

**Disclaimer:**

**Holger und ich sind Naturwissenschaftler.**

**Wir dürfen keine medizinische Beratung machen.**

**Wir beschreiben den Stand der Wissenschaft in der veröffentlichten wissenschaftlichen Literatur und Fallbeispiele aus unserem privaten Umfeld.**

**Bei medizinischen Problemen, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, Heilpraktiker und Apotheker, den sie mit der entsprechenden wissenschaftlichen Literatur konfrontieren dürfen.**

# Was Pfizer wusste

Dr. Sabine Stebel

<https://drbine.substack.com/p/erhebliche-risiken-durch-comirnaty>

<https://drbine.substack.com/p/was-pfizer-wusste-reloaded>

Die Notfallzulassung wurde 2017 von  
BioNTech mit dem PEI geplant

# The European Regulatory Environment of RNA-Based Vaccines

Thomas Hinz<sup>1</sup>, Kajo Kallen<sup>2</sup>, Cedrik M Britten<sup>3</sup>, Bruno Flamion<sup>4</sup>, Ulrich Granzner<sup>5</sup>, Axel Hoos<sup>6</sup>, Christoph Huber<sup>7</sup>, Samir Khleif<sup>8</sup>, Sebastian Kreiter<sup>7</sup>, Hans-Georg Rammensee<sup>9</sup><sup>10</sup>, Ugur Sahin<sup>11</sup><sup>12</sup><sup>13</sup>, Harpreet Singh-Jasuja<sup>14</sup>, Özlem Türeci<sup>15</sup>, Ulrich Kalinke<sup>16</sup>

Affiliations

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27987152/>

## Affiliations

- 1 Section for Therapeutic Vaccines, Division for Immunology, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225, Langen, Germany. thomas.hinz@pei.de.
- 2 Kallen Consulting, Köln/Frechen, Germany.
- 3 R&D Oncology, Glaxo Smith Kline, Stevenage, UK.
- 4 URPhyM, NARILIS, University of Namur, Namur, Belgium.
- 5 Granzner, Regulatory Consulting & Services, Munich, Germany.
- 6 Glaxo Smith Kline, Collegeville, PA, USA.
- 7 Association for Cancer Immunotherapy, Mainz, Germany.
- 8 GHSU Cancer Center, Augusta, GA, USA.
- 9 Department of Immunology, Institute for Cell Biology, University of Tübingen, Tübingen, Germany.
- 10 German Cancer Consortium, DKFZ Partner Site, Tübingen, Germany.
- 11 TRON - Translational Oncology at the University Medical Center, Johannes Gutenberg University, Mainz, Germany.
- 12 Biopharmaceutical New Technologies (BioNTech) Corporation, Mainz, Germany.
- 13 Research Center for Immunotherapy (FZI), Mainz, Germany.
- 14 Immatix Biotechnologies GmbH, Tübingen, Germany.
- 15 CI3, Cluster for individualized Immune Intervention, Mainz, Germany.
- 16 Institute for Experimental Infection Research, Twincore, Centre for Experimental and Clinical Infection Research a joint venture between the Hannover Medical School and the Helmholtz Centre for Infection Research, Feodor-Lynen-Str. 7-9, 30625, Hannover, Germany. ulrich.kalinke@twincore.de.

responsible for agreeing or refusing the PM.

Apart from the 210 days EMA procedure, applicants can request an accelerated procedure which takes 150 days only. The accelerated procedure is applicable should the medicinal product be of major interest from both the public health and the therapeutic innovation point of view.

Besides the above outlined “normal” way of EMA centralized marketing authorization based on comprehensive data, it is also possible to approve products on the basis of incomplete data. Such a conditional marketing authorization may be granted in case only preliminary clinical safety and efficacy data are available. Though the clinical data may be incomplete, the overall benefit/risk ratio as determined by EMA during the assessment procedure needs to be positive. Another prerequisite to this alternative authorization pathway is the ability of the applicant to provide the missing data after conditional approval has been granted. Moreover, the medicinal product is intended for patients with unmet medical needs, and the benefit to public health needs to outweigh the risks that might be associated with the incomplete clinical data. Upon completion of the data the conditional authorization can become a regular marketing authorization. Conditional marketing authorizations are valid for 1 year, on a renewable basis. Yet another scenario is that for a given medicinal product the applicant may be unable to provide comprehensive safety and efficacy data under normal conditions of use, because the disease to be treated is rare or because collection of full information is not possible or is unethical. In this case marketing authorization under exceptional circumstances is possible. In contrast to a conditional authorization, it is not expected that missing data can be provided. Thus, affected products are

“Neben dem 210 Tage dauernden EMA-Verfahren können die Antragsteller ein **beschleunigtes Verfahren** beantragen, das nur 150 Tage dauert. Das beschleunigte Verfahren ist anwendbar, **wenn das Arzneimittel sowohl aus der Sicht der öffentlichen Gesundheit als auch aus der Sicht der therapeutischen Innovation von großem Interesse ist.** Neben dem oben beschriebenen „normalen“ Weg der zentralisierten EMA-Zulassung auf der Grundlage umfassender Daten ist es auch **möglich, Produkte auf der Grundlage unvollständiger Daten zuzulassen.** Eine solche **bedingte Zulassung kann erteilt werden, wenn nur vorläufige klinische Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten vorliegen.** Auch wenn die **klinischen Daten unvollständig sind, muss das von der EMA während des Bewertungsverfahrens ermittelte Nutzen-Risiko-Verhältnis insgesamt positiv sein.** Eine weitere Voraussetzung für diesen alternativen Zulassungsweg ist die Fähigkeit des Antragstellers, die **fehlenden Daten nach Erteilung der bedingten Zulassung nachzureichen.** Außerdem ist das **Arzneimittel für Patienten mit ungedecktem medizinischen Bedarf bestimmt, und der Nutzen für die öffentliche Gesundheit muss die Risiken überwiegen, die mit den unvollständigen klinischen Daten verbunden sein könnten.** Nach Vervollständigung der Daten kann die bedingte Zulassung in eine reguläre Zulassung umgewandelt werden. Bedingte Zulassungen sind 1 Jahr lang gültig und können verlängert werden.”

tic effect is directly mediated by the nucleic acid it contains are defined as gene therapy medicinal products. Should an RNA molecule be manufactured by pure chemistry as are many RNAi molecules, it would no longer be a biological product, and thus could not be classified as a gene therapy product.

It is also important to notice that in case of treating or preventing infectious disease, an mRNA **per law** is not a gene therapy product, even though if all the other requirements are fulfilled (recombinant, biological). As a consequence, an mRNA molecule used for the prophylactic vaccination against, e.g., influenza, is not a gene therapy product, while this is the case when for example used for the treatment of cancer. The consequence with respect to the EMA marketing authorization is that mRNA for vaccination against infectious diseases is evaluated by the CHMP, while mRNAs fulfilling the criteria of an ATMP are assessed by the CAT.

*“Sollte ein RNA-Molekül auf rein chemischem Wege hergestellt werden, wie es bei vielen RNAi-Molekülen der Fall ist, wäre es kein biologisches Produkt mehr und könnte daher nicht als Gentherapieprodukt eingestuft werden.”*

*“Wichtig ist auch der Hinweis, dass eine mRNA zur Behandlung oder Vorbeugung von Infektionskrankheiten **per Gesetz** kein Gentherapieprodukt ist, auch wenn alle anderen Anforderungen erfüllt sind (rekombinant, biologisch). Folglich ist ein mRNA-Molekül, das zur prophylaktischen Impfung, z. B. gegen Influenza, verwendet wird, kein Gentherapieprodukt, während dies beispielsweise bei der Behandlung von Krebs der Fall ist. “*

genetic modification.

As outlined above gene therapy medicinal products do not include vaccines against infectious diseases. The CAT reflection paper outlines, however, that a gene therapy-based vaccine can nevertheless be classified as gene therapy if indicated for the treatment or prevention of pathologies induced by the infection (e.g., malignancies). As an example, an mRNA-based vaccine for the

mRNA medicines are thus encouraged to clarify the issue by asking for CAT classification. The details of mRNA manufacture such as the use of chemically synthesized templates versus plasmid templates isolated from bacteria might be important to decide whether or not an mRNA is a biological medicinal product. A definition for

*“Wie oben dargelegt, gehören Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten nicht zu den Gentherapie-Arzneimitteln. In dem CAT-Reflexionspapier wird jedoch dargelegt, dass ein gentherapeutischer Impfstoff dennoch als Gentherapie eingestuft werden kann, wenn er zur Behandlung oder Vorbeugung von durch die Infektion ausgelösten Krankheiten (z. B. bösartigen Erkrankungen) indiziert ist.“*

*“Die Einzelheiten der mRNA-Herstellung, wie die Verwendung von chemisch synthetisierten Vorlagen im Gegensatz zu aus Bakterien isolierten Plasmid Vorlagen, könnten für die Entscheidung, ob eine mRNA ein biologisches Arzneimittel ist oder nicht, von Bedeutung sein.“*

**Table S.2.6-3. Overview of Process Development Changes**

Step	Parameter	Process 1	Process 2
Not applicable	Batch number	R427-P020.2-DS R438-P020.2-DS R443-P020.2-DS R445-P020.2-DS	20Y513C101 20Y513C201 20Y513C301 20Y513C401 20Y513C501 20Y513C601 20Y513C701
Not applicable	Site	BioNTech IMFS, Idar-Oberstein, Germany	Pfizer, Andover, MA, US BioNTech Manufacturing GmbH, Mainz, Germany (step 1, 2 and 3) and Rentschler Biopharma SE Laupheim, Germany (step 4 and 5)
1. In Vitro Transcription	Scale <sup>a</sup>	0.140-0.720 L	37.6 L
	DNA template	PCR-amplified	Linearized plasmid DNA
3. Proteinase K Digestion	Unit operation	N/A	Proteinase K digestion
4. Purification Method	Unit operation	Magnetic beads	Ultrafiltration/diafiltration

a. IVT starting volume

**Das komplette Lipidnanopartikel  
BNT162B2 ist toxischer als seine  
Einzelkomponenten**

**Natriumchlorid, Technisch**

Pfizer - Arbeitsplatzgrenzwertbereich (OEB):

OEB1 (Kontrollieren der Exposition im Bereich von 1000ug/m<sup>3</sup> bis 3000ug/m<sup>3</sup>)**ALC-0315**

Pfizer - Arbeitsplatzgrenzwertbereich (OEB):

**OEB 3 - Kontaktgefahren unbekannt** (zu überwachender Expositionsereich 10 ug/m<sup>3</sup> bis < 100 ug/m<sup>3</sup>)**Kalliumchlorid**

Pfizer - Arbeitsplatzgrenzwertbereich (OEB):

OEB1 (Kontrollieren der Exposition im Bereich von 1000ug/m<sup>3</sup> bis 3000ug/m<sup>3</sup>)

PF00092



STANDARD INFORMATION	
Compound	PF-07302048
Reference Standard Lot	PF-07302048-DP-RM
Reevaluation / Expiration Date	05-AUG-2021
Occupational Exposure Band	<b>OEB 5</b>
Long Term Storage Condition	(b) (4) °C
Short Term Storage Condition	N/A
Primary Contact	(b) (6)
Authorized By	Rebekah Ward
Authorized On	01-Feb-2021

TESTS AND RESULTS	
Fluorescence assay	
RNA Content	(b) (4) mg/mL

FOOTNOTES	
Parent drug product lot (b) (4)	
°C for up to 14 days if sampled aseptically	

**Produktcode**  
**Form**  
**Synonyme**

 PF00092  
 Nanoform  
 Comirnaty; PF-07302048 containing PF-07305885 (BNT162b2); CorVAC Containing PF-07305885 (BNT162b2) ; CoVVAC Containing PF-07305885 (BNT162b2); COVID Vaccine Containing PF-07305885 (BNT162b2); COVID-19 Vaccine Containing PF-07305885 (BNT162b2)  
 Nicht zutreffend  
 PF-07302048

**Handelsname:**  
**Verbindungszahl**
**Containment Classification**
[https://twitter.com/a\\_nineties/status/1729782228782117036](https://twitter.com/a_nineties/status/1729782228782117036)
[https://phmpt.org/wp-content/uploads/2023/11/125742\\_S11\\_M3\\_32r\\_pf-07302048-dp-rm-coa.pdf](https://phmpt.org/wp-content/uploads/2023/11/125742_S11_M3_32r_pf-07302048-dp-rm-coa.pdf)



# SAFETY DATA SHEET

Revision date 16-Nov-2020

Version 1.02

Page 1 / 10

## Section 1: IDENTIFICATION OF THE SUBSTANCE/MIXTURE AND OF THE COMPANY/UNDERTAKING

### 1.1. Product identifier

Product Name	Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine
Product Code(s)	PF00092
Synonyms	PF-07302048 containing PF-07305885 (BNT162b2); CorVAC Containing PF-07305885 (BNT162b2) ; CoVVAC Containing PF-07305885 (BNT162b2); COVID Vaccine Containing PF-07305885 (BNT162b2); COVID-19 Vaccine Containing PF-07305885 (BNT162b2)
Trade Name:	Not applicable
Compound Number	PF-07302048
Item Code	H000022941; H000023057
Chemical Family:	Lipid Nanoparticles containing PF-07305885 (BNT162b2) and Lipids

<b>SODIUM CHLORIDE</b> Pfizer Occupational Exposure Band (OEB):	OEB 1 (control exposure to the range of 1000ug/m <sup>3</sup> to 3000ug/m <sup>3</sup> )
<b>POTASSIUM CHLORIDE</b> Pfizer Occupational Exposure Band (OEB):	OEB 1 (control exposure to the range of 1000ug/m <sup>3</sup> to 3000ug/m <sup>3</sup> )
<b>PF-07305885</b> Pfizer Occupational Exposure Band (OEB):	B-OEB Default (control exposure to the range of 10 µg/day to <100 µg/day)
<b>PF-07302048</b> Pfizer Occupational Exposure	B-OEB 5 (control exposure to <10 µg/day)

PF00092

# SAFETY DATA SHEET

Product Name Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine  
Revision date 16-Nov-2020

Page 5 / 10  
Version 1.02

Band (OEB):

## 8.2. Exposure controls

### Engineering controls

Engineering controls should be used as the primary means to control exposures. Use process containment, local exhaust ventilation, biosafety cabinet, or other engineering controls to maintain airborne levels within the B-OEB range. It is recommended that all large scale operations should be fully enclosed. Air recirculation is not recommended.

### Environmental exposure controls

No information available.

### Personal protective equipment

Contact your safety and health professional or safety equipment supplier for assistance in selecting the correct protective clothing/equipment based on an assessment of the workplace conditions, other chemicals used or present in the workplace and specific operational processes. Refer to applicable national standards and regulations in the selection and use of personal protective equipment (PPE).

### Eye/face protection

Wear safety glasses as minimum protection (goggles recommended). (Eye protection must meet the standards in accordance with EN166, ANSI Z87.1 or international equivalent.).

### Hand protection

Wear impervious disposable gloves (e.g. Nitrile, etc.) as minimum protection (double recommended). (Protective gloves must meet the standards in accordance with EN374, ASTM F1001 or international equivalent.).

### Skin and body protection

Wear impervious disposable protective clothing when handling this compound. Full body protection is recommended (scale dependent). Wear impervious protective clothing when handling this compound. (Protective clothing must meet the standards in accordance with EN13982, ANSI 103 or international equivalent.).

### Respiratory protection

Under normal conditions of use, if the applicable Biotherapeutic Occupational Exposure Band (B-OEB) is exceeded, wear an appropriate respirator with a protection factor sufficient to control exposures to below the B-OEB (e.g. particulate respirator with a full mask, P3 filter). (Respirators must meet the standards in accordance with EN136, EN143, ASTM F2704-10 or international equivalent.).

### General hygiene considerations

Handle in accordance with good industrial hygiene and safety practice.

Staff Direzione Generale

SERVIZIO PREVENZIONE E PROTEZIONE

e-mail [appai4@asl4.liguria.it](mailto:appai4@asl4.liguria.it) Tel. 0185/929357 fax 0185/929218

Responsabile del Procedimento: Ing. Gianfranco Venturino

Prot. 1069/SPP del 31.12.2020

*A tutto il personale coinvolto nella manipolazione e somministrazione  
VACCINO COMINARTY (VACCINO A MRNA CONTRO COVID 19)*

OGGETTO: Gestione Operativa spandimento accidentale correlato alla rottura della fiala contenente il vaccino.

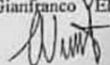
In riferimento a quanto in oggetto, qualora durante le fasi di manipolazione e somministrazione del vaccino COMINARTY dovesse verificarsi uno spandimento accidentale conseguente alla rottura della fiala contenente lo stesso, procedere nelle modalità che seguono:

1. Delimitare l'area e ventilare l'ambiente;
2. Indossare i seguenti DPI:
  - a. Grembiule impermeabile
  - b. Sovrascarpe
  - c. Protezione respiratoria attualmente in uso (FFP2+mascherina chirurgica)
  - d. Occhiali/visiera di protezione
  - e. Guanti di protezione
  - f. Manicotti
3. Rimuovere i frammenti della fiala e smaltirli nel contenitore per taglienti;
4. Utilizzare materiale assorbente (es. panni assorbenti) per la raccolta del liquido, procedendo dall'esterno verso l'interno. Smaltire il materiale assorbente nel biobox.
5. Decontaminare l'area interessata con ipoclorito di sodio.
6. Rimuovere i DPI, smaltendo i DPI monouso nel biobox. I DPI riutilizzabili (occhiali/visiera di protezione) dovranno essere sanificati secondo le consuete modalità.

Il Servizio Prevenzione e Protezione rimane a disposizione per ogni chiarimento.

Cordiali saluti

IL RESPONSABILE DEL  
SERVIZIO PREVENZIONE E PROTEZIONE  
(Ing. Gianfranco VENTURINO)



*“Gesundheitssystem der Region Ligurien*

*Generaldirektion*

*DIENST FÜR PRÄVENTION UND SCHUTZ*

*An alle Mitarbeiter, die mit der Handhabung und Verabreichung des IMPFSTOFFS*

*COMINARTY (MRNA-IMPFSTOFF GEGEN COVID-19)*

*Bezugnehmend auf den Betreff gilt Folgendes: Sollte es während der Handhabung und Verabreichung des Impfstoffs COMINARTY zu einer versehentlichen Verschüttung aufgrund eines Bruchs der Ampulle kommen, ist wie folgt vorzugehen:*

1. Den Bereich absperren und den Raum lüften;
2. Tragen Sie die folgende PSA:
  - a. Undurchlässige Schürze
  - b. Überschuhe
  - c. Derzeit verwendeter Atemschutz + chirurgische Maske
  - d. Schutzbrille/Schutzvisier
  - e. Schutzhandschuhe
  - f. Schutzmantel
3. Entfernen Sie die Bruchstücke der Ampulle und entsorgen Sie sie im Behälter für scharfe Gegenstände.
4. Verwenden Sie saugfähiges Material (z. B. saugfähige Tücher), um die Flüssigkeit aufzunehmen, und arbeiten Sie dabei von außen nach innen. Entsorgen Sie das saugfähige Material in der Biobox.
5. Dekontaminieren Sie den betroffenen Bereich mit Natriumhypochlorit.
6. Entfernen Sie die PSA und entsorgen Sie die Einweg-PSA in der Biobox. Wiederverwendbare PSA (Schutzbrille/Schutzvisier) muss gemäß den üblichen Verfahren desinfiziert werden. Der Präventions- und Schutzdienst steht für weitere Fragen gerne zur Verfügung. Mit freundlichen Grüßen  
DER VERANTWORTLICHE DES  
PRÄVENTIONS- UND SCHUTZDIENSTES  
(Ing. Gianfranco VENTURINO)“



# SICHERHEITSDATENBLATT

Überarbeitet am 07-Dez-2021

Version 3

Seite 1 / 13

## Abschnitt 1: BEZEICHNUNG DES STOFFS BEZIEHUNGSWEISE DES GEMISCHS UND DES UNTERNEHMENS

### 1.1. Produktidentifikator

Produktbezeichnung	Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine
Produktcode	PF00092
Form	Nanoform
Synonyme	Comirnaty; PF-07302048 containing PF-07305885 (BNT162b2); CorVAC Containing PF-07305885 (BNT162b2); CoVVAC Containing PF-07305885 (BNT162b2); COVID Vaccine Containing PF-07305885 (BNT162b2); COVID-19 Vaccine Containing PF-07305885 (BNT162b2)
Handelsname:	Nicht zutreffend
Verbindungszahl	PF-07302048
Produktcode	H000022941; H000023057; H000024547; H000024742
Chemische Familie:	Lipid Nanoparticles containing PF-07305885 (BNT162b2) and Lipids

### 1.2. Relevante identifizierte Verwendungen des Stoffs oder Gemischs und Verwendungen, von denen abgeraten wird

## Abschnitt 4: ERSTE-HILFE-MASSNAHMEN

### 4.1 Beschreibung der Erste-Hilfe-Maßnahmen

Einatmen	An die frische Luft bringen. Sofort ärztliche Hilfe hinzuziehen.
Augenkontakt	Mit reichlich Wasser mindestens 15 Minuten lang gründlich spülen, dabei das obere und untere Augenlid anheben. Ärztliche Hilfe hinzuziehen.
Hautkontakt	Kontaminierte Kleidung entfernen. Bereich mit großen Mengen Wasser spülen. Seife verwenden. Medizinische Versorgung veranlassen.
Verschlucken	Niemals etwas über den Mund verabreichen, wenn die Person nicht bei Bewusstsein ist. Mund mit Wasser auswaschen. Keinesfalls Erbrechen herbeiführen, außer unter Anleitung von medizinischem Personal. Sofort medizinische Versorgung veranlassen.

### 4.2. Wichtigste akute und verzögert auftretende Symptome und Wirkungen

Wichtigste Symptome und Wirkungen	Zu Informationen über potentielle Anzeichen und Symptome der Exposition siehe Abschnitt 2 - Gefahrenfeststellung und/oder Abschnitt 11 - Toxikologische Information.
-----------------------------------	--

## Abschnitt 6: MASSNAHMEN BEI UNBEABSICHTIGTER FREISETZUNG

### 6.1. Personenbezogene Vorsichtsmaßnahmen, Schutzausrüstungen und in Notfällen anzuwendende Verfahren

#### Personenbezogene Vorsichtsmaßnahmen Einsatzkräfte

Reinigungspersonal muss geeignete Personenschutzausrüstung tragen (siehe Abschnitt 8). Exposition minimieren. In Abschnitt 8 empfohlene persönliche Schutzausrüstung verwenden.

### 6.2. Umweltschutzmaßnahmen

#### Umweltschutzmaßnahmen

Abfälle zur Entsorgung in einen ordnungsgemäß beschrifteten, versiegelten Behälter füllen. Es ist darauf zu achten, dass der Stoff nicht freigesetzt wird.

### 6.3. Methoden und Material für Rückhaltung und Reinigung

#### Methoden für Rückhaltung Verfahren zur Reinigung

Weitere Leckagen oder Verschütten vermeiden, wenn gefahrlos möglich. Verschüttungsquelle eindämmen, sofern dies ohne Gefährdung möglich ist. Verschütten Stoff mit Absorptionsmittel aufnehmen. Verschüttungsbereich gründlich reinigen.

#### Vermeidung sekundärer Gefahren

Verschmutzte Gegenstände und Flächen unter Beachtung der Umweltvorschriften gründlich reinigen.

### 6.4. Verweis auf andere Abschnitte

#### Verweis auf andere Abschnitte

Weitere Informationen finden Sie in Abschnitt 8. Weitere Informationen finden Sie in Abschnitt 13.

## 8.2. Begrenzung und Überwachung der Exposition

### **Technische Steuerungseinrichtungen**

Für alle Tätigkeiten, bei denen dieses Material verwendet wird, müssen Maßnahmen zur Verhinderung von Freisetzen und zum Schutz vor Exposition festgelegt werden. Diese Maßnahmen werden durch eine Risikobewertung ermittelt, die mit geeigneten Instrumenten zur Risikobewertung in der Arbeitshygiene durchgeführt wird. Die für die Tätigkeit erforderliche Containment-Stufe sollte auf den Ergebnissen der Risikobewertung beruhen. Bei Bedarf sollten technische Kontrollen, wie z. B. Biosicherheitskabinen, als primäres Mittel zur Expositionskontrolle eingesetzt werden.

### **Begrenzung und Überwachung der Umweltexposition**

Es liegen keine Informationen vor.

### **Persönliche Schutzausrüstung**

Wenden Sie sich bei der Auswahl der richtigen Schutzbekleidung / Ausrüstung, die auf einer Bewertung der Arbeitsbedingungen, anderer am Arbeitsplatz und am Arbeitsplatz vorhandener Chemikalien sowie spezifischer Betriebsabläufe beruht, mit Ihrem Sicherheitsfachmann oder Sicherheitsausrüster in Verbindung. Die Auswahl und Verwendung von persönlicher Schutzausrüstung (PPE) hat sich nach den maßgeblichen nationalen Standards und Vorschriften zu richten.

### **Augen-/Gesichtsschutz**

Tragen Sie Schutzbrille als Mindestschutzbrille (Schutzbrille empfohlen). (Der Augenschutz muss den Normen gemäß EN166, ANSI Z87.1 oder internationalem Äquivalent entsprechen).

### **Handschutz**

Tragen Sie undurchlässige Handschuhe (z. B. Nitril usw.), um Hautkontakt zu vermeiden. (Schutzhandschuhe müssen die Normen gemäß EN374, ASTM F1001 oder internationales Äquivalent erfüllen).

### **Haut- und Körperschutz**

Undurchlässige wegwerfbare Schutzkleidung beim Umgang mit dieser Verbindung tragen. Vollständiger Körperschutz empfohlen (je nach Ausmaß). (Schutzkleidung muss die Anforderungen nach EN 13982, ANSI 103 oder internationales Äquivalent erfüllen).

### **Atemschutz**

Wenn die Betriebs- und Handhabungsbedingungen zu einer Freisetzung in die Luft führen, ist ein geeignetes Atemschutzgerät mit einem Schutzfaktor zu tragen, der ausreicht, um die Exposition zu kontrollieren (z. B. Partikelpatrone mit Vollgesichtsmaske, P3-Filter). (Atemschutzgeräte müssen die Normen gemäß EN136, EN143, ASTM F2704-10 oder internationalem Äquivalent erfüllen.).



**DROGEN-LABOR: ERMITTLER ZIEHEN BILANZ**

Was steckt hinter dem geräumten Drogenlabor in Brandenburg? | rbb24 Spezial



QUELLE: ZOLLFAHNDUNGSAMT BERLIN-BRANDENBURG

rbb/24

SPEZIAL  
Begegnung

Was steckt hinter dem geräumten Drogenlabor in Brandenburg? | rbb24 Spezial

rbb24 80.300 Abonnenten Abonnieren 1944 Teilen Herunterladen Speichern

HOME // BAD SCIENCE

## DoD dispatches HAZMAT team, closes air space following Moderna vaccine shipment transport truck crash – and these things are “safe” to inject?

09/01/2021 // Ethan Huff // 58,2K Views



Tags: air space, badhealth, badmedicine, badpollution, COVID, crash, Department of Defense, genocide, hazardous materials, Hazmat, Moderna, national defense, Plandemic, poison, toxins, truck, vaccine wars, vaccines, West Virginia



A truck carrying a shipment of 1.3 million doses of Moderna's Wuhan coronavirus (Covid-19) "vaccine" has [wrecked in West Virginia](#), prompting the air space around the site of the incident to be closed down and a HAZMAT team to be dispatched.

The Department of Defense (DoD) reportedly took over the case, which occurred near a waterway off of I-79. The Center for Threat Preparedness had initially been charged with trying to recover the vaccines, but is no longer allowed to talk to the press now that the DoD has gotten involved.



## ABC Schutzanzug EUROLITE

★★★★★ (1)

**149,00 €**~~169,00 €~~

Sie sparen: 20,00 € (12%)

Lieferstatus: **sofort lieferbar**

Artikelnummer: 124159

Menge

- 1 +

In den Warenkorb &gt;&gt;

Zur Merkliste hinzufügen ▾

- ✓ Kauf auf Rechnung
- ✓ Versandkostenfrei innerhalb Europas
- ✓ 30 Tage Rückgaberecht
- ✓ Kein Mindestbestellwert

## Eigenschaften

EAN:	124159
Verpackungsgewicht:	590 Gramm
Verpackungsmaße (LxBxH):	27 x 22 x 7 cm

Farbe: oliv grün  
Gewicht: ca. 500g  
Größe: Einheitsgröße

Dieser ABC-Schutzanzug wird von vielen Armeen weltweit benutzt, ebenso von Einsatzorganisationen und Zivilschutzeinrichtungen. Gefertigt wird diese Schutzkleidung aus speziellem Rolamit®-Barrierefilm (Nuklear, Bakterien, Chemie). Unter den leichten Schutzanzügen zählt der Eurolite zu jenen mit der höchsten Qualität am Markt und um militärischen Anforderungen zu genügen, muss das Material eine Reihe besonderer Merkmale aufweisen. Besonders wichtig sind hierbei Reiß- und Abriebfestigkeit sowie eine geringe Größe und Gewicht. Die Schutzwirkung umfasst Radionuklide, biologische oder chemische Kampfstoffe (z.B. Yperit), Chemikalien usw. Der Eurolite-Anzug besteht aus zwei Teilen: Eine Jacke mit angeschweißter Kapuze und Handschuhen und einer Hose mit integrierten Überschuhen. Somit ist bis auf den Gesichtsbereich (Atemschutzmaske) ein vollständiger Körperschutz gegeben. Der Anzug ist in einer Einheitsgröße lieferbar (Vorteil: man kann darunter auch warme Kleidung tragen). Der ABC-Anzug kann aber mittels Bänder auf die jeweilige Größe angepasst werden.

Helm, Maske und Taschen nicht im Lieferumfang enthalten.

## Warnhinweise / Sicherheitsinformationen

## Warnhinweise

- Nur für den vorgesehenen Zweck (Schutz gegen nukleare, biologische und chemische Stoffe) verwenden.

... Nur in Kombination mit dem jeweiligen Schutzmittel zu verwenden. Bitte lesen Sie die Bedienungsanleitung des jeweiligen Schutzmittels.

Farbe: oliv grün  
Gewicht: ca. 500g  
Größe: Einheitsgröße

Dieser ABC-Schutzanzug wird von vielen Armeen weltweit benutzt, ebenso von Einsatzorganisationen und Zivilschutzeinrichtungen. Gefertigt wird diese Schutzkleidung aus speziellem Rolamit®-Barrierefilm (Nuklear, Bakterien, Chemie). Unter den leichten Schutzanzügen zählt der Eurolite zu jenen mit der höchsten Qualität am Markt und um militärischen Anforderungen zu genügen, muss das Material eine Reihe besonderer Merkmale aufweisen. Besonders wichtig sind hierbei Reiß- und Abriebfestigkeit sowie eine geringe Größe und Gewicht. Die Schutzwirkung umfasst Radionuklide, biologische oder chemische Kampfstoffe (z.B. Yperit), Chemikalien usw. Der Eurolite-Anzug besteht aus zwei Teilen: Eine Jacke mit angeschweißter Kapuze und Handschuhen und einer Hose mit integrierten Überschuhen. Somit ist bis auf den Gesichtsbereich (Atemschutzmaske) ein vollständiger Körperschutz gegeben. Der Anzug ist in einer Einheitsgröße lieferbar (Vorteil: man kann darunter auch warme Kleidung tragen). Der ABC-Anzug kann aber mittels Bänder auf die jeweilige Größe angepasst werden.

Helm, Maske und Taschen nicht im Lieferumfang enthalten.

<https://www.kopp-verlag.de/a/abc-schutzanzug-eurolite-26>

ALC-0315 keiner separaten Studie zur Toxizität unterzogen, obwohl es der Sicherheitsstufe OEB3 zugeordnet wurde.

### Novel excipients

The toxicity of LNP formulation or the novel excipients alone was not specifically studied. In the repeat dose toxicity studies with the clinical candidate vaccine (BNT162b2 V9) and BNT162b2 V8, ALC-0315 and ALC-0159 were evaluated in the LNP formulation.

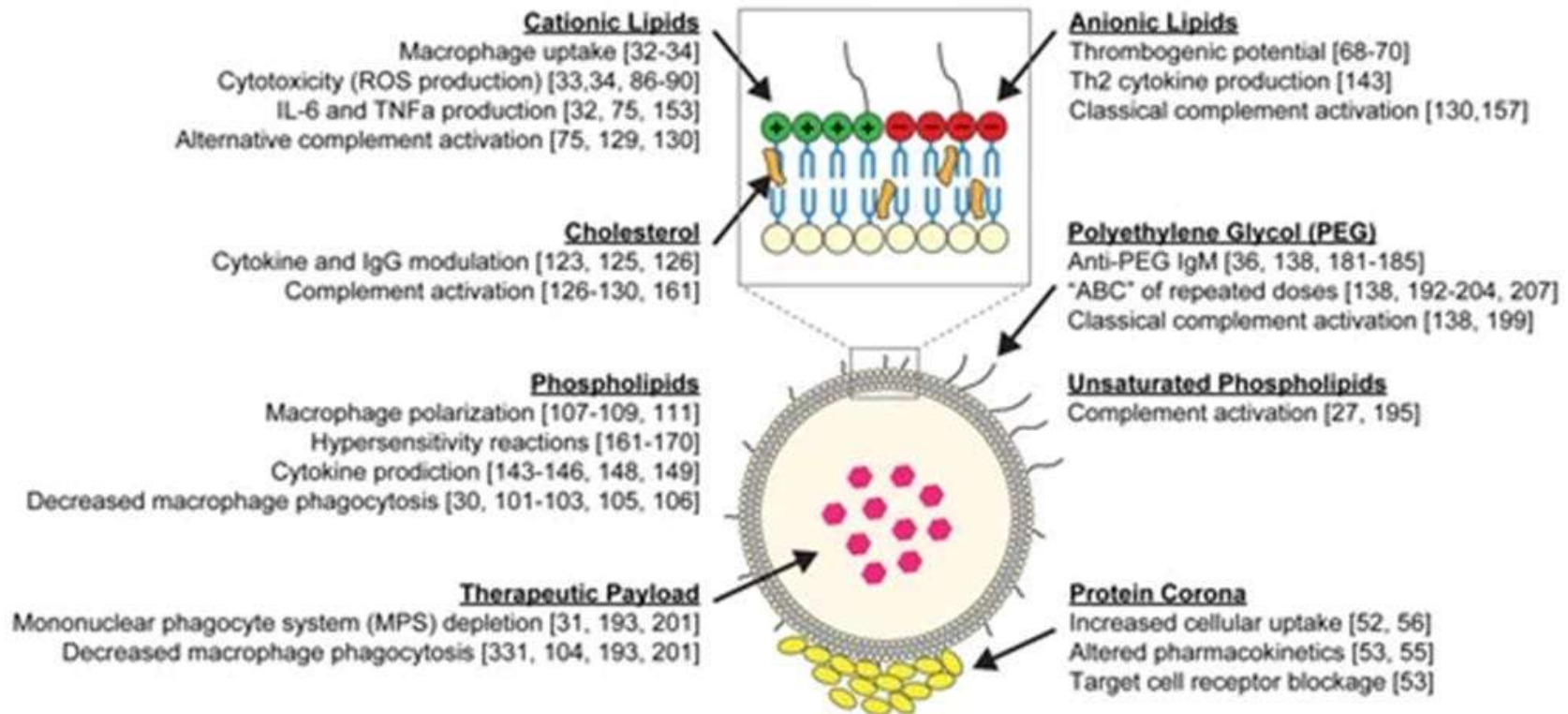
Safety of the novel excipients was not assessed in a second species. No further data would be submitted as stated by the Sponsor. In response to the TGA enquiry regarding the toxicity assessment of the novel excipients in the LNP formulation, the Sponsor referred to the evaluation of the siRNA product Onpattro™ (patisiran)<sup>1,2</sup> administered as a LNP formulation, which is approved in the US, Europe and Canada (not reviewed by TGA) for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis (hATTR amyloidosis) by IV infusion every 3 weeks. The LNP in Onpattro™ is composed of DLin-MC3-DMA, PEG2000-C-DMG, DSPC, and cholesterol. No nonclinical safety concerns regarding excipients, impurities, or degradation products were identified in the FDA and EMA evaluations. The primary toxicity observed in both rats and monkeys was an elevation in liver enzymes, with hepatocyte vacuolation. Therefore, the Sponsor argued that ALC-0315 and ALC-0159 would have

similar toxicity profile to the lipids DLin-MC3-DMA and PEG2000-C DMG, respectively, as they were structurally and functionally similar (See Section 1.4). However, while the pegylated lipids (ALC-0159 and PEG2000-C DMG) are structurally similar, the structures of ALC-0315 and DLin-MC3-DMA are not similar. Nonetheless, given that both the novel excipients are amino or amino/PEG lipids and the potential lifetime exposure is expected to be low (see discussion below), the Sponsor's justification for not conducting repeat dose toxicity studies with the novel excipients in a second animal species is acceptable.

<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/foi-2389-06.pdf>

# **Die Januar 2020 bekannten Problemzonen der Technologie**

Folgende in der wissenschaftlichen Literatur generell bekannte Problembereiche der Lipidnanotechnologie waren im Januar 2020 noch nicht gelöst:



<https://www.mdpi.com/2079-4991/10/2/190>

**1.**

**Das kationische Lipid ALC-0315 ist  
toxisch**

Der pks-Wert (Englisch pka), des kationischen Lipids ALC-0315 ist ungeeignet für eine intramuskuläre Injektion.

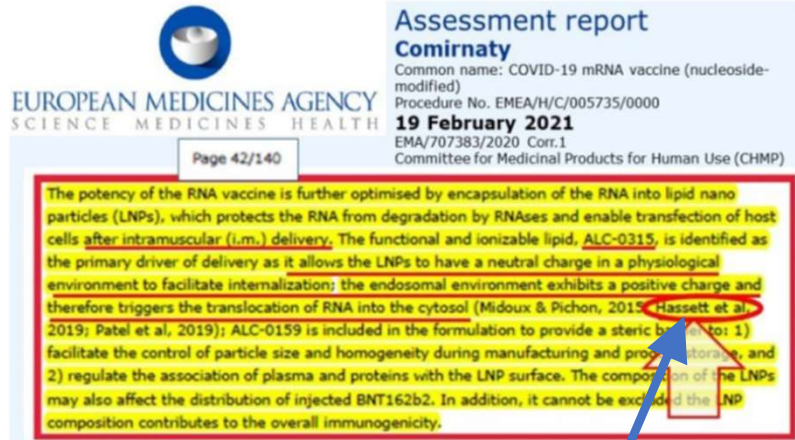


Figure 6. EMA Assessment Report on Comirnaty by Pfizer/ BioNTech, dated 19 February 2021, page 42.

tween IM and IV performance could be that the optimal physical or chemical properties differ between the two routes. One strong determinant of immunogenicity was the lipid pKa, with a range of 6.6–6.9 being optimal for IM immunogenicity (Figure 2C). This differs from the optimal pKa range for IV delivery of siRNAs and mRNAs, which has been reported as 6.2–6.6.<sup>11,23</sup> mRNA encapsulation efficiencies and LNP sizes ranged from 69% to 100% and from 50 to 142 nm, respectively. While there was no relationship between

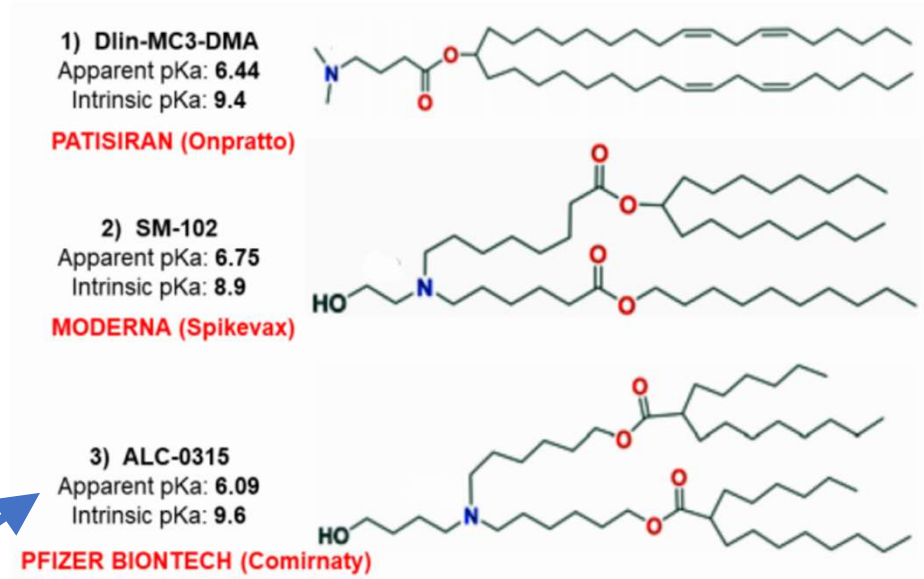


Figure 4. Structure and pKa values of amino-lipids: 1) Dlin-MC3-DMA (Onpratto/ Patisiran by Alnylam): apparent pKa 6.44, intrinsic pKa 9.4 2), SM-102 (Spikevax by Moderna): apparent pKa 6.75, intrinsic pKa 8.9 3) ALC-0315 (Comirnaty by Pfizer BioNTech): apparent pKa 6.09, intrinsic pKa 9.6.

