

ไมโครนีเดิลส์สำหรับการให้วัคซีนทางผิวหนัง

บุณณดา ภมรปฐมกุล¹ ณัฐวัฒน์ ณัฐพลวัฒน์² และ ธนะเศรษฐ์ จ้าวหิรัญพัฒน์³

Received: 25 June 2015

Accepted: 4 November 2015

บทคัดย่อ

การใช้วัคซีนเพื่อเสริมสร้างภูมิคุ้มกันเป็นวิธีที่ดีที่สุดในการป้องกันโรคติดเชื้อ โดยวัคซีนในอุดมคติควรมีความปลอดภัย การบริหารวัคซีนควรเข้าไปในร่างกายน้อยที่สุด และกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้ดี ทั้งนี้ การบริหารวัคซีนแบบดั้งเดิมโดยใช้การฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังก่อให้เกิดความเจ็บปวดและความเครียด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีอาการกลัวเข็มฉีดยา การบริหารวัคซีนต้องอาศัยบุคลากรทางการแพทย์และมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดอุบัติเหตุจากการโดนเข็มแทง นอกจากนี้กระบวนการกำจัดของเสียมีคมและการนำเข็มกลับมาใช้ใหม่ยังเป็นอีกปัญหาหนึ่ง การกระตุ้นภูมิคุ้มกันทางผิวหนังเป็นทางเลือกหนึ่งที่มีประสิทธิภาพทดแทนการบริหารวัคซีนทางการฉีดเข้ากล้ามเนื้อและการฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง ผิวหนังเป็นอวัยวะที่น่าสนใจสำหรับการเสริมสร้างภูมิคุ้มกันเนื่องจากผิวหนังประกอบด้วยเซลล์นำเสนอแอนติเจนปริมาณมากทั้งเซลล์แลงเกอฮานส์ในชั้นหนังกำพร้าและเซลล์เดนไดรติกในชั้นหนังแท้ อย่างไรก็ตามผิวหนังชั้นบนสุดหรือชั้นสตราตัมคอร์เนียมมีคุณสมบัติป้องกันการซึมผ่านของสารซึ่งเป็นความท้าทายที่สำคัญในการนำส่งวัคซีนเข้าสู่ผิวหนัง ไมโครนีเดิลส์ทำงานโดยใช้หลักการแทงเข็มผ่านผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียมเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการนำส่งวัคซีนผ่านผิวหนัง ไมโครนีเดิลส์มีลักษณะคล้ายเข็มที่มีขนาดในระดับไมโครเมตรและมีความยาวไม่เกิน 1 มิลลิเมตร ข้อดีของไมโครนีเดิลส์ ได้แก่ ความสามารถในการแทงผ่านผิวหนังโดยทำความเสียหายต่อผิวหนังน้อยที่สุด ส่วนมากไม่ก่อให้เกิดความเจ็บปวด ใช้งานง่าย ผลได้ในปริมาณมาก และมีราคาไม่แพง อย่างไรก็ตามอาจก่อให้เกิดอาการระคายเคืองได้บ้างในผู้ป่วยบางราย มีการศึกษาวิจัยตีพิมพ์มากมายพบว่าการเสริมสร้างภูมิคุ้มกันทางผิวหนังโดยใช้ไมโครนีเดิลส์สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดีและใช้งานได้สะดวก ในบทความนี้ได้สรุปข้อมูลเกี่ยวกับการเลือกใช้ไมโครนีเดิลส์เพื่อนำส่งวัคซีนและยกตัวอย่างการศึกษาวิจัยไมโครนีเดิลส์สำหรับกระตุ้นภูมิคุ้มกันทางผิวหนัง โดยในตอนท้ายจะกล่าวถึงมุมมองด้านการวิจัยเกี่ยวกับความปลอดภัยซึ่งจำเป็นสำหรับการนำไมโครนีเดิลส์ไปใช้อย่างมีประสิทธิภาพในทางปฏิบัติเพื่อเสริมสร้างภูมิคุ้มกันทางผิวหนังในอนาคตอันใกล้ต่อไป

คำสำคัญ : ไมโครนีเดิลส์, การเสริมสร้างภูมิคุ้มกันทางผิวหนัง, การให้วัคซีน, วัคซีน, การนำส่งผ่านผิวหนัง
วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน 2558; 11(4): 22-39

¹ นักศึกษาปริญญาเอก หลักสูตรปรัชญาดุษฎีบัณฑิต สาขาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร จังหวัดนครปฐม

² ประ.ด. (เภสัชศาสตร์) ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร จังหวัดนครปฐม

³ ประ.ด. (เภสัชศาสตร์) รองศาสตราจารย์ ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร จังหวัดนครปฐม

* **ติดต่อผู้พิมพ์:** ธนะเศรษฐ์ จ้าวหิรัญพัฒน์ ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000, E-mail: ngawhirunpat_t@su.ac.th

Microneedles for Skin Vaccination

Boonnada Pamornpathomkul¹ Nattawat Natpoolwat ² and Tanasait Ngawhirunpat^{3*}

Abstract

Vaccination provides the best defense against specific infectious diseases. An ideal vaccine is safe, minimally invasive and induces a strong protective immune response. Yet, traditional vaccination via hypodermic needles is often painful and can cause stress, especially for needle phobic patients. Healthcare professionals are oftentimes needed to administer these shots, and as a result, are at high risk of needlestick injuries. Additionally, waste disposal and reuse of needles are considerable problems. Skin immunization is a promising alternative to the administration of vaccines via intramuscular and subcutaneous routes. The skin is the optimal organ for vaccination due to the vaccine's targeting of high density immunologic antigen-presenting cells residing both within the epidermis and dermis, including Langerhans cells and dermal dendritic cells, respectively. However, the uppermost layer of the skin, the stratum corneum, acts as a formidable barrier to the successful delivery of vaccines. Microneedles (MN) overcome this challenge by breaching the stratum corneum barrier and thereby enabling delivery of the vaccine through the skin. MN's are micron-sized needles with lengths up to 1 mm. These needles are beneficial because they are minimally invasive, mostly pain-free, easy to use, inexpensive and can be produced on a large scale. Many published studies suggest that using this technique improves protective immunity and simplifies the process for skin vaccination. One drawback is that it may cause skin irritation in some patients. In this review, we briefly summarize the use of microneedles for the delivery of vaccines and provide examples of its application for skin vaccination. We also provide our view on research about the safety of microneedles, which is needed for this technique to be administered clinically in the near future.

Keywords: microneedles, skin immunization, vaccination, vaccine, transdermal delivery

IJPS 2015; 11(4): 22-39

¹ Graduate student (Ph.D program in Pharmaceutical Technology), Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Nakhon Pathom Province.

² Ph.D. (Pharmaceutical Sciences), Assistant Professor, Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Nakhon Pathom Province.

³ Ph.D. (Pharmaceutical Sciences), Associate Professor, Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Nakhon Pathom Province.

* **Corresponding Author:** Tanasait Ngawhirunpat, Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Nakhon Pathom Province 73000 Thailand, E-mail: ngawhirunpat_t@su.ac.th

บทนำ

ในปัจจุบันโรคติดเชื้อยังคงเป็นปัญหาสำคัญที่ทำให้เกิดการเจ็บป่วยและการเสียชีวิตของผู้คนทั่วโลกโดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศกำลังพัฒนา (Dowdle, 1998; Heymann and Aylward, 2004; Levine, 2003) วัคซีนมีบทบาทสำคัญในการช่วยลดอัตราการเจ็บป่วย พิกการ และเสียชีวิตจากการติดเชื้อ โดยวัคซีนสามารถป้องกันโรคติดเชื้อได้หลายชนิด เช่น โรคไข้ทรพิษ คอตีบ โปลิโอ ไอกรน หัด และหัดเยอรมัน เป็นต้น (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, 2008) อย่างไรก็ตามการนำส่งวัคซีนเข้าสู่ร่างกายให้มีประสิทธิภาพในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายเป็นปัจจัยหลักที่มีความสำคัญ การบริหารวัคซีนสามารถทำได้หลายวิธี เช่น การฉีดเข้าสู่ร่างกาย การกิน และการสูดพ่นทางจมูก เป็นต้น (Centers for Disease Control and Prevention, 2015a) ปัจจุบันการบริหารวัคซีนส่วนใหญ่นิยมฉีดเข้าสู่ร่างกายโดยใช้เข็มฉีดยาแบบดั้งเดิมทางการฉีดเข้าชั้นใต้หนัง (hypodermic needle) (Cook, 2008) แต่ด้วยข้อจำกัดที่ทำให้เกิดความเจ็บปวดกับผู้รับวัคซีนส่งผลให้ประชากรบางส่วนเกิดอาการกลัวเข็มฉีดยาและไม่เข้ารับวัคซีน นอกจากนี้การใช้เข็มฉีดยาต้องอาศัยผู้ชำนาญการในการฉีดและอาจเกิดผลกระทบบกับผู้ปฏิบัติหน้าที่ที่เกี่ยวข้องกับเข็มฉีดยาจากการเกิดอุบัติเหตุโดนเข็มแทง (Bal et al., 2010; Kis et al., 2012) ดังนั้นจึงมีการวิจัยและพัฒนาการใช้เข็มขนาดเล็กที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางในระดับไมโครเมตรหรือที่เรียกว่า "ไมโครนีเดิลส์" โดยทั่วไปมีความยาวไม่เกิน 1 มิลลิเมตร ซึ่งสามารถนำส่งสารที่มีมวลโมเลกุลขนาดใหญ่รวมถึงวัคซีนได้อย่างมีประสิทธิภาพเพื่อใช้แทนเข็มฉีดยาแบบดั้งเดิมในอนาคตอันใกล้ (van der Maaden et al., 2012) นอกจากนี้การใช้ไมโครนีเดิลส์เพื่อนำส่งวัคซีนทางผิวหนังซึ่งเป็นที่บริเวณที่มีปริมาณของเซลล์นำเสนอแอนติเจน (antigen presenting cells) จำนวนมาก ได้แก่ เซลล์เดนไดรติก

ในชั้นหนังแท้ และเซลล์แลงเกอร์ฮานส์ในชั้นหนังกำพรวา จึงเป็นประโยชน์อีกทางหนึ่งในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันอย่างมีประสิทธิภาพ (Kim et al., 2014; Kis et al., 2012)

