

Вакцины против COVID-19 и адъюванты, улучшающие свойства вакцин: адъювант для профилактических вакцин компании SEPPIC



Лилия Харисовна Каримова,
к. х. н., директор по развитию
бизнеса ООО «Эр Ликид»
(бизнес-направление
фармацевтика и нутрицевтика SEPPIC)



Вирус SARS-CoV-2, вызвавший пандемию, назван COVID-19. Тем не менее основные проблемы пришлось не только на 2019, но и на 2020-й и последующие годы. Вот уже тре-

тий год пандемия не утихает, люди заражаются и болеют, а ученые всего мира продолжают поиски решений для лечения и эффективной защиты человечества от SARS-CoV-2.

Вирус COVID-19 коварен и изменчив. После его многочисленных мутаций остается все меньше надежды получить, так сказать, в пользование менее агрессивную и более стабильную версию, с которой человечество могло бы сосуществовать. Пассивно ждать, когда вирус адаптируется, стабилизируется и умерит свои «аппетиты», то есть рисковать здоровьем и жизнью людей, ученые не намерены. Исследователи вируса SARS-CoV-2 склоняются к тому, что основным и важнейшим условием борьбы с пандемией COVID-19 является массовая вакцинация и дальнейшая ревакцинация при необходимости.

Специалисты из разных стран мира на основании накопленных знаний и имеющихся результатов и методов исследований разрабатывают тот тип вакцины, который они считают наиболее действенным для создания эффективной защиты людей от вируса

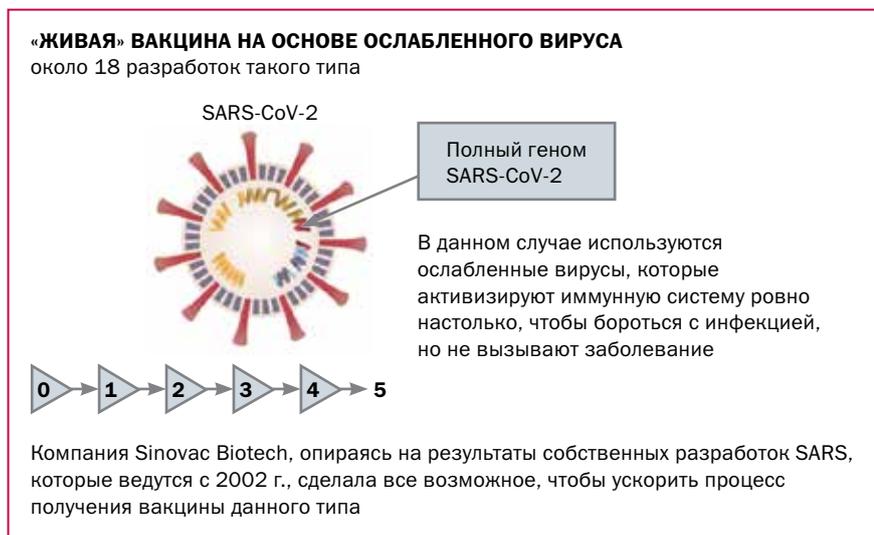


Рис. 1. «Живая» вакцина на основе ослабленного вируса

SARS-CoV-2 (рис. 1). В настоящий момент среди вакцин-кандидатов против COVID-19, зарегистрированных в списке ВОЗ, можно найти практически все известные на сегодня типы.

Коротко напомним, что представляет собой каждый из названных типов и чем они отличаются друг от друга.

Различают три основных подхода к разработке вакцин в зависимости от того, что используют для иммунизации:

- **цельные микроорганизмы** (вирусы или бактерии);
- **генетический материал**, содержащий код для синтеза конкретных белков, а не цельный вирус;
- **фрагменты** микроорганизма, вызывающие иммунный ответ.

Вакцины на основе цельных микроорганизмов (в нашем случае вирусов COVID-19), в свою очередь, делятся на «живые» аттенуированные, инактивированные и вирусные векторные вакцины.