<https://doi.org/10.56098/ijvtpr.v3i1.84>  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30785039/>



## SICHERHEITSDATENBLATT

gemäß Verordnung (EG) Nr. 1907/2006

Version 8.1

Überarbeitet am 07.11.2022

Druckdatum 13.07.2024

Avanti Polar Lipids, Inc. 700 Industrial Park Drive, Alabaster, AL 35007, USA • (800) 227-0651 • (205) 663-2494

• Fax(800) 229-1004 • (205) 663-0756 • E-mail Orders: orders@avantilipids.com • E-mail Inquiries: info@avantilipids.com

• E-mail Technical Questions: technical@avantilipids.com • Visit www.avantilipids.com

### ABSCHNITT 1: Bezeichnung des Stoffs beziehungsweise des Gemischs und des Unternehmens

#### 1.1 Produktidentifikatoren

Produktname	:	ALC-0315
Produktnummer	:	8909000
Marke	:	Avanti
REACH Nr.	:	Eine Registriernummer für diesen Stoff ist nicht vorhanden, da der Stoff oder seine Verwendung von der Registrierung ausgenommen sind, die jährliche Tonnage keine Registrierung erfordert oder die Registrierung für einen späteren Zeitpunkt vorgesehen ist.

#### 1.2 Relevante identifizierte Verwendungen des Stoffs oder Gemischs und Verwendungen, von denen abgeraten wird

Identifizierte Verwendungen : Laborchemikalien, Herstellung von Stoffen

### ABSCHNITT 11: Toxikologische Angaben

#### 11.1 Angaben zu toxikologischen Wirkungen

##### Akute Toxizität

Oral: Keine Daten verfügbar

Einatmung: Keine Daten verfügbar

Haut: Keine Daten verfügbar

##### Ätz-/Reizwirkung auf die Haut

Keine Daten verfügbar

##### Schwere Augenschädigung/-reizung

Keine Daten verfügbar

##### Sensibilisierung der Atemwege/Haut

Keine Daten verfügbar

##### Keimzell-Mutagenität

Keine Daten verfügbar

##### Karzinogenität

Keine Daten verfügbar

##### Reproduktionstoxizität

Keine Daten verfügbar

##### Spezifische Zielorgan-Toxizität - einmalige Exposition

Keine Daten verfügbar

##### Spezifische Zielorgan-Toxizität - wiederholte Exposition

Keine Daten verfügbar

##### Aspirationsgefahr

Keine Daten verfügbar

The supplier of ALC-0315 for commercial drug product will be Croda Europe Ltd, UK. During the clinical phase 1, 2 and 3 studies the supplier was Avanti Polar Lipids, US. Similar manufacturing process is used for ALC-0315 in clinical and commercial drug product batches.¶

GMP has not been evaluated during the assessment.¶

The commercial batch size should be provided. (OC)¶

---

## ABSCHNITT 12: Umweltbezogene Angaben

### 12.1 Toxizität

Keine Daten verfügbar

### 12.2 Persistenz und Abbaubarkeit

Keine Daten verfügbar

### 12.3 Bioakkumulationspotenzial

Keine Daten verfügbar

### 12.4 Mobilität im Boden

Keine Daten verfügbar

### 12.5 Ergebnisse der PBT- und vPvB-Beurteilung

Dieser Stoff/diese Mischung enthält keine Komponenten in Konzentrationen von 0,1 % oder höher, die entweder als persistent, bioakkumulierbar und toxisch (PBT) oder sehr persistent und sehr bioakkumulierbar (vPvB) eingestuft sind.

### 12.6 Endokrinschädliche Eigenschaften

#### Produkt:

Bewertung : Der Stoff/dieses Gemisch enthält keine Bestandteile, die gemäß REACH Artikel 57(f) oder der delegierten Verordnung (EU) 2017/2100 der Kommission oder der delegierten Verordnung (EU) 2018/605 der Kommission in Mengen von 0,1 % oder mehr endokrinschädliche Eigenschaften aufweisen.

### 12.7 Andere schädliche Wirkungen

Keine Daten verfügbar

## 11.2 Zusätzliche Informationen

### Endokrinschädliche Eigenschaften

#### Produkt:

Bewertung

Der Stoff/dieses Gemisch enthält keine Bestandteile, die gemäß REACH Artikel 57(f) oder der delegierten Verordnung (EU) 2017/2100 der Kommission oder der delegierten Verordnung (EU) 2018/605 der Kommission in Mengen von 0,1 % oder mehr endokrinschädliche Eigenschaften aufweisen.

Gemäss unseren Kenntnissen sind die chemischen, physikalischen und toxikologischen Eigenschaften nicht umfassend untersucht worden.

Gemäss unseren Kenntnissen sind die chemischen, physikalischen und toxikologischen Eigenschaften nicht umfassend untersucht worden.

Avanti- 8909000

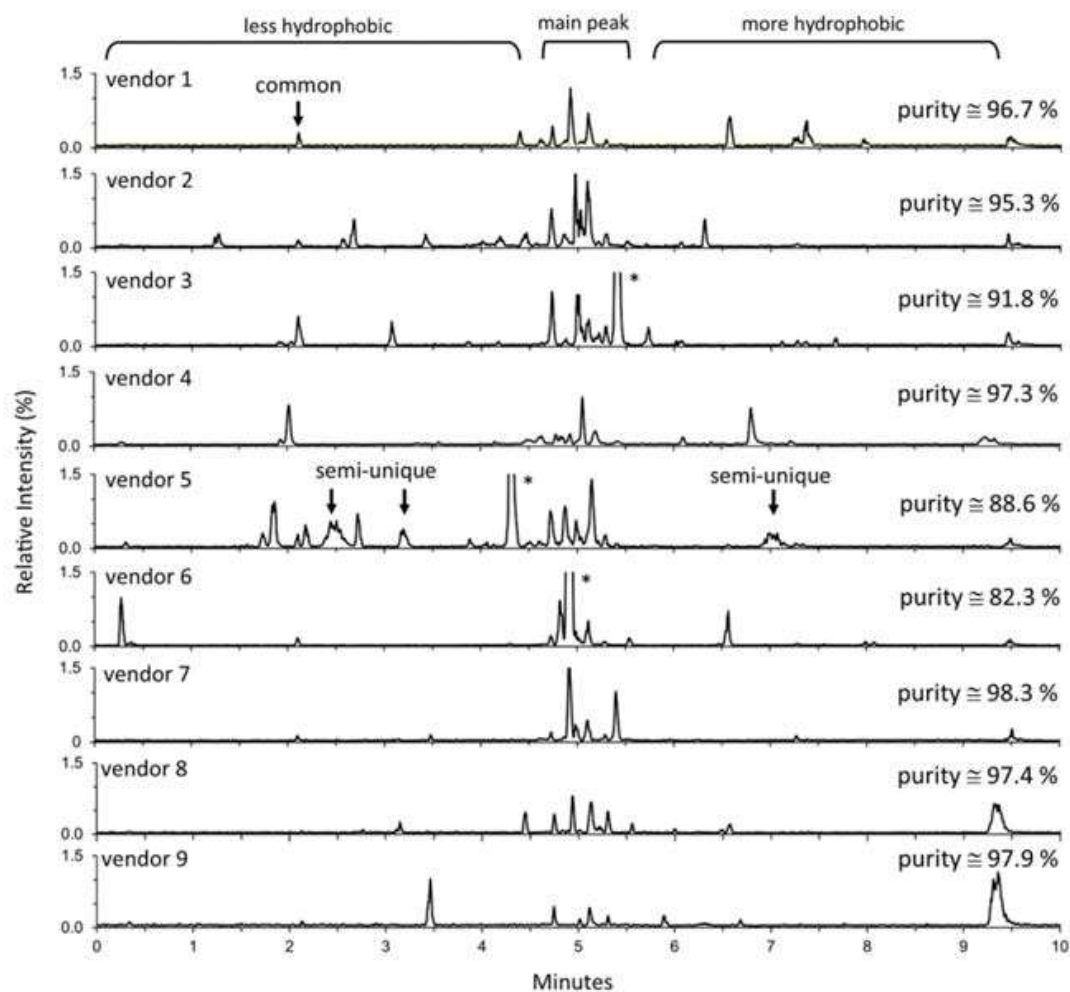
Seite 5 von 9

**Table 3.2.P.1-1. Composition of BNT162b2 Drug Product, multi-dose vial (225 µg/vial)**

Name of Ingredients	Reference to Standard	Function	Concentration (mg/mL)	Amount per vial	Amount per dose
BNT162b2 drug substance	In-house specification	Active ingredient	0.5	225 µg	30 µg
ALC-0315	In-house specification	Functional lipid	7.17	3.23 mg	0.43 mg
ALC-0159	In-house specification	Functional lipid	0.89	0.4 mg	0.05 mg
DSPC	In-house specification	Structural lipid	1.56	0.7 mg	0.09 mg
Cholesterol	Ph. Eur.	Structural lipid	3.1 <sup>a</sup>	1.4 mg	0.2 mg
Sucrose	Ph. Eur.	Cryoprotectant	103 <sup>a</sup>	46 mg	6 mg
Sodium chloride	Ph. Eur.	Buffer component	6	2.7 mg	0.36 mg
Potassium chloride	Ph. Eur.	Buffer component	0.15	0.07 mg	0.01 mg
Dibasic sodium phosphate, dihydrate <sup>b</sup>	Ph. Eur.	Buffer component	1.08	0.49 mg	0.07 mg
Monobasic potassium phosphate <sup>c</sup>	Ph. Eur.	Buffer component	0.15	0.07 mg	0.01 mg
Water for Injection	Ph. Eur.	Solvent/vehicle	q.s.	q.s.	q.s.
<b>Processing Aids/Residues<sup>d</sup></b>					
Ethanol	Ph. Eur.	Processing aid	N/A		
Citric acid monohydrate	Ph. Eur.	Processing aid			
Sodium citrate	Ph. Eur.	Processing aid			
Sodium hydroxide	Ph. Eur.	Processing aid			
HEPES	In-house specification	Drug substance buffer component			
EDTA	Ph. Eur., USP-NF	Drug substance buffer component			

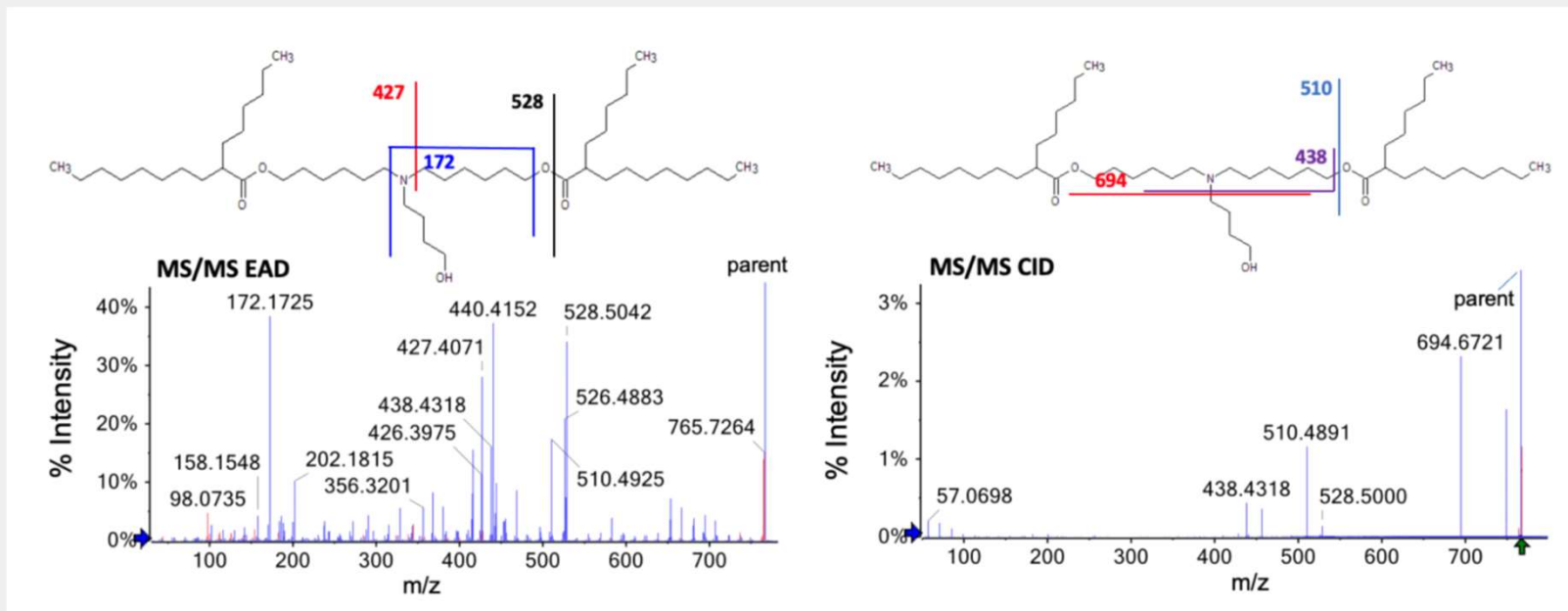
[https://www.whatdotheyknow.com/request/naoh\\_and\\_hcl\\_excipients\\_in\\_pfizer/response/2313527/attach/3/description%20and%20composition.pdf](https://www.whatdotheyknow.com/request/naoh_and_hcl_excipients_in_pfizer/response/2313527/attach/3/description%20and%20composition.pdf)

<sup>a</sup> Values are rounded to maintain the same level of precision as the label claim, with trailing zeros not shown.



<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1570023224000138?via%3Dihub>

**Fig. 3.** Impurity profile comparison. Base peak ion chromatogram impurity profiles of **ALC-0315** from 9 vendors with data acquisition performed using a single quadrupole MS. Chromatograms were normalized by intensity to the main ionizable peak at 766.8  $m/z$  prior to subtraction. Purity was determined based on peak area of the ionizable lipid relative to total observed peak area.



[Click to enlarge](#)

**Figure 1. MS/MS spectra acquired for ALC-0315 ( $m/z = 766.7$ ) using EAD (left) and CID (right).** Blue peaks were assigned to a fragment of the structure. Red peaks were not assigned. More than 70% of the EAD-generated peaks were assigned to fragments. EAD generated many more assigned fragments than CID, including an important fragment from the head group of the molecule ( $m/z = 172$ ) that was used for structural elucidation.

<https://sciex.com/tech-notes/biopharma/structural-characterization-of-the-cationic-lipid-nanoparticle-c>

Chromatographie?  
 Massenspektrometrie?  
 Warum nur? Da hätte man ja Verunreinigungen sehen können.

■ **Table P.4-3. Specification for ALC-0315<sup>a</sup>.** ¶

Quality Attribute	Analytical Procedure	Acceptance Criteria
Appearance	Visual examination	Colorless to pale yellow oil which contains no foreign matter
Identity	Infrared spectroscopy	IR spectrum of the sample corresponds to that of the reference spectrum
Microbial Contamination	Ph. Eur. 2.6.12	TAMC NMT 100 CFU/g or NMT 100 CFU/mL

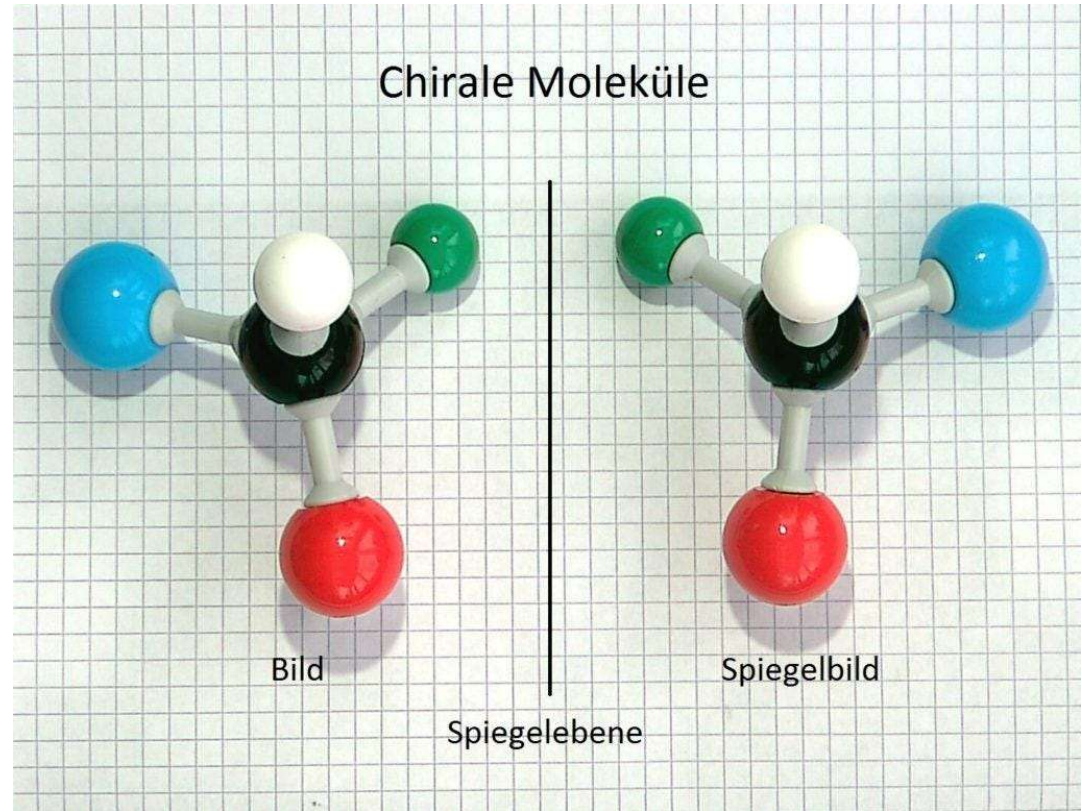
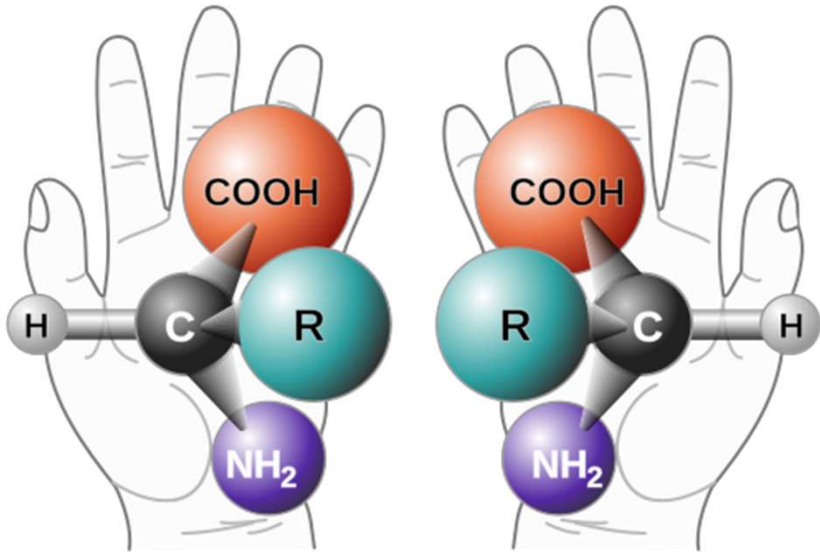
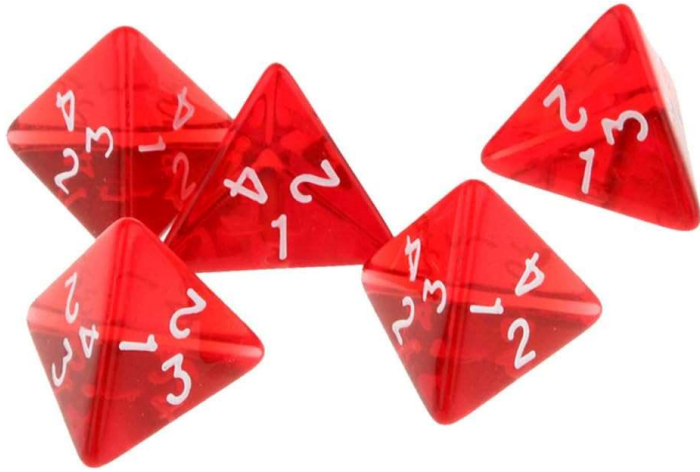
a. In order to release a batch for use in the manufacture of LNP drug product, results from the supplier are also required for the following tests. For details regarding the specification and methods for these tests performed at the supplier, refer to [Section 3.2.A.3.4 Control of Excipients \[ALC-0315\]](#). The drug product manufacturer intends to implement these tests as part of incoming materials testing following qualification of the methods.

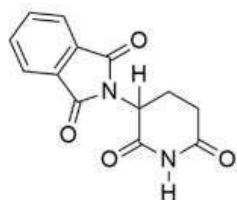
1. Assay
2. Impurities
3. Residual solvents

Abbreviations: IR = infrared; NMT = not more than; LNP = lipid nanoparticle; TAMC = Total aerobic microbial count; Ph. Eur. = European Pharmacopeia ¶

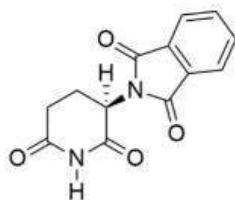
*ALC-0159-(2-[(polyethylene glycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide) - non-compendial, novel excipient ¶*

Rapporteur Rolling Review critical assessment report, Quality aspects, S. 159

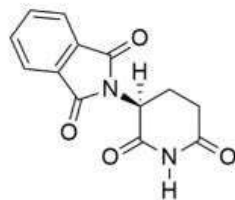




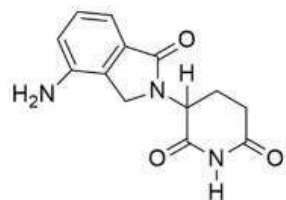
(*RS*)-thalidomide  
Thalomid®



(*R*)-thalidomide

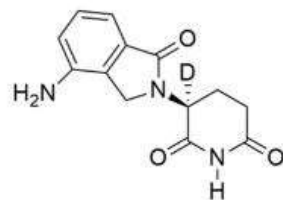


(*S*)-thalidomide

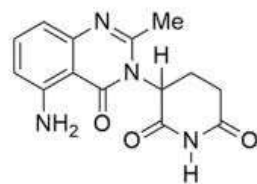


(*RS*)-lenalidomide  
Revlimid®

Deuterium-enabled  
chiral switch (DECS)

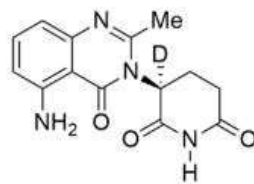


(*S*)-deutero-lenalidomide  
(DP-053)

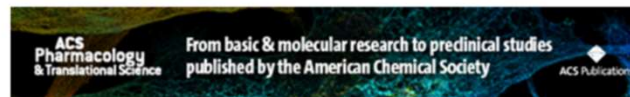


(*RS*)-avadomide  
(CC-122)

Deuterium-enabled  
chiral switch (DECS)



(*S*)-deutero-avadomide  
(SP-3164)



► ACS Pharmacol Transl Sci. 2023 Jan 17;6(2):201–219. doi: [10.1021/acsptsci.2c00151](https://doi.org/10.1021/acsptsci.2c00151)

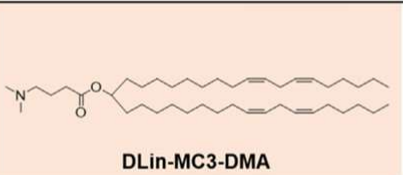
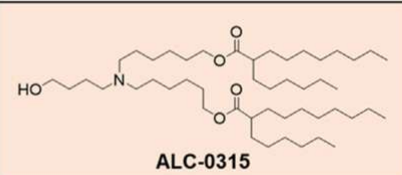
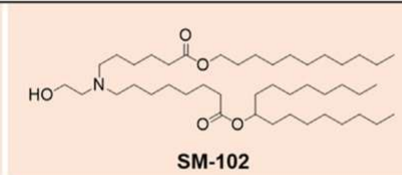

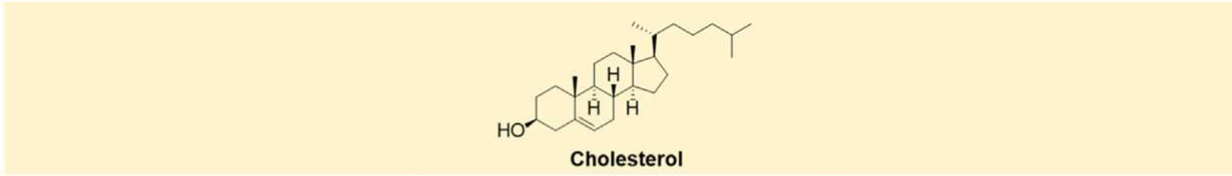
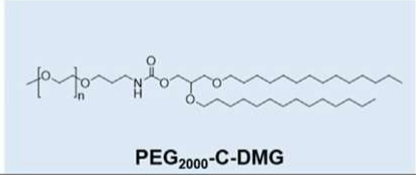
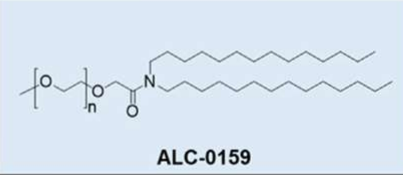
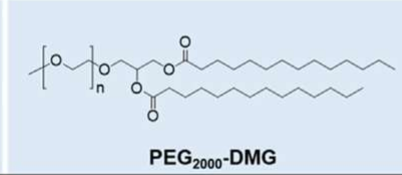
## The Quest for Secondary Pharmaceuticals: Drug Repurposing/Chiral-Switches Combination Strategy

Ilaria D'Acquarica<sup>1,2</sup>, Israel Agranat<sup>1,2</sup>

► Author information ► Article notes ► Copyright and License information

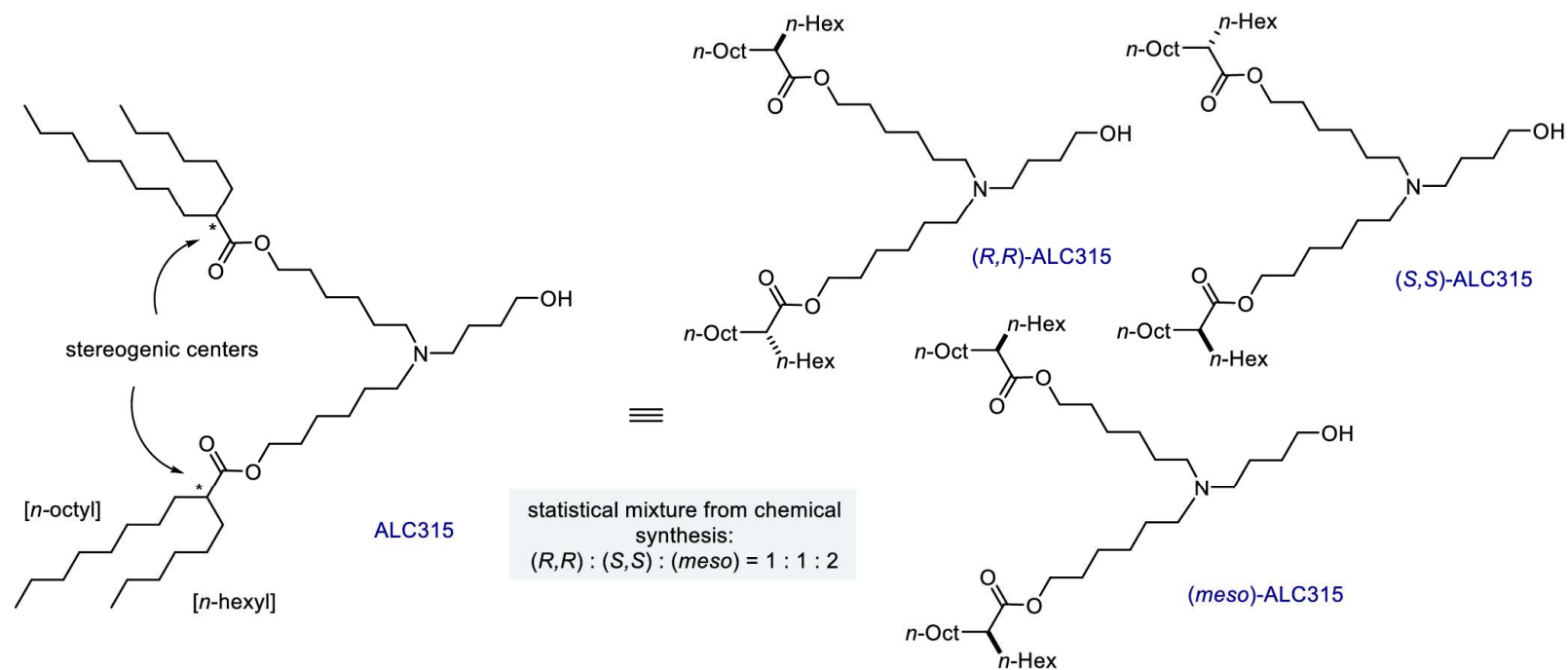
PMCID: PMC9926527 PMID: [36798472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36798472/)

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11406695/>

Active ingredient (Company)	Patisiran (Alnylam)	Tozinameran (Pfizer/BioNTech)	Elasomeran (Moderna)
Ionizable lipid	 Dlin-MC3-DMA	 ALC-0315	 SM-102
Phospholipid	 DSPC		
Sterol	 Cholesterol		
PEG-lipid	 PEG <sub>2000</sub> -C-DMG	 ALC-0159	 PEG <sub>2000</sub> -DMG

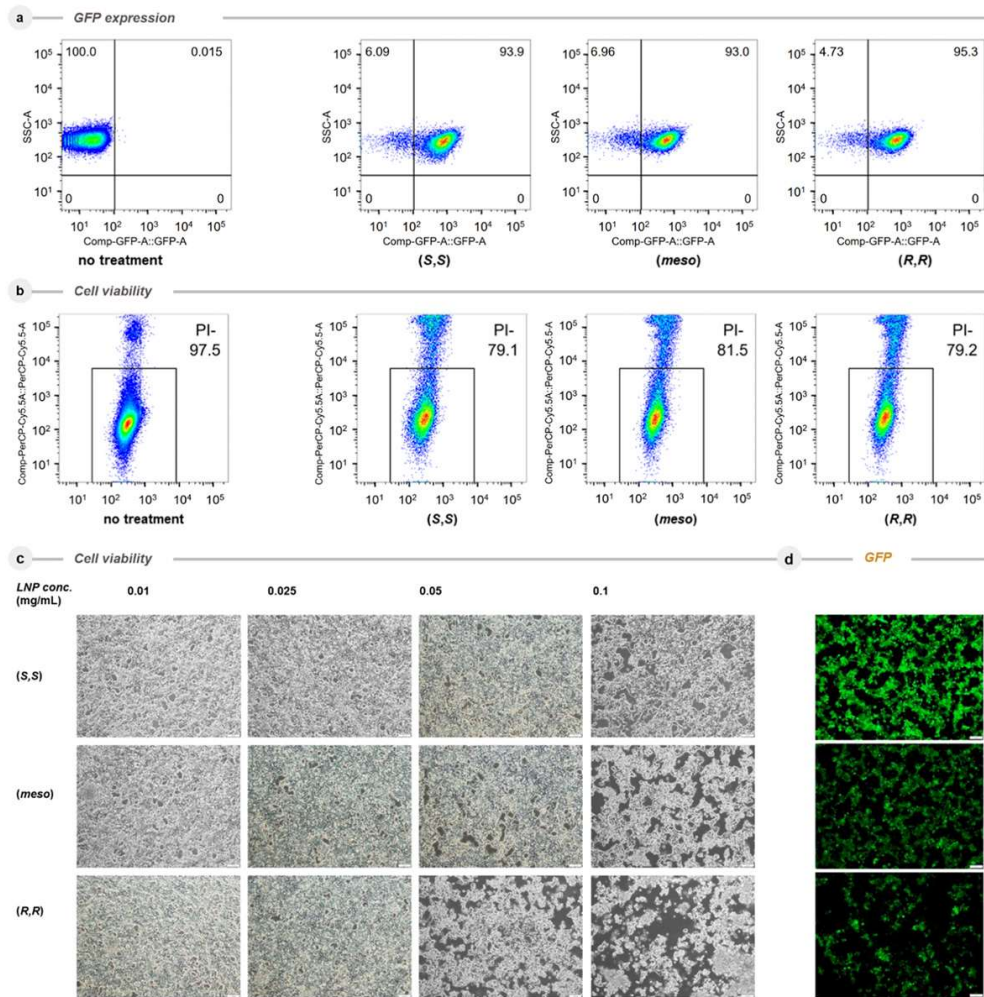
**Fig. 3.** Chemical structure of lipids in lipid nanoparticles. ALC-0159 has PEG<sub>2000</sub>. All 3 ionizable lipids have tertiary amine groups, namely Dlin-MC3-DMA (MC3), pKa 6.44 [12] or pKa 6.35 [11]; ALC-0315, pKa 6.09 [44]; and SM-102, pKa 6.68 [11]. The related patents are as follows: Dlin-MC3-DMA, WO/2010/144740; ALC-0315, WO/2017/075531 (Lipid No. 3); and SM-102, WO/2017/049245 (Compound 25).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34757287/>

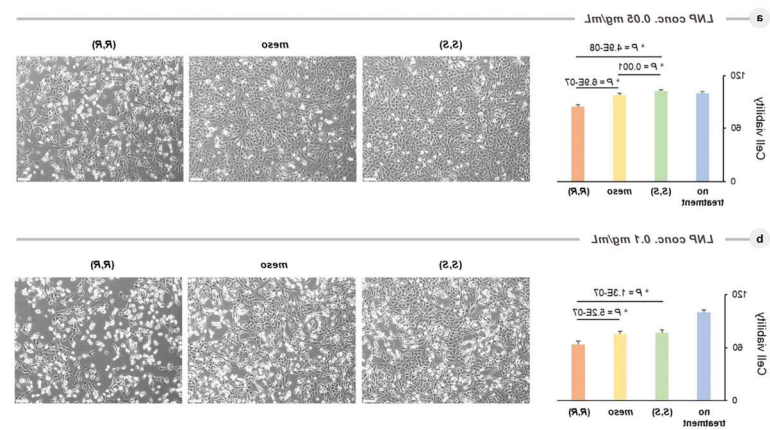


**Figure 1.** Stereoisomers of ALC315. ALC315 has two identical stereogenic centers and as a result exists as three different stereoisomers, (R,R)-ALC315, (S,S)-ALC315, and (meso)-ALC315.

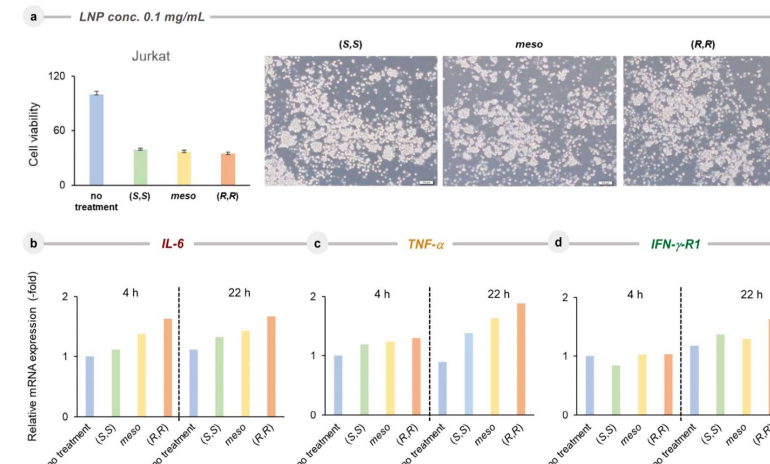
<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.5c08345>



**Figure 3.** Transfection of the GFP expression plasmid into human embryonic kidney 293T cells with LNPs from stereochemically pure ALC315 isomers. **a**, HEK293T cells were treated with (S,S)-, (meso)-, and (R,R)-ALC315 LNPs for 16 h, and expressions of GFP were measured by FACS and indicated on the horizontal axis. Vertical axis indicates side scatter (SSC) for cell size. **b**, Cell viabilities were indicated by incorporation of propidium iodide (PI) as indicated on the vertical bar. Horizontal axis indicates side scatter (SSC) analysis for the cell size. Arrows indicate inviable cell clusters that have taken up PI. **c**, Cell viability of the HEK293T cell line. **d**, Expressions of GFP of the HEK293T cell line.



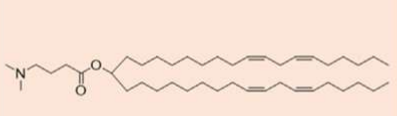
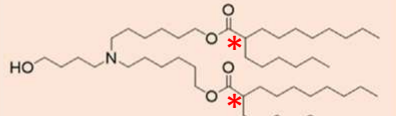
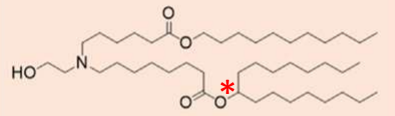
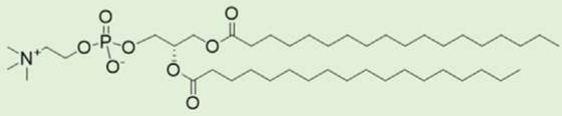
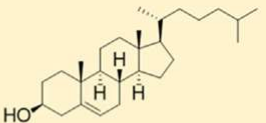
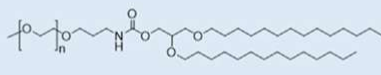
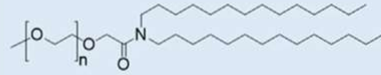
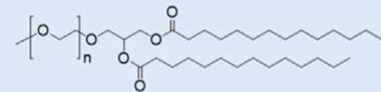
**Figure 4.** Cell viabilities of the KMG-1 cell line treated with LNPs from stereoisomers of ALC315: (S,S)-, (meso)-, and (R,R)-. **a**, Cell viability of the KMG-1 cell line at 0.05 mg/mL concentration. **b**, Cell viability of the KMG-1 cell line at 0.1 mg/mL concentration.



**Figure 5.** Expression of inflammation-related genes in Jurkat cells treated with (S,S)-, (meso)-, and (R,R)-ALC315 by RT-PCR. Jurkat cells were treated with ALC isomers at a concentration of 0.10 mg/mL. **a**, Cell viabilities after 48 h were displayed as the upper bar graph and photographs. **b**, mRNA expression levels of IL-6, (c) TNF- $\alpha$ , and (d) IFN- $\gamma$ R1 were analyzed after 4 and 22 h.

“Wir haben die Stereochemie von ALC315 als Möglichkeit identifiziert, LNP-Formulierungen für eine sicherere und effizientere Nukleinsäureabgabe zu verbessern. Unsere gemeinsamen synthetischen und biologischen Untersuchungen zeigen, dass von den drei Stereoisomeren das **(S,S)-Enantiomer die geringste Zytotoxizität und damit die höchste mRNA-Transfer-Effizienz aufweist**. Tatsächlich scheint die **(R)-Stereochemie mit einer erhöhten Zytotoxizität verbunden** zu sein, entsprechend dem **Trend (S,S) < (meso) < (R,R) ALC315**, wie in biologischen Doppelversuchen beobachtet wurde. **Bislang gibt es keine Studien, die die biologischen Wirkungen von Lipid-Stereoisomeren systematisch untersucht haben**, sodass keine endgültigen mechanistischen Schlussfolgerungen möglich sind. Da jedoch die Externalisierung von Phosphatidylserin ein wichtiger Regulator der Apoptose ist, könnten unterschiedliche Wechselwirkungen mit diesem Lipid zur Zellschädigung beitragen. Darüber hinaus deuten aktuelle Berichte darauf hin, dass Cystein-Stereoisomere in Lipidnanopartikeln die Zytotoxizität über die Aktivierung von Caspasen 24 oder durch stereoselektive Bindung an zelluläre Rezeptoren wie den LDL-Rezeptor modulieren können. Obwohl der Mechanismus hinter diesem Phänomen derzeit noch unklar ist und Gegenstand laufender Untersuchungen in unseren Labors ist, **sollte die Empfehlung lauten, in zukünftigen Arzneimittelverabreichungen nur das sicherere und effizientere ionisierbare Lipid (S,S)-ALC315 zu verwenden.** “

<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.5c08345>

Active ingredient (Company)	Patisiran (Alnylam)	Tozinameran (Pfizer/BioNTech)	Elasomeran (Moderna)
Ionizable lipid	 Dlin-MC3-DMA	 ALC-0315	 SM-102
Phospholipid	 DSPC		
Sterol	 Cholesterol		
PEG-lipid	 PEG <sub>2000</sub> -C-DMG	 ALC-0159	 PEG <sub>2000</sub> -DMG

**Fig. 3.** Chemical structure of lipids in lipid nanoparticles. ALC-0159 has PEG<sub>2000</sub>. All 3 ionizable lipids have tertiary amine groups, namely Dlin-MC3-DMA (MC3), pKa 6.44 [12] or pKa 6.35 [11]; ALC-0315, pKa 6.09 [44]; and SM-102, pKa 6.68 [11]. The related patents are as follows: Dlin-MC3-DMA, WO/2010/144740; ALC-0315, WO/2017/075531 (Lipid No. 3); and SM-102, WO/2017/049245 (Compound 25).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34757287/>

Chromatographie?  
 Massenspektrometrie?  
 Warum nur? Da hätte man ja Verunreinigungen sehen können.

■ **Table P.4-3. Specification for ALC-0315<sup>a</sup>.** ¶

Quality Attribute	Analytical Procedure	Acceptance Criteria
Appearance	Visual examination	Colorless to pale yellow oil which contains no foreign matter
Identity	Infrared spectroscopy	IR spectrum of the sample corresponds to that of the reference spectrum
Microbial Contamination	Ph. Eur. 2.6.12	TAMC NMT 100 CFU/g or NMT 100 CFU/mL

a. In order to release a batch for use in the manufacture of LNP drug product, results from the supplier are also required for the following tests. For details regarding the specification and methods for these tests performed at the supplier, refer to [Section 3.2.A.3.4 Control of Excipients \[ALC-0315\]](#). The drug product manufacturer intends to implement these tests as part of incoming materials testing following qualification of the methods.

