

爱地那非对阴茎勃起功能的影响

王维亭¹, 赵专友^{1*}, 何小云¹, 刘厚孝¹, 汤立达¹, 刘宝顺²

(1. 天津药物研究院药代动力学与药效动力学国家重点实验室, 天津 300193; 2. 北京万年春高科技技术有限公司, 北京 100080)

摘要: **目的** 研究开发新型阴茎勃起功能障碍防治药物。**方法** 采用阿扑吗啡刺激中枢兴奋引起清醒雄性大鼠勃起模型, 通过记录海绵体内压, 观察爱地那非对勃起潜伏期(TFR)、30 min 内勃起次数(PP30)、勃起强度(AUC)、勃起持续时间(D)的影响; 采用去势大鼠模型, 观察柠檬酸爱地那非灌胃给药对电刺激大鼠阴茎 TFR 的影响; 采用小鼠去势模型, 观察小鼠捕捉潜伏期及捕捉次数影响。**结果** 大鼠给予爱地那非 1 h 后, 可使阿扑吗啡诱导的 TFR 缩短, PP30, D, AUC 增加, 3, 10 mg·kg⁻¹爱地那非使 TFR 分别缩短 28.1%, 43.0%; 24 h 后爱地那非 10 mg·kg⁻¹仍可缩短 TFR, 较对照组比较缩短 27.7%。3, 10 mg·kg⁻¹爱地那非使 PP30 分别增加 42.3%, 42.3%, 可使 D 分别增加 89.3%, 91.5%, AUC 分别增加 30.3%, 74.9%, 10 mg·kg⁻¹仍可使 24 h 后 AUC 明显延长。爱地那非 6, 20 mg·kg⁻¹可使去势大鼠延长的 TFR 分别缩短 47.9%, 78.8%, 使延长的 TFR 缩短一半所需的剂量为 6.4 mg·kg⁻¹; 爱地那非 4.5 及 15 mg·kg⁻¹可使去势小鼠捕捉潜伏期分别缩短 125.8%, 153.0%, 其延长的潜伏期恢复到正常所需的剂量为 3.3 mg·kg⁻¹。爱地那非 1.5, 4.5 和 15 mg·kg⁻¹可使去势小鼠爬背次数分别增加 1.7, 1.9 和 3.3 倍, 其爬背次数恢复到正常所需剂量为 11.4 mg·kg⁻¹。**结论** 爱地那非对性功能具有明显的改善作用, 有望成为治疗勃起功能障碍药物。

关键词: 磷酸二酯酶抑制剂; 爱地那非; 阴茎勃起; 潜伏期

中图分类号: R961

文献标识码: A

文章编号: 1000-3002(2005)03-0220-06

阴茎勃起功能障碍(erecile dysfunction, ED)是常见的疾病, 美国国立卫生研究院将 ED 定义为“性欲正常时阴茎的勃起不能达到或维持一次满意的性交”, 按照美国的统计, 其发病率在 40 岁以上的男性中占 1.9%, 随年龄的增长, ED 发病率增加, 65 岁以上的男性则达到 65%。而全世界约有 1.52 亿男性患有不同程度的 ED, 预计到 2025 年可达到 3.22 亿人^[1]。因此, 研究开发对 ED 有效、安全的药物就具有重要的社会意义和临床意义。

柠檬酸爱地那非(aildenafil)是我国自主设计研制的口服化学合成新药, 现已获得专利, 化学名为 1-[3-(6, 7-二氢-1-甲基-7-氧代-3-丙基-1H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-5-基)-4-乙氧基苯磺酰基]-顺式-3, 5-二甲基哌嗪柠檬酸盐, 分子式为 C₂₃H₃₂N₆O₄S·C, 分子量为 680.74(488.61 + 192.13)(结构式见图 1), 专利号为 ZL 02 1 00198.7, 国际专利号为 C07D487-4。前期研究结果表明该药物对 V 型磷酸二酯酶(phosphodiesterase type V, PDE V)有特异性抑制作用, 其 IC₅₀为 3.94 nmol·L⁻¹。本研究采用多种动物模型研究了该药对阴茎勃起功能的影响, 以验证其治疗 ED 的有效性, 为该类新药的临床应用奠定基础。

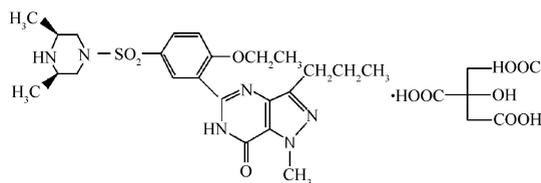


Fig 1. Structural formula of sildenafil citrate.