В состав «живых» вакцин на основе цельного аттенуированного вируса (рис. 2) входит очень ослабленный, но живой полногеномный вирус SARS-CoV-2 (рис. 1).

Преимущество вакцины на основе ослабленного, но живого вируса состоит в том, что она вызывает наиболее сильный и стойкий иммунитет. Однако есть и негативные стороны: любой вирус, в том числе SARS-CoV-2, может мутировать или вновь окрепнуть до такой степени, что вызовет заболевание и при патологическом его течении обусловит неблагоприятные последствия для ослабленного провакцинированного организма. Поэтому все «живые» вакцины на основе ослабленных вирусов проходят самое тщательное и длительное исследование перед массовым использованием.

Широкое применение в борьбе с вирусом SARS-CoV-2 получили векторные вакцины. Это также вакцины на основе живых вирусов, однако здесь есть небольшой, но очень важный нюанс –

они созданы на основе хорошо изученных и безобидных для человека вирусов («векторов» или вспомогательных транспортных вирусов) со встроенными в них фрагментами генома «злого» вируса (рис. 2).

Например, в случае с векторной вакциной в состав оболочки достаточно «безобидного» аденовируса («вектора») путем генетических модификаций встраивается небольшой ген – участок генома SARS-CoV-2. При введении в организм такой векторной вакцины генетически модифицированные вспомогательные вирусы провоцируют такой же сильный иммунный ответ на белки-антигены SARS-CoV-2, как в случае «живой» полногеномной вирусной вакцины.

Преимущество векторных вакцин, по замыслу разработчиков, заключается в той же высокой эффективности, что и у вакцин на основе живых ослабленных вирусов. Однако, при этом результаты вакцинации векторными вакцинами более предсказуемы благодаря достаточной изученности «вектора»-носителя.

Недостатком применения векторных вакцин является вероят-

ность развития побочных эффектов, связанная с относительно высокой иммуногенностью самого вектора. Векторные вакцины начали разрабатывать и изучать сравнительно недавно, поэтому к их массовому применению следует подходить с большой осторожностью и осмотрительностью.

Наконец, третьим типом вакцин на основе цельных вирусов являются инактивированные вакцины. В них так же, как и в вакцинах на основе ослабленного вируса, используется цельный геном SARS-Cov-2, но в инактивированных вакцинах вирус полностью инактивирован либо высокой температурой, либо применением дезинфицирующих составов, либо определенным видом излучения, которому его подвергли, чтобы полностью лишить жизнеспособности. Инактивированный вирус никогда не сможет инфицировать клетку, но по структуре остается полным аналогом живого вируса и поэтому вызывает в организме иммунный ответ. Недостатком вакцин на основе инактивированных вирусов является то, что в чистом виде они индуцируют существенно более низкий иммунный ответ, не-

