ระบบนำส่งวัคซีน

อังคณา ตันติธุวานนท์*

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

บทคัดย่อ: ความปลอดภัยและประสิทธิภาพของวัคซีนในการกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันเป็นปัจจัยสำคัญในการพิจารณาเลือกใช้วัคซีน ผลิตภัณฑ์วัคซีนที่มีจำหน่ายในปัจจุบันเป็นวัคซีนรูปแบบดั้งเดิม ได้แก่ วัคซีนเชื้อตาย วัคซีนเชื้ออ่อนฤทธิ์ วัคซีนทอกซอยด์ และวัคซีนหน่วยย่อย วัคซีนเหล่านี้สามารถกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้อย่างมีประสิทธิภาพ แต่มีความเสี่ยงจากการกลับกลายพันธุ์มาเป็นเชื้อก่อโรค วัคซีนรูปแบบใหม่ ๆ เช่น วัคซีนเชื่อมผนึกและวัคซีนดีเอ็นเอ ถูกพัฒนาขึ้นเพื่อลดการแพ้ อาการข้างเคียง และความเสี่ยงในการเกิดโรคจากวัคซีนแบบดั้งเดิม แต่วัคซีนเหล่านี้มีความสามารถในการกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันได้ต่ำ ระบบนำส่งวัคซีนสามารถเพิ่มประสิทธิภาพของวัคซีนในการสร้างภูมิคุ้มกันได้ โดยป้องกันการสลายตัวของแอนติเจนจากสภาวะแวดล้อมในร่างกาย เพิ่มการนำส่งแอนติเจนเข้าสู่เซลล์เป้าหมายของระบบภูมิคุ้มกัน ควบคุมการปลดปล่อยแอนติเจนอย่างต่อเนื่อง ทำให้จำนวนแอนติเจนที่ใช้และจำนวนครั้งของการกระตุ้นซ้ำลดลง การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันดีขึ้น และระยะเวลาของการคุ้มกันนานขึ้น บทความนี้กล่าวถึงบทบาทและกลไกของระบบนำส่งวัคซีนชนิดอนุภาคในการนำส่งวัคซีนตัวอย่างของระบบนำส่งวัคซีนชนิดอนุภาคที่มีการศึกษาและนำมาใช้ในปัจจุบัน โดยจะเน้นที่ระบบนำส่งชนิด อิมัลชัน ไลโปโซม ไวโรโซม อาร์คีโอโซม อนุภาคไมโคร อนุภาคนาโน และไมเซลล์

คำสำคัญ: ระบบนำส่งวัคซีน สารเสริมฤทธิ์

ระบบนำส่งวัคซีน

ความปลอดภัยและประสิทธิภาพของวัคซีนในการกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันเป็นปัจจัยสำคัญในการพิจารณาเลือกใช้วัคซีน ผลิตภัณฑ์วัคซีนที่มีจำหน่ายในท้องตลาดส่วนใหญ่เป็นวัคซีนรูปแบบดั้งเดิมที่ผลิตจากแบคทีเรียหรือไวรัสที่ตายแล้ว (วัคซีนเชื้อตาย, killed vaccine) เชื้อจุลชีพที่ถูกทำให้อ่อนแรงลง (วัคซีนเชื้ออ่อนฤทธิ์, live-attenuated vaccine) สารพิษที่ถูกทำให้หมดความเป็นพิษแล้ว (วัคซีนทอกซอยด์, toxoid vaccine) บางส่วนของเชื้อจุลชีพก่อโรค (วัคซีนหน่วยย่อย, subunit vaccine) วัคซีนเชื้ออ่อนฤทธิ์สามารถกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้อย่างมีประสิทธิภาพ และภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นยังให้ระยะเวลาคุ้มกันที่นานแต่มีความเสี่ยงจากการกลับกลายพันธุ์มาเป็นเชื้อก่อโรค วัคซีนเชื้อตายและวัคซีนทอกซอยด์สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดี แต่เป็นภูมิคุ้มกันระยะสั้น และบ่อยครั้งพบว่าผู้ที่ได้รับวัคซีนเกิดอาการแพ้ ส่วนวัคซีนหน่วยย่อยถูกพัฒนาขึ้นเพื่อลดปัญหาการแพ้ แต่สามารถการกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ต่ำและเป็นภูมิคุ้มกันระยะสั้น

วัคซีนรูปแบบใหม่ ๆที่ผลิตจากการนำเปลือกของเชื้อโรคมาเชื่อมผนึกกับโปรตีน (วัคซีนเชื่อมผนึก, conjugated vaccine) การตัดต่อยีน (recombinant vector) โดยใช้เทคนิคทางพันธุวิศวกรรม เช่น วัคซีนดีเอ็นเอ (DNA vaccine) ได้ถูกพัฒนาขึ้นเพื่อลดการแพ้ อาการข้างเคียง และความเสี่ยงในการเกิดโรคจากวัคซีนแบบดั้งเดิม เป็นการเพิ่มความปลอดภัยให้กับผู้ใช้ แต่ความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่ต่ำของวัคซีนรูปแบบใหม่ ๆทำให้วัคซีนเหล่านี้ถูกจำกัดอยู่ในงานวิจัย การเพิ่มประสิทธิภาพของวัคซีนในการกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกัน สามารถทำได้โดยการใช้สารเสริมฤทธิ์ (adjuvant) ซึ่งแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มหลัก ๆ คือ Immunomodulating adjuvant และระบบนำส่งวัคซีน บทความนี้จะกล่าวถึงสารเสริมฤทธิ์ในกลุ่มของระบบนำส่งวัคซีน โดยเน้นที่ระบบนำส่งชนิดอนุภาค (particulate system) ได้แก่ อิมัลชัน ไลโปโซม ไวโรโซม อาร์คีโอโซม อนุภาคไมโคร อนุภาคนาโน และไมเซลล์

สารเสริมฤทธิ์ (Adjuvant)

สารเสริมฤทธิ์ คือ สารประกอบหรือระบบนำส่งที่มีคุณสมบัติในการช่วยเพิ่มการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจน สารเสริมฤทธิ์แอนติเจนที่ดีจะต้องไม่เป็นพิษต่อร่างกาย มีความคงตัว ราคาถูก ใช้ได้กับวัคซีนหลายชนิด กระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้หลายรูปแบบเพิ่มการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้ดีกว่าการใช้แอนติเจนเพียงอย่างเดียว และเหนี่ยวนำให้เกิดภูมิคุ้มกันระยะยาวโดยมีจำนวนครั้งในการกระตุ้นซ้ำต่ำ

บทบาทของระบบนำส่งวัคซีนชนิดอนุภาคในการเป็นสารเสริมฤทธิ์

กลไกของระบบนำส่งวัคซีนชนิดอนุภาคในการทำหน้าที่เป็นสารเสริมฤทธิ์ ได้แก่ การป้องกันการสลายตัวของแอนติเจนจากสภาวะแวดล้อมในร่างกาย การควบคุมการปลดปล่อยแอนติเจนอย่างต่อเนื่อง การทำให้แอนติเจนอยู่ในลักษณะอนุภาคเพื่อเพิ่มการนำส่งแอนติเจนเข้าสู่เซลล์ของระบบภูมิคุ้มกัน การเกิด depot และการนำส่งแอนติเจนและสารเสริมฤทธิ์ช่วยได้

