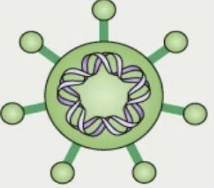
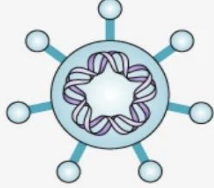

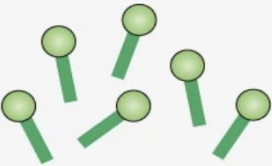
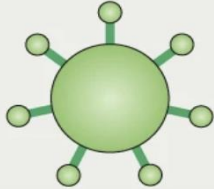
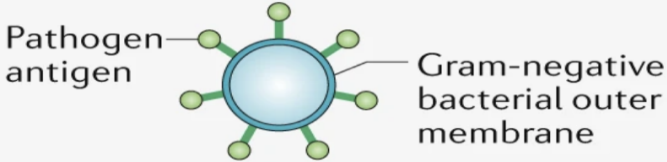
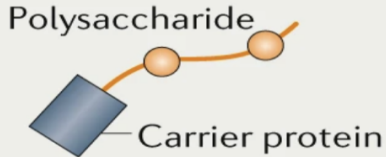
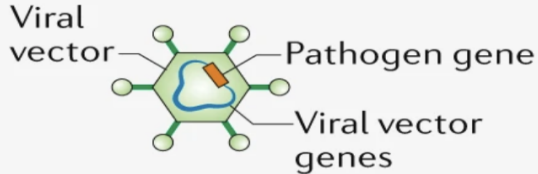
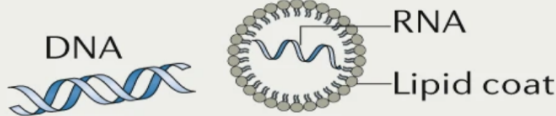
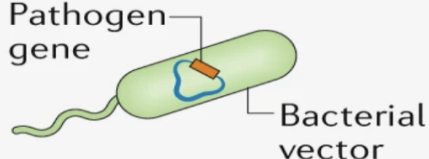
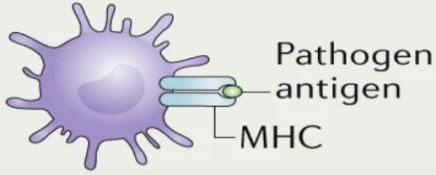


Nové a staronové cesty aplikace vakcín

HVD 1.10.2022

Roman Prymula

Type of vaccine		Licensed vaccines using this technology	First introduced
Live attenuated (weakened or inactivated)		Measles, mumps, rubella, yellow fever, influenza, oral polio, typhoid, Japanese encephalitis, rotavirus, BCG, varicella zoster	1798 (smallpox)
Killed whole organism		Whole-cell pertussis, polio, influenza, Japanese encephalitis, hepatitis A, rabies	1896 (typhoid)
Toxoid		Diphtheria, tetanus	1923 (diphtheria)
Subunit (purified protein, recombinant protein, polysaccharide, peptide)		Pertussis, influenza, hepatitis B, meningococcal, pneumococcal, typhoid, hepatitis A	1970 (anthrax)
Virus-like particle		Human papillomavirus	1986 (hepatitis B)

Type of vaccine		Licensed vaccines using this technology	First introduced
Outer membrane vesicle		Group B meningococcal	1987 (group B meningococcal)
Protein-polysaccharide conjugate		<i>Haemophilus influenzae</i> type B, pneumococcal, meningococcal, typhoid	1987 (<i>H. influenzae</i> type b)
Viral vectored		Ebola	2019 (Ebola)
Nucleic acid vaccine		SARS-CoV-2	2020 (SARS-CoV-2)
Bacterial vectored		Experimental	–
Antigen-presenting cell		Experimental	–

Pollard, A.J., Bijker, E.M. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nat Rev Immunol* **21**, 83–100 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00479-7>

Injekční vakcíny Intramuskulární

Většina vakcín se aplikuje injekčně do masivní svalové tkáně - obvykle do svalu v horní části paží, stehen nebo hýždí.

Ty obsahují mnoho krevních cév a imunitní buněk nazývaných buňky prezentující antigen (APC), které zprostředkovávají imunitní reakce na vakcíny.

Intramuskulární injekce také mívají velmi málo závažných vedlejších účinků, kromě mírné bolesti a zarudnutí v místě vpichu. I přesto je obvykle podávají pouze vyškolení zdravotníci, aby nedošlo k poškození nervů nebo cév.

Injekční vakcíny subkutánní

Některé vakcíny se aplikují do tukové vrstvy pod kůží. Obsahuje méně krevních cév než svaly, což znamená, že vakcína se uvolňuje pomaleji, konstantní rychlostí.

Díky tomu je tato cesta zvláště vhodná pro podávání léků, jako jsou růstové hormony nebo inzulín, které vyžadují kontinuální podávání v nízké dávce.

Vakcíny: živé oslabené vakcíny, jako je MMR a žlutá zimnice, a některé inaktivované vakcíny, jako je meningokoková polysacharidová vakcína.

Subkutánní vakcíny se také snadněji aplikují - obecně do tukové tkáně v podbřišku nebo stehna.

Injekční vakcíny intradermální

V současné době je intradermální cesta široce používána pouze pro testování alergií a pro aplikaci vakcín proti vzteklině a BCG (tuberkulóza).

