

Diss. ETH 5417

Neue Adjuvantien auf Polymethylmethacrylatbasis

ABHANDLUNG

zur Erlangung
des Titels eines Doktors der Naturwissenschaften
der
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZÜRICH

vorgelegt von

JÖRG KREUTER
Apotheker, Universität Marburg/Lahn
geboren am 4. Januar 1948
deutscher Staatsangehöriger

Angenommen auf Antrag von
Prof. Dr. P. P. Speiser, Referent
Prof. Dr. J. Lindenmann, Korreferent

Juris Druck + Verlag Zürich

1974

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit werden neuartige Kunststoffadjuvantien auf Polymethylmethacrylatbasis vorgestellt. Als Antigene dienten Influenzaviren. Die Adjuvantien liessen sich auf zwei Arten herstellen:

- 1) Einmal wurde eine Antigensuspension mit monomerem Methylmethacrylat versetzt und anschliessend mit γ -Strahlen polymerisiert.
- 2) Zum andern erfolgte die Herstellung der Polymerpartikel durch Zusatz des monomeren Esters zu Pufferlösungen und anschliessende Polymerisation in Abwesenheit des Antigens. Danach wurden die Partikel abzentrifugiert und nach Verwerfung des Ueberstands mit dem Antigen vermischt und dadurch die Viren an die Partikel adsorbiert.

Die so hergestellten Produkte wurden elektronenoptisch, im Hämagglutinationstest und im Tierversuch untersucht. Es zeigte sich, dass die Viren von den Kunststoffen bis zu einem gewissen Grad eingehüllt wurden, wenn die Polymerisation in Anwesenheit der Antigene erfolgt war.

Die nach den beiden Verfahren hergestellten Präparationen liessen sich im Scanning-Elektronenmikroskop nicht voneinander unterscheiden. Bei Beobachtung im Transmission-Elektronenmikroskop trat jedoch ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Produkten auf; in den Präparaten waren im Gegensatz zum Adsorbat beim eingehüllten Produkt keine Viren erkennbar.

In Tierversuchen wurde die Antikörperproduktion in Mäusen und Meer-schweinchen und im Mäuseschutzversuch die Schutzrate gegen Influenza ermittelt. Gleichzeitig wurden in diesem Versuch zum Vergleich bekannte Adjuvantien mitlaufen gelassen.

Es stellte sich dabei folgendes heraus:

- 1) Bei eingehüllten Produkten resultierte ein optimaler Adjuvanseffekt bei einem Polymethylmethacrylatgehalt zwischen 0,25 % und 0,5 %.
- 2) Die Kunststoffpräparationen besaßen bei einem optimalen Acrylatgehalt eine bessere Adjuvanswirkung als Aluminiumadjuvantien. Der Adjuvanseffekt von Freund's komplettem Adjuvans wurde jedoch nicht erreicht.

- 3) Bei Spaltimpfstoffen ist die Verbesserung des Adjuvanseffekts der Kunststoffadjuvantien gegenüber Aluminiumhydroxid noch ausgeprägter als bei Impfstoffen mit kompletten Virionen.

Verträglichkeitsstudien in Meerschweinchen liessen nach einem Jahr keine gewebsschädigende oder kancerogene Wirkung der neuen Adjuvantien erkennen. Die Gewebsregionen, in die die neuen Kunststoffe appliziert worden waren, wurden histologisch untersucht und unterschieden sich nicht von den Injektionsstellen von Kontrolltieren, die Fluidimpfstoffe erhalten hatten.

6. ABSTRACT

A new type of adjuvant with influenza virus as an antigen is presented. The new adjuvant was produced by entrapping the virus into polymethylmethacrylate particles while polymerizing the plastic in presence of the antigen. As a comparison influenza viruses adsorbed to previously polymerized polymethylmethacrylate particles were used. Both preparations were examined by scanning and transmission electron microscopy and by hemagglutination tests.

In animal experiments the antibody response in mice and guinea-pigs and the protection rate against influenza was measured. Other adjuvants served as controls. The adjuvant effect observed was equal or better than that of aluminium hydroxide. In the case of subunit vaccines it was considerably better than aluminium hydroxide.

In preliminary tests no tissue damage at the site of injection could be observed after 1 year.