*ติดต่อได้ที่ t_tuvanont@hotmail.com โทรศัพท์ 0 2218 8402 โทรสาร 0 2218 8401

ตรงเป้าหมายที่ต้องการ เช่น professional antigen presenting cell (APC) M-cell ไซโตพลาสซึมและนิวเคลียส ซึ่งเป็นการทำให้จำนวนแอนติเจนที่ใช้และจำนวนครั้งของการกระตุ้นซ้ำลดลง การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันดีขึ้น ระยะเวลาของการคุ้มกันยาวนานขึ้น และยังสามารถช่วยลดปัญหาความเป็นพิษที่เกิดจากการกระจายของสารเสริมฤทธิ์เข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตได้อีกด้วย ระบบนำส่งชนิดอนุภาคเหล่านี้สามารถกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มทั้งทางเยื่อเมือกและทั้งระบบ โดยกลไกในการกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันจะขึ้นกับขนาดของอนุภาคและทางในการบริหารวัคซีน เช่น การให้ยาโดยการฉีดหรือการรับประทาน (ตารางที่ 1)

1. ระบบนำส่งที่เป็นอิมัลชัน

อิมัลชันเป็นระบบที่ประกอบด้วยของเหลวตั้งแต่สองชนิดขึ้นไปที่ไม่ผสมเป็นเนื้อเดียวกัน แต่อยู่ในลักษณะที่ของเหลวชนิดหนึ่งกระจายตัวเป็นหยดเล็กๆ อยู่ในของเหลวอีกชนิดหนึ่ง กลไกของอิมัลชันในการเป็นระบบนำส่งแอนติเจนและสารเสริมฤทธิ์วัคซีน คือ การเกิด depot ในบริเวณที่ฉีดวัคซีน ทำให้มีการปลดปล่อยแอนติเจนออกจากระบบอย่างช้าๆและต่อเนื่อง[1,2] เป็นการเหนี่ยวนำให้แมคโครเฟจเคลื่อนที่มายังบริเวณที่มีการฉีดยาเพื่อนำแอนติเจนไปยังต่อมน้ำเหลือง ซึ่งเป็นการเพิ่มการนำแอนติเจนเข้าสู่ระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้เกิดการตอบสนองได้ดีขึ้น และทำให้ภูมิคุ้มกันที่ได้อยู่นานขึ้น[3] อิมัลชันที่ใช้เป็นสารเสริมฤทธิ์มีทั้งชนิดน้ำในน้ำมัน (w/o) หรือน้ำมันในน้ำ (o/w) ขึ้นกับส่วนประกอบในตำรับ และวัตถุประสงค์ของการนำไปใช้

1.1 *อิมัลชันชนิดน้ำในน้ำมัน (w/o)* ได้แก่ Montanide™ Freund's complete adjuvant (FCA) และ Freund's incomplete adjuvant (FIA) (ตารางที่ 2)

Montanide™ เป็นอิมัลชันชนิดน้ำในน้ำมันที่ประกอบด้วยน้ำมัน squalene ซึ่งสามารถย่อยสลายได้ในร่างกายและสารอิมัลซิฟายเออร์ mannide monooleate อิมัลชันในกลุ่มนี้มีหลายชนิดแต่ที่มีการนำมาทดลองใช้ในคน ได้แก่ Montanide™ ISA 51 และ 720[4,5] อิมัลชันชนิดนี้พัฒนาขึ้นเพื่อลดปัญหาความเป็นพิษที่เกิดจากน้ำมันแร่ (mineral oil) และสารอิมัลซิฟายเออร์ในสูตรตำรับของ Freund's adjuvant (FCA และ FIA) ผลการศึกษาเบื้องต้นทางคลินิกพบว่า Montanide™ ISA 51 และ 720 สามารถช่วยเพิ่ม antibody titers และเพิ่มการตอบสนองของภูมิคุ้มกันแบบพึ่งเซลล์[6,7] มีความปลอดภัย และผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นอยู่ในระดับที่ผู้บริโภคสามารถยอมรับได้ ทำให้มีการนำ Montanide™ มาใช้เป็นสารเสริมฤทธิ์ในวัคซีนเพื่อการรักษา เช่น วัคซีนสำหรับโรคมาลาเรีย มะเร็ง และเอดส์ (AIDS) โดยในขณะนี้วัคซีนเหล่านี้อยู่ในขั้นตอนการศึกษา ทางคลินิกในเฟส 1 และ เฟส 2 ถึงความปลอดภัย และประสิทธิภาพของวัคซีนในอาสาสมัคร[2, 5, 8-12]

1.2 *อิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ (o/w)* ได้แก่ MF 59 และ The syntex adjuvant formulation (SAF) (ตารางที่ 2)

MF 59 มีส่วนประกอบพื้นฐานคล้ายคลึงกับ Montanide™ แต่สารอิมัลซิฟายเออร์ที่ใช้ คือ Tween 80 และ Span 85[13,14] จากคุณสมบัติในการเป็นอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำทำให้ MF 59 มีความข้นหนืดน้อยกว่าอิมัลชันตัวอื่นๆในกลุ่มของน้ำในน้ำมัน สามารถฉีดเข้าร่างกายได้ง่าย และ ผลข้างเคียงจากการอักเสบปวดบวมบริเวณที่ฉีดน้อย การศึกษาทางคลินิกในอาสาสมัครพบว่า MF 59 มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพสูงในการเพิ่มการกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันของวัคซีน สำหรับโรคเอดส์ โรคเริม โรคติดเชื้อ cytomegalovirus (CMV)[13,15-17] โรคไวรัสตับอักเสบบี[18] และโรคไข้หวัดใหญ่[19,20] โดยสามารถเพิ่มการตอบสนองของภูมิคุ้มกันทั้งชนิดพึ่งแอนติบอดีและพึ่งเซลล์ ทำให้ MF 59 กลายเป็นอิมัลชันตัวแรกที่ได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการอาหารและยาของยุโรป (EU FDA) ให้ใช้เป็นสารเสริมฤทธิ์ในวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ โดยเป็นที่รู้จักในชื่อการค้าว่า FLUAD™ [5, 21]

นอกจากนี้ระบบอิมัลชันที่น่าสนใจอีกหนึ่งระบบ คือ The syntex adjuvant formulation (SAF) ซึ่งพัฒนาขึ้นเพื่อทดแทนสารเสริมฤทธิ์ในกลุ่มของ Freund รายงานวิจัยพบว่า SAF สามารถช่วยกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันของวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ บาดทะยัก และไทฟอยด์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ แต่ข้อจำกัดของความเป็นพิษที่เกิดจากสารเสริมฤทธิ์ช่วยทำให้อิมัลชันชนิดนี้ยังอยู่ในงานวิจัยต่อไป

