

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

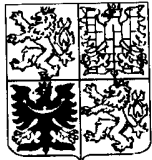
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3204-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **10. 04. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **10.04.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/419044**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13. 05. 98**
(Věstník č. 5/98)

(86) PCT číslo: **PCT/US96/04889**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/32118**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K	31/785
A 61 K	38/00
A 61 K	47/48
A 61 L	27/00
A 61 L	31/00
C 08 F	8/30

(71) Přihlašovatel:

SPOJENÉ STÁTY AMERICKÉ,
REPREZENTOVANÉ THE SECRETARY
DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN
SERVISEC, NATIONAL INSTITUTES OF
HEALTH OFFICE OF TECHNOLOGY
TRANSFER, Bethesda, MD, US;
VIVUS, INC., Menlo Park, CA, US;

(72) Původce:

Keefer Larry K., Bethesda, MD, US;
Saavedra Joseph E., Thurnmont, MD, US;
Doherty Paul C., Cupertino, CA, US;
Hanamoto Mark S., Belmont, CA, US;
Place Virgil A., Kawaihae, HI, US;

(74) Zástupce:

Guttman Michal JUDr. Ing., Nad Štolou
12, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Použití činidel, uvolňujících oxid dusnatý, k léčení impotence

(57) Anotace:

Způsob léčení impotence zahrnuje podání oxidu dusnatého činidlem, uvolňujícím oxid dusnatý v množství indukujícím penilní erekci do corpus cavernosum penisu impotentního samce. Dále jsou uvedeny prostředky pro dodání oxidu dusnatého při použití tohoto způsobu.

CZ 3204-97 A3

03.12.97

Použití činidel, uvolňujících oxid dusnatý, k léčení impotence

Oblast techniky

Předložený vynález se týká způsobu léčby impotence u samců a zejména, použití určitých činidel, uvolňujících oxid dusnatý, k léčení impotence. Předložený vynález se také týká prostředku pro doručování oxidu dusnatého, obsahujícího činidla, uvolňující oxid dusnatý pro použití ve způsobu.

Dosavadní stav techniky

Předpokládá se, že ve Spojených státech samotných je mezi 10 a 20 miliony mužů s mírnými až těžkými formami erektilní dysfunkce. Navíc existuje dalších 10 milionů mužů, u kterých je také významným problémem porucha urinárního traktu.

Erekce penisu a detumescence zahrnují komplex interakcí přímé neuronální aktivace spojený s uvolněním s endotheliem spojených kontraktilních a uvolňujících faktorů. Bylo popsáno mnoho neurotransmitterových substancí a vasoaktivních modulátorů. Z nich se oxid dusnatý jeví jako hrající primární roli ve vývoji erekce.

Relaxace kavernočních hladkých svalů je jednou z primárních událostí penilní erekce. I když se očekává, že bude iniciována syntézou a uvolněním NO z noradrenergických cholinergních neuronů corpus cavernosum (Kimura a spol.,

Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 84 (9): 1660-1664 (1993); Rajfer a spol., N.Engl.J.Med. 326(2): 90-04 (1992); Knispel a spol., Urol.Res. 20(4): 253-257 (1992); Burnett a spol., Science 257 (5068): 401-403 (1992) a Mills a spol., Biol.Reprod. 46(3): 342-348 (1992), byly provedeny studie pro stanovení, zda serové hladiny NO metabolitů, tj. dusitanů a dusičnanů, zvyšují nebo snižují periferní a kavernozní krev během penilní erekce u potentních dospělých mužů a demonstrující, že hladiny dusitanů a dusičnanů se nemění významně během a bezprostředně po erekci (Moriel a spol., Urology 42(5):551-553 (1993)). Fyziologické koncentrace kyslíku ve tkáni corpus cavernosum jsou nicméně považovány za modulující penilní erekci řízením syntézy NO (Kim a spol., J.Clin.Invest. 91(2): 437-442 (1993)). Dále byla vypracována hypotéza, že relaxace corpus cavernosum a uvolnění z nonadrenergických-necholinergních neuronů, by mohlo být posíleno a udrženo NO produkcí jako výsledek zachycení destiček v corpus cavernosum během první fáze penilní erekce (Alberti a spol., Minerva Urol.Nefrol. 45(2): 49-54 (1993)).

V současné době dostupné terapie pro erektilní poruchu zahrnují jehlovou injekci vasodilatátorových léčiv přímo do penisu; vakuový konstriční přístroj (vacuum constriction device - VCD), který tlačí krev do penisu a udržuje ji zde pomocí konstričního kruhu; chirurgický implantát, který poskytuje tuhost; orální medikaci jako je yohimbin, která se jako přínos projevuje jen u malé části pacientů; psychologickou terapii, pro kterou existuje málo dat o dlouhodobém zlepšení; a vaskulární chirurgii, která je vhodná

pouze u velmi malého počtu pacientů. Všechny šest terapií má významné nevýhody. Ve skutečnosti jsou tak omezeny tím, že méně než deset procent mužů s erekční poruchou přijalo jednu ze všech terapií. Navíc každá z těchto terapií trpí neobyčejně vysokými poměry přerušování z důvodů, které nejsou spojeny se samotnou terapií. Zůstává zde tedy potřeba účinného způsobu léčení impotence.

Oxid dusnatý byl například používán jako prostředek při studiích penilní erekce a penilní poruchy způsobených diabetem a venozní lékáží. Potenciální vhodnost oxidu dusnatého pro léčení impotence byla diskutována McGuffey-em (Am.Pharm. NS33(7):20 (1993)).

Oxid dusnatý ve své čisté formě je však vysoce reaktivní plyn, mající omezenou rozpustnost ve vodném mediu (WHO Task Group on Environmental Health Criteria for Oxides of Nitrogen, Oxides of Nitrogen, Environmental Health Criteria 4 (World Health Organization: Ženeva 1977)). Oxid dusnatý je proto obtížné zavádět spolehlivě do většiny biologických systémů bez předčasného rozkladu.

Bylo vyvinuto mnoho sloučenin, které jsou schopny doručovat oxid dusnatý farmakologicky vhodným způsobem. Takové sloučeniny zahrnují sloučeniny, které uvolňují oxid dusnatý po té, co byl metabolizován a sloučeniny, které uvolňují oxid dusnatý spontánně ve vodném roztoku.

Sloučeniny, které uvolňují oxid dusnatý poté, co byly metabolizovány, zahrnují široce používané nitrovasodilatátory glyceryltrinitrát a nitroprusid sodný (SNP) (Ignarro a spol., J. Pharmacol.Exp.Ther., 218, 739-749 (1981); Ignarro, Annu. Rev.Pharmacol.Toxicol., 30, 535-560 (1990); Kruszyna a spol., Toxicol.Appl.Pharmacol., 91, 429-438 (1987); Wilcox a spol., Chem.Res.Ticol., 3, 71-76 (1990)), které jsou relativně stabilní, ale uvolňují při aktivaci oxid dusnatý. I když tato charakteristika může být výhodou v některých aplikacích, může být také významně nevýhodná. Například tolerance ke glyceryltrinitrátu se může vyvinout přes vyčerpání relevantního systému enzym/kofaktor (Ignarro a spol., Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol., 25, 171-191 (1985); Kuhn a spol., J.Cardivasc.Pharmacol., 14, (Suppl.11), S47-S54 (1989)). Také prodloužené podávání nitroprusidu vede k metabolické produkci kyanidu, což vede k toxicitě (Smith a spol., „A Potpourry of Biologically Reactive Intermediates“ v Biological Reactive Intermediates IV, Molecular and Cellular Effects and Their Impact on Human Health (Witmer a spol., vyd.), Advances in Experimental Medicine and Biology Volume 283, (Plenum Press: New York, 1991), str. 365-369). S-Nitroso-N-acetylpenicillamin (SNAP) byl uveden jako uvolňující oxid dusnatý do roztoku a jako účinný při inhibici syntézy DNA (Garg a spol., Biochem. and Biophys.Res.Comm., 171, 474-479 (1990)).

SNP byl podáván primátům za účelem studování fyziologie a farmakologie erekce (Hellstrom a spol., J.Urol. 151 (60: 1723-1727 (1994)). Intrakavernosální injekce SNP vyvolává

erekce s na dávce závislým zvýšením kavernosálního tlaku a penilní délky.