V poslední době renesance zájmu o tuto cestu, protože kůže obsahuje velké množství buněk prezentujících antigen.

Intradermální injekce by proto mohly být účinnější, což znamená, že k dosažení stejného účinku je potřeba méně vakcíny - potenciálně zvýšení dostupnosti.

Protože je kůže tak tenká, intradermální injekce obvykle musí být aplikovány vyškolenými zdravotníky. Vyvíjejí se však mikročipové náplasti - skládající se ze shluků desítek až tisíc jehlic podobných vlasům připojených k podkladové fólii, které by mohly aplikovat vakcíny na kůži pouhým stisknutím prstu.

Injekční vakcíny intravenózní

Aplikace přímo do žil, což je nejrychlejší způsob, jak vakcínu distribuovat po celém těle.

Vakcíny se obvykle tímto způsobem nepodávají, ačkoli existují určité předběžné důkazy, které naznačují, že vakcíny BCG a vakcíny proti malárii mohou být účinnější, když jsou podávány intravenózně.

Druhy slizniční imunizace

Nasální

Orální

Bukální

Sublingvální

Vaginální

Rektální

Vakcíny intranasální

Aplikace vakcín do nosu je další způsob, jak spustit imunitní odpověď ve sliznici - v tomto případě na sliznici vystýlající nos a hrdlo.

To je místo, kde mnoho respiračních virů poprvé vstoupí do těla, takže posílení imunitních reakcí zde může omezit takové infekce, které následně mohou infikovat zbytek těla.

Jediné licencované intranazální vakcíny jsou proti chřipce, ale mnoho dalších je ve vývoji, včetně COVID-19.

Vakcíny orální

Perorální vakcíny se snadněji vyrábějí a podávají než injekční vakcíny a jsou skvělé pro lidi, kteří se bojí jehel. Protože je mohou podávat lidé s minimálním školením, lze je také snadněji distribuovat než injekční vakcíny. Další výhodou je, že aktivují imunitní buňky ve sliznici - membráně, která vystýlá různé dutiny v těle, včetně gastrointestinálního traktu - kromě těch v tělních tekutinách.

V důsledku toho jsou takové vakcíny zvláště užitečné při ochraně proti infekcím střeva, jako je cholera, polio nebo rotavirus. Patogeny musí projít sliznicí, aby vyvolaly infekci, takže posílení obrany zde může omezit nebo úplně zabránit příslušným střevním infekcím.

Je však licencováno pouze několik perorálních vakcín, včetně vakcín proti obrně, choleře a rotavirům. Hlavní překážkou je navrhování formulací vakcín, které mohou přežít drsné gastrointestinální prostředí a které se vyhýbají slizniční toleranci - mechanismu, který brání našemu imunitnímu systému reagovat na antigeny v potravinách.

Vakcíny inhalační

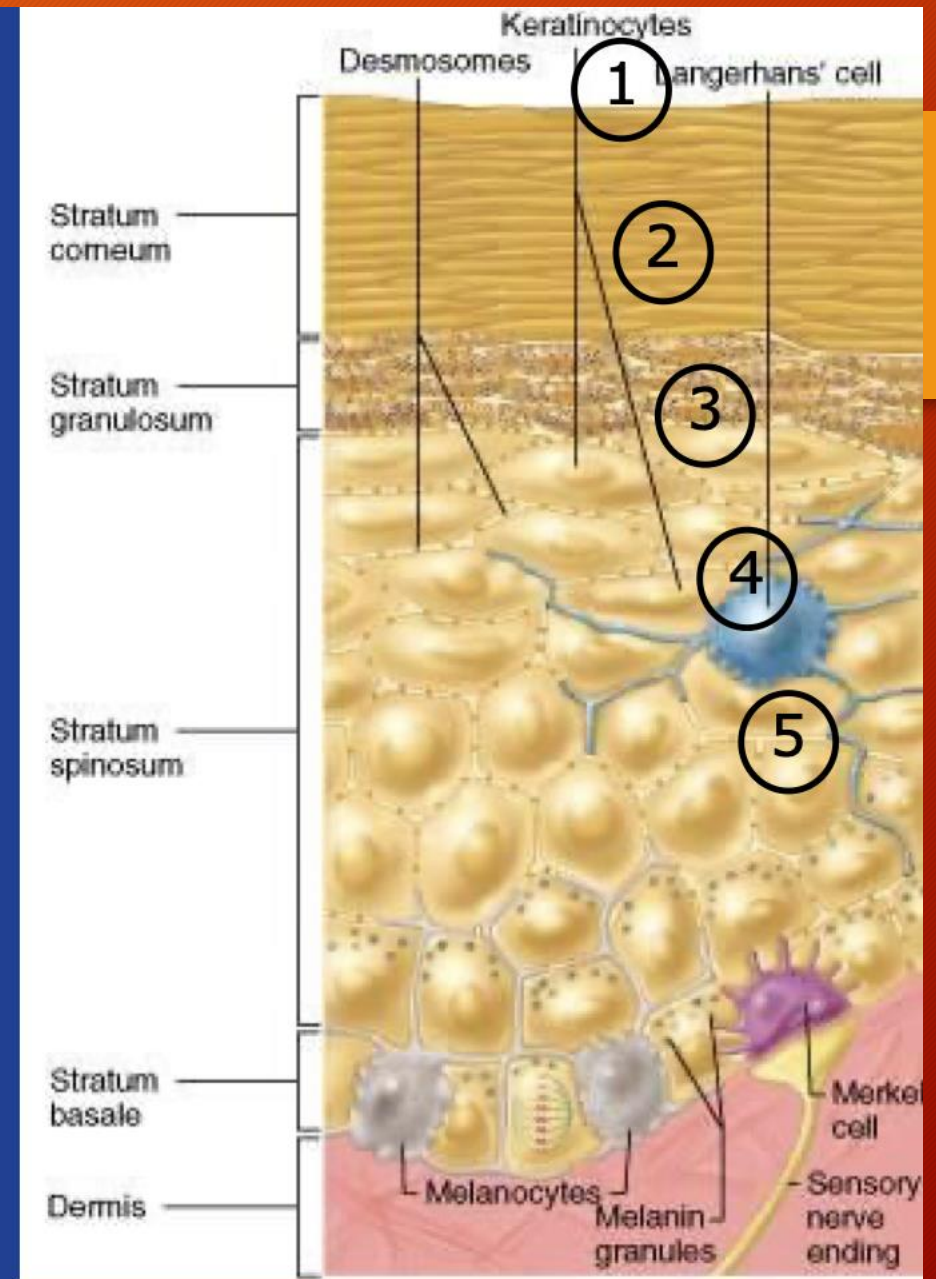
Velké úsilí na vývoj inhalačních vakcín, například proti spalničkám.

