

Abseits des Rampenlichts

Die Entwicklung und Herstellung der Impfstoffe gegen Covid-19 ist eine komplexe Angelegenheit

Seit die ersten zugelassenen Impfstoffe gegen Covid-19 in vielen Ländern verimpft werden, wartet die restliche Welt ungeduldig auf die Zulassung weiterer Impfstoffe gegen das Coronavirus, damit ausreichend Impfdosen weltweit zur Verfügung gestellt werden können, um die Pandemie bald zu besiegen. Dieser Beitrag liefert Einblicke und Hintergründe.

BioNTech, Moderna, CureVac, AstraZeneca, Pfizer, Janssen Pharmaceutical (Johnson & Johnson, J&J), Sanofi, GlaxoSmithKline, Merck, Bayer und Novavax: Namen von Pharma- und Biotechfirmen, die vor einem Jahr oft nur Menschen bekannt waren, die in oder mit den Unternehmen arbeiten, Ärzte oder Apotheker sind oder auf eine andere Art mit der Branche zu tun haben. Das gilt vor allem für die Impfstoffpioniere, aber erst recht für Exoten wie R-Pharm, Sinovac oder Sinopharm und Forschungsinstitute wie Oxford, Baylor oder Gamaleya.

Die bereits seit über einem Jahr andauernde, weltweite Covid-19-Pandemie hat die Impfstoffforschung in den Fokus gerückt. Die Weltgesundheitsorganisation WHO zählt derzeit rund 270 Impfstoffprojekte. An den meisten dieser Projekte sind Firmen und Institute beteiligt, die noch weniger Menschen ein Begriff sein dürften, doch auf diesen ruhen große Hoffnungen. Denn je mehr Vakzine auf den Markt kommen, desto schneller kann ein ausreichender weltweiter Impfschutz erreicht werden, um die Pandemie zurückzudrängen. Insbesondere da es auch bei den durch beschleunig-

te Verfahren bereits zugelassenen Impfstoffen noch zu Komplikationen kommen kann oder die geplanten Lieferkapazitäten durch Produktionsprobleme nicht erfüllt werden können.

Unterschiedliche Wirkmechanismen

Obwohl Pharma- und Biotechunternehmen in weniger als einem Jahr die ersten Covid-19-Impfstoffe entwickelt und die Großproduktion aufgebaut haben, sind noch nicht die benötigten Kapazitäten erreicht, denn die Herstellungsprozesse für die verschiedenen Impfstofftypen gegen Covid-19 unterscheiden sich deutlich voneinander.

Die Impfstoffe von Pfizer/BioNTech, Moderna und CureVac basieren auf Boten-RNA (mRNA)-Vakzinplattformen. Dabei ermöglichen eingekapselte genetische Anweisungen den geimpften Personen, das Spike-Protein von SARS-CoV-2 zu produzieren, um das Immunsystem zu stimulieren.

Die Covid-19-Impfstoffe von AstraZeneca und J&J funktionieren nach dem Vektorprinzip und verwenden Adenoviren, um ein Stück der DNA oder des genetischen Materials



zu übertragen, das zur Herstellung des charakteristischen „Spike“-Proteins des SARS-CoV-2-Virus verwendet wird.

Novavax und Sanofi/GlaxoSmithKline forschen an Impfstoffen, die auf adjuvantierten Proteinen basieren, die rekombinante Proteine von SARS-CoV-2 mit einem Adjuvans (Wirkverstärker) verknüpfen. Mit dieser Technologie wird die exakte genetische Kopie der Virus-Oberflächenproteine erstellt und als DNA-Sequenz in eine Expressionsplattform integriert, die das Antigen produziert.

Sanofi und GlaxoSmithKline (GSK) müssen ihren Impfstoffkandidaten überarbeiten und neue Tests vornehmen. Nach Angaben der beiden Pharmakonzerne wird erst Ende 2021 mit einer Zulassung gerechnet. Zudem will GSK zusammen mit CureVac einen neuen Impfstoff gegen die ansteckenderen Varianten des Coronavirus entwickeln, der 2022 auf den Markt kommen könnte.