วัคซีนและกลไกในการเสริมสร้างภูมิคุ้มกัน

วัคซีนเป็นสารที่ใช้กระตุ้นภูมิคุ้มกันโรคผลิตจากเชื้อโรคซึ่งมีคุณสมบัติเป็นแอนติเจน (antigen) ช่วยให้ร่างกายสามารถป้องกันโรคต่าง ๆ จากเชื้อแบคทีเรียหรือเชื้อไวรัส เมื่อร่างกายได้รับวัคซีนวัคซีนจะกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายให้จดจำเชื้อโรคหรือแอนติเจนชนิดนั้น ๆ ครั้งต่อไปเมื่อร่างกายได้รับเชื้อโรคนั้นที่ตรงกับภูมิคุ้มกันโรคที่ถูกกระตุ้นไว้ ร่างกายจะสามารถกำจัดเชื้อโรคนั้นได้อย่างรวดเร็วจึงไม่เกิดโรคนั้นอีก วัคซีนสามารถแบ่งได้หลายชนิดตามกระบวนการผลิต เช่น วัคซีนเชื้อตาย วัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ วัคซีนประเภทที่ออกซอยด์ วัคซีนเชื่อมฝืนก และวัคซีนพันธุกรรม เป็นต้น (Bal et al., 2010; Centers for Disease Control and Prevention, 2015b; National Institute of Allergy and Infectious Diseases, 2008) การกระตุ้นภูมิคุ้มกันโดยใช้วัคซีนทำให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ (adaptive immunity) ซึ่งประกอบด้วยทีเซลล์ (T cell) และบีเซลล์ (B cell) ซึ่งมีความสามารถตอบสนองได้ทั้งต่อเชื้อในเซลล์และเชื้อนอกเซลล์ การตอบสนองระบบนี้มีความหลากหลายมากกว่าและจำเพาะกว่าการตอบสนองจากภูมิคุ้มกันตามธรรมชาติ (innate immunity) นอกจากนี้การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะมีความจำต่อเชื้อโรคหรือแอนติเจนซึ่งมีความสำคัญมากในการป้องกันโรคโดยใช้วัคซีน กระบวนการตอบสนองของร่างกายเมื่อได้รับวัคซีนหรือแอนติเจนจะเกิดการกระตุ้นภูมิคุ้มกันซึ่งแบ่งออกได้เป็น 2 ชนิด ได้แก่ การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันชนิดสารน้ำหรือแอนติบอดี (humoral immune responses; HIR) และการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน

ชนิดเซลล์ (cell-mediated immune response; CMIR) โดยการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันชนิดสารน้ำร่างกายจะหลังแอนติบอดีออกมาต่อต้านและทำลายเชื้อโรคด้วยวิธีการต่าง ๆ ส่วนการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันชนิดเซลล์จะทำลายเฉพาะเชื้อที่อยู่ภายในเซลล์โดยการกลืนกินและทำลายจุลชีพ โดยส่วนใหญ่การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันทั้ง 2 ชนิดจะทำงานร่วมกัน ทั้งนี้ ขึ้นอยู่กับชนิดของเชื้อโรคว่าจะส่งผลให้ร่างกายตอบสนองทางภูมิคุ้มกันชนิดสารน้ำหรือชนิดเซลล์ได้เด่นกว่ากัน (Abbas et al., 2012; Levinson 2010; Lydyard et al., 2011; Owen et al., 2013; Peakman and Vergani, 2009)

ผิวหนังและการกระตุ้นภูมิคุ้มกันทางผิวหนัง

ผิวหนังเป็นอวัยวะที่มีบทบาทสำคัญในการปกป้องร่างกายจากสภาวะแวดล้อมภายนอก เช่น ยา สารพิษ รังสีอัลตราไวโอเล็ต หรือจุลชีพก่อโรค ช่วยควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย และรับความรู้สึก ผิวหนังเป็นอวัยวะที่มีขนาดใหญ่ที่สุดของร่างกาย ประกอบด้วยเนื้อเยื่อ 3 ชั้น ได้แก่ ชั้นหนังกำพร้า (epidermis) ชั้นหนังแท้ (dermis) และชั้นใต้หนัง (subcutaneous หรือ hypodermis) ชั้นหนังกำพร้าเป็นผิวหนังชั้นด้านบนสุด โดยเซลล์ที่เป็นองค์ประกอบหลักของชั้นหนังกำพร้า คือ เซลล์เคอราทีโนไซต์ (keratinocyte cells) ซึ่งมีส่วนประกอบหลักเป็นโปรตีนเคอราทิน (keratin) ช่วยให้โครงสร้างผิวหนังแข็งแรงและมีความยืดหยุ่น (Jhawat et al., 2013) โดยชั้นหนังกำพร้าสามารถแบ่งได้เป็น 2 ชั้นย่อย ได้แก่ ชั้นสตราตัมคอร์เนียม (stratum corneum) และชั้นหนังกำพร้าที่มีชีวิต (viable epidermis) โดยชั้นสตราตัมคอร์เนียมเป็นชั้นนอกสุดของผิวหนังมีความหนาประมาณ 10-40 ไมโครเมตร ประกอบด้วยเซลล์แบนบาง ไม่มีชีวิต เรียงซ้อนกันหนาแน่น ผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียมเป็นปัญหาหลักที่ขัดขวางการซึมผ่านของยาหรือวัคซีนเพื่อการรักษาหรือป้องกันโรค

สำหรับชั้นหนังกำพร้าที่มีชีวิตอยู่ถัดลงมาจากชั้นสตราตัมคอร์เนียม มีความหนาประมาณ 80 ไมโครเมตร ประกอบด้วยเซลล์ที่มีชีวิต และมีการแบ่งเซลล์เจริญเติบโตแทนที่เซลล์ชั้นบน โดยเซลล์แลงเกอร์ฮานส์ (Langerhans cells) ซึ่งมีความสำคัญในระบบภูมิคุ้มกันเป็นองค์ประกอบสำคัญในชั้นหนังกำพร้าที่มีชีวิต (Lever and Schaumburg-Lever, 1983; Sandby-Moller et al., 2003) ชั้นหนังแท้อยู่ด้านล่างชั้นหนังกำพร้า มีความหนาประมาณ 4 มิลลิเมตร ประกอบด้วยเส้นใยคอลลาเจน (collagen fibers) ทำให้ผิวหนังเกิดความหนาแน่นแข็งแรง นอกจากนี้ยังประกอบด้วยเซลล์เดนไดรติก (dendritic cells) หลอดเลือดขนาดเล็ก รากขน ต่อมเหงื่อ และเส้นประสาท ส่วนชั้นใต้หนังเป็นชั้นที่อยู่ลึกสุดประกอบด้วยเนื้อเยื่อไขมันช่วยป้องกันอวัยวะภายในจากการถูกกระทบกระเทือน และช่วยรักษาอุณหภูมิของร่างกาย (Draelos and Pugliese, 2011; Lever and Schaumburg-Lever, 1983)

เนื้อเยื่อเป้าหมายสำหรับการนำส่งวัคซีนเป็นปัจจัยสำคัญเพื่อให้วัคซีนสามารถออกฤทธิ์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ผิวหนังเป็นอวัยวะที่มีองค์ประกอบของเซลล์แลงเกอร์ฮานส์ในชั้นหนังกำพร้าที่มีชีวิตและเซลล์เดนไดรติกในชั้นหนังแท้ (Kis et al., 2012; Sparber et al., 2010) เซลล์ทั้งสองชนิดมีคุณสมบัติเป็นเซลล์นำเสนอแอนติเจนซึ่งสามารถย่อยแอนติเจนเป็นเปปไทด์สายสั้น ๆ และจับกับ Major histocompatibility complex (MHC) เพื่อนำเสนอบนผิวเซลล์ จากนั้นจึงเคลื่อนตัวไปสู่ต่อมน้ำเหลืองและนำเสนอแอนติเจนให้แก่ลิมโฟไซต์ชนิดที (T lymphocyte) เพื่อกระตุ้นภูมิคุ้มกันสำหรับป้องกันโรคที่จำเพาะต่อแอนติเจนชนิดนั้นต่อไป (Kim et al., 2014; Kis et al., 2012) แม้ว่าวิธีการนำส่งวัคซีนทางการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (intramuscular injection) และการฉีดเข้าชั้นใต้หนัง (subcutaneous injection) จะเป็นวิธีที่ได้รับความนิยมอย่างมากในปัจจุบัน แต่เนื่องจากเซลล์กล้ามเนื้อ

หรือชั้นไขมันใต้หนังประกอบด้วยเซลล์ที่มีคุณสมบัติในการเป็นเซลล์นำเสนอแอนติเจน ในปริมาณน้อย ดังนั้นการนำส่งวัคซีนทางผิวหนังซึ่งมีส่วนประกอบของเซลล์นำเสนอแอนติเจน จำนวนมากจึงเป็นข้อได้เปรียบในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่เหนือกว่าการบริหารวัคซีนเข้าร่างกายทางอื่น นอกจากนี้การนำส่งวัคซีนเข้าสู่ชั้นผิวหนังสามารถนำส่งวัคซีนได้เช่นเดียวกับวัคซีนที่นิยมนำส่งเข้ากล้ามเนื้อหรือเข้าชั้นใต้ผิวหนัง โดยทั่วไปการกระตุ้นภูมิคุ้มกันทางผิวหนังใช้การฉีดเข้าชั้นหนังแท้แต่เนื่องจากเข็มยังคงมีขนาดใหญ่และทำให้ผู้รับวัคซีนเจ็บปวด ดังนั้นการพัฒนาเข็มที่มีขนาดเล็กในระดับไมครอนหรือไมโครเนเดิลส์จึงเป็นทางเลือกหนึ่งที่ช่วยแก้ไขปัญหาดังกล่าวได้ (Kis et al., 2012)

ชนิดของไมโครเนเดิลส์เพื่อการเสริมสร้างภูมิคุ้มกันทางผิวหนัง

ไมโครเนเดิลส์ได้รับการพัฒนาเพื่อเพิ่มการนำส่งตัวยาหรือวัคซีนเข้าสู่ผิวหนังโดยที่จะช่วยลดความเจ็บปวดต่อผู้ใช้ให้เหลือน้อยที่สุด ไมโครเนเดิลส์เป็นเข็มที่มีขนาดเล็กในระดับไมครอนส่วนใหญ่มีความยาวไม่เกิน 1000 ไมโครเมตร ไมโครเนเดิลส์ช่วยเพิ่มการซึมผ่านของตัวยา โปรตีน ดีเอ็นเอ หรือวัคซีนทางผิวหนังได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยการแทงผ่านผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียมเพื่อนำส่งตัวยาเข้าสู่ชั้นผิวหนังโดยตรงหรือก่อให้เกิดรูขนาดเล็กจากนั้นตัวยาจะค่อย ๆ ซึมผ่านโดยการแพร่ (passive diffusion) (Bal et al., 2010; van der Maaden et al., 2012) การผลิตไมโครเนเดิลส์นิยมผลิตขึ้นจากการดัดแปลงกระบวนการผลิตในอุตสาหกรรมผลิตชิ้นส่วนอิเล็กทรอนิกส์ เช่น อุตสาหกรรมผลิต ไมโครชิพคอมพิวเตอร์ ซึ่งทำให้การผลิตไมโครเนเดิลส์สามารถผลิตได้จำนวนมากด้วยต้นทุนที่ต่ำลงภายในระยะเวลาอันรวดเร็ว ไมโครเนเดิลส์โดยทั่วไปผลิตจากโลหะหรือพอลิเมอร์ ซึ่งได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาให้ใช้ในการแพทย์ได้ (Prausnitz et al., 2009) ไมโครเนเดิลส์

แบ่งเป็น 2 ชนิด ได้แก่ ไมโครเนเดิลส์ชนิดเข็มตัน (solid microneedles) ซึ่งเมื่อแทงเข็มที่ต้นจะทำให้ผิวหนังเกิดรู จากนั้นให้ตัวยาซึ่งจะค่อย ๆ ซึมผ่านเข้าไปในชั้นผิวหนังโดยอาศัยการแพร่ทางรูที่เกิดจากการแทงด้วยไมโครเนเดิลส์ และไมโครเนเดิลส์ชนิดรูกลวง (hollow microneedles) ซึ่งมีรูกลวงตรงกลาง เข็มลักษณะคล้ายเข็มฉีดยาแบบดั้งเดิมแต่มีขนาดเล็กกว่า นอกจากนี้เทคนิคการใช้ไมโครเนเดิลส์เพื่อนำส่งตัวยาหรือวัคซีนที่ได้รับความนิยมแบ่งได้ 4 ประเภท ซึ่งมีกลไกในการนำส่งที่แตกต่างกัน (Pamornpathomkul and Ngawhirunpat, 2015) ได้แก่

