

Modelling the Size Evolution of Lipid Nanoparticles (LNPs) during Production and Processing

Lipid nanoparticles (LNPs) are at the forefront of modern drug delivery, playing a central role in mRNA vaccines and gene therapies. Their ability to safely and efficiently transport nucleic acids into cells hinges on a key property: particle size. This size is governed by both the composition of the lipids and the process conditions during production, typically involving microfluidic mixing of an organic lipid phase with an aqueous nucleic acid solution.

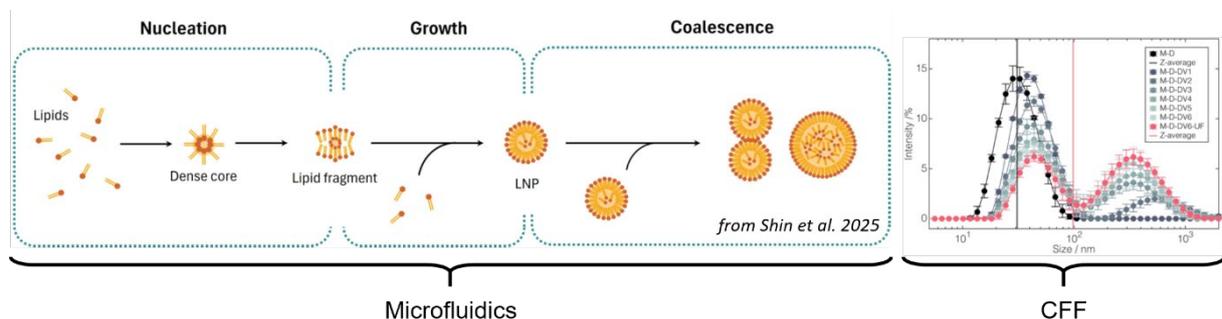
Beyond initial formation, a critical but understudied step is the buffer exchange that follows. While diffusion-based dialysis is standard at lab scale, it is slow, hard to scale, and costly. Cross-flow filtration (CFF) via ultrafiltration (UF) is a promising alternative, yet its effect on LNP size and distribution remains poorly understood.

To investigate this, we turn to population balance equations (PBE)—a modeling framework used to describe the evolution of particle size distributions (PSDs). A recent study successfully applied PBEs to LNP formation, capturing nucleation, growth, and coalescence.

The goal of this Master Thesis is to extend our existing PBE framework to model LNP formation in microfluidic channels and to reproduce published results. Building on this, the model will be applied for the first time to downstream processing via CFF, aiming to explain surprising experimental observations.

This is a cooperative Master Thesis between the MVM and MAB institutes at KIT. The focus is on mathematical modelling, but you may also conduct complementary experimental analyses.

If you're interested in an interdisciplinary project combining pharmaceutical technology, process engineering, and mathematical modelling, send us an email—we're happy to provide more details!



Supervisors:

- Annabelle Dietrich (MAB): [MAB Profile](#)
- Frank Rhein (MVM): [MVM Profile](#)

Further reading:

- Modelling starting point: [arXiv:2504.10533](#)
- Experimental background: [JCIS 2025](#)

Modellierung der Größenentwicklung von Lipidnanopartikeln (LNPs) während Herstellung und Aufarbeitung

Lipidnanopartikel (LNPs) stehen im Zentrum moderner Arzneimittelentwicklung – insbesondere bei mRNA-Impfstoffen und Gentherapien. Ihre Wirksamkeit basiert entscheidend auf der Partikelgröße, die wiederum sowohl von der Lipidzusammensetzung als auch von den Prozessbedingungen während der Herstellung abhängt. Typischerweise erfolgt die Formierung durch mikrofluides Mischen einer lipidhaltigen organischen Phase mit einer wässrigen Nukleinsäurelösung.

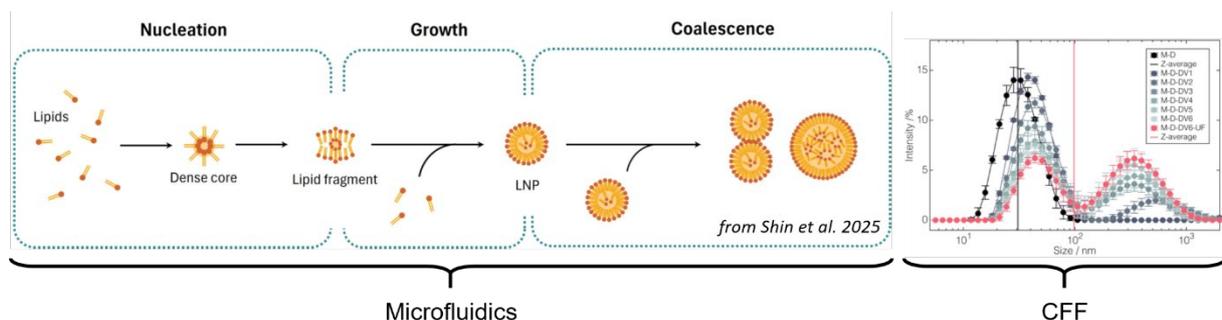
Ein bislang wenig untersuchter, aber kritischer Schritt ist der darauffolgende Pufferwechsel. Während auf Laborebene meist diffusiongetriebene Dialyse eingesetzt wird, ist diese Methode langsam, schwer skalierbar und kostspielig. Eine vielversprechende Alternative stellt die druckgetriebene Querstromfiltration (CFF) mittels Ultrafiltration (UF) dar – deren Einfluss auf die LNP-Größe und -verteilung jedoch noch kaum verstanden ist.

Zur Untersuchung setzen wir Populationsbilanzen (PBE) ein – ein etabliertes Modellierungswerkzeug zur Beschreibung von Partikelgrößenverteilungen (PSDs). Eine aktuelle Studie hat PBEs erfolgreich auf die LNP-Formierung angewendet und dabei Nukleation, Wachstum und Koaleszenz berücksichtigt.

Ziel dieser Masterarbeit ist es, das am MVM entwickelte PBE-Modell auf die LNP-Bildung in mikrofluidischen Kanälen zu übertragen und publizierte Ergebnisse zu reproduzieren. Anschließend soll das Modell erstmals auf die nachgelagerte Prozessierung mittels CFF angewendet werden, um spannende experimentelle Beobachtungen zu erklären.

Die Arbeit entsteht in enger Zusammenarbeit zwischen den Instituten MVM und MAB am KIT. Der Schwerpunkt liegt auf der mathematischen Modellierung; je nach Verlauf können ergänzende Analysen zur Interpretation der experimentellen Daten sinnvoll sein.

Wenn du Interesse an einem spannenden, interdisziplinären Thema an der Schnittstelle zwischen Pharma, Verfahrenstechnik und Modellierung hast, melde dich gern bei uns – wir freuen uns auf deine Nachricht!



Betreuung:

- Annabelle Dietrich (MAB): [MAB Profil](#)
- Frank Rhein (MVM): [MVM Profil](#)

Weiterführende Literatur:

- Modellierungsgrundlage: [arXiv:2504.10533](#)
- Experimenteller Hintergrund: [JCIS 2025](#)