NO donor linsidomin-chlorhydrát, jinak známý jako 3-morfolinosydnoimin nebo SIN-1, byl podáván 30 lidským pacientům s erektilní poruchou způsobenou venozní leakáží (Wegner a spol., *Urology* 42(4): 409-411 (1993)) a byl méně účinný než prostaglandin E1 (PGE1) při léčení poruchy u více než dvou třetin léčených pacientů. SIN-1 byl také sledán jako méně účinný než SNP při relaxaci izolovaného králičího corpus cavernosum (Holmquist a spol., *J.Urol.* 150(4): 1310-1315 (1993)). Mnohem slibnější výsledky se SIN-1 byly získány ve studii se 63 pacienty, provedené Stief-em a spol. (*J.Urol.* 148(5): 1437-1440 (1992)). Nicméně aktivace SIN-1 kyslíkem produkuje jak NO tak superoxidový ion, dva druhy, které se mohou vzájemně kombinovat za vzniku potentního oxidantu, ONOO⁻. Potenciál pro produkci tohoto toxického vedlejšího produktu je pokládán za omezení použití takových sydnoniminových léčiv.

Bylo také popsáno mnoho komplexů oxid dusnatý-nukleofil, např. Drago-em, *ACS Adv.Chem.Ser.*, 36, 143-149 (1962). Viz také Longhi a Drago, *Inorg. Chem.*, 2, 85 (1963). Některé z těchto komplexů, známé jako NONOáty, uvolňují oxid dusnatý při zahřívání nebo hydrolýze (Maragos a spol., *J.Med.Chem.*, 34, 3242-3247 (1991)).

Tyto sloučeniny obsahují aniontovou N₂O₂⁻ skupinu nebo její deriváty. Mnoho z těchto sloučenin bylo sledováno jako

zvláště farmakologický výhodné, protože na rozdíl od SNP a nitroglycerinu, uvolňují NO bez toho, aby nejprve byly aktivovány. Jedinými dalšími seriemi léčiv v současnosti známými jako schopné uvolňovat NO čistě spontánně jsou 5-nitrosothiolové serie, sloučeniny struktury $R-S-N=O$ (Stamler a spol., Proc.Natl.Acad.Sci. U.S.A., 89, 444-448 (1992)); avšak $R-S-N=O-NO$ reakce může být kineticky komplikovaná a obtížně říditelná (Morley a spol., J.Cardiovasc.Pharmacol., 21, 670-676 (1993) a pro tyto sloučeniny byly dokumentovány intenzivní redox aktivace (McAninly a spol., J.Chem.Soc., Chem. Comm., 1758-1759 (1993)) a metabolismus (Kowaluk a spol., J. Pharmacol. Exp. Ther., 255, 1256-1264 (1990)). Navíc je oxidační stav dusíku v S-nitrosothiolech +3, místo +2 v oxidu dusnatém. Zatímco variace v R skupině $R-S-N=O$ sloučenin poskytuje prostředek pro změnu jejich chemických a tím farmakologických vlastností, NONOátová serie je z tohoto hlediska zvláště proměnlivá. Byly připraveny NONOáty, mající reprodukovatelný poločas životnosti od 2 sekund do 20 hodin. Mohou být O-alkylovány za poskytnutí buď spontánních NO-generátorů s poločasem životnosti až týden i více nebo prekurzorů léčiv, které nemohou uvolňovat NO všechen, dokud kyslíkový substituent není odstraněn metabolicky. NONOátová funkce může být koordinována přes dva kyslíkové atomy ke kovovým centrům; může být připojena k přírodním produktům, jako je spermin (složka lidského semene) a peptidům; a může být navázána v pevných polymerních matricích pro poskytnutí bodového zdroje NO. Sloučenina, obsahující více než jeden nukleofilní zbytek (jako je, například, polyamin, spermin) může být navázána k více než jedné NONOátové skupině, čímž

poskytuje jedinou NONOátovou molekulu s bi- nebo polyfázovými NO uvolňujícími rychlostmi. Při poskytnutí takových velmi různých NO uvolňujících rychlostí, fyzikální formy a potenciální strategie pro cílené doručování NO do specifických míst v těle, tvoří NONOáty nejvýhodnější serií sloučenin na jejichž základě je umožněn vývoj léčiv, která jsou donory NO.

Komplexy oxid dusnatý (NONOáty), které uvolňují oxid dusnatý do vodného roztoku jsou popsány v US patentech č. 4954526, 5039705, 5155137, 5185376, 5208233, 5212204, 5250550, 5366977 a 5389675, jako použitelná kardiovaskulární činidla (viz také Maragos a spol., J. Med. Chem., 34, 3242-3247 (1991)).

Přes slibné vlastnosti komplexů oxid dusnatý/nukleofil, které byly dosud popsány v literatuře, je jejich farmakologické použití omezeno jejich sklonem k distribuci rovnoměrně v mediu. Taková distribuce je velkým přínosem v mnoha aplikacích, ale vede ke kompromisu jejich akční selektivity. Avšak komplexy oxid dusnatý/nukleofil mohou být inkorporovány do polymerů za účelem překonání tohoto omezení umožněním koncentrovaného a lokalizovaného uvolnění NO na daném místě kontrolovaným a předpověditelným, způsobem, kterým může být realizována účinná dávka. Toto propůjčuje značnou výhodu technologii léčby erektilní poruchy.

Předložený vynález poskytuje způsob léčení impotence u samců živočichů, který překonává výše popsané nevýhody v

současnosti dostupných léčebných metod použitím NONOátů jako oxid dusnatý uvolňujících činidel ve formě polymerů, farmaceutických kompozic a různých doručovacích prostředků, obsahujících takové kompozice a polymery. V souladu s tím, hledá předložený vynález také poskytnutí doručovacích prostředků pro použití ve způsobu podle předloženého vynálezu. Tyto a další objekty a výhody předloženého vynálezu, jakož i další rysy vynálezu, budou zřejmé z poskytnutého popisu vynálezu.

Podstata vynálezu

Předložený vynález poskytuje způsob léčení impotence u samců živočichů, zahrnující lidi. Způsob zahrnuje podání činidla, uvolňujícího oxid dusnatý, které je schopno poskytnutí množství oxidu dusnatého, které vyvolává penilní erekci u samce živočicha a které obsahuje funkční skupinu, uvolňující oxid dusnatý (N_2O_2). Činidlo, uvolňující oxid dusnatý, může být sloučenina, obsahující funkční skupinu, uvolňující oxid dusnatý (N_2O_2), může to být polymer, ke kterému je navázána oxid dusnatý (N_2O_2) uvolňující funkční skupina, nebo to může být doručovací prostředek, např. transurethální aplikátor, penilní implant, dermální náplast nebo kondom, obsahující takovou sloučeninu nebo polymer. V souladu se způsobem podle předloženého vynálezu poskytuje činidlo, uvolňující NO do penisu impotentních samců živočichů v množství dostačujícím k vyvolání penilní erekce.

V souladu s vynálezem mohou být doručovací prostředky potaženy s nebo vyrobeny z činidla, uvolňujícího oxid dusnatý, ve formě polymeru a umožňují kontrolovatelné a předpověditelné uvolňování NO do penisu takovým způsobem, že se realizuje účinné terapeutické dávkování pro impotenci. Doručovací prostředky mohou být biodegradabilní. Jsou také poskytnuty doručovací prostředky, obsahující činidlo, uvolňující oxid dusnatý.

Popis obrázků na připojených výkresech

Obrázek 1 ilustruje rozložený pohled na jedno provedení transurethálního terapeutického zařízení pro doručení činidla, uvolňujícího oxid dusnatý, do urethry.

Obrázek 2 je graf korporálního tlaku (mm Hg) proti dávce ($\mu\text{g}/200 \mu\text{l}$).

Obrázek 3 je graf změny délky penisu proti dávce ($\mu\text{g}/200 \mu\text{l}$).