1. การแทงด้วยไมโครเนเดิลส์ก่อนและแปะแผ่นแปะที่มีวัคซีน (Poke and patch approach)

เป็นการใช้ไมโครเนเดิลส์ชนิดเข็มตันแทงเข็มเข้าไปในผิวหนัง จากนั้นดึงเข็มออกจะเกิดรูในชั้นผิวหนัง จากนั้น จึงแปะแผ่นตัวยาหรือสารที่ต้องการบนผิวหนัง ตัวยาจะค่อย ๆ ซึมผ่านเข้าไปในชั้นผิวหนังโดยอาศัยการแพร่ทางรูที่เกิดจากการแทงด้วยไมโครเนเดิลส์ อย่างไรก็ตามวิธีนี้มีข้อจำกัดที่บางครั้งไม่สามารถควบคุมขนาดยาที่แพร่เข้าสู่ผิวหนังจากแผ่นแปะได้เนื่องจากการซึมผ่านเกิดโดยกระบวนการแพร่ทางรูจึงมีปัจจัยต่าง ๆ เช่น ความยืดหยุ่นและความหนาของผิวหนังซึ่งมีผลต่อความลึกของเข็มที่แทงลงไปชั้นผิวหนัง หากผิวหนังหนาหรือมีความยืดหยุ่นดีจะทำให้รูที่เกิดขึ้นมีขนาดเล็กกว่า โอกาสที่ยาจะซึมผ่านทางรูจึงลดลง เป็นต้น นอกจากนี้วิธีการใช้งานมี 2 ขั้นตอนจึงอาจเกิดความเสียหายที่ผู้ใช้จะใช้ผิดพลาดได้ เช่น การแปะแผ่นแปะไม่ตรงบริเวณที่แทงไมโครเนเดิลส์ หรือการลืมนำแผ่นแปะภายหลังแทงเข็ม เป็นต้น (Bal et al., 2010; van der Maaden et al., 2012; van der Maaden et al., 2014a; Indermun et al., 2014; Tuan-Mahmood et al., 2013; Pamornpathomkul and Ngawhirunpat, 2015; Prausnitz et al., 2009)

2. การเคลือบวัคซีนบนไมโครนีเดิลส์ และแทงเข้าสู่ผิวหนัง (Coat and poke approach)

วิธีนี้ใช้หลักการเคลือบไมโครนีเดิลส์ ชนิดเข็มตัน (coated microneedles) ด้วยสารที่ต้องการ โดยเคลือบยาที่ต้องการบนเข็มก่อน เมื่อแทงเข็มเข้าไปในผิวหนัง ตัวยาที่เคลือบบนเข็มจะหลุดออกจากเข็มเข้าไปอยู่ในเนื้อเยื่อของผิวหนัง หลังจากนั้นตัวยาจะค่อย ๆ ถูกปลดปล่อยและดูดซึมต่อไป วิธีนี้ได้รับความนิยมเป็นอย่างมากในการนำส่งวัคซีนเข้าสู่ผิวหนังเนื่องจากใช้งานได้ง่าย สะดวก ส่วนใหญ่อยู่ในรูปแบบแผ่นแปะใช้ครั้งเดียวแล้วทิ้ง ไม่ต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญในการใช้งาน และสามารถเคลือบวัคซีนในรูปแบบแห้งบนเข็มซึ่งช่วยเพิ่มความคงตัวให้กับวัคซีน เนื่องจากไม่มีน้ำเป็นส่วนประกอบจึงเก็บได้เป็นระยะเวลาอันยาวนาน อย่างไรก็ตามการใช้ไมโครนีเดิลส์ชนิดเคลือบควรมีการตั้งตำรับสารเคลือบที่เคลือบตัวบนผิวของไมโครนีเดิลส์ที่ดี สารเคลือบที่ดีควรมีความหนืดเหมาะสม สามารถเกาะติดผิวไมโครนีเดิลส์ได้ดี และเป็นเนื้อเดียวกัน นอกจากนี้สารเคลือบไม่ควรมีผลทำลายหรือลดฤทธิ์ในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของวัคซีน นอกจากนี้การใช้ไมโครนีเดิลส์ชนิดเคลือบเหมาะกับวัคซีนที่มีฤทธิ์แรง หรือวัคซีนที่ออกฤทธิ์กระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดี ในขณะที่ใช้ในปริมาณน้อย เนื่องจากปริมาณสารที่เคลือบบนเข็มสามารถเคลือบได้ในปริมาณไม่มาก (Bal et al., 2010; Gill and Prausnitz, 2007; van der Maaden et al., 2012; Pamornpathomkul and Ngawhirunpat, 2015; Prausnitz et al., 2009)

3. การแทงไมโครนีเดิลส์ที่บรรจุวัคซีน ภายในพอลิเมอร์ที่สลายตัวภายในร่างกายและปลดปล่อยเข้าสู่ผิวหนัง (Poke and release approach)

การนำส่งตัวยาด้วยวิธีนี้ใช้ไมโครนีเดิลส์ ชนิดละลาย (dissolving microneedles) ซึ่งจัดเป็น

ไมโครนีเดิลส์ชนิดเข็มตันที่นิยมเตรียมจากพอลิเมอร์ ชนิดที่สามารถเข้ากันได้กับร่างกายและมีความปลอดภัย เช่น โพลีแล็กติกแอซิด (polylactic acid) โพลีไกลโกลิกแอซิด (polyglycolic acid) โพลีแล็กติกโคไกลโกลิกแอซิด โซเดียมไฮยาลูโรเนต (sodium hyaluronate) และคอนดรอยตินซัลเฟต (chondroitin sulphate) เป็นต้น ตัวยาจะถูกผสมรวมเข้าไปในพอลิเมอร์ที่ใช้ผลิตเป็นเข็ม หลังจากแทงไมโครนีเดิลส์เข้าไปในผิวหนังเข็มจะสัมผัสกับของเหลวในชั้นผิวหนังและเกิดการละลาย ค่อย ๆ ปลดปล่อยตัวยาเข้าสู่ผิวหนัง วิธีนี้เป็นวิธีที่ได้รับความนิยมเช่นเดียวกับไมโครนีเดิลส์ชนิดเคลือบ เนื่องจากอยู่ในรูปของแผ่นแปะใช้งานได้ง่าย และไม่หลงเหลือเข็มที่เป็นของเสียอันตรายซึ่งอาจก่อให้เกิดอุบัติเหตุกับบุคลากรทางการแพทย์ได้ นอกจากนี้ยังมีข้อดีที่สามารถเลือกใช้พอลิเมอร์ให้สามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยาหรือวัคซีนได้อีกด้วย อย่างไรก็ตามการใช้ไมโครนีเดิลส์ชนิดละลาย ตัวเข็มที่เตรียมจากพอลิเมอร์ต้องมีความแข็งแรงมากพอที่จะแทงเข้าสู่ผิวหนัง และค้างที่ผิวหนังได้ในชั่วระยะเวลาหนึ่งเพื่อให้วัคซีนสามารถปลดปล่อยได้อย่างสมบูรณ์โดยไม่แตกหักก่อน (Bal et al., 2010; van der Maaden et al., 2012; Pamornpathomkul and Ngawhirunpat, 2015; Prausnitz et al., 2009)

4. การแทงไมโครนีเดิลส์ชนิดรูกลวง และฉีดวัคซีนเข้าสู่ผิวหนัง (Poke and flow approach)

วิธีการนี้ใช้ไมโครนีเดิลส์ชนิดรูกลวง (hollow microneedles) ซึ่งอาศัยหลักการคล้ายเข็ม ฉีดยาแต่เข็มมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางในระดับไมโครเมตร สารละลายที่มีตัวยาจะถูกนำส่งผ่านรูเข็มเข้าสู่ชั้นในของผิวหนังโดยตรง ไมโครนีเดิลส์ชนิดนี้มีข้อดีที่สามารถนำส่งวัคซีนในรูปสารละลายได้ในปริมาณมาก แต่ก่อให้เกิดความเจ็บปวดในผู้รับวัคซีนน้อยกว่าเมื่อเทียบกับการใช้เข็มฉีดยาแบบดั้งเดิม

เนื่องจากไมโครนีเดิลส์ชนิดรูกลวงมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางเข็มที่เล็กกว่าและความยาวสั้นกว่าเข็มฉีดยาแบบดั้งเดิม อย่างไรก็ตาม ไมโครนีเดิลส์ชนิดรูกลวงอาจมีต้นทุนสูงกว่าเนื่องจากกระบวนการผลิตใช้ต้นทุนสูง และใช้พื้นที่ในการขนส่งหรือเก็บรักษา มากกว่าไมโครนีเดิลส์ประเภทอื่น ๆ เนื่องจากต้องใช้ทั้งเข็มและกระบอกฉีด และต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญในการฉีดยา (McCrudden et al., 2015; Indermun et al., 2014; Tuan-Mahmood et al., 2013; van der Maaden et al., 2012; Pamornpathomkul and Ngawhirunpat, 2015; Prausnitz et al., 2009)

ทั้งนี้ การตัดสินใจว่าจะเลือกใช้ไมโครนีเดิลส์ประเภทใดเพื่อการนำส่งวัคซีนเข้าสู่ผิวหนังขึ้นอยู่กับวัตถุประสงค์จำเพาะที่ต้องการให้วัคซีนออกฤทธิ์ความเหมาะสมกับชนิดของวัคซีน ความสะดวกในการใช้งาน รวมถึงปัจจัยด้านความสมดุลของราคาที่ได้กล่าวข้างต้น การใช้ไมโครนีเดิลส์ซึ่งสามารถผลิตเข็มที่มีความยาวตามความต้องการได้ โดยทั่วไปมีความยาวตั้งแต่ 100 ไมโครเมตร จนถึง 1 มิลลิเมตร จึงช่วยให้นำส่งวัคซีนเข้าสู่ชั้นผิวหนัง (หนังกำพร้าและ/หรือหนังแท้) ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

ตัวอย่างงานวิจัยการประยุกต์ใช้ไมโครนีเดิลส์สำหรับการเสริมสร้างภูมิคุ้มกันทางผิวหนัง

1. การนำส่งแอนติเจนต้นแบบโอวัลบูมิน (Ovalbumin)

โอวัลบูมินเป็นโปรตีนแอนติเจนชนิดหนึ่งที่มีความนิยมใช้เป็นแอนติเจนต้นแบบในการศึกษาการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน Widera และ คณะ (Widera et al., 2006) ได้ศึกษาผลจากปัจจัยต่าง ๆ ของไมโครนีเดิลส์ที่เคลือบด้วยแอนติเจนต้นแบบโอวัลบูมินต่อประสิทธิภาพการกระตุ้นภูมิคุ้มกันในหนูตะเภาชนิดไม่มีขน (hairless guinea pigs; HGP) โดยปัจจัยที่ทำการศึกษาคือ ได้แก่ ปริมาณโอวัลบูมินที่เคลือบบนไมโครนีเดิลส์ (0.5, 5 และ 25 ไมโครกรัม)