收稿日期: 2004-08-27 接受日期: 2004-11-07

作者简介: 王维亭(1974-), 男, 山东省沂水人, 医学硕士, 助理研究员, 主要从事心脑血管新药药效学研究; 赵专友(1964-), 男, 江苏省兴化人, 研究生导师, 研究员, 药代动力学与药效动力学国家重点实验室副主任。

* 联系作者 E-mail: zhaozhuanyou-tjipr@hotmail.com

Tel: (022)27474912 Fax: (022)23006859

1 材料和方法

1.1 动物、药品与试剂

Wistar 大鼠, ♂, 体重 330 ~ 540 g; 昆明种小鼠, ♂, ♀ 各半, 动物体重 18 ~ 22 g, 由中国药品生物制品检定所提供, SPF 级, 动物合格证号: SCXK11-00-0010。爱地那非, 白色结晶粉末, 含量 100.2%, 批号 20020911, 北京万年春高科技技术有限公司提供。西地那非(sildenafil), 中国大连辉瑞制药有限公司提供, 批号 25883002。经提纯精制成白色粉末, 含量 99.3%。盐酸阿扑吗啡(apomorphine hydrochloride), 纯度 98%, 湖北医药工业研究所惠赠。

1.2 对阿扑吗啡诱导的清醒大鼠阴茎勃起功能的影响

1.2.1 手术过程

参照文献[2, 3]进行。Wistar 大鼠在吸入乙醚维持麻醉下, 阴囊正中中线切口, 靠近坐骨海绵体肌肉分离并暴露右侧阴茎海绵体。插入 4# 注射针头, 与充满肝素生理盐水溶液($5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$)聚乙烯 PE20 管(Nippon Becton Dickinson Co., Ltd)相连, 并以 5/0 无损伤尼龙缝合线固定针头及聚乙烯管; 聚乙烯管另一端经皮下由大鼠颈部穿出并以 6/0 丝线固定, 穿出的聚乙烯管经 TP-400 型压力换能器与 RM-6300 八道生理记录仪连接通过 AP-641G 血压放大器测定海绵体内压力, 压力信号经 RM-6300 输入至 MP-100 系统, 进行连续实时 A/D 转换、数据采集(采样频率 300 Hz), 并将数字信号储存于计算机中, 以 Acq-Knowledge v.3.5.7 软件进行数据的分析处理。

1.2.2 阴茎勃起诱发方式及给药程序

手术完毕, 将动物置笼中, 恢复 30 min, 待其清醒自由活动后, 通过性兴奋启动剂刺激中枢兴奋诱发阴茎勃起活动, 通过连续记录化学刺激后 30 min 内阴茎海绵体内腔压的变化反映阴茎勃起的功能。化学刺激方法为背部皮下注射阿扑吗啡 $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 体积 $4 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每次诱发至少间隔 3.5 h 以上, 以消除上次残存阿扑吗啡对下次诱发的影响及避免动物对阿扑吗啡的快速耐受现象。每只动物诱发 3 次, 分别为给药前(基础勃起活动), 给药后 60 min 及给药后 24 h。试验分为 5 组: 空白对照组(给予 0.5% 羧甲基纤维素钠, CMC-Na), 受试药物即爱地那非组($1, 3, 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 阳性对照即西地那非组($3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)。均采用灌胃给药, 给药体积均为 $5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。每次诱发结束后, 均检查管道有无外漏、