Mnoho nemocí, kterým lze předcházet vakcinací, se přenáší vzduchem, takže vakcíny proti takovým nemocem by mohly být stejně účinné jako injekční vakcíny a mohly by se snadněji podávat.

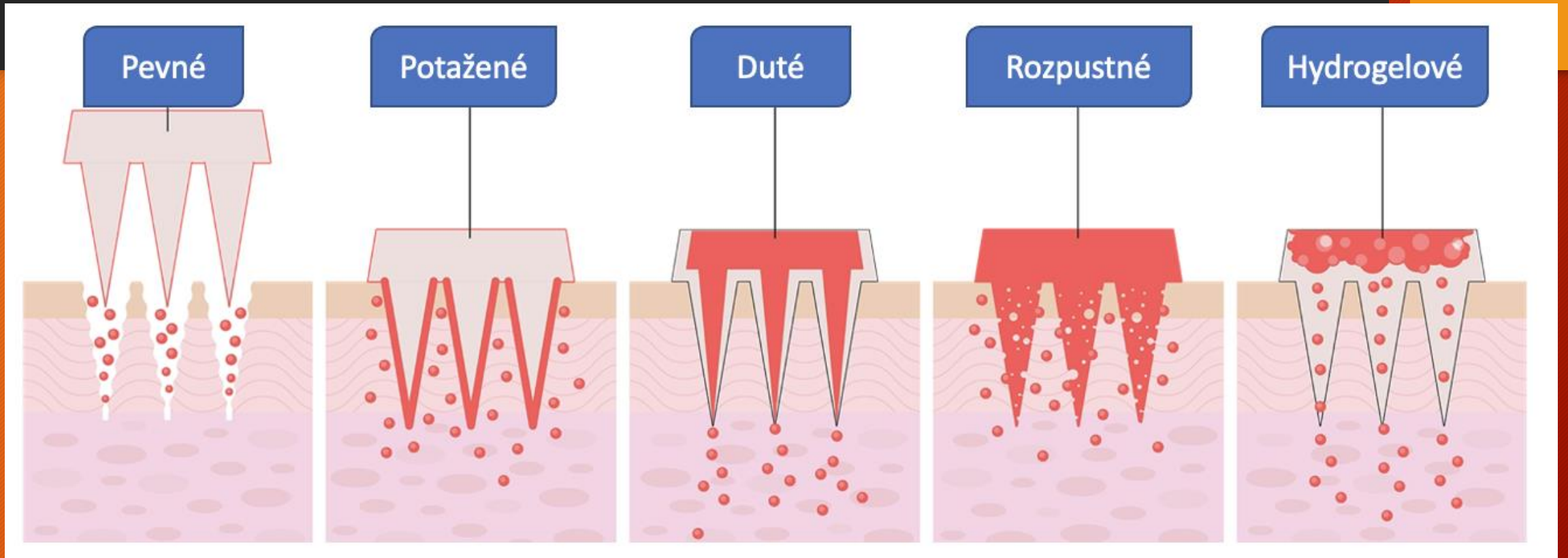
Dosud však žádná inhalační vakcína nefungovala tak dobře jako ekvivalentní injekční vakcína, takže se nerozšířily. Například subkutánní injekce vakcíny proti spalničkám poskytuje tak dobrou ochranu, že jakýkoli alternativní přístup musí fungovat velmi, velmi dobře, aby poskytoval ekvivalentní ochranu.

