

Dr. Gabriele Segalla
PhD, Pure Chemistry Independent Researcher
Mobile: +39 339 457 1231
Email: gabriele.segalla@gmail.com
PEC: segallagabriele@pec.it
<https://orcid.org/0000-0002-5969-3732>

PROCURA DELLA REPUBBLICA PRESSO IL TRIBUNALE DI ROMA

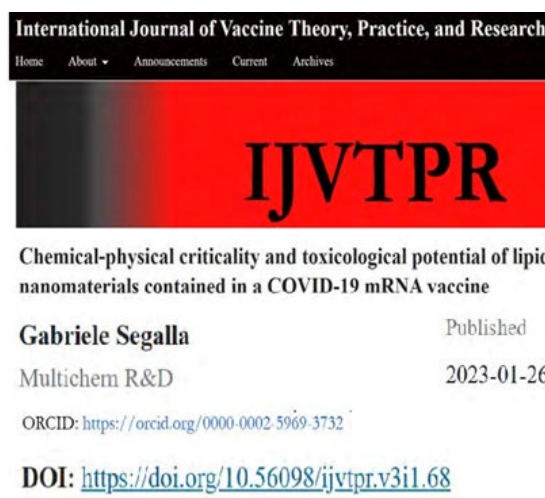
CONSULENZA TECNICA DI PARTE

**Dott. Gabriele Segalla, biochimico ricercatore indipendente,
specializzato in chimica delle microemulsioni e dei sistemi colloidali.**

La presente consulenza di parte viene redatta su incarico di Antonio Porto, in qualità di Segretario Generale Provinciale Caserta dell'O.S. Libertà e Sicurezza (LES) Polizia di Stato nonché di Segretario Generale Regionale Campania, di Federica Angelini in qualità di Legale Rappresentante del Comitato Ascoltami, di Gianluca Salvatori in qualità di presidente dell'O.S. Associazione Operatori Sicurezza Associati (OSA -APS), di Pasquale Valente in qualità di legale rappresentante dell'O.S. Sindacato Finanziari Democratici (S.F.D.), dell'On.le Bianca Laura Granato già senatrice della Repubblica Italiana, per una denuncia/esposto da depositare presso la Procura della Repubblica di Roma, riguardanti la campagna vaccinale anti covid19, ed essendo venuti a conoscenza di un mio studio, denominato "Criticità Chimico fisiche e Potenziale Tossicologico dei Nanomateriali Lipidici contenuti in un vaccino a mRNA", pubblicato nella versione italiana sulla rivista italiana Disinfection (Quaderno 02 2022) scaricabile dal sito del gruppo editoriale ND (<https://www.ndmagazine.it/>), e nella versione inglese, il 26 gennaio u.s., in peer-review, dalla rivista americana International Journal of Vaccine: (<https://ijvtpr.com/index.php/IJVTPR/article/view/68>), mi hanno chiesto di fornire risposta ad alcuni quesiti relativi alla potenziale tossicità del vaccino anti covid19 prodotto da Pfizer-Biontech.

Preciso che la metodologia utilizzata nel redigere la presente relazione è di tipo discorsivo/semplificativo, e ricalca l'approccio usato per la presentazione di un video pubblicato sul web (<https://vimeo.com/797934237>), quest'ultimo a sua volta **finalizzato al rendere più comprensibile, anche per i non-addetti ai lavori**, il mio studio scientifico "Criticità chimico-fisica e potenziale tossicologico dei nanomateriali lipidici contenuti in un vaccino Covid-19 a mRNA", nel quale vengono invece meglio e puntualmente specificati i processi scientifici qui proposti in forma semplificata.

- 1) Dica il consulente incaricato se il farmaco denominato "Comirnaty PBS Sucrose" prodotto da Pfizer –Biontech presenta criticità nella sua fase di produzione; in caso di risposta positiva illustri quali sono le criticità e se possano renderlo potenzialmente tossico, e/o comunque "imperfetto" nell'accezione richiesta dall'art. 443 del codice penale;
- 2) Dica il consulente se esistono criticità nella fase di conservazione del farmaco sopra indicato, e in caso di risposta positiva le illustri e dica se esse siano tali da rendere il farmaco potenzialmente tossico e/o comunque "imperfetto";
- 3) Dica il consulente se le criticità riscontrate in fase di produzione, di conservazione e di somministrazione del farmaco "Comirnaty PBS Sucrose" di Pfizer-Biontech possano comportare pericolo per la salute umana, ed in particolare se possano causare eventi avversi quali lesioni permanenti alla salute e morte, e di che tipo.



1) FASE DI PRODUZIONE

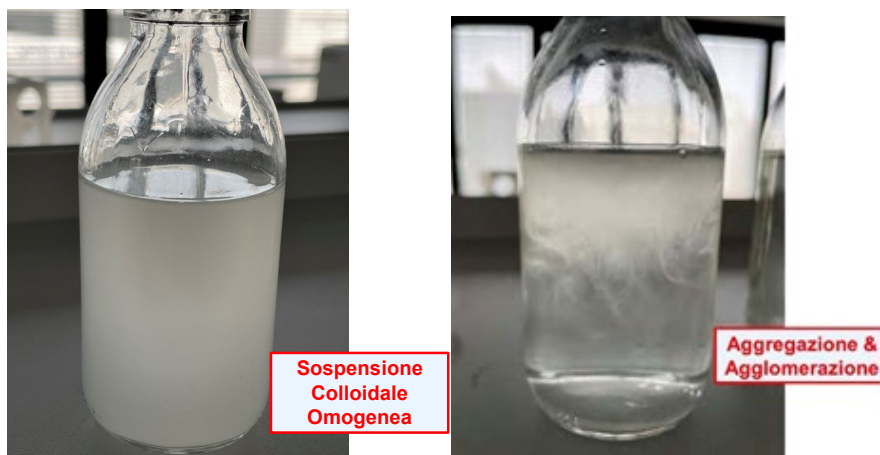
Il prodotto medicinale della Pfizer/BioNTech, denominato **Comirnaty Covid-19-19 mRNA BNT162b2**, è stato immesso in commercio in Europa con autorizzazione subordinata a condizioni, rilasciata da EMA in data 21 dicembre 2020 e primo assessment report, cioè il rapporto di valutazione di EMA, datato 19 Febbraio 2021.

