

# mRNA- und DNA-Impfstoffe: Nanotechnologie der Covid-19-Vakzinen

Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH

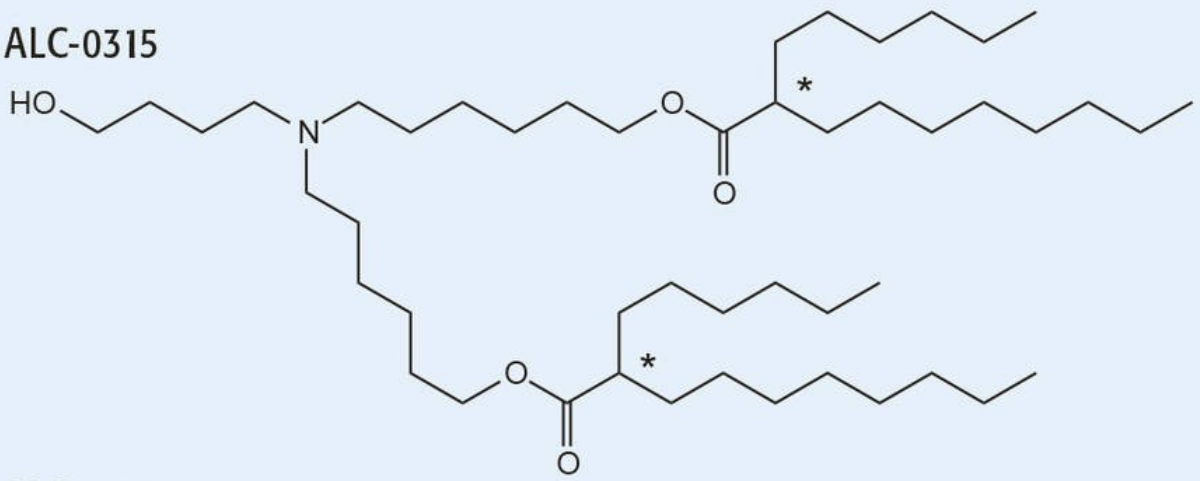
## Comirnaty® von Biontech/Pfizer

Als Wirkstoff enthält Comirnaty® eine einzelsträngige, 5'-gekapselte Boten-RNA (mRNA), die für das membranverankerte virale Spike-(S-)Glykoprotein von SARS-CoV-2 codiert. Gemäß EMA Assessment Report ist die mRNA in Lipidnanopartikel verpackt (6). Die Nanopartikel dienen dem Schutz der mRNA vor dem Abbau durch RNAsen und ermöglichen eine Transfektion der menschlichen Zellen nach intramuskulärer (i.m.) Injektion. Die Transfektion führt letztlich zu einer Expression des viralen S-Proteins an der Zelloberfläche, die eine Immunreaktion induziert. Der Impfstoff löst sowohl neutralisierende Antikörper als auch zelluläre Immunantworten gegen das Spike-Antigen aus. Für eine Immunisierung sind zwei Dosen des Impfstoffs im Abstand von drei Wochen empfohlen.

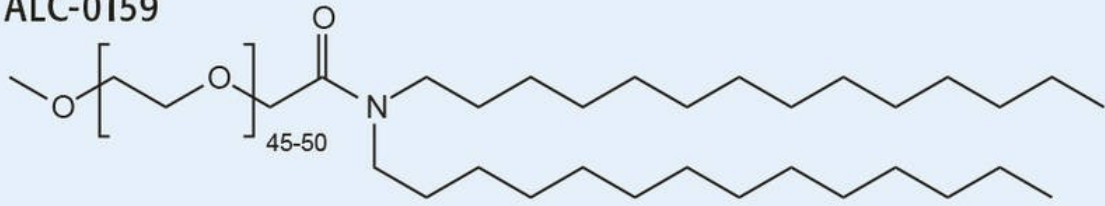
Jedes Vial beinhaltet 225 µg mRNA in Form eines gefrorenen Konzentrats (0,45 mL), das vor Applikation aufgetaut und verdünnt werden muss; die Verdünnung erfolgt mit 1,8 mL isotoner Kochsalzlösung. Die zu entnehmende Einzeldosis des Wirkstoffs liegt bei 30 µg mRNA. Entsprechend ermöglicht der Inhalt eines Vials nach Verdünnung die theoretische Entnahme von sieben Einzeldosen. Entsprechend der aktuellen Produktinformation ist ein Mehrdosenbehältnis für die Entnahme von sechs Einzeldosen von je 0,3 mL zugelassen (7). Um sechs Dosen aus einer einzelnen Durchstechflasche zu entnehmen, sind Spritzen und/oder Nadeln mit geringem Totvolumen zu verwenden.