Crucial steps

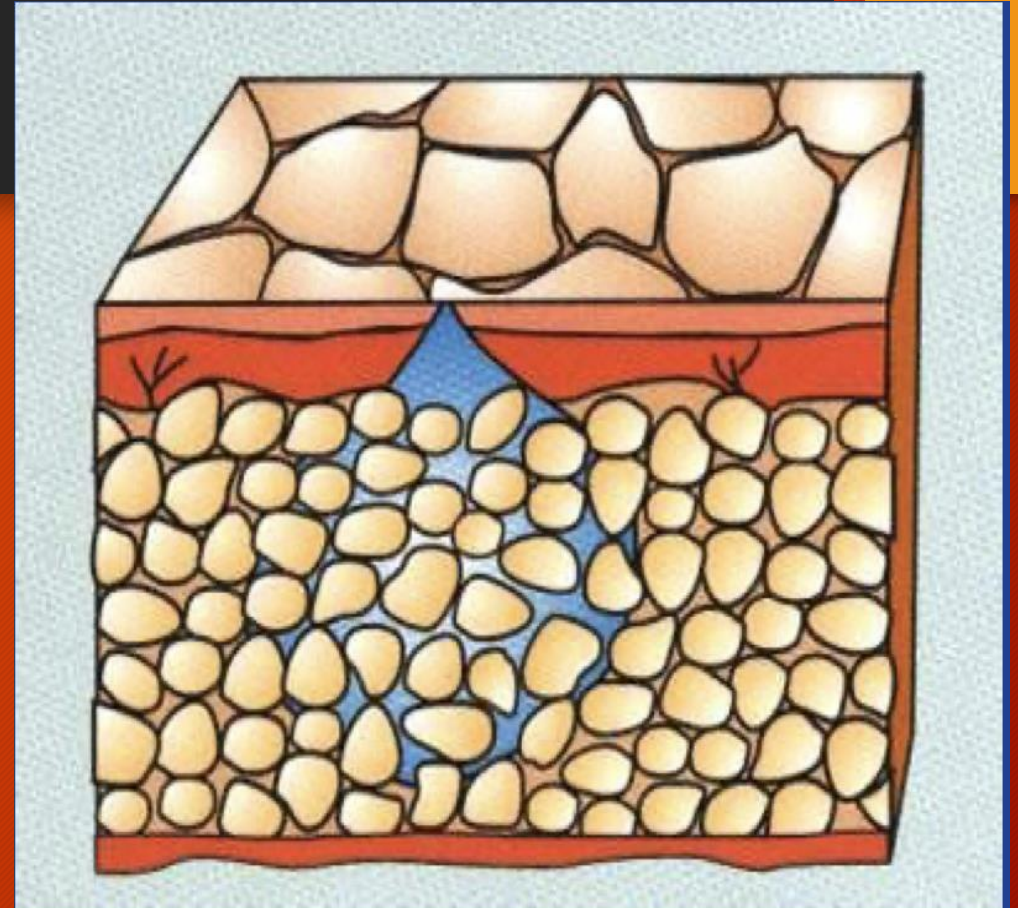
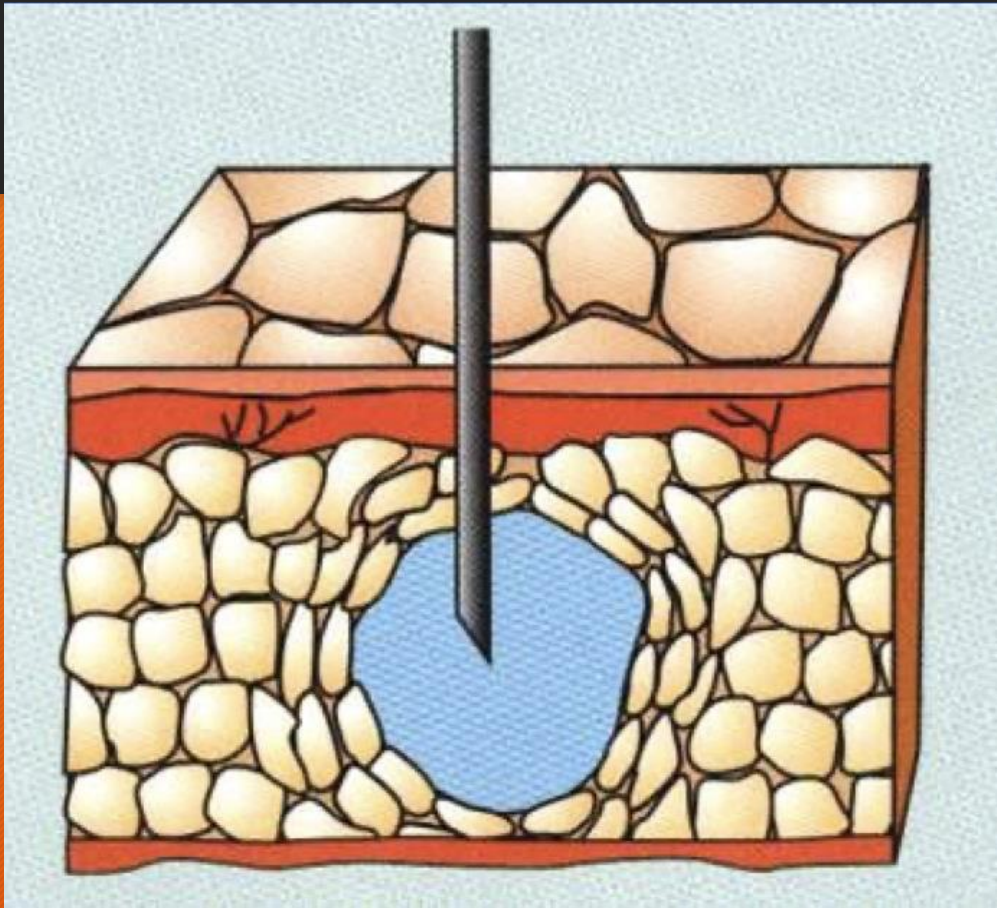
1. Reduction of barrier function
2. Transport across the stratum corneum
3. Transport to Langerhans cells
4. Dendritic cell uptake
5. Dendritic cell maturation, control of T-cell response