Nella slide che segue è indicata la **composizione quali-quantitativa** del farmaco in questione:

Ingrediente	Funzione	Quantità per dose
BNT162b2	Attivo	30 µg
ALC-0315	Lipide funzionale	0,43 mg
ALC-0159	Lipide funzionale	0,05 mg
DSPC	Lipide strutturale	0,09 mg
Colesterolo	Lipide strutturale	0,2 mg
Saccarosio	Crioprotettivo	6 mg
Cloruro di sodio	Elettrolita: componente tampone pH	2,52 mg
Cloruro di potassio	Elettrolita: componente tampone pH	0,01 mg
Fosfato disodico diidrato	Elettrolita: componente tampone pH	0,07 mg
Diidrogenofosfato di potassio	Elettrolita: componente tampone pH	0,01 mg
Acqua per inoculazioni	Mezzo disperdente	q.s. a 0,3 ml

Si tratta di una **SOSPENSIONE COLLOIDALE**.

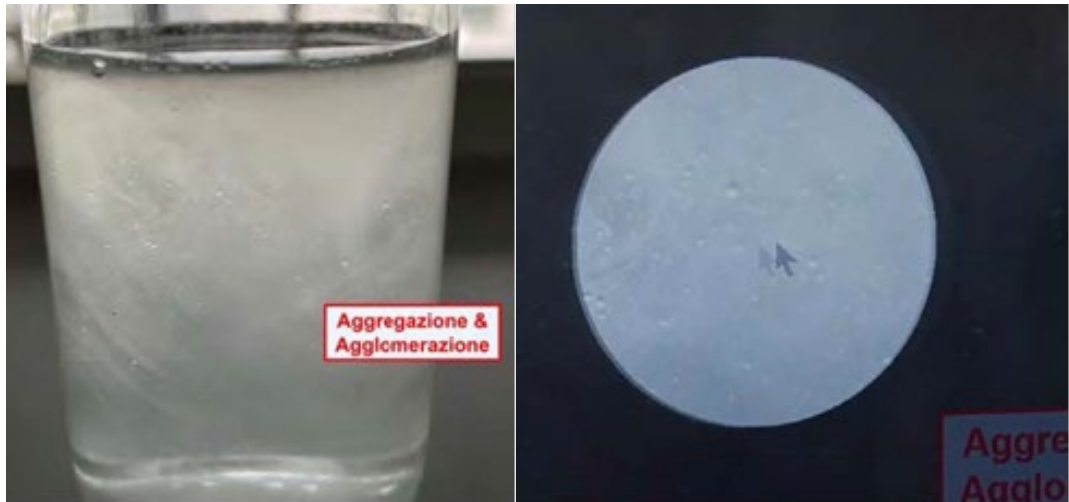
Che cos'è una sospensione colloidale? Semplificando il più possibile il concetto, è una sospensione, che, in chimica, è definita isotropica, cioè **omogenea**, di particelle solide che sono sospese in modo omogeneo in tutta la massa liquida. Come si vede dall'esempio fotografico, in tutte le direzioni si nota che c'è una **OMOGENEITÀ** di questa sospensione, che appare priva di particelle visibili.



Quando invece la sospensione colloidale perde la propria stabilità, si manifestano dei fenomeni che vengono descritti in chimica sotto la categoria di "COALESCENZA".

La coalescenza è quel fenomeno per cui le particelle disperse nella sospensione, in seguito appunto alla perdita di stabilità, si uniscono tra di loro, cominciano ad aggregarsi e agglomerarsi, dando luogo alla formazione di particelle, appunto, di **aggregati** più grandi.

E questo è il fenomeno che vedete rappresentato in queste slide, dove si nota la comparsa di **particelle non omogenee**, (vale a dire la formazione di questi aggregati, di queste goccioline più grosse) di varie dimensioni, che, appunto, rappresentano gli **aggregati** e gli **agglomerati** che si sono **formati a causa della perdita di stabilità della sospensione colloidale**.



LA FORMULAZIONE DEL VACCINO DI PFIZER/BIONTECH.

COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

	Ingrediente	Funzione	Quantità per dose
mRNA	BNT162b2	Attivo	30 µg
Lipidi	ALC-0315	Lipide funzionale	0,43 mg
	ALC-0159	Lipide funzionale	0,0534 mg
	DSPC		0,09 mg
	Colesterolo		0,2 mg
	Saccarosio		6 mg
Tampone pH	Cloruro di sodio	Elettrolita: componente tampone pH	2,52 mg
	Cloruro di potassio	Elettrolita: componente tampone pH	0,01 mg
	Fosfato disodico diidrato	Elettrolita: componente tampone pH	0,07 mg
	Diidrogenofosfato di potassio	Elettrolita: componente tampone pH	0,01 mg
	Acqua per inoculazioni	Mezzo disperdente	q.s. a 0.3 ml

Mai registrati in Farmacopea

Elettroliti (sali inorganici)

Qui si può vedere lo schema di quella che è la composizione quali-quantitativa del preparato medicinale Cominarty di Pfizer- Biontech.

Si nota, in prima fila giustamente, il componente che costituisce l'attivo, cioè il principio attivo, vale a dire il **filamento di mRNA** denominato con la sigla appunto BNT162b2, che rappresenta quella componente che poi, nella cellula dell'organismo ospite, darà luogo alla codificazione della proteina Spike del Sars-Cov-2.

Poi notiamo **quattro componenti**, che sono i **lipidi**, i cosiddetti lipidi funzionali, cioè quelle sostanze che hanno una particolare importanza per la formazione, la strutturazione, come vedremo meglio in seguito, delle nanoparticelle che vengono create, che inglobano appunto il componente attivo, cioè l' mRNA.

Due di questi sono dei **lipidi funzionali**, gli altri sono dei **lipidi strutturali**, che partecipano quindi alla strutturazione del nanomateriale che poi verrà formato. L'attenzione va innanzitutto posta sui primi due lipidi, l'**ALC-0315 e l'ALC-0159**, perché si tratta di **sostanze mai registrate in farmacopea**, definite appunto "**novel excipients**" dall'EMA, e soprattutto **mai prima utilizzate in un preparato medicinale**.

Vi è poi la presenza di **altri quattro componenti**, che costituiscono il cosiddetto "**tampone di pH**", vale a dire quell'insieme di sostanze che servono a mantenere il pH di tutta la composizione ad un valore il più prossimo possibile al valore fisiologico dell'organismo umano, che è **7,4**.

Questi componenti del tampone di PH sono dei componenti "**elettrolitici**". Cosa significa **elettrolita**?

Un elettrolita è una sostanza, lo ricordiamo, che, in soluzione acquosa, subisce la suddivisione in "**IONI**", vale a dire in *composti ionici*, carichi elettricamente, e quindi in grado di condurre la corrente elettrica; proprio l'etimologia del termine indica esattamente questo: una sostanza capace di condurre l'elettricità.

Sono in questo caso **elettroliti formati da sali inorganici**, cioè da minerali inorganici.

Continuiamo l'analisi strutturale chiarendo che **il vaccino a mRNA di Pfizer/BioNTech è costituito da nanoparticelle lipidiche: cosa sono?**

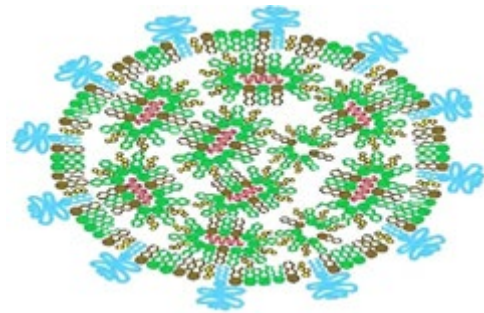
La tipica struttura di una nanoparticella di questo tipo è piuttosto complessa. La vedete schematizzata in questa slide, ha un involucro che è costituito e tenuto insieme strutturalmente proprio da quei lipidi funzionali strutturali che abbiamo visto prima, e al cui interno si trova il filamento di mRNA che poi deve essere veicolato all'interno della cellula ospite.

Proverò a rappresentare la complessità di questa struttura in termini molto facili da capire.

Innanzitutto chiarisco quella che è la terminologia che userò, cioè la dimensione *nanometrica*.

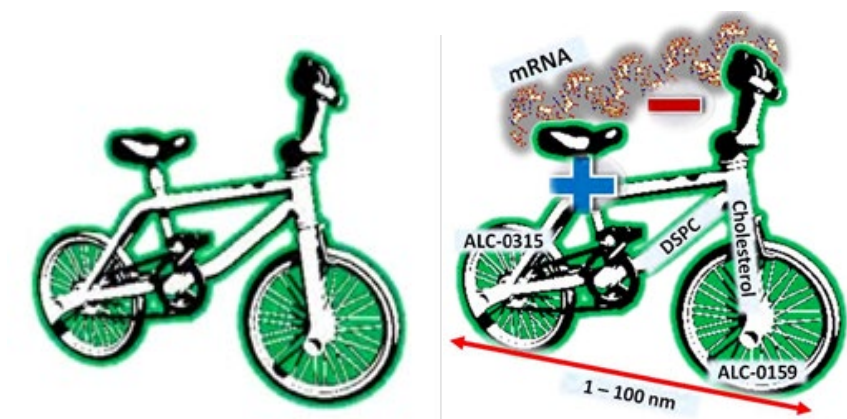
Cosa si intende per **nanometro**? Nanometro è una misura estremamente microscopica, **un nanometro corrisponde a un miliardesimo di metro** vale

a dire **un milionesimo di millimetro**. Si parla quindi di una misura corrispondente a **decine di migliaia di volte inferiore al diametro di un capello umano**.



Bene, allora, come rappresentazione schematica, la rappresenterò come una BICICLETTA.

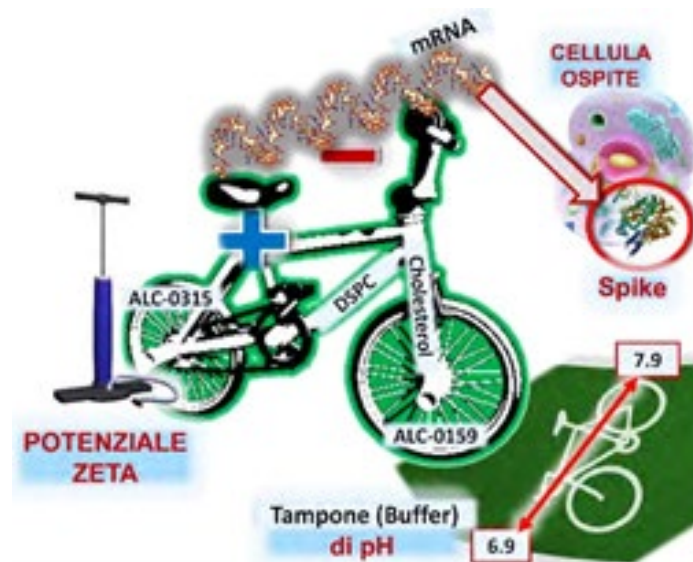
Immaginate una bicicletta, sempre ovviamente di dimensioni nanometriche, vale a dire la cui lunghezza in questo caso è inferiore ai 100 nanometri, e il telaio di questa bicicletta è costituito proprio da quei lipidi funzionali e strutturali che abbiamo visto prima nella composizione del vaccino di Pfizer/BioNTech.



Un altro parametro estremamente importante in questa rappresentazione è quello che si chiama il **POTENZIALE ZETA**. Il potenziale Zeta lo possiamo rappresentare qui come la "**pressione delle gomme**" della nano bicicletta: se la pressione di queste gomme, è eccessiva, cioè il potenziale Z è troppo alto, le gomme possono esplodere, e quindi la bicicletta non funzionerebbe più.

Oppure se il potenziale Z è troppo basso, le gomme sono troppo sgonfie, anche in questo caso la bicicletta non riuscirebbe più ad espletare il suo compito, appunto, di veicolare l'mRNA.

Un altro parametro estremamente importante è quello della **pista ciclabile**. La pista ciclabile in questo caso è regolata per così dire proprio dal pH cioè dal tampone che garantisce un determinato valore di pH, che è quel quello corrispondente al **pH fisiologico dell'organismo umano cioè 7,4**.



