

可溶解式微針背板應用於腫瘤免疫化療

Separable double-layered microneedle-based transdermal codelivery of DOX and LPS for synergistic immunochemotherapy of a subcutaneous glioma tumor

Haile Fentahun Darge (國立臺灣科技大學), Chang-Yi Lee (李展毅, 國立臺灣科技大學), Juin-Yih Lai (賴君義, 中原大學薄膜研發中心) Shinn-Zong Lin (林欣榮, 花蓮慈濟醫院), Horng-Jyh Harn (韓鴻志, 花蓮慈濟醫院), Yu-Shuan Chen (陳玉暄, 花蓮慈濟醫院)*, Hsieh-Chih Tsai (蔡協致, 國立臺灣科技大學)

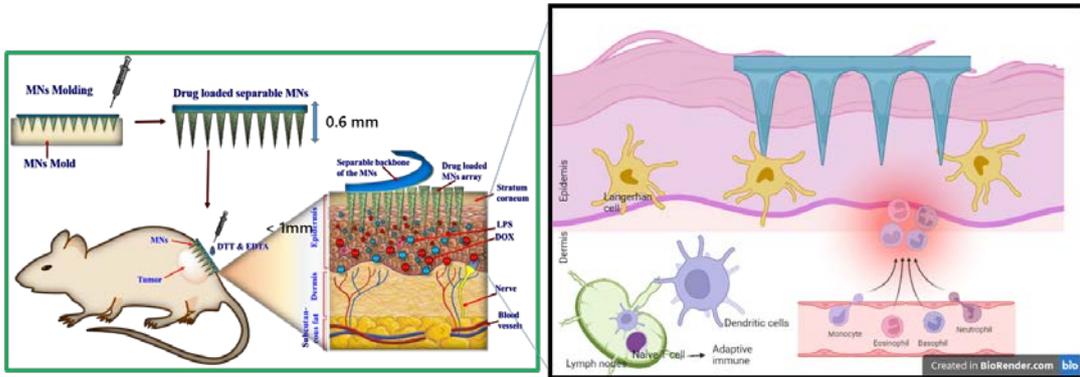
【背景與材料方法】微針是一個良好的免疫治療方式且是友善患者居家使用的給藥策略。其侵入性低但卻不失可穿透皮膚角質層的優勢因此可達到無痛給藥。然而目前的微針大多是金屬材質基礎，優勢為易於穿刺皮膚通過角質層進行藥物有效釋放，然而做為一次使用仍有產品回收不便議題，且大多數的微針是需要醫護人員協助，因此提供一個可自行使用的可降解微針應可解決此議題。目前大多數的微針設計是需要背板進行陣列針體輔助施針之用，然而施針後背板會造成患者不適且易造成針體不慎脫落。因此施針後的背板移除可降低此風險。

為了能有效地皮膚穿透的高機械強度特性但不失微針水膠藥物釋放的能力，我們採用高分子互穿網絡 (interpenetrating polymer network, IPN) 作為微針的結構。我們利用皮膚具有優良的免疫活化區的優勢，將脂多醣做為免疫佐劑，阿黴素做為腫瘤化療治療藥物製備至微針內協同對抗腫瘤。此微針製備採用甲基丙烯酸磺基甜菜鹼和海藻酸鹽兩種材料，以光和鈣離子進行化學與離子進行化學與物理交聯，製備出高分子互穿網絡。可分離式的背板的製作需利用雙硫鍵結高分子互穿網絡，當藉由二硫蘇糖醇和乙二胺四乙酸的試劑的添加即可達到背板溶解效果，此時即使背板溶解針體仍可以留在體內達成藥物釋放

【結果】拉伸與壓縮試驗測試皆顯示此高分子互穿網絡微針具有高度的機械強度可以有效穿透皮膚。在體外實驗證實背板可在 30 分鐘後溶解，針體則可以在兩天內於緩衝溶液達成降解，藥物可以在七天內於緩衝溶液完全釋放。單以脂多醣或是阿黴素微針施針在帶有腫瘤的老鼠，可以分別降低 67% 和 78% 腫瘤大小，當結合兩種藥物時則可以高達 86% 抑制腫瘤細胞。此免疫化療微針可提高免疫活化包括提高脾臟組織的 B 細胞活化表現 (CD4) 和淋巴系統活化 (CD25 和 CD69)。除此之外，也可提高腫瘤附近的免疫活化表現，包括毒殺腫瘤的免疫 T 細胞 (CD8) 和腫瘤凋亡因子 (TNF α) 的表現增加，並且提高腫瘤凋亡 (cleaved caspase 3) 表現。

【未來影響與應用】綜合以上，此高分子微針水膠不但可以有效穿透皮膚且可以有效地進行免疫藥物治療，為未來的患者提供一個友善且有效的居家給藥策略。

可移除背板式之水膠微針應用於癌症疫苗



- **自主用藥策略 (改善醫療人員不足現象)**
 - ⇒ 採用技術: 微針
 - ⇒ 如何達到: 雙交聯針體
 - ⇒ 同時強化水膠針體強度與達到藥物釋放控制
- **實施例子: 癌症疫苗應用**
 - ⇒ LPS 免疫佐劑和化療藥物
 - ⇒ 皮下富含優勢的免疫系統
 - ⇒ 先天免疫與後天免疫
- **背板可移除微針 (降低針體脫落與施針後的不舒適)**
 - ⇒ 採用技術: 具有雙硫鍵交聯的背板
 - ⇒ 移除方式: 採用 DTT 或是 EDTA