

局部抗癌藥物 Methotrexate 傳輸系統之研發

藍政軒¹、劉佳龍¹、賴笙豪^{1、1、1}、王博駿^{1*}¹ 嘉南藥理大學，醫藥化學系

Methotrexate (MTX) 為葉酸衍生物，屬於細胞毒藥物類，是一個二氫葉酸還原酶 (dihydrofolate reductase) 抑制劑，在臨床用途方面，一般使用高劑量 MTX 來治療一些腫瘤疾病 (neoplastic diseases)。此外由於 MTX 具有抑制有絲分裂的作用，進而被應用在皮膚疾病治療。另外低劑量 MTX 則具有免疫抑制和抗發炎的特性，因此可以有效地來治療類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis)。但是 MTX 會很快的分佈到不同細胞中 (malignant, myeloid cells, GI and oral mucosa)，進而抑制它們的生長和增生造成副作用的出現。MTX 一般給藥方式以口服或靜脈注射 (orally or parenterally) 方式進行治療，但長期口服給藥會在體內引起肝毒素 (hepatotoxicity)，造成腸胃刺激 (gastrointestinal irritation)，抑制骨髓功能和引起其它副作用，像是噁心、嘔吐、貧血、疲累、頭痛和血小板減少等。在過去的研究為了減少副作用的發生，利用局部給藥 (topical delivery) 以降低副作用產生而且此方面也可避免肝臟首渡代謝效應，藉此增加治療效果及降低副作用。

乙二醇幾丁聚醣是一種幾丁聚醣的水溶性衍生物，具有生物相容性，生物分解性，無毒性等特性，然而乙二醇幾丁聚醣的親水性限制了它在皮膚製劑上的應用。本研究之目的在以 palmitic 和 lauric acid 修飾低分子量乙二醇幾丁聚醣以形成具有親水性和親脂性的兩性聚合物 LMWGCP 和 LMWGCL (low molecular weight palmitoyl glycol chitosan 和 lauroyl glycol chitosan)，來提供做為皮膚輸送系統的藥物載體，LMWGCP 對於各種藥物均有促進穿透的能力，而 LMWGCL 則是對難溶性藥物呈現緩釋現象，但是對於其他藥物則是出現促進穿透的能力，而比較 LMWGCP 與 LMWGCL 在促進穿透的能力上則是以 LMWGCP 具有較佳的能力。在皮膚滯留方面，LMWGCP 及 LMWGCL 均具有促進藥物進入較深層之真皮層，並且以 LMWGCP 的效果較為顯著，同時隨著 LMWGCP 濃度的增加，其促進效果更為顯著。因此綜合結果可知 LMWGCP 對於各類藥物均具有促進皮膚吸收與增加局部皮膚藥物濃度的能力，本研究中以兩性 LMWGCL/LMWGCP 做為藥物載體，進行 MTX 在皮膚上的傳遞與評估皮膚癌的應用潛力，LMWGCP 提高表皮滯留量達 1.6 倍，毒殺皮膚癌細胞 SCC-25 效力提高 3.8 倍。