ความยาวของไมโครนีเดิลส์ (225, 400 และ 600 ไมโครเมตร) จำนวนเข็มของไมโครนีเดิลส์ (280 และ 1314 เข็มต่อแผ่น) และขนาดพื้นที่ของแผ่นไมโครนีเดิลส์ที่ให้โอวัลบูมิน (2 และ 4 ตารางเซนติเมตร) พบว่าการให้ปริมาณโอวัลบูมินที่แตกต่างกันส่งผลต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันใน HPGs โดยการให้ปริมาณโอวัลบูมินที่ 25 ไมโครกรัม สามารถกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้สูงที่สุด ส่วนการให้ปริมาณโอวัลบูมิน 5 และ 0.5 ไมโครกรัม พบการตอบสนองของภูมิคุ้มกันลดลงตามลำดับ โดยปัจจัยอื่น ๆ ได้แก่ ความยาวของไมโครนีเดิลส์ จำนวนเข็มของไมโครนีเดิลส์ และขนาดพื้นที่ของแผ่นไมโครนีเดิลส์ที่ให้โอวัลบูมินไม่ส่งผลต่อความแตกต่างของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน อย่างไรก็ตามการใช้ไมโครนีเดิลส์ที่มีความยาวเข็มสั้นที่สุด (225 ไมโครเมตร) จะช่วยให้ผู้ป่วยทนต่อการใช้ไมโครนีเดิลส์ได้ดีที่สุดและยังสามารถกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้เป็นอย่างดีมีประสิทธิภาพอีกด้วย การศึกษานี้สรุปได้ว่าการนำส่งโอวัลบูมินโดยการเคลือบบนไมโครนีเดิลส์มีประสิทธิภาพดีในการกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในหนูตะเภาชนิดไม่มีขน

นอกจากการศึกษาค้นคว้าของปัจจัยต่าง ๆ ของไมโครนีเดิลส์ในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันแล้ว การศึกษาประสิทธิภาพของสูตรตำรับหรือสารเสริมฤทธิ์ก็เป็นปัจจัยหนึ่งที่มีความสำคัญต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน ในปี 2011 Bal และคณะ ทำการศึกษาค้นคว้าของสูตรตำรับ 4 ชนิด ได้แก่ โอวัลบูมิน (Ovalbumin; OVA) เดี่ยว ๆ , เอ็น-ไตรเมทิลไคโตซาน (N-trimethyl chitosan ;TMC)+สารผสมโอวัลบูมิน (OVA mixture), เอ็น-ไตรเมทิลไคโตซาน-โอวัลบูมิน คอนจูเกต (TMC-OVA conjugates) and เอ็น-ไตรเมทิลไคโตซาน/โอวัลบูมิน นาโนพาร์ติเคิล (TMC/OVA nanoparticles) ต่อประสิทธิภาพการกระตุ้นภูมิคุ้มกันในหนู BALB/c เพศเมียอายุ 8 สัปดาห์ หลังจากใช้ไมโครนีเดิลส์ชนิดเข็มตันแทงโดยใช้อุปกรณ์ช่วยแทงให้มีความ

แม่นยำและความเร็วตามที่กำหนด จากนั้นให้สารละลายของสูตรตำรับที่แตกต่างกันทั้ง 4 ตำรับพบว่าเมื่อให้ TMC คอนจูเกตร่วมกับโอวัลบูมินสามารถกระตุ้นการตอบสนองของภูมิคุ้มกันหรืออิมมูโนโกลบูลินจี (Immunoglobulin G; IgG) ต่อโอวัลบูมินได้สูงที่สุด เนื่องจาก TMC เป็นพอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติเป็นสารเสริมฤทธิ์วัคซีนและช่วยให้เซลล์เดนไดรติกจับกินโอวัลบูมินได้ดียิ่งขึ้น นอกจากนี้ตำรับ TMC-OVA conjugates ยังมีขนาดอนุภาคเล็กกว่าตำรับ TMC+OVA mixture และ TMC/OVA nanoparticles โดยอนุภาคขนาดเล็กสามารถซึมผ่านทางผิวหนังหลังจากแทงด้วยไมโครนีเดิลส์ได้ดีกว่าตำรับที่มีขนาดอนุภาคใหญ่กว่า (Bal et al., 2011)

ในปี 2012 Naito และคณะ ได้พัฒนาไมโครนีเดิลส์ชนิดละลายจากคอนดรอยติน ซัลเฟตเพื่อนำส่งโอวัลบูมิน โดยประเมินประสิทธิภาพของแผ่นแปะไมโครนีเดิลส์ชนิดละลายในการกระตุ้นการตอบสนองของแอนติบอดีที่จำเพาะต่อแอนติเจนในหนู BALB/c พบว่าการตอบสนองของแอนติบอดีชนิด IgG ในเลือดหนูโดยการใช้ไมโครนีเดิลส์ชนิดละลายและการฉีดเข้าชั้นหนังแท้สามารถกระตุ้นการตอบสนองของภูมิคุ้มกันได้เท่ากับหลังจากให้โอวัลบูมินครั้งที่ 1 และ 2 อย่างไรก็ตามการนำส่งโอวัลบูมินโดยการใช้ผ้าก๊อชที่แช่ในสารละลายโอวัลบูมินหลังจากให้โอวัลบูมินครั้งที่ 1 พบว่าไม่สามารถกระตุ้นการตอบสนองของแอนติบอดีได้ โดยหลังจากให้โอวัลบูมินครั้งที่ 2 พบว่าสามารถกระตุ้นการตอบสนองของแอนติบอดีได้แต่ยังคงต่ำกว่ากลุ่มที่ใช้ไมโครนีเดิลส์ชนิดละลายและการฉีดเข้าชั้นหนังแท้ นอกจากนี้คณะผู้วิจัยศึกษาการกระตุ้นแอนติบอดีระยะยาวในหนู BALB/c พบว่าทั้งกลุ่มที่ใช้ไมโครนีเดิลส์ชนิดละลายและการฉีดเข้าชั้นหนังแท้สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ยาวนานถึงสัปดาห์ที่ 44 หลังจากให้โอวัลบูมินครั้งที่ 2 ในสัปดาห์ที่ 4 ดังนั้น การใช้ไมโครนีเดิลส์ชนิดละลายมีประสิทธิภาพในการกระตุ้นการตอบสนองของแอนติบอดีเทียบเท่ากับ

การฉีดเข้าชั้นหนังแท้ ซึ่งมีข้อดีกว่าในการช่วยลดความเจ็บปวด สามารถละลายได้ในร่างกายจึงไม่มีของเสียจากเข็มตกค้างและยังสามารถช่วยลดอุบัติเหตุที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ปฏิบัติงานได้อีกด้วย (Naito et al., 2012)

2. การนำส่งวัคซีนสำหรับป้องกันการติดเชื้อไขหวัดใหญ่

โรคไขหวัดใหญ่เป็นโรคติดเชื้อไวรัสทางเดินหายใจที่พบได้บ่อย ผู้ป่วยอาจมีอาการติดเชื้อในปอดหรือทางเดินหายใจ ในรายที่มีภูมิคุ้มกันต่ำอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อน (Casado et al., 2015) ที่รุนแรงจนถึงขั้นเสียชีวิตหรือทุพพลภาพ โดยทั่วโลกมีจำนวนผู้เสียชีวิตจากการติดเชื้อไวรัสไขหวัดใหญ่สูงถึง 1.5 ล้านคน องค์การอนามัยโลกคาดการณ์ว่าในแต่ละปีมีจำนวนผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสไขหวัดใหญ่สูงประมาณ 10-20% ของประชากรทั่วโลก โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง เช่น เด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี ผู้สูงอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป หญิงตั้งครรภ์ และผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเรื้อรัง เป็นต้น ในปัจจุบันการให้วัคซีนเพื่อเสริมสร้างภูมิคุ้มกันต่อโรคติดเชื้อไวรัสไขหวัดใหญ่โดยการฉีดวัคซีนเป็นวิธีที่ดีที่สุดในการลดอัตราการเสียชีวิตหรือทุพพลภาพจากการติดเชื้อในผู้ป่วย วัคซีนป้องกันโรคไขหวัดใหญ่ที่มีจำหน่ายในท้องตลาดมี 2 ชนิด ได้แก่ 1) วัคซีนชนิดเชื้อตาย ให้โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อสำหรับเด็กอายุตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป 2) วัคซีนชนิดเชื้อเป็น ให้โดยการพ่นทางจมูกสำหรับเด็กอายุตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไปถึงผู้ใหญ่อายุไม่เกิน 49 ปี และห้ามใช้ในหญิงตั้งครรภ์ โดยวัคซีนป้องกันโรคไขหวัดใหญ่ชนิดเชื้อตายเป็นชนิดที่ได้รับความนิยมสูงสุดทั่วโลก อย่างไรก็ตามผู้รับวัคซีนต้องเข้ารับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคไขหวัดใหญ่ทุกปีเนื่องจากสายพันธุ์เชื้อไวรัสไขหวัดใหญ่ที่มีการระบาดเปลี่ยนแปลงไปในทุกปี ดังนั้น ประชากรบางส่วนจึงปฏิเสธการรับวัคซีนเนื่องจากอาการกลัวเข็มฉีดยา การนำเทคนิคไมโครนีเดิลส์

มาใช้ฉีดวัคซีนป้องกันโรคไขหวัดใหญ่ชนิดเชื้อตาย
เข้าทางผิวหนังแทนการฉีดเข้ากล้ามเนื้อจึงช่วยแก้ไข
ปัญหาดังกล่าว

Kim และคณะ ได้พัฒนาไมโครนีเดิลส์
ชนิดเคลือบเพื่อศึกษาผลของการนำส่งวัคซีนป้องกัน
ไขหวัดใหญ่และกระตุ้นภูมิคุ้มกันในหนู BALB/c ผล
การศึกษาพบว่าหนู BALB/c ที่ได้รับวัคซีนโดยการใช้
ไมโครนีเดิลส์ชนิดเคลือบและทางการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ
มีการตอบสนองของภูมิคุ้มกันชนิด IgG1, IgG2a และ
IgG2b อย่างมีประสิทธิภาพเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม
ที่ไม่ได้รับวัคซีน อย่างไรก็ตามสำหรับภูมิคุ้มกันชนิด
IgG1 กลุ่มที่ได้รับวัคซีนโดยการใช้ไมโครนีเดิลส์ชนิด
เคลือบสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันของหนู BALB/c ได้
สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับวัคซีนทางการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และ
กลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีนนอกจากนี้คณะผู้วิจัยพบว่าการ
ใช้ไมโครนีเดิลส์ชนิดเคลือบสามารถกระตุ้น IgG รวม
ที่จำเพาะต่อเชื้อไวรัสในหนู BALB/c ได้สูงกว่ากลุ่มที่
ได้รับวัคซีนโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และกลุ่มที่ไม่ได้รับ
วัคซีน แสดงถึงการใช้ไมโครนีเดิลส์เคลือบวัคซีน
ไขหวัดใหญ่สามารถช่วยกำจัดเชื้อไวรัสออกจากร่างกาย
ได้อย่างรวดเร็ว ในขณะที่การให้วัคซีนเข้ากล้ามเนื้อ
สามารถกำจัดเชื้อไวรัสออกจากร่างกายได้ช้ากว่า
สำหรับการศึกษาประสิทธิภาพการป้องกันไวรัส โดย
ให้เชื้อไวรัสไขหวัดใหญ่ในหนู BALB/c ทั้ง 3 กลุ่ม
พบว่า หนู BALB/c กลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีนเกิดพยาธิ
สภาพและน้ำหนักตัวลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
($p < 0.05$) บางส่วนมีการตาย ในทางตรงกันข้ามหนู
BALB/c กลุ่มที่ได้รับวัคซีนโดยการใช้ไมโครนีเดิลส์
ชนิดเคลือบ และกลุ่มที่ได้รับวัคซีนโดยการฉีดเข้า
กล้ามเนื้อสามารถป้องกันการติดเชื้อไวรัสได้เนื่องจาก
ไม่พบการตายของหนู BALB/c และไม่มีน้ำหนักตัว
ลดลง (Kim et al., 2009)