堵塞, 若出现外漏堵塞的动物, 则该试验结果剔除。

1.2.3 测定指标

通过软件测量以下结果: 勃起潜伏期(time to first response, TFR), 即给予阿扑吗啡到第一次勃起反应发生的时间(s); 30 min 内勃起次数(peaks within/per 30 min, PP30), 即 30 min 内海绵体内压出现峰变化的次数; 强直性峰压值(tonic peak pressure, TPP), 即海绵体内压相对平滑和缓慢达到某一平台, 并维持相对较长时间的的压力值; 爆发性峰压值(burst peak pressure, BPP), 即在强制性峰压值的基础上出现的快速、爆发样峰达到的最大压力值; 勃起持续时间(duration of erection), 即压力达到强制性峰压值 10% 以上所持续的时间(min); 内压曲线下面积(area under curve, AUC), 即峰反应持续时间线以上的内压曲线下面积。测定方法见图 2。

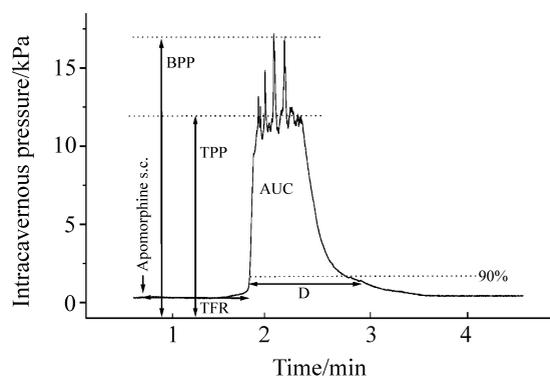


Fig 2. Sketch map of measuring for intracavernous pressure. TFR: time to first response. TPP: tonic peak pressure. BPP: burst peak pressure. D: Duration of erection. AUC: Area under curve.

1.3 对去势大鼠阴茎电刺激勃起潜伏期的测定

Wistar 大鼠 60 只, 按体重随机分为 6 组, 每组 10 只, 其中 5 组在乙醚麻醉下摘除双侧睾丸, 作去势处理, 剩余一组仅进行手术分离, 不摘除睾丸, 作为假手术对照组。各组动物回笼饲养, 3 d 后进行试验。假手术对照组、模型对照组均给予 0.5% CMC, 受试药给爱地那非 $2, 6, 20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 阳性对照组给西地那非 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 均为 ig 给药, 给药体积均为 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。给药后 60 min 采用双极电极刺激阴茎海绵体两侧, 刺激电压 9.5 V, 刺激频率 40 Hz, 刺激波宽 $50 \mu\text{s}$, 记录电刺激开始至阴茎勃起的时间, 即 TFR。

1.4 对去势小鼠性功能的测定

昆明种小鼠 60 只, (同期饲养 18 ~ 22 g 雌性小

鼠 60 只)。分组与处理见 1.3。给药后 60 min,将雄性小鼠单只置于笼中,每笼中加入雌性小鼠 1 只,记录自雌性小鼠投于笼中雄鼠第 1 次捕捉雌鼠的时间(即捕捉潜伏期),以及 30 min 内雄性小鼠爬背的次数。

1.5 试验数据计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验比较不同组间均数差异显著性。

2 结果

2.1 爱地那非对清醒大鼠勃起潜伏期的影响

表 1 结果表明,大鼠在第二、三次给予阿扑吗啡诱发时 TFR 有所延长,给予爱地那非 1 h 后,TFR 较对照组缩短,1,3,10 mg·kg⁻¹ 分别缩短了 14.8%, 28.1% (*P* < 0.01), 43.0%;24 h 后爱地那非 10 mg·kg⁻¹ 仍可缩短 TFR,较对照组比较缩短 27.7%。

2.2 爱地那非对清醒大鼠勃起次数的影响

大鼠灌胃给予爱地那非 1 h 后,PP30 增加,与空白对照组比较,爱地那非 1,3,10 mg·kg⁻¹ 分别增加 11.5%, 42.3%, 42.3%;24 h 后对 PP30 无明显影响。西地那非 3 mg·kg⁻¹ 给药后 30 min,亦可增加 PP30,24 h 无明显影响,结果见表 2。