1. Assay
2. Impurities
3. Residual solvents

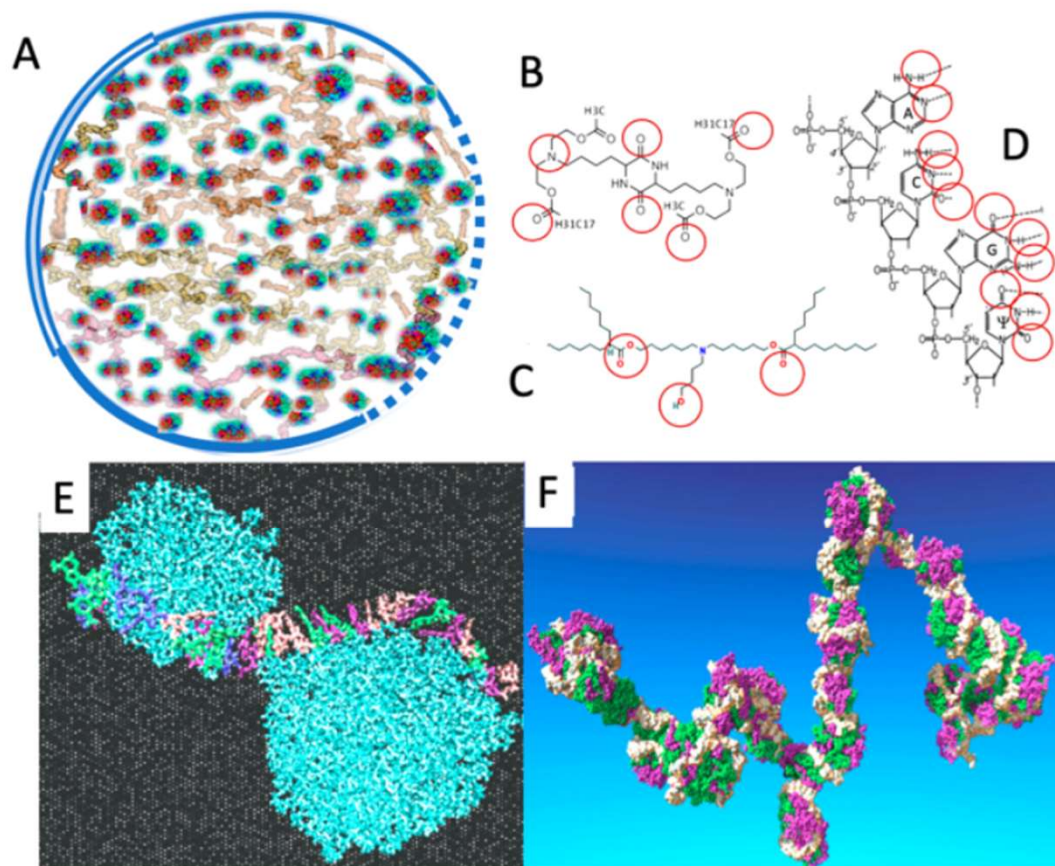
Abbreviations: IR = infrared; NMT = not more than; LNP = lipid nanoparticle; TAMC = Total aerobic microbial count; Ph. Eur. = European Pharmacopeia ¶

*ALC-0159-(2-[(polyethylene glycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide) - non-compendial, novel excipient ¶*

Rapporteur Rolling Review critical assessment report, Quality aspects, S. 159

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37417667/>

ALC-0315 bindet direkt an die RNA und kann diese mutieren



**Figure 6.** (A) Scheme of a Comirnaty-specific LNP model wherein the stability of yarn ball-like mRNA lumps (gray) is secured by IPC lipid cross-links and clusters (green and red dots). The NP is surrounded by a phospholipid bilayer (double line), monolayer (single line), or no membrane (dotted line). (B) Chemical structure of DML, containing a diketopiperazine core, two methyl ester end-groups, and two linoleic ethyl ester end-groups.<sup>7</sup> (C) Chemical structure of ALC-0315, the ionizable cationic lipid in Comirnaty [(4-hydroxybutyl)azanediy] bis(hexane-6,1-diyl) bis(2-hexyldecanoate) (Table S1 and ref 50). (D) A four-nucleotide section of the mRNA chain in Comirnaty showing the N and O atoms available for hydrogen bonding,  $\psi$ , pseudouridine. (E) The Rissanau et al. model of DML lipid cluster-mRNA complexation shows a 30-nucleotide-containing short mRNA meandering along 2 DML clusters. (F) Molecular dynamics simulation of a 642-nucleotide-containing mRNA complexed with multiple DML clusters that protect the mRNA from hydrolysis. (E) and (F) are reprinted from ref 7 with permission from the Royal Society of Chemistry.

# Monitoring stability indicating impurities and aldehyde content in lipid nanoparticle raw material and formulated drugs

Robert E. Birdsall <sup>a</sup>, Duanduan Han <sup>a</sup>, Kellen DeLaney <sup>a</sup>, Adam Kowalczyk <sup>b</sup>, Razvan Cojocaru <sup>b</sup>, Matthew Lauber <sup>a</sup>, Jon Le Huray <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Waters Corporation, 34 Maple St. Milford, MA 01757, USA

<sup>b</sup> Acuitas Therapeutics, 6190 Agronomy Rd. Suite 405, Vancouver, BC, V6T 1Z3, Canada

Received 6 December 2023, Revised 28 December 2023, Accepted 5 January 2024, Available online 18 January 2024, Version of Record 20 January 2024.

 [What do these dates mean?](#)



Show less 

 Add to Mendeley  Share  Cite

<https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2024.124005>

[Get rights and content](#)

Under a Creative Commons [license](#)

 [Open access](#)

## Highlights

- MS detection improves dynamic range and sensitivity compared to ELSD and CAD.
- Raw material impurities can transfer to drug substances in lipid nanoparticle therapies.
- Hydrazone derivatization increases assay sensitivity for detection of aldehydes.
- Aldehyde impurities above regulatory thresholds pose a risk to mRNA payloads.

•Die **MS-Detektion** verbessert den Dynamikbereich und die Empfindlichkeit im Vergleich zu ELSD und CAD.

•**Verunreinigungen im Rohmaterial können bei Therapien mit Lipid-Nanopartikeln auf Arzneimittelwirkstoffe übertragen werden.**

•Die Derivatisierung mit Hydrazon erhöht die Assay-Empfindlichkeit für den Nachweis von Aldehyden.

•**Aldehydverunreinigungen oberhalb der gesetzlichen Grenzwerte stellen ein Risiko für mRNA-Nutzlasten dar.**”

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38246008/>

# A novel mechanism for the loss of mRNA activity in lipid nanoparticle delivery systems

Meredith Packer<sup>1</sup>, Dipendra Gyawali<sup>1</sup>, Ravikiran Yerabolu<sup>1</sup>, Joseph Schariter<sup>1</sup>, Phil White<sup>2</sup>

Affiliations – collapse

## Affiliations

<sup>1</sup> Moderna, Inc., 200 Technology Square, Cambridge, MA, USA.

<sup>2</sup> Moderna, Inc., 200 Technology Square, Cambridge, MA, USA. phil.white@modernatx.com.

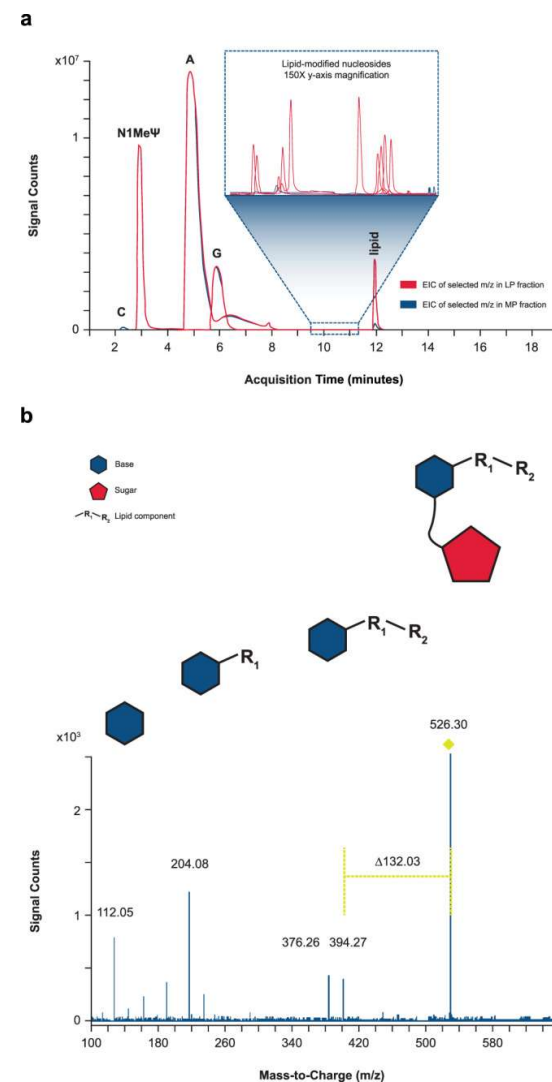
PMID: 34811367 PMCID: PMC8608879 DOI: 10.1038/s41467-021-26926-0

## Abstract

Lipid nanoparticle (LNP)-formulated mRNA vaccines were rapidly developed and deployed in response to the SARS-CoV-2 pandemic. Due to the labile nature of mRNA, identifying impurities that could affect product stability and efficacy is crucial to the long-term use of nucleic-acid based medicines. Herein, reversed-phase ion pair high performance liquid chromatography (RP-IP HPLC) was used to identify a class of impurity formed through lipid:mRNA reactions; such reactions are typically undetectable by traditional mRNA purity analytical techniques. The identified modifications render the mRNA untranslatable, leading to loss of protein expression. Specifically, electrophilic impurities derived from the ionizable cationic lipid component are shown to be responsible. Mechanisms implicated in the formation of reactive species include oxidation and subsequent hydrolysis of the tertiary amine. It thus remains critical to ensure robust analytical methods and stringent manufacturing control to ensure mRNA stability and high activity in LNP delivery systems.

© 2021. The Author(s).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34811367/> + <https://patents.google.com/patent/US11524023B2/en>



**European Medicines Agency**  
**Executive Director**  
**Mrs. Emer Cooke**

Domenico Scarlattilaan 6  
1083 HS Amsterdam  
The Netherlands

14. November 2024

Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use (Text with EEA relevance) (2015/C 95/02)

Dear all,

could you please provide me with the previous guidelines that were applicable before March 2015. In particular, I need the changes that were inserted for the version as of March 2015 with the corresponding comments.

<https://tkp.at/2025/09/05/angriff-auf-die-wissenschaftsfreiheit/>

*European Medicines Agency policy on access to documents – POLICY/0043“?,*

- *The Agency regrets to inform you that the documents you requested are not held by the Agency. We are therefore not in a position to provide you with access to these documents.*
- *“Die Agentur bedauert, Ihnen mitteilen zu müssen, dass die von Ihnen angeforderten Dokumente nicht im Besitz der Agentur sind. Wir sind daher nicht in der Lage, Ihnen Zugang zu diesen Dokumenten zu gewähren.“*

*Please note that the requirement for the formalised risk assessment was introduced by Directive*

*2011/62/EU of the European Parliament and of the Council of 8 June 2011 amending Directive*

*2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use, as regards the*

*prevention of the entry into the legal supply chain of falsified medicinal products.*

*As a result, the formalised risk assessment guidelines were published for the first time in March 2015 by the European Commission. There were no previous guidelines covering this topic applicable before March 2015. Therefore, neither a previous final guideline nor any changes inserted into a previous final version are available.*

*You can also consider contacting the European Commission directly at:*

*[https://commission.europa.eu/about/contact\\_en](https://commission.europa.eu/about/contact_en) :*

**1) Sehr geehrter Herr Dr. Panzner,**

Vielen Dank für Ihre Email und Ihr Interesse an der Veröffentlichung der überarbeiteten Guidelines.

Selbst Herr Dr. Pürner als Europaabgeordneter hat leider keinen exklusiven Zugriff auf diese Informationen. Von daher können wir auch nicht mehr Informationen bekommen als diese, die öffentlich sind.

Ein möglicher Weg zum Dokumentenzugang ist der über das Portal der Europäischen Kommission, falls Sie diesen noch nicht versucht haben:

[https://commission.europa.eu/about/service-standards-and-principles/transparency/how-access-commission-documents\\_de](https://commission.europa.eu/about/service-standards-and-principles/transparency/how-access-commission-documents_de)

<https://ec.europa.eu/transparency/documents-request/home>

**2) Sehr geehrter Herr Dr. Panzner,**

wie telefonisch bereits besprochen hat Prof. Dr. Warnke als Europaabgeordneter keinerlei Zugriff auf diese Informationen.

Im Ergebnis liegen uns somit auch nicht mehr Informationen vor, als diese die öffentlich sind.

Herzliche Grüße aus Brüssel

<https://tkp.at/2025/09/05/angriff-auf-die-wissenschaftsfreiheit/>

**Figure 2.6.4-1. Plasma and Liver Concentrations of ALC-0315 and ALC-0159 in Wistar Han Rats After IV Administration of LNPs Containing Surrogate Luciferase RNA at 1 mg/kg**

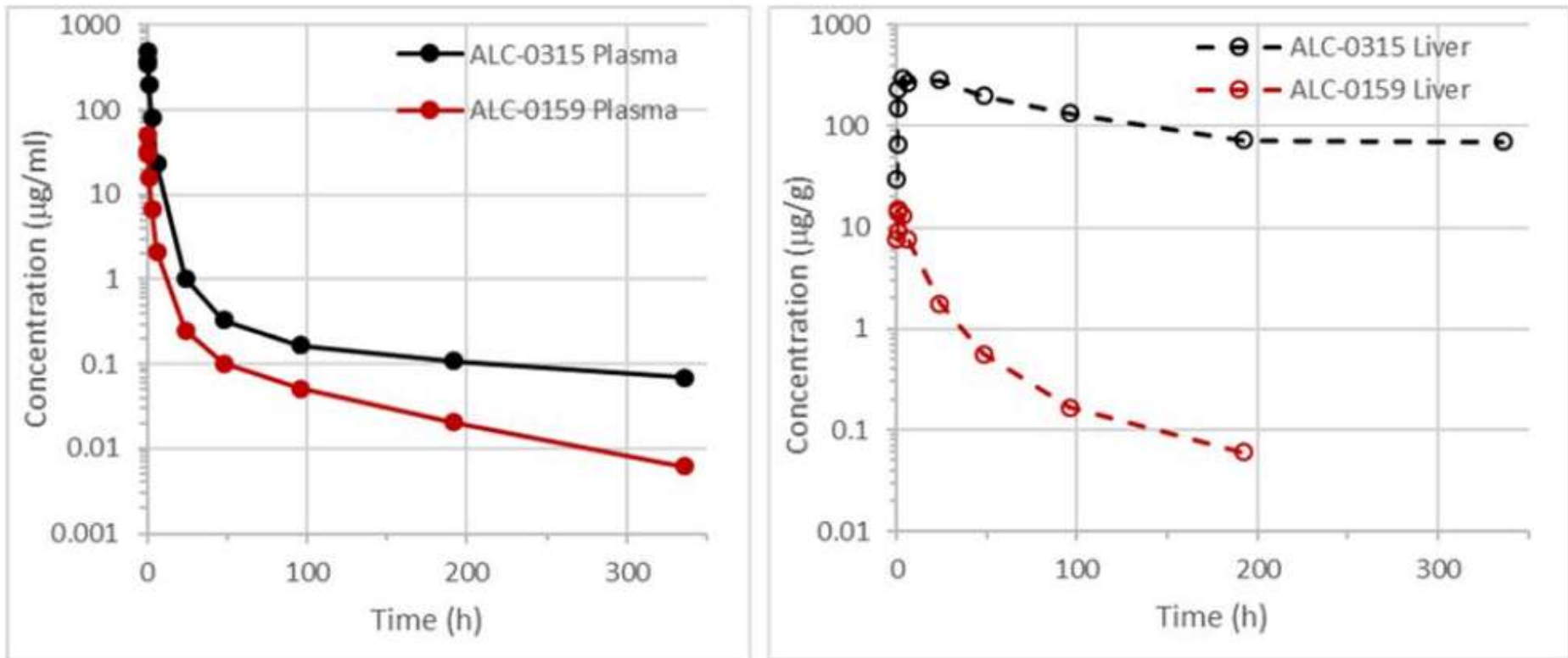
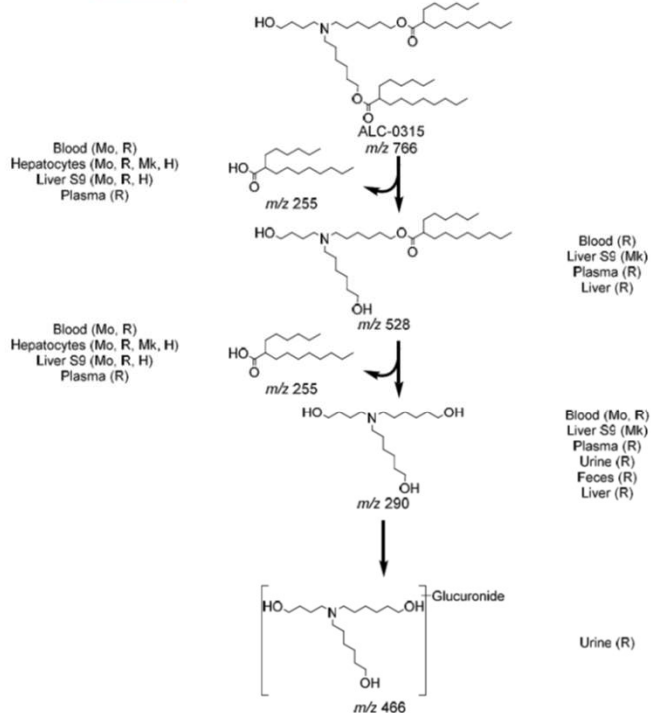


Figure 2.4.3-3. Proposed Biotransformation Pathway of ALC-0315 in Various Species



Metabolism of ALC-0315 occurs via two sequential ester hydrolysis reactions, first yielding the monoester metabolite ( $m/z$  528) followed by the doubly deesterified metabolite ( $m/z$  290). Subsequent metabolism of the doubly deesterified metabolite resulted in a glucuronide metabolite ( $m/z$  466), which was only observed in urine from the rat PK study. Additionally, 6-hexyldecanoic acid ( $m/z$  255), the acid product of both hydrolysis reactions of ALC-0315, was identified.

***DLin-MC3-DMA (MC3), SM-102 und ALC-0315, ionisierbare kationische Lipide, die von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) für den RNA-Transport zugelassen sind, sind Monoaminolipide. [...] Keines dieser drei ionisierbaren kationischen Lipide ist jedoch biologisch abbaubar und ihre Anreicherung im Körper ist potenziell zytotoxisch.***


<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39067162/>

**2.**

**Das PEGylierte Lipid ALC-0159  
ist toxisch**

# Batch-dependent safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine

## Die Hypothese

Max Schmeling<sup>1</sup> | Vibeke Manniche<sup>2</sup> | Peter Riis Hansen<sup>3</sup> 

<sup>1</sup>Innometric, Skørping, Denmark

<sup>2</sup>LIVA, Copenhagen, Denmark

<sup>3</sup>Department of Cardiology, Københavns Universitet, Copenhagen, Denmark

### Correspondence

Peter Riis Hansen, Department of Cardiology, Københavns Universitet, Copenhagen, Denmark.

Email: [prha@sund.ku.dk](mailto:prha@sund.ku.dk)

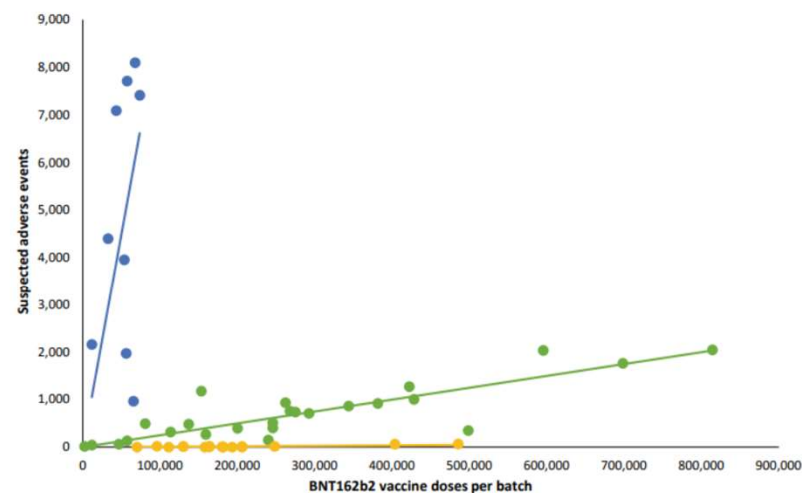


FIGURE 1 Numbers of suspected adverse events (SAEs) after BNT162b2 mRNA vaccination in Denmark (27 December 2020–11 January 2022) according to the number of doses per vaccine batch. Each dot represents a single vaccine batch. Trendlines are linear regression lines. Blue:  $R^2 = 0.78$ ,  $\beta = 0.0898$  (95% confidence interval [CI] 0.0514–0.1281), green:  $R^2 = 0.89$ ,  $\beta = 0.0025$  (95% CI 0.0021–0.0029), yellow:  $R^2 = 0.68$ ,  $\beta = 0.000087$  (95% CI 0.000056–0.000118). Vaccine batches representing the blue, green and yellow trendlines comprised 4.22%, 63.69% and 32.09% of all vaccine doses, respectively, with 70.78%, 27.49% and 47.15% (blue trendline), 28.84%, 71.50% and 51.99% (green trendline), and 0.38%, 1.01%, and 0.86% (yellow trendline) of all SAEs, serious SAEs, and SAE-related deaths, respectively.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/eci.13998>

RETURN TO ISSUE | < PREV REVIEW NEXT >

## The Biomolecular Corona of Lipid Nanoparticles for Gene Therapy

Valentina Francia\*, Raymond M. Schiffelers, Pieter R. Cullis, and Dominik Witzigmann\*

Cite this: *Bioconjugate Chem.* 2020, 31, 9, 2046–2059

Publication Date: August 7, 2020

<https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.0c00366>

Copyright © 2020 American Chemical Society

[Request reuse permissions](#)

Read Online

PDF (4 MB)

Article Views

6056

Altmetric

29

Citations

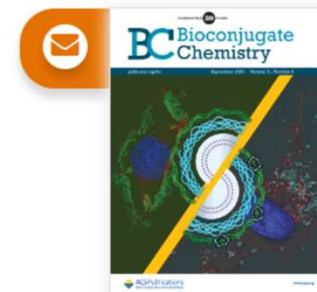
86



Twitter (45)

Mendeley (207)

Share Add to Export



Bioconjugate Chemistry

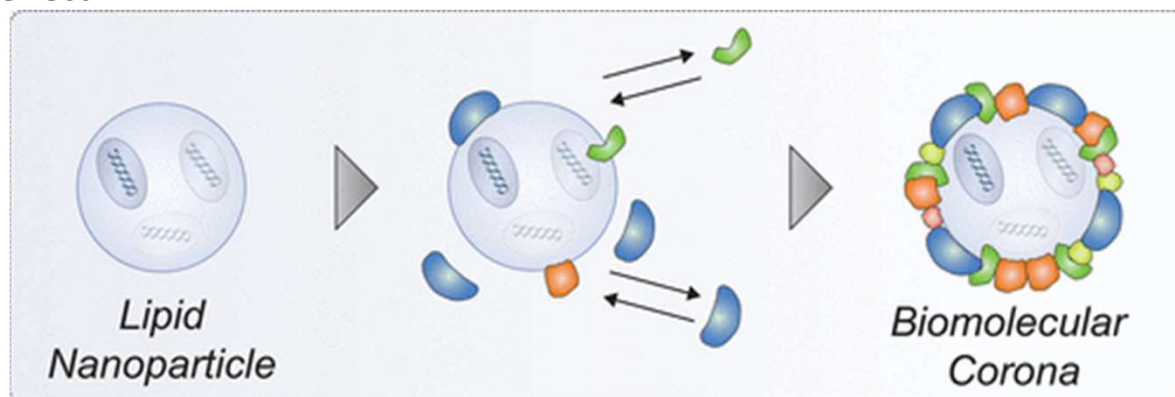
noparticles, Peptides and proteins, Targeting

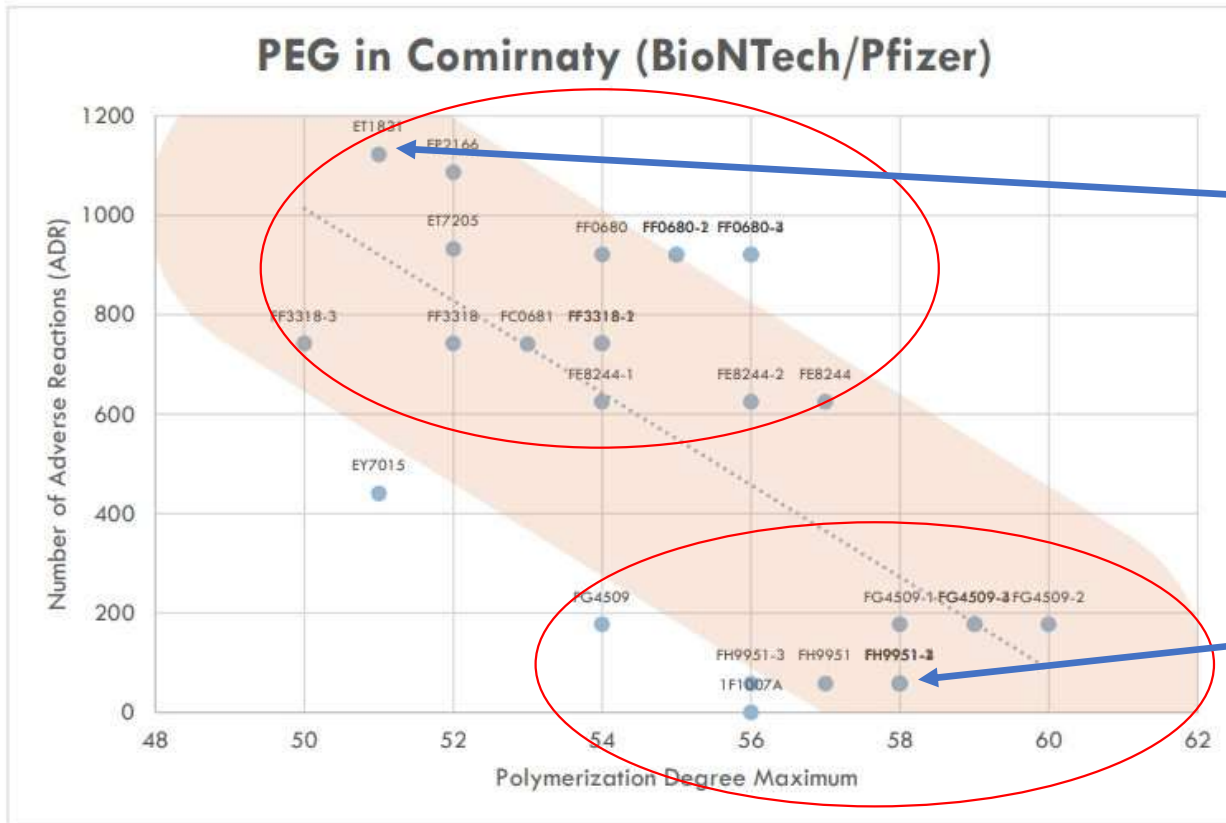
<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.bioconjchem.0c00366>

DE: *Nicht nur das Vorhandensein von PEG, sondern auch **seine Länge** und Oberflächendichte sind für die Erreichung seiner (der Coronas) Funktion entscheidend.*

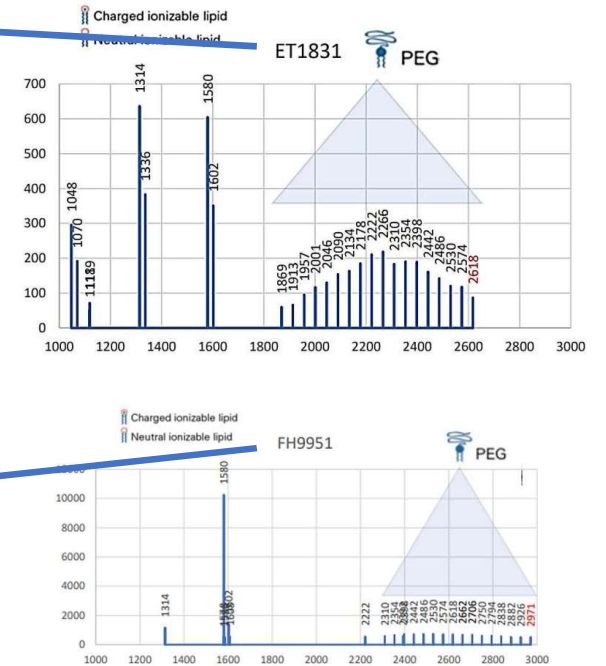
EN: **4 Not only the presence of PEG but also its length** and surface density are essential to achieving its function.

Corona = Grenzflächeneffekt / Boundary layer effect





**Je länger der PEG- Schwanz, desto geringer die Nebenwirkung**  
**The longer the PEG-Tail the less the SAE**



**Figure 7:** From the mass spectra of samples from different batches of Comirnaty vaccine (BioNTech/Pfizer), the maximum chain lengths were compared with the number of reported vaccination complications. A clear correlation can be seen. The blue dots are associated with the BioNTech/Pfizer batch numbers analysed.

([https://expertcouncil.one/wp-content/uploads/2023/03/AG-Impfstoffe-erste-Ergebnisse-Juli-2022\\_expertcouncil\\_one.pdf](https://expertcouncil.one/wp-content/uploads/2023/03/AG-Impfstoffe-erste-Ergebnisse-Juli-2022_expertcouncil_one.pdf))

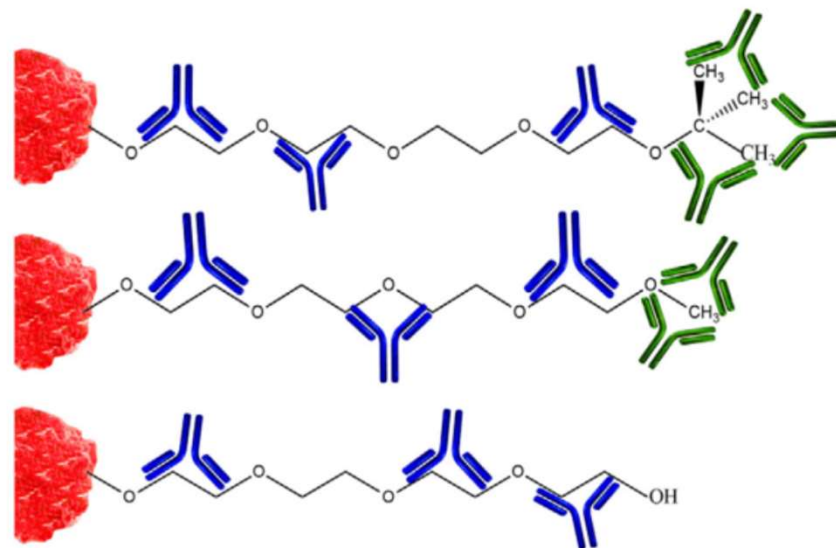
## Immunogenicity of Polyethylene Glycol Based Nanomedicines: Mechanisms, Clinical Implications and Systematic Approach

Nicola d'Avanzo, Christian Celia, Antonella Barone, Maria Carafa, Luisa Di Marzio, Helder A. Santos,\* and Massimo Fresta\*

peated administrations.<sup>[48,49]</sup> In particular, it was demonstrated that the second administration of PEGylated nanocarriers was rapidly cleared from the blood circulation, when administered at a specific time course after the injection of the first dose.<sup>[50,51]</sup> This unexpected pharmacokinetic modification, or accelerated blood clearance (ABC)<sup>[52,53]</sup> phenomenon, caused a large accumulation of PEGylated nanocarriers in the liver and it was widely studied by Dams et al. and Ishida and Kiwada using PEGylated liposomes.<sup>[54,55]</sup> This phenomenon is true for PEGylated nanocar-

tibody titer has significantly increased, and recently Yang et al. reported an incidence of anti-PEG antibodies of 72% on normal healthy patients that never interacted with PEGylated drugs. The meta-analysis of this data demonstrated that the distribution of anti-PEG antibodies in the selected cohort of healthy patients was: 18% responsiveness to IgG, 25% responsiveness to IgM, and 30% responsiveness to both anti-PEG antibodies.<sup>[22]</sup> In this study, Yang and co-workers highlighted that there was an increase in healthy patients that are positive of anti-PEG antibodies in

Je länger der PEG Schwanz – desto mehr Platz für anti-PEG Antikörper?  
The longer the PEG-tail – the more space for antibodies to bind?

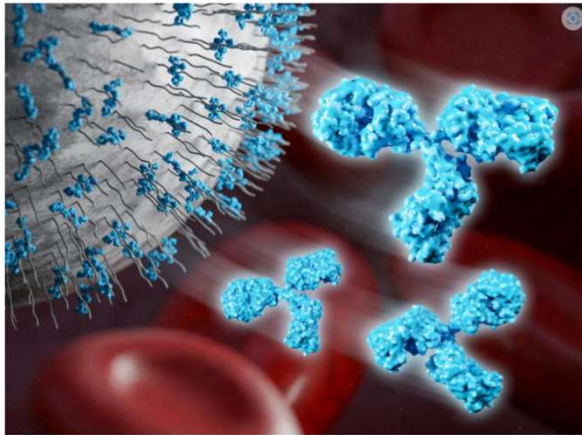


**Figure 1.** Schematic representation of different anti-PEG antibodies. The blue immunoglobulin is directed versus the backbone of the polymer, while the green antibodies are specific for the end-group. The picture shows that the immunogenicity of PEG is directly related to the hydrophobicity of the end-chain.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/adtp.201900170>

Forschungsergebnisse

## Molekulare Abwehrkräfte: Studie zeigt Antikörper gegen Polyethylenglykol bei 83 Prozent der deutschen Bevölkerung



Anti-PEG Antikörper zirkulieren im Blut vieler Menschen und binden an PEGylierte Nanoträger | Download

<https://nachrichten.idw-online.de/2023/10/20/molekulare-abwehrkraefte-studie-zeigt-antikoerper-gegen-polyethylenglykol-bei-83-prozent-der-deutschen-bevoelkerung>

Issue 10, 2023

[Previous Article](#)



[Next Article](#)



From the journal:  
**Nanoscale Horizons**

### Anti-PEG antibodies enriched in the protein corona of PEGylated nanocarriers impact the cell uptake†



[Mareike F. S. Deuker](#),<sup>a</sup> [Volker Mailänder](#),<sup>ba</sup> [Svenja Morsbach](#) <sup>\*a</sup> and [Katharina Landfester](#) <sup>a</sup>

 [Author affiliations](#)

Deuker MFS, Mailänder V, Morsbach S, Landfester K. Anti-PEG antibodies enriched in the protein corona of PEGylated nanocarriers impact the cell uptake. *Nanoscale Horiz.* 2023 Sep 26;8(10):1377-1385. doi: 10.1039/d3nh00198a. PMID: 37591816. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37591816/>



**Seven of Nine, MD**  
@53v3n0fn1n3

... <https://twitter.com/53v3n0fn1n3/status/1713446963536965738>

That's why it's so interesting, that the first autopsy of a breakthrough case had exactly the predicted liver changes, but no positive PCR.

[pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33872783/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33872783/)

Arne did find liver pathology but not always spike expression. LIVER is major "immune" organ. Acute phase metabolism.

[Post übersetzen](#)

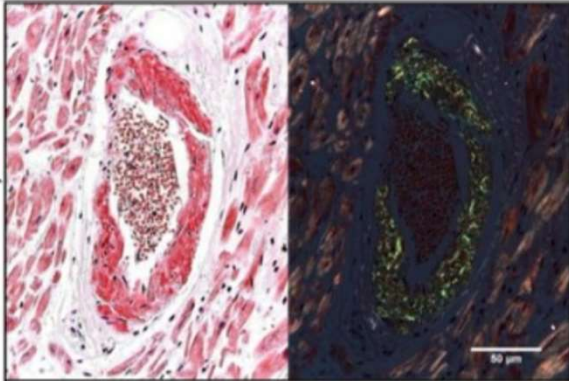


**Seven of Nine, MD** @53v3n0fn1n3 · 1 Std. ...  
In 2021-2022 I have treated some liver tox myself. Skin not so much.

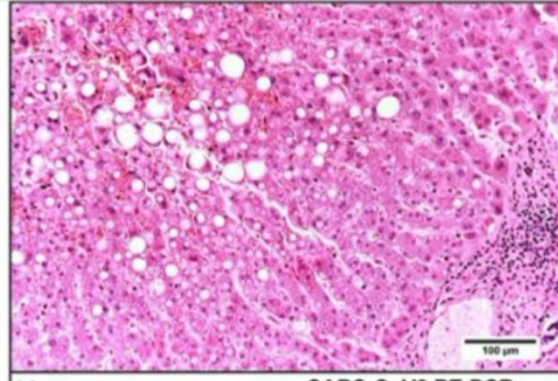
Even the care home death report in the corona committee was full of major liver symptoms: dizziness up to coma, itchy skin up to yellowish colouring. Stomach pain only if organ swollen. Decolouring of poo.

1 1 26

13. Juni 2021



**Myocardium:**  
Hypertrophy, Amyloidosis  
**SARS-CoV2 RT-PCR:**  
positive (Ct 32.2)



**Liver:**  
Steatosis, Sinus dilatation  
**SARS-CoV2 RT-PCR:**  
negative

sn-glycero-3-phosphoethanolamine-Poly(ethylene glycol) (PEG-DSPE) with Tween 20 containing short (C11) PEG alkyl chain [155]. The authors found that the usage of the short PEG alkyl chain led to a significantly improved lymph node targeting after intramuscular administration in mice [155]. Few studies focused on actively targeting of lymphocytes. Ramishetti et al. functionalized the LNP surface by anti-CD4 monoclonal antibody to target CD4<sup>+</sup> T cells [156]. Veiga et al. have used an ASSET (Anchored Secondary Cell Entry Enabling) thus improving the effectiveness of LNP-siRNA drug [60]. This study is in agreement with the previous study by Judge et al. where the authors found less formed anti-PEG antibodies and a substantial reduction of side effects upon repetitive dosing in mice when PEGylated liposomes containing a shorter alkyl chain (C14) PEG-lipid versus a longer alkyl chain C16 PEG-lipid were used [151]. Studies directly examining the effects of anti-PEG antibodies on the efficacy and safety of LNP-mRNA drugs containing PEG lipids are

Vlatkovic I. Non-Immunotherapy Application of LNP-mRNA: Maximizing Efficacy and Safety. *Biomedicines*. 2021 May 10;9(5):530. doi: 10.3390/biomedicines9050530. PMID: 34068715; PMCID: PMC8151051. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34068715/>

waits attraction that leads to aggregation). PEGylation enables to attract a water shell around the polymer shielding the particles from opsonization with serum proteins, increasing serum half-life which results in an improvement of the pharmacokinetic behavior. Variation of the length of the acyl chains (C<sub>18</sub>, C<sub>16</sub> or C<sub>14</sub>) of the lipids modifies the stability of the incorporation of the PEG-lipid in the particles which leads to a modulation of the pharmacokinetics. The use of a PEG-lipid containing short (C<sub>14</sub>) acyl chains that dissociates from LNPs *in vivo* with a halftime <30 min results in optimum hepatocyte gene-silencing potency (Chen *et al.*, 2014, J. Control Release 196:106-12; Ambegia *et al.*, 2005, Biochimica et Biophysica Acta 1669:155- 163). In addition, tight control of particle size can be obtained by varying

PEG is also supposed to induce complement activation, which can lead to hypersensitivity reaction, also known as Complement-Activation Related Pseudo-Allergy (CARPA). It is still not clear from the literature if the activation of complement is due to the nanoparticle in general or to the presence of PEG in particular.

The presence of PEG in other lipidic particles may also induce a specific immune response. Semple *et al.* (2005, J. Pharmacol. Exp. Ther. 312(3), 1020-6) reported that liposomes containing PEG-lipid derivatives and encapsulated antisense oligodeoxynucleotide or plasmid DNA elicit a strong immune response that results in the rapid blood clearance of subsequent doses in mice. The magnitude of this response was sufficient to induce significant morbidity and, in some instances, mortality. Rapid elimination of liposome-encapsulated oligodeoxynucleotides from blood depended on the presence of PEG-lipid in the membrane because the use of non-pegylated liposomes or liposomes containing rapidly exchangeable PEG-lipid abrogated the response. The generation of anti-PEG antibody and the putative complement activation were a likely explanation for the rapid elimination of the vesicles from the blood.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property  
Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
12 October 2023 (12.10.2023)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number  
WO 2023/193892 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 9/51 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)  
A61K 31/7105 (2006.01) C12N 15/88 (2006.01)

KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number:

PCT/EP2022/059023

(22) International Filing Date:

05 April 2022 (05.04.2022)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(71) Applicant: **BIONTECH SE** [DE/DE]; An der Goldgrube 12, 55131 Mainz (DE).