นอกจากนี้สารช่วยเคลือบวัคซีนป้องกัน
ไขหวัดใหญ่บนพื้นผิวไมโครนีเดิลส์เป็นอีกปัจจัยหนึ่ง
ที่มีผลต่อประสิทธิภาพของวัคซีน พบว่าการใช้ treha-

lose 15% ร่วมกับคาร์บอกซิลเมททิลเซลลูโลส
ปริมาณไม่เกิน 2% สามารถใช้เป็นสารช่วยเคลือบโดย
ไม่ส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพของวัคซีนป้องกันไขหวัด
ใหญ่ เนื่องจาก trehalose ช่วยให้วัคซีนมีความคงตัว
ไม่ถูกทำลายระหว่างกระบวนการเคลือบในขั้นตอน
ทำให้สารเคลือบแห้งติดบนไมโครนีเดิลส์ ส่วนสาร
ช่วยเพิ่มความหนืดคาร์บอกซิลเมททิลเซลลูโลสช่วย
ให้ตำรับไม่เกิดการแยกชั้น ในขณะที่สารลดแรงตึงผิว
Lutrol® micro 68 มีผลทำลายความคงตัวของวัคซีน
(Choi et al., 2013) สำหรับการศึกษาไมโครนีเดิลส์
ชนิดละลายในออสโมซิส Hirobe และคณะ
ได้พัฒนาแผ่นแปะไมโครนีเดิลส์ชนิดละลาย (Micro-
Hyal; เป็นชื่อของไมโครนีเดิลส์ชนิดละลายที่ผู้คิดค้น
ตั้งชื่อขึ้น) ซึ่งผลิตจากไฮยาลูรอนิก แอซิด (Hyaluronic
acid) พบว่าการใช้แผ่นแปะ MicroHyal เพื่อนำส่ง
วัคซีนป้องกันไขหวัดใหญ่สายพันธุ์บีสามารถกระตุ้น
ภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจนในออสโมซิสได้สูงกว่าการฉีด
วัคซีนเข้าชั้นใต้หนัง เมื่อให้วัคซีนที่ขนาด 15
ไมโครกรัมเท่ากัน โดยพบว่ายังสามารถลดขนาด
วัคซีนป้องกันไขหวัดใหญ่ลงได้อีกครั้งหนึ่งเมื่อนำส่ง
โดยใช้แผ่นแปะ MicroHyal ซึ่งจะช่วยลดต้นทุนการ
ผลิตได้อีกทางหนึ่ง นอกจากนี้การใช้แผ่นแปะ Micro-
Hyal เพื่อนำส่งวัคซีนป้องกันไขหวัดใหญ่มีความ
ปลอดภัยทางคลินิกและไม่พบอาการข้างเคียงที่
รุนแรงทั้งอาการเฉพาะที่ผิวหนังหรือทั่วร่างกาย (Hi-
robe et al., 2015) สำหรับการศึกษาไมโครนีเดิลส์
ชนิดรูกลวง Levin และคณะ ทำการศึกษาเปรียบเทียบ
การกระตุ้นภูมิคุ้มกันโดยใช้วัคซีน Inflexal®V ใน
ออสโมซิสผู้ใหญ่อายุสุขภาพดี เมื่อบริหารด้วยวิธีที่
แตกต่างกัน 3 วิธี และปริมาณวัคซีนที่แตกต่างกัน ดังนี้
การใช้ไมโครนีเดิลส์ชนิดรูกลวง (MicronJet™) ขนาด
3 ไมโครกรัม การฉีดเข้ากล้ามเนื้อขนาด 15 ไมโครกรัม
และการฉีดเข้าชั้นหนังแท้ขนาด 3, 4.5 และ 6
ไมโครกรัม พบว่าการใช้ไมโครนีเดิลส์ชนิดรูกลวง
สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้สูงที่สุดและสูงกว่าการฉีด

เข้าชั้นหนังแท้ (intra dermal injection) ทั้ง 3 กลุ่ม รวมถึงการฉีดเข้ากล้ามเนื้อที่มีปริมาณวัคซีนสูงถึง 15 ไมโครกรัม สามารถสรุปได้ว่าการใช้ไมโครนีเดิลส์ชนิดรูกลวงเพื่อนำส่งวัคซีนมีประสิทธิภาพดีในการป้องกันเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ในมนุษย์ (Levin et al., 2014)

3. การนำส่งวัคซีนสำหรับป้องกันการติดเชื้อโปลิโอ

โรคโปลิโอ (Poliomyelitis) เกิดจากการติดเชื้อไวรัสโปลิโอซึ่งมี 3 ชนิดย่อย ได้แก่ ชนิด 1, 2 และ 3 โรคโปลิโอสามารถป้องกันได้โดยการให้วัคซีนซึ่งวัคซีนป้องกันโรคโปลิโอมี 2 ชนิด ได้แก่ วัคซีนรูปแบบรับประทานชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ (OPV; oral polio vaccine) และวัคซีนรูปแบบฉีดชนิดเชื้อตาย (IPV; inactivated polio vaccine) โดยวัคซีนรูปแบบรับประทานป้องกันการติดเชื้อโดยยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อไวรัสโปลิโอในลำไส้ สำหรับวัคซีนรูปแบบรับประทานมีราคาถูกกว่ารูปแบบฉีด ไม่ต้องอาศัยผู้ชำนาญการในการฉีด และเพิ่มการยอมรับวัคซีนในเด็ก อย่างไรก็ตามวัคซีนรูปแบบรับประทานผลิตจากเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์จึงอาจทำให้เกิดโรคโปลิโอจากการรับวัคซีนได้ (vaccine-associated paralytic poliomyelitis; VAPP) โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้รับวัคซีนที่มีภูมิคุ้มกันต้านทานโรคบกพร่องจะมีโอกาสเกิดโรคโปลิโอจากการรับวัคซีนมากกว่าคนที่ภูมิคุ้มกันต้านทานโรคปกติ ส่วนวัคซีนรูปแบบฉีดเชื้อโปลิโอสามารถเจริญเติบโตในลำไส้ได้แต่ไม่สามารถลุกลามจากลำไส้เข้าสู่ร่างกายจึงไม่ทำให้เกิดอาการต่าง ๆ ของโรคโปลิโอ การให้วัคซีนรูปแบบฉีดมีความปลอดภัยสูงกว่าการให้วัคซีนรูปแบบรับประทาน โดยสามารถให้ได้กับผู้รับวัคซีนที่มีสุขภาพดีรวมถึงผู้ที่มีภูมิคุ้มกันต้านทานโรคบกพร่องอีกด้วยเนื่องจากวัคซีนแบบฉีดผลิตจากเชื้อตายจึงไม่ก่อให้เกิดโรคจากการรับวัคซีน โดยองค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) ได้ประกาศแผนยกเลิกการใช้

วัคซีนป้องกันโรคโปลิโอรูปแบบรับประทานทั้งหมดภายในปี 2019 และเปลี่ยนไปใช้วัคซีนรูปแบบฉีดทดแทน (Davis และ Biellik, 2013; World Health Organization, 2014) อย่างไรก็ตามวัคซีนรูปแบบฉีดมีข้อจำกัดที่ต้องให้ทางการฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือชั้นใต้ผิวหนัง ทำให้ผู้รับวัคซีนโดยเฉพาะอย่างยิ่งในเด็กไม่ยอมรับการฉีดวัคซีน ดังนั้นการใช้ไมโครนีเดิลส์แทนการใช้เข็มฉีดยาแบบดั้งเดิมจะช่วยเพิ่มการยอมรับการฉีดวัคซีนในเด็กได้เป็นอย่างดี

ในปี 2014 van der Maaden และคณะ ได้ศึกษาการนำส่งโปลิโอวัคซีนโดยการใช้ไมโครนีเดิลส์ชนิดรูกลวงเพื่อประเมินการกระตุ้นภูมิคุ้มกันในหนูแรทสายพันธุ์ Wistar Han (Wistar Han rat) โดยนำซีรัมมาทดสอบแอนติบอดีชนิด IgG ที่จำเพาะต่อเชื้อไวรัสโปลิโอชนิดเชื้อตายและการทำให้เชื้อหมดฤทธิ์ (neutralization) ด้วยแอนติบอดี พบว่ากลุ่มหนูที่ถูกกระตุ้นด้วยวัคซีนโดยใช้ไมโครนีเดิลส์ชนิดรูกลวงกลุ่มที่ได้รับวัคซีนโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และกลุ่มหนูที่ได้รับวัคซีนโดยการฉีดเข้าชั้นหนังแท้ สามารถกระตุ้นระดับแอนติบอดีชนิด IgG ได้ไม่แตกต่างกันและมีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับวัคซีน ส่วนการทำให้เชื้อหมดฤทธิ์ด้วยแอนติบอดีพบว่ากลุ่มหนูที่ถูกกระตุ้นด้วยวัคซีนโดยใช้ไมโครนีเดิลส์ชนิดรูกลวงที่วัคซีนปริมาณสูงกว่า (15 DU) สามารถกระตุ้นแอนติบอดีได้สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับวัคซีนโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และกลุ่มหนูที่ได้รับวัคซีนโดยการฉีดเข้าชั้นหนังแท้ที่ใช้ปริมาณต่ำกว่า (5 DU) เล็กน้อย ส่วนการกระตุ้นโดยใช้ไมโครนีเดิลส์ชนิดรูกลวงที่ปริมาณต่ำกว่า (5 DU) สามารถกระตุ้นแอนติบอดีได้ในปริมาณต่ำกว่าเล็กน้อยแต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สรุปได้ว่าการนำส่งโปลิโอวัคซีนชนิดเชื้อตายโดยใช้ไมโครนีเดิลส์ชนิดรูกลวงมีประสิทธิภาพในการกระตุ้นแอนติบอดีของหนูแรทสายพันธุ์ Wistar Han เทียบเท่ากับการนำส่งทางการ