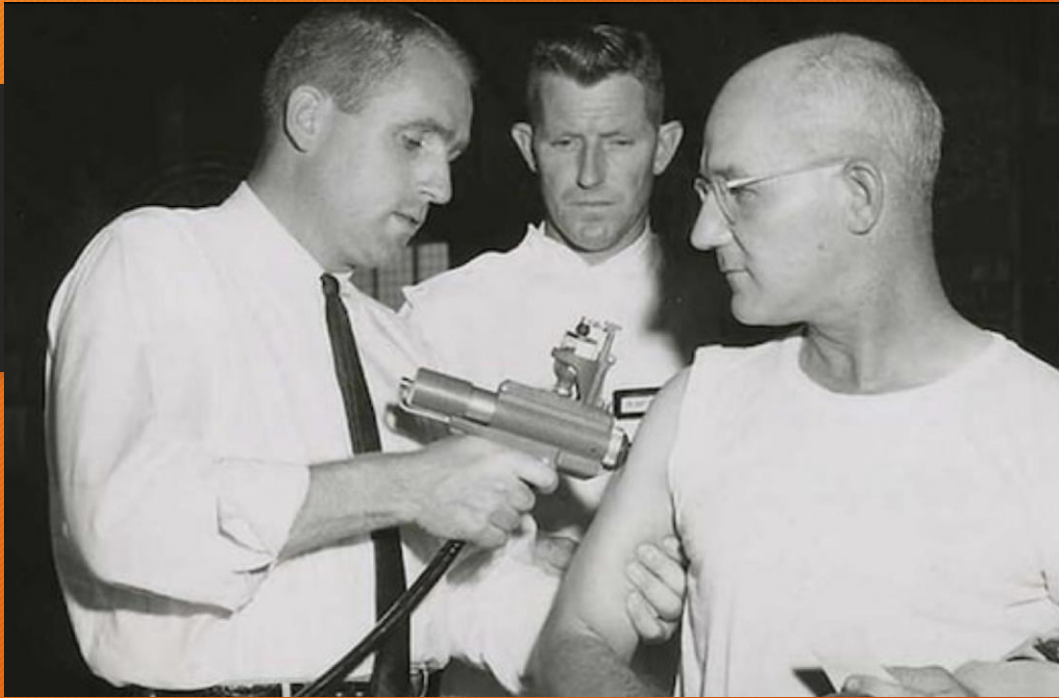
Mikro Jehličky a vakcinace



Upraveno podle *The Pharmaceutical Journal*, PJ, September 2021, Vol 307, No 7953;307(7953)
[Advanced Drug Delivery Reviews](#) 2020;153:195-215; [Advanced Drug Delivery Reviews](#) 2021;171:164-186; [Biomedicine & Pharmacotherapy](#) 2019;109:1249-1258



Jehla versus Jet injektor



Bezjehelné aplikační systémy

Mikrojehličky - náplast'ová metoda



100 mikrojehličkových náplastí v popředí. V pozadí 100 jehel a injekčních stříkaček, 10 desetidávkových lahviček vakcíny proti spalničkám s ředidlem, box na biohazard na likvidaci ostrého odpadu a lednice na uskladnění. (Gary Meek, Georgia Tech, 2021)