Podrobný popis vynálezu

Předložený vynález poskytuje způsob léčení impotence u samců živočichů, zahrnující člověka. Způsob zahrnuje podání samci živočicha, zejména člověka, činidla, uvolňujícího oxid dusnatý. Činidlo, uvolňující oxid dusnatý, může být sloučenina, obsahující činidlo, uvolňující oxid dusnatý (N_2O_2)

funkční skupinu nebo polymer, ke kterému je navázána funkční skupina, uvolňující oxid dusnatý (N_2O_2) nebo doručovací prostředek, jak je transdermální aplikátor, penilní implant, dermální náplast nebo kondom, obsahující takovou sloučeninu nebo polymer. „Navázán k polymeru“ znamená, že (N_2O_2) funkční skupina je spojena s, je částí, nebo je inkorporována s nebo obsažena v polymerní matrici buď fyzikálně nebo chemicky. Fyzikální spojení nebo navázání N_2O_2^- funkční skupiny k polymeru může být dosaženo společným vysrážením polymeru s komplexem oxid dusnatý/nukleofil jakož i kovalentním navázáním N_2O_2^- skupiny k polymeru. Chemické navázání N_2O_2^- funkční skupiny k polymeru může být, například, kovalentní navázání nukleofilní skupiny aduktu oxid dusnatý/nukleofil k polymeru tak, že nukleofilní zbytek, ke kterému je skupina N_2O_2^- připojena tvoří část samotného polymeru, tj. je v polymerovém řetězci nebo je připojena ke skupinám přivěšeným na polymerový řetězec. Způsob, kterým je funkční skupina uvolňující oxid dusnatý N_2O_2^- připojena, je částí nebo inkorporována do nebo obsažena v, tj. „vazba“ k polymeru není pro předložený vynález podstatná a jsou zde zahrnuty všechny způsoby spojení, inkorporování a vazby.

Doručovací prostředky mohou být potaženy s nebo vyrobeny z činidla, uvolňujícího oxid dusnatý, ve formě polymeru a umožňují kontrolovatelné a předpověditelné uvolnění NO do penisu takovým způsobem, že je realizováno účinné terapeutické dávkování. „Prostředek pro doručení oxidu dusnatého“ zahrnuje jakékoliv formy, ve kterých činidlo, uvolňující oxid dusnatý, může být uspořádáno, jako je

transurethální aplikátor, implant, léková pumpa, katetr, samolepící prostředek, liposom, mikročástice, roztok, mikrokulička, perlička, disk nebo jiná farmaceutická kompozice jak bude dále plně popsáno. Doručovací prostředek může být biodegradabilní.

Činidlo, uvolňující oxid dusnatý, poskytuje NO do penisu impotentního samce živočicha v množství dostačujícím k vyvolání penilní erekce. Stanovení, zda je množství dostačující k vyvolání penilní erekce, je uvedeno níže s ohledem na dávku. Zda je nebo není jednotlivý živočich postižen impotencí je snadno stanovitelné. Zda jednotlivý živočich je nebo není v ohrožení impotencí, může stanovit odborník v oboru na základě vyhodnocení známých rizikových faktorů. U faktorů jako je diabetes mellitus nebo venozní lekáž lze předpokládat, že jsou spojeny s nebezpečím impotence.

Předložený vynález také poskytuje různé prostředky pro doručování oxidu dusnatého pro použití ve způsobu podle předloženého vynálezu jsou podrobněji popsány níže.

Funkční skupina, uvolňující oxid dusnatý $[N_2O_2]$ je $X-[-N(O)NO]$ nebo $[N(O)NO-]-X$, kde X je organická nebo anorganická skupina navázaná k $-[-N(O)NO]$ nebo $[N(O)NO-]-$ funkční skupině. Sloučenina, obsahující $[N_2O_2]$ funkční skupině může být zabudována nebo být částí polymeru. $[N_2O_2]$ skupina může být kovalentně navázána na polymer přes skupinu X. Zabudování $N_2O_2^-$ funkční skupiny do polymeru umožňuje lokalizovat

uvolnění NO do penisu. „Lokalizovat uvolnění“ znamená do nebo do sousedství corpus cavernosum. Lokalizované uvolnění zvyšuje selektivitu působení funkční skupiny, uvolňující oxid dusnatý $[N_2O_2]$. Jestliže $[N_2O_2]$ funkční skupiny připojené k polymeru jsou lokalizovány, pak účinek jejich uvolňování NO se bude koncentrovat ve tkáních, se kterými jsou v kontaktu. Jestliže je polymer rozpustný, může ještě být nastavena selektivita působení., například připojením nebo derivatizací na protilátku specifickou k cílové tkáni. Podobně, připojení $[N_2O_2]$ funkčních skupin k malým peptidům, které napodobují rozpoznávací sekvence ligandů pro důležité receptory, poskytuje lokalizované, koncentrované uvolnění NO, podle připojení k oligonukleotidům schopným místně specifických interakcí s cílovými sekvencemi v nukleové kyselině.

Navíc, zabudování $[N_2O_2^-]$ funkční skupiny do polymeru může redukovat sklon aduktu oxid dusnatý/nukleofil k relativně rychlému uvolnění NO. Toto prodloužení uvolnění NO $[N_2O_2]$ funkční skupinou a umožnění účinného dávkování k dosažení penilní erekce a, možná, průvodní snížení v frekvenci dávkování.

Bez vazby na jakoukoliv teorii se předpokládá, že dlouhá životnost uvolňování oxidu dusnatého v kompozicích s na polymer navázaným aduktem oxid dusnatý/nukleofil, je přičítána jak fyzické struktuře kompozice tak elektrostatickým účinků. Jestliže se tedy předpokládá, že polymer je nerozpustná pevná látka, měly by N_2O_2^- skupiny blízko povrchu částice být dostupné pro rychlé uvolnění, zatímco ty, které jsou zapouzdřeny hlouběji jsou stéricky bráněny, což vyžaduje delší dobu a/nebo energii k tomu, aby se oxid dusnatý dostal do media. Neočekávaně bylo nalezeno, že zvýšení kladného náboje v blízkosti N_2O_2^- funkční skupiny má také sklon ke zvýšení poločasu životnosti vývoje oxidu dusnatého. Mechanismus této rychlosti retardace může být jednoduše přičítán repulzivním elektrostatickým interakcím, tj. zvýšení počtu H^+ -odpuzujících pozitivních nábojů v blízkosti N_2O_2^- skupin, inhibujícího atak kladně nabitých H^+ iontů na N_2O_2^- funkční skupinu a zpomaluje rychlost jeho H^+ -katalyzovaného rozkladu. Například při připojení aminoskupin k polymernímu nosiči, které jsou schopny tvořit oxid dusnatý-uvolňující N_2O_2^- funkční skupinu při reakci s oxidem dusnatým, částečně konvertované struktury mohou být produkovány méně vyčerpávajícím zpracováním s oxidem dusnatým, než po vystavení vodě, obsahující velké množství kladně nabitých amoniových center, obklopujících N_2O_2^- skupinu, které elektrostaticky inhibují přiblížení H^+ ionů schopných iniciace ztráty oxidu dusnatého z funkční skupiny, uvolňující oxid dusnatý N_2O_2^- .

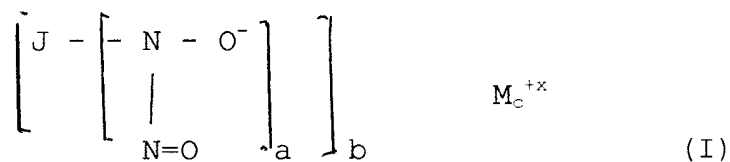
Funkční skupiny, uvolňující oxid dusnatý [N_2O_2], které jsou navázány k polymeru obecně jsou schopny uvolnění NO do vodného prostředí spontánně při kontaktu s vodným prostředím, tj. nevyžadují aktivaci redox reakcí nebo elektronovým transferem, jak je to vyžadováno pro glyceryltrinitrát a SNP. Některé z komplexů oxid dusnatý/nukleofil použitelné v kontextu předloženého vynálezu vyžadují aktivaci určitými prostředky, ale pouze jako nutnost uvolnit skupinu, uvolňující oxid dusnatý $\text{X}-[\text{N}(\text{O})\text{NO}]^-$ v blízkosti penisu nebo corpus cavernosum. Jako příklad, kovalentní připojení chránící skupiny k aniontové $[\text{N}(\text{O})\text{NO}]^-$ funkci poskytuje prostředek odložení NO uvolnění, když molekula dosáhne penisu, kde jsou buňky/tkáně schopny metabolicky odstranit chránící skupinu. Při polymerové vazbě jsou kompozice, uvolňující oxid dusnatý podle předloženého vynálezu schopny uvolnit NO do vodného roztoku a takový polymer výhodně uvolňuje NO za fyziologických podmínek.