Produktion und Versorgung aufbauen

Zusehends in den Fokus rücken auch die Unternehmen, die selten

im Rampenlicht stehen, aber für die Impfstoffentwicklung oder -produktion essenziell sind. Denn insbesondere kleinere, aber hochinnovative Biotechfirmen wie BioNTech, Moderna oder CureVac, die die revolutionären mRNA-Impfstoffe entwickeln, besitzen nicht die Produktionskapazitäten, um in kürzester Zeit Milliarden Impfstoffdosen herzustellen, zu formulieren und abzufüllen. Sie sind auf die Unterstützung durch CDMOs angewiesen, die sich auf einzelne Schritte der Impfstoffentwicklung oder -produktion spezialisiert haben und den Weg durch die klinischen

Studien mit Synthese- und Formulierungsdienstleistungen begleiten. Diese Entwicklungs- und Produktionsdienstleister bleiben den meisten Menschen unbekannt, weil sie erstens nicht die Brand Owner sind und zweitens oft nicht über ihre Kunden und Projekte sprechen.

Der Verband der forschenden Pharmaunternehmen (VFA) gab im Februar einen Überblick über den Stand der Entwicklung. Deutschland zählt international zu den Ländern mit besonders vielen Projekten für Impfstoffe gegen Covid-19. Neben BioNTech und CureVac forschen u.a. Unternehmen und Start-ups wie Leukocare, Prime Vector Technologies (PVT), Artes Biotechnology, Belyntic, IDT Biologika oder Baseclick alleine oder gemeinsam mit Forschungseinrichtungen an Impfstoffen.

Kontinuierlich wachsende Produktionsnetzwerke

Die Impfstoffentwickler arbeiten unter Hochdruck gemeinsam mit Synthesedienstleistern, Formulierern und Abfüllern daran, die Kapazitäten auf- und auszubauen.

In der Pharma- und Biopharmaindustrie ist es üblich, dass die Produktionsschritte für ein Arzneimittel oder einen Impfstoff – von der Wirkstoffsynthese über die Produktformulierung bis zur Abfüllung bzw. Verpackung – auf mehrere Partner aufgeteilt werden. In einer Notlage

Fortsetzung auf Seite 13 ►

Advertorial

Impfstoffabfüllung auf höchstem Niveau

Aenova kombiniert Erfahrung und Qualität mit Liefertreue und Kosteneffizienz

Aktuelle Studien belegen, dass Auftragshersteller für die Pharmaindustrie, die sog. CDMOs (Contract Development and Manufacturing Organizations) bisher wenig in die Produktion von Impfstoffen eingebunden waren. Dies ändert sich mit dem Ausbruch der Covid-19-Pandemie.

Dafür gibt es zwei Gründe: Einerseits verfügen die Impfstoffentwickelnden Unternehmen oft nicht über die Möglichkeiten kommerzieller Produktion und andererseits erfordert die aktuelle pandemische Situation die schnelle Bereitstellung von sehr vielen Impfstoffdosen weltweit, also eine kommerzielle Fertigung in sehr großem Stile. Führende CDMOs wie die Aenova Group können bei diesen Herausforderung als „Full-Service-Dienstleister“ bestens unterstützen – von der Herstellung von Materialien für klinischen Studien in kleinstem Maßstab, dem Technical Transfer bis hin zum Scale up hochvolumiger Produktion beim sog. Fill and Finish von Biologika.