(72) Inventors: **PANZNER, Steffen**; c/o BioNTech SE, An der Goldgrube 12, 55131 Mainz (DE). **HAMRAZ, Gholan-Martin**; c/o BioNTech SE, An der Goldgrube 12, 55131 Mainz (DE).

(74) Agent: **MÜLLER, Christian**; Zwicker Schnappauf & Partner Patentanwälte PartG mbB, Hansastr. 32, 80686 Munich (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH,

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))

(54) Title: NUCLEIC ACID COMPOSITIONS COMPRISING AN INORGANIC POLYPHOSPHATE AND METHODS FOR PREPARING, STORING AND USING THE SAME

<https://patents.google.com/patent/WO2023193892A1/en?q=WO2023193892A1>

=== Zulieferer für Nanolipide ===

1. **Croda** = Avanti (haben Avanti aus "Project Lightspeed" 2020 gekauft)
2. **Merck** ab Februar 2021 zusätzlich ab 2022 mit seiner im Februar 2022 für 750-780 Millionen USD gekauften Firma Exelead
3. **Evonik** ab April 2021



## Croda supports Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine

Avanti, a company we acquired in 2020, has a strong track record in supplying R&D quantities of lipid-based drug delivery technologies to pharmaceutical companies including those developing mRNA drugs. When the COVID-19 pandemic hit, mRNA vaccine candidates were fast-tracked to Phase II clinical trials and Avanti became a key supplier. Due to increased demand, Avanti needed to ramp up its R&D capability and lipid production capacity quickly.

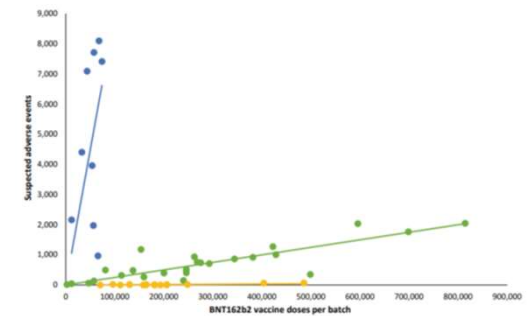
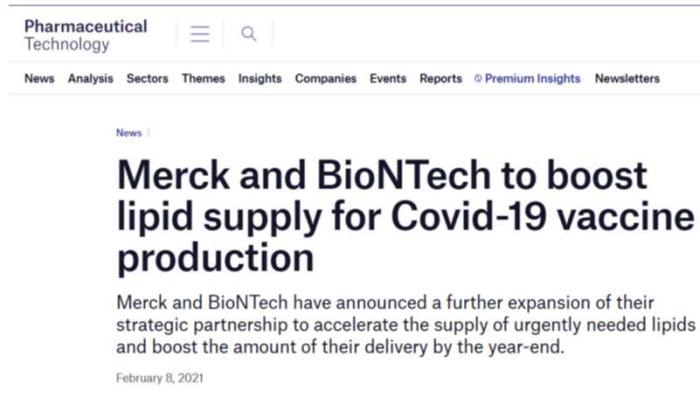
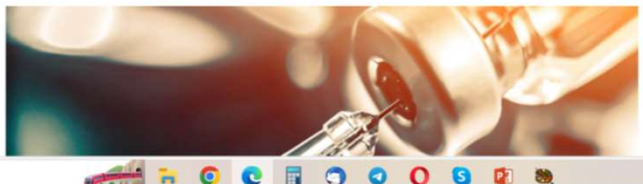


FIGURE 1 Numbers of suspected adverse events (SAEs) after BNT162b2 mRNA vaccination in Denmark (27 December 2020-11 January 2022) according to the number of doses per vaccine batch. Each dot represents a single vaccine batch. Trendlines are linear regression lines. Blue:  $R^2 = 0.78$ ,  $\beta = 0.0898$  (95% confidence interval [CI] 0.0514-0.1281), green:  $R^2 = 0.89$ ,  $\beta = 0.0025$  (95% CI 0.0021-0.0029), yellow:  $R^2 = 0.68$ ,  $\beta = 0.000087$  (95% CI 0.000056-0.000118). Vaccine batches representing the blue, green and yellow trendlines comprised 4.22%, 63.69% and 32.09% of all vaccine doses, respectively, with 70.78%, 27.49% and 47.15% (blue trendline), 28.84%, 71.50% and 51.99% (green trendline), and 0.38%, 1.01% and 0.86% (yellow trendline) of all SAEs, serious SAEs, and SAE-related deaths, respectively.

<https://drbine.substack.com/p/liste-der-biontech-zulieferer-work>

The screenshot shows the top navigation bar of the BioPhorum website. The BioPhorum logo is on the left. The navigation menu includes: Who we are, BioPhorum, MediPhorum, Deliverables, Membership, Extractables Portal, and Careers. Social media icons for YouTube, Twitter, and LinkedIn are on the right. Below the navigation is a banner for a 'LONG READ' article titled 'Reflections on Covid-19 inbound supply chain issues'. The banner features a background image of a network diagram with a location pin icon. Below the banner is a dark blue box with white text.

Who we are BioPhorum MediPhorum Deliverables Membership Extractables Portal Careers

LONG READ  
**Reflections on Covid-19 inbound supply chain issues**

Covid-19 has had a significant impact throughout the biopharmaceutical industry, not least on the inbound supply chain, which has been hit by issues such as restricted supplies, the need for new sourcing strategies and how to design and build new facilities.

Specific comments said that delays in supply change notifications are often too late to plan for, that **suppliers and biomanufacturers may have different standards in quality systems, and there is a need for proactive communication about changes.** “Interactions are unlikely to ever be classed as optimal and so will be an ongoing need,” said **Bob Brooks, BioPhorum Supply Partner Leader.** “But the survey shows the strength of feeling at the current time and that people understand that more work needs to be done in this space.”

<https://www.biophorum.com/reflections-on-covid-19-inbound-supply-chain-issues/>

Chromatographie?  
 Massenspektrometrie?  
 Warum nur? Da hätte man ja Verunreinigungen sehen können.

■ **Table P.4-3. Specification for ALC-0315<sup>a</sup>.** ¶

Quality Attribute	Analytical Procedure	Acceptance Criteria
Appearance	Visual examination	Colorless to pale yellow oil which contains no foreign matter
Identity	Infrared spectroscopy	IR spectrum of the sample corresponds to that of the reference spectrum
Microbial Contamination	Ph. Eur. 2.6.12	TAMC NMT 100 CFU/g or NMT 100 CFU/mL

a. In order to release a batch for use in the manufacture of LNP drug product, results from the supplier are also required for the following tests. For details regarding the specification and methods for these tests performed at the supplier, refer to [Section 3.2.A.3.4 Control of Excipients \[ALC-0315\]](#). The drug product manufacturer intends to implement these tests as part of incoming materials testing following qualification of the methods.

1. Assay
2. Impurities
3. Residual solvents

Abbreviations: IR = infrared; NMT = not more than; LNP = lipid nanoparticle; TAMC = Total aerobic microbial count; Ph. Eur. = European Pharmacopeia ¶

*ALC-0159-(2-[(polyethylene glycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide)-non-compendial, novel excipient* ¶

Rapporteur Rolling Review critical assessment report, Quality aspects, S. 160

4. The Participating Member State acknowledges that the Vaccine and materials related to the Vaccine, and their components and constituent materials are being rapidly developed due to the emergency circumstances of the COVID-19 pandemic and will continue to be studied after provision of the Vaccine to the Participating Member States under the PA. The Participating Member State further acknowledges that the long-term effects and efficacy of the Vaccine are not currently known and that there may be adverse effects of the Vaccine that are not currently known. Further, to the extent applicable, the Participating Member State acknowledges that the Vaccine shall **not be serialized.**

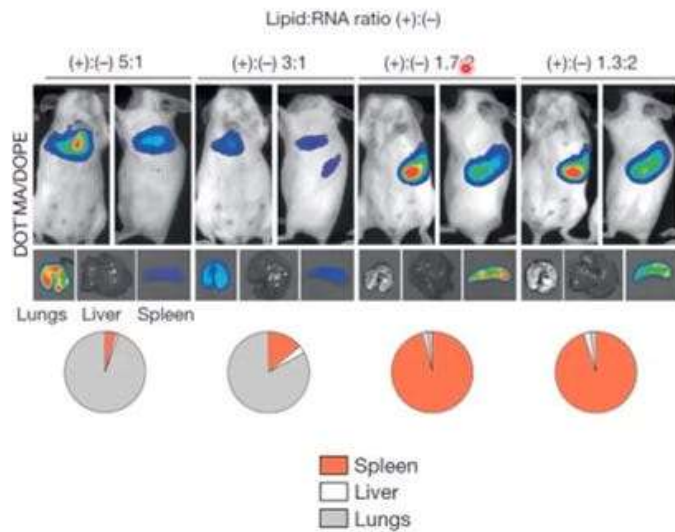
Wie konnte das passieren?

Das sind die Folgen, wenn man nicht serialisiert.

*„Der teilnehmende Mitgliedsstaat erkennt an, dass der Impfstoff und die mit dem Impfstoff zusammenhängenden Materialien sowie ihre Komponenten und Bestandteile aufgrund der Notsituation der COVID-19-Pandemie rasch entwickelt und nach der Bereitstellung des Impfstoffs an die teilnehmenden Mitgliedstaaten im Rahmen des APA weiter untersucht werden. Der teilnehmende Mitgliedsstaat erkennt ferner an, dass die langfristigen Auswirkungen und die Wirksamkeit des Impfstoffs derzeit nicht bekannt sind und dass der Impfstoff unerwünschte Wirkungen haben kann, die derzeit nicht bekannt sind. Weiterhin, soweit anwendbar, erkennt der Teilnehmerstaat an, dass **der Impfstoff nicht in Serie produziert werden wird.**“*

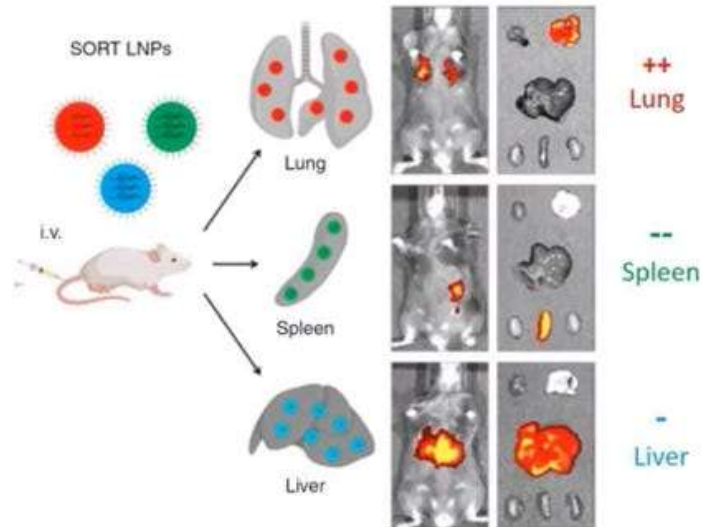
[https://d7694293-ffb8-4ed0-a014-3581d49070e4.usrfiles.com/ugd/d76942\\_5af19ff7389d405585ae0c9db50eb306.pdf](https://d7694293-ffb8-4ed0-a014-3581d49070e4.usrfiles.com/ugd/d76942_5af19ff7389d405585ae0c9db50eb306.pdf)

+LNPs go to lung, -LNPs go to spleen



Kranz et al, *Nature*, 2016

++LNPs go to lung, --LNPs go to spleen  
-LNPs go to liver



Cheng et al, *Nature Nanotech*, 2020

Kranz LM, Diken M, Haas H, Kreiter S, Loquai C, Reuter KC, Meng M, Fritz D, Vascotto F, Hefesha H, Grunwitz C, Vormehr M, Hüsemann Y, Selmi A, Kuhn AN, Buck J, Derhovanessian E, Rae R, Attig S, Diekmann J, Jabulowsky RA, Heesch S, Hassel J, Langguth P, Grabbe S, Huber C, **Türeci Ö, Sahin U.** Systemic RNA delivery to dendritic cells exploits antiviral defence for cancer immunotherapy. *Nature*. 2016 Jun 16;534(7607):396-401. doi: 10.1038/nature18300. Epub 2016 Jun 1. PMID: 27281205. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27281205/>

### *Enhanced analytical characterisation*

#### Size distribution and particle shape

BNT162b2 drug product samples were analysed by AF4-MALS-QELS (Asymmetric Flow Field-Flow Fractionation (AF4) Multi-Angle Static and Quasi-Elastic Light Scattering) to characterize both particle size distribution and shape. BNT162b2 drug product LNP exhibits a narrow hydrodynamic radius (Rh) distribution predominantly between 30 and 41 nm. The overall ratio between root mean square radius and hydrodynamic radius (Rz/Rh) describes the shape of the particle. For BNT162b2, the average Rz/Rh ratio is 0.71, which is very close to the value of 0.77 for a solid spherical particle. The distribution of Rz/Rh ratio across the main peak also suggests that LNP with different sizes are still in similar spherical shape. The AF4-MALS-QELS results indicate that BNT162b2 drug product has a relatively homogeneous size distribution and is largely spherical.

#### Surface charge

BNT162b2 drug product was subjected to electrophoretic light scattering analysis to determine the zeta potential, which is defined as the electrostatic potential between the particle surface and the bulk solvent. The zeta potential distribution for BNT162b drug product is narrow and monomodal. The average apparent zeta potential is around -3.13 mV, indicating the surface of the LNP is slightly negatively charged. The nearly neutral LNP surface supports the mechanism that BNT162b2 drug product avoids non-specific binding events in the blood compartment.

#### Surface PEG

An ultra-high field (800 MHz) NMR spectrometer was used to characterize the surface characteristics of the LNP. NMR readily detected the protons associated with the PEG moiety of ALC-0159 at the surface of LNP due to the flexibility of PEG chains. The NMR peak assignments and intensity data confirms that PEG moiety from the functional ALC- 0159 lipid is present at LNP surface in the BNT162b2 drug product samples.

**Assessor's comments on P.2.2 Drug Product:**

Lot Number: FL7649

Licensed Name of Product: COMIRNATY

Table 1. Filled Vaccine Quality Control Tests

Test	Test Method	Specification	Date of Test	Result
Appearance	Appearance (Visual)		01-Oct-2021	MEETS TEST
Appearance (Visible Particulates)	Appearance (Particles)		01-Oct-2021	MEETS TEST
Subvisible Particles	Subvisible Particulate Matter		06-Oct-2021	67 Particles $\geq$ 10 $\mu$ m per container
			06-Oct-2021	0 Particles $\geq$ 25 $\mu$ m per container
pH	Potentiometry		04-Oct-2021	7.6
Osmolality	Osmometry		06-Oct-2021	572 mOsm/kg
LNP Size	Dynamic Light Scattering (DLS)		05-Oct-2021	█ ← LIMS
LNP Polydispersity	Dynamic Light Scattering (DLS)		05-Oct-2021	█ ← LIMS
RNA Encapsulation	Fluorescence assay		05-Oct-2021	█
RNA content	Fluorescence assay		05-Oct-2021	0.48 mg/m ← LIMS
ALC-0315 content	HPLC-CAD		06-Oct-2021	6.69 mg/mL ← LIMS
ALC-0159 content	HPLC-CAD		06-Oct-2021	0.83 mg/mL ← LIMS
DSPC content	HPLC-CAD		06-Oct-2021	1.42 mg/mL ← LIMS
Cholesterol content	HPLC-CAD		06-Oct-2021	2.89 mg/mL ← LIMS
Container content for injections	Vial Content (Volume)		01-Oct-2021	Not less than 0.406 mL ✓
Lipid identities	HPLC-CAD		06-Oct-2021	MEETS TEST ✓

Lot Number: FL7649

Licensed Name of Product: COMIRNATY

**BNT162b2 Drug Substance**

Lot Number: 21Y513C6101

Date of Manufacture: 21-May-2021

Date of Expiry: 31-Oct-2021

Storage Temperature: -25°C to -15°C

Approved Storage Period: 6 months

Consumed Quantity: 62475 g

Table 1. Drug Substance In-Process Tests (IPT-C)

Test	Test Method	Specification	Date of Test	Result
RNA Content (UFDF Pool Pre Dilution)	UV Spectroscopy		20-May-2021	3.24 mg/mL
RNA Content (UFDF Pool Post Dilution)	UV Spectroscopy		20-May-2021	2.26 mg/mL

Table 2. Drug Substance Quality Control Tests

Test	Test Method	Specification	Date of Test	Result
Clarity	Appearance (Clarity)		28-May-2021	1 NTU
Coloration	Appearance (Coloration)		28-May-2021	<=B9
pH	Potentiometry		28-May-2021	6.9
Content (RNA Concentration)	UV Spectroscopy		25-May-2021	2.27 mg/mL
Identity of Encoded RNA Sequence	RT-PCR		25-May-2021	Confirmed
RNA Integrity	Capillary Gel Electrophoresis		25-May-2021	69 %
5'- Cap	RP-HPLC		26-May-2021	90 %
Poly(A) Tail	ddPCR		11-Jun-2021	85 %
Residual DNA Template	qPCR		26-May-2021	220 ng DNA/mg RNA
Residual dsRNA	Immunoblot		21-Jun-2021	NMT 40 $\mu$ g dsRNA/ $\mu$ g RNA
Bacterial Endotoxin	Endotoxin (LAL)		24-May-2021	NMT 1.0 EU/mL
Bioburden	Bioburden		21-May-2021	0 CFU/10mL

Abbreviations: NTU = Nephelometric Turbidity Units; B = brown; RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction; ddPCR = droplet digital PCR; qPCR = quantitative PCR; dsRNA = double stranded RNA; LAL = Limulus amoebocyte lysate; EU = endotoxin unit; CFU = colony forming unit

Lot Number: FL7649

Licensed Name of Product: COMIRNATY

Table 1 (Continued) Filled Vaccine Quality Control Tests

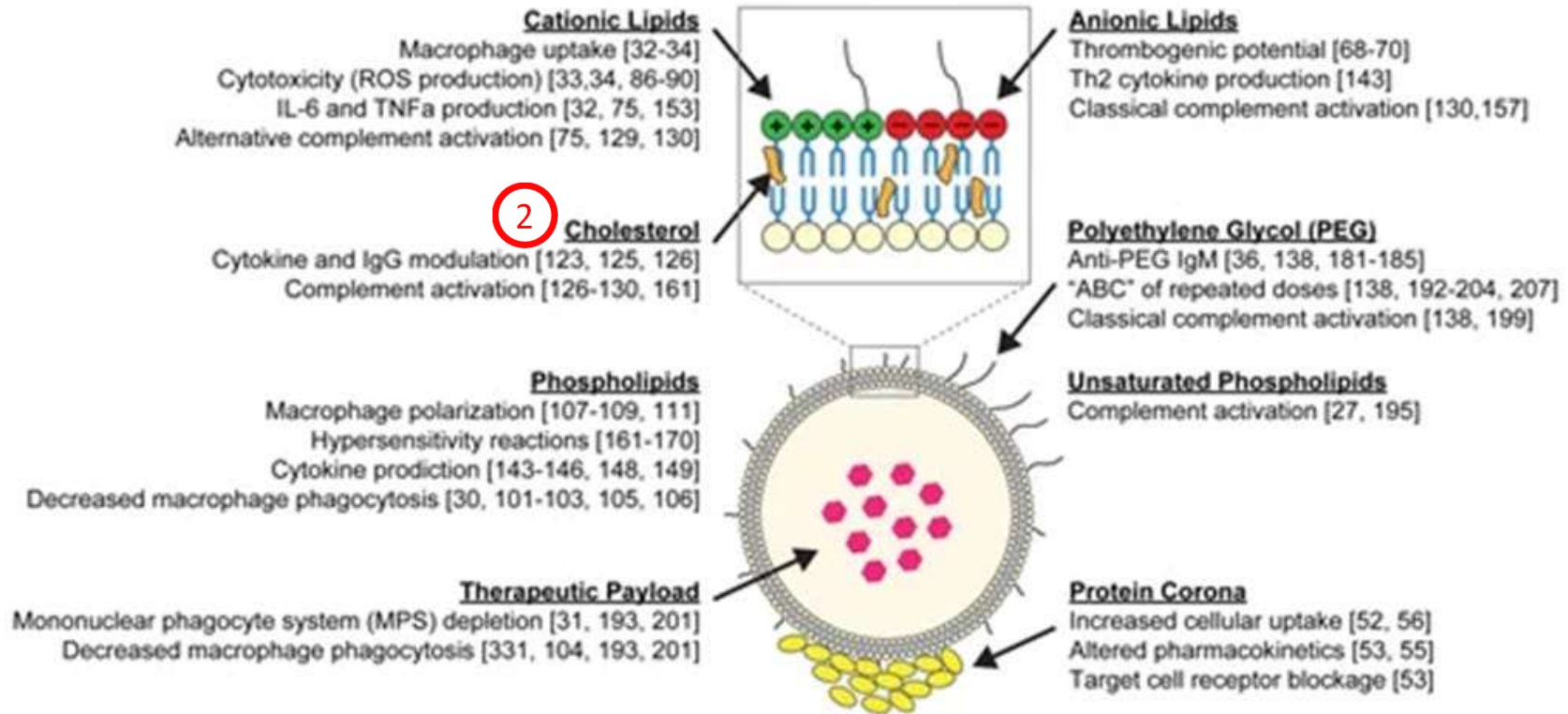
Test	Test Method	Specification	Date of Test	Result
Identity of encoded RNA sequence	RT-PCR		06-Oct-2021	Identity confir ← LIMS
In Vitro Expression	Cell-based Flow Cytometry		08-Oct-2021	64 % ← LIMS
RNA Integrity	Capillary Gel Electrophoresis		30-Sep-2021	62 % ← LIMS
Bacterial Endotoxin	Endotoxin (LAL)		05-Oct-2021	<5.00 EU/mL ← LIMS

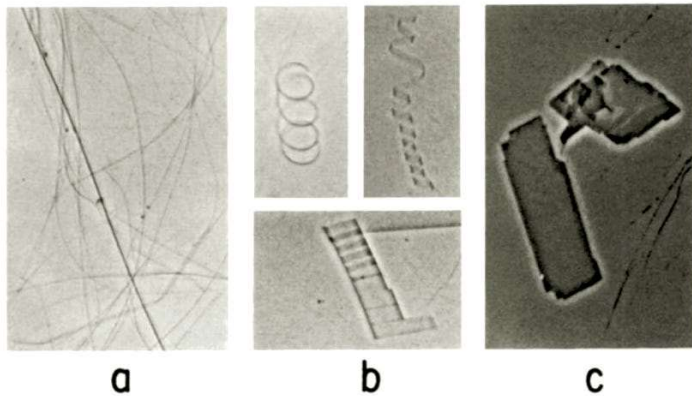
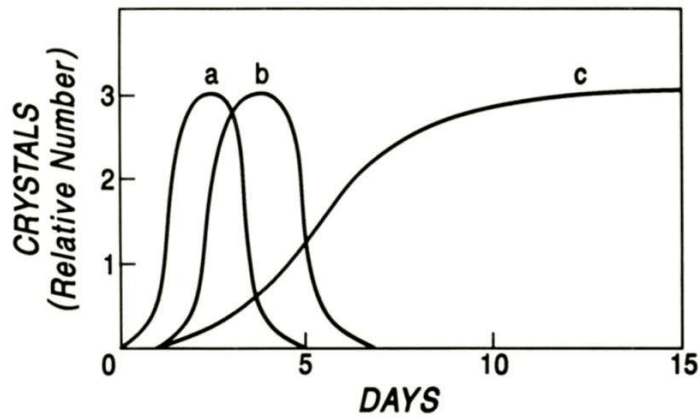
Abbreviations: LNP = Lipid nanoparticles; CAD = charged aerosol detector; RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction; FACS = fluorescence activated cell sorter; ddPCR = droplet digital PCR; qPCR = quantitative PCR; dsRNA = double stranded RNA; LAL = Limulus amoebocyte lysate; EU = endotoxin unit

Filled Vaccine Quality Control Tests (cont.) ✓

<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/foi-3390-11.pdf>

# Cholesterol





**Fig. 1.** Upper panel: a schematic diagram of cholesterol crystallization from bile salt-rich model bile (37°C) depicting relative numbers of crystals of different habits (a-c) as functions of time in days. Lower panel: phase contrast photomicrographs of cholesterol crystals (a-c, corresponding to those in the upper panel) over the same time period; (a) earliest crystal habit (filaments); (b) intermediate crystal habits (spirals, helical ribbons, tubes); (c) equilibrium crystal habit (plates). The relative numbers of crystals (upper panel) are depicted semiquantitatively on a scale from 0 (least number) to 3 (greatest number) (see Materials and Methods).

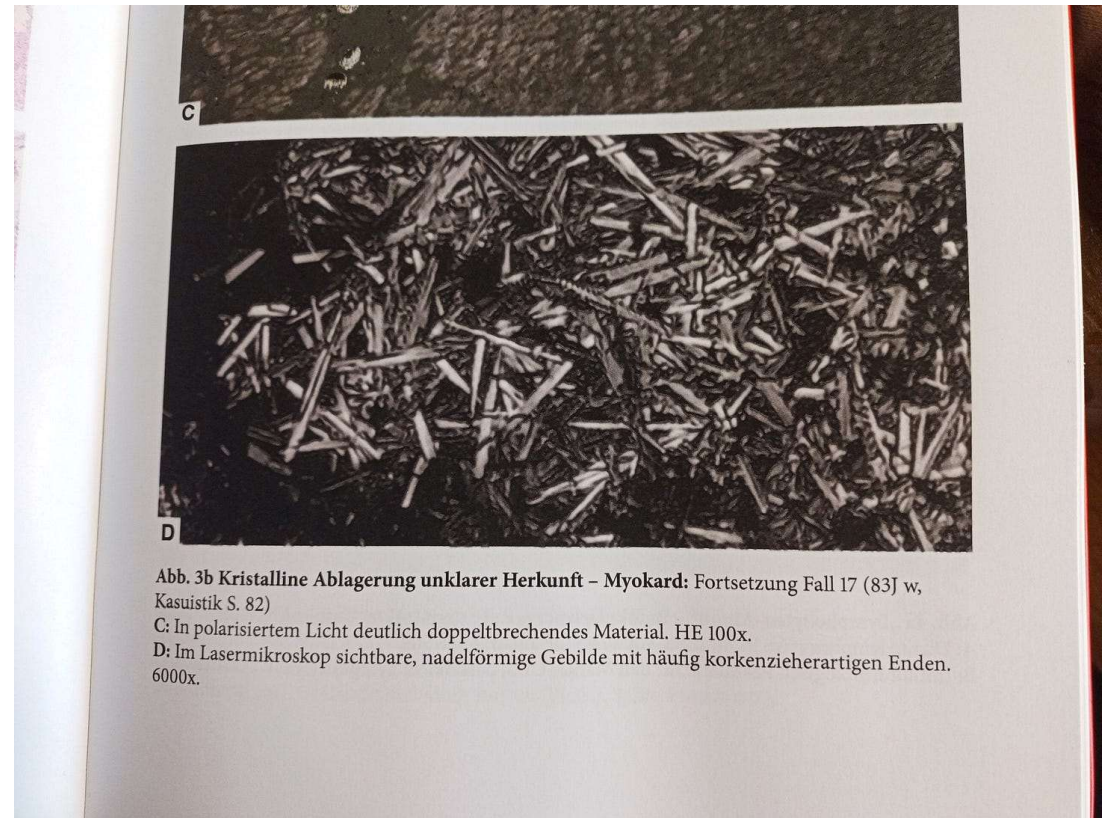
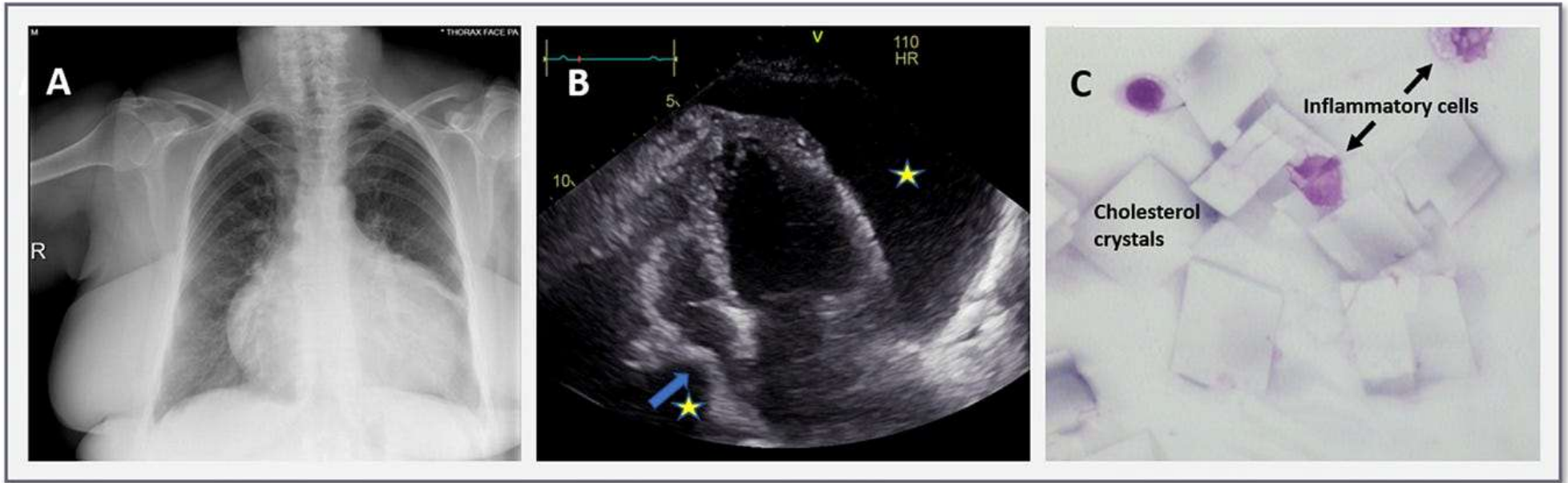


Abb. 3b Kristalline Ablagerung unklarer Herkunft - Myokard: Fortsetzung Fall 17 (83J w, Kasuistik S. 82)  
 C: In polarisiertem Licht deutlich doppelbrechendes Material. HE 100x.  
 D: Im Lasermikroskop sichtbare, nadelförmige Gebilde mit häufig korkenzieherartigen Enden. 6000x.

<https://www.histo-atlas.com/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8138723/>



**Fig. 1.** Panel A: Chest X-ray depicts enlargement of the cardiac silhouette, Panel B: Echocardiographic study indicating large pericardial effusion (yellow stars) with right atrial end-diastolic collapse (blue arrow), Panel C: Pericardial fluid cytology (oil immersion light microscopy) showing numerous cholesterol crystals and inflammatory cells.

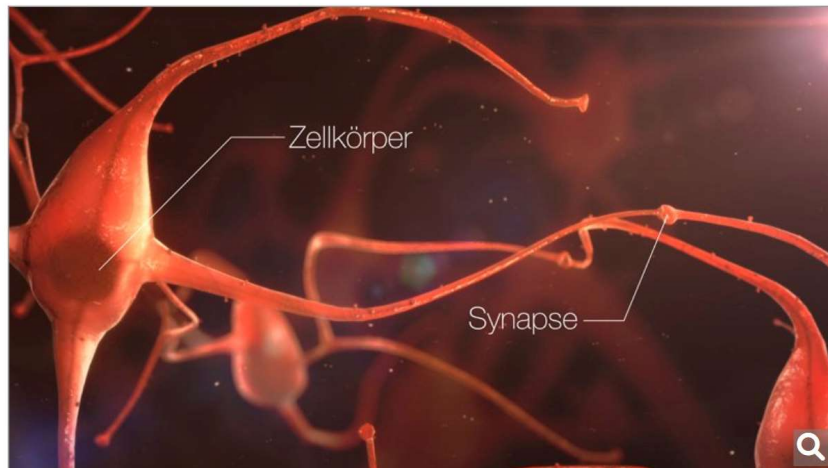
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9850644/>

# MS: Cholesterin-Kristalle stören Reparaturprozesse

Deniz Cicek-Görkem, 11.01.2018 12:08 Uhr



<https://www.apotheke-adhoc.de/nachrichten/detail/pharmazie/ms-cholesterin-kristalle-stoeren-reparaturprozesse-autoimmunerkrankungen/>



Zerstörung der Myelinscheide bei MS: Wenn das frei werdende Cholesterin nicht ausreichend von Makrophagen beseitigt wird, kann das einer aktuellen Studie zufolge zu chronischen Entzündungen führen.

Foto: Alzheimer Forschung Initiative

**Berlin - Multiple Sklerose (MS) ist gekennzeichnet durch chronische Entzündungen, bei der cholesterinreiche Myelinscheiden der Nervenfasern abgebaut werden. Wird das beim Abbau freigesetzte Cholesterin nicht ausreichend schnell vom Immunsystem erkannt und abtransportiert, bilden sich Kristalle, die wiederum Entzündungen hervorrufen. Das geht aus Untersuchungen von Wissenschaftlern der Technischen Universität München (TUM) hervor, die kürzlich im Fachjournal „Science“ veröffentlicht wurden.**

### The 1960s – The first liquid crystal display is built

Way back in 1888, the Austrian botanic physiologist Friedrich Reinitzer examines special properties of various derivatives of cholesterol and discovers their two melting points. The German physicist Otto Lehman continues his research on these “flowing” crystals and eventually coins the term “cholesteric liquid crystals”. Thereafter, scientists are not really interested in these materials, which for long remain a curiosity.

The 1960s bring promising news from the USA regarding new applications for liquid crystals – and the construction of the first liquid crystal display. The slumber of the Sleeping Beauty has ended – and our work on liquid crystals experiences its renaissance.

- ◆ **1966:** Cholesteric liquid crystals are employed as temperature indicators in thermography and medicine, later also in fashion items and cosmetics.
- ◆ **1968:** George Heilmeyer, Radio Corporation of America (RCA), presents a liquid crystal display to the professional world. It requires an operating temperature of about 80°C. The dream of the flat television, hanging like a picture on the wall, was born.
- ◆ **1968:** At our headquarters in Darmstadt research on nematic liquid crystals begins. “Nematic” stands for the “rodlike” shape the molecules align themselves into.

[https://www.emdgroup.com/en/expertise/displays/solutions/liquid-crystals/history-of-lcd-displays.html?global\\_redirect=1](https://www.emdgroup.com/en/expertise/displays/solutions/liquid-crystals/history-of-lcd-displays.html?global_redirect=1)

Bereits 1888 untersucht der österreichische Pflanzenphysiologe Friedrich Reinitzer die besonderen Eigenschaften verschiedener Cholesterinderivate und entdeckt deren zwei Schmelzpunkte. Der deutsche Physiker Otto Lehman setzt die Erforschung dieser „fließenden“ Kristalle fort und prägt schließlich den Begriff „cholesterische Flüssigkristalle“. Danach interessieren sich Wissenschaftler jedoch kaum für diese Materialien, die lange Zeit eine Kuriosität bleiben.

In den 1960er Jahren kommen aus den USA vielversprechende Nachrichten über neue Anwendungsmöglichkeiten für Flüssigkristalle – und die Konstruktion des ersten Flüssigkristallbildschirms. Der Schlaf der Dornröschen ist vorbei – und unsere Arbeit an Flüssigkristallen erlebt eine Renaissance.

•**1966:** Cholesterische Flüssigkristalle werden als Temperaturindikatoren in der Thermografie und Medizin eingesetzt, später auch in Modeartikeln und Kosmetika.

Open Access Review

## Research Progress of Cholesteric Liquid Crystals with Broadband Reflection

by Huimin Zhou , Hao Wang , Wanli He \* , Zhou Yang \* , Hui Cao , Dong Wang  and Yuzhan Li 

School of Materials Science and Engineering, University of Science and Technology Beijing, Beijing 100083, China

\* Authors to whom correspondence should be addressed.