Funkční skupina, uvolňující oxid dusnatý [N_2O_2] je výhodně adukt oxid dusnatý/nukleofil, tj. komplex NO a nukleofilu, nejvýhodněji komplex oxid dusnatý/nukleofil, který obsahuje aniontovou skupinu $\text{X}-[\text{N}(\text{O})\text{NO}]^-$, kde X je jakýkoliv vhodný nukleofilní zbytek. Nukleofilní zbytek je výhodně zbytek primárního aminu (např. $\text{X} = (\text{CH}_3)_2\text{CHNH}$ jako v $(\text{CH}_3)_2\text{CHNH}[\text{N}(\text{O})\text{NO}]\text{Na}$, sekundárního aminu (např. $\text{X} = (\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{N}$ jako v $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{N}[\text{N}(\text{O})\text{NO}]\text{Na}$, polyaminu (např. $\text{X} = \text{spermin}$, jako ve zwitterionu $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2(\text{CH}_2)_4\text{N}[\text{N}(\text{O})\text{NO}]^-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $\text{X} = (\text{ethylamino})\text{ethylamin}$, jako ve zwitterionu $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}[\text{N}(\text{O})\text{NO}]^- \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ nebo $\text{X} = 3-(\text{npropylamino})\text{propylamin}$, jako ve

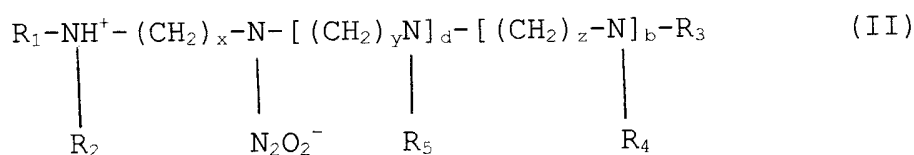
zwitterionu $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{N}(\text{O})\text{NO}]^-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$, nebo oxidu (tj. $\text{X} = \text{O}^-$ jako v $\text{NaO}[\text{N}(\text{O})\text{NO}]\text{Na}$) nebo jejich derivátů. Takové komplexy oxid dusnatý/nukleofil jsou stabilní pevné látky a jsou schopny doručení NO v biologicky použitelné formě předem stanovenou rychlostí.

Výhodně nukleofilní zbytek není celek jako je tomu v sulfitu (např. $\text{X} = \text{SO}_3^-$, jako v $\text{NH}_4\text{O}_3\text{S}[\text{N}(\text{O})\text{NO}]\text{NH}_4$) i když komplex je stabilní sloučenina, protože je schopen uvolnit NO do vodného prostředí pouze za drsných, nefyziologických podmínek.

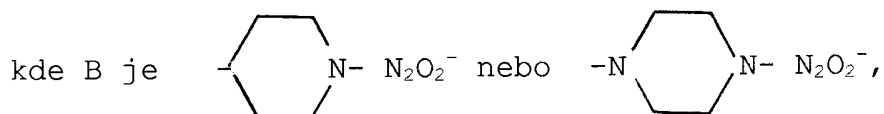
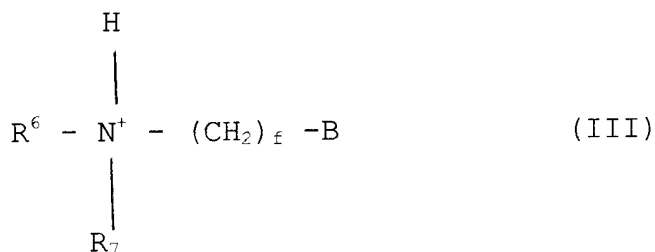
Jiné vhodné komplexy oxid dusnatý/nukleofil zahrnují ty, které mají následující vzorce:



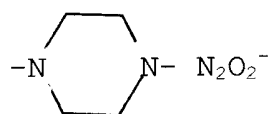
kde J je organická nebo anorganická skupina, zahrnující, například, skupinu, která není připojena k dusíku $[\text{N}_2\text{O}_2]$ skupiny přes atom uhlíku, M^{+x} je farmaceuticky přijatelný kation, kde x je mocenství kationu, a je 1 nebo 2 a b a c jsou nejmenší celá čísla, která vedou k neutrální sloučenině, výhodně taková, že sloučenina není sůl alanosinu nebo dopastinu, jak je popsáno v US patentu č. 5212204, zahrnutém zde jako odkaz;



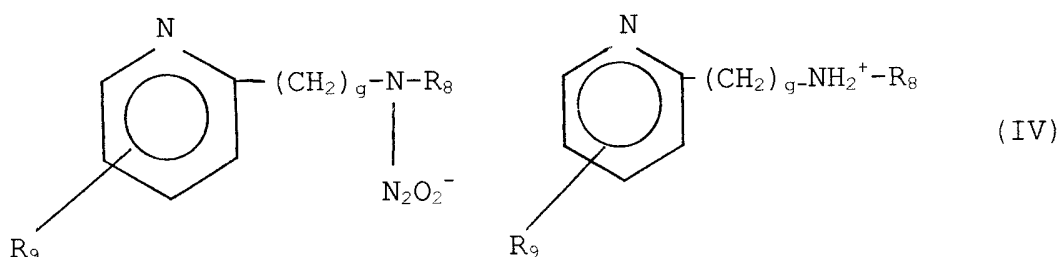
kde b a d jsou stejné nebo rozdílné a mohou být nula nebo jedna, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_5 jsou stejné nebo rozdílné a mohou být vodík, C_{3-8} -cykloalkyl, přímý nebo rozvětvený alkyl s řetězcem C_{1-12} , benzyl, benzoyl, ftaloyl, acetyl, trifluoracetyl, p-toluy, terc.butoxykarbonyl nebo 2,2,2-trichlor-terc.butoxykarbonyl, a x, y a z jsou stejné nebo rozdílné a jsou to celá čísla od 2 do 12, jak je popsáno v US patentu č. 5155137, zahrnutém zde jako odkaz;



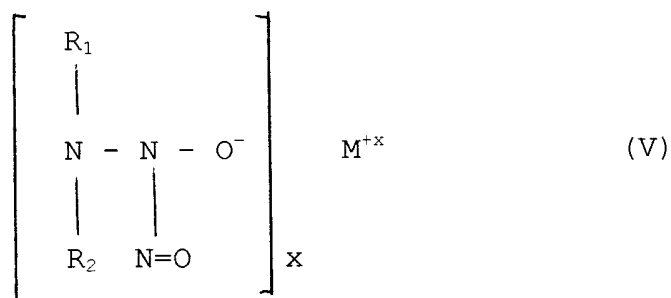
R_6 a R_7 jsou stejné nebo rozdílné a mohou být vodík, C_{3-8} cykloalkyl, alkyl s přímým nebo rozvětveným C_{1-12} řetězcem, benzyl, benzoyl, ftaloyl, acetyl, trifluoracetyl, p-toluy, terc.butoxykarbonyl, nebo 2,2,2-trichlor-terc.btoxykarbonyl, f je celé číslo od 0 do 12 s podmínkou, že když B je substituovaná piperazinová skupina



f je celé číslo od 2 do 12, jak je popsáno v US patentu 5250550, zahrnutém zde jako odkaz;

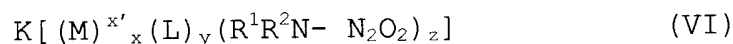


kde R_8 je vodík, C_{3-8} cykloalkyl, alkyl s přímým nebo rozvětveným C_{1-12} řetězcem, benzyl, benzoyl, ftaloyl, acetyl, trifluoracetyl, p-toluy, terc.butoxykarbonyl nebo 2,2,2-trichlor-terc.butoxykarbonyl, R_9 je vodík nebo alkyl s přímým nebo rozvětveným $\text{C}_1\text{--C}_{12}$ řetězcem a g je 2 až 6, jak je popsáno v US patentu č. 5250550, zahrnutém zde jako odkaz;



kde R_1 a R_2 jsou nezávisle vybrány ze skupiny, zahrnující alkylovou přímou nebo rozvětvenou $\text{C}_1\text{--C}_{12}$ skupinu a benzylovou skupinu, výhodně takovou, kde se rozvětvení neobjevuje na

alfa uhlíkovém atomu, nebo jinak R_1 a R_2 spolu s dusíkovým atomem, ke kterému jsou navázány, tvoří heterocyklickou skupinu, výhodně pyrrolidino, piperidino, piperazino nebo morfolino skupinu, $M^{x'}$ je farmaceuticky přijatelný kation a x je mocenství kationu, jak je popsáno v US patentech č. 5039705 a 5208233 a US patentové přihlášce podací číslo 08/017270, podané 12.února 1993 a zahrnuté zde jako odkaz;