Die LNP werden aus den drei Lipiden ALC-0315, ALC-0159 und DSPC gebildet; Cholesterol dient zur Partikelstabilisierung (Abbildung 2). In der Formulierung stellt das amphotere und damit nach außen ungeladene Lipid DSPC in Kombination mit Cholesterol die strukturellen Hauptkomponenten der Nanopartikel dar. Beide Hilfsstoffe sind bereits aus anderen zugelassenen Arzneimitteln bekannt.

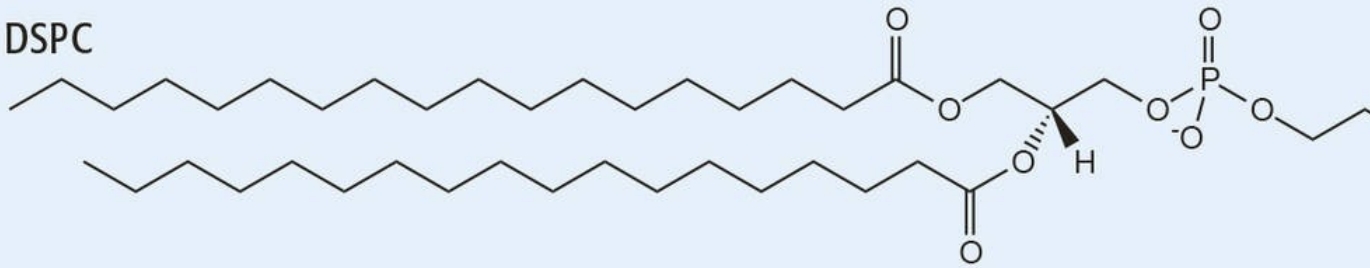
ALC-0315



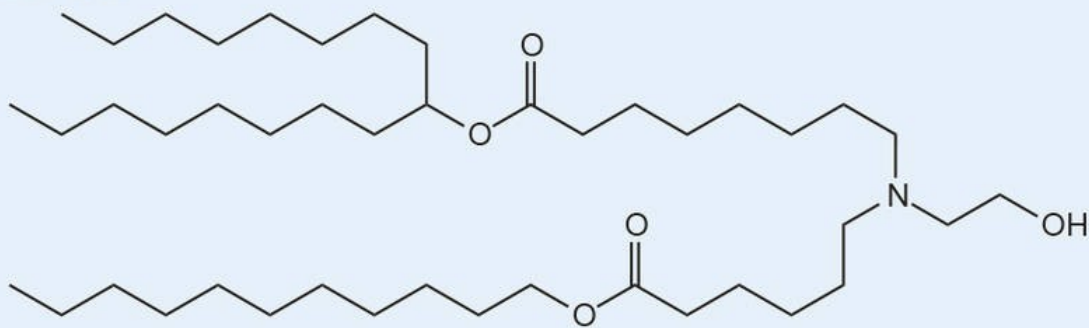
ALC-0159



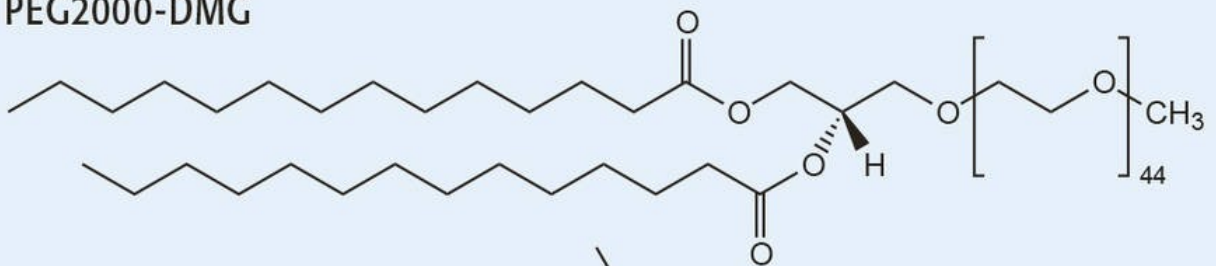
DSPC



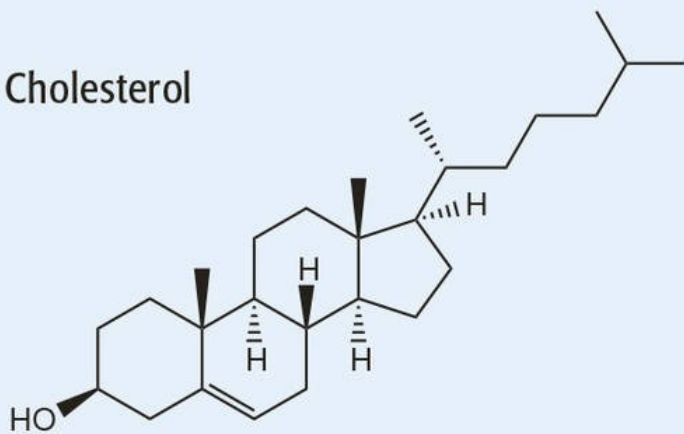
SM-102



PEG2000-DMG



Cholesterol



Bei dem funktionellen Lipid ALC-0315 handelt es sich um ein neuartiges tertiäres Amin, das bei physiologischem pH-Wert ungeladen vorliegt. Bei der Partikelherstellung unter sauren pH-Bedingungen dient es der Bindung der polyanionischen mRNA. Nach Applikation der LNP und deren zellulärer Aufnahme in das endosomale Zellkompartiment verleiht es den Nanopartikeln eine positive Ladung, was letztlich zu einer Translokation der mRNA in das Zytoplasma der Zelle führt. Somit ist dieses Lipid wesentlich für den erfolgreichen Wirkstofftransport verantwortlich.

Hingegen ist ALC-0159 ein Polyethylenglykol-(PEG-)Derivat, das nur in geringen Anteilen (weniger als 2 mol-Prozent; 50 µg pro Impfdosis) in der Formulierung vorliegt. Es dient der sterischen Stabilisierung der Partikelstruktur und minimiert einerseits die Immunerkennung der LNP und andererseits zunächst auch die Interaktion mit den Zielzellen. Die Verwendung eines Hilfsstoffs zur Minimierung der Immunerkennung erscheint für einen Impfstoff auf den ersten Blick recht ungewöhnlich. Allerdings ist hierbei zu berücksichtigen, dass pegylierte Lipide wie ALC-0159 einem Lipidaustausch nach Applikation der Nanoformulierung unterliegen. Dieser Lipidaustausch und damit der Verlust der sterischen PEG-Barriere der LNP ermöglicht in einem Folgeschritt die Bindung von endogenen Proteinen (wie Apolipoprotein E) an die kolloidalen