Fill & Finish von Impfstoffen

Um die Kapazitäten für die Produktion von Impfstoffen gegen das SARS-CoV-2-Virus zu erweitern, hat Aenova gerade ein großes Investitionsprogramm aufgelegt, das die Installation weiterer hochmoderner Anlagen für die aseptische Produktion vorsieht. Der Schwerpunkt liegt auf einem komplett neuen „Fill and Finish“-Bereich für Fläschchen bzw. Vials und vorgefüllte Spritzen bzw. Prefilled Syringes (PFS) mit Hochgeschwindigkeitsabfülllinien inklusive Compounding am Aenova-Standort im italienischen Latina. Dort können künftig mehr als 80 Mio. Fläschchen (Glas und Plastik) sowie über 180 Mio. vorgefüllte Spritzen pro Jahr produziert werden. Darüber

hinaus plant Aenova eine weitere Kapazitätserweiterung mit bis zu drei zusätzlichen Hochgeschwindigkeits-Abfülllinien.

Lyophilisierung und aseptische Pulver-Vials von Adenoviren bis mRNA

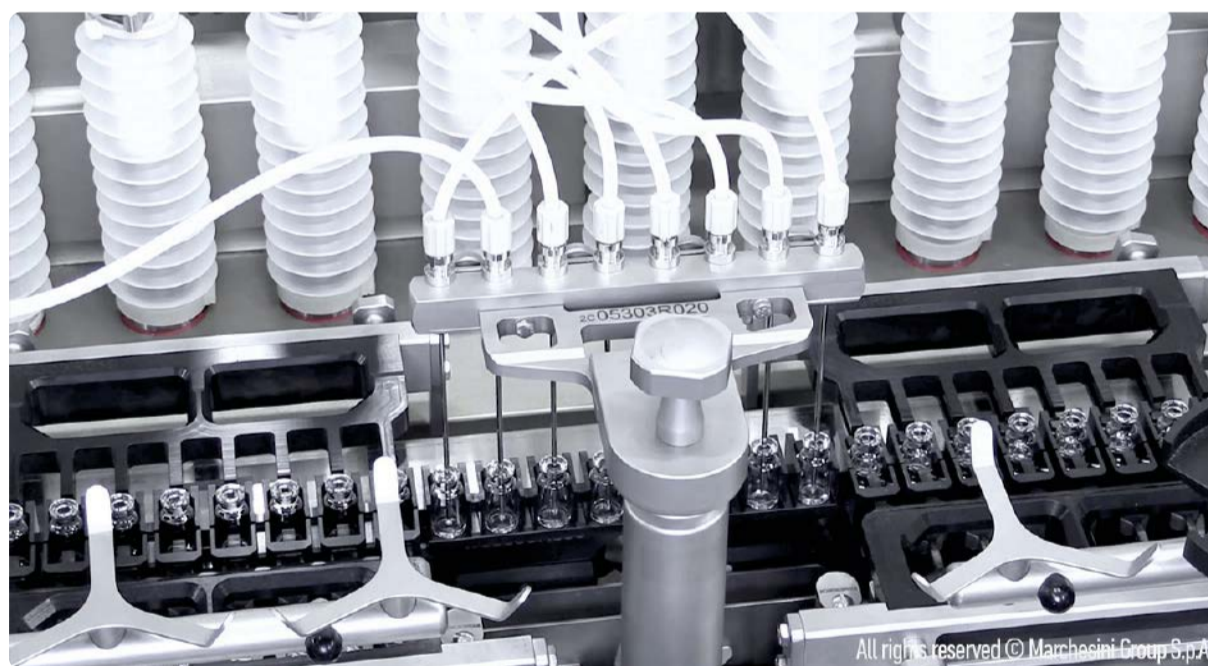
Als führender Lösungspartner für sterile Darreichungsformen kann Aenova auf langjährige Erfahrung in der Herstellung von sterilen Injektabilia verweisen – von vorgefüllten Spritzen und Ampullen bis hin zu Flüssig-Vials, lyophilisierten Vials und aseptischen Powder-Vials (Pulverabfüllung in Vials), auch für biologische Präparate und Impfstoffe der Bio Safety Level 1 und 2 (BSL):

Die Expertise bei Impfstoffen reicht von mRNA, DNA, viralen Vektoren, Protein-Untereinheiten, virusähnlichen Partikeln, bis hin zu inaktivierten Impfstoffen.