*Molecules* **2022**, *27*(14), 4427; <https://doi.org/10.3390/molecules27144427>

Submission received: 10 June 2022 / Revised: 4 July 2022 / Accepted: 5 July 2022 /

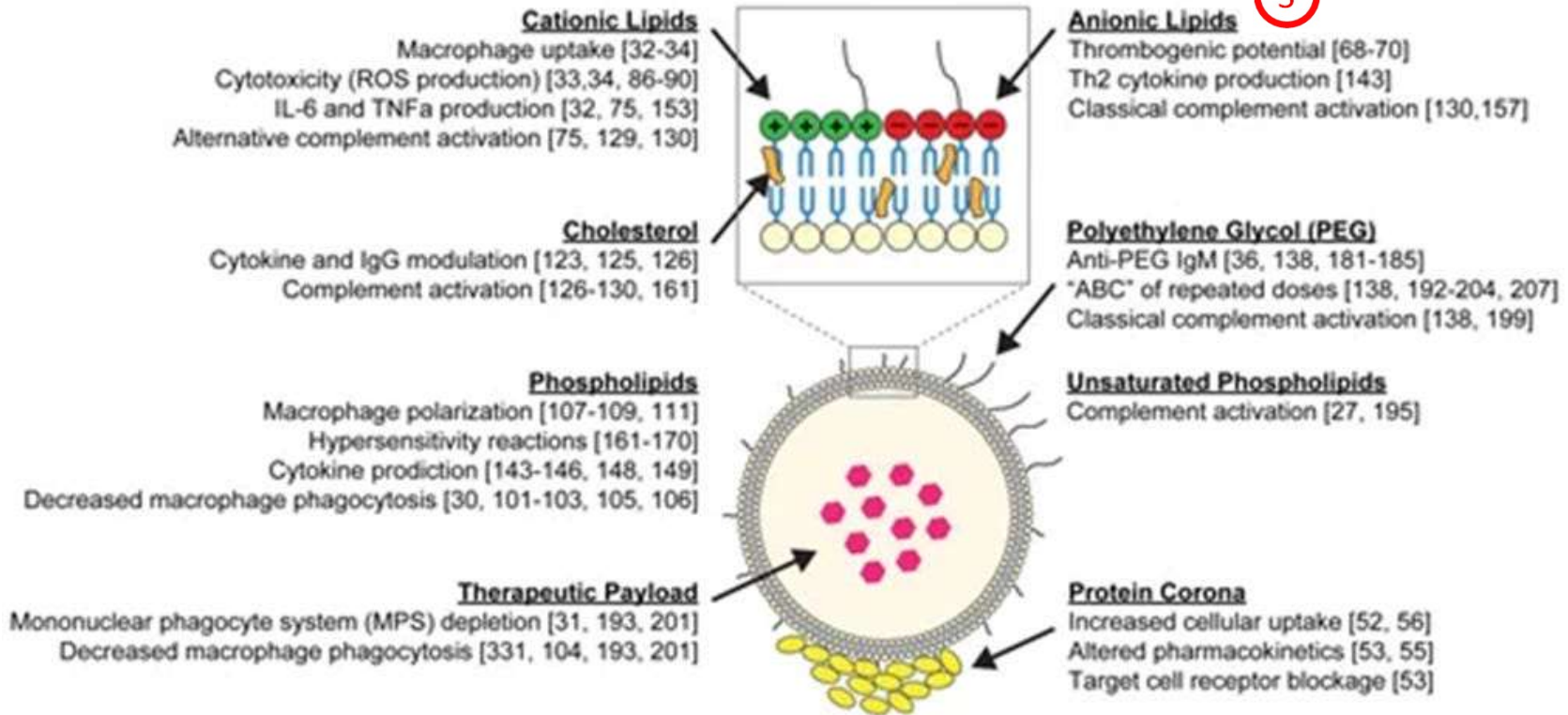
Published: 11 July 2022


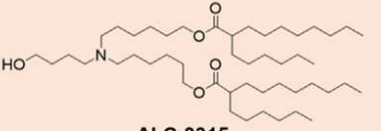
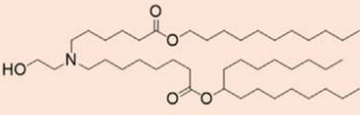
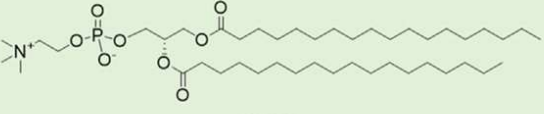
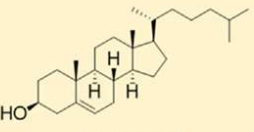
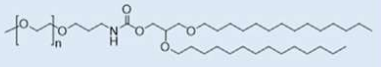

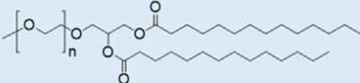
*„Diese kritische Übersicht fasst systematisch die optischen Grundlagen von ChLCs mit Breitbandreflexionseigenschaften, Methoden zur Erzielung einer Breitbandreflexion von ChLCs sowie die Anwendung in diesem Bereich zusammen.“*

<https://www.mdpi.com/1420-3049/27/14/4427>

# DSPC

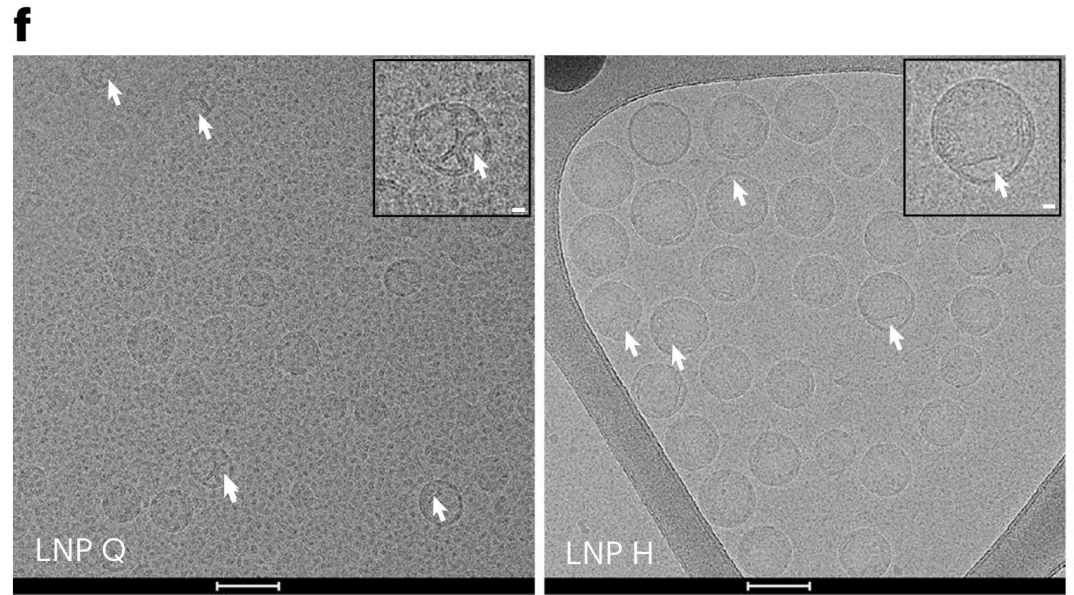
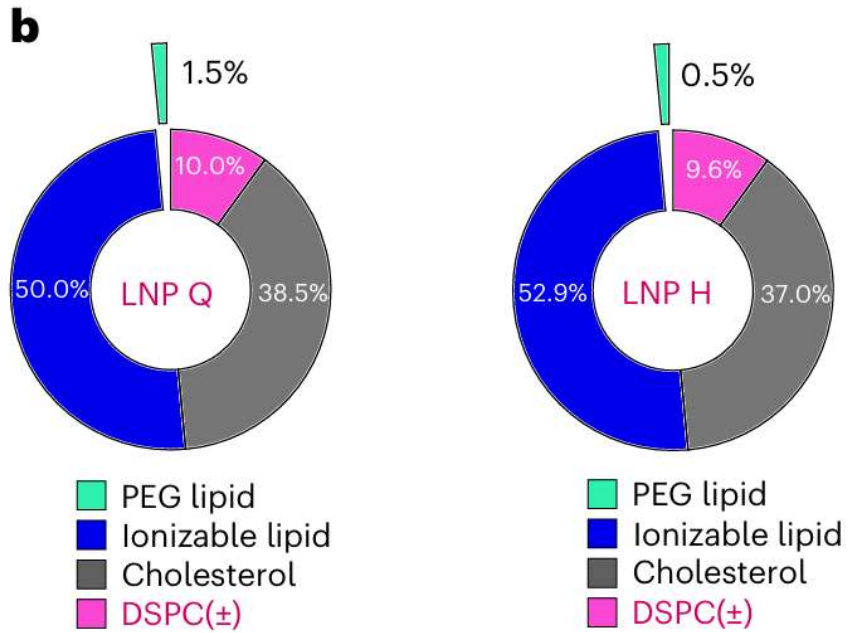
3



Active ingredient (Company)	Patisiran (Alnylam)	Tozinameran (Pfizer/BioNTech)	Elasomeran (Moderna)
Ionizable lipid	 DLin-MC3-DMA	 ALC-0315	 SM-102
Phospholipid	 DSPC		
Sterol	 Cholesterol		
PEG-lipid	 PEG <sub>2000</sub> -C-DMG	 ALC-0159	 PEG <sub>2000</sub> -DMG

**Fig. 3.** Chemical structure of lipids in lipid nanoparticles. ALC-0159 has PEG<sub>2000</sub>. All 3 ionizable lipids have tertiary amine groups, namely Dlin-MC3-DMA (MC3), pKa 6.44 [12] or pKa 6.35 [11]; ALC-0315, pKa 6.09 [44]; and SM-102, pKa 6.68 [11]. The related patents are as follows: Dlin-MC3-DMA, WO/2010/144740; ALC-0315, WO/2017/075531 (Lipid No. 3); and SM-102, WO/2017/049245 (Compound 25).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34757287/>



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40550975/>

Pfizer Akzeptanzbereich:

DSPC content	0.90 – 2.05 mg/mL	1.39 mg/mL
--------------	-------------------	------------

comirnatyfg3716-1.pdf <https://xn--80an5ae.xn--d1apijw.xn--j1amh/wp-content/uploads/2021/08/comirnatyfg3716-1.pdf>

Quality Attribute	Analytical Procedure <sup>a</sup>	Acceptance Criteria
<b>Composition and Strength</b>		
Appearance	Appearance (Visual)	White to off-white suspension
Appearance (Visible Particulates)	Appearance (Particles) <sup>b</sup>	Essentially free from visible particulates
Subvisible Particles	Subvisible Particulate Matter <sup>b, c</sup>	Particles $\geq 10 \mu\text{m}$ : $\leq 6000$ per container <sup>b, c</sup> Particles $\geq 25 \mu\text{m}$ : $\leq 600$ per container <sup>b, c</sup>
pH	Potentiometry <sup>b</sup>	6.9 – 7.9
Osmolality	Osmometry <sup>b, d, *</sup>	425 - 625 mOsmol/kg
LNP Size	Dynamic Light Scattering (DLS)	40 to 180 nm
LNP Polydispersity	Dynamic Light Scattering (DLS)	$\leq 0.3$
RNA Encapsulation	Fluorescence assay	$\geq 80\%$
RNA content	Fluorescence assay	$0.50 \pm 0.13$ mg/mL
ALC-0315 content	HPLC-CAD	4.50 to 9.25 mg/mL
ALC-0159 content	HPLC-CAD	0.55 to 1.20 mg/mL
DSPC content	HPLC-CAD	0.90 to 2.05 mg/mL
Cholesterol content	HPLC-CAD	1.80 to 3.90 mg/mL
Container content for injections	Volume of injections in containers <sup>e, f</sup>	Not less than the sum of the nominal volumes of 5 doses
<b>Identity</b>		
Lipid identities	HPLC-CAD <sup>g</sup>	Retention times consistent with references (ALC-0315, ALC-0159, Cholesterol, DSPC)
Identity of encoded RNA sequence	RT-PCR <sup>g</sup>	Identity confirmed
<b>Potency</b>		
In Vitro Expression	Cell-based flow cytometry	$\geq 30\%$ Cells Positive
<b>Purity</b>		
RNA Integrity	Capillary Gel Electrophoresis	$\geq 50\%$ intact RNA
<b>Adventitious Agents</b>		
Bacterial Endotoxin	Endotoxin (LAL) <sup>b</sup>	$\leq 12.5$ EU/mL
Sterility	Sterility <sup>b</sup>	No Growth Detected
Container Closure Integrity	Dye incursion <sup>f</sup>	Pass

a. All assays performed on stability unless otherwise noted.

b. Compendial

c. USP<787> (obscuration method), and aligned with upcoming (Jan 2021) revision of Ph. Eur. 2.9.19

d. USP<785>; also in accordance with Ph Eur. 2.2.35, with minor difference in instrument calibration

e. Assay not performed on stability.

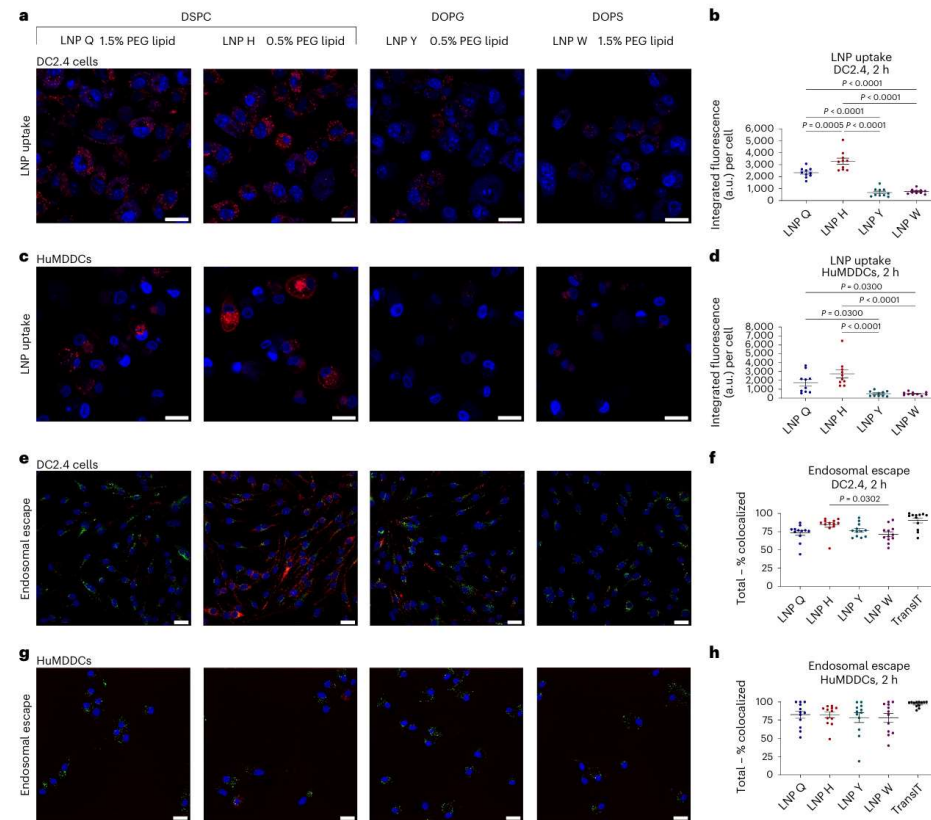
f. Procedure is aligned with Test for Extractable Volume of Parenteral Preparations.

g. Tested at release and on stability for stability batches only

Abbreviations: LNP = Lipid nanoparticles; CAD = charged aerosol detector; RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction; FACS = fluorescence activated cell sorter; ddPCR = droplet digital PCR; qPCR = quantitative PCR; dsRNA = double stranded RNA; LAL = Limulus amoebocyte lysate; EU = endotoxin unit

Priority-OCs-in-quality-LoQ-COVID-19-mRNA-Vaccine-BioNTech.docx S.

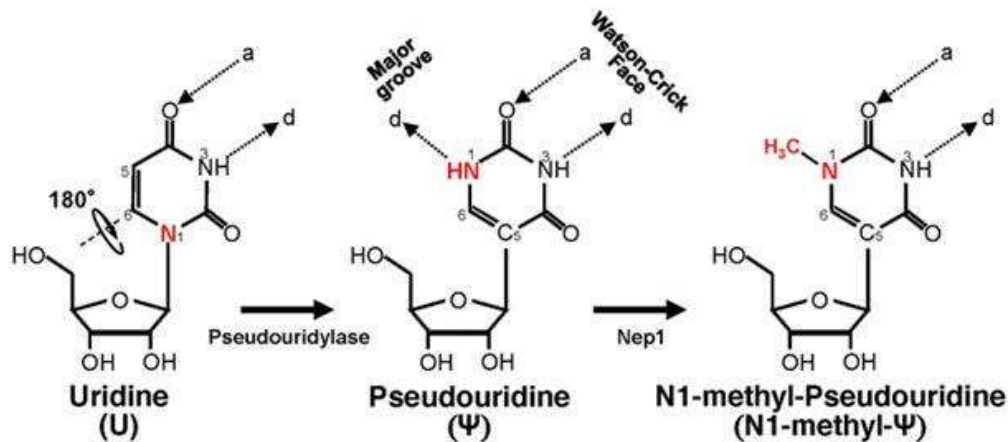
32 <https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww.covidtruths.co.uk%2Fwp-content%2Fuploads%2F2021%2F04%2FPriority-OCs-in-quality-LoQ-COVID-19-mRNA-Vaccine-BioNTech.docx&wdOrigin=BROWSELINK>



**Die LNPs, die DSPC, LNP Q und LNP H enthielten, wurden von DC2.4-Zellen (Abb. 5a, b) und aus menschlichen Monozyten gewonnenen dendritischen Zellen (HuMDDCs; Abb. 5c, d) leichter aufgenommen, während die LNPs, die negativ geladene Phospholipide enthielten, LNP Y und LNP W, eine geringe zelluläre Aufnahme aufwiesen. Insbesondere LNP H wurde von DC2.4 signifikant stärker aufgenommen als alle anderen Formulierungen.**

**4. Der Inhalt des  
Lipidnanopartikels (therapeutic  
payload) ist toxisch**

**4.1 Die modRNA selbst ist durch die  
Verwendung von N1-  
Methylpseudouridine toxischer  
als seine Einzelkomponenten**



*“RNA wird durch zelluläre RNasen abgebaut und dem Nukleinsäurestoffwechsel unterworfen. Der Nukleotidstoffwechsel findet in der Zelle kontinuierlich statt, wobei das Nucleosid zu Abfallprodukten abgebaut und ausgeschieden **oder für die Nukleotidsynthese wiederverwendet wird. Daher werden keine Studien zum RNA- oder Proteinstoffwechsel oder zur Ausscheidung durchgeführt.**”*

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34805188/>

The protein encoded by the RNA in BNT162b2 is expected to be proteolytically degraded like other endogenous proteins. RNA is degraded by cellular RNases and subjected to nucleic acid metabolism. Nucleotide metabolism occurs continuously within the cell, with the nucleoside being degraded to waste products and excreted or recycled for nucleotide synthesis. Therefore, no RNA or protein metabolism or excretion studies will be conducted.

[https://phmpt.org/wp-content/uploads/2022/03/125742\\_S1\\_M2\\_26\\_pharmkin-written-summary.pdf#page=9](https://phmpt.org/wp-content/uploads/2022/03/125742_S1_M2_26_pharmkin-written-summary.pdf#page=9)

Ein N1-modifiziertes  $\Psi$ -Derivat ist, eine natürlich vorkommende Modifikation in der 18S rRNA (N1-modified  $\Psi$ -derivative is N1-methyl- $\Psi$ , a naturally occurring modification found in 18S rRNA) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34805188/>

„diese Änderungen werden typischerweise in einer posttranskriptionellen Posttranskriptionsreaktion eingeführt, wobei nur wenige Beispiele für cotranskriptionellen Modifikation bekannt sind.“ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21823225/>

„Mit der Gleichen schlechten Qualität von 28S/18S oder 23S/16S Werten als unter dem Standard evaluiert.“ <https://www.fortunejournals.com/articles/huaier-effects-on-functional-compensation-with-destructive-ribosomal-rna-structure-after-antisarscov2-mrna-vaccination.html>

	Eukaryot	rRNA	Prokaryot	rRNA	Mitochondrium	rRNA
Ribosom	80S		70S		55S	
Kleine Untereinheit	40S	<b>18S</b>	30S	16S	28S	12S
Große Untereinheit	60S	28S 5,8S 5S	50S	30S 5S	29S	16S

**Translation nach dem allosterischen Dreistellenmodell**

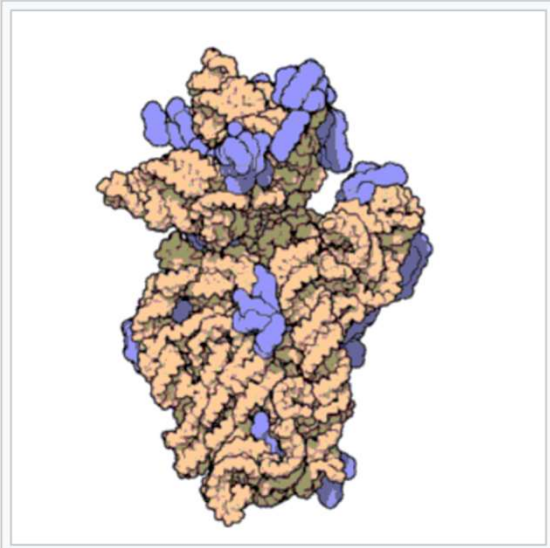
**Initiation** Bildung des Initiationskomplexes durch Vereinigung von der ersten tRNA (Met), mRNA, kleiner ribosomaler Untereinheit und abschließend der großen Untereinheit. Die Met-tRNA ist dabei in der P-Stelle lokalisiert.

**Elongation** In der Kettenwachstumsphase kommt es zur zyklischen Wiederholung von drei Reaktionsschritten.

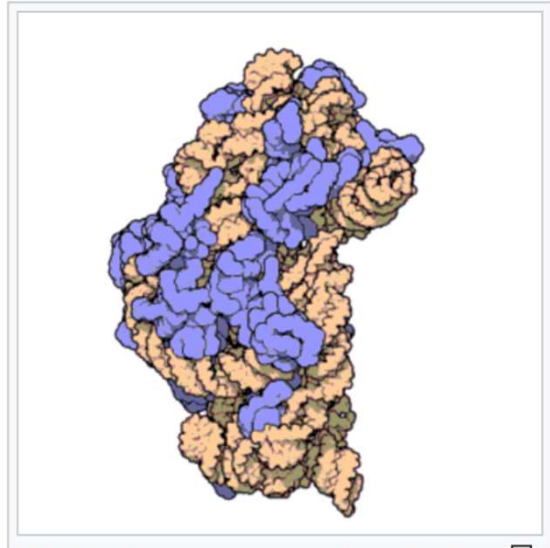
1. Aminoacyl-tRNA-Bindung in der A-Stelle durch Codon-Anticodon-Paarung zwischen mRNA und Aminoacyl-tRNA.
2. Peptidyltransfer, d. h., unter Aufbau einer Peptidbindung wird die Aminosäure bzw. bei folgenden Zyklen der Peptidyl-Rest auf den Aminosäurerest in der A-Stelle übertragen.
3. Translokation, die Peptidyl-tRNA rückt mit der mRNA um ein Triplet in die P-Stelle weiter. Die entladene tRNA rückt in die E-Stelle und wird dort abgegeben. Die frei gewordene A-Stelle kann erneut besetzt werden und ein weiterer Elongationszyklus beginnt.

**Termination** Wenn nach erfolgter Translokation eines der drei Terminationscodone (UAA, UAG, UGA) in der A-Stelle auftritt, wird die Proteinsynthese abgebrochen. Nach Freisetzung des Polypeptids kommt es auch zur Dissoziation des Translationskomplexes (Ribosoms).

An einem mRNA-Molekül werden gleichzeitig mehrere Polypeptide synthetisiert, da nach Verlassen der Initiationsregion sofort weitere Ribosomen binden. Die Ribosomengruppen werden als **Polysomen** bezeichnet. Schon vor Beendigung der Peptidsynthese beginnen sich die Ketten zur Sekundär- und Tertiärstruktur zu falten. So entstehen Proteinmoleküle mit spezifischer biologischer Funktion.



Molecular structure of the 30S subunit from *Thermus thermophilus*.<sup>[16]</sup> Proteins are shown in blue and the single RNA chain in brown.



Molecular structure of the 30S subunit from *Thermus thermophilus*.<sup>[16]</sup> Proteins are shown in blue and the single RNA chain in brown.

<https://en.wikipedia.org/wiki/Ribosome>

	Eukaryot	rRNA	Prokaryot	rRNA	Mitochondrium	rRNA
Ribosom	80S		70S		55S	
Kleine Untereinheit	40S	18S	30S	16S	28S	12S
Große Untereinheit	60S	28S, 5,8S, 5S	50S	30S, 5S	29S	16S

**4.2 das durch die modRNA  
kodierte Spike-Protein ist  
toxisch**

# Was wusste das PEI?

## Messen, was verbindet – Gewebeschäden durch Zellfusion in COVID-19 und die Rolle des Spikeproteins

03 / 2021

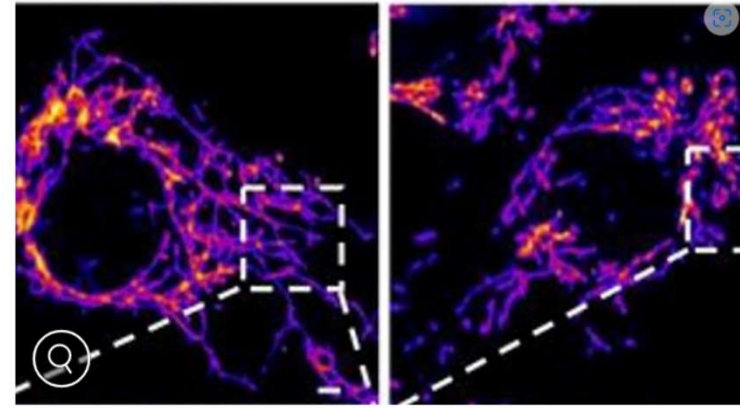
Das Coronavirus SARS-CoV-2 gelangt durch Membranfusion nach Kontakt seines Spikeproteins mit dem ACE2-Rezeptor in menschliche Zellen. Neue Studien belegen eine zweite Rolle des Proteins in COVID-19: das Verschmelzen von Körperzellen. Ein Forschungsteam des Paul-Ehrlich-Instituts hat vielversprechende Assays entwickelt, mit denen sich diese Membranfusionen messen lassen. Schon geringste Mengen des Spikeproteins reichen in Zellkultur aus, infizierte und nicht infizierte Zellen verschmelzen und absterben zu lassen. Viruspartikel mit Spikeprotein auf ihrer Oberfläche können sogar nur durch Kontakt Zellen veranlassen, mit ihren Nachbarn zu fusionieren. Über die Ergebnisse berichtet iScience in seiner Onlineausgabe vom 09.02.2021.

Positionen
PEI-Zweijahresberichte
Pflichtberichte
Social Media
Veranstaltungen
Veröffentlichungen zu Arzneimitteln
Videos, Audios und Infografiken
WHO-CC-Jahresberichte
Zentrale Zulassungen
Coronavirus und COVID-19
Brexit
HIV-Selbsttests
Mitteilungen für medizinische und pharmazeutische Fachkreise
Bundesgesundheitsblatt

<https://www.pei.de/DE/newsroom/pm/jahr/2021/03-gewebeschaeden-zellfusion-covid-19-rolle-spikeprotein.html>

## Forscher: Covid-19 ist eine Gefäßserkrankung

03.05.2021, 17:02 Uhr



Auf Bildern zeigen die Forscher die beschädigten Endothelzellen (r.).  
 (Foto: Saik Institute)



Dass das Spike-Protein des Coronavirus etwas Besonderes ist, weiß man schon länger. Offenbar ist es jedoch schon für sich betrachtet äußerst verhängnisvoll. Das zeigen Forscher an einen **"Pseudovirus"**.

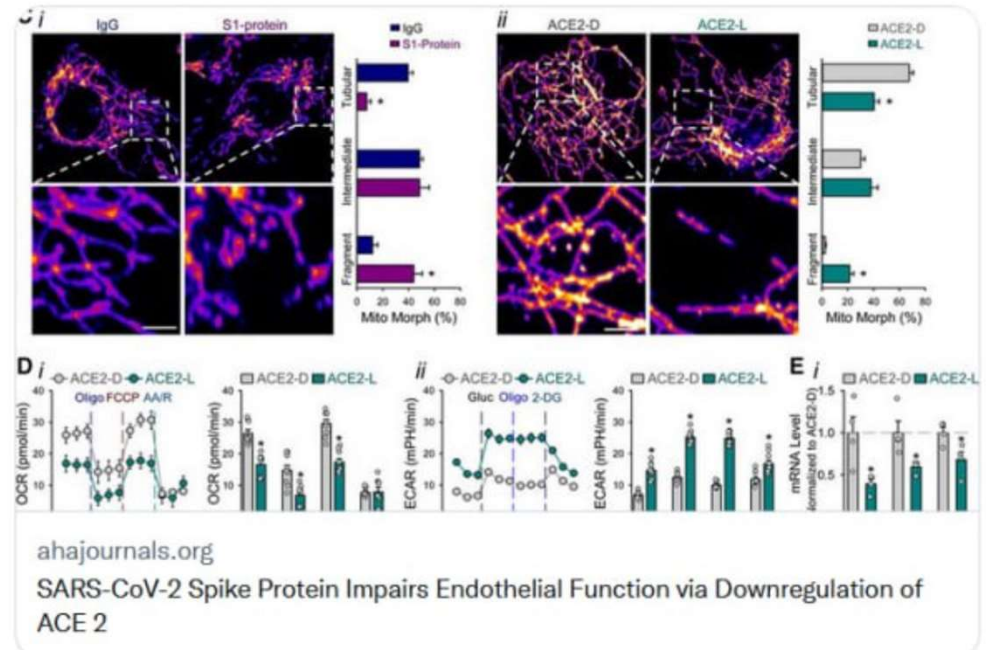
Bisher wird das Spike-Protein des Coronavirus vor allem mit der besonderen Ansteckungsgefahr von Sars-Cov-2 in Verbindung gebracht. Eine Studie zeigt nun, dass die Proteine auch bei der durch das Virus ausgelösten Covid-19-Erkrankung eine Schlüsselrolle spielen.

<https://www.n-tv.de/wissen/Forscher-Covid-19-ist-eine-Gefaesserkrankung-article22529342.html>



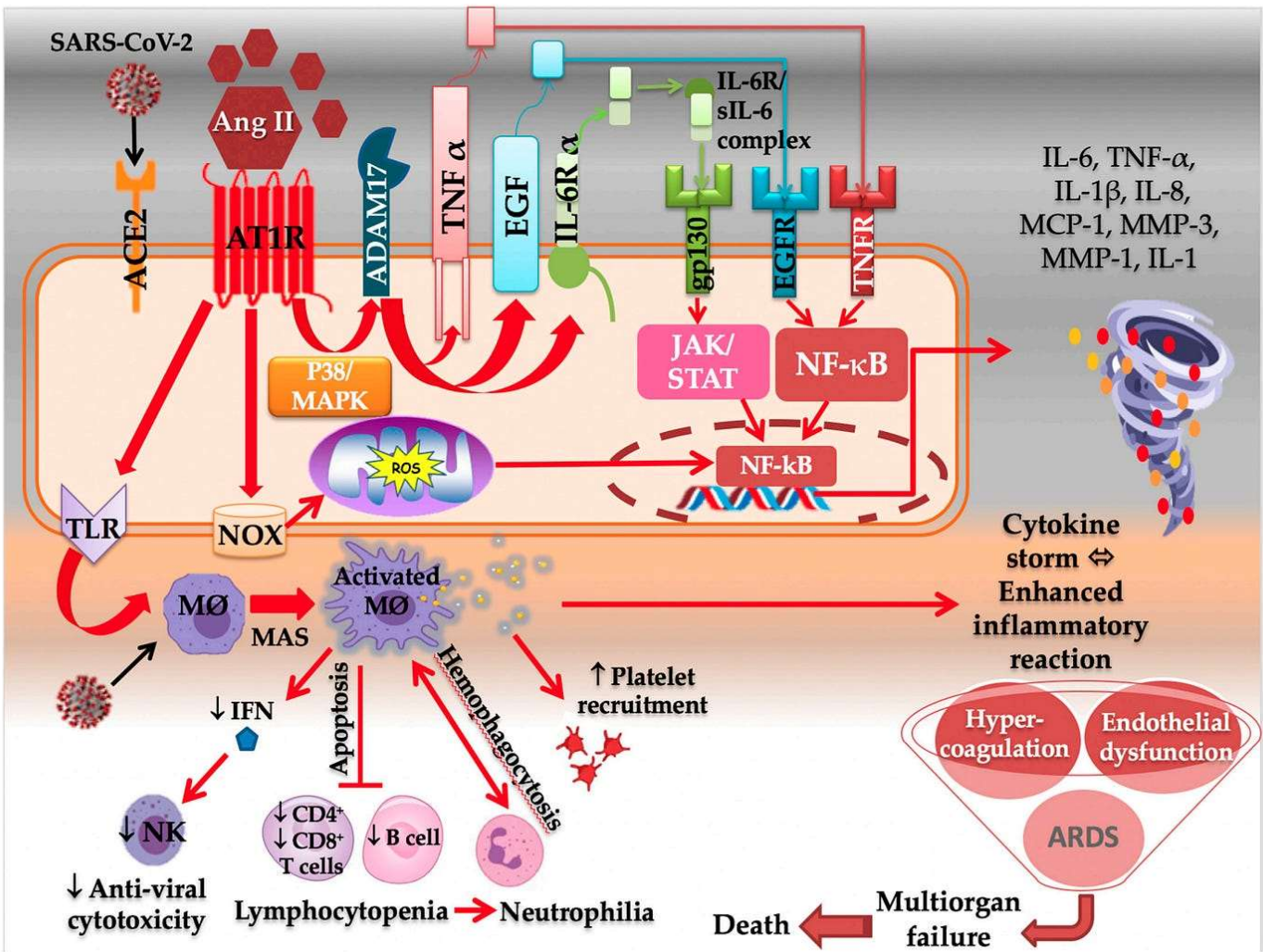
Karl Lauterbach   
 @Karl\_Lauterbach

(1) Diese wichtige Studie aus Kalifornien belegt, was lange vermutet wurde. Covid ist viel mehr eine Gefäßkrankheit als eine Lungenkrankheit. Das erklärt auch die Schäden an Nieren, Gehirn und Herz. Das Spike Protein selbst beschädigt die Gefäße.



[https://twitter.com/Karl\\_Lauterbach/status/1392477044135579652](https://twitter.com/Karl_Lauterbach/status/1392477044135579652)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35408447/>



Diese Studie bestätigt in VIVO, dass der mRNA-Impfstoff Spike Protein die die selbe Pathogenität aufweist wie SARS-COV-2



Journal of Allergy and Clinical Immunology

Available online 10 January 2025

In Press, Journal Pre-proof [What's this?](#)



# Monocytic reactive oxygen species-induced T cell apoptosis impairs cellular immune response to SARS-CoV-2 mRNA vaccine

Sandrine Gimenez BAsC<sup>1</sup>, Emna Hamrouni PharmD<sup>1</sup>, Sonia André PhD<sup>2</sup>, Morgane Picard PhD<sup>2</sup>, Calayselvy Soundaramourty<sup>2</sup>, Claire Lozano PharmD, PhD<sup>3</sup>, Thierry Vincent MD, PhD<sup>3,4</sup>, Tu-Anh Tran MD, PhD<sup>4,5</sup>, Lucy Kundura PhD<sup>1\*</sup>, Jérôme Estaquier PhD<sup>2,6\*</sup> , Pierre Corbeau MD, PhD<sup>1,4,7\*</sup>

[Show more](#)

Add to Mendeley Share Cite

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2025.01.003>

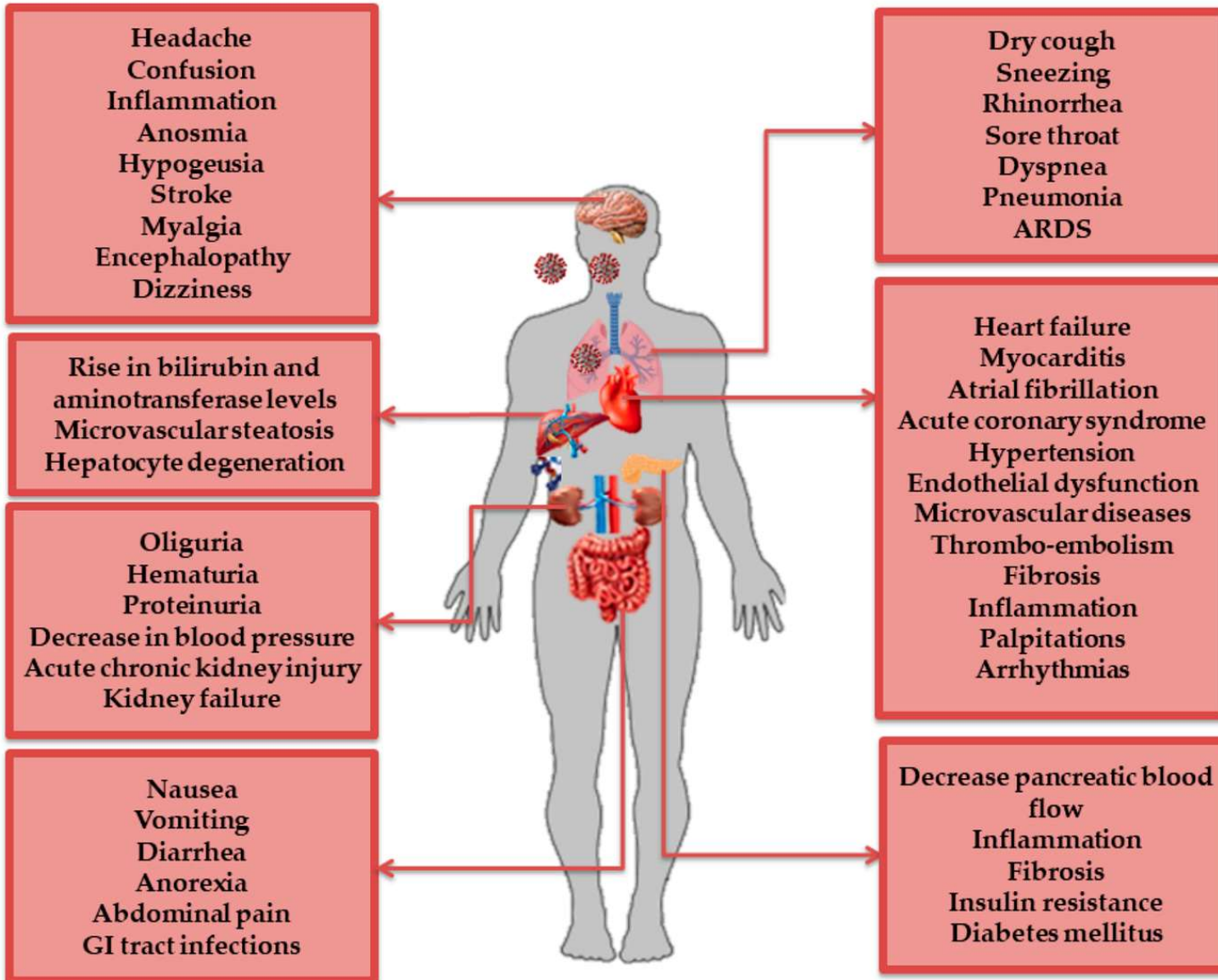
[Get rights and content](#)

## Results

In most vaccinees, we observed the presence of circulating RBD peaking on Day 14, and linked to an increase in AngII plasma levels with a peak on Day 28. This increase correlated with i) the ability of monocytes to produce ROS and to induce ROS-mediated DNA damage in neighboring cells, including PBMCs, ii) CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T lymphocyte apoptosis, and iii) a poor response to S *in vitro* from both CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells.

Bei den meisten Geimpften beobachteten wir das Vorhandensein von zirkulierendem RBD, das am 14. Tag seinen Höhepunkt erreichte und mit einem Anstieg der AngII-Plasmaspiegel mit einem Höhepunkt am 28. Dieser Anstieg korrelierte mit i) der Fähigkeit der Monozyten, ROS zu produzieren und ROS-vermittelte DNA-Schäden in benachbarten Zellen, einschließlich PBMCs, zu induzieren, ii) CD4<sup>+</sup> und CD8<sup>+</sup> T-Lymphozyten-Apoptose und iii) einer schlechten Reaktion auf S *in vitro* sowohl von CD4<sup>+</sup> als auch CD8<sup>+</sup> T-Zellen.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0091674925000119>



# Die berühmte Folie 17 der FDA vom 22.10.2020

## **FDA Safety Surveillance of COVID-19 Vaccines : DRAFT Working list of possible adverse event outcomes**

**\*\*\*Subject to change\*\*\***

- Guillain-Barré syndrome
- Acute disseminated encephalomyelitis
- Transverse myelitis
- Encephalitis/myelitis/encephalomyelitis/  
meningoencephalitis/meningitis/  
encepholopathy
- Convulsions/seizures
- Stroke
- Narcolepsy and cataplexy
- Anaphylaxis
- Acute myocardial infarction
- Myocarditis/pericarditis
- Autoimmune disease
- Deaths
- Pregnancy and birth outcomes
- Other acute demyelinating diseases
- Non-anaphylactic allergic reactions
- Thrombocytopenia
- Disseminated intravascular coagulation
- Venous thromboembolism
- Arthritis and arthralgia/joint pain
- Kawasaki disease
- Multisystem Inflammatory Syndrome  
in Children
- Vaccine enhanced disease

<https://www.fda.gov/media/143557/download>

Vaccines and Related Biological  
Products Advisory Committee -  
10/22/2020  
<https://www.youtube.com/watch?v=1XTiL9rUpkg&t=9220s>

SARS-CoV2 spike protein pathogenicity research collection:

<https://zenodo.org/records/14269255>

Consensus: AI-powered Academic Search Engine

<https://react19.org/1250-covid-vaccine-reports/>

Studienbibliothek zur COVID-19-Pandemie - Gesundheit für Österreich

<https://www.gesundheit-oesterreich.at/studienbibliothek/>

Scientific Studies on Vaccine Injuries - KC's COVID Facts

<https://ladycasey.substack.com/p/scientific-studies-on-vaccine-injuries>

# **5. DNA Verunreinigungen**

## COMMENT 1

Provide additional data and/or information characterizing the size distribution of residual DNA fragments and residual intact circular plasmid by Dec 1, 2023.

## RESPONSE

In support of the commitment, the following response provides additional information of Comirnaty (BNT162b2) Omicron XBB.1.5 variant Linear DNA template starting material and the corresponding residual DNA within the Drug Substance.

The starting material in BNT162b2 DS manufacture includes

No DNA material is used or introduced in the manufacturing process other than the initial use of the DNA plasmid. DS and DP quality, safety and efficacy have been demonstrated for more than 1 billion doses administered to individuals worldwide over the last 3 years. *no study!*

Currently, information presented in the dossier focuses solely on

However, the above-mentioned plasmid DNA starting material also contains

Data on the origin/source, location and hypothetical function of those elements are provided in Table 3.2.S.2.3-2 in the 3.2.S.2.3 Control of Materials – Source, History and Generation of Plasmids [Omicron (XBB.1.5) Variant] leaflet included in this submission.

*Pfizer: Im Herstellungsprozess wird kein anderes DNA-Material verwendet oder eingeführt als das anfängliche DNA-Plasmid. Die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von DS und DP wurden in den letzten drei Jahren bei mehr als einer Milliarde verabreichter Dosen an Personen weltweit nachgewiesen.*

*Ein entscheidendes Ausgangsmaterial für die Herstellung von mRNA ist die DNA-Vorlage, die das Antigen kodiert. Bei Pfizer haben wir auf die Expertise des Pfizer-Genherapieprogramms im Bereich der Herstellung von Plasmid-DNA (pDNA) zurückgegriffen*

<https://drbine.substack.com/p/pfizer-gibt-dna-verunreinigungen>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36162187/>

*SV40  
Promoter?*

**Pfizer:**

*„Bei der Risikobewertung wurden mehrere Schlüsselaspekte berücksichtigt, und es besteht Einigkeit darüber, dass die Wahrscheinlichkeit, dass Rest-DNA in das menschliche Genom integriert wird, **als vernachlässigbar angesehen wird.**“*

*“Die von SV40 abgeleiteten Sequenzen machen nur einen kleinen Teil der gesamten Rest-DNA von Comirnaty aus.“*

*“Der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse, die in der Risikobewertung geprüft wurden, bestätigen, dass keines dieser Elemente die chromosomale Integration erleichtert und auch nicht zur Persistenz oder Replikation des Plasmids im menschlichen Körper beiträgt. Keine SV40-Proteine sind im Impfstoff kodiert oder vorhanden. Außerdem sind die SV40-Sequenzelemente keine Onkogene und lösen keinen Krebs aus.“*

*„Daher besteht allgemein Einigkeit darüber, dass das Vorhandensein von DNA-Resten in Comirnaty, die unterhalb der zugelassenen Grenzwerte liegen, und **das mögliche Vorhandensein der nicht verwendeten SV40-Sequenzelemente** in den DNA-Resten das allgemeine Sicherheitsprofil des Impfstoffs nicht verändern und kein Risiko für die Impflinge darstellen.“*

<https://drbine.substack.com/p/pfizer-gibt-den-sv40-promotor-in>

### **Sieht Moderna anders als BioNTech/Pfizer**

*Zum Beispiel kann sich die eingeführte DNA mit einer gewissen Häufigkeit in die genomische DNA der Wirtszelle integrieren, was zu Veränderungen und/oder Schäden an der genomischen DNA der Wirtszelle führt. Alternativ kann die in eine Zelle eingeführte heterologe Desoxyribonukleinsäure (DNA) von Tochterzellen (unabhängig davon, ob die heterologe DNA in das Chromosom integriert wurde oder nicht) oder von Nachkommen vererbt werden.*

<https://patents.google.com/patent/US20130259924A1/en>

*Die im mRNA-Herstellungsprozess verwendete DNA-Vorlage muss entfernt werden, um die Wirksamkeit der Therapeutika und die Sicherheit zu gewährleisten, da DNA-Reste in Arzneimitteln die Aktivierung der angeborenen Immunantwort auslösen können und das Potenzial haben, in Patientengruppen onkogen zu wirken.*

<https://patents.google.com/patent/US20210230578A1/en>

### **Hier ein paar Paper zum SV40 Problem:**

1997: [Import of plasmid DNA into the nucleus is sequence specific - PubMed](#)

1999: [Cell-specific nuclear import of plasmid DNA - PubMed](#)

2007: [Enhancement of DNA vaccine-induced immune responses by a 72-bp element from SV40 enhancer - PubMed](#)

2015: [Nuclear entry of nonviral vectors - PMC](#)

2016: [p53 elevation in human cells halt SV40 infection by inhibiting T-ag expression - PubMed](#)

2024: [The SV40 virus enhancer functions as a somatic hypermutation-targeting element with potential tumorigenic activity – PubMed](#)



US 20190240317A1

(19) **United States**

(12) **Patent Application Publication**  
**Ciaramella et al.**

(10) **Pub. No.: US 2019/0240317 A1**

(43) **Pub. Date: Aug. 8, 2019**

(54) **HPIV3 RNA VACCINES**

(71) Applicant: **ModernaTX, Inc.**, Cambridge, MA  
(US)

(72) Inventors: **Giuseppe Ciaramella**, Sudbury, MA  
(US); **Sunny Himansu**, Winchester,  
MA (US)

(73) Assignee: **ModernaTX, Inc.**, Cambridge, MA  
(US)

(21) Appl. No.: **16/368,270**

The direct injection of genetically engineered DNA (e.g., **naked plasmid DNA**) into a living host results in a small number of its cells directly producing an antigen, resulting in a protective immunological response. With this technique, however, comes potential problems, including the possibility of **insertional mutagenesis**, which could lead to the activation of **oncogenes** or the inhibition of tumor suppressor genes.