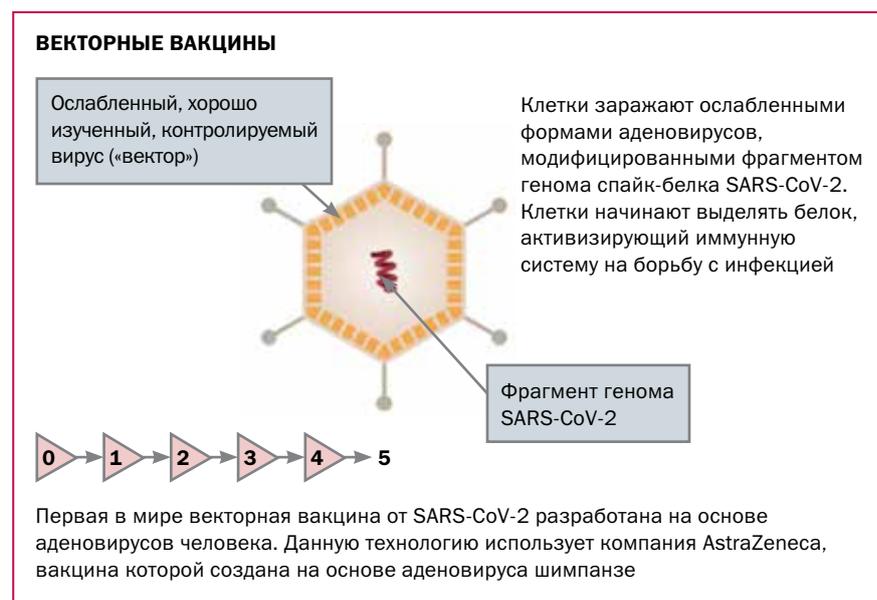


Рис. 2. Векторные вакцины

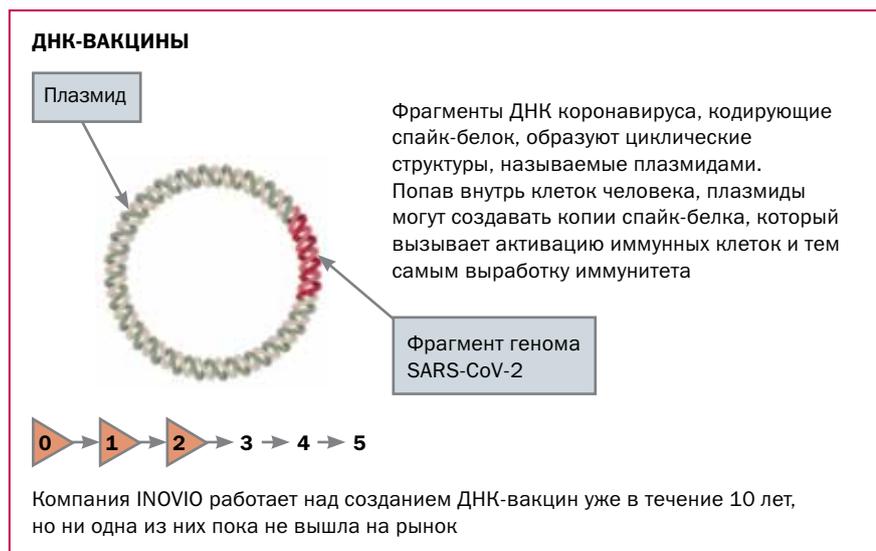


Рис. 3. ДНК-вакцины

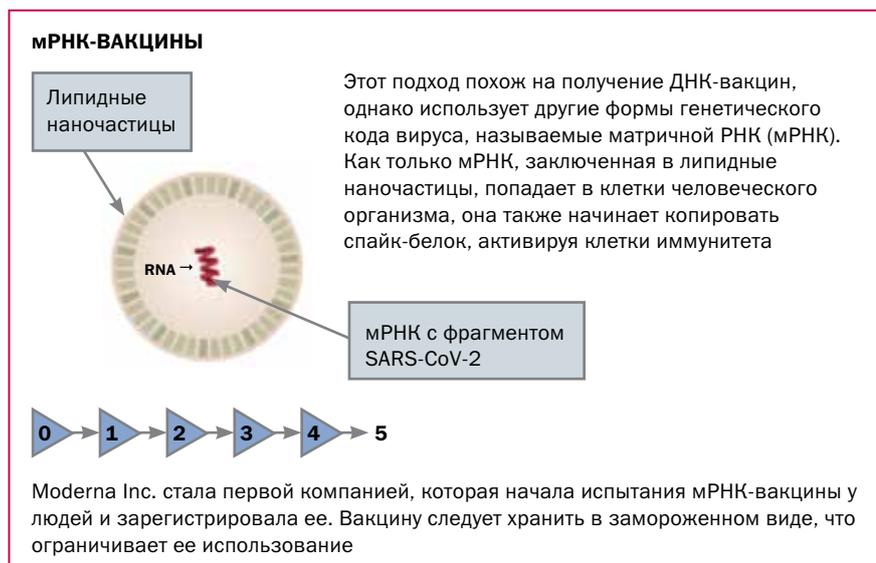


Рис. 4. мРНК-вакцины

вируют для клонирования ДНК. Последней стадией производства вакцины является выделение и очищение нужных плазмидов и создание на их основе ДНК-вакцины (рис. 3).