2. ระบบนำส่งในกลุ่มไลโปโซม

ระบบนำส่งในกลุ่มนี้จะมีชื่อเรียกแตกต่างกันไปขึ้นกับชนิดและส่วนประกอบในระบบ ได้แก่ ไลโปโซม ไวโรโซม และ อาร์คีโอโซม

2.1 *ไลโปโซม* ได้แก่ Stimuvax®

ไลโปโซมมีลักษณะเป็นอนุภาคทรงกลมขนาดเล็กที่เกิดจากการเรียงตัวกันของฟอสโฟลิปิดเกิดเป็นเมมเบรน 2 ชั้น ห่อหุ้มส่วนที่เป็นน้ำอยู่ภายใน กลไกของไลโปโซมในการเป็นระบบนำส่งแอนติเจนหรือเสริมฤทธิ์ภูมิคุ้มกัน ร่วมกับแอนติเจนยังไม่เป็นที่แน่ชัด แต่เชื่อว่าน่าจะเกิดจากคุณสมบัติของไลโปโซมที่สามารถกักเก็บหรือดูดซับแอนติเจนไว้ภายในโครงสร้าง ทำให้แอนติเจนอยู่ในลักษณะของอนุภาคที่สามารถเหนี่ยวนำให้แมคโครเฟสของระบบ Reticuloendothelial System (RES) เคลื่อนที่มาจับกินเป็นการเพิ่มการนำแอนติเจนเข้าสู่

ตารางที่ 1 แสดงผลของขนาดอนุภาคของระบบนำส่งและทางในการบริหารวัคซีนต่อกลไกการกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันของร่างกาย (แปลจาก Scholl *et. al*)[34]

ขนาดอนุภาค	ทางในการบริหารวัคซีน	กลไกที่เกิดขึ้น
200 นาโนเมตร	การฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ	การจับกินโดยแมคโครเฟจ ของเซลล์ตับ (Kuffer cell)
1-10 ไมครอน	การฉีดเข้าใต้ผิวหนัง	การจับกินโดยแมคโครเฟจที่เคลื่อนที่มายังบริเวณที่ฉีดวัคซีน และนำส่งแอนติเจนผ่านทาง MHC I หรือ MHC II เพื่อกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของ T cell และ CTL
> 10 ไมครอน	การฉีดเข้าใต้ผิวหนัง	การเกิด depot เพื่อให้มีการปลดปล่อยแอนติเจนแบบต่อเนื่อง
< 5 ไมครอน	การรับประทาน	แอนติเจนจะถูกนำส่งเข้าสู่ M cell ของ Peyer's patch ของเซลล์ลำไส้ จากนั้นแมคโครเฟสจะนำส่งแอนติเจนไปยังต่อมน้ำเหลืองและม้าม
5-10 ไมครอน	การรับประทาน	แอนติเจนจะติดค้างอยู่บน Peyer's patch ของเซลล์ลำไส้เป็นเวลา 35 วัน
> 10 ไมครอน	การรับประทาน	ไม่สามารถถูกดูดซึมเข้าสู่เซลล์ในลำไส้ได้

ตารางที่ 2 แสดงชนิดและส่วนประกอบของระบบอิมัลชัน

	ผลิตภัณฑ์	ชนิด	ส่วนประกอบ (น้ำมัน : อิมัลซิฟายเออร์ : สารเสริมฤทธิ์ช่วย)
FCA	ไม่มี	w/o	Mineral oil:Arlacel A
FIA	ไม่มี	w/o	Mineral oil:Arlacel A:แบคทีเรียเชื้อตาย
SAF	ไม่มี	o/w	Squalene:poloxamer L121:threonyl muramyl dipeptide
Montanide™	การศึกษาทางคลินิกเฟส 1 และ 2	w/o	Squalene:mannide monooleate
MF 59	FLEUD™	o/w	Squalene:Tween-Span

เซลล์เป้าหมายของระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันดีขึ้น[22] ทั้งนี้ประสิทธิภาพของไลโปโซมในการเสริมฤทธิ์ภูมิคุ้มกันร่วมกับแอนติเจนจะขึ้นกับ ขนาด ชนิดและประจุของไลโปโซม[23] ส่วนประกอบของลิปิดและกระบวนการเตรียม[3,24]

Stimuvax® ประกอบด้วยฟอสโฟลิปิด 3 ชนิดเรียงตัวเป็นผนังเมมเบรนห่อหุ้ม สาร L-BLP25 ซึ่งเป็นกรดอะมิโนที่สังเคราะห์ขึ้นเพื่อเลียนแบบลำดับของกรดอะมิโนบนโปรตีน Mucin1 (MUC1) ของเซลล์ และ immunoadjuvant MPL® (monophosphoryl lipid A) ที่ใช้สำหรับช่วยกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันและเพิ่มการนำส่ง L-BLP25 เข้าสู่เซลล์ Stimuvax® ถูกพัฒนาขึ้นเพื่อใช้เป็นวัคซีนสำหรับโรคมะเร็งปอดชนิด non-small cell lung cancer (NSCLC)[25] การศึกษาทางคลินิกเฟส 2B ในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดพบว่า Stimuvax® มีความปลอดภัย สามารถช่วยกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแบบพึ่งเซลล์ และช่วยเพิ่มอัตราการมีชีวิตรอดในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC ที่ยังไม่พบการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง (non-small, nonmetastatic NSCLC tumors)[5,25] โดยขณะนี้ Stimuvax® อยู่ในระหว่างขั้นตอนการศึกษาทางคลินิกเฟส 3

นอกจากนี้ยังมีการวิจัยพัฒนาไลโปโซมเพื่อใช้เป็นระบบนำส่งแอนติเจนหรือสารเสริมฤทธิ์ในวัคซีนโรคมาลาเรีย เอดส์ ไวรัสตับอักเสบเอ ไข้หวัดใหญ่ มะเร็งต่อมลูกหมาก[26] และมะเร็งลำไส้ใหญ่ จากข้อมูลเบื้องต้นทางคลินิกพบว่าวัคซีนเหล่านี้มีความปลอดภัยและมีกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดี[26-28] อย่างไรก็ตามขณะนี้ยังไม่มีระบบนำส่งวัคซีนชนิดไลโปโซมออกวางขายในท้องตลาดเนื่องจากข้อจำกัดในเรื่องของความคงตัว กระบวนการผลิต และการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์

2.2 *ไวโรโซม* ได้แก่ IRIVs, Epaxal®, Inflexal V®

ไวโรโซม คือ ไลโปโซมชนิด unilamellar ที่มีโปรตีนจากเปลือกหุ้มของไวรัสสอดแทรกอยู่ในผนังเมมเบรนโดยโปรตีนของไวรัสเหล่านี้จะมีคุณสมบัติในการรวมเข้ากับผนังเซลล์ของเซลล์เจ้าบ้านได้ดี และมีความจำเพาะเจาะจงต่อกรดไซอะลิค (sialic acid) บน Antigen Presenting Cell (APC)[21,29] ทำให้ไวโรโซมสามารถนำส่งแอนติเจนเข้าสู่เซลล์เป้าหมายเพื่อกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้ดีกว่าไลโปโซมทั่วไป