Vaccine

Volume 33, Issue 37, 8 September 2015, Pages 4712-4718



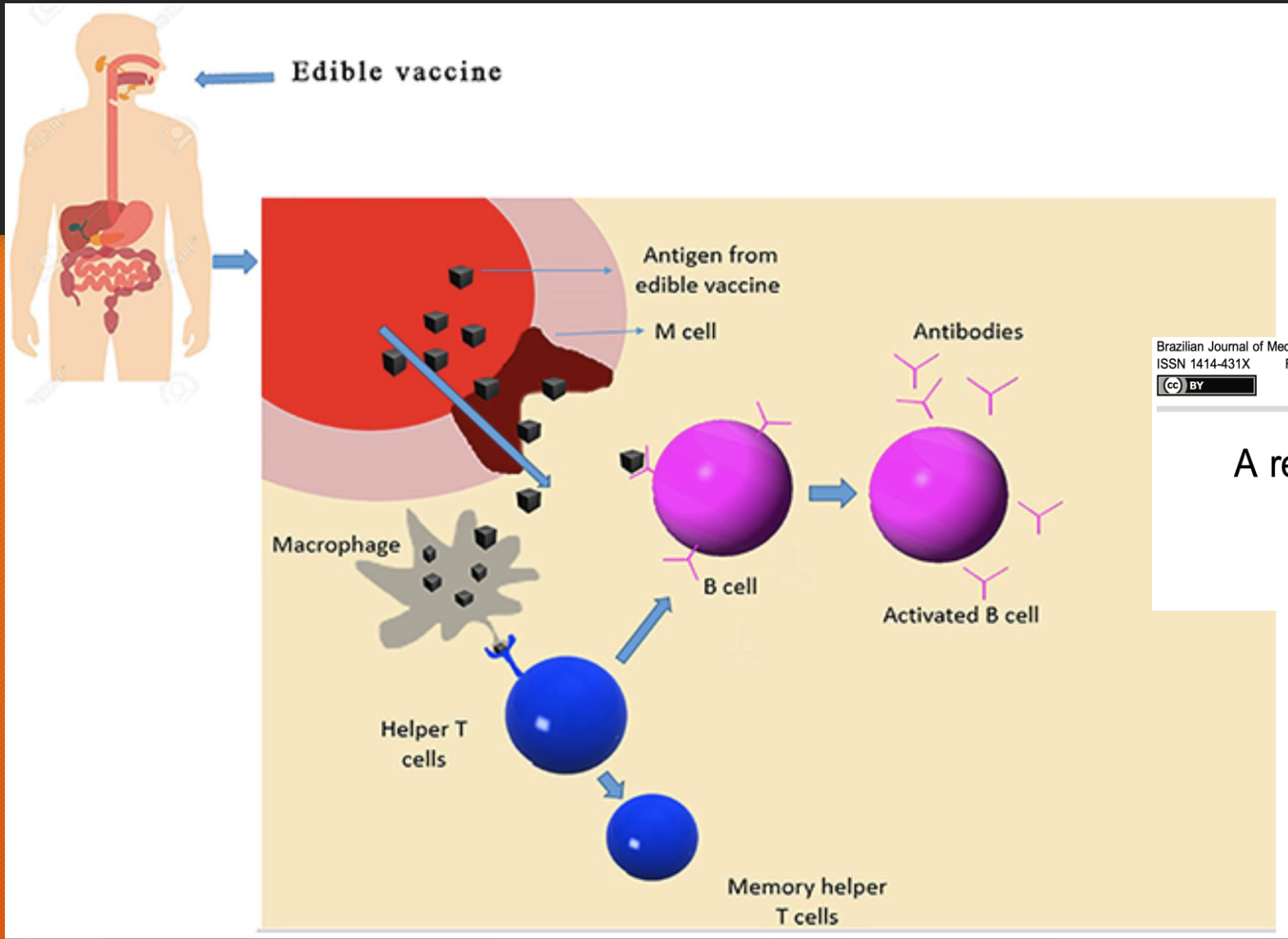
A microneedle patch containing measles vaccine is immunogenic in non-human primates

Chris Edens ^a, Marcus L. Collins ^{b, 1}, James L. Goodson ^{c, 1}, Paul A. Rota ^{b, 1}  , Mark R. Prausnitz ^{a, d}  



Grant od Nadace Richarda Kinga Mellona na vývoj a testování nové platformy mikroehličkové sady schopné dodávat vakcíny přímo do kůže, s konkrétním cílem zlepšení očkování proti COVID-19 v rozvojovém světě. Výzkum se konkrétně zaměří na účinnou intradermální aplikaci živých atenuovaných vakcín na COVID-19 na bázi viru. Současné technologie rozpustných mikroehličkových polí nejsou vhodné k podávání živých, oslabených virových vakcín, protože požadavky na výrobu a sterilizaci mohou vakcínu značně oslabit až do bodu, kdy nemůže přežít dostatečně dobře na to, aby se reprodukovala v těle, čímž by zajistila imunitu. odezva méně robustní.

Rozpustné hroty na mikroehličkové soustavě na konci injekční stříkačky s adaptérem jsou označeny zeleným barvivem.



A review on edible vaccines and their prospects

B. Gunasekaran and K.M. Gothandam

School of Bio Sciences and Technology, Vellore Institute of Technology, Vellore, Tamil Nadu, India

Mechanism účinku jedlých vakcín

Pathogen	Antigen	Host	Use	Clinical trial status	References
Enterotoxigenic E. coli	LT- B	Potato	Diarrhoea	Early phase 1	[104]
Enterotoxigenic E. coli	LT- B	Maize	Diarrhoea	Early phase 1	[105]
Norwalk Virus	CP	Potato	Diarrhoea	Early phase 1	[106]
Rabies Virus	GP/ NP	Spinach	Rabies	Early phase 1	[107]
HBV	HBsAg	Lettuce	Hepatitis B	Early phase 1	[108]
HBV	HBsAg	Potato	Hepatitis B	Phase 1	[109]
<i>Vibrio cholerae</i>	CTB	Rice	Cholera	Phase 1	[110, 111]
HBV	HBV	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Chronic HBV	Phase 2	[112]
HCV	HCV	<i>Saccharomyces Cerevisiae</i>	Chronic HCV	Phase 2	[113]

Nature Public Health Emergency Collection

Public Health Emergency COVID-19 Initiative

[Mol Biotechnol.](#) 2020; 62(2): 79–90.