RESEARCH ARTICLE



# BioNTech RNA-Based COVID-19 Injections Contain Large Amounts Of Residual DNA Including An SV40 Promoter/Enhancer Sequence

👤 ULRIKE KÄMMERER 👤 VERENA SCHULZ 👤 KLAUS STEGER\*

PEER REVIEWED, CLINICAL RESEARCH 12/03/2024 [v5.2019-2024](#)

<https://publichealthpolicyjournal.com/biontech-rna-based-covid-19-injections-contain-large-amounts-of-residual-dna-including-an-sv40-promoter-enhancer-sequence/>

**Ergebnisse:** Wir konnten eine erfolgreiche Transfektion von nukleosidmodifizierter mRNA (modRNA) in HEK293-Zellen nachweisen und zeigen robuste Konzentrationen von Spike-Proteinen über mehrere Tage der Zellkultur. **Die Sekretion in den Zellüberstand erfolgte überwiegend über extrazelluläre Vesikel, die mit Exosomenmarkern angereichert sind.** Wir haben den RNA- und DNA-Gehalt dieser Fläschchen weiter analysiert und **nach dem RNase-A-Verdau in allen Chargen große DNA-Mengen mit Konzentrationen zwischen 32,7 ng und 43,4 ng pro klinischer Dosis festgestellt. Dies übersteigt bei weitem die maximal zulässige Konzentration von 10 ng pro klinischer Dosis,** die von internationalen Aufsichtsbehörden festgelegt wurde. **Genanalysen mit ausgewählten PCR-Primerpaaren zeigten, dass die Rest-DNA nicht nur Fragmente der DNA-Matrizen darstellt, die für das Spike-Gen kodieren, sondern von allen Genen des Plasmids, einschließlich des SV40-Promotors/Enhancers und des Antibiotikaresistenz-Gens.**

*Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse geben Anlass zu ernststen Bedenken hinsichtlich der Sicherheit des BNT162b2-Impfstoffs und fordern einen sofortigen Stopp aller RNA-Biologika, solange diese Bedenken nicht ausgeräumt werden können.*

Original article



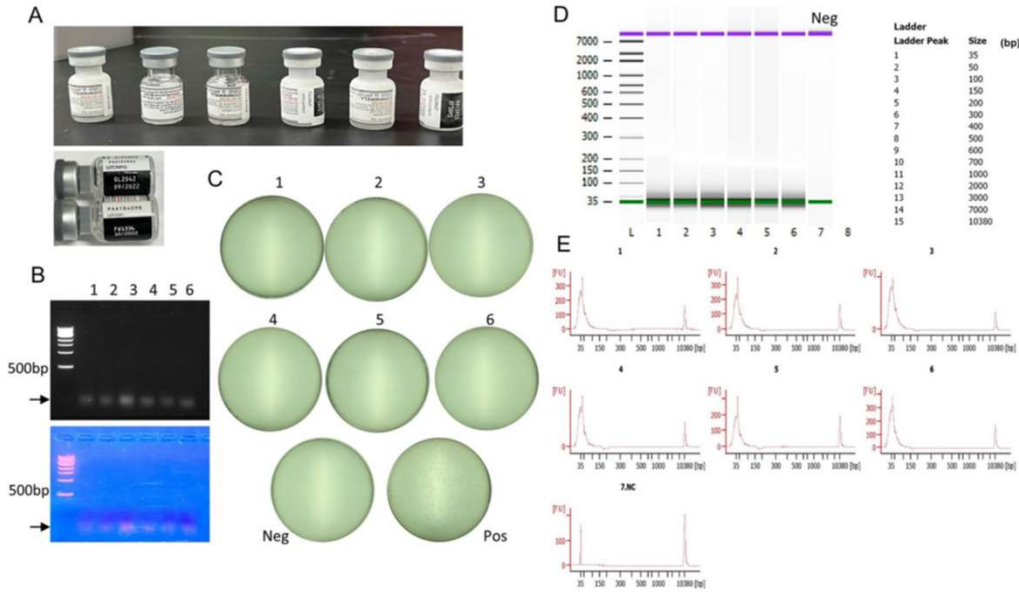
A rapid detection method of replication-competent plasmid DNA from COVID-19 mRNA vaccines for quality control

Wang T.J<sup>1</sup>, Kim A<sup>2</sup>, Kim K<sup>3</sup>

Received: August 29, 2024, Revised: version 1, December 16, 2024, version 2, December 24, 2024

Accepted: December 28, 2024

<https://jhss.scholasticahq.com/article/127890-a-rapid-detection-method-of-replication-competent-plasmid-dna-from-covid-19-mrna-vaccines-for-quality-control>



**Table 1.** Amounts of residual DNA in Pfizer COVID-19 mRNA vaccines

Sample #	Lot	Nanodrop (ng/ $\mu$ L) <sup>1</sup>	Total DNA (ng) <sup>1</sup>	Qubit dsDNA HS assay (ng/ $\mu$ L) <sup>2</sup>	Total dsDNA (ng) <sup>2</sup>	Fragment Size (Agilent 2100 Bioanalyzer) <sup>3</sup>	#colony
1	mono	69	3450	1.34	67	Peaks around 35bp, <100bp	0
2	bi	74	3700	0.968	48.4		
3	mono	131	6550	2.19	109.5		
4	bi	95	4750	1.37	68.5		
5	mono	82	4100	0.828	41.4		
6	bi	72	3600	1.34	67		

<sup>1</sup>Nanodrop is a spectrometer that measures DNA concentration based on UV absorbance, which does not distinguish DNA or RNA. It's also easily affected by free nucleotides, salts, and organic compounds. <sup>2</sup>Qubit uses fluorometric dye for specific quantification of dsDNA. <sup>3</sup>Refer to Figure 5D. Monovalent (mono) vaccine contains the Wuhan variant spike protein sequence, whereas the bivalent (bi) vaccine contains both the Wuhan variant and Omicron BA.5 variant spike sequences.



Australian Government  
Department of Health  
Therapeutic Goods Administration

TRIM Ref: [D22-5167274](#)

By email: [REDACTED]

Dear [REDACTED]

FREEDOM OF INFORMATION REQUEST FOI 3604  
Notice of Decision

1. I refer to your request dated 5 February 2022 under the *Freedom of Information Act 1982* (the FOI Act) for access to the following documents:

*"the following documents relating to the provisional approval of the Pfizer-BioNTech BNT162b2 vaccine in January 2021:*

1. *"All documents relating to the TGA's assessment of the risk of and/or presence of **micro-RNA sequences (miRNA)** comprised within the Comirnaty mRNA active ingredient (mRNA genomic sequence).*
2. *All documents relating to the TGA's assessment of the risk of and/or presence of **Oncomirs** (oncogenic miRNA - microRNA) comprised within the Comirnaty mRNA active ingredient (mRNA genomic sequence).*
3. *All documents relating to the TGA's assessment of the risk of and/or presence of **Stop Codon read-through** (suppression of stop codon activity) arising as a result of the use of pseudouridine in the Comirnaty miRNA active ingredient (mRNA genomic sequence).*
4. *Any document showing that the TGA has assessed the composition of the **final protein product** (molecular weight and amino acid sequence) produced following injection of the Comirnaty mRNA product in human subjects.*
5. *All documents relating to the TGA's assessment of the risk of the use of the **AES-mtRNR1 3' untranslated region** of the Comirnaty mRNA product in human subjects."*

**Decision Maker**

2. I am the Therapeutic Goods Administration (TGA) officer authorised to make this decision under section 23 of the FOI Act. What follows is my decision under the FOI Act.

**Decision**

3. Unfortunately, I am unable to continue to process your request because the documents you have requested do not exist.

Die Anfrage konnte nicht bearbeitet werden, weil es zu diesen Problemen keinerlei Unterlagen gibt... Scheint, als wenn Pfizer nicht wirklich viel weiß. Oder es auch einfach nicht wissen wollte?

nature

[Explore content](#) [About the journal](#) [Publish with us](#)

[nature](#) > [articles](#) > article

Article | [Open access](#) | Published: 06 December 2023

## **N<sup>1</sup>-methylpseudouridylation of mRNA causes +1 ribosomal frameshifting**

[Thomas E. Mulrone](#), [Tuija Pöyry](#), [Juan Carlos Yam-Puc](#), [Maria Rust](#), [Robert F. Harvey](#), [Lajos Kalmar](#), [Emily Horner](#), [Lucy Booth](#), [Alexander P. Ferreira](#), [Mark Stoneley](#), [Ritwick Sawarkar](#), [Alexander J. Mentzer](#), [Kathryn S. Lilley](#), [C. Mark Smales](#), [Tobias von der Haar](#), [Lance Turtle](#), [Susanna Dunachie](#), [Paul Klenerman](#), [James E. D. Thaventhiran](#) & [Anne E. Willis](#)

[Nature](#) (2023) | [Cite this article](#)

949 Altmetric | [Metrics](#)

<https://www.nature.com/articles/s41586-023-06800-3>

Shedding

## Design and Analysis of Shedding Studies for Virus or Bacteria-Based Gene Therapy and Oncolytic Products

### Guidance for Industry

This guidance represents the current thinking of the Food and Drug Administration (FDA or Agency) on this topic. It does not establish any rights for any person and is not binding on FDA or the public. You can use an alternative approach if it satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. To discuss an alternative approach, contact the FDA staff responsible for this guidance as listed on the title page.

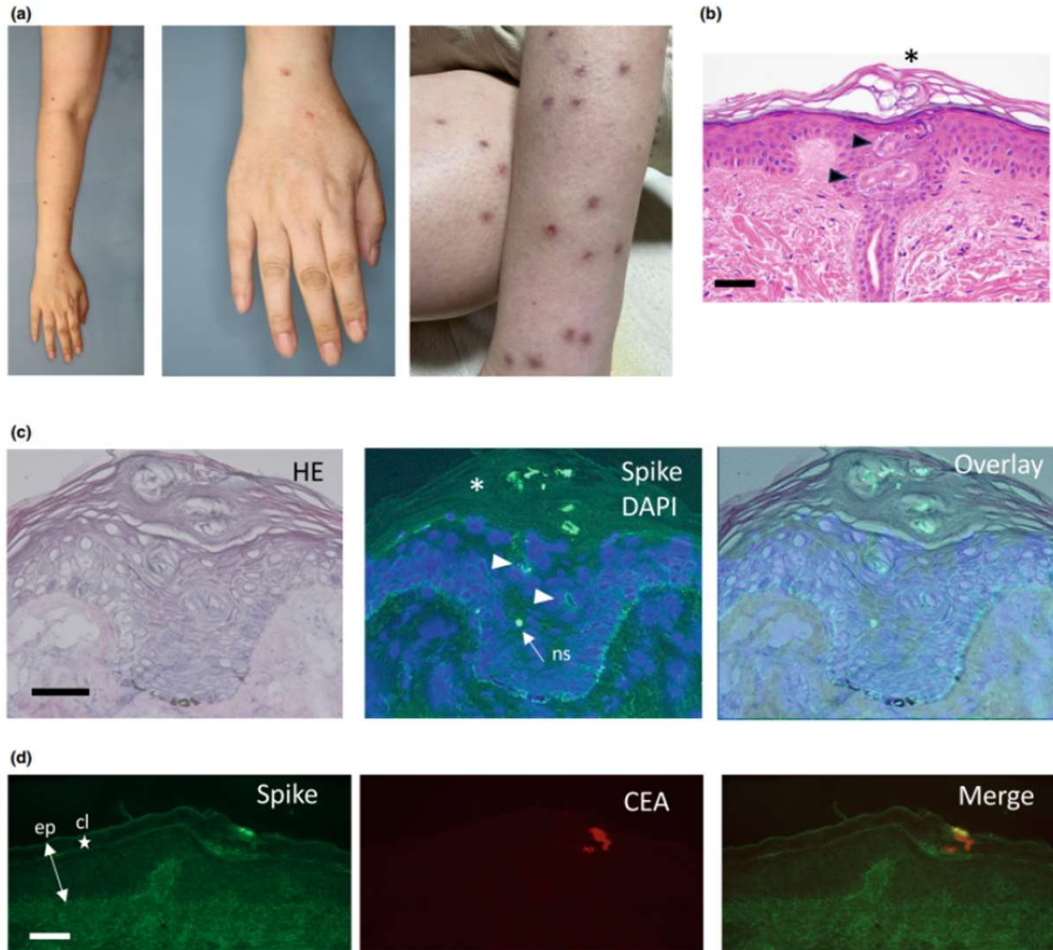
#### I. INTRODUCTION

The Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)/Office of Cellular, Tissue, and Gene Therapies (OCTGT) is issuing this guidance to provide you, sponsors of virus or bacteria-based gene therapy products (VBGT products)<sup>1</sup> and oncolytic viruses or bacteria (oncolytic products)<sup>2</sup> with recommendations on how to conduct shedding studies during preclinical and clinical development. For purposes of this guidance, the term "shedding" means release of VBGT or oncolytic products from the patient through one or all of the following ways: excreta (feces); secretions (urine, saliva, nasopharyngeal fluids etc.); or through the skin (pustules, sores, wounds). Shedding is distinct from biodistribution because the latter describes how a product is spread within the patient's body from the site of administration while the former describes how it is excreted or released from the patient's body. Shedding raises the possibility of transmission of VBGT or oncolytic products<sup>3</sup> from treated to untreated individuals (e.g., close contacts and health care professionals). This guidance represents FDA's current thinking on how and when shedding data should be collected for VBGT and oncolytic products during preclinical and

<https://www.fda.gov/media/89036/download>

*Im Sinne dieses Leitfadens bedeutet der Begriff "Shedding" die Freisetzung von VBGT oder onkolytischen Produkten aus dem Patienten auf einem oder allen der folgenden Wege: **Ausscheidungen (Kot), Sekrete (Urin, Speichel, Nasopharyngealflüssigkeit usw.) oder über die Haut (Pusteln, Wunden)**. Shedding unterscheidet sich von der Biodistribution, da letztere beschreibt, wie ein Produkt vom Verabreichungsort im Körper des Patienten verteilt wird, während ersteres beschreibt, wie es Ausscheidung oder Freisetzung aus dem Körper des Patienten. Beim Shedding besteht die Möglichkeit der Übertragung von VBGT oder onkolytischer Produkte von behandelten auf unbehandelte Personen (z. B. enge Kontakte und Angehörige der Gesundheitsberufe).*

**virus or bacteria-based gene therapy products (VBGT products)**



Case Reports > J Dermatol. 2024 Sep;51(9):e293-e295. doi: 10.1111/1346-8138.17204.

Epub 2024 Apr 1.

## SARS-CoV-2 spike protein found in the acrosyrium and eccrine gland of repetitive miliaria-like lesions in a woman following mRNA vaccination

Shigetoshi Sano<sup>1,2</sup>, Mayuko Yamamoto<sup>1</sup>, Reiko Kamijima<sup>1</sup>, Hozumi Sano<sup>1,2</sup>

Affiliations + expand

PMID: 38558035 DOI: 10.1111/1346-8138.17204

No abstract available

PubMed Disclaimer

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38558035/>

## Persistent varicella zoster virus infection following mRNA COVID-19 vaccination was associated with the presence of encoded spike protein in the lesion

Mayuko Yamamoto MD, PhD | Misaki Kase MD | Hozumi Sano MD | Reiko Kamijima | Shigetoshi Sano MD, PhD

[https://www.researchgate.net/publication/362956297\\_Persistent\\_varicella\\_zoster\\_virus\\_infection\\_following\\_mRNA\\_COVID-19\\_vaccination\\_was\\_associated\\_with\\_the\\_presence\\_of\\_encoded\\_spike\\_protein\\_in\\_the\\_lesion](https://www.researchgate.net/publication/362956297_Persistent_varicella_zoster_virus_infection_following_mRNA_COVID-19_vaccination_was_associated_with_the_presence_of_encoded_spike_protein_in_the_lesion)

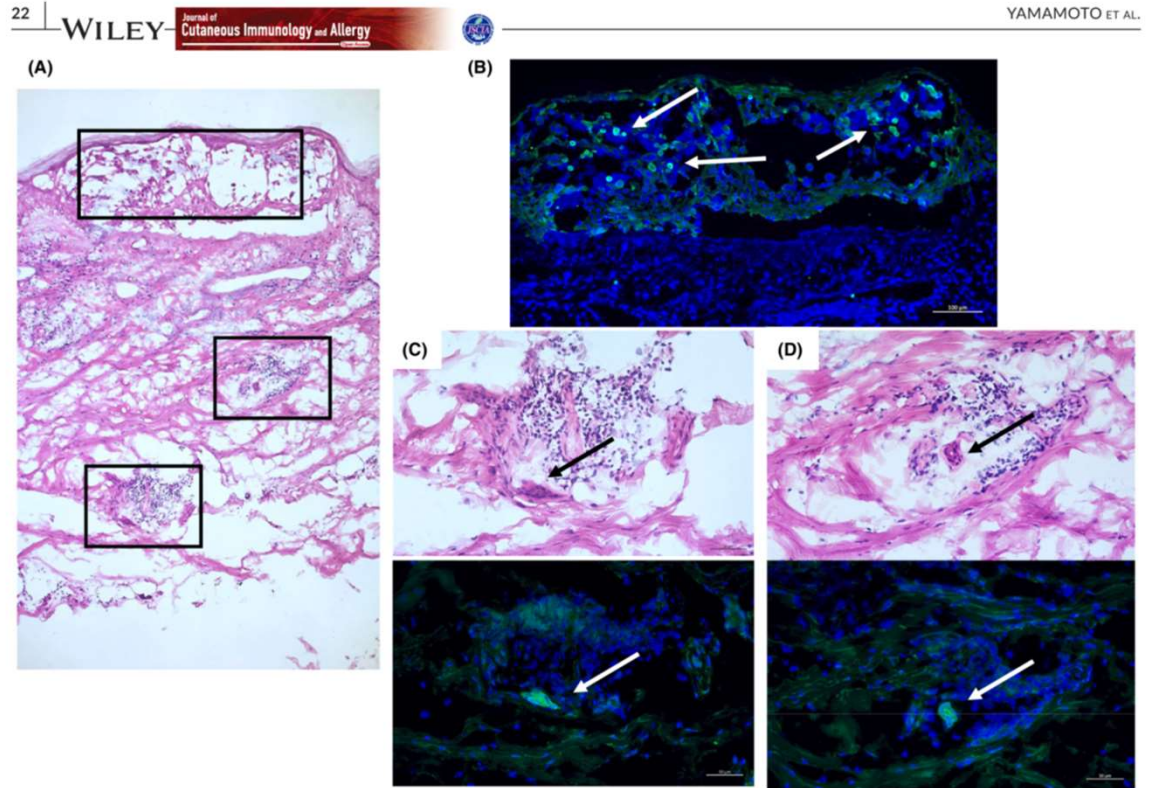


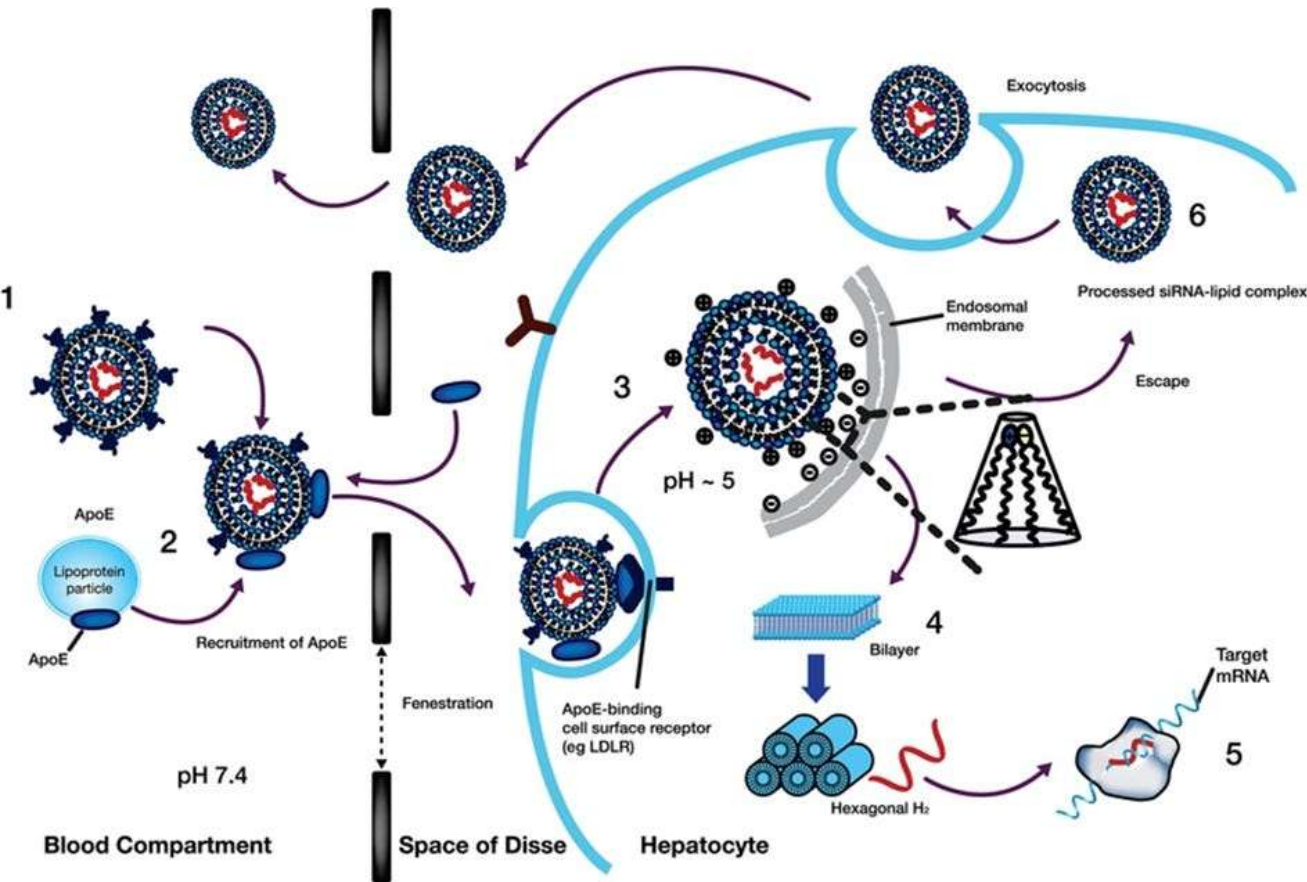
FIGURE 3 Detection of the spike protein (SP) of SARS-COV-2. (A) H&E image (x100) of the same sample as Figure 2D highlighted with rectangle areas immunostained with anti-SP antibody (B–D). (B) SP expression in intravesicular cells (arrows, x200). (C,D) focal SP expression (white arrows, x400) in the inflamed vessel endothelial cells shown in the corresponding images with H&E staining (black arrows, x400)

ModRNA kann

- a) Exosomen mit modRNA über die Leber shedden
- b) Exosomen mit Spike aus dem Golgi-Apparat shedden

ModRNA kann

- a) Exosomen mit modRNA über die Leber shedden



(6) Ein Teil der internalisierten LNPs wird durch Exozytose aus den späten Endosomen/Lysosomen wieder in den Blutkreislauf abgegeben.

Die Onpattro (Patisiran) Exosomen haben eine Halbwertszeit von 60-80 Tagen

(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31777097/>).

Vorgeschlagener Mechanismus der Leberaufnahme von Onpattro/Patisiran LNP und der Freisetzung aus der Leber nach intravenöser Verabreichung.

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7187331/>)

*J Clin Pharmacol*. 2020 May; 60(5): 573–585.  
Published online 2019 Nov 27. doi: [10.1002/jcph.1553](https://doi.org/10.1002/jcph.1553)

PMCID: PMC7187331  
PMID: [31777097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31777097/)

Pharmacokinetics of Patisiran, the First Approved RNA Interference Therapy in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis

Xiaoping Zhang, MD, PhD,<sup>1</sup> Varun Goel, PhD,<sup>1</sup> and Gabriel J. Robbie, PhD<sup>1</sup>

• Author information • Article notes • Copyright and License information • [PMC Disclaimer](#)

2.1	<b>Material:</b> 1x Heparin- oder Citratblut (8ml) oder Serum (mind. 4ml)	Nachweis von Impf-mRNA (Pfizer, Moderna) in Exosomen	<input type="checkbox"/>	174,30
-----	---	--	--------------------------	--------

([https://www.mmd-labor.de/.cm4all/uproc.php/0/Auftrgasformulare/Auftragsformular%20X%20Post%20Covid%20Post%20Vac 1.pdf?cdp=a&\\_id=18cb53d2708](https://www.mmd-labor.de/.cm4all/uproc.php/0/Auftrgasformulare/Auftragsformular%20X%20Post%20Covid%20Post%20Vac%201.pdf?cdp=a&_id=18cb53d2708))

Exosomen beladen mit modRNA, die über die Leber shedden haben im Blut eine Halbertszeit von 60-80 Tagen

ModRNA kann

b) Exosomen mit Spike aus dem Golgi-  
Apparat shedden

---

### 8.3.5.1. Exposure During Pregnancy

An EDP occurs if:

- A female participant is found to be pregnant while receiving or after discontinuing study intervention.
- A male participant who is receiving or has discontinued study intervention exposes a female partner prior to or around the time of conception.
- A female is found to be pregnant while being exposed or having been exposed to study intervention due to environmental exposure. Below are examples of environmental exposure during pregnancy:
  - A female family member or healthcare provider reports that she is pregnant after having been exposed to the study intervention by inhalation or skin contact.
  - A male family member or healthcare provider who has been exposed to the study intervention by inhalation or skin contact then exposes his female partner prior to or around the time of conception.

The investigator must report EDP to Pfizer Safety within 24 hours of the investigator's awareness, irrespective of whether an SAE has occurred. The initial information submitted

---

[https://cdn.prod.www.manager-magazin.de/media/4cc0d9db-b895-4b7f-ba07-42ef335634d8/BiontechPfizer\\_Clinical\\_Protocol.pdf](https://cdn.prod.www.manager-magazin.de/media/4cc0d9db-b895-4b7f-ba07-42ef335634d8/BiontechPfizer_Clinical_Protocol.pdf)

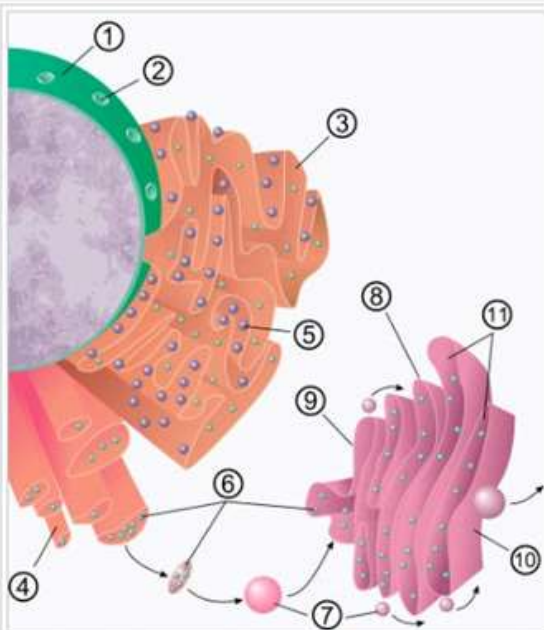
# Your body during pregnancy



King's College Hospital  
and Foundation Trust



Illustration: The Hospital Group



Schematische Darstellung von Zellkern, Endoplasmatischem Retikulum (ER) und Golgi-Apparat.

- (1) Kernmembran,
- (2) Kernpore,
- (3) Raues ER,
- (4) Glattes ER,
- (5) Ribosom auf dem rauhen ER,
- (6) Transportvesikel mit Proteinen,
- (7) Transport-Vesikel,
- (8) Golgi-Apparat,
- (9) cis-Golgi-Netzwerk,
- (10) trans-Golgi-Netzwerk,
- (11) Zisternen des Golgi-Apparates.

## Die Funktionen des rauhen ER

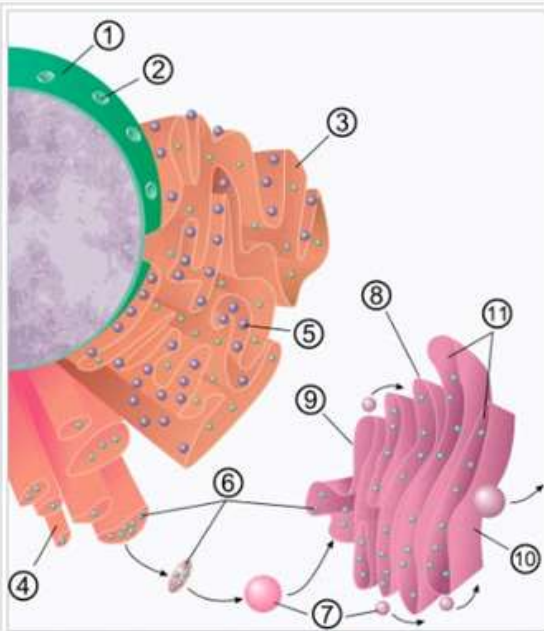
*Die Proteine des sekretorischen Weges unterscheiden sich bezüglich ihres Transports in das ER-Lumen von den an freien Ribosomen gebildeten cytosolischen Proteinen.*

***Sekretorische Proteine verlassen das ER verpackt in Vesikel, [...].***

*Über die Produktion sekretorischer Proteine hinaus ist das raue ER allgemein der Syntheseort für neue Membranen. [...] Künftige Membranproteine werden in den meisten Fällen cotranslational gefaltet, in die Membran insertiert und durch hydrophobe Wechselwirkungen verankert. [...]*

Campbell Biologie 10. Auflage S. 141ff

<https://de.wikipedia.org/wiki/Golgi-Apparat>



Schematische Darstellung von Zellkern, Endoplasmatischem Retikulum (ER) und Golgi-Apparat.

- (1) Kernmembran,
- (2) Kernpore,
- (3) Raues ER,
- (4) Glattes ER,
- (5) Ribosom auf dem rauhen ER,
- (6) Transportvesikel mit Proteinen,
- (7) Transport-Vesikel,
- (8) Golgi-Apparat,
- (9) cis-Golgi-Netzwerk,
- (10) trans-Golgi-Netzwerk,
- (11) Zisternen des Golgi-Apparates.

### Postmetapher [ Bearbeiten | Quelltext bearbeiten ]

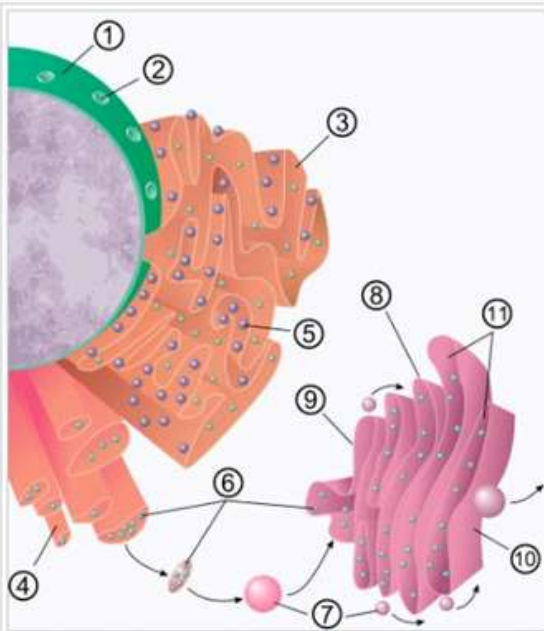
Der Golgi-Apparat funktioniert im Grunde wie die Post. **Er empfängt Proteinpäckchen aus dem Endoplasmatischen Retikulum.** Innerhalb des Golgi werden diese Proteine modifiziert, indem Zuckermonomere entfernt oder ersetzt werden. Zusätzlich werden die Proteine sortiert, indem Identifikationssymbole wie Phosphatgruppen (ähnlich einer Postleitzahl) angehängt werden. Diese „Postleitzahl“ nennt den Zielort. Schließlich werden die Proteine in Transportvesikeln versendet.<sup>[4]</sup>

*Die Funktionen des Golgi-Apparates sind vielfältig und sehr komplex, lassen sich aber nach dem heutigen Wissensstand in drei Gruppen einteilen:*

1. *Bildung und Speicherung sekretorischer Vesikel (extrazelluläre Matrix, Transmitter/Hormone),*
2. *Synthese und Modifizierung von Elementen der Plasmamembran,*
3. *Bildung von primären Lysosomen.*

***Der Golgi-Apparat funktioniert im Grunde wie die Post: Er empfängt Proteinpäckchen aus dem Endoplasmatischen Retikulum. Innerhalb des Golgi werden diese Proteine modifiziert, indem Zuckermonomere entfernt oder ersetzt werden. Zusätzlich werden die Proteine sortiert, indem Identifikationssymbole wie Phosphatgruppen (ähnlich einer Postleitzahl) angehängt werden. Diese „Postleitzahl“ nennt den Zielort. Schließlich werden die Proteine in Transportvesikeln versendet.***

<https://de.wikipedia.org/wiki/Golgi-Apparat>



Schematische Darstellung von Zellkern, Endoplasmatischem Retikulum (ER) und Golgi-Apparat.

- (1) Kernmembran,
- (2) Kernpore,
- (3) Raues ER,
- (4) Glattes ER,
- (5) Ribosom auf dem rauhen ER,
- (6) Transportvesikel mit Proteinen,
- (7) Transport-Vesikel,
- (8) Golgi-Apparat,
- (9) *cis*-Golgi-Netzwerk,
- (10) *trans*-Golgi-Netzwerk,
- (11) Zisternen des Golgi-Apparates.

## Postmetapher [ Bearbeiten | Quelltext bearbeiten ]

Der Golgi-Apparat funktioniert im Grunde wie die Post. Er empfängt Proteinpäckchen aus dem Endoplasmatischen Retikulum. Innerhalb des Golgi werden diese Proteine modifiziert, indem Zuckermomere entfernt oder ersetzt werden. Zusätzlich werden die Proteine sortiert, indem Identifikationssymbole wie Phosphatgruppen (ähnlich einer Postleitzahl) angehängt werden. Diese „Postleitzahl“ nennt den Zielort. Schließlich werden die Proteine in Transportvesikeln versendet.<sup>[4]</sup>

Document 6

Nonclinical Evaluation of BNT162b2 [mRNA] COVID-19 vaccine (COMIRNATY)

Submission No. PM-2020-05461-1-2

The expressed S protein co-localised with an endoplasmic reticulum (ER) marker, suggesting the S protein is synthesised and processed within the ER for surface expression or secretion. The expressed P2 S had high binding affinity to human ACE2 peptidase domain and an anti-RBD human neutralising antibody ( $K_D \sim 1.2 \text{ nM}$ ) and also bound to antibodies from COVID-19 convalescent patients. CryoEM analysis of the purified S2 protein expressed from DNA confirmed the prefusion conformation of the P2 S similar to previously reported structures of P2 S (Cai et al. 2020; Henderson et al. 2020, Wrapp et al. 2020).

### Assessment of cellular localisation

Immunofluorescence staining of HEK-293 cells transfected with BNT162b2-RNA (DS) was used to investigate whether the construct was processed within the endoplasmic reticulum (ER).

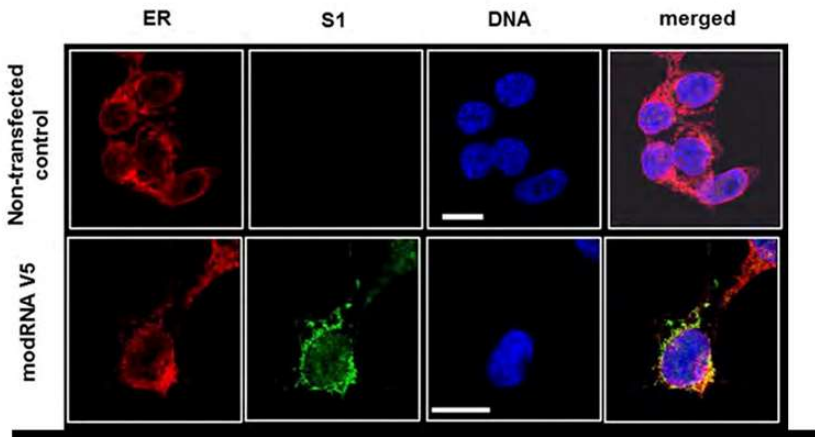
#### Major findings

- Co-localisation of the S-protein antigen with an ER marker was detected, suggesting the S protein is processed within the ER (Figure 2-19).
- The non-transfected cells did not express the S1 protein.

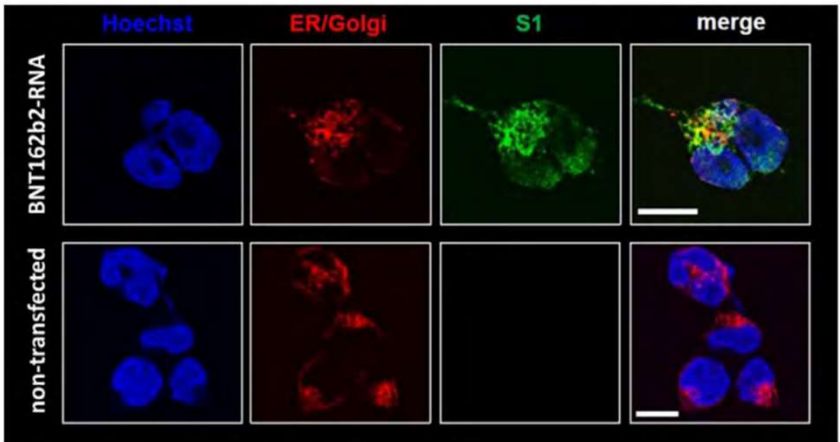
<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/foi-2389-06.pdf>

<https://de.wikipedia.org/wiki/Golgi-Apparat>

*In vivo* expression and co-localization of the antigens with an endoplasmic reticulum marker was shown using immunofluorescence in HEK293T cells expressing BNT162b1 (modRNA encoding V5) and BNT162c2 (saRNA encoding V9), respectively (Figure 7). These results show that both antigens are processed within the endoplasmic reticulum for secretion and/or surface expression, which is a prerequisite for increased bioavailability and improved induction of an immune response.



<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/foi-2389-03-1.pdf>



<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/foi-2389-06.pdf>

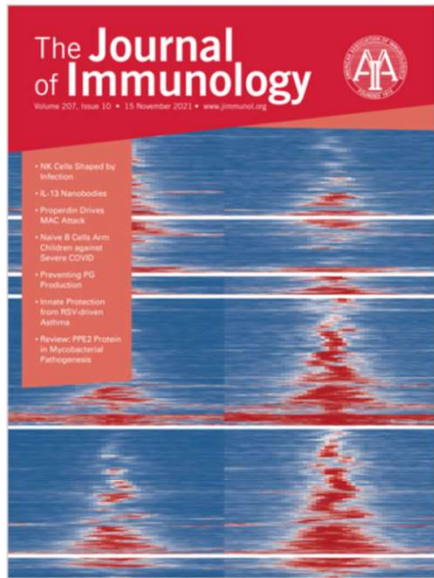
Figure 2-19. Immunofluorescence staining of transfected cells

1.2	<b>Material:</b> 1x Heparin- oder Citratblut (8ml) oder Serum (mind. 4ml)	<b>Quantitative Bestimmung des SARS-CoV-2 Spikeproteins in Exosomen</b>	<input type="checkbox"/>	<b>110,75</b>
-----	---	---	--------------------------	---------------

([https://www.mmd-labor.de/.cm4all/uproc.php/0/Auftragsformulare/Auftragsformular%20X%20Post%20Covid%20Post%20Vac\\_1.pdf?cdp=a&=18cb53d2708](https://www.mmd-labor.de/.cm4all/uproc.php/0/Auftragsformulare/Auftragsformular%20X%20Post%20Covid%20Post%20Vac_1.pdf?cdp=a&=18cb53d2708))

Volume 207, Issue 10

15 November 2021



< Previous Article

Next Article >

Article Contents

RESEARCH ARTICLE | NOVEMBER 15 2021

## Cutting Edge: Circulating Exosomes with COVID Spike Protein Are Induced by BNT162b2 (Pfizer–BioNTech) Vaccination prior to Development of Antibodies: A Novel Mechanism for Immune Activation by mRNA Vaccines **FREE**

Sandhya Bansal ; Sudhir Perincheri; Timothy Fleming ; Christin Poulson ; Brian Tiffany ; Ross M. Bremner; Thalachallour Mohanakumar  

+ Author & Article Information

*J Immunol* (2021) 207 (10): 2405–2410.