ฉีดเข้ากล้ามเนื้อและการฉีดเข้าชั้นหนังแท้ (van der Maaden et al., 2014b) นอกจากนี้ในปี 2015 Edens และคณะ พบว่าเมื่อให้วัคซีนป้องกันโรคโปลิโอเชื้อตายชนิด 1 และ 2 กับลิงสายพันธุ์ rhesus macaque โดยใช้แผ่นแปะไมโครนีเดิลส์ชนิดละลายสามารถทำให้เชื้อหมดฤทธิ์ (neutralization) ด้วยแอนติบอดีได้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) กับการฉีดวัคซีนเข้ากล้ามเนื้อ แต่สำหรับการให้วัคซีนโปลิโอเชื้อตายชนิด 3 พบว่าการใช้แผ่นแปะไมโครนีเดิลส์ชนิดละลายมีการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่ต่ำกว่าการฉีดเข้ากล้ามเนื้อซึ่งคาดว่าจะเกิดจากความไม่จำเพาะเจาะจงของวิธีวิเคราะห์อีไลซ่า (enzyme-linked immunosorbent assay; ELISA) กับโครงสร้าง d-antigen ของวัคซีนป้องกันโรคโปลิโอ อย่างไรก็ตามการใช้แผ่นแปะไมโครนีเดิลส์ชนิดละลายสามารถเสริมสร้างภูมิคุ้มกันป้องกันโรคโปลิโอที่เกิดจากชนิด 1 และ 2 ได้อย่างมีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยในลิงสายพันธุ์ rhesus macaque (Edens et al., 2015)

ความปลอดภัยในการใช้ไมโครนีเดิลส์สำหรับการเสริมสร้างภูมิคุ้มกันทางผิวหนัง

1. การติดเชื้อจากการใช้ไมโครนีเดิลส์

เนื่องจากการใช้ไมโครนีเดิลส์เพื่อนำส่งวัคซีนอาจทำให้ผิวหนังเกิดรูขนาดเล็กขึ้นซึ่งอาจส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดการติดเชื้อเฉพาะที่หรือการติดเชื้อในกระแสเลือดได้ ดังนั้นการประเมินและศึกษาผลของการใช้ไมโครนีเดิลส์ต่อภาวะติดเชื้อในผู้ป่วยและสัตว์ทดลองจึงเป็นปัจจัยที่สำคัญ อย่างไรก็ตามการใช้ไมโครนีเดิลส์ซึ่งเป็นการแทงผ่านผิวหนังในชั้นหนังกำพร้าหรือชั้นหนังแท้เท่านั้นไม่ลึกถึงชั้นหลอดเลือดดำ (intravenous injection) จึงช่วยลดความเสี่ยงในการติดเชื้อที่กระแสเลือด สำหรับความเสี่ยงในการติดเชื้อจากการใช้ไมโครนีเดิลส์ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง จำนวน และความยาวของเข็ม ระยะเวลาในการใช้ไมโครนีเดิลส์ (Prausnitz

et al., 2009) รวมถึงโรคประจำตัวหรือภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยอีกด้วย โดยการใช้เข็มที่มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางเล็ก จำนวนเข็มน้อย ความยาวเข็มสั้น และใช้ไมโครนีเดิลส์ระยะเวลาไม่นานจะช่วยลดความเสี่ยงในการติดเชื้อได้ นอกจากนี้การใช้แอลกอฮอล์ 70% เช็ดบริเวณที่ต้องการฉีด (Adams et al., 2005) และการใช้ไมโครนีเดิลส์ที่ปราศจากเชื้อเพียงครั้งเดียวแล้วทิ้งในผู้ป่วยแต่ละรายจะช่วยป้องกันการเกิดภาวะติดเชื้อได้เป็นอย่างดี โดย Cormier และ Daddona ศึกษาในระดับพรีคลินิกพบว่าการใช้ Macroflux® ซึ่งเป็นไมโครนีเดิลส์ชนิดเคลื่อนที่ผลิตจากแผ่นไททาเนียมหนา 30 ไมโครเมตร ความยาวเข็ม 330 ไมโครเมตร จำนวน 380 เข็ม เพื่อนำส่งวัคซีนโอดัลบูมินและโปรตีนโกรทฮอร์โมน พบว่าหนูตะเภาชนิดไม่มีขนทนต่อการใช้ไมโครนีเดิลส์ได้ดีและไม่พบการติดเชื้อ (Matriano et al., 2002) นอกจากนี้ Widera และคณะพบว่าการใช้ไมโครนีเดิลส์ชนิดเคลื่อนที่เพื่อนำส่งแอนติเจนโอดัลบูมินในหนูตะเภาชนิดไม่มีขนไม่พบการติดเชื้อที่ผิวหนังในระหว่างและหลังการทดลอง (Widera et al., 2006) จากการศึกษาการใช้ไมโครนีเดิลส์ในระดับพรีคลินิกและคลินิกพบความเสี่ยงในการติดเชื้อต่ำ (Cormier et al., 2004; Cormier and Daddona, 2003; Matriano et al., 2002; Widera et al., 2006)

2. ความเจ็บปวดจากการใช้ไมโครนีเดิลส์

ความเจ็บปวดเป็นปัจจัยหลักที่ส่งผลต่อการยอมรับการฉีดวัคซีนของผู้ป่วย การใช้เข็มฉีดยาแบบดั้งเดิมมีข้อจำกัดที่ก่อให้เกิดความเจ็บปวด ทำให้ผู้รับวัคซีนเกิดความกังวลไม่เข้ารับการฉีดวัคซีนหรือเกิดอาการกลัวเข็มฉีดยา บางรายอาจเกิดอาการเป็นลมถึงขั้นหมดสติหรือเสียชีวิตได้ การใช้ไมโครนีเดิลส์ซึ่งเป็นเข็มที่มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางเล็กกว่าเข็มฉีดยาแบบดั้งเดิมและส่วนใหญ่มีความยาวไม่เกิน 1000 ไมโครเมตร (van der Maaden et al., 2012) จึงเป็นทางเลือกหนึ่งที่ช่วยลดอาการกลัวเข็มฉีดยาใน

ผู้ป่วยและยอมรับการฉีดวัคซีนมากขึ้น เนื่องจากเส้นประสาทรับความเจ็บปวดส่วนใหญ่อยู่ในชั้นใต้ผิวหนัง และชั้นหนังแท้ซึ่งมีความหนาโดยเฉลี่ย 4 มิลลิเมตร มีเพียงบางส่วนของผิวหนังชั้นหนังกำพร้าส่วนล่าง (lower epidermis) ไมโครนีเดิลส์ซึ่งมีขนาดเข็มที่เล็กและสั้น จึงช่วยลดการกระตุ้นความรู้สึกเจ็บปวดได้ (Kis et al., 2012) Gill และคณะ พบว่าการใช้ไมโครนีเดิลส์ชนิดเข็มตันในอาสาสมัครสุขภาพดีลดความเจ็บปวดลงได้ 5-40% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับ การใช้เข็มฉีดยาแบบดั้งเดิมขนาด 26 gauge (G) ซึ่งมีเส้นผ่าศูนย์กลางด้านนอก 460 ไมโครเมตร ที่ความลึกของการฉีด 5 มิลลิเมตร ในขณะที่โดยปกติการฉีดวัคซีนจะฉีดที่ความลึก 8-12 มิลลิเมตร โดยความยาวของไมโครนีเดิลส์ส่งผลต่อความรู้สึกเจ็บปวดมากที่สุด พบว่าเมื่อเพิ่มความยาวของเข็มขึ้น 3 เท่า จากความยาวเข็ม 480 ไมโครเมตร เป็น 1450 ไมโครเมตร คะแนนความเจ็บปวด (pain score) ของอาสาสมัครเพิ่มขึ้นถึง 7 เท่า ในขณะที่การเพิ่มจำนวนเข็มก็มีผลต่อความรู้สึกเจ็บปวดเช่นกัน โดยเมื่อเพิ่มจำนวนของเข็มขึ้น 10 เท่า จาก 5 เข็ม เป็นจำนวน 50 เข็ม อาสาสมัครมีความรู้สึกเจ็บปวดเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่า จากการศึกษพบว่าความยาวเข็มที่เพิ่มขึ้นส่งผลเพิ่มความเจ็บปวดมากกว่าปัจจัยด้านจำนวนเข็ม อย่างไรก็ตามความกว้างของเข็ม (160, 245 และ 465 ไมโครเมตร) ความหนาของเข็ม (30, 45 และ 100 ไมโครเมตร) และมุมของปลายเข็ม (20°, 55° และ 90°) ไม่มีผลต่อความรู้สึกเจ็บปวดของอาสาสมัคร (Gill et al., 2008) Haq และคณะ พบว่าอาสาสมัครที่ใช้ไมโครนีเดิลส์ชนิดเข็มตันความยาว 180 หรือ 280 ไมโครเมตร จำนวน 36 เข็ม รู้สึกเจ็บปวดน้อยกว่าการใช้เข็มฉีดยาแบบดั้งเดิมขนาด 25 G (Haq et al., 2009) นอกจากนี้ Gupta และคณะ พบว่าปริมาณของสารละลายที่นำส่งโดยใช้ไมโครนีเดิลส์ชนิดรูกลวงมีผลต่อความรู้สึกเจ็บปวดในอาสาสมัครสุขภาพดี โดยเมื่อสารละลายมีปริมาตรไม่เกิน 500 ไมโครลิตร ซึ่งมี

ความดันของสารละลายน้อย (ต่ำกว่า 1000 มิลลิเมตรปรอท) อาสาสมัครจึงไม่รู้สึกเจ็บปวดแต่ในบางรายอาจรู้สึกเจ็บปวดเพียงเล็กน้อย ในขณะที่เมื่อปริมาตรของสารละลายเพิ่มขึ้นถึง 1 มิลลิลิตร อาสาสมัครรู้สึกเจ็บปวดเล็กน้อยเนื่องจากความดันของสารละลายเพิ่มขึ้น ดังนั้นปริมาตรของสารละลายที่เพิ่มขึ้นส่งผลให้อาสาสมัครรู้สึกเจ็บปวดเพิ่มขึ้นด้วย นอกจากนี้ อัตราเร็วในการให้สารละลายที่ช้าลงทำให้อาสาสมัครเจ็บปวดลดลง และความยาวของไมโครนีเดิลส์ชนิดรูกลวงมีผลต่อความเจ็บปวดเพียงเล็กน้อย การใช้ไมโครนีเดิลส์ชนิดรูกลวงสามารถช่วยลดความเจ็บปวดในอาสาสมัครได้ดีเมื่อเปรียบเทียบกับ การใช้เข็มฉีดยาแบบดั้งเดิมขนาด 26 G (Gupta et al., 2011) จากการศึกษาข้างต้นพบว่าการใช้ไมโครนีเดิลส์เพื่อนำส่งยาหรือวัคซีนเข้าสู่ผิวหนังช่วยลดความเจ็บปวดในอาสาสมัครได้เมื่อเปรียบเทียบกับ การใช้เข็มฉีดยาแบบดั้งเดิม