По замыслу разработчиков, ДНК-вакцины не могут вызвать заражение SARS-CoV-2, однако иммунитет, который они обуславливают, должен быть таким же сильным, как в случае «живых» вакцин. Тем не менее влияние ДНК-вакцин на живые организмы изучено еще в меньшей степени, чем влияние векторных, поэтому вряд ли в ближайшее время ДНК-вакцины будут разрешены для массового применения у людей.

В настоящее время в мире широко используют вакцины против COVID-19, созданные на основе матричной РНК. Это вакцины, которые содержат вирусную молекулу – матричную РНК (сокращенно мРНК). Как и в ДНК-вакцинах, вирусная молекула является неким шаблоном, с которого организм напрямую «считывает» формулу вирусного белка. Однако, в отличие от ДНК-вакцин, в этом случае мРНК не встраивается в клеточный геном. Липидные наночастицы с мРНК вводятся во время вакцинации в организм, проникают через мембрану клетки-мишени внутрь нее и становятся шаблоном для синтеза вирусных белков-антигенов. Собственные клетки организма начинают синтезировать вирусные белки, но без встроенного в клетку генома (рис. 4).

После применения мРНК-вакцины создается двойной иммунный ответ: с одной стороны, иммунный ответ вызывают сами белки-антигены, а с другой – сами липидные частицы с мРНК могут стимулировать иммунный ответ, так как «похожи на вирус», поэтому и воспринимаются организмом соответственно. Разработчики предполагают, что при введении мРНК-вакцин в организме быстро возникнет сильный и стойкий им-

тели живые, пусть даже и ослабленные вирусы. В связи с этим в составе инактивированных вакцин необходимо использовать адъюванты – вещества, которые значительно усиливают иммунный ответ, делая эти вакцины схожими по эффективности с «живыми» вакцинами.

К вакцинам на основе генетического материала относятся ДНК- и РНК-вакцины.

Для получения ДНК-вакцины из геномного материала вируса извлекаются части, кодирующие элементы оболочки. Затем с помощью обратной транскрипции восстанавливается последовательность нуклеотидов и встраивается в плазмиду – небольшую стабильную кольцевую молекулу ДНК, способную к автономной репликации. Эта плазмида вводится в бактерию, после чего их культи-

мунитет благодаря их «двойному действию». К тому же относительно небольшую молекулу мРНК можно довольно быстро воссоздать, а сама разработка необходимого антигена обходится относительно недорого, что делает указанную вакцину доступной для широких масс населения. Тем не менее иммунологи очень осторожно относятся к мРНК-вакцинам, так как из-за малого периода их изучения никто не знает наверняка, как мРНК будет вести себя в живом, особенно в репродуктивном, организме, и каким образом вакцинация отразится на следующих поколениях.

И наконец, мы подошли к третьему типу вакцин – на основе **фрагментов** вируса, не содержащих ни генома вируса, ни самого вируса, ни его генетического материала, однако также вызывающих иммунный ответ. В настоящее время они являются одним из самых безопасных типов «живых» вакцин, так как не содержат в своем составе ни ДНК, ни РНК вируса (рис. 5).

Такая вакцина абсолютно безопасна, в ней невозможны мутации вируса, вызвать у человека заболевание COVID-19 такая вакцина не может в принципе.