<https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100637> **Article history** 

### Connected Content

A reference has been published: [Comment on "Cutting Edge: Circulating Exosomes with COVID Spike Protein Are Induced by BNT162b2 \(Pfizer-BioNTech\) Vaccination prior to Development of Antibodies: A Novel Mechanism for Immune Activation by mRNA Vaccines"](#)

A reference has been published: [Response to Comment on "Cutting Edge: Circulating Exosomes with COVID Spike Protein Are Induced by BNT162b2 \(Pfizer-BioNTech\) Vaccination prior to Development of Antibodies: A Novel Mechanism for Immune Activation by mRNA Vaccines"](#)

<https://journals.aai.org/jimmunol/article/207/10/2405/234284/Cutting-Edge-Circulating-Exosomes-with-COVID-Spike>

RESEARCH ARTICLE



# BioNTech RNA-Based COVID-19 Injections Contain Large Amounts Of Residual DNA Including An SV40 Promoter/Enhancer Sequence

ULRIKE KÄMMERER VERENA SCHULZ KLAUS STEGER\*

PEER REVIEWED, CLINICAL RESEARCH 12/03/2024 y5.2019-2024

## Abstract

**Background:** BNT162b2 RNA-based COVID-19 injections are specified to transfect human cells to efficiently produce spike proteins for an immune response.

**Results:** We analyzed four German BNT162b2 lots applying HEK293 cell culture, immunohistochemistry, ELISA, PCR, and mass spectrometry.

## Sections

- [Abstract](#)
- [Introduction](#)
- [Materials and Methods](#)
- [Vaccine Lots](#)
- [Cell Line Experiments and ELISA](#)
- [Immunohistochemistry](#)

## Conclusion

We demonstrated that transfection of the human cell line HEK293 with four different BNT162b2 lots results in the production of spike proteins over several days, which are released into the cell supernatant via exosomes. We detected residual plasmid-DNA in all vials at concentrations far exceeding the allowed EMA limit of 0.33 ng dsDNA per 1 mg RNA. We identified all plasmid genes as well as the two copies of the SV40 promoter/enhancer element. The DNA was shown to enter and persist in the cells.

<https://publichealthpolicyjournal.com/biontech-rna-based-covid-19-injections-contain-large-amounts-of-residual-dna-including-an-sv40-promoter-enhancer-sequence/>

## Isolation, characterisation and detection of breath-derived extracellular vesicles

[Garima Dobhal](#), [Amrita Datta](#), [Deanna Ayupova](#), [Paul Teesdale-Spittle](#) & [Renee V. Goreham](#) 

[Scientific Reports](#) **10**, Article number: 17381 (2020) | [Cite this article](#)

7992 Accesses | 13 Citations | 307 Altmetric | [Metrics](#)

**JACI** The Journal of Allergy and Clinical Immunology

Articles Publish Topics CME About Contact

LETTER TO THE EDITOR · Volume 132, Issue 1, P219-222.E7, July 2013

## Exosome-enclosed microRNAs in exhaled breath hold potential for biomarker discovery in patients with pulmonary diseases

[Anirban Sinha](#), MSc <sup>○</sup> · [Amit Kumar Yadav](#), MSc <sup>○</sup> · [Samarpana Chakraborty](#), MSc <sup>○</sup> · ... · [Debasis Dash](#), PhD <sup>○</sup> · [Balaram Ghosh](#), PhD <sup>○</sup> · [Anurag Agrawal](#), MD, PhD <sup>○</sup> ... [Show more](#)

Affiliations & Notes ▾ Article Info ▾

 Download PDF  Cite  Share  Set Alert  Get Rights  Reprints



## Detection and characterisation of extracellular vesicles in exhaled breath condensate and sputum of COPD and severe asthma patients

Donatella Lucchetti, Giuseppe Santini, Luigi Perelli, Claudio Ricciardi-Tenore, Filomena Colella, Nadia Mores, Giuseppe Macis, Andrew Bush, Alessandro Sgambato, Paolo Montuschi  
European Respiratory Journal 2021 56: 2003024. DOI: 10.1183/13993003.03024-2020

> [J Extracell Vesicles](#). 2024 Apr;13(4):e12440. doi: 10.1002/jev2.12440.

## Exhaled breath condensate contains extracellular vesicles (EVs) that carry miRNA cargos of lung tissue origin that can be selectively purified and analyzed

[Megan I Mitchell](#) <sup>1</sup>, [Iddo Z Ben-Dov](#) <sup>2</sup>, [Kenny Ye](#) <sup>3</sup>, [Christina Liu](#) <sup>1</sup>, [Miao Shi](#) <sup>3</sup>, [Ali Sadoughi](#) <sup>3</sup>, [Chirag Shah](#) <sup>3</sup>, [Taha Siddiqui](#) <sup>3</sup>, [Aham Okorozo](#) <sup>3</sup>, [Martin Gutierrez](#) <sup>4</sup>, [Rashmi Unawane](#) <sup>4</sup>, [Lisa Biamonte](#) <sup>4</sup>, [Kaushal Parikh](#) <sup>5</sup>, [Simon Spivack](#) <sup>3</sup>, [Olivier Loudig](#) <sup>1</sup>

Affiliations + expand

PMID: 38659349 PMID: PMC11043690 DOI: 10.1002/jev2.12440



[Front Immunol](#). 2021; 12: 711565.

Published online 2021 Jul 14. doi: [10.3389/fimmu.2021.711565](#)

PMCID: PMC8317489

PMID: [34335627](#)

## Exosome-Based Vaccines: History, Current State, and Clinical Trials

[Patrick Santos](#) and [Fausto Almeida](#) <sup>\*</sup>

• [Author information](#) • [Article notes](#) • [Copyright and License information](#) [PMC Disclaimer](#)

# Update on Extracellular Vesicle-Based Vaccines and Therapeutics to Combat COVID-19

Tamanna Mustajab <sup>1 2</sup>, Moriasi Sheba Kwamboka <sup>1 2</sup>, Da Ae Choi <sup>1 2</sup>, Dae Wook Kang <sup>1 2</sup>, Junho Kim <sup>1 2</sup>, Kyu Ri Han <sup>1 2</sup>, Yujin Han <sup>1 2</sup>, Sorim Lee <sup>1 2</sup>, Dajung Song <sup>1 2</sup>, Yong-Joon Chwae <sup>1 2</sup>

Affiliations + expand

PMID: 36232549 PMCID: [PMC9569487](#) DOI: [10.3390/ijms231911247](#)

Vaccine candidate	Exosomes purified from lung spheroid cells (Lung-Exo) and loaded with spike protein mRNA	Ultrafiltration	Adaptive immunity	In vitro/ In vivo	Inhalable	[29]
	Exosomes purified from lung spheroid cells (Lung-Exo) and conjugated with the RBD of spike protein	Ultrafiltration	Adaptive immunity	In vitro/ In vivo	Inhalable	[30]
	Bacterial OMV conjugated with RBD of spike protein	Ultracentrifugation	Adaptive immunity	In vitro/ In vivo	Inhalable	[31]

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36232549/>

# Impfungen, die sich wie ein Virus übertragen: Gefährlich oder die Zukunft?

Wie können wir künftig Pandemien verhindern? Wissenschaftler rufen in einem Paper zur kritischen Debatte über eine Lösung auf, an der aktuell wieder vermehrt geforscht wird: Tierimpfungen, die sich selbständig in einer Population ausbreiten.

<https://www.nationalgeographic.de/wissenschaft/2022/01/impfungen-die-sich-wie-ein-virus-uebertragen-gefaehrlich-oder-die-zukunft>

## Selbstaubreitende Impfstoffe: das Regelwerk fehlt

Reeves betont, dass es bislang schwierig einzuschätzen sei, wie sich solche Impfstoffe in freier Wildbahn verhalten. „Es bedarf mehr Planung“, sagt er. „Diese Arten von Impfstoffen sind dafür gemacht, sich zu verteilen – sie erkennen keine Landesgrenzen an.“ Außerdem könne man nicht einschätzen, wie sich der Impfstoff über eine längere Zeit innerhalb einer Population entwickeln würde. Hier sei es wichtig, internationale Gespräche über Gesetze und Regeln zu führen, bevor ein selbstaubreitender Impfstoff genutzt würde.

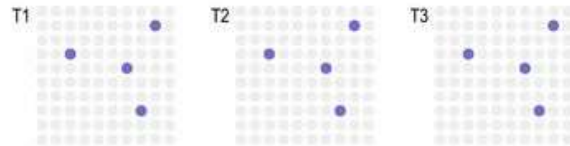
„Insgesamt würden wir uns wünschen, dass die Forschenden genauer erklären, wie genau die Impfstoffe ihren vollen Nutzen entfalten können. Wie genau können wir diese Impfstoffe berechenbar machen?“, sagt Reeves.

### VORGEHEN

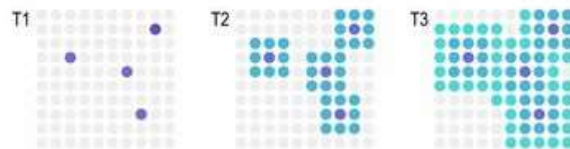
Fledermäuse werden geimpft und freigelassen



### HERKÖMMLICHER IMPFSTOFF



### SELBSTAUBREITENDER IMPFSTOFF



## Menstrual Abnormalities Strongly Associated with Proximity to COVID-19 Vaccinated Individuals

Sue E. Peters PhD<sup>1\*</sup>, Jill Newman MS<sup>2\*</sup>, Heather Ray<sup>3</sup>, James A. Thorp MD<sup>4</sup>, Tiffany Parotto<sup>5</sup>, Brian Hooker PhD<sup>6</sup>, Dan McDyer MD<sup>7</sup>, Leonard Murphy<sup>8</sup>, Raphael B. Stricker MD<sup>9</sup>, Maureen McDonnell BSN<sup>10</sup>, Paul J. Mills PhD<sup>11</sup>, Warren Geick<sup>12</sup>, Christiane Northrup MD<sup>13</sup>

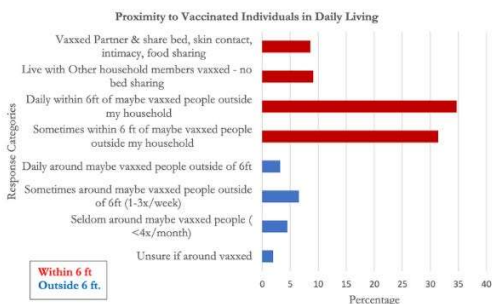


Figure 2. A bar chart of the frequency percentages of the response categories to the survey question, "How often are you in close proximity with individuals who have been vaccinated? (choose closest option)" The red bars signify the cumulative responses of proximity within 6 feet, whereas the blue bars signify the cumulative responses of proximity outside 6 feet.

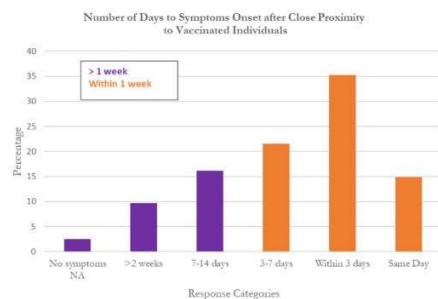


Figure 3. A bar chart of the frequency percentages of the response categories to the survey question: "Do you know how many days between being within close proximity to someone who has been vaccinated and when you began showing symptoms?" The purple bars signify the cumulative responses of symptoms onset >1 week, whereas the orange bars signify the cumulative responses of symptoms onset within 1 week of being in close proximity to a vaccinated person.

Table 4  
Relative Risk for Abnormal Menstrual Symptoms by Proximity to Vaccinated Individuals in Women with No Direct Vaccine or SARS-CoV-2 Exposure (n = 3390)

Abnormal Symptom Experienced for the First Time	Partner/Live with vaccinated person(s)	Daily within 6 feet outside household	Sometimes within 6 feet	Contrasting p-value*
	vs Seldom/Sometimes/Daily outside 6 feet	vs Seldom/Sometimes/Daily outside 6 feet	vs Seldom/Sometimes/Daily outside 6 feet	
	RR [95% CI]	RR [95% CI]	RR [95% CI]	
Heavier menstrual bleeding than usual	1.16 [0.86, 1.55]	<b>1.34 [1.08, 1.65]</b>	<b>1.26 [1.01, 1.57]</b>	<b>0.048</b>
Early menses (>7 days early)	0.72 [0.50, 1.03]	<b>1.28 [1.03, 1.59]</b>	1.09 [0.86, 1.37]	<b>&lt;.001</b>
Extended menstrual bleeding (>7 days)	0.98 [0.70, 1.35]	<b>1.26 [1.01, 1.57]</b>	1.07 [0.85, 1.36]	0.055
Severe cramping and abdominal discomfort	0.99 [0.70, 1.40]	1.23 [0.97, 1.56]	1.05 [0.82, 1.36]	0.127
Heavy menstrual clotting (larger than a dime)	<b>0.64 [0.42, 0.97]</b>	1.13 [0.88, 1.44]	0.92 [0.71, 1.20]	<b>0.011</b>
Spotting between periods	0.76 [0.50, 1.16]	1.22 [0.93, 1.58]	1.12 [0.85, 1.48]	0.062
Decidual cast shedding	1.17 [0.57, 2.42]	1.40 [0.83, 2.34]	1.34 [0.78, 2.29]	0.621
At least 1 of 6 most prevalent abnormal or irregular symptoms	0.90 [0.77, 1.06]	<b>1.16 [1.05, 1.28]</b>	<b>1.13 [1.02, 1.25]</b>	<b>&lt;.001</b>

RR = Relative Risk; CI = Confidence Interval; Significant contrasts at  $p < .05$  are given in bold print.  
\* p-value from generalized linear mixed models.

<https://petermcculloughmd.substack.com/p/new-study-finds-concerning-evidence>

<https://ijvtpr.com/index.php/IJVTPR/article/view/113>

ModRNA kann

- a) Exosomen mit modRNA über die Leber shedden
- b) Exosomen mit Spike aus dem Golgi-Apparat shedden

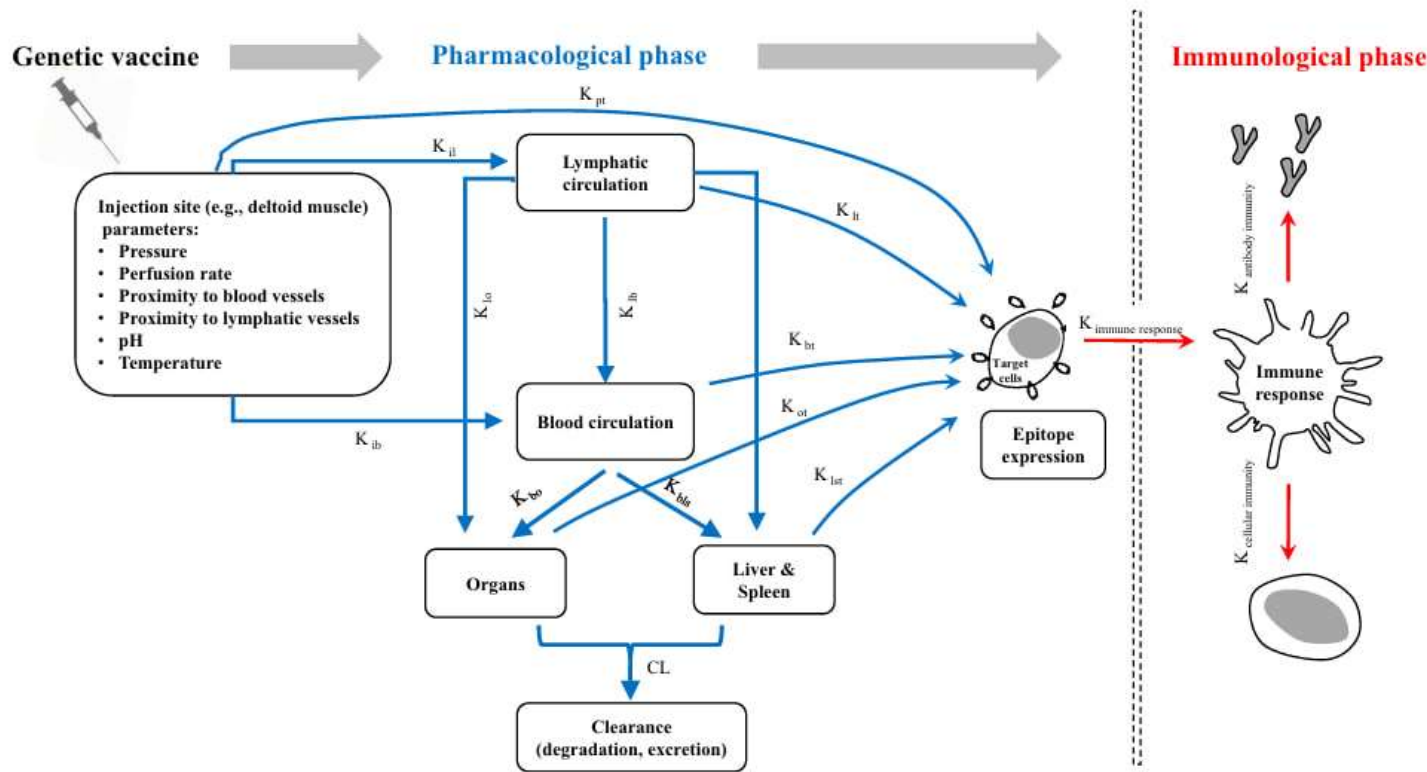


Fig. 1 A generic PBPK model describing the two major response phases, their components, and pertinent kinetic coefficients

<https://link.springer.com/article/10.1007/s40262-022-01149-8>

Home > Clinical Pharmacokinetics > Article

### Establishing the Pharmacokinetics of Genetic Vaccines is Essential for Maximising their Safety and Efficacy

Current Opinion | Published: 12 July 2022  
Volume 61, pages 921–927, (2022) [Cite this article](#)

[Download PDF](#)

Imad Naasani

6315 Accesses 6 Citations 118 Altmetric [Explore all metrics](#)

Abstract

Review > Nat Rev Drug Discov. 2024 Apr;23(4):281-300. doi: 10.1038/s41573-023-00859-3.

Epub 2024 Jan 23.

# Strategies to reduce the risks of mRNA drug and vaccine toxicity

Dimitrios Bitounis<sup>1 2</sup>, Eric Jacquinet<sup>2</sup>, Maximillian A Rogers<sup>2 3</sup>, Mansoor M Amiji<sup>4</sup>

Affiliations – collapse

## Affiliations

- 1 Department of Pharmaceutical Sciences, Northeastern University, Boston, MA, USA.
- 2 Moderna, Inc., Cambridge, MA, USA.
- 3 Intellia Therapeutics, Cambridge, MA, USA.
- 4 Departments of Pharmaceutical Sciences and Chemical Engineering, Northeastern University, Boston, MA, USA. m.amiji@northeastern.edu.

PMID: 38263456 DOI: [10.1038/s41573-023-00859-3](https://doi.org/10.1038/s41573-023-00859-3)

*„In vitro führen nur 1-2 % der durch Lipidnanopartikel (LNP) vermittelten Nukleinsäureübertragung zu einer erfolgreichen Zelltransfektion. Das pathogene Potenzial der restlichen 98 % ist jedoch noch nicht ausreichend erforscht.“ (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38263456/>).*

## Toxicodynamics of extracellular LNP-mRNA

In vitro, only 1–2% of lipid nanoparticle (LNP)-mediated nucleic acid delivery leads to successful cell transfection<sup>209</sup>. However, the pathogenic potential of the remaining 98% is understudied. On

LNPs können  
CARPA Reaktionen auslösen

# CARPA Reaktionen

**Table 4**

Features of C activation by liposomes and factors that influence it.

---

All types of liposomes can activate C in human serum or plasma

Sensitivity for C activation by different liposomes shows substantial individual variation

Individual sensitivity for C activation is liposome specific

Activation may proceed via both the CP and AP

Activation can be triggered by the binding of: IgG, IgM, C3, CRP and C1q

C activation by liposomes is enhanced by:

- Positive or negative surface charge
  - Increasing the size of liposomes
  - Inhomogeneity
  - Endotoxin contamination
  - Presence of aggregates
  - Presence of doxorubicin or similar drugs in the extraliposome medium
  - High percentage (>50%) of cholesterol in the membrane
  - PEGylation of liposomes via negatively charged phospholipid anchors (e.g., DSPE)
  - Polyamino-coating
- 

Findings and conclusion based on previous studies and several reviews of the literature (Szebeni, 1998; Szebeni et al., 2003, 2006, 2007a, 2011; Szebeni and Barenholz, 2012).

CARPA Reaktionen sind Komplement aktivierte Pseudoallergien, die nicht vorhersagbar, nicht testbar, schnell oder langsam eintreten können und mitunter tödlich enden. 5% bis 45% der Menschen reagieren mit einer CARPA Reaktion auf Nanolipide im Gegensatz zu weniger als 2% auf Penicillin.

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161589014001692>

# CARPA Reaktionen

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161589014001692>

**Table 1**  
Drugs causing pseudoallergy.

Liposomal drugs	Micelle-solubilized drugs	Antibodies	PEGylated proteins	Contrast media	Enzymes/proteins/peptides	Miscellaneous
Abelcet	<b>Cyclosporine</b>	Avastin	Adagen	Diatrizoate	Abbokinase	ACE inhibitors
<b>AmBisome</b>	Elitec	Campath	Neulasta	Iodipamide	ACH	AR blockers
Amphotec/Amphocyl	Etoposide	Erbitux	Oncaspar, Pegaspargas	Iodixanol	Actimmune	Aspirin
DaunoXome	Fasturec	Herceptin		Iohexol	Activase	Cancidas
<b>Doxil, Caelyx</b>	<b>Taxol</b>	<b>Infliximab</b>		Iopamidol	Aldurazyme	Copaxone
Myocet	<b>Taxotere</b>	Muronomab		Iopromide	Avonex	Corticosteroids
Visudyne	Vumon	Mylotarg		Iothalamate	Fasturtec	Cyclofloxacin
		Remicade		Ioversol	Neulasta	Eloxatin
		<b>Rituxan</b>		Ioxaglate	Neupogen	Intralipid
		Vectibix		Ioxilan	Plenaxis	Opiates
		Xolair		Magnevist	protamine	Orencia
				Metrizamide	Urokinase	Salicilates
				SonoVue	Zevalin	Vancomycin

The manufacturers, exact composition, indication areas, incidence of HSRs and reported symptoms of HSRs of the drugs in columns 1–4 were specified in a previous review (Szebeni, 2012).

**Table 2**  
Symptoms of pseudoallergy.

Cardiovascular	Broncho-pulmonary	Hematological	Mucocutaneous	Gastro-intestinal	Neuro-psycho-somatic	Systemic
Angioedema	Apnea	Granulopenia	Cyanosis	Bloating	Back pain	Chills
Arrhythmia	Bronchospasm	Leukopenia	Erythema	Cramping	Chest pain	Diaphoresis
<b>Cardiogenic shock</b>	Coughing	Lymphopenia	Flushing	Diarrhea	Chest tightness	Feeling of warmth
Edema	Dyspnea	Rebound leukocytosis	Nasal congestion	Metallic taste	Confusion	Fever
Hypertension	Hoarseness	Rebound granulocytosis	Rash	Nausea	Dizziness	Loss of consciousness
Hypotension	Hyperventilation	Thrombocytopenia	Rhinitis	Vomiting	Feeling of imminent death	Rigors
Hypoxia	Laryngospasm		Swelling		Fright	Sweating
<b>Myocardial infarction</b>	Respiratory distress		Tearing		Headache	Wheezing
Tachycardia	Shortness of breath		Urticaria		Panic	
<b>Ventricular fibrillation</b>	Sneezing					
Syncope	Stridor					

The most frequent symptoms are shaded with gray, and those that are the most dangerous on life, are bolded.

https://dam.bio  
ntech.de/assets/  
OgwPLzvEr44W  
WrOffNXefA/PMI  
44ltsU54Hp3VW  
P5DBoA/Original  
%20file/BNT\_CO  
M\_GI\_COMIRNA  
TY\_30%C2%B5g  
\_12Jahre\_Fertigl  
%C3%B6sung\_2  
30831.pdf

- Schlaflosigkeit
- Jucken an der Injektionsstelle
- allergische Reaktionen wie Ausschlag oder Juckreiz
- Schwächegefühl oder Energiemangel/Schläfrigkeit
- verminderter Appetit
- Schwindelgefühl
- starkes Schwitzen
- nächtliche Schweißausbrüche

**Seltene Nebenwirkungen:** kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen

- vorübergehendes, einseitiges Herabhängen des Gesichtes
- allergische Reaktionen wie Nesselsucht oder Schwellung des Gesichtes

**Sehr seltene Nebenwirkungen:** kann bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen

- Entzündung des Herzmuskels (Myokarditis) oder Entzündung des Herzbeutels (Perikarditis), die zu Atemnot, Herzklopfen oder Thoraxschmerzen führen können

**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- schwere allergische Reaktionen
- ausgedehnte Schwellung der geimpften Gliedmaße
- Anschwellen des Gesichtes (ein geschwollenes Gesicht kann bei Patienten auftreten, denen in der Vergangenheit dermatologische Filler im Gesichtsbereich injiziert wurden)
- eine Hautreaktion, die rote Flecken oder Stellen auf der Haut verursacht, die wie ein Ziel oder eine Zielscheibenmitte mit einer dunkelroten Mitte aussehen können, das von hellroten Ringen umgeben ist (Erythema multiforme)
- ungewöhnliches Gefühl in der Haut, wie Prickeln oder Kribbeln (Parästhesie)
- vermindertes Gefühl oder verminderte Empfindlichkeit, insbesondere der Haut (Hypoästhesie)
- starke Menstruationsblutungen (die meisten Fälle schienen nicht schwerwiegend und vorübergehend zu sein)

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Impfstoffe kann auch Comirnaty Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Sehr häufige Nebenwirkungen:** kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- an der Injektionsstelle: Schmerzen, Schwellung
- Ermüdung
- Kopfschmerzen
- Muskelschmerzen
- Schüttelfrost
- Gelenkschmerzen
- Durchfall
- Fieber

Einige dieser Nebenwirkungen traten bei Jugendlichen zwischen 12 und 15 Jahren etwas häufiger auf als bei Erwachsenen.

**Häufige Nebenwirkungen:** kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Rötung an der Injektionsstelle
- Übelkeit
- Erbrechen
- vergrößerte Lymphknoten (häufiger beobachtet nach einer Auffrischungsdosis)

**Gelegentliche Nebenwirkungen:** kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Unwohlsein
- Armschmerzen

**Table 2**  
Symptoms of pseudoallergy. (<https://doi.org/10.1016/j.molimm.2014.06.038>)

Cardiovascular	Broncho-pulmonary	Hematological	Mucocutaneous	Gastro-intestinal	Neuro-psycho-somatic	Systemic
<b>Angioedema</b>	Apnea	Granulopenia	Cyanosis	Bloating	Back pain	<b>Chills</b>
Arrhythmia	Bronchospasm	Leukopenia	Erythema	Cramping	Chest pain	Diaphoresis
<b>Cardiogenic shock</b>	Coughing	Lymphopenia	Flushing	<b>Diarrhea</b>	Chest tightness	Feeling of warmth
Edema	Dyspnea	Rebound leukocytosis	Nasal congestion	Metallic taste	Confusion	<b>Fever</b>
Hypertension	Hoarseness	Rebound granulocytosis	Rash	<b>Nausea</b>	<b>Dizziness</b>	Loss of consciousness
Hypotension	Hyperventilation	Thrombocytopenia	Rhinitis	<b>Vomiting</b>	Feeling of imminent death	Rigors
Hypoxia	Laryngospasm		Swelling		Fright	<b>Sweating</b>
<b>Myocardial infarction</b>	Respiratory distress		Tearing		<b>Headache</b>	Wheezing
Tachycardia	Shortness of breath		<b>Urticaria</b>		Panic	
<b>Ventricular fibrillation</b>	Sneezing					
Syncope	Stridor					

The most frequent symptoms are shaded with gray, and those that are the most dangerous on life, are bolded.

# LNPs Technologie und Schwangerschaftsrisiken

## REVIEW ARTICLE

## Lipid Nanoparticles: A Novel Approach for Brain Targeting

Ravi Shankar<sup>1</sup>, Monika Joshi<sup>2</sup> and Kamla Pathak<sup>3,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmaceutics, Kashi Institute of Pharmacy, Varanasi, UP, India; <sup>2</sup>Department of Pharmaceutics, Ashoka institute of Tech & Management, Varanasi, UP, India; <sup>3</sup>Department of Pharmaceutics, Pharmacy College Saifai, Uttar Pradesh University of Medical Sciences, Saifai, Etawah, Uttar Pradesh 206130, India

**Abstract: Background:** Brain is a delicate organ, separated from general circulation and is characterized by the presence of relatively impermeable Blood Brain Barrier (BBB). The BBB maintains homeostasis in the brain thus restricting the entrance of foreign bodies and several molecules from reaching the brain. As a result several promising molecules do not reach the target site and fail to produce *in vivo* response. Nevertheless, lipid nanoparticles are taken up readily by the brain because of their lipophilic nature. The bioacceptable and biodegradable nature of lipid nanoparticles makes them less toxic and suited for brain targeting.

**Objective:** In the present review the BBB, mechanism of transport across the BBB, strategies to bypass the blood-brain barrier have been presented. The aptness of lipid nanoparticles for brain targeting has been highlighted. The proposed mechanism of uptake of the lipid nanoparticles, methods of prolonging the plasma retention and various methods of preparation for formulation of effective delivery systems for brain targeting have been included and dealt in this review. **Conclusion:** Lipid based formulations can be designated as the current and future generation of drug delivery systems as these possess tremendous potential to bypass BBB and reach the target site due to their small size and ability to dodge the reticular endothelial system. However, these nanostructures need to be investigated intensively to successfully reach the clinical trials stage.

**Keywords:** Blood brain barrier, CNS delivery, NLCs, PLNs, solid lipid nanoparticles.

---

**ARTICLE HISTORY**

Received: November 07, 2017  
Revised: June 06, 2018  
Accepted: June 07, 2018

DOI:  
10.2174/2211738506666180611100416

Shankar R, Joshi M, Pathak K. Lipid Nanoparticles: A Novel Approach for Brain Targeting. Pharm Nanotechnol. 2018;6(2):81-93. doi: 10.2174/2211738506666180611100416. PMID: 29886842. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29886842/>



# Drew Weissman

## Facts



© Nobel Prize Outreach.  
Photo: Clément Morin

Drew Weissman  
The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2023

Born: 7 September 1959, Lexington, MA, USA

Affiliation at the time of the award: Penn Institute for RNA Innovations, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

Prize motivation: “for their discoveries concerning nucleoside base modifications that enabled the development of effective mRNA vaccines against COVID-19”

Prize share: 1/2

## Work

A vaccine prevents diseases by stimulating the body's immune system to develop a defense against the infectious agent. One type of vaccine uses mRNA, which transfers genetic information from DNA to stimulate protein production. In 2005, Drew Weissman and Katalin Karikó discovered that certain modifications of the building blocks of RNA prevented unwanted inflammatory reactions and increased the production of desired proteins. The discovery laid the foundation for effective mRNA vaccines against COVID-19 during the pandemic that began in early 2020.

<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2023/weissman/facts/>

## HEALTH AND MEDICINE

# Ionizable lipid nanoparticles for in utero mRNA delivery

Rachel S. Riley<sup>1\*</sup>, Meghana V. Kashyap<sup>2\*</sup>, Margaret M. Billingsley<sup>1\*</sup>, Brandon White<sup>2</sup>, Mohamad-Gabriel Alameh<sup>3</sup>, Sourav K. Bose<sup>2</sup>, Philip W. Zoltick<sup>2</sup>, Hiaying Li<sup>2</sup>, Rui Zhang<sup>1</sup>, Andrew Y. Cheng<sup>2</sup>, Drew Weissman<sup>3</sup>, William H. Peranteau<sup>2†</sup>, Michael J. Mitchell<sup>1,4,5,6,7†</sup>

Clinical advances enable the prenatal diagnosis of genetic diseases that are candidates for gene and enzyme therapies such as messenger RNA (mRNA)–mediated protein replacement. Prenatal mRNA therapies can treat disease before the onset of irreversible pathology with high therapeutic efficacy and safety due to the small fetal size, immature immune system, and abundance of progenitor cells. However, the development of nonviral platforms for prenatal delivery is nascent. We developed a library of ionizable lipid nanoparticles (LNPs) for in utero mRNA delivery to mouse fetuses. We screened LNPs for luciferase mRNA delivery and identified formulations that accumulate within fetal livers, lungs, and intestines with higher efficiency and safety compared to benchmark delivery systems, DLin-MC3-DMA and jetPEI. We demonstrate that LNPs can deliver mRNAs to induce hepatic production of therapeutic secreted proteins. These LNPs may provide a platform for in utero mRNA delivery for protein replacement and gene editing.

Copyright © 2021  
The Authors, some  
rights reserved;  
exclusive licensee  
American Association  
for the Advancement  
of Science. No claim to  
original U.S. Government  
Works. Distributed  
under a Creative  
Commons Attribution  
NonCommercial  
License 4.0 (CC BY-NC).

Riley RS, Kashyap MV, Billingsley MM, White B, Alameh MG, Bose SK, Zoltick PW, Li H, Zhang R, Cheng AY, Weissman D, Peranteau WH, Mitchell MJ. Ionizable lipid nanoparticles for in utero mRNA delivery. *Sci Adv*. 2021 Jan 13;7(3):eaba1028. doi: 10.1126/sciadv.aba1028. PMID: 33523869; PMCID: PMC7806221. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33523869/>

J Am Chem Soc. 2023 Mar 1;145(8):4691-4706. doi: 10.1021/jacs.2c12893. Epub 2023 Feb 15.

## Ionizable Lipid Nanoparticles for *In Vivo* mRNA Delivery to the Placenta during Pregnancy

Kelsey L Swingle<sup>1</sup>, Hannah C Safford<sup>1</sup>, Hannah C Geisler<sup>1</sup>, Alex G Hamilton<sup>1</sup>, Ajay S Thatte<sup>1</sup>, Margaret M Billingsley<sup>1</sup>, Ryann A Joseph<sup>1</sup>, Kaitlin Mrksich<sup>1</sup>, Marshall S Padilla<sup>1</sup>, Aditi A Ghalsasi<sup>1</sup>, Mohamad-Gabriel Alameh<sup>2,3</sup>, Drew Weissman<sup>2,3</sup>, Michael J Mitchell<sup>1,4,5,6,7,3</sup>

Affiliations

PMID: 36789893 PMCID: PMC9992266 DOI: 10.1021/jacs.2c12893

### Abstract

Ionizable lipid nanoparticles (LNPs) are the most clinically advanced nonviral platform for mRNA delivery. While they have been explored for applications including vaccines and gene editing, LNPs have not been investigated for placental insufficiency during pregnancy. Placental insufficiency is caused by inadequate blood flow in the placenta, which results in increased maternal blood pressure and restricted fetal growth. Therefore, improving vasodilation in the placenta can benefit both maternal and fetal health. Here, we engineered ionizable LNPs for mRNA delivery to the placenta with applications in mediating placental vasodilation. We designed a library of ionizable lipids to formulate LNPs for mRNA delivery to placental cells and identified a lead LNP that enables *in vivo* mRNA delivery to trophoblasts, endothelial cells, and immune cells in the placenta. Delivery of this top LNP formulation encapsulated with VEGF-A mRNA engendered placental vasodilation, demonstrating the potential of mRNA LNPs for protein replacement therapy during pregnancy to treat placental disorders.

Swingle KL, Safford HC, Geisler HC, Hamilton AG, Thatte AS, Billingsley MM, Joseph RA, Mrksich K, Padilla MS, Ghalsasi AA, Alameh MG, Weissman D, Mitchell MJ. Ionizable Lipid Nanoparticles for *In Vivo* mRNA Delivery to the Placenta during Pregnancy. J Am Chem Soc. 2023 Mar 1;145(8):4691-4706. doi: 10.1021/jacs.2c12893. Epub 2023 Feb 15. PMID: 36789893; PMCID: PMC9992266.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36789893/>

## Transplacental transmission of the COVID-19 vaccine messenger RNA: evidence from placental, maternal, and cord blood analyses postvaccination



**OBJECTIVE:** SARS-CoV-2 infection presents substantial challenges to global health, necessitating effective interventions such as COVID-19 vaccination. The initial clinical trials for the COVID-19 messenger RNA (mRNA) vaccines excluded pregnant women, leading to a knowledge gap concerning the potential biodistribution of the vaccine's mRNA to the placenta and/or the fetus after maternal vaccination.

The Pfizer and Moderna Assessment Reports that were provided to the European Medicines Agency<sup>1,2</sup> concluded that in animal models, a fraction of the administered mRNA dose is distributed to distant tissues, mainly the liver, adrenal glands, spleen, and ovaries. Another animal study showed that lipid nanoparticle (LNP) mRNA injections, similar in composition to COVID-19 mRNA vaccines, delivered functional mRNA to the placenta and other fetal organs.<sup>3</sup> Our recently published study demonstrated that the COVID-19 vaccine mRNA administered to lactating mothers can spread systemically from the injection site to breast milk, indicating that it could cross the blood-milk barrier.<sup>4,5</sup> Another study that evaluated the effects of maternal COVID-19 vaccination on the hematopoietic stem progenitor cells in the umbilical cord blood suggested that the LNP mRNA vaccines might reach the fetus following maternal vaccination.<sup>6</sup> This report presents 2 unique cases of pregnant individuals who were vaccinated with the COVID-19 mRNA vaccine shortly before delivery. This study aimed to assess the presence of the COVID-19 vaccine mRNA in the placenta and umbilical cord blood following maternal vaccination during human pregnancy.

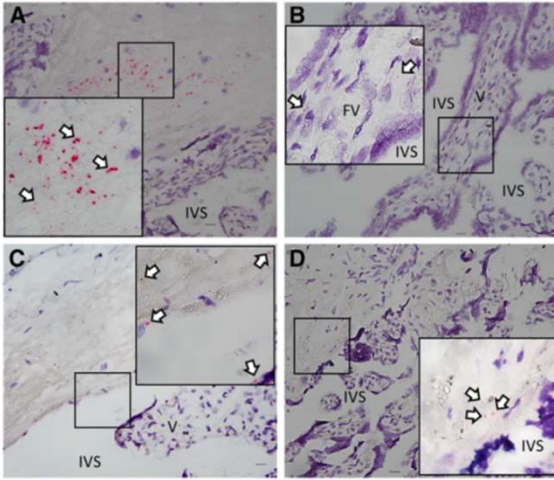
Based on the putative sequences of the mRNA1273 (Moderna) and BNT162b2 (Pfizer) vaccines, 2 PCR assays targeting 2 regions of the vaccine mRNA were designed.<sup>5</sup> Determining vaccine mRNA localization in the placental sections was done by in situ hybridization (ISH) using RNAscope targeting of the BNT162b2 and mRNA1273 vaccine sequences. Placental samples from mothers without COVID-19 (confirmed by PCR) and with no history of vaccination were used as the negative controls. We used placenta explants spiked with diluted BNT162b2 or mRNA1273 as positive controls. Placental expression of spike protein was evaluated using an automated capillary western blot system (WES). The stability of vaccine mRNA can be variable and may degrade during distribution and cellular entry. Because the vaccine's efficacy in activating an immune response is closely associated with the fully intact vaccine amount, we assessed the vaccine mRNA quality and extent of degradation in the samples using a ddPCR linkage duplex assay.<sup>5</sup>

**RESULTS:** The vaccine mRNA was detected in the 2 placentas evaluated (Table) using quantitative ddPCR and ISH. The localization of the vaccine mRNA was mainly in the villus stroma (Figure 1B and D) with a notably high signal in the decidua of patient 1 (Figure 1A) when compared with that of patient 2 (Figure 1C). Using WES, the spike protein expression was detected in the placenta of patient 2, but not in patient 1 as demonstrated in the Figure 2A. Furthermore, the vaccine mRNA was detected in the umbilical cord and maternal blood of patient 1 using ddPCR (Table). Unfortunately, no umbilical cord or

Lin X, Botros B, Hanna M, Gurzenda E, De Mejia CM, Chavez M, Hanna N. Transplacental transmission of the COVID-19 vaccine messenger RNA: evidence from placental, maternal, and cord blood analyses postvaccination. *Am J Obstet Gynecol*. 2024 Jun;230(6):e113-e116. doi: 10.1016/j.ajog.2024.01.022. Epub 2024 Feb 1. PMID: 38307473.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38307473/>

**FIGURE 1**  
**COVID-19 vaccine mRNA detection in the placenta**  
**by in-situ hybridization**

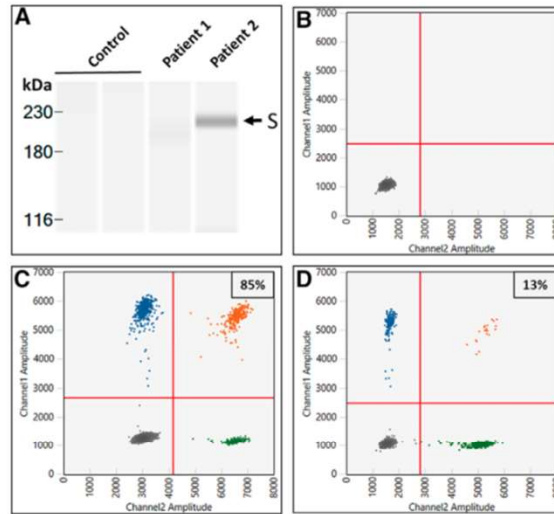


The panel demonstrates COVID-19 vaccine mRNA detected in paraffin embedded placental tissue using in situ hybridization (RNAscope). Panel A and B represent samples from patient 1 and demonstrate positive signals in the decidua (A) and the villi (B) using RNAscope Probe- S-encoding-mRNA-1273-C1. Panel C and D represent samples from patient 2 and demonstrate positive signals in the decidua (C) and the villi (D) using RNAscope Probe- S-encoding-BNT-162b2-C1.