IRIVs (Immunopotentiating Reconstituted Influenza Virosomes) เป็นไลโปโซมชนิด unilamellar ที่มีขนาดอนุภาคประมาณ 150 นาโนเมตร เกิดจากการเรียงตัวของฟอสฟาติดิลโคลีน โดยมีไกลโคโปรตีนของไวรัสไข้หวัดใหญ่ ซึ่งได้แก่ hemagglutinin (HA) และ neuraminidase (NA) สอดแทรกอยู่บน

ผนังเมมเบรน IRIVs ทำหน้าที่เป็นระบบนำส่งแอนติเจน หรือสารเสริมฤทธิ์วัคซีนโดยการกักเก็บแอนติเจนไว้ภายในโครงสร้าง เมื่อไวโรโซมเข้าสู่ร่างกายจะถูกกลืนกินโดยเซลล์ผ่านกระบวนการ endocytosis ให้อยู่ใน endosome จากนั้นโปรตีน HA บนผนังไวโรโซมจะรวมเข้ากับผนังเมมเบรนของ endosome ทำให้แอนติเจนถูกปลดปล่อยสู่ไซโตพลาสซึม เป็นการนำเสนอแอนติเจนผ่านทาง MHC I/MHC II ส่งผลให้เกิดการกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแบบพึ่งเซลล์[30, 31)]

Epaxal® (HAVpur® or VIROHEP-A) เป็นวัคซีนสำหรับโรคไวรัสตับอักเสบ เอ ตัวเดียวในท้องตลาดที่ไม่ได้ใช้อะลูมิเนียมเป็นสารเสริมฤทธิ์ แต่ได้รับการยอมรับที่สูงจากผู้บริโภค เนื่องจากความปลอดภัยที่เกิดจากส่วนประกอบที่มีความบริสุทธิ์และเข้ากันได้กับร่างกาย Epaxal® เป็นวัคซีนตัวแรกที่ใช้ไวโรโซมเป็นระบบนำส่งแอนติเจน สูตรตำรับของ Epaxal® ประกอบด้วยไวรัสตับอักเสบ เอ สายพันธุ์ RG-SB ที่ถูกทำลายด้วยสารฟอร์มาลดีไฮด์และไกลโคโปรตีนของไวรัสไข้หวัดใหญ่ H1N1 สอดแทรกอยู่บนผนังของไวโรโซม วัคซีนชนิดนี้สามารถกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีได้ภายใน 10 วัน หลังจากได้รับวัคซีนครั้งแรก และภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นสามารถอยู่ได้นานถึง 20 ปี หลังจากได้รับการกระตุ้นครั้งที่ 2

Inflexal V® เป็นวัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ ที่ใช้ไวโรโซมเป็นระบบนำส่งหรือสารเสริมฤทธิ์ วัคซีนชนิดนี้มีความปลอดภัยและได้รับการยอมรับที่ดี เช่นเดียวกับ Epaxal® สูตรตำรับของ Inflexal V® ประกอบด้วยไวรัสไข้หวัดใหญ่ ที่ถูกทำลายด้วยสาร β-propiolactone และไกลโคโปรตีน HA และ NA ของไวรัสชนิดเดียวกันสอดแทรกอยู่บนผนังของไวโรโซม วัคซีนชนิดนี้สามารถกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันได้ภายใน 2-3 สัปดาห์ และภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นสามารถครอบคลุมได้นาน 6-12 เดือนขึ้นกับสายพันธุ์ของไวรัส โดยสายพันธุ์ของไวรัสที่ใช้เป็นส่วนประกอบของวัคซีนจะมีการเปลี่ยนแปลงทุกปีตามข้อแนะนำขององค์การอนามัยโลก (WHO) ข้อมูลทางคลินิกที่แสดงให้เห็นถึงความปลอดภัย การยอมรับของผู้บริโภค และประสิทธิภาพในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันทำให้ Inflexal V® ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหราชอาณาจักรให้ใช้ในคนได้ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1997

2.3 *อาร์คีโอโซม (Archeosomes)*

อาร์คีโอโซมมีลักษณะโครงสร้างพื้นฐานเหมือนไลโปโซมทั่วไป ต่างกันตรงที่ผนังเมมเบรนของอาร์คีโอโซมเกิดจากการเรียงตัวของไขมันชนิดมีขั้ว เช่น ether glycerolipids ที่ได้จาก archeobacteria[32)] รายงานวิจัยพบว่าอาร์คีโอโซมมีความสามารถในการเพิ่มการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้ดีกว่าสารเสริมฤทธิ์อะลูมิเนียมหรือไลโปโซมแบบดั้งเดิม[33)] เนื่องจากสามารถเกิด depot ได้เช่นเดียวกับอนุภาคไมโครและไลโปโซม และมีคุณสมบัติในการกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันได้เหมือนกับ ISCOMs และ Cholera toxin lipid A นอกจากนี้ยังพบว่าอาร์คีโอโซมมีความคงตัวที่ดีต่อความร้อน ความเป็นด่าง ภาวะ oxidative stress เอนไซม์ phospholipases น้ำดี และโปรตีนในเซรั่ม[34,35)] ทำให้มีการพัฒนาอาร์คีโอโซมเพื่อนำมาใช้เป็นสารเสริมฤทธิ์ของแอนติเจนหลายชนิด เช่น bovine serum albumin (BSA) hen egg lysozyme ovalbumin (OVA) และ cholera toxin subunit B[36)]

ถึงแม้ว่าปัจจุบันยังไม่มีผลิตภัณฑ์วัคซีนที่ใช้อาร์คีโอโซมเป็นสารเสริมฤทธิ์ออกจำหน่าย แต่คุณสมบัติของอาร์คีโอโซมที่สามารถกระตุ้นการสร้างแอนติบอดี และการตอบสนองของแบบพึ่งเซลล์และพึ่งแอนติบอดี ทำให้อาร์คีโอโซมเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการพัฒนาตำรับวัคซีน

3. ระบบนำส่งที่เป็นอนุภาคไมโคร/อนุภาคนาโน

อนุภาคไมโคร เป็นคอลลอยด์ที่มีขนาดอนุภาคอยู่ระหว่าง 0.1 ถึง 100 ไมครอน ส่วนอนุภาคที่มีขนาดเล็กกว่า 0.1 ไมครอน เรียกว่าอนุภาคนาโน ลักษณะโครงสร้างพื้นฐานของอนุภาคไมโครและนาโน จะประกอบด้วยพอลิเมอร์ที่ได้จากธรรมชาติหรือสังเคราะห์ เช่น Poly DL-lactide-co-glycolide (PLGA) chitosan/chitin gelatin และ acrylic ทำหน้าที่เป็นเปลือกห่อหุ้มแอนติเจนไว้ภายในอนุภาคเหล่านี้มีคุณสมบัติในการควบคุมการปลดปล่อยแอนติเจนอย่างช้าๆและต่อเนื่องการนำส่งแอนติเจนตรงเป้าหมาย และการเพิ่มความคงตัวของแอนติเจน ทำให้สามารถลดปริมาณแอนติเจนที่ใช้และจำนวนครั้งของการกระตุ้นซ้ำ นอกจากนี้ยังทำให้การสร้างภูมิคุ้มกันเกิดได้ดีขึ้นและนานขึ้น โดยในหัวข้อนี้จะขอกล่าวถึงอนุภาคไมโคร หรือนาโนที่เตรียมจากพอลิเมอร์ชนิด PLGA เท่านั้น