Недостатком белковых вакцин является довольно длительный и сложный процесс разработки, а

также то, что в виде одной только антигенной составляющей субъединичные вакцины обычно не вызывают сильный иммунный ответ и являются недостаточно эффективными. В связи с этим при разработке данных вакцин очень важно: а) усилить иммунный ответ, вводя в состав вакцины соединения, повышающие ее эффективность (такие соединения называют **адьювантами**); б) увеличить количество разрабатываемой вакцины – опять-таки за счет добавления к синтезированному вирусному белку или его фрагментам того же адьюванта, увеличивая таким образом количество вакцины в разы. На данный момент субъединичные вакцины, усиленные адьювантами, остаются одними из самых безопасных и действенных в мире.

Согласно вышесказанному наиболее безопасными для человека с учетом требуемой регулярной ревакцинации являются либо субъединичные белковые, либо инактивированные вакцины. Чтобы при этой относительной безопасности сделать их достаточно эффективными для выработки защитного иммунитета и создать степень защиты, сравнимую с эффективностью «живых» ослабленных, векторных или генетических вакцин, необходимо применение современных адьювантов. Что же

такое **адьюванты** и какова их роль в вакцинах?

Адьювант (от лат. *adjuvans* – «помогающий, поддерживающий») – это соединение или комплекс веществ, используемых для усиления иммунного ответа при введении одновременно с антигеном.

Адьюванты на протяжении десятилетий применяют для повышения иммунного ответа на вакцинные антигены. Включение адьювантов в состав вакцин направлено на усиление, ускорение и продление специфического иммунного ответа вакцинного антигена до желаемого уровня. Адьюванты играют ключевую роль в создании эффективного и длительного иммунитета.

Использование адьювантов позволяет:

- Усилить краткосрочный иммунный ответ.
- Увеличить продолжительность иммунитета, то есть сократить частоту требуемых бустерных иммунизаций.
- Направить иммунный ответ (гуморальный или клеточный иммунитет).
- Уменьшить антигенную нагрузку при сохранении эффективности вакцины.
- Улучшить иммунный ответ у ослабленных или иммунокомпрометированных вакцинируемых лиц.
- Снизить себестоимость вакцины.
- Повысить стабильность вакцины.

Некоторые адьюванты можно использовать с целью оптимизации желаемого иммунного ответа, например, в отношении классов иммуноглобулинов и индукции ответа цитотоксических или хелперных Т-лимфоцитов. Кроме того, определенные адьюванты можно использовать для стимуляции выработки антител слизистыми оболочками.

Интерес к адьювантам вакцин резко возрос в 2000-е годы. Ведущие производители вакцин – фар-

СУБЪЕДИНИЧНЫЕ ВАКЦИНЫ
на основе частиц спайк-белка, его фрагментов, вирусоподобных частиц

Эти вакцины содержат части вируса либо вирусоподобных частиц, которые могут стимулировать иммунную систему, но в них нет ни ДНК, ни РНК вируса. В случае SARS-CoV-2 в качестве указанных безвредных частиц выступают фрагменты белка шипа вируса (Spike protein)

0 → 1 → 2 → 3 → 4 → 5

Компании Sanofi и GlaxoSmithKline объединили свои исследования в этом направлении. Отличные результаты показала VLP-вакцина производства компании Medicago (Канада)

Рис. 5. Субъединичные вакцины

Таблица 1.

Адьюванты, применяемые в составах профилактических вакцин для человека

Адьювант	Годы	Класс	Владелец	Общедоступность
Соединения алюминия	1900-е	Минералы	Производители эксципиентов	Да
Виросомы	1990-е	Липосомы	Фармкомпания Crucel	Нет
MF59	2000-е	Эмульсии типа «масло в воде»	Фармкомпания Novartis	Нет
AS03	2000-е	Эмульсии типа «масло в воде»	Фармкомпания GSK	Нет
AF03	2000-е	Эмульсии типа «масло в воде»	Фармкомпания Sanofi Pasteur	Нет

Таблица 2.