2.3 爱地那非对清醒大鼠勃起持续时间的影响

大鼠在第二、三次给予阿扑吗啡诱发后勃起持续时间有所缩短。大鼠 ig 爱地那非 1 h 后,勃起持续时间增加,3, 10 mg·kg⁻¹ 可使勃起持续时间分别增加 89.3%, 91.5%, 24 h 后对勃起持续时间无明显影响。西地那非 3 mg·kg⁻¹ ig 后,可明显延长勃起持续时间,24 h 无明显影响,结果见表 3。

2.4 爱地那非对清醒大鼠勃起强直性峰压值的影响

表 4 结果表明,爱地那非 1,3 及 10 mg·kg⁻¹ 及西地那非 3 mg·kg⁻¹ ig 给药后对 TPP 无明显影响。

2.5 爱地那非对清醒大鼠勃起爆发性峰压值的影响

爱地那非 1, 3 及 10 mg·kg⁻¹ 及西地那非 3 mg·kg⁻¹ ig 给药后对 BPP 无明显影响,结果见表 5。

2.6 爱地那非对清醒大鼠勃起压力曲线下面积的影响

大鼠灌胃给予爱地那非 1 h 后 AUC 增加,3, 10 mg·kg⁻¹ 可使 AUC 分别增加 30.3%, 74.9%, 10 mg·kg⁻¹ 仍可使 24 h 后 AUC 明显延长。西地那非 3 mg·kg⁻¹ ig 给药后可使 1 h AUC 明显增加,24 h 无明显影响,结果见表 6。

Tab 1. Effect of aildenafil on time to first response(TFR)

Drug/mg·kg ⁻¹	TFR/min		
	Baseline	1	24 (h)
Control	6.6 ± 1.8	8.5 ± 1.9	7.4 ± 2.2
Sildenafil 3	6.8 ± 1.7	6.2 ± 1.9* *	6.9 ± 1.6
Aildenafil 1	6.9 ± 2.0	7.3 ± 2.1	7.2 ± 2.2
3	6.6 ± 2.1	6.1 ± 2.0* *	6.2 ± 1.4
10	6.6 ± 2.4	4.9 ± 1.2* *	5.5 ± 1.7* *

Control group was given 0.5% CMC 10 mL·kg⁻¹, aildenafil or sildenafil was given 1 h ig before the second apomorphine stimulation. $\bar{x} \pm s$, *n* = 14 - 15. * * *P* < 0.01, compared with control group.

Tab 2. Effect of aildenafil on erection times within 30 min(PP30)

Durg/mg·kg ⁻¹	PP30		
	Baseline	1	24 (h)
Control	3.6 ± 1.1	2.6 ± 0.9	3.0 ± 0.8
Sildenafil 3	3.7 ± 1.6	3.7 ± 1.4*	3.2 ± 1.0
Aildenafil 1	3.1 ± 1.1	2.9 ± 1.4	3.1 ± 1.7
3	4.1 ± 1.0	3.7 ± 1.5*	3.2 ± 1.3
10	3.8 ± 1.4	3.7 ± 1.2* *	3.3 ± 1.1

See legend of Tab 1 for treatments. $\bar{x} \pm s$, *n* = 14 - 15. * *P* < 0.05, * * *P* < 0.01, compared with control.

Tab 3. Effect of aildenafil on duration of erection

Drug/mg·kg ⁻¹	Duration of erection/min		
	Baseline	1	24 (h)
Control	3.9 ± 1.5	3.0 ± 1.5	3.8 ± 1.7
Sildenafil 3	4.0 ± 1.5	5.0 ± 1.9 ^{**}	3.4 ± 1.6
Aildenafil 1	3.6 ± 1.6	2.8 ± 1.3	2.8 ± 1.8
3	4.3 ± 1.6	5.6 ± 1.7 ^{**}	3.4 ± 1.6
10	4.0 ± 1.5	5.7 ± 1.7 ^{**}	4.4 ± 1.9

See legend of Tab 1 for treatments. $\bar{x} \pm s$, $n = 14 - 15$. ^{**} $P < 0.01$, compared with control.