3. อาการระคายเคืองผิวหนังจากการใช้ไมโครนีเดิลส์

อาการระคายเคืองผิวหนังเป็นปฏิกิริยาที่ตอบสนองต่อการอักเสบแบบผื่นกลับได้ซึ่งทำให้เกิดอาการผิวหนังแดง (erythema) หรืออาการบวม (edema) (Corsini and Galli, 1998; Chew and Maibach, 2006) การระคายเคืองที่ผิวหนังสามารถเกิดขึ้นได้เมื่อผิวหนังสัมผัสสารเคมีแปลกปลอมหรือผิวหนังได้รับอันตราย โดยกลไกการเกิดอาการระคายเคืองคาดว่าเกิดจากฤทธิ์ของไซโตไคน์ (cytokines) ที่หลังจากเซลล์เคอราทีโนไซต์ซึ่งมีมากถึง 95% ในชั้นหนังกำพร้า นอกจากนี้เซลล์แลงเกอร์ฮานส์สามารถหลั่งไซโตไคน์ได้เช่นกันแต่ในปริมาณน้อย (Williams and Kupper, 1996) เมื่อผิวหนังได้รับอันตราย ร่างกายจะตอบสนองโดยการกระตุ้นเซลล์เคอราทีโนไซต์ให้หลั่งไซโตไคน์หลายชนิด ได้แก่ interleukin-1a (IL-1a), IL-8, IL-6, granulocyte macrophage colony-

stimulating factor (GM-CSF) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) โดยไซโตไคน์ที่มีความสำคัญมากที่สุด คือ IL-1 α (Kock et al., 1990; Wood et al., 1992; Corsini and Galli, 2000) โดยไซโตไคน์นี้มีผลทำให้หลอดเลือดบริเวณชั้นหนังแท้ขยายตัวและเกิดการแทรกซึมของเซลล์ (cellular infiltration) ในชั้นหนังกำพร้า ผิวหนังจะเกิดการอักเสบและฟื้นฟูการทำงาน (Bauer et al., 2006; De Jongh et al., 2006) แม้ว่าการใช้ ไมโครนีเดิลส์อาจก่อให้เกิดอาการอักเสบบริเวณผิวหนัง แต่พบว่ามียาที่ช่วยให้ร่างกายเพิ่มการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันได้อีกทางหนึ่ง เนื่องจากในชั้นหนังกำพร้าส่วนล่างมีเซลล์แลงเกอร์ฮานส์แทรกอยู่ซึ่งจะทำหน้าที่ดักจับแอนติเจนและทำให้ร่างกายเกิดการกระตุ้นภูมิคุ้มกันต่อไป จึงอาจเรียกได้ว่า ไมโครนีเดิลส์เป็นเทคนิคที่ช่วยเพิ่มการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันได้อีกทางหนึ่ง (Fluhr et al., 2005; Romani et al., 2003) สำหรับการศึกษาเกี่ยวกับอาการระคายเคืองผิวหนัง Gill และคณะ พบว่าภายหลังการใช้ไมโครนีเดิลส์ชนิดเข็มตันในอาสาสมัครเกิดผิวหนังแดงขนาดเล็กประมาณ 1 มิลลิเมตร โดยอาการผิวหนังแดงจะค่อย ๆ ดีขึ้นหลังจาก 2 ชั่วโมง และหายเป็นปกติหลังจาก 24 ชั่วโมง โดยไม่พบอาการ edema ภายหลังการใช้ไมโครนีเดิลส์ในอาสาสมัคร (Gill et al., 2008) สอดคล้องกันกับผลการศึกษาของ Gupta และคณะ ซึ่งพบว่าการใช้ไมโครนีเดิลส์ชนิดรูกลวงในอาสาสมัครอาจทำให้เกิดผิวหนังแดงได้เล็กน้อย โดยอาสาสมัครส่วนใหญ่จะค่อย ๆ ดีขึ้นภายใน 2 ชั่วโมง และหายอย่างสมบูรณ์ภายใน 24 ชั่วโมง ส่วนการใช้เข็มฉีดยาแบบดั้งเดิมทำให้เกิดผิวหนังแดงเช่นกัน แต่ผื่นแดงจะค่อย ๆ ดีขึ้นภายใน 24-48 ชั่วโมง (Gupta et al., 2011) นอกจากนี้ Hirobe และคณะ พบว่าการใช้แผ่นแปะ MicroHyala ชนิดละลายเพื่อนำส่งวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ในอาสาสมัครสุขภาพดีทำให้เกิดผิวหนังแดงชั่วคราว โดยหลังจากการใช้ไมโครนีเดิลส์ 2 วันผิวหนังแดงมีขนาดใหญ่ขึ้นกว่าขนาดของแผ่น

แปะ MicroHyala ที่ให้นำส่งวัคซีน แต่หลังจากผ่านไป 21 วัน ผิวหนังแดงมีขนาดเล็กลง โดยการเกิดผิวหนังแดงจากการใช้แผ่นแปะ MicroHyala เกิดกับอาสาสมัครได้มากกว่าการฉีดวัคซีนเข้าชั้นใต้หนัง เนื่องจากการใช้แผ่นแปะ MicroHyala เป็นการนำส่งแอนติเจนให้หวัดใหญ่เข้าสู่ชั้นผิวหนังด้านนอกจึงทำให้เกิดผิวหนังแดงได้ชัดเจนเมื่อเทียบกับการฉีดเข้าชั้นใต้หนัง อย่างไรก็ตามรอยแดงหรือรอยคล้ำจะค่อย ๆ จางลงกลับเป็นผิวหนังสีปกติเช่นเดิม (Hirobe et al., 2015) ซึ่งสอดคล้องกับผลของ Levin และคณะ พบว่าการใช้ไมโครนีเดิลส์ชนิดรูกลวง (MicronJet™) แม้ว่าจะสร้างความเจ็บปวดน้อยกว่าการฉีดเข้าชั้นหนังแท้และการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ แต่อาสาสมัครที่ใช้ MicronJet™ เกิดผิวหนังแดงมากที่สุด รองลงมาเป็นการฉีดเข้าชั้นหนังแท้ และการฉีดเข้ากล้ามเนื้อที่เกิดผิวหนังแดงต่ำสุด ตามลำดับ (Levin et al., 2014)

4. อาการเลือดออกจากการใช้ไมโครนีเดิลส์

อาการเลือดออกสามารถพบได้บ้างบริเวณตำแหน่งที่ฉีดยาเนื่องจากตั้งแต่บริเวณชั้นหนังแท้ส่วนบน (upper dermis) ลงไปมีเส้นเลือดฝอยมาเลี้ยง (Barker and Ryan; 1995) ดังนั้นการใช้เข็มฉีดยาแบบดั้งเดิมหรือไมโครนีเดิลส์ซึ่งโดยปกติควรมีความยาวเข็มมากกว่า 300 ไมโครเมตร (Bal et al., 2008) อาจแทงผ่านชั้นหนังกำพร้าซึ่งมีความหนาโดยเฉลี่ยประมาณ 150 ไมโครเมตร (Kanitakis, 2002) ลึกลงไปถึงชั้นเดอร์มิสซึ่งหากแทงถูกเส้นเลือดฝอยบริเวณดังกล่าวอาจส่งผลให้เกิดอาการเลือดออกได้ โดย Widera และคณะ ศึกษาในระดับพรีคลินิกพบว่า ไมโครนีเดิลส์ที่เคลือบด้วยโพลิบูมีนเมื่อความยาวเข็มเพิ่มขึ้นหนุตะเกาชนิดไม่มีขนพบเลือดเพิ่มขึ้นตรงบริเวณที่ฉีดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามเลือดออกเล็กน้อยเพียงระยะเวลาสั้น ๆ และหลังจาก 24 ชั่วโมง ไม่พบรอยเข็มหลงเหลืออยู่บนผิวของหนู

ตะเกาชนิดไม่มีขนโดยพบว่าเมื่อเพิ่มปริมาณของสารเคลือบโพลีบูมินอาการเลือดออกจะลดน้อยลง คาดว่าเกิดจากสารเคลือบโพลีบูมินช่วยไม่ให้เข็มแทงได้ลึกตามต้องการ แม้ว่าจะใช้เข็มที่มีความยาวสูงที่สุดคือ 1450 ไมโครเมตร เมื่อเคลือบด้วยโพลีบูมินที่ขนาดยาสูงสุดไม่พบหนูตะเกาชนิดไม่มีขนที่มีเลือดออกบริเวณที่ฉีด อย่างไรก็ตามการใช้เข็มที่สั้นกว่าจะช่วยลดการเกิดเลือดออกได้ นอกจากนี้อาการเลือดออกไม่ส่งผลต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (Widera et al., 2006) ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาในระดับคลินิกของ Gill และคณะ พบว่าอาสาสมัครที่ใช้ไมโครนีเดิลส์ชนิดเข็มต้นความยาว 480 และ 700 ไมโครเมตร ไม่มีอาการเลือดออก ในขณะที่การใช้ไมโครนีเดิลส์ความยาวเข็ม 960 และ 1450 ไมโครเมตร ในบางรายอาจพบหยดเลือดขนาดเล็กประมาณ 1 ไมโครลิตร แต่เมื่อใช้เข็มชนิดยาแบบดั้งเดิมขนาด 26 G ที่ความลึกของการฉีด 5 มิลลิเมตร (โดยทั่วไปฉีดที่ความลึก 8-12 มิลลิเมตร) บางรายพบเลือดไหลได้เล็กน้อย (Gill et al., 2008)

บทสรุป

ปัจจุบันการเสริมสร้างภูมิคุ้มกันให้ร่างกายด้วยวัคซีนเป็นวิธีที่ดีที่สุดในการป้องกันโรค โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคติดเชื้อที่อาจระบาดในชุมชนส่งผลเพิ่มภาระค่าใช้จ่ายโดยรวม และเกิดความสูญเสียทางเศรษฐกิจได้ ทั้งนี้ประชากรบางส่วนหลีกเลี่ยงการฉีดวัคซีนเนื่องจากความเจ็บปวดและอาการกลัวเข็มฉีดยา การใช้ไมโครนีเดิลส์ที่มีขนาดเล็กระดับไมโครเมตรเพื่อนำส่งวัคซีนทางผิวหนังจึงช่วยลดความเจ็บปวดและเพิ่มการยอมรับการฉีดวัคซีนได้ โดยไมโครนีเดิลส์เป็นเทคนิคที่ช่วยในการเสริมสร้างภูมิคุ้มกันทางผิวหนังโดยการฉีดวัคซีนซึ่งมีข้อดีที่ผิวหนังประกอบด้วยเซลล์นำเสนอแอนติเจน จำนวนมากจึงเป็นประโยชน์ในการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย การนำเทคนิคไมโครนีเดิลส์มาใช้พบว่า

มีประสิทธิภาพในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายเพื่อป้องกันโรคติดเชื้อหลายโรคได้เทียบเท่ากับการฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือการฉีดเข้าชั้นใต้หนัง โดยการศึกษาการใช้ไมโครนีเดิลส์นำส่งวัคซีนเพื่อเสริมสร้างภูมิคุ้มกันพบว่ามีประสิทธิภาพดีในระดับพรีคลินิกและคลินิก เช่น การกระตุ้นภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจนต้นแบบโพลีบูมิน วัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ และวัคซีนป้องกันโรคโปลิโอ เป็นต้น ทั้งนี้การนำไมโครนีเดิลส์มาใช้ต้องคำนึงถึงความปลอดภัยต่อผู้ใช้เป็นสำคัญ โดยการศึกษาทั้งในสัตว์ทดลองและอาสาสมัคร พบว่าการใช้ไมโครนีเดิลส์ก่อนข้างมีความปลอดภัยไม่เกิดผลข้างเคียงที่อันตราย มีความเสี่ยงในการติดเชื้อต่ำ ช่วยลดความเจ็บปวดระหว่างการรับวัคซีน อาการระคายเคืองอาจเกิดได้บ้างแต่เพียงชั่วคราว และโอกาสเกิดการเลือดออกน้อย อย่างไรก็ตามการใช้ไมโครนีเดิลส์เพื่อเสริมสร้างภูมิคุ้มกันยังต้องทำการศึกษาอย่างครอบคลุมและมีการพัฒนาเพื่อให้สามารถนำมาประยุกต์ใช้ป้องกันโรคทดแทนเข็มฉีดยาแบบดั้งเดิมได้อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัยต่อไปในอนาคต