kde M je farmaceuticky přijatelný kov, nebo jestliže x je nejméně dvě, směs dvou různých farmaceuticky přijatelných kovů. L je ligand, lišící se od $(R^1R^2N-N_2O)$ a je navázán k alespoň jednomu kovu, R^1 a R^2 jsou každý organické skupiny a mohou být stejné nebo rozdílné (výhodně když M je měď, x je jedna, L je methanol a y je jedna, přičemž alespoň jeden z R^1 nebo R^2 není ethyl), x je celé číslo od 1 do 10, x' je formální oxidační stav kovu M a je to celé číslo od 1 do 6, y je celé číslo od 1 do 18 a když y je alespoň 2, ligandy L mohou být stejné nebo rozdílné, z je celé číslo od 1 do 20 a K je farmaceuticky přijatelný protiion pro to, aby sloučenina byla neutrální v nezbytném rozsahu, jak je popsáno v US patentu 5389675 a který je zde zahrnut jako odkaz;



kde R je C_{2-8} nižší alkyl, fenyl, benzyl, nebo C_{3-8} cykloalkyl, každá z R skupin může být substituována jedním až třemi

substituenty, které jsou stejné nebo rozdílné, vybranými ze skupiny, zahrnující halogen, hydroxy, C_{1-8} alkoxy, $-NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-CH(O)$, $-C(O)OH$ a $-NO_2$, X je farmaceuticky přijatelný kation, farmaceuticky přijatelné kovové centrum nebo farmaceuticky přijatelná organická skupina, vybraná ze skupiny, zahrnující C_{1-8} nižší alkyl, $-C(O)CH_3$ a $-C(O)NH_2$ a y je jedna až tři, v souladu s mocenstvím x, jak je popsáno v US patentu č. 4954526 a zahrnuto zde jako odkaz; a



kde R_1 a R_2 jsou nezávisle vybrány z C_{1-12} alkyly s přímým řetězcem, C_{1-12} alkoxy nebo acyloxy substituovaného alkyly s přímým řetězcem, C_{2-12} hydroxy nebo halogenem substituovaného přímého alkylového řetězce, C_{3-12} rozvětveného alkylového řetězce, C_{3-12} hydroxy, halogenem, alkoxy nebo acyloxy substituovaného rozvětveného alkylového řetězce, C_{3-12} rozvětvených olefinických řetězců, které jsou nesubstituovány nebo substituovány hydroxy, alkoxy, acyloxy, halogenem nebo benzylem, nebo R_1 a R_2 společně s atomem dusíku, ke kterému jsou navázány, tvoří heterocyklickou skupinu, výhodně pyrrolidino, piperidino, piperazino nebo morfolinoskupinu a R_3 je skupina vybraná z C_{1-12} přímých a C_{3-12} rozvětvených alkylových řetězců, které jsou nesubstituovány nebo substituovány hydroxy, halogen, acyloxy nebo alkoxy, C_{2-12} přímé nebo C_{3-12} rozvětvený olefinické řetězce, které jsou nesubstituované nebo substituované halogenovými, alkoxy, acyloxy nebo hydroxyskupinami, C_{1-12} nesubstituovaný nebo substituovaný acyl, sulfonyl a karboxamidu; nebo je R_3

skupina vzorce $-(CH_2)_n-ON=N(O)R_1R_2$, kde n je celé číslo 2 až 8 a R_1 a R_2 jsou definovány výše; výhodně R_1 , R_2 a R_3 neobsahují halogenový nebo hydroxylový substituent α k heteroatomu, jak je popsáno v US patentu 5366997.

Jakékoliv různé polymery mohou být použity v souvislosti s předloženým vynálezem. Je pouze nezbytné, aby zvolený polymer byl biologicky přijatelný. Ilustrativními polymery vhodnými pro použití v předloženém vynálezu jsou polyolefiny, jako polystyren, polypropylen, polyethylen, polytetrafluorethylen, polyvinyliden difluorid, polyvinylchlorid, polyethylenimin a jejich deriváty; polyethery jako je polyethylenglykol; polyestery jako poly(laktid/glykolid); polyamidy jako nylon; polyurethany; hvězdíkové dendimery biopolymerů, jako peptidy nebo proteiny (např. protilátky), nukleové kyseliny (např. oligonukleotidy) a podobně.

Fyzikální a strukturní charakteristiky polymerů vhodných pro použití v předloženém vynálezu nejsou kritické, budou spíše záviset na způsobu a frekvenci podávání. Polymer může být biodegradabilní.

Činidla, uvolňující oxid dusnatý, mohou být podávána širokým rozsahem forem doručovacích prostředků. Jakékoliv doručovací prostředky by měly odpovídajícím způsobem chránit integritu NO před jeho uvolňováním a měly by řídit uvolňování NO takovou rychlostí, v takovém množství a na takové místo, aby sloužily jako účinné prostředky pro léčení impotence.

Například doručovací prostředky pro lokální podání nebo podání pro lokalizované uvolňování zahrnují, ale nejsou tak omezeny, penilní implant, lékovou pumpu, lék doručující katetr (tlakově hnaný, iontoforetický nebo transurethální), samolepící prostředky, liposomy, mikročástice, mikrokuličky, perličky, kondom, dermální náplast, disk nebo jiné zařízení. Výhody lokálního podání nebo lokalizovaného uvolňování zahrnují schopnost udržet účinné koncentrace NO v cílovém místě mnohem rychleji, použití menší dávky a realizaci méně toxických vedlejších účinků než by se mohly objevovat při systémovém podání a uvolnění. Doručovací prostředky pro systémové podání pro lokalizované uvolnění zahrnují, ale nejsou tak omezeny, roztoky, suspenze, emulze, kapsle, sáčky, tablety, dermální (topické) náplasti, lozengy, aerosoly, liposomy, mikročástice, mikrokuličky, perličky, proléčiva, tkáňově specifické protilátky, malé peptidy, které napodobují ligandové rozpoznávající sekvence a sekvenčně specifické oligonukleotidy jak je popsáno výše. Polymer samotný musí být strukturně dostačující proto, aby sloužil jako forma doručovacího prostředku. Alternativně může být polymer inkorporován do nebo potažen na matrice, substráty nebo podobně, nebo může být mikroenkapsulován nebo podobně.

Funkční skupiny, uvolňující oxid dusnatý [N_2O_2], zahrnující výše popsané sloučeniny, mohou být navázány k polymernímu nosiči mnoha různými způsoby. Například, sloučeniny popsané výše mohou být navázány k polymeru současným srážením takových sloučenin s polymerem. Současné srážení může zahrnovat, například, rozpuštění jak polymeru tak sloučeniny oxid dusnatý/nukleofil a odpaření

rozpuštědla. Monomery, obsahující skupinu $[N_2O_2]$ mohou být také rozpuštěny v roztaveném polymeru, který po ztuhnutí, při snížení teploty, obsahuje jednotnější distribuci $[N_2O_2]$ skupin v matici.

$[N_2O_2]$ funkční skupina může být připojena k atomu v řetězci polymeru nebo může být připojena ke skupině zavěšené k polymerovému řetězci, nebo může jednoduše být zachycena v polymerní matici. Jestliže $[N_2O_2]$ funkční skupina je v polymerovém řetězci, obsahuje polymer ve svém řetězci místa, která jsou schopna reakce s NO pro navázání NO pro budoucí uvolnění. Například, jestliže polymer je polyethylenimin, obsahuje polymer nukleofilní dusíkové atomy, které reagují s NO za vzniku $[N_2O_2]$ funkční skupiny na dusíku v řetězci. Jestliže $[N_2O_2]$ funkční skupina je skupina zavěšená k polymerovému řetězci, může polymer obsahovat, nebo být derivatizován se vhodným nukleofilním zbytkem, schopným reakce s NO za vzniku $[N_2O_2]$ funkčnosti. Reakce polymeru, který obsahuje vhodný nukleofilní zbytek, nebo vhodně derivatizovaného polymeru, s NO poskytuje na polymer navázanou oxid dusnatý-uvolňující $[N_2O_2]$ funkční skupinu.