Адьювант типа «масло в воде»	Годы	Владелец	Название	Использование в вакцинах
MF59	2000-е	Фармкомпания Novartis	Fluad® Focetria®	Сезонный грипп, пандемический грипп
AS03	2000-е	Фармкомпания GSK	Pandemrix®	Пандемический грипп
AF03	2000-е	Фармкомпания Sanofi Pasteur	Humenza®	Пандемический грипп

мацевтические компании – путем применения адьювантов существенно улучшили действие собственных вакцин, а именно разработали более эффективные и безопасные вакцины против гриппа.

В последние годы появляется все больше новых вакцин-кандидатов как для профилактики инфекционных заболеваний, так и для терапии самых тяжелых заболеваний человечества. В связи с низкой иммуногенностью таких вакцин во многих случаях требуется введение в их состав адьювантов. Новые достижения в области аналитической биохимии, очистки макромолекул, технологии рекомбинантной ДНК, а также более глубокое понимание иммунологических механизмов и патогенеза заболевания позволили улучшить техническую основу разработки и применения адьювантов.

В настоящее время известно довольно много эффективных адьювантов, которые классифици-

руют по природе происхождения, механизму действия и физическим или химическим свойствам.

Так, в современных вакцинах широко применяют гели алюминия гидроксида, алюминия или кальция фосфаты, препараты на основе масляных эмульсий и ПАВ, дисперсные адьюванты, например, виросомы, структурные комплексы сапонинов и липидов и многие другие типы адьювантов.

Чаще всего адьюванты используют в таких типах вакцин:

- на основе белков (рекомбинантные субъединичные);
- инактивированные;
- векторные (для снижения вводимой дозы вакцины с сохранением ее защитных свойств).

Для каждой вакцины адьювант подбирают таким образом, чтобы достичь оптимального соотношения эффективности указанной вакцины (получение сильного и продолжительного иммунного ответа) и ее безопасности для человека

(полное отсутствие или минимальная реактогенность при инъекции).

К сожалению, немаловажным аспектом уже зарегистрированных в настоящее время адьювантов является их недоступность для широкого круга разработчиков. Практически все имеющиеся на данный момент современные адьюванты, применяемые в профилактических вакцинах, за исключением соединений алюминия, являются собственностью крупнейших фармацевтических компаний (табл. 1). К ним относятся прежде всего адьюванты для изготовления эмульсионных вакцин. На сегодня эти адьюванты считаются наиболее перспективными в профилактических вакцинах, но при этом остаются и наименее доступными, так как были специально разработаны крупными биофармацевтическими компаниями исключительно для вакцин собственного производства.

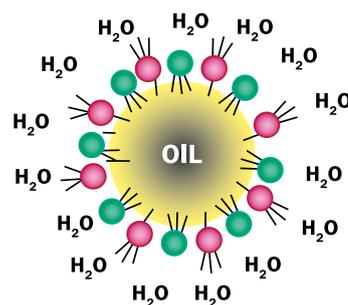
Эти недоступные для широкого круга разработчиков адьюванты ведущих фармацевтических компаний, тем не менее, отлично зарекомендовали себя в составах готовых вакцин данных производителей. К примеру, эмульсионные адьюванты типа «масло в воде» MF59, AS03 и AF03 продемонстрировали высокую эффективность в вакцинах против гриппа. Сегодня вакцины на их основе введены более 120 млн человек, их профиль безопасности и иммуногенности тщательно и глубоко изучен и подтвержден в значительном количестве клинических испытаний (табл. 2).

Отсутствие указанных эмульсионных адьювантов на свободном рынке и их недоступность для всех разработчиков также были устранены в 2020 г., когда французская компания SEPPIC (Франция) вывела на мировой рынок первый в мире коммерциализированный (готовый к прямой продаже без лицензии) эмульсионный адьювант GMP-качества для профилактических вакцин, используемых у людей.