References

- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. Philadelphia (PA): Elsevier Saunders; 2012.
- Adams D, Quayum M, Worthington T, et al. Evaluation of a 2% chlorhexidine gluconate in 70% isopropyl alcohol skin disinfectant. *J Hosp Infect* 2005;61:287-90.
- Bal SM, Caussin J, Pavel S, et al. In vivo assessment of safety of microneedle arrays in human skin. *Eur J Pharm Sci* 2008;35(3):193-202.
- Bal SM, Ding Z, van Riet E, et al. Advances in transcutaneous vaccine delivery: do all

- ways lead to Rome? *J Control Release* 2010; 148(3): 266-82.
- Bal SM, Slutter B, Jiskoot W, et al. Small is beautiful: N-trimethyl chitosan-ovalbumin conjugates for microneedle-based transcutaneous immunization. *Vaccine* 2011; 29(23): 4025-32.
- Barker JH, Ryan TJ. Skin microcirculation In: Barker JH, Anderson GL, Menger MD, editors. Clinically applied microcirculation research. CRC, Boca Raton, Florida; 1995: 315-38.
- Bauer D, Grebe R, Ehlacher A. A new method to model change in cutaneous blood flow due to mechanical skin irritation part I: comparison between experimental and numerical data. *J Theor Biol* 2006; 238(3): 575-87.
- Pamornpathomkul B, Ngawhirunpat T. Microneedle techniques for DNA transdermal delivery. *IJPS* 2015; 11(2): 16-30.
- Casado I, Martínez-Baz I, Floristán Y, et al. Cause of death in hospitalized patients with laboratory-confirmed influenza. *An Sist Sanit Navar* 2015; 38(2): 263-268.
- Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. The Pink Book: Course Textbook - 13th Edition [serial online] 2015a [cited 2015 Jun 17]. Available from: URL:[http:// www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/vac-admin.html#route](http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/vac-admin.html#route)
- Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. The Pink Book: Course Textbook - 13th Edition [serial online] 2015b [cited 2015 Jun 17]. Available from: URL:<http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/prinvac.html>
- Chew AL, Maibach HI. Irritant Dermatitis. Springer; 2006.
- Choi HJ, Bondy BJ, Yoo DG, et al. Stability of whole inactivated influenza virus vaccine during coating onto metal microneedles. *J Control Release* 2013; 166(2): 159-71.
- Cook IF. Evidence based route of administration of vaccines. *Hum Vaccin* 2008; 4(1): 67-73.
- Cormier M, Daddona PE. Macroflux technology for transdermal delivery of therapeutic proteins and vaccines. In: Rathbone MJ, Hadgraft J, Roberts MS, editors. Modified-release drug delivery technology. Marcel Dekker: USA; 2003. 589-98.
- Cormier M, Johnson B, Ameri M, et al. Transdermal delivery of desmopressin using a coated microneedle array patch system. *J Control Release* 2004; 97(3): 503-11.
- Corsini E, Galli CL. Cytokines and irritant contact dermatitis. *Toxicol Lett* 1998; 102-103: 277-82.
- Corsini E, Galli CL. Epidermal cytokines in experimental contact dermatitis. *Toxicology* 2000; 142(3): 203-11.
- Davis R, Biellik R. Inactivated polio vaccine: its proposed role in the final stages of polio eradication. *Pan Afr Med J* 2013; 14: 102.
- De Jongh CM, Verberk MM, Withagen CE, et al. Stratum corneum cytokines and skin

- irritation response to sodium lauryl sulfate. *Contact dermatitis* 2006; 54(6): 325-33.
- Dowdle W. The principles of disease elimination and eradication. *Bull World Health Organ* 1998; 76(Suppl. 2): 23-5.
- Draelos ZD and Pugliese PT. Physiology of the skin. Carol Stream: Allured Pub Corp, USA; 2011.
- Edens C, Dybdahl-Sissoko NC, Weldon WC, et al. Inactivated polio vaccination using a microneedle patch is immunogenic in the rhesus macaque. *Vaccine* 2015; 33:4683-90.
- Fluhr JW, Akengin A, Bornkessel A, et al. Additive impairment of the barrier function by mechanical irritation, occlusion and sodium lauryl sulphate in vivo. *Br J Dermatol* 2005; 153(1): 125-31.
- Gill HS, Denson DD, Burris BA, et al. Effect of microneedle design on pain in human volunteers. *Clin J Pain* 2008; 24(7): 585-9.
- Gill HS, Prausnitz MR. Coated microneedles for transdermal delivery. *J Control Release* 2007; 117(2): 227-237.
- Gupta J, Park SS, Bondy B, Felner EI, Prausnitz MR. Infusion pressure and pain during microneedle injection into skin of human subjects. *Biomaterials* 2011;32(28): 6823-31.
- Haq MI, Smith E, John DN, et al. Clinical administration of microneedles: skin puncture, pain and sensation. *Biomed Microdevices* 2009; 11(1):35-47.
- Heymann DL, Aylward LB. Perspective-Global health: eradicating polio. *N Engl J Med* 2004; 351: 1275-7.
- Hirobe S, Azukizawa H, Hanafusa T, et al. Clinical study and stability assessment of a novel transcutaneous influenza vaccination using a dissolving microneedle patch. *Biomaterials* 2015; 57: 50-8.
- Indermun S, Lutge R, Choonara YE, et al. Current advances in the fabrication of microneedles for transdermal delivery. *J Control Release* 2014; 185(0): 130-8.
- Jhawar VC, Saini V, Kamboj S, et al. Transdermal drug delivery systems: approaches and advancements in drug absorption through skin. *Int J Pharm Sci Rev Res* 2013; 20(1): 47-56.
- Kanitakis J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *Eur J Dermatol* 2002; 12(4): 390-9; quiz 400-1.
- Kim YC, Quan FS, Yoo DG, et al. Improved influenza vaccination in the skin using vaccine coated microneedles. *Vaccine* 2009; 27(49): 6932-8.
- Kim YC, Suh H, Shin J. Microneedle patches for vaccine delivery. *Clin Exp Vaccine Res* 2014;3(1):42-9.
- Kis EE, Winter G, Myschik J. Devices for intradermal vaccination. *Vaccine* 2012; 30(3): 523-38.
- Kock A, Schwarz T, Kirnbauer R, et al. Human keratinocytes are a source for tumor necrosis factor alpha: evidence for synthesis and release upon stimulation with endotoxin or ultraviolet light. *J Exp Med* 1990; 172(6): 1609-14.
- Lever WF and Schaumburg-Lever G. Histopathology of the skin. Philadelphia: J. B. Lippincott; 1983.

- Levine MM. Can needle-free administration of vaccines become the norm in global immunization? *Nat Med* 2003; 9(1): 99-103.
- Levinson W. Review of medical microbiology and immunology. New York: McGraw-Hill Medical; 2010.
- Levin Y, Kochba E, Kenney R. Clinical evaluation of a novel microneedle device for intradermal delivery of an influenza vaccine: are all delivery methods the same? *Vaccine* 2014; 32(34): 4249-52.
- Lydyard P, Whelan A, Fanger M. Immunology. New York: Garland Science; 2011.
- Matriano JA, Cormier M, Johnson J, et al. Macroflux microprojection array patch technology: a new and efficient approach for intracutaneous immunization. *Pharm Res* 2002; 19(1): 63-70.
- McCrudden MTC, McAlister E, Courtenay AJ, et al. Microneedle applications in improving skin appearance. *Exp Dermatol* 2015; 24:561-6.
- Naito S, Ito Y, Kiyohara T, et al. Antigen-loaded dissolving microneedle array as a novel tool for percutaneous vaccination. *Vaccine* 2012; 30(6): 1191-7.
- National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Understanding vaccines What they are how they work [serial online] 2008 [cited 2015 Jun 17]. Available from: URL: <http://www.niaid.nih.gov/topics/vaccines/documents/undvacc.pdf>
- Owen JA, Punt J, Stranford SA. Kuby immunology. New York: W. H. Freeman & Company; 2013.
- Peakman M, Vergani D. Basic and clinical immunology. New York: Churchill Livingstone/Elsevier; 2009.
- Prausnitz M, Mikszta J, Cormier M, et al. Micro-needle-Based Vaccines. In: Compans RW, Orenstein WA, editors. Vaccines for Pandemic Influenza. Current Topics in Microbiology and Immunology. Springer Berlin Heidelberg, Germany; 2009. 369-93.
- Romani N, Holzmann S, Tripp CH, et al. Langerhans cells – dendritic cells of the epidermis. *APMIS* 2003; 111(7-8): 725-40.
- Sandby-Moller J, Poulsen T, Wulf HC. Epidermal thickness at different body sites: relationship to age, gender, pigmentation, blood content, skin type and smoking habits. *Acta Derm Venereol* 2003; 83(6): 410-3.
- Sparber F, Tripp CH, Hermann M, et al. Langerhans cells and dermal dendritic cells capture protein antigens in the skin: Possible targets for vaccination through the skin. *Immunobiology* 2010; 215: 770-9.
- Tuan-Mahmood TM, McCrudden MTC, Torrisi BM, et al. Microneedles for intradermal and transdermal drug delivery. *Eur J Pharm Sci* 2013; 50(5): 623-37.
- van der Maaden K, Jiskoot W, Bouwstra J. Microneedle technologies for (trans)dermal drug and vaccine delivery. *J Control Release* 2012; 161(2): 645-55.
- van der Maaden K, Sekerdag E, Jiskoot W, Bouwstra J. Impact-insertion applicator improves reliability of skin penetration by solid microneedle arrays. *AAPS J* 2014a; 16(4): 681-4.

- van der Maaden K, Trietsch SJ, Kraan H, et al. Novel hollow microneedle technology for depth-controlled microinjection-mediated dermal vaccination: a study with polio vaccine in rats. *Pharm Res* 2014b; 31(7): 1846-54.
- Widera G, Johnson J, Kim L, et al. Effect of delivery parameters on immunization to ovalbumin following intracutaneous administration by a coated microneedle array patch system. *Vaccine* 2006; 24(10): 1653-64.
- Williams IR, Kupper TS. Immunity at the surface: homeostatic mechanisms of the skin immune system. *Life Sci* 1996; 58(18): 1485-507.
- Wood LC, Jackson SM, Elias PM, et al. Cutaneous barrier perturbation stimulates cytokine production in the epidermis of mice. *J Clin Invest* 1992; 90(2): 482-7.
- World Health Organization. The Polio eradication endgame. The global polio eradication initiative [serial online] 2014 [cited 2015 Jun 18]. Available from: URL:http://www.who.int/immunization/diseases/poliomyelitis/inactivated_polio_vaccine/brief_ipv_intro_jan2014.pdf