



UNIVERSITÄT
LEIPZIG

Fakultät für Chemie und Mineralogie
Institut für Analytische Chemie
Prof. Dr. Jörg Matysik, Direktor
E-mail: joerg.matysik@uni-leipzig.de
Linnéstraße 3, 04103 Leipzig

An das
Paul-Ehrlich-Institut
Herrn Präsident Prof. Stefan Vieths
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen

Ihre Zeichen, Ihre Nachricht vom

Meine Zeichen, meine Nachricht vom

Telefon (0341)
97 36112

Telefax (0341)
97 36115

Leipzig,
26. Nov. 2025

Betreff: Anfrage zur stereochemischen Bewertung des ionisierbaren Lipids ALC-0315 im Rahmen der Zulassung von Comirnaty

Bezug: Veröffentlichung in JACS *“The Overlooked Stereoisomers of the Ionizable Lipid ALC315”*

Sehr geehrter Herr Präsident, sehr geehrter Herr Vieths,
sehr geehrte Damen und Herren,

wir hatten Sie bereits am 4. September 2025 zum Thema problematische Stereochemie von ALC-0315 angeschrieben, aber leider bisher keine Antwort von Ihnen erhalten. Da wir uns nicht vorstellen können, dass das Paul-Ehrlich-Institut die Arzneimittelsicherheit und damit seine Kernaufgabe in derart eklatanter Weise vernachlässigt, erlauben wir uns, Sie ein zweites Mal auf die angesprochene Problematik hinzuweisen und mit Zusatzfragen erneut um zeitnahe Antwort zu bitten:

Seit dem Contergan-Skandal ist allen Entwicklungsbetrieben und regulatorischen Institutionen bewusst, welche entscheidende Bedeutung die Stereochemie für die Sicherheit von Arzneimitteln besitzt. Chirale Hilfs- und Wirkstoffe können in biologischen Systemen, die grundsätzlich eine chirale Umgebung darstellen, sehr unterschiedliche pharmakologische und toxikologische Eigenschaften aufweisen. Dies ist regulatorisch seit Jahrzehnten anerkannt und fest etabliert.

Vor diesem Hintergrund möchten wir eine fachliche Anfrage an Sie richten, die die stereochemische Bewertung des ionisierbaren Lipids ALC-0315 betrifft, das in der Lipidnanopartikel-Formulierung von *Comirnaty* (BNT162b2) eingesetzt wird.

ALC-0315 besitzt zwei stereogene Zentren und liegt aufgrund seiner Molekülsymmetrie als ein Gemisch aus drei verschiedenen Stereoisomeren vor, in zwei enantiomeren Formen sowie

einer meso-Form. Diese stellen chemisch unterschiedliche Verbindungen dar und können folglich auch verschiedene biologische Wirkungen entfalten.

Eine kürzlich erschienene Publikation einer deutsch-japanischen Forschergruppe um den Nobelpreisträger Benjamin List (*"The Overlooked Stereoisomers of the Ionizable Lipid ALC315"*, *JACS* 2025, 147, 28595) hat erstmals die drei Stereoisomere synthetisiert, isoliert und getrennt untersucht. Die Studie dokumentiert deutliche Unterschiede in der Zelltoxizität der Isomere. Insbesondere zwei der drei Formen zeigten eine signifikant erhöhte Zytotoxizität, während das (*S,S*)-Isomer als klar verträglichste Variante identifiziert wurde. Die Autoren empfehlen ausdrücklich, künftig ausschließlich das (*S,S*)-ALC315 für therapeutische Anwendungen zu verwenden.

Diese neuen Erkenntnisse werfen wichtige Fragen bezüglich der ursprünglichen und aktuellen Bewertung von ALC-0315 in modRNA/LNP-Präparaten auf, insbesondere bei einem so neuartigen Hilfsstoff.

Daher bitten wir Sie um Beantwortung der folgenden Punkte:

1. Wurde im Rahmen der Zulassung die stereochemische Zusammensetzung von ALC-0315 bewertet?

Gibt es hierzu Daten oder Spezifikationen in den CMC-Unterlagen?

Falls ja: Welche analytischen Methoden und Grenzwerte wurden angesetzt?

2. Falls eine stereochemische Bewertung nicht vorgenommen wurde:

Wie erklärt sich aus Sicht des PEI die Vernachlässigung dieses grundlegenden Aspekts der Arzneimittelsicherheit, insbesondere im Lichte der langjährigen regulatorischen Bedeutung der Stereochemie?

3. Verwendet der Hersteller von Comirnaty ein unselektiertes Stereoisomerengemisch von ALC-0315?

Oder existieren interne Daten, die auf eine bevorzugte Bildung bestimmter Isomere im Herstellungsprozess hinweisen?

4. Wurden Untersuchungen durchgeführt, ob sich die Stereoisomere bei der Bildung der Lipidnanopartikel unterschiedlich einlagern oder clustern?

Die Publikation legt nahe, dass stereochemische Entmischungen möglich sind, was für Eigenschaften und Sicherheit der LNP relevant sein könnte.

5. Da die mRNA selbst ein hochgradig chirales Molekül ist:

Wurde geprüft, ob zwischen der modifizierten mRNA und ALC-0315 stereoselektive Wechselwirkungen auftreten können?

Können Unterschiede in der stereochemischen Zusammensetzung der ALC-0315-Chargen theoretisch zu unterschiedlichen Wirk- oder Nebenwirkungsprofilen führen?

6. Plant das PEI vor dem Hintergrund der neuen JACS-Publikation eine Neubewertung der toxikologischen Daten oder eine Nachforderung weiterer Unterlagen?

7. Wird das PEI eine öffentliche Stellungnahme zu den neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen abgeben?

Da im Zusammenhang mit Comirnaty eine Vielzahl unterschiedlichster Nebenwirkungen berichtet wurde und ALC-0315 ein zentraler Bestandteil der LNP-Formulierung darstellt, erscheint eine Bewertung der nun bekannten stereochemischen Aspekte aus unserer Sicht von besonderer Dringlichkeit.

Wir danken Ihnen sehr für Ihre Aufmerksamkeit und bitten um eine zeitnahe Rückmeldung.

Mit freundlichen Grüßen
Im Namen der Unterzeichner

Unterzeichner:

Prof. Dr. Jörg Matysik, Analytische Chemie, Universität Leipzig (Kontakt);

Prof. Dr. Gerald Dyker, Organische Chemie, Ruhr-Universität Bochum;

Prof. Dr. Andreas Schnepf, Anorganische Chemie, Universität Tübingen;

Prof. Dr. Tobias Unruh, Physik, FAU Erlangen-Nürnberg;

Prof. Dr. Martin Winkler, Materials and Process Engineering, Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften