

預防接種免打針：可長效釋放疫苗之鑲嵌式幾丁聚醣微針貼片

陳美瑾*、賴冠穎、凌銘鴻、林駿崑

化學工程學系

kokola@mail.ncku.edu.tw

[Acta Biomater 2018;65:66-75.](#)

【106年科技部吳大猷先生紀念獎】得獎人專刊

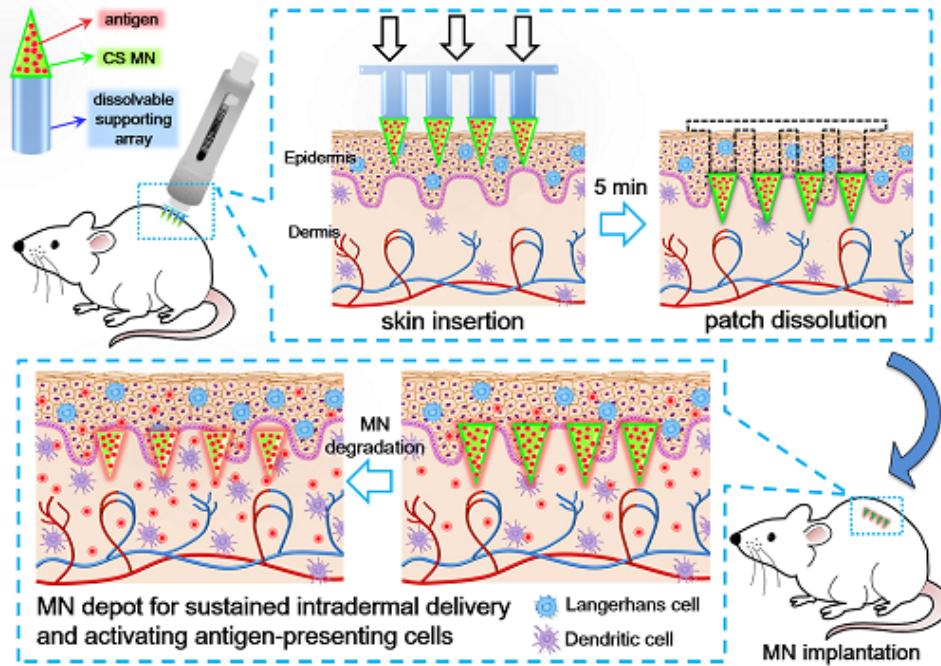
微針貼片為新一代經皮藥物傳輸利器，是一個含有許多微米級針體的貼片，利用細小的微針能輕易刺穿皮膚角質層，無痛、有效地將疫苗標的傳遞至表皮層與真皮層中，刺激大量存在於其中的抗原呈現細胞，快速誘發免疫反應^[1,2]。

本研究突破國際間微針貼片的傳統構型，創新設計一貼片可溶式的鑲嵌型微針系統(圖1)，利用生物可降解之幾丁聚醣做為包覆疫苗的微針主體，並結合親水性高分子做為後端支撐陣列貼片。支撐陣列可提供機械強度，讓微針完全刺入皮膚，並在吸收皮膚之水份後快速溶解，僅留微針鑲嵌於皮膚中持續釋放所包覆之疫苗。藉由微針的降解讓疫苗持續地在皮膚中釋出，有類似多次接種疫苗之補強作用，加上幾丁聚醣本身特有的免疫佐劑特性^[3,4]，有助於加強疫苗所引起的免疫反應。經大鼠免疫試驗證實，幾丁聚醣微針僅須包覆肌肉注射40%之抗原劑量，即可誘發較肌肉注射更高、更持久之專一性抗體產生長達18週(圖2)。

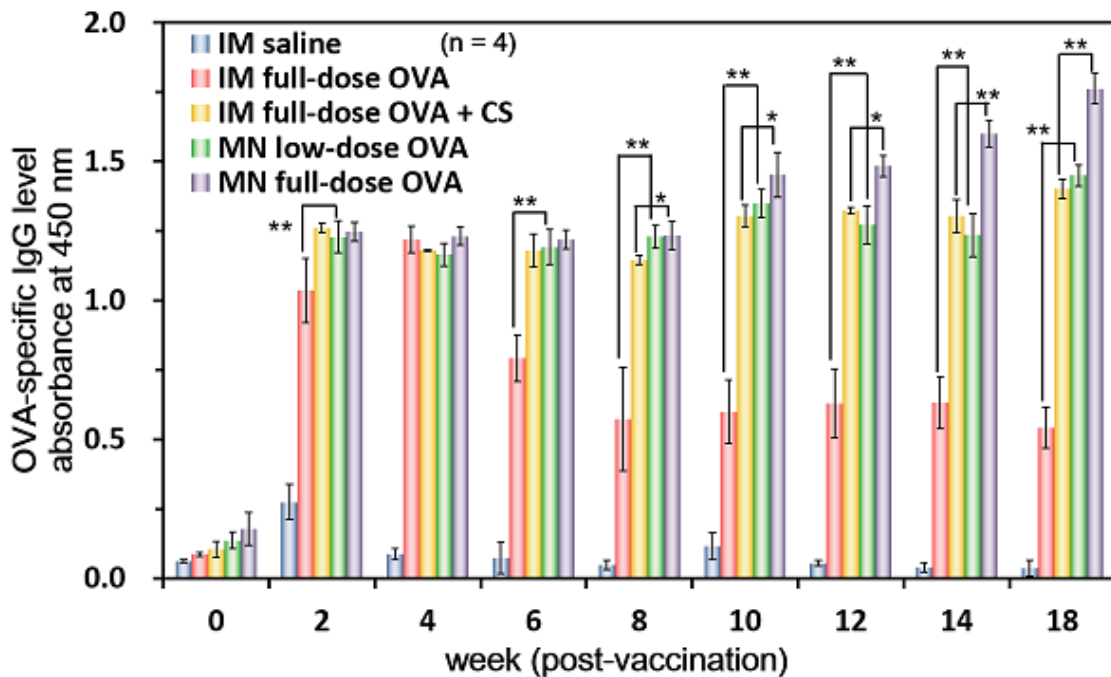
本研究所構思之貼片可溶式鑲嵌型微針，使用者不須長期黏貼貼片，即可達到經皮緩釋疫苗之目的，僅需要使用40%疫苗劑量，即達到類似肌肉注射的免疫反應，可有效節省疫苗使用量，降低疫苗接種成本。本研究結果將有助於可開發成為新一代經皮疫苗緩釋劑型或衍生開發成為緩釋蛋白質藥物之經皮貼片。



Figure 1



圖一、貼片可溶式之鑲嵌型幾丁聚醣微針(chitosan microneedle; CS MN)系統：以具免疫佐劑活性之幾丁聚醣做為包覆抗原(antigen)的微針主體，並結合親水性高分子做為後端支撐陣列貼片(supporting array patch)。支撐陣列可提供強度，讓微針完全刺入皮膚，並在吸收皮膚之水份後快速溶解，僅留微針鑲嵌於皮膚中持續釋放所包覆之疫苗，同時活化抗原呈現細胞。



圖二、大鼠經肌肉注射(intramuscular injection; IM)及微針(MN)接種後之血中專一性抗體濃度。IM saline：肌肉注射生理食鹽水；IM full-dose OVA：肌肉注射全劑量抗原；IM full-dose OVA + CS：肌肉注射全劑量抗原+幾丁聚醣溶液；MN low-dose OVA：微針接種40%抗原劑量；MN full-dose OVA：微針接種全劑量抗原。

參考文獻

1. J.M. Arya, L. Dewitt, M. Scott-Garrard, Y.W. Chiang, M.R. Prausnitz. Rabies vaccination in dogs using a dissolving microneedle patch J. Control. Release, 10 (2016), pp. 19-26.
2. E.S. Esser, A. Romanyuk, E.V. Vassilieva, J. Jacob, M.R. Prausnitz, R.W. Compans, I. Skountzou. Tetanus vaccination with a dissolving microneedle patch confers protective immune responses in pregnancy. J. Control. Release, 236 (2016), pp. 47-56.
3. Y.M. Vasiliev. Chitosan-based vaccine adjuvants: incomplete characterization complicates preclinical and clinical evaluation. Expert Rev. Vaccines, 14 (1) (2015), pp. 37-53.
4. E.C. Carroll, L. Jin, A. Mori, N. Muñoz-Wolf, E. Oleszycka, H.B. Moran, S. Mansouri, C.P. McEntee, E. Lambe, E.M. Agger, P. Andersen, C. Cunningham, P. Hertzog, K.A. Fitzgerald, A.G. Bowie, E.C. Lavelle. The vaccine adjuvant chitosan promotes cellular immunity via DNA sensor cGAS-STING-dependent induction of type I interferons. Immunity, 44 (3) (2016), pp. 597-608.

Copyright 2018 National Cheng Kung University