So können sowohl Impfstoffe mit Adenoviren wie die von AstraZeneca und Johnson & Johnson oder Sputnik V als auch mit Messenger-RNA wie die von Pfizer/BioNTech und Moderna abgefüllt werden.

Der neue Sterilbereich basiert auf hochmoderner Technologie: der aseptischer Abfüllprozess verläuft vollautomatisch, die Mehrzweckmaschine kann Vials wie auch PFS-Produkte in den bevorzugten Formaten 0,5 bis 10 ml bei vorgefüllten Spritzen und 2 ml bis 10 ml bei ready-to-use-Vials verarbeiten.

Qualitätskontrolle, Verpackung und Etikettierung inklusive Serien-



Bis zu drei zusätzliche Abfülllinien können in dem neuen Produktionsbereich bei Aenova untergebracht werden: das ermöglicht eine Verdreifachung des Produktionsvolumens.

lierung vervollständigen den Lieferumfang.

Langjährige Erfahrung in der Auftragsfertigung

CDMOs wie die Aenova Group können ganz klare Vorteile aufweisen: das sind neben der langjährigen Erfahrung in den verschiedensten Disziplinen der Auftragsfertigung vor allem die End-to-end-Services von der Entwicklung, klinischen Studien I bis III bis hin zur kommerziellen Großfertigung. Das weltweit tätige Unternehmen mit 14 Fertigungsstandorten für alle gängigen Darreichungsformen kann auf viele nationale wie internationale Zertifizierungen und Zulassungen verweisen, so z. B. die der US FDA für die drei Standorte mit Sterilproduktion.

Sieben Competence Centers für Entwicklung, Analytik, Clinical Trial

Supply Management, regulatorische Unterstützung und weitere Technology Centers für nahtlosen Tech-Transfer und das Product-Lifecycle Management vervollständigen die Service-Bandbreite rund um die kommerzielle Herstellung großer Volumina.

Als Pluspunkt für Aenova kommt hinzu, dass das Unternehmen auf hochmodernen BSL-2-klassifizierten Anlagen für Gefriertrocknung abgeschwächte Lebend-Impfstoffe verarbeiten kann.

Auftragshersteller wie Aenova können zudem neben der techni-



Sterile Abfüllung am Aenova-Standort in Latina.

schon wie auch der Prozess-Expertise für die GMP-zertifizierten Anlagen und Spezialfertigungsbereiche mit ihren Erfahrungen in der Supply Chain und regulatorischen Kontrollen punkten – vielfältige Themenbereiche, für die Spezialisten-Know-how und langjährige Erfahrung Voraussetzung sind. Das können viele der Covid-19-Impfstoffentwickler nicht vorweisen.

Gleichzeitig ist eine entscheidende Stärke von CDMOs, dass sie die Kosteneffizienz der Herstellung, die Qualität der Produktion sowie die Liefertreue immer sehr genau im Blick haben. Nur so können sie sich als verlässliche Partner für ihre Auftraggeber positionieren.

Von der Entwicklung bis hin zur Großproduktion

Sterile Injektabilia spielen eine Schlüsselrolle bei der Entwicklung neuer Medikamente, wie auch die Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 zeigen. Aenova bietet Dienstleistungen für alle gängigen parenteralen Formulierungen für die intravenöse, subkutane und intra-muskuläre Anwendung sowie die Entwicklung von aseptischen Flüssigkeiten bis hin zu OEB 5. Die anspruchsvolle Kühlkette, die für die Abfüllung sensibler Produkte wie mRNA- oder DNA-basierter Formulierungen erforderlich sind, ist abgebildet, alle mikrobiologischen Tests können im Unternehmen durchgeführt werden.

So bietet die Aenova Group ihren Kunden den Komplettservice eines One-Stop-Shops – von der Entwicklung bis hin zum Scale-up der kommerziellen Fertigung.

www.aenova-group.com