Lin. Transplacental transmission of the COVID-19 vaccine messenger RNA. *Am J Obstet Gynecol* 2024.

with pregnant rats, LNPs successfully delivered various mRNAs, including one potentially useful for treating fetal anemia.<sup>3</sup> Although introducing mRNA to the fetus may potentially pose plausible risks, it may also have biologically plausible benefits. The potential of mRNA-based interventions to address maternal and fetal health issues is profound. Such insights could substantially advance the crafting of safer and more effective mRNA-based therapies during pregnancy. ■

**FIGURE 2**  
**The expression of S protein in the placenta and the integrity of vaccine mRNA in cord and maternal blood**



A. Expression of S protein in tissue lysate of placental biopsies from patients 1 and 2, analyzed by automated capillary western blot system (WES). The control was a pre-pandemic placenta sample. C and D. Circulating vaccine mRNA integrity was assayed in a duplex ddPCR assay in samples from patient 1 maternal blood (C, relative linkage 85%) and cord blood (D, relative linkage 13%). B. represents a blood sample of an unvaccinated subject showing no positive signal. Droplets emitting 2-dimensional signals were separated into 4 groups, namely gray indicating double negative for mRNA1273-1 and mRNA1273-2; blue indicating positive for mRNA1273-1 but negative for mRNA1273-2; green indicating positive for mRNA1273-2 and negative for mRNA1273-1; and orange indicating double positive for both mRNA1273-1 and mRNA1273-2. The number of droplets in each single or double positive group was calculated using QX Manager Software, and the percentage linkage of each sample was expressed as a percentage of linked molecules in relation to the total molecules detected and normalized to the original vaccine stock solution.

Lin. Transplacental transmission of the COVID-19 vaccine messenger RNA. *Am J Obstet Gynecol* 2024.

## Article

# Skewed fate and hematopoiesis of CD34<sup>+</sup> HSPCs in umbilical cord blood amid the COVID-19 pandemic

Benjamin K. Estep,<sup>1</sup> Charles J. Kuhlmann,<sup>1</sup> Satoru Osuka,<sup>4</sup> Gajendra W. Suryavanshi,<sup>5</sup> Yoshiko Nagaoka-Kamata,<sup>2</sup> Ciarria N. Samuel,<sup>1</sup> Madison T. Blucas,<sup>1</sup> Chloe E. Jepson,<sup>1</sup> Paul A. Goepfert,<sup>3</sup> and Masakazu Kamata<sup>1,6,\*</sup>

## SUMMARY

**Umbilical cord blood (UCB) is an irreplaceable source for hematopoietic stem progenitor cells (HSPCs). However, the effects of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination on UCB phenotype, specifically the HSPCs therein, are currently unknown. We thus evaluated any effects of SARS-CoV-2 infection and/or COVID-19 vaccination from the mother on the fate and functionalities of HSPCs in the UCB. The numbers and frequencies of HSPCs in the UCB decreased significantly in donors with previous SARS-CoV-2 infection and more so with COVID-19 vaccination via the induction of apoptosis, likely mediated by IFN- $\gamma$ -dependent pathways. Two independent hematopoiesis assays, a colony forming unit assay and a mouse humanization assay, revealed skewed hematopoiesis of HSPCs obtained from donors delivered from mothers with SARS-CoV-2 infection history. These results indicate that SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination impair the functionalities and survivability of HSPCs in the UCB, which would make unprecedented concerns on the future of HSPC-based therapies.**

Estep BK, Kuhlmann CJ, Osuka S, Suryavanshi GW, Nagaoka-Kamata Y, Samuel CN, Blucas MT, Jepson CE, Goepfert PA, Kamata M. Skewed fate and hematopoiesis of CD34<sup>+</sup> HSPCs in umbilical cord blood amid the COVID-19 pandemic. *iScience*. 2022 Dec 22;25(12):105544. doi: 10.1016/j.isci.2022.105544. Epub 2022 Nov 11. PMID: 36406860; PMCID: PMC9650991. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36406860/>

**PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT #3**

for

**ACTIVE SUBSTANCE: COVID 19 mRNA vaccine (nucleoside modified) (BNT162b2)<sup>1</sup>**

**ATC CODE: J07BX03<sup>2</sup>**

**AUTHORISATION PROCEDURE in the EU: Centralised**

**INTERNATIONAL BIRTH DATE (IBD)<sup>3</sup>: 19 DECEMBER 2020**

**EUROPEAN UNION REFERENCE DATE (EURD): 19 DECEMBER 2020**

**INTERVAL COVERED BY THIS REPORT:**

**19 DECEMBER 2021 through 18 JUNE 2022**

**DATE OF THIS REPORT: 18 AUGUST 2022**

**SIGNATURE:** \_\_\_\_\_ **Date: 18 August 2022**

- Three hundred twenty-two (322) baby/foetal cases, 283 serious and 39 non-serious. Cases are classified according to pregnancy outcome.
  - Pregnancy outcome: Live birth with congenital anomaly: Thirty-nine (39) of these cases reported 72 congenital anomalies that were coded to the PTs Foetal malformation (4), Atrial septal defect, Congenital anomaly, Ventricular septal defect (3 each), Congenital cystic lung, Congenital hydronephrosis, Congenital skin dimples, Exomphalos, Foetal cardiac disorder, Foetal chromosome abnormality, Foetal growth restriction, Kidney malformation, Pulmonary valve stenosis congenital (2 each), Anal atresia, Ankyloglossia congenital, Arnold-Chiari malformation, Cleft lip, Cleft palate, Cloacal exstrophy, Congenital amputation, Congenital foot malformation, Congenital haematological disorder, Congenital hand malformation, Congenital heart valve disorder, Congenital musculoskeletal disorder, Congenital musculoskeletal disorder of limbs, Congenital musculoskeletal disorder of spine, Congenital oral malformation, Cryptorchism, Double outlet right ventricle, Dymorphism, Enlarged foetal cisterna magna, Fallot's tetralogy, Foetal arrhythmia, Foetal growth abnormality, Growth retardation, Heart disease congenital, Heart valve incompetence, Hepatic cytolysis,

**Study Identification**

<b>Unique Protocol ID</b>	C4591015
<b>Brief Title</b>	To Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of BNT162b2 Against COVID-19 in Healthy Pregnant Women 18 Years of Age and Older
<b>Official Title</b>	A PHASE 2/3, PLACEBO-CONTROLLED, RANDOMIZED, OBSERVER-BLIND STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY, AND IMMUNOGENICITY OF A SARS-COV-2 RNA VACCINE CANDIDATE (BNT162b2) AGAINST COVID-19 IN HEALTHY PREGNANT WOMEN 18 YEARS OF AGE AND OLDER
<b>Secondary IDs</b>	2020-005444-35

```
> fisher.test(matrix(c(148,8,157,2),nrow=2))
```

Fisher's Exact Test for Count Data

```
data: matrix(c(148, 8, 157, 2), nrow = 2)
p-value = 0.0593
alternative hypothesis: true odds ratio is not equal to 1
95 percent confidence interval:
 0.0240889 1.2122944
sample estimates:
odds ratio
 0.2366524
```

```
> fisher.test(matrix(c(147,9,157,2),nrow=2))
```

Fisher's Exact Test for Count Data

```
data: matrix(c(147, 9, 157, 2), nrow = 2)
p-value = 0.03396
alternative hypothesis: true odds ratio is not equal to 1
95 percent confidence interval:
 0.02162883 1.03320613
sample estimates:
odds ratio
 0.208987
```

19. Percentage of Infant Participants Reporting Adverse Event of Special Interest (AESI) From Birth Through 6 Months of Age		
Type: Secondary   Time Frame: From birth through 6 months of age		
Description	Percentage of infant participants who reported AESI including major congenital anomalies and developmental delay from birth through 6 months of age were reported in this outcome measure. Exact 2-sided 95% CI was based on the Clopper and Pearson method.	
Time Frame	From birth through 6 months of age	
Analysis Population Description	Safety population for infant participants included all infant participants born to maternal participants who received at least 1 dose of the study intervention. Here, "Overall Number of Participants Analyzed" signifies participants evaluable for this outcome measure. HIV positive participants were excluded from analysis as pre-specified in the SAP.	
Arm/Group Title	Infant Participants: BNT162b2 30 mcg	Infant Participants: Placebo
Arm/Group Description	Infant participants who were born to maternal participants vaccinated with BNT162b2 30 mcg during pregnancy were included. Infant participants were followed up to 6 months of age.	Infant participants who were born to maternal participants vaccinated with placebo during pregnancy were included. Infant participants were followed up to 6 months of age.
Overall Number of Participants Analyzed	156	159
Measure Type: Number (95% Confidence Interval)   Unit of Measure: Percentage of participants	5.1 (2.2 to 9.9)	1.3 (0.2 to 4.5)

*Die Studie wurde genau an dem Punkt abgebrochen, an dem dieses Ergebnis \*signifikant\* werden sollte (bei  $p < 0,05$ ). Ein weiterer Fall in der geimpften Gruppe hätte ausgereicht, um in die Schlagzeilen zu geraten. Also wurde die Studie abgebrochen.*

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04754594?tab=history&a=26>

„Die Aufnahme in die Studie wurde mit unvollständigen Zahlen gestoppt, weil die Rekrutierung langsam war und es unvernünftig/unangemessen wurde, schwangere Frauen nach dem Zufallsprinzip auf Placebo zu setzen, angesichts der Menge an Beobachtungsdaten, die belegen, dass der Impfstoff sicher und wirksam ist, und angesichts der zunehmenden Zahl von Fachausschüssen, die die Immunisierung schwangerer Frauen unterstützen“, schrieb Jelena Vojcic, medizinische Leiterin für Impfstoffe bei Pfizer Canada, in der E-Mail von 2022

[https://www.theepochtimes.com/health/pfizer-says-it-ended-covid-19-vaccine-pregnancy-trial-early\\_5088375.html?utm\\_source=partner&utm\\_campaign=ZeroHedge&src\\_src=partner&src\\_cmp=ZeroHedge](https://www.theepochtimes.com/health/pfizer-says-it-ended-covid-19-vaccine-pregnancy-trial-early_5088375.html?utm_source=partner&utm_campaign=ZeroHedge&src_src=partner&src_cmp=ZeroHedge)

[Startseite](#) > [Archiv](#) > [a-t 07/2006](#)



Das Rezept, um stets auf dem Laufenden zu sein.  
Unabhängig informiert durch das **arznei-telegramm®**.  
[Bestellen Sie ein Probeabo](#)

[◀ vorheriger Artikel](#) a-t 2006; 37: 68

## Nebenwirkungen

### FEHLBILDUNGEN DURCH ACE-HEMMER IM ERSTEN SCHWANGERSCHAFTSDRITTEL?

Dass die Einnahme von ACE-Hemmern wie Enalapril (XANEF u.a.) im 2. und 3. Schwangerschaftsdrittel ein fetales Syndrom mit vermindertem Fruchtwasser, intrauteriner Wachstumsverzögerung, schwerer Hypoplasie des Schädelknochens und Nierenversagen bis hin zum Tod des Neugeborenen hervorrufen kann, ist seit vielen Jahren bekannt ([a-t 1992; Nr. 4: 40](#)). Die Schädigung wird auf eine direkte Desintoxikation des

### 3. RESULTS

Of the 673 case reports identified in the search, 458 involved BNT162b2 exposure during pregnancy (mother/fetus) and 215 involved exposure during breast-feeding.

- In 210 out of the 458 cases, maternal exposure (PTs Maternal exposure timing unspecified, Maternal exposure during pregnancy, Maternal exposure before pregnancy,

CONFIDENTIAL

Page 2

FDA-CBER-2021-5683-0779746

BNT162b2

Cumulative Review from Pharmacovigilance Database

---

- There were 53 reports of spontaneous abortion (51)/ abortion (1)/ abortion missed (1) following BNT162b2 vaccination. Of these reports, 4 cases were COVID-19 positive (including suspected), and 13 cases had relevant medical history of endometriosis (1), abortion spontaneous (10), polycystic ovaries (1), menstruation irregular (1). These cases were therefore excluded from the review. One patient had a medical history of COVID-19 (unknown if ongoing) and was excluded from the review. The remaining 39 cases are summarized in Table 1.

Exposure during pregnancy) was reported either with no associated AEs or with AE off-label use/product use issue for either the mother or the baby.

- Among the remaining 248 cases, the most commonly reported AEs were product use issue (83), off-label use (81), pain (including but not limited to vaccination site pain/pain/pain in extremity)(101), headache (57), abortion spontaneous (51), fatigue (43), pyrexia (26), chills (24), myalgia (23), nausea (22), arthralgia (16), dizziness (15), malaise (12), lymphadenopathy (11) and asthenia (11).
- There were 6 cases reporting AE(s) related to premature deliveries.
  - AER 2021166927 Baby report of fetal tachycardia noted 1 week after the neonate's mother received the second dose of the vaccine. The baby was delivered at 35 weeks and 3 days of gestation due to non-reassuring status during monitoring post vaccination. The baby was hospitalized for 5 days. The clinical outcome of fetal tachycardia was unknown.
  - AER 2021015910 Maternal report of a 29-year old female who was pregnant when receiving BNT162B2. She had spontaneous rupture of membranes at 36 weeks of gestation, one day after her 2<sup>nd</sup> dose of vaccine. Unspecified therapeutic measures were taken as a result of premature rupture of membranes and the mother was recovering.
  - AER 2021191405 Baby case of a fetus of unspecified gender who received BNT162B2 transplacentally. The patient's mother received vaccination during the second trimester (13-28 weeks) and experienced premature labor. A live infant was delivered but passed away a day later. Cause of death was cited as extreme prematurity with severe respiratory distress and pneumothorax.
- AER 2021182609 Maternal report (AER 2021193635 associated Baby report) of a 32-year-old female patient received BNT162B2 during the second-trimester (13-28 weeks) and experienced preterm premature rupture of membranes, premature baby/Premature delivery. Outcome of preterm premature rupture of membranes and premature delivery was recovered with sequelae. Concomitant medications included acetylsalicylic acid and dalteparin sodium.
- AER 2021155967 Baby report: A neonate patient's mother (mother was reported as 37-year-old) received BNT162B2 during 13-28 weeks of gestation and experienced foetal exposure during pregnancy, premature baby less than 26 weeks, respiratory distress and pneumothorax. Cause of death for the neonate was premature baby less than 26 weeks and severe respiratory distress and pneumothorax.
- AER 2021203938 Baby report: Patient's 33-year old mother had preterm delivery at 24 weeks and 2 days via emergency caesarean section. The fetus experienced maternal exposure during pregnancy via transplacental route on an unspecified date.

CONFIDENTIAL

Page 3

FDA-CBER-2021-5683-0779747

**Table 1. Summary of Patients with Outcome of Pregnancy – Abortion spontaneous**

Age	Medical History	Outcome of Pregnancy
40 years	Not provided	The patient was unaware of her pregnancy at the time of vaccination. Suspected abortion occurred at 6 weeks of pregnancy.
37 years	Not provided	Patient received vaccine during first trimester (1-12 weeks) on 19 Jan 2021 and suffered spontaneous abortion on 3 Feb 2021.
33 years	Not provided	Patient received first dose of vaccine during first trimester (1-12 weeks). Abortion occurred at 3 weeks of pregnancy.
32 years	Not provided	Patient was vaccinated during first trimester (1-12 weeks) on 23 Dec 2020 and suffered a spontaneous abortion on 06 Jan 2021.
39 years	Asthma / Eosinophilic oesophagitis	Patient received vaccination at gestation of 6 weeks and spontaneous abortion occurred 11 days post vaccination.
31 years	Not provided	Patient experienced spontaneous abortion 8 days after receiving 2nd vaccine at 6 weeks pregnant.
35 years	Asthma / Gastroesophageal reflux disease	Patient experienced missed abortion in the 7 <sup>th</sup> week of pregnancy on an unspecified date with outcome of unknown.
33 years	Pregnancy	The patient was unaware of her pregnancy at the time of vaccination, which occurred at gestational age of approximately 3 weeks. Spontaneous abortion occurred at gestational age of 6 weeks.
34 years	Pregnancy	Patient was 3 weeks pregnant at the time of the first vaccination, without knowing she was pregnant. She found out she was pregnant one week after the vaccination. She then had a spontaneous abortion in week 6 of pregnancy.
Unknown	Not provided	Patient received vaccine at an unspecified time during pregnancy. Spontaneous abortion, gestational age unknown.
34 years	Continuous positive airway pressure / Overweight / Sleep apnoea syndrome	Patient reported that she was unknowingly pregnant upon receiving COVID-19 vaccine dose 1. Spontaneous abortion occurred at 4 weeks of pregnancy.
Unknown	Not provided	Patient received vaccine during first trimester of pregnancy. Spontaneous abortion occurred at 5 weeks of gestation.
37 years	Not provided	Patient received vaccine during first trimester of pregnancy. Spontaneous abortion occurred at 6 weeks of pregnancy.
31 years	Not provided	Patient received vaccine during first trimester of pregnancy. Spontaneous abortion occurred at 5 weeks of gestation.
32 years	Not provided	Patient received her first vaccine dose at 3 weeks of pregnancy and experienced spontaneous abortion about 5-6 days before her second dose.

CONFIDENTIAL  
Page 4

FDA-CBER-2021-5683-0779748

BNT162b2  
Cumulative Review from Pharmacovigilance Database

- The remaining 215 cases reported exposure via lactation. In 174 of the 215 reports, there was no AE reported other than 'Exposure via breast milk/maternal exposure during breast feeding'. In the remaining 41 cases, AEs were reported in the infants following BNT162b2 exposure via lactation (see Table 2).

**Table 2. Number of Adverse Events Reported in Infants with 'Exposure via Lactation'**

Preferred Term	Number of Events
Pyrexia	9
Off label use	8
Product use issue	7
Infant irritability	5
Headache	5
Rash	5
Diarrhoea	3
Illness	3
Insomnia	3
Suppressed lactation	3
Breast milk discolouration	2
Infantile vomiting	2
Lethargy	2
Pain	2
Peripheral coldness	2
Urticaria	2
Vomiting	2
Abdominal discomfort	1
Agitation	1
Allergy to vaccine	1
Angioedema	1
Anxiety	1
Axillary pain	1
Breast pain	1
Breast swelling	1
Chills	1
Cough	1
Crying	1
Dysgeusia	1
Dysphonia	1
Erectation	1
Epistaxis	1
Eyelid ptosis	1
Facial paralysis	1
Fatigue	1
Increased appetite	1
Lymphadenopathy	1
Myalgia	1
Nausea	1
Paresis	1
Poor feeding infant	1
Poor quality sleep	1
Pruritis	1
Restlessness	1

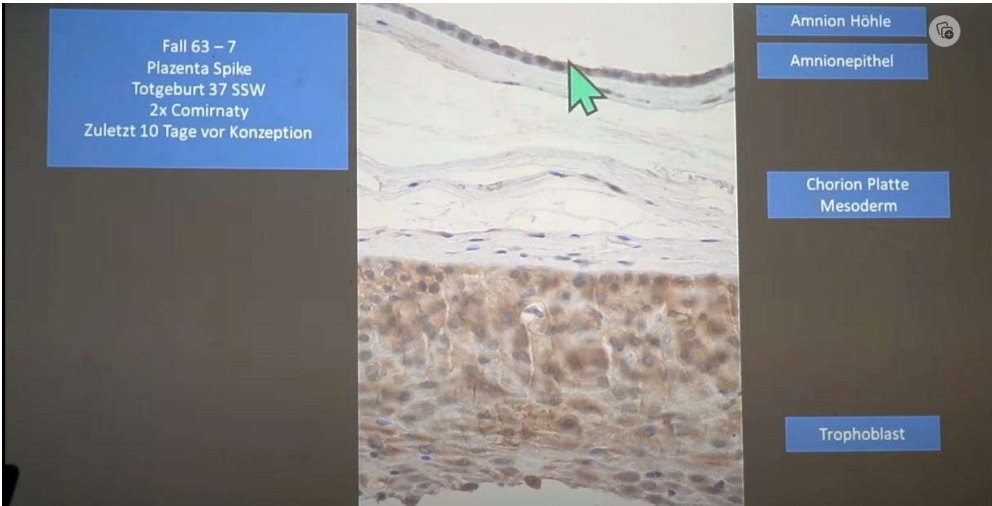
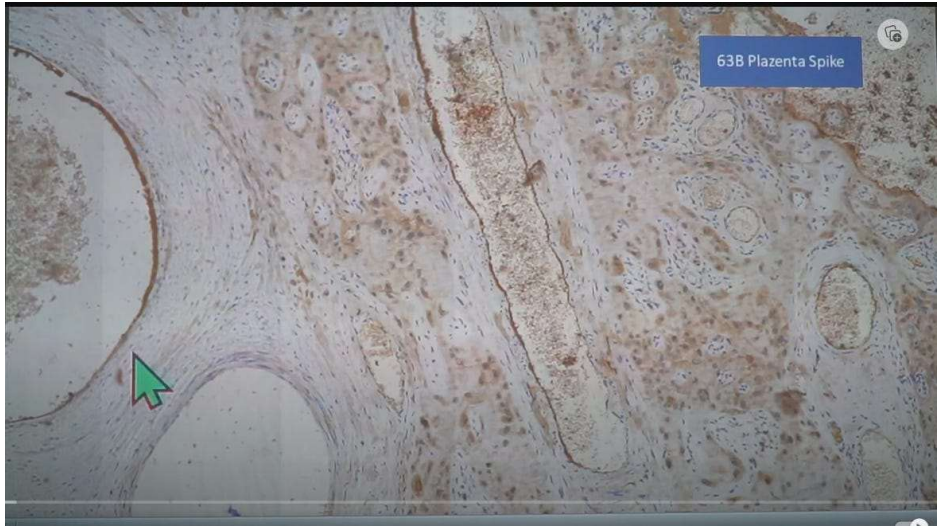
090177e196d38ee9\Approved\Approved On: 20-Apr-2021 16:11 (GMT)

CONFIDENTIAL  
Page 6

FDA-CBER-2021-5683-0779750

Zeilenbeschreibungen	Anzahl von gemeldete Nebenwirkung
<b>2021</b>	<b>17</b>
<b>Comirnaty</b>	<b>16</b>
FD7958	2
Bradykardie fetal	1
Fetale Herzerkrankung	1
SCPT7	1
Fetaler Tod	1
SCRW2	1
Hirnblutung fetal	1
unbekannt	12
Fetale Missbildung	2
Fetaler Herzstillstand	5
Fetaler Tod	5
<b>Spikevax</b>	<b>1</b>
unbekannt	1
Fetale Chromosomenanomalie	1
<b>2022</b>	<b>16</b>
<b>Comirnaty</b>	<b>16</b>
1F1022A	2
Fetaler Tod	2
1F1042A	1
Fetaler Tod	1
30025TB	1
Fetaler Tod	1
31043TB	1
Fetaler Tod	1
EX8679	1
Stoerung der fetalen Herzfrequenz	1
SCVW7	1
Fetaler Tod	1
unbekannt	9
Fetaler Tod	7
Hydrops fetalis	1
Tachykardie fetal	1
<b>2023</b>	<b>5</b>
<b>Comirnaty</b>	<b>5</b>
unbekannt	5
Fetale Fehlbildung	1
Fetale Herzfrequenzdezeleration anomal	1
Fetaler Tod	1
Hydrops fetalis	1
Persistierender fetaler Kreislauf	1
<b>Gesamtergebnis</b>	<b>38</b>

<https://drbine.substack.com/p/pei-nebenwirkungsdaten-mit-chargennummern>



<https://www.youtube.com/watch?v=2vrzH37ng2U>

Gibt es irgendwelche Grenzwerte?

Die WHO hat Moderna, BioNTech und CureVac vorgeladen, um Grenzwerte zu erstellen. Die Firmen haben sich geweigert Grenzwerte festzulegen, da

*„die Art der Verunreinigungen von Charge zu Charge stark variieren, insbesondere wenn sie in unterschiedlichen Größenordnungen und nach unterschiedlichen Verfahren hergestellt werden.“*

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36351479/>

*Es gibt **keine veröffentlichten behördlichen Leitlinien** zu den potenziellen Auswirkungen einer geringen Anzahl von VPs auf die Patientensicherheit. Daher ist die Sicherheitsbewertung von VPs in DPs eine Praxis der **Selbstregulierung und -bewertung in der pharmazeutischen Industrie.***

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38975062/>

# European Pharmacopoeia updates testing for particulate contamination in pharmaceutical preparations

20/02/2020

Strasbourg, France

At its 165th session in November 2019, the [European Pharmacopoeia Commission](#) adopted two general chapters related to testing for particulate contamination in pharmaceutical preparations.

The revisions to **general chapter 2.9.19. Particulate contamination: sub-visible particles** supplement the [Pharmacopoeial Discussion Group \(PDG\)](#) harmonised text with alternative local requirements applicable to biological parenteral preparations. Such preparations are provided in low volumes and the local requirements – marked in the text with white diamonds – allow testing of these and other preparations to be performed using volumes smaller than 5 mL where suitable instrumentation is available. The PDG remains committed to further revising the chapter in order to integrate these changes into the harmonised text.

The **new, non-mandatory general chapter 5.17.2. Recommendations on testing of particulate contamination: visible particles** provides information on visual inspection and control of visible particles in liquid preparations for which testing according to the general chapter 2.9.20. *Particulate contamination: visible particles* applies. The text highlights the different sources of foreign particle contamination of liquid preparations and the fact that every effort should be made to avoid their presence. Consideration is given to the different inspection stages during



<https://www.edqm.eu/en/w/european-pharmacopoeia-updates-testing-for-particulate-contamination-in-pharmaceutical-preparations>

# Die PEI Nebenwirkungsdatenbank

<https://drbine.substack.com/p/pei-nebenwirkungsdaten-mit-chargennummern>

## Results

Preliminary data were collected from June 2006 through October 2009 on 715,000 patients, and 1.4 million doses (of 45 different vaccines) were given to 376,452 individuals. Of these doses, 35,570 possible reactions (2.6 percent of vaccinations) were identified. This is an average of 890 possible events, an average of 1.3 events per clinician, per month. These data were presented at the 2009 AMIA conference.

In addition, ESP:VAERS investigators participated on a panel to explore the perspective of clinicians, electronic health record (EHR) vendors, the pharmaceutical industry, and the FDA towards systems that use proactive, automated adverse event reporting.

Adverse events from drugs and vaccines are common, but underreported. Although 25% of ambulatory patients experience an adverse drug event, less than 0.3% of all adverse drug events and 1-13% of serious events are reported to the Food and Drug Administration (FDA). Likewise, fewer than 1% of vaccine adverse events are reported. Low reporting rates preclude or slow the identification of “problem” drugs and vaccines that endanger public health. New surveillance methods for drug and vaccine adverse effects are needed. Barriers to reporting include a lack of clinician awareness, uncertainty about when and what to report, as well as the burdens of reporting: reporting is not part of clinicians’ usual workflow, takes time, and is duplicative. Proactive, spontaneous, automated adverse event reporting imbedded within EHRs and other information systems has the potential to speed the identification of problems with new drugs and more careful quantification of the risks of older drugs.

Unfortunately, there was never an opportunity to perform system performance assessments because the necessary CDC contacts were no longer available and the CDC consultants responsible for receiving data were no longer responsive to our multiple requests to proceed with testing and evaluation.

„Unerwünschte Ereignisse bei Arzneimitteln und Impfstoffen sind häufig, werden aber nicht ausreichend gemeldet. Obwohl 25 % der ambulanten Patienten ein unerwünschtes Arzneimittelereignis erleben, werden weniger als 0,3 % aller unerwünschten Arzneimittelereignisse und 1-13 % der schwerwiegenden Ereignisse der Food and Drug Administration (FDA) gemeldet. Ebenso werden weniger als 1 % der unerwünschten Wirkungen von Impfstoffen gemeldet.“

<https://digital.ahrq.gov/sites/default/files/docs/publication/r18hs017045-lazarus-final-report-2011.pdf>



Zeilenbeschriftungen	Anzahl von gemeldete Nebenwirkung
<b>Comirnaty</b>	<b>1065</b>
Herztod	24
Hirntod	9
Ploetzlicher Herztod	50
Ploetzlicher Tod	152
Tod	830
<b>Vaxzevria</b>	<b>135</b>
Herztod	5
Hirntod	4
Ploetzlicher Herztod	7
Ploetzlicher Tod	18
Tod	101
<b>Spikevax</b>	<b>112</b>
Herztod	3
Hirntod	1
Ploetzlicher Herztod	8
Ploetzlicher Tod	19
Tod	81
<b>Corona Impfstoff</b>	<b>84</b>
Herztod	1
Ploetzlicher Herztod	1
Ploetzlicher Tod	16
Tod	66
<b>Jcovden</b>	<b>34</b>
Herztod	1
Hirntod	1
Ploetzlicher Herztod	3
Ploetzlicher Tod	3
Tod	26
<b>Comirnaty Original/Omicron BA4-5</b>	<b>8</b>
Hirntod	1
Ploetzlicher Herztod	1
Ploetzlicher Tod	1
Tod	5
<b>Comirnaty/Omicron XBB1-5</b>	<b>6</b>
Ploetzlicher Tod	2
Tod	4
<b>Comirnaty Original/Omicron BA1</b>	<b>2</b>
Ploetzlicher Tod	2
<b>Gesamtergebnis</b>	<b>1446</b>

Zeilenbeschriftungen	Anzahl von gemeldete Nebenwirkung
<b>0 - 23 Monate</b>	<b>1</b>
<b>Comirnaty</b>	<b>1</b>
Pericarditis constrictiva	1
<b>7 - 17 Jahre</b>	<b>281</b>
<b>Comirnaty</b>	<b>273</b>
Herzbeschwerden	4
Herzerkrankung	2
Herzfrequenz erhoert	13
Herzfrequenz erniedrigt	1
Herzfrequenz unregelmässig	1
Herzgeräusch	1
Herzinsuffizienz	5
Herzklappenerkrankung	1
Herzstillstand	1
Kongenitale Herzerkrankung	1
Myokardiale Ischaemie	1
Myokardinfarkt	1
Myokarditis	240
Myokardnekrose	1
<b>Corona Impfstoff</b>	<b>3</b>
Herzerkrankung	1
Myokardinfarkt	1
Myokarditis	1
<b>Spikevax</b>	<b>5</b>
Myokarditis	5
<b>Gesamtergebnis</b>	<b>282</b>

# Juristische Situation

<https://drbine.substack.com/p/die-bundesregierung-setzt-heimlich>

Um die schnelle Implementierung der sogenannten Covid-19-Impfstoffe zu ermöglichen wurde eine neue Verordnung mit dem Namen "**Medizinischer Bedarf Versorgungssicherungsstellungsverordnung** (MedBVSV) erlassen und damit viele bisher gängige und bewährte Paragraphen außer Kraft gesetzt.

**MedBVSV** ist noch auf die **Geltungsdauer** hinzuweisen. **Sie trat am 26.05.2020 in Kraft und mit Aufhebung der Feststellung der epidemischen Lage von nationaler Tragweite am 24.11.2021 außer Kraft**

§3 Abs. 1 und § 4 der MedBVSV beziehen sich auf die Covid-19-Impfstoffe und begraben damit folgende Gesetze und Verordnungen des Arzneimittelgesetzes, des **Transfusionsgesetzes** und der **Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung** (AMWHV).

**§ 3 Abs. 1 der MedBVSV** setzt nun also folgende Verordnungen und Gesetze außer Kraft, angefangen beim Arzneimittelgesetz:

**§ 8 Abs. 3 AMG** (Verbot des Inverkehrbringens abgelaufener Arzneimittel). Abgelaufene Covid-19-Impfstoffe dürfen aber nach wie vor verabreicht werden und sind auch im Verkehr.

**§ 10 AMG** (Kennzeichnungspflicht für Arzneimittel)  
Covid-19-Impfstoffe müssen nicht gekennzeichnet werden.

**§ 11 AMG** (Packungsbeilage)  
Covid-19-Impfstoffe benötigen keine Packungsbeilage

**§ 11a AMG** (Fachinformation)  
Covid-19-Impfstoffe benötigen auch keine Fachinformation

**§ 21 AMG** (Zulassungspflicht)

Covid-19-Impfstoffe können problemlos auch ohne jegliche Zulassung in den Verkehr gebracht werden.

**§ 32 AMG (Staatliche Chargenprüfung)**

Covid-19-Impfstoffe dürfen auch ohne eine staatliche Chargenprüfung in den Verkehr gebracht werden.

**§ 43 AMG (Apothekenpflicht)**

Covid-19-Impfstoffe dürfen unter Umgehung der Apotheken in den Verkehr gebracht werden.

**§ 47 AMG (Vertriebswege)**

Covid-19-Impfstoffe dürfen unter kompletter Umgehung der gängigen Vertriebswege wie Großhandel, Apotheke, Arzt, Patient in den regulären Verkehr gebracht werden.

**§ 72 Abs.1 und 4 AMG (Einfuhrerlaubnis)**

Covid-19-Impfstoffe dürfen ohne eine Einfuhrerlaubnis nach Deutschland importiert werden.

**§ 72a Abs. 1 AMG (Zertifikate für die Einfuhr)**

Covid-19-Impfstoffe dürfen auch ohne Einfuhrzertifikate nach Deutschland gebracht werden.

**§ 72b Abs. 1 und 2 AMG (Einfuhrerlaubnis für Gewebe)**

Gewebe, die der Behandlung oder Vorbeugung von Covid-19 dienen, dürfen ohne Erlaubnis nach Deutschland eingeführt werden.

**§ 72c Abs. 1 AMG (Einmalige Einfuhr von Gewebe)**

Die einmalige Einfuhr von Gewebe, die der Behandlung oder Vorbeugung von Covid-19 dienen, dürfen ohne jegliche Erlaubnis nach Deutschland eingeführt werden.

### **§ 73a AMG** (Ausfuhr)

Und auch die Ausfuhr von Covid-19-Impfstoffen aus Deutschland bedarf keiner Genehmigung.

### **§ 78 AMG** (Preise)

Preise für Covid-19-Impfstoffe können frei bestimmt werden. (Monopol- und Patentgefahr)

### **§ 84 AMG** (Gefährdungshaftung)

Ärzte und Apotheker haften für die Verabreichung und Folgen der Covid-19-Impfstoffe nicht.

### **§ 94 AMG** (Deckungsvorsorge)

Hersteller haften für das Inverkehrbringen ihrer Covid-19-Impfstoffe nicht. (was ja bereits bekannt war)

Punkte der Arzneimittelhandelsverordnung (AM-HandelsV) werden folgende umgangen:

### **§ 4a Absatz 1 AM-HandelsV** (Abgabe nur durch berechtigte Betriebe)

Covid-19-Impfstoffe dürfen an jeden ausgeliefert und abgegeben werden.

### **§ 6 Absatz 1 AM-HandelsV** (Auslieferung nur an Betriebe mit Erlaubnis)

Auch hier: Covid-19-Impfstoffe dürfen an jeden ausgeliefert werden. Eine Erlaubnis ist nicht erforderlich.

**§ 4 der MedBVS** hebt folgende Gesetze und Verordnungen aus. Fangen wir an beim Arzneimittelgesetz (AMG):

### **§ 13 AMG** (Herstellungserlaubnis)

Covid-19-Impfstoffe können mit Zustimmung der jeweiligen Behörde auch ohne eine Herstellungserlaubnis produziert werden.

### **§ 15 AMG** (Sachkenntnis)

Covid-19-Impfstoffe können mit Zustimmung der jeweiligen Behörde auch ohne Sachkenntnis hergestellt werden. Das bedeutet, dass jeder die Präparate herstellen kann.

### **§ 19 AMG** (Verantwortungsbereiche)

Covid-19-Impfstoffe können mit Zustimmung der Behörde auch ohne eine sachkundige Person hergestellt werden. (deckt sich eigentlich fast mit § 15 AMG)

Sehen wir uns an, was die neue Regelung unter § 4 MedBVS der Bundesregierung mit der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) macht. Folgendes wird außer Kraft gesetzt:

### **§ 3 AMWHV** (Qualitätsmanagementsystem, Gute Herstellungspraxis und gute fachliche Praxis)

Covid-19-Impfstoffe können mit Zustimmung der jeweiligen Behörde auch entgegen QMS, GMP und GfP hergestellt werden.

### **§ 4 AMWHV** (Personal)

Covid-19-Impfstoffe können mit Zustimmung der jeweiligen Behörde auch ohne ausreichendes sachkundiges und qualifiziertes Personal hergestellt werden. (sehr vertrauenerweckend)

### **§ 11 AMWHV** (Selbstinspektion und Lieferantenqualifizierung)

Covid-19-Impfstoffe können mit Zustimmung der jeweiligen Behörde auch ohne regelmäßige Selbstinspektionen und ohne eine Qualifizierung der Lieferanten für Rohstoffe, Verpackungsmaterial etc. produziert werden.

### **§ 15 AMWHV** (Kennzeichnung)

Covid-19-Impfstoffe können mit Zustimmung der jeweiligen Behörde auch ohne eine Kennzeichnung produziert werden.

### **§ 16 AMWHV** (Freigabe)

Covid-19-Impfstoffe können mit der Zustimmung der jeweiligen Behörde auch ohne eine qualitative Überprüfung und ohne Freigabe in den Verkehr gebracht werden.

### § 17 AMWHV (Inverkehrbringen und Einfuhr)

Covid-19-Impfstoffe können mit der Zustimmung der jeweiligen Behörde auch ohne die Freigabe in den Verkehr gebracht und aus dem Ausland eingeführt werden.

### § 22 - 26 AMWHV (Herstellung, Prüfung, Kennzeichnung, Freigabe und Inverkehrbringen, Inverkehrbringen und Einfuhr)

Für Covid-19-Impfstoffe entfallen mit der Zustimmung der jeweiligen Behörde alle genannten Vorschriften.

§ 5 der MedBVS regelt das **Transfusionsgesetz (TFG)**. Hier wurden folgende Bestimmungen über den Haufen geworfen:

### § 4 und § 7 TFG (Anforderung an die Spendeneinrichtung /Anforderungen zur Entnahme der Spende)

Personen, die mit einem Covid-19-Impfstoff geimpft wurden, dürfen Blut spenden. (Trotz der ungewissen Datenlage wo denn die mRNA der Präparate im Körper verbleibt und was sie dort anrichtet)

### § 5 Absatz 1 Satz 2 TFG (Auswahl der spendenden Personen)

Personen, die mit einem Covid-19-Impfstoff geimpft wurden, dürfen Blut spenden.

Außerdem werden diejenigen, die mit einem sogenannten Covid-19-Impfstoff geimpft wurden in Einzelfällen dazu aufgefordert, eine **Blutspende zu Forschungszwecken** abzugeben.

Man kann also festhalten, dass durch die von der Bundesregierung verordnete MedBVS viele Punkte **langjähriger und gängiger medizinischer Standards in Bezug auf Arzneimittel abgeschafft** wurden, wenn es um Covid-19-Impfungen geht. Wozu diese Vorgehensweise dienen soll, sollte schnellstmöglich geklärt werden, denn Vertrauen schaffen diese neuen Standards eher weniger als mehr.

## **Kurzfassung für nicht Juristen:**

- Sie haben mit diesem Gesetz einfach mal u.a. weite Teile des Arzneimittelgesetzes und der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung ausgehebelt. z.B.:
- Covid-19-Impfstoffe können mit Zustimmung der jeweiligen Behörde auch entgegen QMS, GMP und GfP hergestellt werden
- Covid-19-Impfstoffe können mit Zustimmung der jeweiligen Behörde auch ohne regelmäßige Selbstinspektionen und ohne eine Qualifizierung der Lieferanten für Rohstoffe, Verpackungsmaterial etc. produziert werden.
- Covid-19-Impfstoffe können mit der Zustimmung der jeweiligen Behörde auch ohne eine qualitative Überprüfung und ohne Freigabe in den Verkehr gebracht werden
- Covid-19-Impfstoffe benötigen keine Packungsbeilage
- Covid-19-Impfstoffe müssen nicht gekennzeichnet werden
- Covid-19-Impfstoffe können problemlos auch ohne jegliche Zulassung in den Verkehr gebracht werden
- Covid-19-Impfstoffe dürfen auch ohne eine staatliche Chargenprüfung in den Verkehr gebracht werden
- Hersteller haften für das Inverkehrbringen ihrer Covid-19-Impfstoffe nicht
- Covid-19-Impfstoffe können mit Zustimmung der jeweiligen Behörde auch ohne eine Herstellungserlaubnis produziert werden
- Covid-19-Impfstoffe können mit Zustimmung der jeweiligen Behörde auch ohne Sachkenntnis hergestellt werden. Das bedeutet, dass jeder die Präparate herstellen kann
- Covid-19-Impfstoffe können mit Zustimmung der Behörde auch ohne eine sachkundige Person hergestellt werden

DR. SABINE C. STEBEL

**BEST  
SELLER**

# EINMAL MIT PROFIS ARBEITEN



ODER  
UGURS  
GESTÄNDNIS

LEKTÜREHILFE ZU PROJEKT "LIGHTSPEED"