Ebbene, la **carica positiva** di queste nanobiciclette, però, è nota per rappresentare **un'elevata tossicità**, come dice proprio BioNTech, lo stesso produttore del vaccino appunto di Pfizer/BioNTech, in un brevetto concesso il 26 novembre 2019: *“Sfortunatamente per liposomi [che sono altre forme di nano materiali un po’ più grandi delle nanoparticelle lipidiche che stiamo presentando] ... aventi carica positiva è stata segnalata una elevata tossicità, che può essere un problema per l'applicazione di tali preparati come prodotti farmaceutici”*.

Dal brevetto risulta chiaramente che quel tipo di preparato, con quella struttura, **non era indicato, non era adatto all'utilizzo come prodotto farmaceutico!**

“Sfortunatamente, per liposomi e nanoparticelle lipidiche aventi carica positiva è stata segnalata un'elevata tossicità, che può essere un problema per l'applicazione di tali preparati come prodotti farmaceutici...”

(BioNTech - Brevetto US 10,485,884 B2 "RNA Formulation for Immunotherapy" 26 November 2019)

Che cosa può succedere se ad un sistema di nanoparticelle cationiche, come abbiamo visto poc'anzi, aggiungo **un tampone di pH contenente elettroliti?** Specifichiamo che nella nostra rappresentazione con le nanobiciclette possiamo **immaginare un elettrolita come un chiodo**. Un chiodo avente una **capocchia caricata positivamente** e una **punta caricata negativamente**.



Ebbene supponiamo che, per quanto riguarda appunto il tampone PBS (che è il tampone di pH utilizzato da Pfizer/BioNTech), questi chiodi vengano buttati nella pista ciclabile delle nano-biciclette, la pista che era stata modulata su un pH, come detto, fisiologico.



Bene, cosa può succedere alle nostre nano-biciclette sulla via dell'inoculazione? Alcune nano-biciclette potranno benissimo evitare di incappare su un chiodo, però è possibile che una di queste nano-biciclette vada proprio a incontrare, con le proprie ruote, un chiodo ! Bene, cosa succederebbe? Succederebbe semplicemente che il potenziale Z, cioè la pressione delle gomme di quella nano-bicicletta, verrebbe immediatamente abbattuta, e quindi la nano-bicicletta avrebbe un incidente di percorso, e si romperebbe, si "destrutturerebbe"...

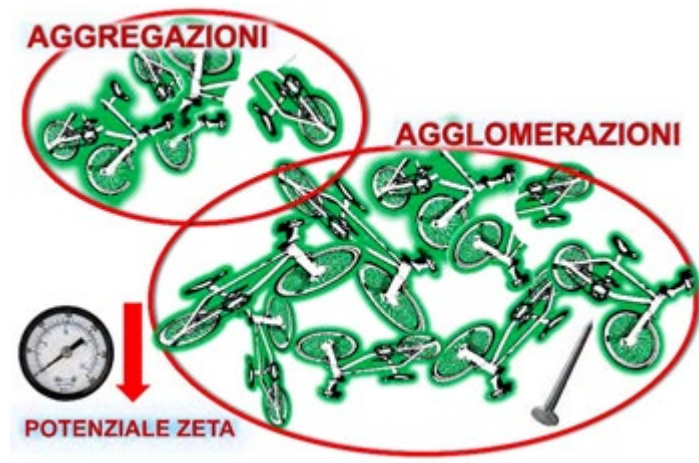


Ma trattandosi solo di una nano-bicicletta, potrebbe non essere considerato un grande incidente!

Ebbene, bisogna considerare, però, che stanno provenendo, su quella pista ciclabile, **miliardi** di altre nano-biciclette, alcune delle quali potrebbero benissimo scontrarsi contro la nano bicicletta che si era per prima incidentata, dando luogo così alla formazione di grovigli di varie dimensioni di nano-biciclette, cioè alle nostre "agglomerazioni", se sono più grosse, o "aggregazioni", se sono più piccole.

Questo è confermato anche da quanto si vede rappresentato in questa slide: *In presenza del tampone pH denominato PBS* [appunto quello della

Pfizer/BioNTech], le nanoparticelle lipidiche con un rapporto di carica positiva [come quelle appunto che abbiamo visto] formano particelle più grandi, cioè appunto, aggregazioni e agglomerazioni, e quindi il tutto perde quell'omogeneità tipica della sospensione colloidale.

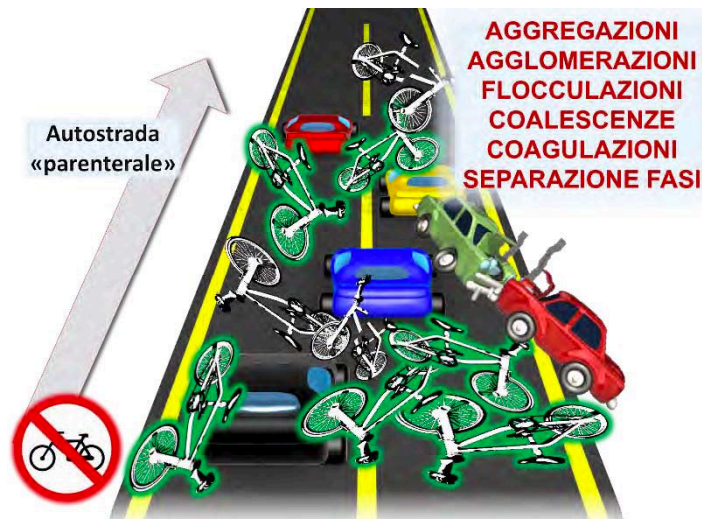


**“In presenza del tampone pH denominato PBS ...
Le nanoparticelle lipidiche con un rapporto di
carica positiva o neutra formano particelle più
grandi ...”**
**(BioNTech - Brevetto US 10,485,884 B2 "RNA
Formulation for Immunotherapy" 26 November 2019)**

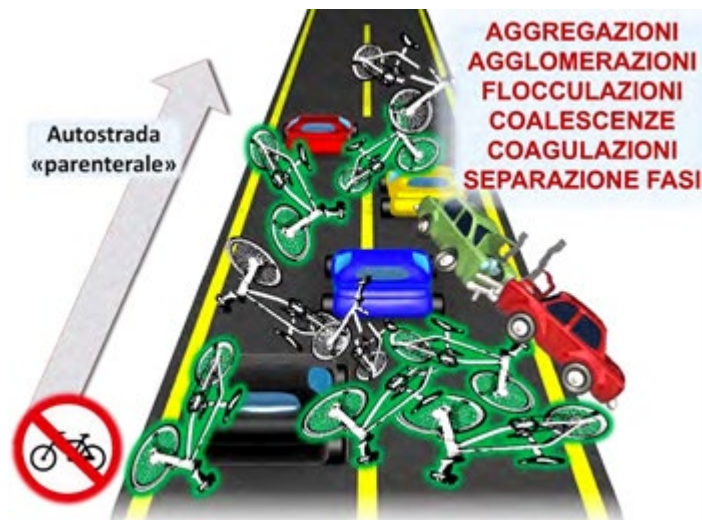
E chi dice questo? Lo dice, ancora una volta, **BioNTech, nello stesso brevetto del 26 novembre 2019!**

E che cosa può succedere, quindi, se tale composizione venisse **somministrata per via parenterale**, cioè, in questo caso, attraverso una inoculazione intramuscolare?

Immaginiamo che quella sia l'autostrada che abbiamo definito "parenterale", e che dovrebbe essere vietata perché non è una pista ciclabile; cosa succederebbe se quella composizione, quell'insieme di nano-biciclette, nel caso nostro, venisse a trovarsi in questa autostrada?



In presenza di questi "chiodi", immediatamente verrebbero a causarsi degli "incidenti" del tipo, appunto, che abbiamo definito "**aggregazioni**", "**agglomerazioni**", "**flocculazioni**" (che non sono altro che dei fenomeni di precipitazione ancora più grave, di questi, appunto, "**flocchi**" di particolato vario), "**coalescenze**", "**coagulazioni**", e "**separazioni di fasi**".



E questo è confermato anche da quanto si legge qui appresso:

"L'uso del tampone pH, spesso necessario per le applicazioni farmaceutiche, e la presenza di composti ionici, sono fattori che possono portare all'aggregazione delle nanoparticelle lipidiche e sono dunque da ritenersi inadatti per applicazioni parenterali..."

(BioNTech -Brevetto US 10,485,884 B2 "RNA Formulation for Immunotherapy" 26 November 2019)

“L'uso del tampone pH, spesso necessario per le applicazioni farmaceutiche, e la presenza di composti ionici sono fattori che possono portare all'aggregazione delle nanoparticelle lipidiche e sono dunque da ritenersi inadatti per applicazioni parenterali”

Dunque **sono inadatti per applicazioni come appunto l'inoculazione di un vaccino per via intramuscolare!**

A dirlo è ancora una volta **BioNTech nello stesso brevetto datato 26 novembre 2019**, vale a dire un anno prima dell'autorizzazione concessa da EMA alla commercializzazione del vaccino prodotto, fabbricato da Pfizer/BioNTech.

E leggiamo anche: *“In presenza del tampone PH denominato PBS lo stesso effetto [cioè la formazione di queste aggregazioni, di queste agglomerazioni, di queste flocculazioni, di queste coagulazioni] è ancora più evidente. Le nanoparticelle lipidiche con un rapporto di carica positiva... formano particelle più grandi.”*

Risposta al quesito n. 1)

Esiste un brevetto concesso il 26 novembre 2019 a BioNTech, dove vengono dichiarate particolari caratteristiche che un preparato destinato all'immunoterapia, cioè alla vaccinazione, deve avere (o criticità che NON deve avere).

Che cosa si legge in questo brevetto?

United States Patent
Sahin et al.

(11) Patent No.: **US 10,485,884 B2**
(21) Date of Patent: **Nov. 26, 2019**

RNA FORMULATION FOR IMMUNOTHERAPY

BIONTECH RNA PHARMACEUTICALS GMBH
Mainz (DE)

UNIVERSITÄT ZÜRICH
UNIVERSITÄT AN DER JOHANNES GUTENBERG-UNIVERSITÄT

(54)	Reference Cited
	U.S. PATENT DOCS
4,897,255 A	17,980 Tzipori
5,266,618 A	10,993 Tolgus
5,580,859 A	12,198 Tolgus
5,781,655 A	12,197 Tolgus
6,276,289 B1	20,284 Diano
6,472,076 B2	20,282 Kocun
6,586,641 B1	12,082 Chen
6,586,642 B1	7,203 Whang
7,012,000 B1	17,978 Sato

Example 2: Effect of Buffers/ions on Particle Sizes and PI of RNA Lipoplexes

Lipoplexes of liposomes and RNA at different charge ratios +/- between the cationic (positively charged) lipid DOTMA and the negatively charged RNA were prepared. The physicochemical characteristics of the liposomes were investigated by dynamic light scattering (DLS) and zeta potential measurements.

The use of buffer which is often necessary for pharmaceutical applications and ions can lead to aggregation of lipoplexes which makes them unsuitable for parenteral application in patients. In order to evaluate these effects on

Example 3: Effect of Positive Charge on Stability of RNA Lipoplexes

For an additional evaluation of a potential beneficial/detrimental effect of positive charges on the stability of lipoplexes (see e.g. FIGS. 1 b and c), particle sizes of lipoplexes of DOTMA:Chol liposomes (1:1) [DOTMA:Chol (1:1 mol:mol)] and RNA with DOTMA:RNA charge ratios of 1/1 and 2/1 were measured in different buffers (see FIG. 2). For comparison, also the size of the pure liposomes was measured.

In 150 mM sodium chloride as well as in PBS buffer a positive 2/1 DOTMA:RNA charge ratio leads to largely increased/aggregated particle sizes with a polydispersity index greater than 0.4. This result indicates that positive charges are not suitable to stabilize lipoplexes and that aggregation has to be expected for the positively charged lipoplexes also under physiological conditions.

charged particles are smaller (mean size 100 to 200 nm) and more stable (PI<0.15) than unchanged particles (mean size 200 to 250 nm, PI<0.2).

(b) In PBS buffer, the same effect is more prominent. Lipoplexes with a positive or neutral charge ratio form larger particles (partially stabilized by the positive charges). Lipoplexes with a neutral charge ratio are building unstable aggregates. In contrast, negatively charged lipoplexes are both stable (as indicated by a low PI<0.2) and compact with average particle sizes of 250 nm and less.

(c) After addition of CaCl₂, an increase in the particle sizes is observable. However, at physiological Ca²⁺ concentrations (shown: 2.2 mM; in some cell types the physiological concentration can be up to 5 mM, rarely up to 10 mM) negatively charged particles still have defined sizes below 500 nm with a polydispersity index not exceeding 0.6. For the sample with excess positive charge the size increased almost to 1000 nm.

(d) Addition of 22 mM CaCl₂ to the samples b) (PBS) induced aggregation/flocculation under all conditions, supposedly due to formation of calcium phosphate particles.

These results demonstrate that in buffered solutions such as i.e. in PBS buffer and/or in the presence of CaCl₂, positive or neutral charge ratios are poorly suited for the production of stable liposomal formulations. The stability of lipoplexes highly depends on the charge ratio +/- between the cationic DOTMA lipid and the charged RNA. In addition, both the ionic strength of the formulation buffer and the presence of bivalent cations have strong influences on particle sizes. Under physiological conditions (i.e. pH 7.4; 2.2 mM Ca²⁺), a negative charge ratio appears to be imperative due to the instability of neutral or positively charged lipoplexes. For lipoplexes with excess negative charge the lowest trend for aggregation was observed.

Si legge, in pratica, che una composizione a base di mRNA destinata all'immunoterapia:

1. **NON** dovrebbe contenere nella propria formulazione **un tampone ionico come il PBS**, al fine di prevenire fenomeni di aggregazione, agglomerazione, flocculazione delle nanoparticelle lipidiche, con tutte le conseguenze di ordine tossicologico che abbiamo ipotizzato nel nostro studio.
2. **NON** dovrebbe contenere nella propria formulazione **composti ionici** come, ad esempio, il cloruro di sodio (presente nella composizione del preparato medicinale di Pfizer/BioNTech), al fine di prevenire fenomeni di aggregazione, agglomerazione, flocculazione delle nanoparticelle lipidiche, con tutte le conseguenze di ordine tossicologico relative.
3. **NON** dovrebbe essere **iniettato per via parenterale**, a causa della sua instabilità quando viene a trovarsi nelle condizioni fisiologiche del distretto extracellulare.

Questo è quanto asserito nel brevetto di BioNTech del 2019.

Circa un anno più tardi a BioNTech viene concessa l'autorizzazione condizionata alla commercializzazione di un preparato, appunto il preparato medicinale Comirnaty PBS/Sucrose di Pfizer/BioNTech, il quale:

1. CONTIENE un tampone ionico come il PBS, a base di elettroliti inorganici che favoriscono i fenomeni di aggregazione, agglomerazione, flocculazione delle nanoparticelle lipidiche, con tutte le relative conseguenze d'ordine tossicologico.

2. CONTIENE composti ionici, come ad esempio cloruro di sodio, che favoriscono i fenomeni di aggregazione, agglomerazione, flocculazione delle nanoparticelle lipidiche, con tutte le relative conseguenze di ordine tossicologico.

3. VIENE INOCULATO per via parenterale, con il rischio di provocare instabilità della composizione stessa, quando viene a trovarsi, dopo l'inoculazione, nelle condizioni fisiologiche del distretto extracellulare.

Pertanto in risposta al primo quesito può certamente affermarsi che la fase di produzione del vaccino di Pfizer-BioNTech denominato "Comirnaty PBS Sucrose" presenta delle criticità, già note allo stesso produttore BioNTech nel brevetto del 2019, che lo rendono potenzialmente tossico, e dunque definibile medicinale imperfetto nell'accezione di cui all'art. 443 del codice penale.

BREVETTO BIONTECH US 10,485,884 B2
26 NOV 2019

VACCINO PFIZER/ BIONTECH Comirnaty
AUTORIZZATO DA EMA IL 21 DIC 2020

Ingredienti	Funzione
mRNA (BNT 162b2)	Attivo
ALC-0315	Lipide di fosfolipio
ALC-0159	Lipide di fosfolipio
DSPC	Lipide di fosfolipio
Cholesterolio	Lipide di fosfolipio
Saccarosio	Coadiuvante
Cloruro di sodio	Elettrolita
Cloruro di potassio	Elettrolita
Fosfato disodico diidrato	Elettrolita
Diidrogenofosfato di potassio	Elettrolita

Pfizer-BioNTech COVID-19
After dilution, this contains:
For intramuscular use, Comirnaty
For use under Emergency Use
Authorisation (EUA):
SHAKE BEFORE USE.
Shake for 8 hours after dilution.
Store at 2 to 8°C (36 to 46°F).
Shake date and time.

Cloruro di sodio
Cloruro di potassio
Fosfato disodico diidrato
Diidrogenofosfato di potassio

FASE DI CONSERVAZIONE/SOMMINISTRAZIONE

Vediamo di capire come la Pfizer/BioNTech ha cercato di risolvere gli **evidenti problemi di stabilità del suo preparato medicinale**.

In altre parole, **come risolvere i problemi di trasporto e stoccaggio di un sistema colloidale termodinamicamente instabile?**

La risposta è: portandolo a temperature sub-glaciali, cioè addirittura **a -72 °C**.

Ecco perché il preparato medicinale denominato Comirnaty di Pfizer/BioNTech è una sospensione acquosa di **nanomateriali lipidici termodinamicamente instabili, che DEVONO essere congelati a -72 ° sotto lo zero**, e destinata a costituire, questa sospensione, dopo le **fasi di scongelamento e diluizione**, il prodotto finito iniettabile per via intramuscolare.

SCONGELAMENTO



Guida alla diluizione e somministrazione del vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 per operatori sanitari

No more than 2 hours at room temperature (up to 25 °C / 77 °F)

Attendere che la fiala sia a temperatura ambiente prima di iniziare la diluizione

Una volta portata a temperatura ambiente completare la procedura di diluizione entro 2 ore

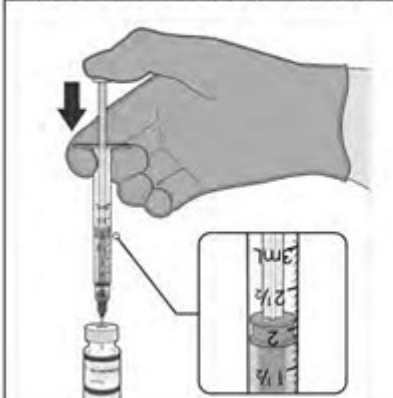
Una volta infatti arrivata a destinazione, la fiala del vaccino concentrato deve essere scongelata, cioè **riportata alla temperatura ambiente di 25 °C circa**. Una volta portata a temperatura ambiente, l'operatore vaccinatore dovrà procedere con un'ulteriore fase, la **fase di diluizione** del concentrato.

La fase di diluizione avviene mediante l'aggiunta all'interno del flaconcino di una soluzione di **cloruro di sodio**, cioè **un altro elettrolita** allo 0,9%.

Dopo aver completato la fase di diluizione vi è **la fase di miscelazione**, che deve avvenire secondo precise indicazioni del fabbricante, vale a dire:

DILUIZIONE

DILUIZIONE DI COMIRNATY 30 MICROGRAMMI/DOSE CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE (ADULTI E BAMBINI ≥12 ANNI)



- Il vaccino scongelato deve essere diluito all'interno del flaconcino originale con 1.8 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0.9%), utilizzando un ago calibro 21 (o più sottile) e adottando tecniche asettiche.

Elettrolita

Capovolgere delicatamente la dispersione diluita per 10 volte, non agitare, miscelare ma non agitare, il vaccino diluito deve apparire come una dispersione di colore biancastro, priva di particelle visibili.

MISCELAZIONE



- Capovolgere delicatamente la dispersione diluita per 10 volte. Non agitare.
- Il vaccino diluito deve apparire come una dispersione di colore biancastro, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino diluito.

ΔT = 109 °C

25°C T. ambiente

37°C

-72°C

Delicatamente per 10 volte

In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino diluito.

A questo punto, finalmente, può avvenire la fase finale di inoculazione intramuscolare in cui, in pratica, la sospensione colloidale, già destabilizzata dall'aggiunta di un'ulteriore dose di soluzione elettrolitica, subisce un ulteriore **shock termico**, passando dalla temperatura ambiente alla temperatura di 37°C del corpo umano, per un totale quindi di **escursione termica di ben 109°C!**

Le fasi, dunque, che attengono allo scongelamento e alla diluizione implicano da un lato un **riscaldamento**, e dall'altro l'**aggiunta di ulteriori elettroliti**.

Ciò può provocare, è bene sottolinearlo, **ulteriori rischi**, vale a dire una ulteriore destabilizzazione della struttura colloidale, cioè i ben noti fenomeni di **coagulazione**, come riportato, del resto, anche nella **Enciclopedia Treccani**, dove leggiamo la definizione di *Coagulazione* in chimica: "...La **coagulazione**

può essere **provocata dal riscaldamento** ma soprattutto dall'azione di agenti chimici, in particolare **gli elettroliti** che alterano la forza ionica della soluzione, e quindi la destabilizzano ulteriormente".

ULTERIORI RISCHI

COAGULAZIONE in Chimica:

«La coagulazione può essere provocata dal **riscaldamento** ma soprattutto dall'azione di agenti chimici, in particolare **gli elettroliti, che alterano la forza ionica della soluzione**»

(ENCICLOPEDIA TRECCANI)
[coagulazione nell'Enciclopedia Treccani](#)




LA NUOVA FORMULAZIONE

Il 18 ottobre 2021, l'EMA annuncia, sul suo sito web, che il CHMP (Comitato per i Medicinali Umani in Europa) ha approvato una **formulazione pronta all'uso** di Comirnaty.

Questa formulazione **non richiede diluizione** prima della somministrazione. Sarà disponibile in confezioni da 10 flaconcini, 60 dosi, può essere conservata a 2- 8 °C per un massimo di 10 settimane.

Secondo il singolare annuncio, la nuova formulazione Comirnaty, pronta per l'inoculazione, non necessita più di diluizione, con **evidenti vantaggi di stoccaggio, trasporto e logistica**.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

CHMP Assessment report
Comirnaty
 Common name: tozinameran, COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified)
 Procedure No. EMEA/H/C/005735/0000
14 October 2021 / EMA/594686/2021
 Procedure No. EMEA/H/C/005735/X/0044/G
 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

2.4.3.1. Description of the product and pharmaceutical development Page 14/28

The finished product is a preservative-free, sterile dispersion of RNA-containing lipid nanoparticles in an aqueous cryoprotectant buffer for intramuscular injection. The finished product is a multidose vial presentation, containing 2.25 mL, intended for 6 doses. No overages are applied to the formulation of the finished product.

The composition of the finished product, including quality standard, function, concentration and amount per dose are given in Table 2.

Table 2 Composition of BNT162b2 Tris/Sucrose Finished Product, Multi-dose Vial (225 µg/vial)

Name of Ingredients	Reference to Standard	Function	Concentration (mg/mL)	Amount per 0.5 mL dose
BNT162b2 drug substance	In-house specification	Active ingredient	0.1	30 µg
ALC-0315	In-house specification	Functional lipid	1.43	0.43 mg
ALC-0159	In-house specification	Functional lipid	0.18	0.05 mg
DSPC	In-house specification	Structural lipid	0.31	0.09 mg
Cholesterol	Ph. Eur.	Structural lipid	0.62	0.19 mg
Sucrose	USP-NF, Ph. Eur.	Cryoprotectant	103	31 mg ^a
Tromethamine (Tris base)	USP-NF, Ph. Eur.	Buffer component	0.20	0.06
Tris (hydroxymethyl) aminomethane hydrochloride (Tris HCl)	In-house specification	Buffer component	1.32	0.4
Water for Injection	USP-NF, Ph. Eur.	Solvent/vehicle	q.s.	q.s.

ELIMINATI TUTTI GLI ELETTROLITI

E a pagina 14 del report di EMA del 14 ottobre 2021, viene rivelata la **nuova formulazione** e con essa alcuni dettagli **che tendono a comprovare, sia sul piano chimico-fisico che su quello tossicologico, quanto sopra esposto in merito alla manifesta instabilità e potenziale pericolosità della precedente composizione.**

Infatti, nella nuova formulazione di Comirnaty denominata **TRIS Sucrose Finished Product**, contenente lo stesso attivo mRNA chimicamente modificato, gli stessi lipidi funzionali, gli stessi eccipienti di supporto, alle stesse concentrazioni, **sono scomparsi tutti gli elettroliti che erano presenti nella precedente formulazione elettrolitica** denominata, per l'occasione, *PBS Sucrose*, dove PBS, ricordiamo sta per *Phosphate Buffered Saline*, Tampone Fosfato Salino.

A pagina 15 del report appare evidente come il vaccino originale *Comirnaty PBS Sucrose*, iniettato in miliardi di dosi in tutto il mondo, **sia stato modificato**, oltre che per una maggiore facilità d'uso e per motivi logistici e di stoccaggio, anche, **in primis, per migliorarne la stabilità!**

È questa, finalmente, la prima evidente ammissione, ancorché parziale e paludata da giustificazioni di ordine logistico appunto, che **la precedente versione elettrolitica PBS Sucrose non era sufficientemente stabile**, e presentava di conseguenza **maggiori rischi tossicologici** rispetto alla versione non elettrolitica TRIS Sucrose successivamente elaborata da Pfizer/BioNTech e prontamente autorizzata da EMA.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

CHMP Assessment report
Comirnaty
Common name: tozinameran, COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified)
Procedure No. EMEA/H/C/005735/0000
14 October 2021 / EMA/594686/2021
Procedure No. EMEA/H/C/005735/X/0044/G
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Page 15/28

«MIGLIORE STABILITÀ»

Formulation development

The development of the Tris/Sucrose finished product showed quality attributes highly comparable and also within the clinical ranges of the current approved PBS/Sucrose finished product but with an improved stability profile in support of increased storage times at -20 °C and 2-8 °C that would simplify transport and administration.

The proposed Tris/Sucrose formulation is equivalent to the current PBS/Sucrose formulation but with the following differences: formulation buffer system (Tris vs PBS), mRNA concentration (0.1 mg/mL vs 0.5 mg/mL) and with an advantage that the proposed Tris/Sucrose finished product does not require dilution upon administration.

Risposta al quesito n. 2)

Come appena detto, in risposta al quesito n. 2 si può sicuramente affermare che esistono criticità importanti nelle modalità di conservazione, scongelamento e successiva diluizione, che aumentano l'instabilità della sospensione colloidale Cominarty PBS Sucrose, a causa dei descritti fenomeni di escursione termica e dell'aggiunta di ulteriori elettroliti in fase di diluizione, che rendono il preparato farmacologico predetto medicinale imperfetto ai sensi e per gli effetti dell'art. 443 del codice penale.



Si precisa che la precedente versione elettrolitica, instabile e da diluire prima dell'inoculazione, rimane sorprendentemente in commercio anche dopo l'autorizzazione in commercio della nuova formulazione dell'ottobre 2021.


Caratterizzata da un **tappo viola** con la dicitura "**diluizione necessaria** per soggetti di età pari o superiore a 12 anni", accanto alla nuova con **tappo grigio**, "**diluizione NON necessaria**, anch'essa, però, "per soggetti di età pari o superiore a 12 anni". Entrambe le versioni risultano, comunque, autorizzate all'immissione in commercio in Europa, sempre con la formula "autorizzazione subordinata a condizioni".

Ciò che risulta, comunque, ormai dimostrato e inconfutabile è che **il vaccino Comirnaty PBS Sucrose è:**

1. **INSTABILE**
2. **INEFFICACE**
3. **INSICURO**

e quindi ciò che si può definire un **MEDICINALE IMPERFETTO**.

Formulazione	NEW	
	Da diluire prima dell'uso, soggetti di età pari o superiore a 12 anni	Non diluire, soggetti di età pari o superiore a 12 anni*
Colore tappo del flaconcino	Viola  SI ELETTROLITI	Grigio  NO ELETTROLITI
Tempo di conservazione in frigorifero	1 mese	10 settimane
Dose/Dose potenziale	30 mcg	30 mcg
Quantità di diluente necessaria per dose	0,9 mL	Nessuna diluizione
Volume di iniezione	0,3 mL	0,3 mL
Dimensione del flaconcino	2 mL	2 mL
Volume di riempimento	0,45 mL	2,25 mL
Dosi per flaconcino	6 dosi per flaconcino (dopo diluizione)	6 dosi per flaconcino



Risposta al quesito n. 3)

Per concludere, in risposta al quesito n. 3, può affermarsi che le criticità descritte in fase di produzione, conservazione, diluizione e somministrazione del vaccino Comirnaty PBS Sucrose possono potenzialmente comportare pericolo per la salute dei soggetti somministrati e provocare effetti avversi.

Tra i principali effetti avversi che possono essere riscontrati proprio a causa della formazione di aggregazioni, coagulazioni, agglomerazioni, flocculazioni, coalescenze, all'interno dell'organismo ospite è plausibile contemplare ed enumerare le seguenti reazioni, che del resto sono state documentate anche a livello statistico-epidemiologico, quali, per esempio, reazioni allergiche o

anafilattiche, disordini cardiocircolatori, miocarditi, pericarditi, fenomeni trombotici, ictus ischemico, parestesie, repentine metastasi, patologie autoimmuni, reazioni cutanee di vario genere, alterazioni del ciclo mestruale, attivazione dell'Herpes Zoster, malattie neurologiche ed epatiche, malattie oculari, malattie tiroidee, decessi improvvisi.

Con ossequi.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Gabriele Segalla', written in a cursive style.

Dott. Gabriele Segalla

PhD, Pure Chemistry Independent Researcher

Mobile: +39 339 457 1231

Email: gabriele.segalla@gmail.com

PEC: segallagabriele@pec.it

<https://orcid.org/0000-0002-5969-3732>