Published online 2019 Nov 22. doi: [10.1007/s12033-019-00222-1](https://doi.org/10.1007/s12033-019-00222-1)

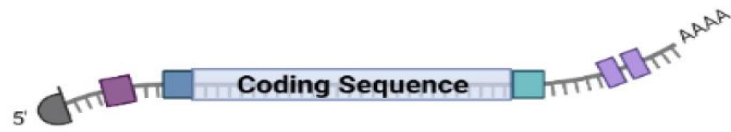
Edible Vaccines: Promises and Challenges

[Vrinda M Kurup](#) and [Jaya Thomas](#)[✉]

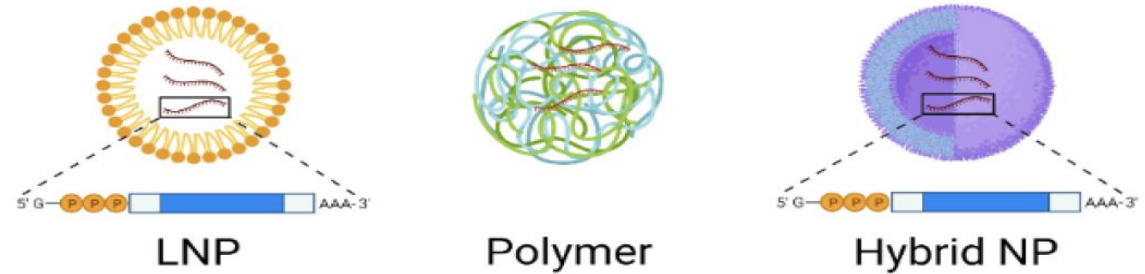


Vývojový stav jedlých vakcín

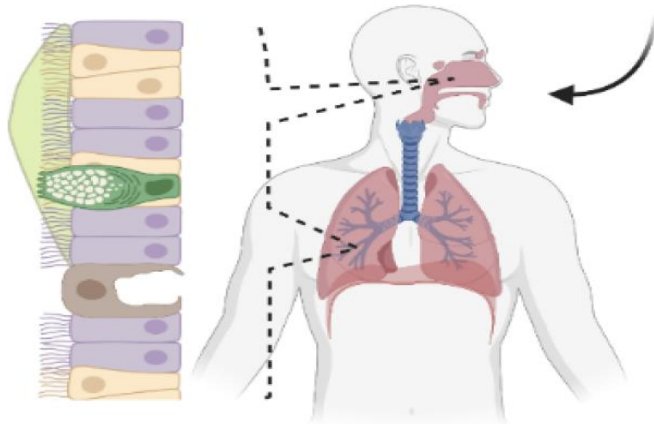
Structure optimization of IVT-mRNA



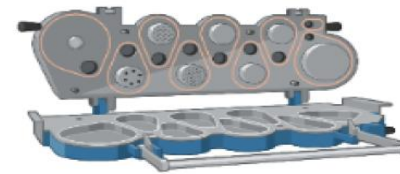
Nanoparticle-delivery system



Barriers in the airway



Aerosol performance



Cascade imapctor

Formulation



Nebulizer

Inhaler

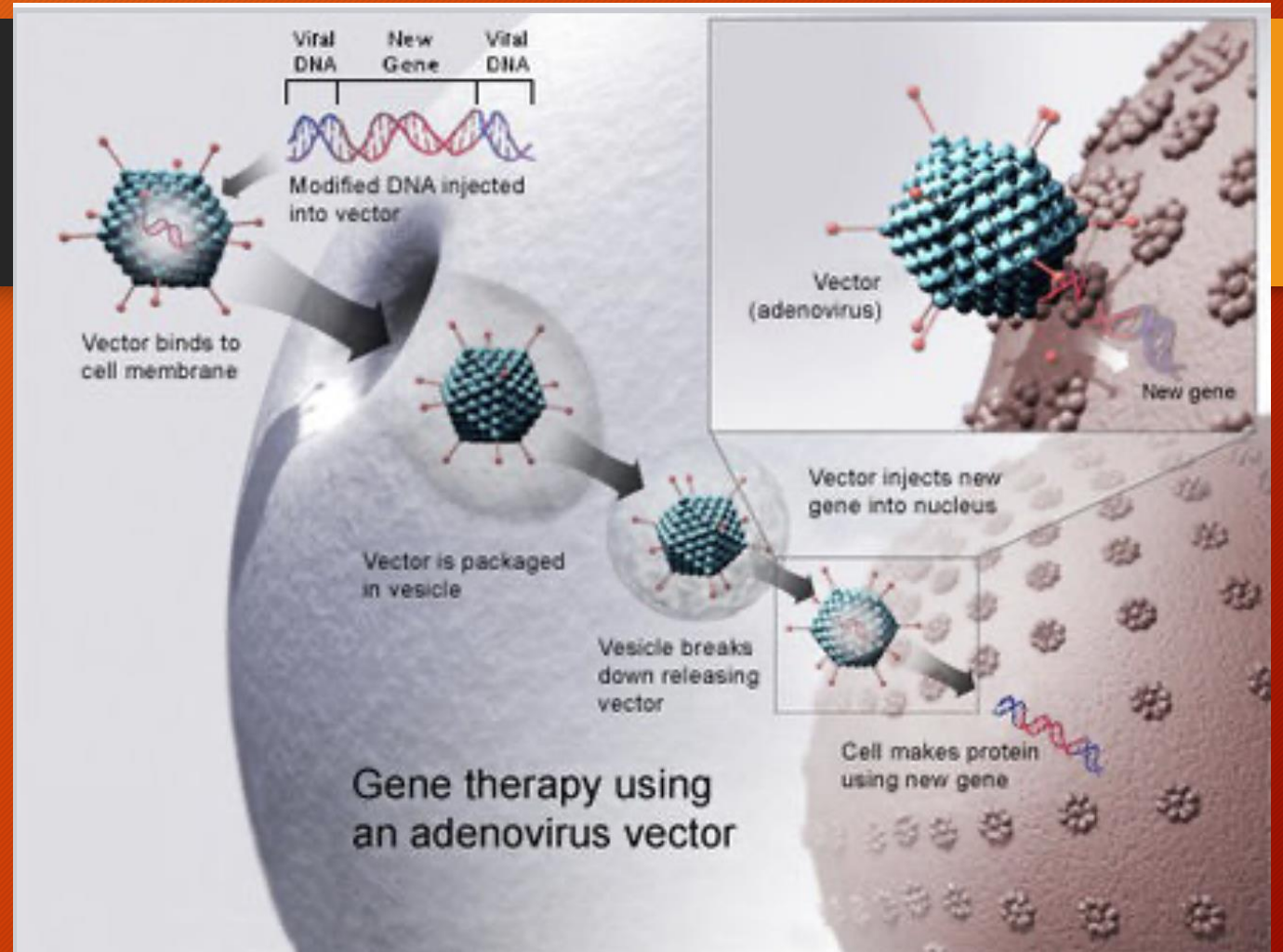
Nanotechnologies in Delivery of DNA and mRNA Vaccines to the Nasal and Pulmonary Mucosa