*อนุภาคไมโคร/นาโนชนิด PLGA เป็น*อนุภาคไมโคร และนาโนที่พัฒนามาเป็นระบบนำส่งวัคซีน ส่วนใหญ่จะเตรียมจากพอลิเมอร์ชนิด PLGA ซึ่งมีความปลอดภัยสูง เข้ากันได้กับร่างกาย สามารถย่อยสลายได้ในร่างกาย และได้การรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ให้สามารถนำมาใช้ในคนได้ คุณลักษณะเด่นของอนุภาคไมโคร/นาโน ที่เตรียมจากพอลิเมอร์ชนิด PLGA คือ สามารถปรับเปลี่ยนจลนศาสตร์การสลายตัวของพอลิเมอร์ได้ โดยการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นและส่วนประกอบของพอลิเมอร์ในกระบวนการเตรียมตำรับวัคซีน ทำให้อนุภาคเหล่านี้สามารถควบคุมการปลดปล่อยแอนติเจนได้อย่างต่อเนื่องในเวลาที่ต้องการ[37,38)] หรือควบคุมให้แอนติเจนถูกปลดปล่อยออกจากตำรับวัคซีนได้เป็นช่วง (pulsatile release)

เป็นการเลียนแบบการกระตุ้นซ้ำ[34,39-41] อีกทั้งอนุภาคเหล่านี้ยังสามารถช่วยป้องกันการสลายตัวของแอนติเจนจากสภาพแวดล้อมในร่างกาย เป็นการเพิ่มความคงตัวให้กับแอนติเจน ทำให้การกระตุ้นภูมิคุ้มกันเกิดได้ดีขึ้น

ปัจจุบันมีการนำอนุภาคดังกล่าวมาเป็นระบบนำส่งแอนติเจนของเชื้อหลายชนิด เช่น ทอกซอยด์ของเชื้อบาดทะยัก[42] Cholera toxin B subunit (CTB)[43] Bovine serum albumin (BSA)[44] แอนติเจนของเชื้อโรคคอตีบ[45] และแอนติเจนของเชื้อ *Helicobacter pylori*[46] โดยพบว่าการใช้อนุภาคไมโครหรือนาโนที่เตรียมจาก PLGA ซึ่งบรรจุแอนติเจนไว้ภายในสามารถกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้ดีกว่าการใช้แอนติเจนอิสระในรูปสารละลาย อีกทั้งภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นยังมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับการใช้สารเสริมฤทธิ์ในกลุ่มของ Freund แต่มีผลข้างเคียงจากการบริหารวัคซีนที่ต่ำกว่า

ข้อจำกัดของการใช้อนุภาคไมโครหรือนาโนที่เตรียมจาก PLGA ซึ่งบรรจุแอนติเจนไว้ภายใน คือ ความไม่คงตัวของแอนติเจนในระหว่างกระบวนการผลิต เช่น ความไม่คงตัวต่อตัวทำละลายอินทรีย์ และแรงเฉือน รวมถึงการสลายตัวของแอนติเจนจากความเป็นกรดที่เกิดขึ้นในระหว่างกระบวนการย่อยสลายของพอลิเมอร์ในร่างกาย ในปัจจุบันมีงานวิจัยที่สามารถป้องกันการสลายตัวของแอนติเจนจากกระบวนการผลิต โดยการเตรียมอนุภาคไมโครหรือนาโน ให้มีประจุด้วยการใช้สารที่มีโครงสร้างประจุลบ เช่น sodium dodecyl sulfate (SDS)[47] dioctyl sodium sulfosuccinate (DSS)[48] หรือสารที่มีโครงสร้างประจุบวก เช่น Cetyl trimethylammonium bromide (CTAB)[49] สอดแทรกเข้ากับพอลิเมอร์ ชนิด PLGA เพื่อปรับเปลี่ยนโครงสร้างที่ผิวของอนุภาคให้มีความสามารถในการดูดซับแอนติเจนไว้บนผิวอนุภาคแทนการกักเก็บแอนติเจนไว้ในโครงสร้างเพียงอย่างเดียว ตัวอย่างแอนติเจนที่ใช้อนุภาค PLGA ชนิดที่มีประจุ มาเป็นสารเสริมฤทธิ์ในสูตรตำรับวัคซีน ได้แก่ โปรตีนตัดต่อยีนจากเชื้อ *Neisseria meningitides*[48] และ oligonucleotide ของ Human immuno-deficiency virus-1(HIV-1)[47] และพลาสมิดดีเอ็นเอจากเชื้อไวรัสตับอักเสบซี[49]

4. ระบบนำส่งที่เป็นไมเซลล์ ได้แก่ ISCOMs และ ISCOMATRIX®

ไมเซลล์ คือ อนุภาคทรงกลมลักษณะคล้ายคอลลอยด์ เกิดจากการจับกันของโมเลกุลของสารลดแรงตึงผิว เมื่อความเข้มข้นของสารละลายสารลดแรงตึงผิวสูงกว่าความเข้มข้นวิกฤตที่ทำให้เกิดไมเซลล์ ภายในไมเซลล์จะมีช่องว่างอยู่ซึ่งช่องว่างเหล่านี้สามารถกักเก็บแอนติเจนไว้ภายในเป็นการป้องกันการสลายตัวของแอนติเจนได้เช่นเดียวกับอนุภาคไมโครและนาโน

The immunostimulating complex (ISCOMs) เป็นอนุภาคทรงกลมขนาดประมาณ 40 นาโนเมตร ประกอบด้วยโปรตีนแอนติเจน คอเลสเตอรอล ฟอสโฟลิปิด และสารลดแรงตึงผิวซาโปนิน Quil A จากพืช *Quillaja saponaria* Molina[5,34,50] สารเสริมฤทธิ์ชนิดนี้สามารถใช้นำส่งแอนติเจนได้ทั้งชนิด hydrophobic และ amphipathic การศึกษาทางคลินิกพบว่าวัคซีนโรคไข้หวัดใหญ่ที่ใช้ ISCOMs เป็นสารเสริมฤทธิ์สามารถกระตุ้นการสร้างแอนติบอดี และเหนี่ยวนำให้เกิดการตอบสนองของภูมิคุ้มกันผ่านทาง T helper cell และ cytotoxic T lymphocyte (CTL) ได้อย่างมีประสิทธิภาพ และภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นยังดีกว่าการใช้วัคซีนมาตรฐานในการป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ (The flu shot)[5,51,52]