Odborník v oboru bude schopen vyhodnotit, které způsoby podání činidel, uvolňujících oxid dusnatý podle předloženého vynálezu, jsou vhodné a i když je možno použít více než jeden způsob podání jednotlivé sloučeniny nebo polymeru, může určitý způsob poskytnout bezprostřednější a účinnější výsledek než jiný způsob. Farmaceuticky přijatelné nosiče jsou dobře známy odborníkům v oboru. Volba nosiče pro farmaceutickou kompozici bude omezena částečně jednotlivou

kompozicí jakož i určitou metodou použitou pro podání kompozice. V souladu s tím zde existuje mnoho vhodných formulací farmaceutických kompozic pro použití v předloženém vynálezu.

Formulace vhodné pro orální podání mohou zahrnovat (a) kapalně roztoky, jako je účinné množství na polymer navázané kompozice rozpuštěné v ředidlech jako je voda nebo solný roztok, (b) kapsle, sáčky nebo tablety, obsahující každý předem stanovené množství účinné složky, jako pevné látky nebo granule, (c) suspenze ve vhodné kapalině a (d) vhodné emulze. Tabletové formy mohou obsahovat jednu nebo více složek ze skupiny, zahrnující laktozu, mannitol, kukuřičný škrob, bramborový škrob, mikrokrytalickou celulozu, akácii, želatinu, koloidní oxid křemičitý, sodnou zesíťenou karmelozu, talek, stearat hořečnatý, kyselinu stearovou a jiné přísady, barviva, ředidla, pufrovací činidla, zvlhčovací činidla, ochranné látky, ochucovací činidla a farmakologicky kompatibilní nosiče. Lozengové formy mohou obsahovat účinnou látku v příchuti, obvykle sacharóze a akácii nebo tragantu, stejně jako pastilky, obsahující účinnou složku v inertní bázi jako je želatina a glycerin nebo sacharóza a akáciové emulze, gely a podobně, obsahující navíc k účinné složce, takové nosiče, které jsou známy v oboru.

Formulace vhodné pro parenterální podání zahrnují vodné a nevodné, isotonické sterilní injekční roztoky, které mohou obsahovat antioxidanty, pufry, bakteriostaty a soluty, které udělují formulaci isotonicitu s krví zamýšleného příjemce a vodné a nevodné sterilní suspenze, které mohou obsahovat

suspendační činidla, solubilizátory, zahušťovací činidla, stabilizátory a chránící látky. Formulace mohou být předloženy v jednotkové dávce nebo v kontejnerech, obsahujících více dávek, jako ampulích nebo lahvičkách a mohou být uchovávány ve vymražením sušeném (lyofilizovaném) stavu, vyžadujícím pouze přídavek sterilního kapalného nosiče, například vody pro injekce, bezprostředně před použitím. Na rychlo připravené injekční roztoky a suspenze mohou být připraveny ze sterilních prášků, granulí a tablet dříve popsaného typu.

Transurethální podání léčiva je preferováno, i když není podstatné. Výraz „transurethální“ je použit pro označení doručení léčiva do urethry, takže léčivo kontaktuje a prochází přes stěnu urethry. Jak je vysvětleno v související US patentové přihlášce pořadové číslo 07/514397, nazvané „Léčení erektilní poruchy“ (mezinárodní zveřejnění jako W091/16021), jejíž popis je zde zahrnut jako odkaz, může být transurethální podání léčiva provedeno mnoha různými způsoby. Například může být léčivo zavedeno do urethry z pružné trubičky, stlačitelné nádoby, pumpy nebo aerosolového spreje. Léčivo může být také obsaženo v potazích, peletách nebo čípcích, které jsou absorbovány, roztáty nebo bioerodovány v urethře. V určitých provedeních je léčivo obsaženo v potahu na vnějším povrchu penilního inzertu. Preferované zařízení pro doručení léčiva pro podání léčiva transurethálně je uvedeno na obr. 1.

Na obr. 1 je obecně znázorněno transurethální léčivo doručující zařízení 10. Zařízení obsahuje transurethální

vložku 11, mající snadno uchopitelný segment 12, který má proti sobě ležící symetricky konkávní povrchy 13 a 14, upravený pro uchopení dvěma prsty. Léčivo je obsaženo v násadě 15, která má velikost v souladu s urethrou. Podélný píst, jehož vršek je vidět jako 16, je kluzně zasunovatelný do podélného otvoru obsaženého v násadě 15. Pro vytlačení léčiva do urethry je násada 15 zasunuta do urethry a pístový vršek 16 je tlačěn do segmentu 12. Vložka 11 se pak odstraní. Před použitím a během skladování je zařízení pokryto prodlouženou čepičkou 17, která se pohodlně přetáhne přes přírubu 18 na proximálním konci násady 15. Čepička 17 je opatřena serií paralelních vrubů 19, pro usnadnění uchopení čepičky a odstranění z vložky 11.

Ačkoliv konfigurace uvedená na obr. 1 je preferovaná konfigurace, mohou být použity jiné konfigurace vložka/kontejner a podle předloženého vynálezu je vhodný jakýkoliv mechanismus, kterým může být předem stanovené množství léčiva zavedeno ze vložky v předem stanovené hloubce do urethry. Příklady takových jiných zařízení jsou ty, které jsou popsány a ilustrovány ve W091/166021, zahrnutém zde jako odkaz. Zařízení může být buď vyrobeno za sterilních podmínek, čímž se odstraní potřeba sterilizace po vyrobení, nebo může být vyrobeno za nesterilních podmínek a pak následně sterilizováno jakoukoliv vhodnou technikou, např. sterilizací ozářením. Zařízení mohou být vyrobena typickými procesy pro tvarování plastů a potahování, které jsou známé v oboru, zahrnujícími vstřikovací extruzi, tepelné tvarování, potahování ponořením a podobně.

Léčivo může také být podáváno topicky, transdermálně nebo jakýmkoliv jiným dostupným a účinným způsobem. Transdermální podání léčiva je dobře známé odborníkům v oboru a zahrnuje doručení farmaceutického činidla perkutánním průchodem léčiva do systémového oběhu pacienta. Viz Transdermal Drug Delivery: Developmental Issue and Research Initiatives, Hadgraft a Guy (vyd.), Marcel Dekker, Inc. (1989); Controlled Drug Delivery: Fundamentals and Applications, Robinson and Lee (vyd.), Marcel Dekker Inc., (1987); a Transdermal Delivery of Drugs, Vols. 1-3, Kydonieus a Berner (vyd.), CRC Press (1987).

Ve zde popsaných způsobech mohou být použity různé typy transdermálních náplastí. Například může být použita jednoduchá adhezivní náplast, která se připraví z krycího materiálu a akrylátového adheziva. Adhezivní vrstva je formulována tak, že jsou v ní obsaženy léčivo a jakékoliv použité nosiče nebo posilovače. Alternativně může být použita hydrogelová matricová náplast, ve které jsou pro tvorbu hydrogelu použity léčivo, voda a typicky hydrofilní polymery, a hydrogel je pak zbudován do transdermální náplasti mezi krycí vrstvu a adhezivní vrstvu. Odborníkům v oboru bude zřejmé, že je možno použít mnoho jiných typů náplastových konfigurací, zahrnujících náplasti s kapalinovým zásobníkem, náplasti s pěnovou matricí a podobně. Viz např. US patenty č. 3598122, 4649075 a 5120544, jejichž popis je zde zahrnut jako odkaz.

Do takových transdermálních náplastí mohou být zahrnuty i jiné složky. Například kompozice a/nebo transdermální

náplasti mohou být formulovány s jedním nebo více ochrannými nebo bakteriostatickými činidly, např.

methyhlhydroxybenzoátem, propylhydroxybenzoátem, chlorkresolem, benzalkoniumchloridem nebo podobně.

Dávka podávaná živočichovi, zejména člověku, v souvislosti s předloženým vynálezem by měla být dostatečná k účinné penilní erekcii u samce během odpovídajícího časového rámce. Dávka bude dána silou jednotlivého použitého činidla, uvolňujícího oxid dusnatý, na typu použitého doručovacího prostředku, způsobu podání, stavu a hmotnosti léčeného živočicha, načasování podání, tj. s ohledem na pohlavní styk, frekvenci podání a délce času podání. Velikost dávky také bude dána existencí, charakterem a rozsahem jakýchkoliv nežádoucích vedlejších účinků, které by mohly být spojeny s podáním určité kompozice nebo doručovacím prostředkem. Vhodná dávka je, například, asi 0,002 g až 100 mg oxidu dusnatého. Dávka může být podána akutně nebo chronicky, výhodně akutně.