Aplikace mRNA do plíc

Jie Tang^{1,2}, Larry Cai², Chuanfei Xu³, Si Sun³, Yuheng Liu³, Joseph Rosenecker^{1,*} and Shan Guan^{1,3,*}



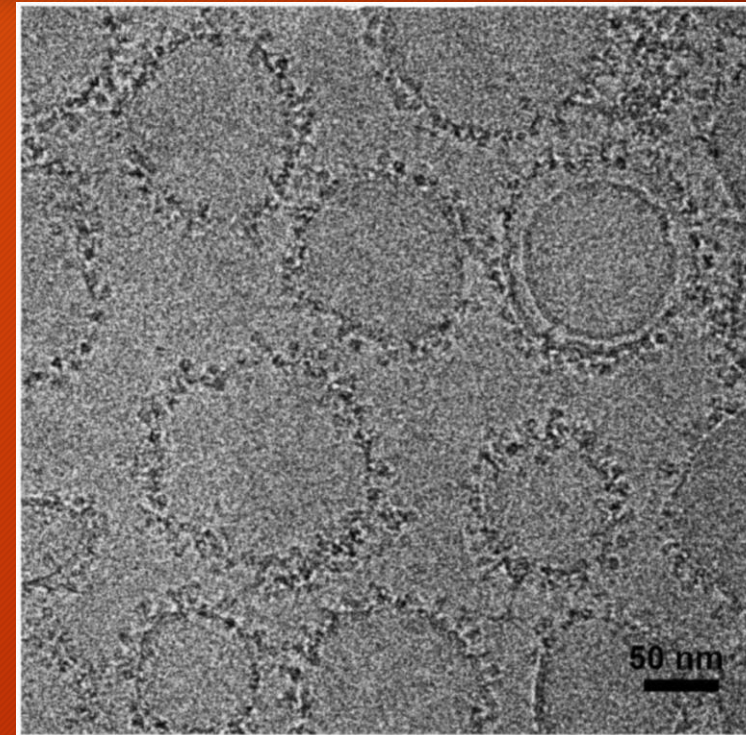
Genové dělo pro aplikaci do buněk



DNA aplikační systémy

Vakcíny na bázi částic

- Liposomy SNAP obsahují kobaltový porfyrin fosfolipid (CoPoP) a lipidová adjuvans syntetická MPLA a volitelně QS-21
- CoPoP umožňuje rychlé a biostabilní zobrazení antigenů na liposomech jednoduchým mícháním.
- SNAP zaměřuje imunitní odpověď na požadovaný antigen pomocí technologie skafoldu bez proteinů



HA viru chřipky ve směsi s lipozomy SNAP

Práškové formy

Suché práškové vakcíny –Společnost Ziccum

Tyto nové, na vzduchu jemně vysušené formulace lze přepravovat snadno a levně, bez nutnosti nákladného skladování v chladu nebo chlazení.

Technologie sušení na vzduchu společnosti Ziccum je významnou novou inovací v tom, jak jsou vakcíny formulovány, zvyšuje pokrytí vakcínou, snižuje náklady na vakcínu a zvyšuje dostupnost

Práškové formy 2

Ziccum vakcíny

1. robustní, teplotně stabilní suché prášky, s neporušenou aktivní složkou.
2. Suché práškové vakcíny Ziccum nevyžadují během přepravy nebo skladování žádné chlazení ani nákladný chladičí řetězec.
3. Suchá prášková verze adenoviru Ziccum zůstala aktivní při +40 °C déle než měsíc
4. Formulace vakcíny Ziccum lze přepravovat jako prášky a poté je v místě očkování snadno naředit zpět do do tekuté formy, což výrazně snižuje náklady na vakcíny.
5. Ziccum's LaminarPace byl poprvé vyvinut pro mikronizaci suchých prášků při testování aerosolů a nabízí vysoký potenciál pro nové způsoby podávání, jako jsou inhalační vakcíny.