Адъювант, разработанный в партнерстве с Институтом разработки вакцин (научная некоммерческая организация)

Что такое адъювант SWE?

- Эмульсия на основе сквалена
- Готов к использованию
- Легкое получение вакцин
- Очищен путем фильтрации через фильтр размером 0,22 мкм и проверен на отсутствие микробиологических загрязнений и эндотоксинов
- Стабильный, имеет отличную воспроизводимость



Компания SEPPIC вот уже более 25 лет занимается разработкой и производством адъювантов. Она является широко известным разработчиком и производителем терапевтических адъювантов Montanide™ ISA 51 VG и Montanide™ ISA 720 VG, успешно применяемых в вакцинах для лечения самых тяжелых болезней человечества, таких как рак, ВИЧ-инфекция, различные виды аллергии.

Свой первый адъювант для профилактических вакцин – SEPIVAC SWE SEPPIC разработала совместно с Французским институтом формуляции вакцин (VFI), некоммерческой организацией, улучшающей адъювантные технологии на благо глобального сообщества производителей вакцин.

Задачей разработчиков нового адъюванта SEPIVAC SWE являлось создание безопасного и эффективного адъюванта для широкого круга разработчиков вакцин. В соответствии с поставленными задачами разработчики получили высококачественный продукт, способный не только значительно повысить эффективность существующих и разрабатываемых профилактических вакцин против самого широкого спектра болезней, но и существенно улучшить профиль их безопасности. Следуя основной миссии VFI – улучшение здравоохранения во всем мире – создатели сделали указанный адъювант доступным для всех без исключения разработчиков вакцин в мире.

Разработанный адъювант SEPIVAC SWE представляет собой готовую эмульсию на основе наноэмульгированного сквалена животного происхождения в смеси с поверхностно-активными веществами в целях получения эмульсионных профилактических вакцин типа «масло в воде» для применения у человека. Наноэмульсию получают путем гомогенизации в условиях высокого давления и стерилизуют через фильтр размером 0,22 мкм. Продукт тестируют на наличие эндотоксинов и микробиологических загрязнений, перед употреблением необходима стерилизация продукта путем фильтрации. Средний размер частиц адъюванта составляет около 160 нм. При правильных условиях хранения эмульсионный адъювант SEPIVAC SWE сохраняет стабильность в течение нескольких лет.

Как и другие современные адъюванты типа «масло в воде», SEPIVAC SWE образует безопасные и эффективные вакцины, стимулирующие как клеточный (Th1), так и гуморальный (Th2) иммунный ответ.

Безусловно, профиль эффективности и безопасности каждой вакцины на основе SEPIVAC SWE должен быть предварительно тщательнейшим образом испытан командами разработчиков на лабораторных моделях животных.

В настоящее время лучшие исследовательские коллективы мира разрабатывают вакцины на основе адъюванта SEPIVAC SWE

производства компании SEPPIC. Полученные результаты уже подтвердили, с одной стороны, высокий уровень безопасности вакцин на основе SEPIVAC SWE, а с другой – их отличную эффективность и иммуногенность. Компания SEPPIC готова начать работу со всеми без исключения разработчиками вакцин в мире и ждет от них предложения о сотрудничестве.

«Эта совместная разработка иллюстрирует наше общее стремление предоставить готовый эффективный адъювант мировому сообществу разработчиков вакцин. Мы твердо верим, что SEPIVAC SWE ускорит разработку новых профилактических вакцин для людей и будет способствовать более здоровому будущему человечества во всем мире», – утверждает руководство компании SEPPIC. □



SEPPIC

SEPPIC - Air Liquide Healthcare Specialty Ingredients

115035, г. Москва,
Космодамианская наб., 52, стр. 4
Тел.: +7 495 641 28 98,
+7 916 472 59 18
liliya.karimova@airliquide.com
www.seppic.com,
www.airliquide.com