Následující příklady blíže ilustrují předložený vynález, aniž by jeho rozsah omezovaly.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Tento příklad ilustruje přípravu na polymer navázaného komplexu oxid dusnatý/nukleofil současným srážením jeho monomerní formy s polymerem.

Jeden gram polymeru [poly(laktid/glykolid, 50:50) od MediSorb] se rozpustí ve 2 ml tetrahydrofuranu. K roztoku se

přidá 300 mg DETA/NO, $[\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2]_2\text{N}-\text{N}_2\text{O}_2\text{H}$, zwitterionová forma] a směs se míchá pod proudem argonu odstranění rozpouštědla pomalu až se směs stane příliš viskozní pro míchání. Směs se pak umístí do vakuové sušárny (asi 1 mm) při 30 °C na 5 hodin pro odstranění zbytků rozpouštědla. Směs se nakonec lisuje na vysekávacím lisu při 20 000 lbs. při 60 °C (140 °F) 5 minut. Za použití chemiluminiscenčního postupu jak je popsán v práci Maragose a spol., J.Med.Chem., 34, 3242-3247 (1991), oxid dusnatý se získá z tohoto polymeru zpracováním s kyselinou v podílu 8 nmol NO na mililitr pevné látky.

Příklad 2

Tento příklad ilustruje přípravu na polymer navázaného aduktu oxid dusnatý/nukleofil, ve kterém je N_2O_2^- funkční skupina navázána přímo k atomu v polymerovém řetězci.

Kaše 10,0 g polyethyleniminu na silikagelu (Aldrich) ve 150 ml acetonitrilu se míchá 3 dny pod tlakem NO 5 atm nebo 75 až 80 psig. Výsledná oranžová pevná látka se odfiltruje, promyje acetonitrilem a pak etherem a suší ve vakuu 6 h. Použitím chemiluminiscenčního postupu uvedeného v příkladu 1 bylo stanoveno, že NO byl získán z tohoto polymeru zpracováním s kyselinou v podílu 3 nmol/mg.

Kontrolní pokusy s polymerem, který nebyl vystaven NO, neprodukují žádný chemiluminiscenční signál.

Příklad 3

Tento příklad ilustruje přípravu polymeru, obsahujícího skupiny, uvolňující oxid dusnatý N_2O_2^- , které jsou připojeny k nukleofilním zbytků přivěšeným na polymerovém polymerovém řetězci při reakci primárního aminu s derivatizovaným polystyrenem.

Aminostyrenový polymer byl připraven zahříváním 3,0 g chlormethylovaného polystyrenu (1% divinylbenzen; 1,09 mekv. Cl na gram; 200 až 400 mesh; Polysciences, Inc., Warrington, PA) ve 20 ml n-propyl-1,3-propandiaminu na 60 °C v olejové lázni a periodickým vířením po 5 dnů. Polymer byl pak filtrován, opakovaně promyt vodou, pak methanolem a nakonec dichlormethanem, a sušen ve vakuu 24 h. Elementární analýza ukazuje, že tento materiál obsahuje 2,21 % dusíku, což znamená, že přibližně 80 % chloru bylo nahrazeno propylpropandiaminoskupinami.

Kaše 1,0 g aminopolystyrenového polymeru v 50 ml acetonitrilu se umístí pod 5 atm oxidu dusnatého do Parrovy aparatury a třepe se nepřetržitě 3 dny. Produkt se odfiltruje a sušením ve vakuu poskytne 0,84 g krémovitě zabarveného polymeru. Elementární analýza (C: 87,32; H: 8,00; N: 2,45) ukazuje, že za těchto podmínek přibližně jedna třetina amino-postranních řetězců byla připojena k N_2O_2^- skupinám.

Za použití chemiluminiscenčního postupu Maragose a spol. (Vis výše), bylo doloženo, že oxid dusnatý může být získán z polymerů, obsahujících N_2O_2^- -skupiny, popsanych výše.

Příklad 4

Tento příklad ilustruje přípravu NO-uvolňujícího polymeru na bázi polyethylenglykolu za použití dvou různých způsobů přípravy. V obou způsobech je na polymer navázaný komplex oxid dusnatý/nukleofil vytvořen současným srážením monomerní formy sloučeniny oxid dusnatý/nukleofil s polymerem.

V jedné metodě bylo rozpuštěno 20 mg 1,1-diethyl-2-hydroxy-2-nitrosohydrazinové sodné soli (DEA/NO) a 2,5 g polyethylenglykolu-1450 (Union Carbide) ve 25 ml methanolu. Homogenní roztok byl umístěn do rotační odparky při 40 °C a rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua za získání homogenního roztoku pevné látky. Vzorek byl uložen v lahvičce z čirého skla, za běžného laboratorního osvětlení, při teplotě a atmosféře místnosti. Stabilita formulace byla sledována po období sedmi dnů. Měření byla prováděna sledováním absorpance polymeru při 250 nm píku v elektronickém spektru. Během tohoto časového období nebyly pozorovány žádné změny v absorbanci.

Ve druhém způsobu bylo 2,5 g polyethylenglykolu-1450 zahříváno na 46 °C až do úplného roztavení. Ke kapalnému polyethylenglykolu bylo přidáno 36 mg (0,232 mmol) DEA/NO a kontejner byl umístěn na vortex-mixér. Byl získán homogenní roztok, který postupně tuhne za ochlazení na teplotu místnosti. Stabilita roztoku byla sledována jak je popsáno

výše. Po sedmi týdnech skladování nebyly pozorovány žádné změny v absorbanci u 250 nm chromoforu.

Příklad 5

Tento příklad ilustruje přípravu polymeru složeného z komplexu polyamin/oxid dusnatý, N-[4-(1-(3-aminopropyl)-2-hydroxy-2-nitrosohydrazino)butyl]-1,3-propandiaminu, zwitterionová forma (SPER/NO); a polyethylenglykolu (PEG) vytvořeného současným srážením polymeru a oxid dusnatý/nukleofilního činidla.

1,2% (hmotn./hmotn.) roztok KOH v polyethylenglykolu-1450 (Union Carbide) byl připraven ve vodném mediu a odpařen do sucha za vakua (PEG-KOH). K 1,144 g roztaveného PEG-KOH bylo přidáno 11,65 mg (0,042 mmol) SPER/NO a výsledná směs byla promísena do homogenní hmoty. Po pěti týdnech skladování při teplotě místnosti v čiré skleněné lahvičce nebylo pozorováno žádné zvýšení v absorbanci.

Příklad 6

Tento příklad popisuje použití DEA/NO a SPER/NO k vyvolání erekce u anestetizovaných koček. Anestetizovaný kocour je uznávaným modelem erektální odezvy pro člověka. Na rozdíl od jiných zvířecích modelů, které byly použity, kocour zobrazuje jak strukturní tak farmakologické podobnosti k erektální odezvě u muže. Například a výjimkou některých druhů

primátů, je kocour jediným zvířecím modelem, u kterého byla pozorována odezva jak k NO donorům tak prostaglandinům.

Anestetizovaní dospělí kocouři dostali intrakavernosální injekci různých vasoaktivních činidel, buď samotných nebo v kombinaci, pro stanovení jejich vlivu na změnu intrakorporálního tlaku a penilní délku (Wang a spol., J.Urol., 151: 234-237 (1994)). Každé podání testované sloučeniny bylo následováno podáním kontrolní sloučeniny, takže odezva testované sloučeniny mohla být porovnána s kontrolní sloučeninou.

DEA/NO a SPER/NO byly rozpuštěny v 10 mM NaOH a papaverin (1,65 mg), phentolamin (25 μ g), prostaglandin E1 (PGE1) (0,5 μ g), 200 μ l vehikula a 10 mM NaOH roztok sloužily jako kontrola. Se sloučeninami bylo zacházeno stejně a byly podány v dávkovém rozmezí 3, 10 a 30 μ g/200 μ l injekce.

