

• 計畫中文名稱	Sildenafil 和葡萄柚汁在 Cytochrome P450 的體外代謝交互作用之動力學模式探討(I)		
• 計畫英文名稱	A Kinetic Model for the Metabolic Interaction of Sildenafil and Grapefruit Juice at the Active Site of Cytochrome P450 3A4 (I)		
• 系統編號	PC9308-1850	• 研究性質	基礎研究
• 計畫編號	NSC93-2320-B038-049	• 研究方式	學術補助
• 主管機關	行政院國家科學委員會	• 研究期間	9308 ~ 9407
• 執行機構	台北醫學院藥學系		
• 年度	93 年	• 研究經費	780 千元
• 研究領域	藥學		
• 研究人員	何秀娥		
• 中文關鍵字	--		
• 英文關鍵字	--		
• 中文摘要	<p>Sildenafil 為選擇性作用在 cGMP 的磷酸二酯酵素(type V)之有效抑制劑，能使陰莖海綿體的肌肉鬆弛，因此具有改善陰莖勃起的功能。口服 sildenafil 後能很快的被吸收，其口服生體可用率約為 40%。吸收後會被肝臟的 cytochrome P450 3A4 代謝成與其本身性質相似的代謝物。葡萄柚汁與 sildenafil 併服後會抑制 CYP3A4，因此增加 sildenafil 的口服生體可用率。雖然受試者口服 sildenafil 與葡萄柚汁的 pharmacokinetics 已被研究，但是截至目前為止並沒有 sildenafil 與葡萄柚汁的代謝相互作用於 cytochrome P450 3A4 的活性作用位置的動力學模式之探討。利用動力學模式適當的描述藥物交互作用其鍵結在酵素的活性作用位置對評估其臨床上的藥物交互作用有很大的助益。為了瞭解多個受質(multiple substrate)的酵素動力學，本計劃第一年將利用老鼠的肝臟萃取出 microsome 進行 sildenafil 的 biotransformation 試驗和 sildenafil 與葡萄柚汁併用於 CYP3A4 的代謝相互作用。這些實驗結果將被用來建立一個動力學模式，描述 sildenafil 和葡萄柚汁的交互作用之特性，同時亦可應用到其他藥物當在 CYP3A4 酵素代謝時相互作用的評估。由於 CYP3A 在藥物的代謝上非常的重要，所以當建立體外和體內關聯性及考慮藥物交互作用時，CYP3A 其活化和自動活化(autoactivation)的可能性應該被考慮。藥效基團模式(pharmacophore model)的建立對藥物的研發時預測藥物的代謝有很大的助益。當多個受質共存於酵素的活性作用位置進行代謝時，CYP3A4 會表現出特殊的動力學特性。Carbamazepine、nifedipine 和 testosterone 三個藥效基團為目前已知具有 CYP3A4 自動活化特性(autoactivator)，其會鍵結在酵素的的不同活性作用位置上。本計劃的第二年將檢視 sildenafil 和此三個受質於老鼠的肝臟 microsome 的代謝交互作用情形，用以探討葡萄柚汁和 sildenafil 併用時在酵素的活性作用位置。希望經</p>		

由此研究計劃的探討 對於 CYP3A4 的複雜動力學能有更進一步的瞭解，裨能提供分子物質相互作用的特性 評估。

• 英文摘要

查無英文摘要