
- Parallelt vil forskellige metoder til at editere DNA, og sætte fremmed DNA ind på specifikke steder i cellernes genom, afprøves/opsættes i forbindelse med produktionscellelinjer. Specielt isolering af højtydende kloner er en udfordrende og tidskrævende proces. Derfor vil metoder til isolering af kloner, dyrkning, og selektion af højtydende kloner også blive afprøvet og optimeret. Det vil desuden blive afprøvet hvordan klonselektionen bedst kombineres med metoder som genamplifikation ved methotrexate (MTX) amplifikation.

Teknologisk service: Hurtigere udvikling af stabile mammale produktionscellelinjer (2023/2024)

3. Korrekt foldning af rekombinante proteiner ("Down stream"):

I denne aktivitet opbygges kompetencer indenfor såkaldt refoldning af rekombinante proteiner som vil kunne give virksomhederne muligheder for at få løst et meget vigtigt trin i processen fra produceret protein til færdigt oprenset korrekt foldet produkt. Forkert foldet protein er ofte en stor udfordring for virksomhederne når et protein produceres i E. coli bakterier og som skal løses for at proteinet kan blive til et funktionelt lægemiddel. Aktiviteten vil bestå af:

- Der vil blive etableret forskellige protokoller med henblik på opløsning af rekombinante protein aggregrater (inklusion bodies). Dette kan være opløsninger med høj koncentration af chaotrope reagenser som urinstof og guanidinium eller milde denaturerende opløsninger hvor f.eks. høj pH benyttes, og hvor den sekundære aminosyre struktur bevares. De kritiske fysiske og kemiske parametre for succesfuld refoldning vil blive undersøgt for en række modelproteiner.
- En mulighed vil være at benytte sig af DoE (design of experiments) hvor flere faktorer kan varieres simultant, og hvor eventuelle sammenhænge mellem de forskellige faktorer undersøges. Der vil også være behov for at sætte en række biokemiske analysemetoder op til at følge foldningsprocessen og til at skelne mellem korrekt foldet protein og misfoldet protein. Dette vil typisk være forskellige UHPLC-metoder, redox-potentiale målinger, samt strukturbaserede metoder som f.eks. CD eller fluorescens spektroskopi.

Teknologisk service: Refoldning af standard -og komplekse proteiner (2022)

4. Formulering og karakterisering af lægemiddelstoffer

Her udvikles laboratoriemetoder der, ved anvendelse af små mængder stof, kan karakterisere de fysisk-kemiske egenskaber af lægemiddelstoffer. Metoderne vil give information om hvilke formuleringer, der vil være optimale for at opnå den ønskede terapeutiske profil af det givne lægemiddelstof. Aktiviteten vil bestå af:

1. For proteiner og peptider vil en strategi til vurdering af fysisk-kemisk stabilitet under tilstedeværelse af udvalgte hjælpestoffer (ved brug af metoder som f.eks. DSC, DLS, CD, THT, Raman, LC-MS) blive udviklet. Strategien vil fokusere på både opløst og frysetørret stof. Derudover vil metoder til karakterisering af kompatibiliteten af peptider og proteiner med mave-tarm forhold, samt permeabilitet over tarmepitelet, blive udviklet. Resultater fra disse metoder vil lede hen til mulige formuleringsprincipper der kan facilitere oral administration af peptider og proteiner. **Teknologisk service: Karakterisering og formulering af terapeutiske peptider. (2023/2024)**
2. For tungtopløselige stoffer vil især metoder til bestemmelse af fysisk stabilitet blive udviklet, f.eks. ved hjælp af DMA, DSC og XRPD, ligesom metoder til bestemmelse af opløsningshastighed, opløselighed samt overmætningstendens i medier, der simulerer mave-tarm væsker både i fastet tilstand og efter et måltid. På baggrund heraf vil det bedste formuleringsprincip til at øge opløseligheden af det givne tungtopløselige stof i mave-tarmkanalen, og derved give den bedste absorption, blive identificeret. **Teknologisk service: Karakterisering og formulering af lægemiddelstof kandidater (2022)**

For begge typer lægemiddelstoffer vil udvalgte formuleringer blive doseret oralt til rotter, for at undersøge farmako-kinetikken af lægemiddelstoffet som funktion af formuleringen.

9) Finansiering

Ansøgt RK-finansiering af indsatsområdet (jf. det samlede finansierings-skema):	Egenfinansiering:	Forventet brug af RK-bevilling til medfinansiering af eksterne projekter:	Forventet opnået ekstern finansiering af indsatsområdet:
24.000.000 kr.	5.900.000 Kr.	1.200.000 Kr.	4.800.000 Kr.

Egenfinansiering: Udover angivet egenfinansiering forventer Bioneer at egenfinansiere FoU partnerskaber ved DTU Bioengineering og Københavns Universitet med ca. 15 Mio DDK i perioden.

Projekter fra Innovationsfonden og EU (Eurostars) forventes at blive medfinansieret fra 2020 såfremt disse understøtter aktiviteterne.

Bioneer vil sammen med både danske og internationale partnere søge EU programmer for at sikre yderligere ekstern finansiering i Indsatsområdet.