Tab 4. Effect of aildenafil on tonic peak pressure(TPP)

Drug/mg·kg ⁻¹	TPP/kPa		
	Baseline	1	24 (h)
Control	8.1 ± 2.0	7.9 ± 2.7	7.7 ± 3.1
Sildenafil 3	7.5 ± 1.7	9.1 ± 2.7	7.1 ± 2.0
Aildenafil 1	8.5 ± 2.8	8.4 ± 3.3	8.7 ± 1.9
3	8.3 ± 1.3	7.5 ± 2.1	7.7 ± 2.5
10	7.5 ± 2.1	8.4 ± 2.0	8.7 ± 2.7

See legend of Tab 1 for treatments. $\bar{x} \pm s$, $n = 14 - 15$.

Tab 5. Effect of aildenafil on burst peak pressure(BPP)

Drug/mg·kg ⁻¹	BPP/kPa		
	Baseline	1	24 (h)
Control	12.4 ± 4.1	11.1 ± 4.0	11.7 ± 5.2
Sildenafil 3	11.9 ± 3.1	11.9 ± 3.6	9.9 ± 3.7
Aildenafil 1	12.1 ± 5.3	11.9 ± 4.0	11.2 ± 2.5
3	12.0 ± 4.0	11.5 ± 2.5	11.7 ± 4.9
10	13.1 ± 5.6	10.9 ± 2.0	12.3 ± 5.1

See legend of Tab 1 for treatments. $\bar{x} \pm s$, $n = 14 - 15$.

Tab 6. Effect of aildenafil on area under curve(AUC)

Drug/mg·kg ⁻¹	AUC/kPa·min		
	Baseline	1	24 (h)
Control	13.1 ± 3.1	10.9 ± 3.8	10.2 ± 4.7
Sildenafil 3	13.3 ± 4.2	17.4 ± 6.1 ^{**}	9.0 ± 3.0
Aildenafil 1	12.9 ± 3.5	10.1 ± 3.6	10.6 ± 5.0
3	13.2 ± 4.2	14.2 ± 4.8 [*]	11.5 ± 3.8
10	13.4 ± 4.4	19.1 ± 4.0 ^{**}	14.2 ± 4.8 [*]

See legend of Tab 1 for treatments. $\bar{x} \pm s$, $n = 14 - 15$. ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$, compared with control.

2.7 对去势大鼠阴茎电刺激勃起潜伏期的影响

去势大鼠的 TFR 比假手术组明显延长。给予爱地那非 2, 6, 20 mg·kg⁻¹ ig 可使延长的 TFR 分别缩短 41.8%, 47.9%, 78.8%, 使延长的 TFR 缩短一半所需的剂量为 6.4 mg·kg⁻¹。西地那非 6 mg·kg⁻¹ ig 亦可使小鼠 TFR 明显缩短, 结果见表 7。

Tab 7. Effect of aildenafil on latency time in emasculative rats

Drug/mg·kg ⁻¹	Latency time/s
Sham	17.6 ± 3.8
Control	32.2 ± 7.9 [#]
Sildenafil 6	26.1 ± 3.5 [*]
Aildenafil 2	26.1 ± 5.5
6	25.2 ± 5.6 [*]
20	20.7 ± 3.9 ^{**}

Sham group and control group were given 0.5% CMC 10 mL·kg⁻¹, aildenafil or sildenafil was given 1 h ig before the electrical stimulation. $\bar{x} \pm s$, $n = 10$. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ compared with control; # $P < 0.01$, compared with sham group.