ISCOMATRIX® เป็นระบบนำส่งแอนติเจนที่มีลักษณะโครงสร้างและส่วนประกอบที่คล้ายคลึงกับ ISCOMs เพียงแต่ไม่มีโปรตีนแอนติเจนเป็นองค์ประกอบในระบบ ทั้งนี้แอนติเจนจะสามารถผสมเข้ากับ ISCOMATRIX® ได้ภายหลังในระหว่างกระบวนการเตรียมตำรับวัคซีน ทำให้ระบบนำส่งชนิดนี้สามารถใช้นำส่งแอนติเจนได้หลายชนิดเมื่อเทียบกับ ISCOMs[5] รายงานวิจัยพบว่า ISCOMATRIX® สามารถนำเสนอแอนติเจนต่อเซลล์เป้าหมายได้อย่างมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับ ISCOMs แต่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่แตกต่างกัน โดย ISCOMs จะกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันผ่านทาง T-helper 2 cells (Th2) ในขณะที่ ISCOMATRIX® จะเหนี่ยวนำให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันผ่านทั้ง T-helper 1 cells (Th1) และ Th2[53]

ปัจจุบันมีการนำ ISCOMs และ ISCOMATRIX® มาเป็นระบบนำส่งแอนติเจนของเชื้อหลายชนิด เช่น แอนติเจนของเชื้อไวรัสเอดส์ แอนติเจนของเชื้อโรคเริม[54] โรคติดเชื้อ human papillomavirus (HPV)[55] โรคไวรัสตับอักเสบซี[56] และโปรตีนตัดต่อยีน NY-ESO-1[57] สำหรับป้องกันโรคมะเร็ง ซึ่งการศึกษาทางคลินิกพบว่าระบบนำส่งแอนติเจนทั้งสองชนิดนี้มีความปลอดภัย ผลข้างเคียงอยู่ในระดับที่ผู้บริโภคยอมรับได้[52,55,58,59] และสามารถกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้ทั้งชนิดพึ่งแอนติเจนและพึ่งเซลล์[52,56,59] อย่างไรก็ตามความกังวลเกี่ยวกับความเป็นพิษของซาโปนินที่ซึ่งเป็นส่วนประกอบหลักในตำรับวัคซีน[54] ทำให้ยังไม่มีผลิตภัณฑ์วัคซีนที่ใช้ระบบนำส่งแอนติเจนทั้งสองชนิดนี้ออกจำหน่าย

บทสรุป

การพิจารณาเลือกใช้สารเสริมฤทธิ์ในตำรับวัคซีนขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น ชนิดของภูมิคุ้มกัน รูปแบบการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน และทางในการบริหารวัคซีน แต่ปัจจัยที่สำคัญที่สุดที่จะมีผลต่อการรับรองขององค์การอาหารและยาให้ใช้ผลิตภัณฑ์วัคซีนในคนได้ คือ ความปลอดภัย ทำให้อะลูมิเนียมยังคงเป็นสารเสริมฤทธิ์ที่พบมากในตำรับวัคซีนที่จำหน่ายในท้องตลาดแต่อะลูมิเนียมมีข้อจำกัดในการกระตุ้นการตอบสนองของภูมิคุ้มกันแบบพึ่งเซลล์ ทำให้ไม่สามารถนำส่งแอนติเจนรูปแบบใหม่ๆได้อย่างมีประสิทธิภาพ ระบบนำส่งชนิดอนุภาคสามารถกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้อย่างมีประสิทธิภาพทั้งชนิดพึ่งแอนติบอดีและพึ่งเซลล์ และสามารถนำส่งแอนติเจนได้ตรงเป้าหมาย ถึงแม้ว่าในปัจจุบันการใช้ระบบนำส่งชนิดอนุภาคเป็นสารเสริมฤทธิ์วัคซีนจะจำกัดอยู่ในประเทศทางแถบยุโรปการวิจัยและพัฒนาระบบนำส่งดังกล่าวก็ยังคงดำเนินต่อไปเพื่อให้ได้ระบบนำส่งที่มีประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และสามารถนำมาใช้ได้จริงในทางปฏิบัติ

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.มะลิ วิโรจน์แสงทอง ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย สำหรับการเรียบเรียงและแก้ไขบทความ ขอขอบคุณรองศาสตราจารย์ ดร.วราภรณ์ สุวกูล และ อาจารย์ดุษฎี ชาญวาณิช ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย สำหรับคำแนะนำในการเขียนบทความ

เอกสารอ้างอิง:

1. Freund J. 1956. The Mode of Action Immunological Adjuvants. Adv Tuberc Res 7: 50-5.

2. Miles A, McClellan H, Rausch K, Zhu D, Whitmore M, Singh S, *et al.* 2005. Montanide (R) ISA 720 Vaccines: Quality Control of Emulsions, Stability of Formulated Antigens, and Comparative Immunogenicity of Vaccine Formulations. Vaccine 23: 2530-9.

3. Aguilar J, Rodriguez E. 2007. Vaccine Adjuvants Revisited. Vaccine 25: 3752-62.

4. Aucouturier J, Dupuis S, Deville S, Ascarateil S, Ganne V. 2002. Montanide ISA 720 and 51: A New Generation of Water in Oil Emulsion s as Adjuvants for Human Vaccines. Expert Rev Vaccines 1: 111-8.

5. Peek L, Middaugh C, Berkland C. 2008. Nanotechnology in Vaccine Delivery. Adv Drug Deliv Rev doi: 101016/jaddr200705017.

6. Scalzo A, Elliott S, Cox J, Moss JG, Suhrbier A. 1995. Induction of Protective Cytotoxic T Cells to Murine Cytomegalovirus by Using A Nanopeptide and A Human-Compatible Adjuvant (Montanide ISA 720). J Virol 69: 1306-9.

7. Hersey P, Menzies S, Coventry B, Nguyen T, Farrelly M, Collins S , *et al.* 2005. Phase I/II Study of Immunotherapy with T-cell Peptide Epitopes in Patients with Stage IV Melanoma. Cancer Immunol Immunother 54: 208-18.

8. Lawrence G, Sual A, Giddy A, Kemp R, Pye D. 1997. Phase I Trial in Humans of An Oil based Adjuvant SEPPIC MONTANIDE ISA 720. Vaccine 15: 176-8.

9. Genton B, Al-Yaman F, Anders R, Sual A, Brown G, Pye D , *et al.* 2000. Safety and Immunogenicity of A Three-Component Blood-Stage Malaria Vaccine in Adults living in An Endemic Area of Papua New Guinea. Vaccine 18: 2504-11.

10. Sual A, Lawrence G, Smillie A, Rzepczyk C, Reed C, Taylor D *, et al.* 1999. Human Phase I VaccineTrials of 3 Recombinant Asexual Stage Malaria Antigens with Montanide ISA720 Adjuvant. Vaccine 17: 3145-59.