Träger. Dies führt letztlich zur gewünschten Interaktion mit den Zielzellen über Lipoprotein-LDL-Rezeptoren, die in zahlreichen Geweben exprimiert werden (3). Die beiden funktionellen Lipide ALC-0315 und ALC-0159 sind neuartige Hilfsstoffe, die bisher noch nicht in zugelassenen Fertigarzneimitteln zu finden waren.



Der mRNA-Impfstoff von Biontech/Pfizer bei minus 80,5 °C gelagert werden. / Foto: Imago Images/ULMER Pressebildagentur

Die Verwendung pegylierter Lipide ist grundsätzlich mit dem Risiko einer Antikörperbildung gegen PEG verbunden (8, 9). Auch gibt es in der Bevölkerung durch die langjährige Verwendung von PEG-haltigen Produkten eine ausgeprägte Prävalenz für Anti-PEG-Antikörper. Allergische Reaktionen gegen pegylierte Lipide können somit nicht ausgeschlossen werden, auch wenn bis dato keine Immunogenität oder Immunotoxizität beobachtet werden konnte. Überempfindlichkeitsreaktionen gegen die verwendeten Hilfsstoffe stellen auf jeden Fall eine Kontraindikation für die Anwendung des Impfstoffs dar.

Die Herstellung des Impfstoffs Comirnaty® erfolgt in mehreren Arbeitsschritten. Der Wirkstoff wird aufgetaut und verdünnt; danach werden die LNP in Gegenwart des Wirkstoffs hergestellt und stabilisiert. Nach einem Pufferaustausch erfolgt eine Konzentrationseinstellung, der Kryoprotektor Saccharose wird zugesetzt und nach Sterilfiltration und Sterilabfüllung in die Vials wird das Produkt eingefroren und kann gelagert werden.

Pharmakokinetisch zeichnet sich der Impfstoff dadurch aus, dass die höchsten Konzentrationen an der Injektionsstelle gefunden werden, über die Zeit aber eine Umverteilung zu beobachten ist. Für nanopartikuläre Arzneiformen ist eine Anreicherung in der Leber typisch und auch für die LNP beschrieben. In pharmakokinetischen Studien mit radioaktiv markiertem Impfstoff wurden bis zu 21,5 Prozent der injizierten Dosis in der Leber und deutlich geringere Mengen in Milz, Nebennieren und Eierstöcken nachgewiesen.

Das könnte Sie auch interessieren