2.8 对去势小鼠性功能的影响

去势小鼠给予爱地那非 1.5, 4.5 及 15 mg·kg⁻¹ ig 可使延长的捕捉潜伏期分别缩短 37.8%, 125.3% 和 153.0%, 其延长的捕捉潜伏期恢复到假手术组水平所需的剂量为 3.3 mg·kg⁻¹。30 min 内爬背次数为 1.1 ± 1.3, 较正常对照组明显减少, 去势小鼠 ig 给予爱地那非 1.5, 4.5 及 15 mg·kg⁻¹ 可使小鼠爬背次数分别增加 1.7, 1.9 和 3.3 倍, 其爬背次数恢复到假手术组的水平所需剂量为 11.4 mg·kg⁻¹, 结果见表 8。

Tab 8. Effects of aildenafil on sexual function in emasculative mice

Drug/ mg·kg ⁻¹	Latency time to mounting/s	Times to mounting within 30 min
Sham	27 ± 5	5.3 ± 1.9
Control	48 ± 12 [#]	1.1 ± 1.3 [#]
Sildenafil 4.5	15 ± 9 ^{**}	4.0 ± 2.1 ^{**}
Aildenafil 1.5	40 ± 12	4.1 ± 1.9 ^{**}
4.5	21 ± 5 ^{**}	4.3 ± 1.8 ^{**}
15.0	15 ± 5 ^{**}	5.8 ± 1.2 ^{**}

Sham group and control group were given 0.5% CMC 10 mL·kg⁻¹, aildenafil or sildenafil was given 1 h ig before putting female mice into the cage involved male mice previously. $\bar{x} \pm s$, $n = 10$. ** $P < 0.01$, compared with control; # $P < 0.01$, compared with sham group.

3 讨论

阴茎勃起的生理基础是动脉血流量增加与静脉回流受阻。阴茎海绵体及血管受交感、副交感及非肾上腺素能非胆碱能神经支配, 维持阴茎萎软状态及勃起, 消退过程受交感神经递质-去甲肾上腺素支配。NA 可使血管及海绵体处于收缩状态, 使充血减少, 而海绵体及血管舒张可使阴茎充血, 功能上表现为阴茎的勃起。在海绵体及血管的舒张过程中, NO 递质起关键性作用。神经兴奋(中枢/外周)引起神经元及内皮细胞 NOS 合成, 释放 NO, NO 扩散进入血管平滑肌, 与胞浆中的鸟苷酸环化酶(GC)结合, 使 cGMP 增加, cGMP 与蛋白激酶 G 及 cGMP 依赖性的离子通道结合, 引起细胞内 Ca²⁺ 浓度下降, 使动脉及海绵体舒张, 流入血液增加, 体积膨胀, 同时膨胀的体积压迫被膜下的小静脉, 使血液回流受阻, 阴茎勃起。细胞内 cGMP 浓度受 GC 及磷酸二酯酶(PDE)调节。GC 可使 GTP 分解为 cGMP, 使其增加, 而 PDE 可使 cGMP 分解成为 5'GMP, 使其浓度下降。阴茎组织内 PDE 主要为 PDE V。PDE 抑制剂可抑制 cGMP 的分解, 延长与加强其在细胞内的作用。近年来, 选择性 PDE 抑制剂西地那非在治疗 ED 方面取得了一定疗效^[2,4~6], 并为 ED 治疗的新药研制开辟了新的途径。

阿扑吗啡为中枢性性兴奋药启动剂物, 通过作用于中枢多巴胺受体引起性兴奋活动, 可引起大鼠勃起反应发生, 表现在阴茎勃起、躯体伸展、张嘴咀嚼(penile erection, stretching and yawning syndrome)等, 又称为 PE/SYS 综合征。其中, 阴茎勃起活动可通过记录阴茎海绵体内压力变化的方法来定量其勃起活动。在阿扑吗啡诱导的清醒大鼠性活动中, 枸橼酸爱地那非可明显缩短阴茎海绵体勃起 TFR, 增加阴茎勃起次数, 延长勃起持续时间, 大剂量作用下可持续 24 h 有效, 表现出一定的剂量依赖性和时效依赖性; 大小鼠去势 3 d 后, 雄激素水平降低, 导致动物性功能下降, 在该模型, 爱地那非也具有明显的促进性功能作用。