11. Toledo H, Baly A, Castro O, Resik S, Laferte J, Rolo F , *et al.* 2001. A Phase I Clinical Trial of A Multi-Epitope Polypeptide TAB9 Combined withMontanide ISA 720 Adjuvant in Non-HIV-1 Infected Human Volunteers. Vaccine 19: 4328-36.

12. Chianese-Bullock K, Pressley J, Garbee C, Hibbitts S, Murphy C, Yamshchikov G *, et al.* 2005. MAGE-A1-, MAGE-A10-, and gp 100-Derived Peptides are Immunogenic When Combined with Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor and Montanide ISA-51 Adjuvant and Administered as Part of A Multipeptide Vaccine for Melanoma. J Immunol 174: 3080-6.

13. Ott G, Barchfeld G, Chernoff D, Radhakrishnan R, Hoogevest PV, Nest GV. 1995. MF59.Design and Evaluation of A Safe and Potent Adjuvant for Human Vaccines. Pharm Biotechnol 6: 277-96.

14. Podda A, Giudice GD, O"Hagan D. 2006. MF59: A Safe and Potent Immunopotentiators in Modern Vaccines. Burlington, MA: Academic Press; p. 149-59.

15. Kahn J, Sinangil F, Baenziger J, Murcar N, wynne D, Coleman R , *et al.* 1994. Clinical and Immunologic Responses to Human Immunodeficiency Virus (HIV) Type ISF2 gp120 Subunit Vaccine Combined with MF59 Adjuvant With or Without Muramyl Tripeptide Dipalmitoyl Phosphatidylethanolamine in Non-HIV-Infected Human Volunteers. J Infect Dis 170: 1288-91.

16. Langenberg A, Burke R, Adair S, Sekulovich R, Tigges M, Dekker C , *et al.* 1995. A Recombinant Glyco-

protein Vaccine for Herpes Simplex Virus Type2: Safety and Immunogenicity [corrected]. Ann Intern Med 122: 889-98.

17. Mitchell D, Holmes S, Burke R, Duliege A, Adler S. 2002. Immunogenicity of A Recombinant Human Cytomegalovirus gB Vaccine in Seronegative Toddlers. Pediatr Infect Dis J 21: 133-8.

18. Heineman T, Clements-Mann M, Poland G, Jacobson R, Izu A, Sakamoto D, *et al.* 1999. A Randomized, Controlled Study in Adults of The Immunogenicity of A NOvel Hepatitis B Vaccine Containing MF59 Adjuvant. Vaccine 17: 2769-78.

19. Podda A. 2001. The Adjuvanted Influenza Vaccines with Novel Adjuvants: Experience with the MF59-Adjuvanted Vaccine. Vaccine 19: 2673-80.

20. Frey S, Poland G, Percell S, Podda A. 2003. Comparison of The Safety, Tolerability, and Immunogenicity of A MF59-Adjuvanted Influenza Vaccine and A Non-Adjuvanted Influenza Vaccine in Non-Elderly Adults. Vaccine 21: 4234-7.

21. O'Hagan D. 2004. New Generation Vaccines: Recent Developments in Vaccine Delivery Systems. New York: Marcel Dekker, Inc.

22. Shahiwala A, Vyas T, Amiji M. 2007. Nanocarriers for Systemic and Mucosal Vaccine Delivery. Recent Patents on Drug Delivery & Formulation 1: 1-9.

23. Shek P, Yung B, Stanacev N. 1983. Comparison Between Multilamellar and Unilamellar Liposomes in Enhancing Antibody Formation. Immunology 49: 37-40.

24. Heath T, Edwards D, Ryman B. 1976. The Adjuvant Properties of Liposomes. Biochem Soc Trans 4: 49-52.

25. Butts C, Murray N, Maksymiuk A, Goss G, Marshall E, Soulieres D , *et al.* 2005. Randomized Phase IIB Trial of BLP25 Liposome Vaccine in Stage IIIB and IV Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 23: 6674-81.

26. Meidenbauer N, Harris D, Spitler L, Whiteside T. 2000. Generation of PSA-Reactive Effector Cellsn After Vaccination with A PSA-Based Vaccine in Patients with Prostate Cancer. Prostate 43: 88-100.

27. Katre N. 2004. Liposome-Based Depot Injection Technologies: How Versatile Are They? Amer J Drug Deliv 2: 213-27.

28. Alving C. 1995. Liposomal Vaccines: Clinical Status and Immunological Presentation for Humoral and Cellular Immunity. Ann N Y Acad Sci 754: 143-52.

29. Gluck R. 1992. Immunopotentiating Reconstituted Influenza Virosomes (IRIVs) and Other Adjuvants for Improved Presentation of Small Antigens. Vaccine 10: 915-9.

30. Gluck R. 1999. Adjuvant Activity of Immunopotentiating Reconstituted Influenza Virosomes (IRIVs). Vaccine 17: 1782-7.

31. Bungener L, Huckriede A, Wilschut J, Daemen T. 2002. Delivery of Protein Antigens to The Immune System by Fusion-Active Virosomes: A Comparison with Liposomes and ISCOMs. Biosci Rep 22: 323- 38.

32. Sprott G, Patel G, Krishnan L. 2003. Archaeobacterial Ether Lipid Liposomes As Vaccine Adjuvants. Methods Enzymol 373: 155-72.

33. Krishnan L, Dicaire C, Patel G, Sprott G. 2000. Archaeosome Vaccine Adjuvants Induce Strong Humoral, Cell - Mediated, and Memory Responses: Comparison to Conventional Liposomes and Alum. Infect Immun 68: 54-63.

34. Scholl I, Nitulescu G, Jarolim E. 2005. Review of Novel Particulate Antigen Delivery Systems with Special focus on treatment of Type I Allergy. Journal of Controlled Release 104: 1-27.

35. Choquet C, Patel G, Beveridge T, Sprott G. 1994. Stability of Pressure-Extruded Liposomes Made from Archaeobacterial Ether Lipids. Microbiol Biotechnol 42: 375-84.

36. Patel G, Sprott G. 1999. Archaeobacterial Ether Lipid Liposomes (archaeosomes) As Novel Vaccine and Drug Delivery Systems. Crit Rev Biotechnol 19: 317-57.

37. Eldrige J, Staas J, Meulbroek J, Tice T, Gilley R. 1991. Biodegradable Microspheres As A Vaccine Delivery System. Mol Immunol 28: 287-90.

38. Eldrige J, Staas J, Meulbroek J, Tice T, Gilley R. 1991. Biodegradable and Biocompatible Poly (DL-lactide-co-glycolide) Microspheres As An Adjuvant for Staphylococcal Enterotoxin B Toxoid Which Enhances The Level of Toxin-Neutralizing Antibodies. Infect Immun 59: 2978-83.

39. Sah H, Chien Y. 1999. Prolonged Immune Response Evoked by A Single Subcutaneous Injection of Microcapsules Having A Monophasic Antigen Release. J Physiol Pharmacol 50: 419-28.