作者的初步研究结果表明, 爱地那非对 NO 释放无明显作用, 其机制与 PDE V 选择性抑制作用有关(资料待发表), 其作用机制及其副作用正在进一步研究中。

致谢: 本研究得到中新药业有限公司臧春元教授大力帮助和指导。

4 参考文献:

- [1] Moreland RB, Hsieh G, Nakane M, Brioni JD. The biochemical and neurologic basis for the treatment of male erectile dysfunction[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, **296**(2):225-234.
- [2] Andersson KE, Gemalmaz H, Waldeck K, Chapman TN, Tuttle JB, Steers WD. The effect of sildenafil on apomorphine-evoked increases in intracavernous pressure in the awake rat[J]. *J Urol*, 1999, **161**(5):1707-1712.
- [3] Carrier S, Nagaraju P, Morgan DM, Baba K, Nunes L, Lue TF. Age decreases nitric oxide synthase-containing nerve fibers in the rat penis[J]. *J Urol*, 1997, **157**(3):1088-1092.
- [4] Maggi M, Filippi S, Ledda F, Magini A, Forti G. Erectile dysfunction: from biochemical pharmacology to advances in medical therapy[J]. *Eur J Endocrinol*, 2000, **143**(2):143-154.
- [5] Boolell M, Gepi-Attee S, Gingell JC, Allen MJ. Sildenafil, a novel effective oral therapy for male erectile dysfunction[J]. *Br J Urol*, 1996, **78**(2):257-261.
- [6] McMahon CG, Samali R, Johnson H. Efficacy, safety and patient acceptance of sildenafil citrate as treatment for erectile dysfunction[J]. *J Urol*, 2000, **164**(4):1192-1196.

Effects of aildenafil on penile erection

WANG Wei-Ting¹, ZHAO Zhuan-You^{1*}, HE Xiao-Yun¹, LIU Hou-Xiao¹, TANG Li-Da¹, LIU Bao-Shun²

(1. State Key Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China; 2. Beijing Wannianchun High-tech Co., Ltd, Beijing 100080, China)

Abstract: **AIM** To develop a new drug for prevention and therapy of penile erectile dysfunction.

METHODS Intracavernous pressure was recorded in awake male Wistar rats were injected subcutaneously with apomorphine, aildenafil (1-[3-(6, 7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4, 3-d]primidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl]-cis-3,5-dimethylpiperazine citrate) was then given 1 h before a second dose of apomorphine. The time to first response (TFR), peaks within 30 min (PP30), erection strength, duration of erection (D) were measured before and after drug administration. The latency time of erection was recorded in emasculative rat model, and the latency time and times to mounting were measured in emasculative mouse model. **RESULTS** The apomorphine-induced increase of TFR was significantly shortened by 28.1%, 43.0%, respectively by aildenafil 3, 10 mg·kg⁻¹ 1 h after administration. The efficacy lasted for 24 h at 10 mg·kg⁻¹. PP30 increased by 42.3%, 42.3%, D prolonged by 89.3%, 91.5% and AUC elevated

by 30.3%, 74.9%, respectively 1 h after aildenafil 3, 10 mg·kg⁻¹ administration as compared to control group. The emasculation-increased latency time of erection was shortened by 47.9%, 78.8% after aildenafil 6, 20 mg·kg⁻¹ administration, with ED₅₀ 6.4 mg·kg⁻¹ in emasculation rats, and the emasculation-increased latency time to mounting was shortened by 125.8%, 153.0% with the dose 3.3 mg·kg⁻¹ required for recovered to normal after aildenafil 4.5, 15 mg·kg⁻¹. The times to mounting increased by 1.7, 1.9 and 3.3 fold, respectively after 1.5, 4.5, 15 mg·kg⁻¹ with the dose 3.3 mg·kg⁻¹ required for 11.4 mg·kg⁻¹ in emasculation mice. **CONCLUSION** Our results demonstrated that aildenafil ig has ameliorative efficacy on sexual function.

Key words: phosphodiesterase inhibitors; aildenafil; penile erection; latent period

* Corresponding author.