40. Cleland J. 1999. Single-Administration Vaccines: Controlled Release Technology to Mimic Repeated Immunizations. Pharm Res 16: 232-40.

41. Igartua M, Hernandez R, Esquisabel A, Gascon A, Calvo M, Pedraz J. 1998. Enhanced Immune Response after Subcutaneous and Oral Immunization with Biodegradable PLGA Microspheres. J Control Release 56: 63-73.

42. Jung T, Kamm W, Breitenbach A, hungerer K, Hundt E, Kissel T. 2001. Tetanus Toxoid Loaded Nanoparticles from Sulfobutylated Poly(vinylalcohol)-Graft-Poly(lactide-co-glycolide): Evaluationof Antibody Response After Oral and Nasal Application in Mice. Pharm Res 18: 352-60.

43. O'Hagan, McGee J, Lindblad M, Holmgren J. 1995. Cholera Toxin B Subunit (CTB) Entrapped in Microparticles Shows Comparable Immunogenicity to CTB Mixed with Whole Cholera Toxin Following ORal Immunization. Int J Pharm 119(5): 251-5.

44. Gutierro I, Hernandez R, Igartua M, Gascon A, Pedraz J. 2002. Size Dependent Immune Response after Subcutaneous, Oral and Intranasal Administration of BSA Loaded Nanospheres. Vaccine 21: 67-77.

45. Conway M, Madrigal-Estebas L, MaClean S, Brayden D, Mills K. 2001. Protection Against *Bordetella pertussis* Infection Following Parenteral or Oral Immunization with Antigens Entrapped in Biodegradable Particles: Effect of Formulation and Route of Immunization on Induction of Th1 and Th2 Cells. Vaccine 19: 1940-50.

46. Kim S, DOh H, Jang M, Ha Y, Chung S, Park H. 1999. Oral Immunization with *Helicobacter pyroli*-Loaded Poly(D,L-lactide-co-glycolide) Nanoparticles. Helicobacter 4: 661-7.

47. Kazzaz J, Neidleman J, Singh M, Ott G, O'Hagan D. 2000. Novel Anionic Microparticles Are A Potent Adjuvant for The Induction of Cytotoxic T Lymphocytes Against Recombinant p55 gag from HIV-1. J Control Release 67: 347-56.

48. Singh M, Kazzaz J, Chesko J, Soenawan E, Ugozzoli M, Giuliani M*, et al.* 2003. Anionic Microparticles Are A Potent Delivery System for Recombinant Antigens from *Neisseria meningitidis* Serotype B. J Pharm Sci 93(2): 273-82.

49. O'Hagan D, Singh M, Dong C, Ugozzoli M, Berger K, Glazer E *, et al.* 2004. Cationic Microparticles Are A Potent Delivery System for A HCV DNA Vaccine. Vaccine 23: 672-80.

50. Morein B, Sundquist B, Hoglund S, Dalsgaard K, Osterhaus A. 1984. Iscom, A Novel Structure for Antigenic Presentation of Membrane Proteins from Enveloped Viruses. Nature 308: 457-60.

51. Rimmelzwaan G, Nieuwkoop N, Brandenburg A, Sutter G, Beyer W, Maher D*, et al.* 2000. A Randomized, Double Blind Study in Young Healthy Adults Comparing Cell Mediated and Humoral Immune Responses Induced by Influenza ISCOM Vaccines and Conventional Vaccines. Vaccine 19: 1180-7.

52. Ennis F, Cruz J, Jameson J, Klein M, Burt D, Thipphawong J. 1999. Augmentation of Human Influenza A Virus-Specific Cytotoxic T Lymphocyte Memory by Influenza Vaccine and Adjuvanted Carriers (ISCOMS). Virology 259: 256-61.

53. Pearse M, Drane D. 2005. ISCOMATRIX Adjuvant for Antigen Delivery. Adv Drug Deliv Rev 57: 465-474.

54. Barr I, Sjolander A, Cox J. 1998. ISCOMs and Other Saponin Based Adjuvants. Adv Drug Deliv Rev 32: 247-71.

55. Frazer I, Quinn M, Nicklin J, Tan J, Perrin L, Ng P *, et al.* 2004. Phase 1 Study of HPV16-Specific Immunotherapy with E6E7 Fusion Protein and ISCOMATRIX (TM) Adjuvant in Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia. Vaccine 23: 172-81.

56. Drane D, Pearse M, Schijns V, O'Hagan D. 2006. The ISCOMATRIXTM Adjuvant, In: Immunopotentiators in Modern Vaccines. Burlington, MA: Academic Press; p. 191-215.

57. Davis I, Chen W, Jackson H, Parente P, Shackleton M, Hopkins W *, et al.* 2004. Recombinant NY-ESO-1 Protein with ISCOMATRIX Adjuvant Induces Broad Integrated Antibody and CD4+ and CD8+ T cell Responses in Humans. Proc Natl Acad Sci U S A 101: 10697-702.

58. Ronnberg B, Fekadu M, Morein B. 1995. Adjuvant Activity of Non-Toxic *Quillaja saponaria* Molina Components for Use in ISCOM Matrix. Vaccine 13: 1375-82.

59. Rimmelzwaan G, Baars M, Amerongen GV, Beek RV, Osterhaus A. 2001. A Single Dose of An ISCOM Influenza Vaccine Induces Longlasting Protective Immunity Against Homologous Challenge Infection But Fails to Protect Cynomolgus Macaques Against Distant Drift Variants of Influenza A (H3N2) Viruses. Vaccine 20: 158-63.

60. ธีรศักดิ์ โรจนราธา และปราณีต โอปณะโสภิต. 2549. ระบบนำส่งวัคซีน. ไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ ปีที่ 11 ฉบับที่ 1: 38-48.

VACCINE DELIVERY SYSTEMS

Angkana Tantituvanont*

Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Pathumwan, Bangkok 10330

ABSTRACT: The safety and efficacy of vaccines in inducing an immune response are often taken into consideration in acceptance of the vaccine products by the marketplace. Currently available vaccines are based on killed, live-attenuated pathogens, toxoid, or subunit of these pathogens. These vaccines are efficient but also have a tendency to revert to virulence. The new generation of vaccine such as conjugated vaccine and DNA vaccine is safer than the traditional vaccines but is often poorly immunogenic. Vaccine delivery systems provide the protection of antigen against harsh environment in the body, facilitate the cell uptake, allow the vaccine to reach the target site, provide the controlled release of antigen, allow the reduced in amount of antigen or the number of immunization, and subsequently enhance and prolong an immune response. This article will describe the role and mechanism of the particulated systems as a vaccine delivery, the available vaccine products and the current development of vaccine delivery technologies. Particular emphasis will be given to the particulated vaccine delivery systems such as emulsion, liposome, virosome, archeosome, microparticles, nanoparticles and micelles.

Keywords: vaccine delivery systems, adjuvants

* To whom correspondence should be addressed. E-mail: t_tuvanont@hotmail.com, Tel: 0 2218 8402, Fax: 0 218 8401