Výsledky testů jsou uvedeny na obr. 2 a 3. Obrázek 2 je graf tělního tlaku (mm Hg) proti dávce (μ g/ μ l) a znázorňuje odezvu korporálního tlaku na intrakavernosální injekci NONOátů u anestetizovaných kocourů. Výsledky jsou vyjádřeny jako průměr $\pm$ SEM intrakavernosální tlakové odezvy u každého zvířete. Kontrolou je papaverin, 1,65 mg; phentolamin, 25 μ g; a prostaglandin E1, 0,5 μ g ve 200 μ l injekčním objemu. Sloučenina A je DEA/NO, sloučenina B je prostaglandin E1 (PGE1), sloučenina C je SPER/NO a sloučenina D je SNP. Obrázek 3 je graf změny penilní délky proti dávce (μ g/200 μ l) a znázorňuje změnu v penilní délce v odpovědi na

intrakavernosální injekci NONOátů u anestetizovaných kourů. Výsledky jsou vyjádřeny jako průměr $\pm$ SEM změny penilní délky od délky zaznamenané po podání vehikula každému zvířeti.

Kontrola je papaverin, 1,65 mg; phentolamin, 25 μ g; a prostaglandin E1, 0,5 μ g ve 200 μ l injekčním objemu.

Sloučenina A je DEA/NO, sloučenina B je prostaglandin E1 (PGE1), sloučenina C je SPER/NO a sloučenina D je SNP.

Výsledky ukazují, že zvýšení v tělesném tlaku bylo získáno s DEA/NO (sloučenina A), SNP (sloučenina D) a PGE1 (sloučenina B). Zvětšení penilní délky bylo získáno se SPER/NO (sloučenina C) ve vyšší dávce. Účinnost SPER/NO se jeví být spojena s jeho relativní potencí jakož i delší rychlostí uvolnění NO.

Výsledky ukazují vhodnost NONOátů jako NO donorů pro léčení erektilní poruchy. DEA/NO produkuje erekce srovnatelného tlaku, velikosti a trvání s těmi, které byly produkovány kombinovaným léčením s papaverinem, phentolaminem a PGE1, které byly úspěšně použity k léčení muže s organickou poruchou. Výsledky naznačují, že DEA/NO a SPER/NO mohou být použity společně v synergickém množství pro produkce erekcí s rychlým nástupem a dostatečnou rigiditou a trváním.

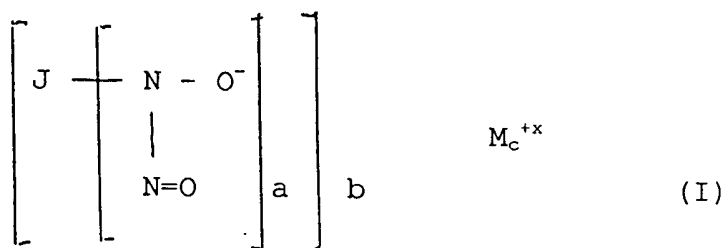
Všechny publikace, patenty a patentové přihlášky zde citované jsou zde zahrnuty jako odkaz ve stejném rozsahu jako je ten, ve kterém byl každý jednotlivý dokument jednotlivě a specificky indikován pro zahrnutí jako odkaz a jsou zde zahrnuty ve svém celku.

I když vynález byl popsán za pomoci preferovaných provedení, bude odborníkům v oboru zřejmé, že preferovaná provedení mohou být měněna. Je míněno, že vynález může být proveden i jinak, než je zde popsáno. V souladu s tím zahrnuje předložený vynález všechny modifikace zahrnuté v duchu a rozsahu připojených nároků.

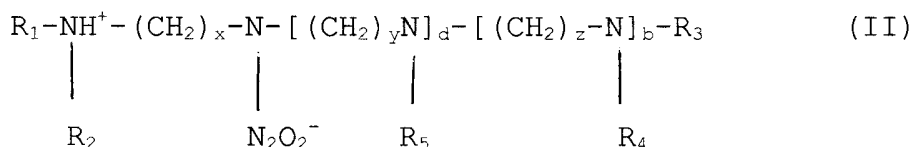
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití činidla, uvolňujícího oxid dusnatý, pro přípravu léčivého přípravku na léčení impotence u samce živočicha, kde uvedené činidlo je vybráno ze skupiny, zahrnující sloučeninu, polymer, prostředek doručující oxid dusnatý, obsahující uvedenou sloučeninu a oxid dusnatý doručující prostředek, obsahující uvedený polymer, kde uvedená sloučenina a uvedený polymer obsahují alespoň jednu funkční skupinu, uvolňující oxid dusnatý $[N_2O_2]$, vybranou ze skupiny, zahrnující $X-[-N(O)NO]$ nebo $[N(O)NO-]-X$, kde X je skupina navázaná k $-[-N(O)NO]$ nebo $[N(O)NO-]-$, a kde skupina $-[-N(O)NO]$ nebo $[N(O)NO-]-$ je navázána k uvedenému polymeru přes uvedenou skupinu X .

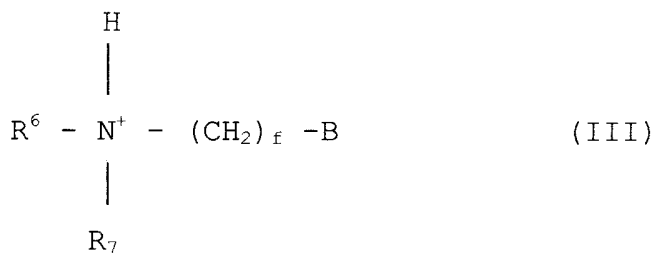
2. Použití podle nároku 1, kde uvedená oxid dusnatý - uvolňující $[N_2O_2]$ funkční skupina je ze sloučeniny vzorce vybraného ze skupiny, zahrnující I, II, III, IV, V, VI, VII a VIII, jak je uvedeno dále

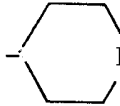
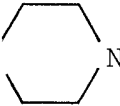


kde J je organická nebo anorganická skupina, M^{+x} je farmaceuticky přijatelný kation, kde x je mocenství kationu, a je 1 nebo 2 a b a c jsou nejmenší celá čísla, která vedou k neutrální sloučenině,



kde b a d jsou stejné nebo rozdílné a jsou nula nebo jedna, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_5 jsou stejné nebo rozdílné a jsou vodík, C_{3-8} -cykloalkyl, přímý nebo rozvětvený alkyl s řetězcem C_{1-12} , benzyl, benzoyl, ftaloyl, acetyl, trifluoracetyl, p-toluyll, terc.butoxykarbonyl nebo 2,2,2-trichlor-terc.butoxykarbonyl, a x, y a z jsou stejné nebo rozdílné a jsou to celá čísla od 2 do 12;

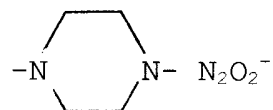


kde B je  $N_2O_2^-$ nebo  $N_2O_2^-$,

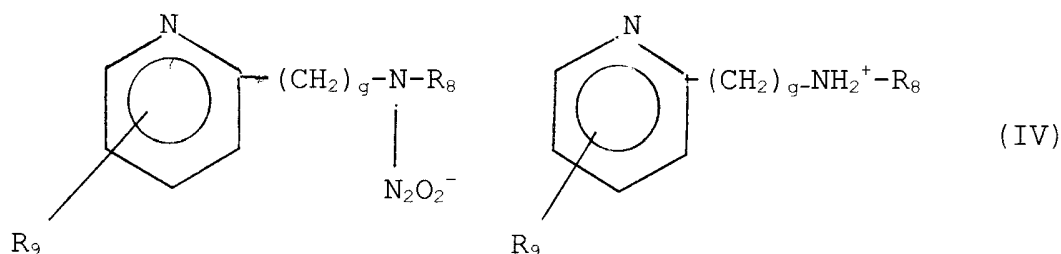
R_6 a R_7 jsou stejné nebo rozdílné a jsou vodík, C_{3-8} cykloalkyl, alkyl s přímým nebo rozvětveným C_{1-12} řetězcem,

03.12.97

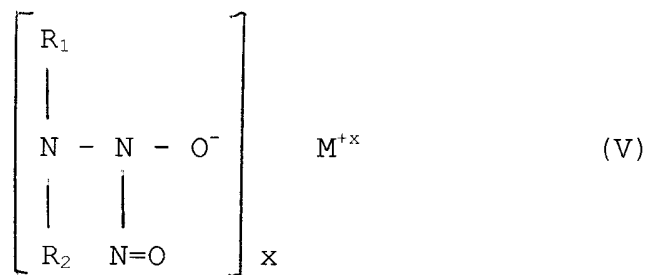
benzyl, benzoyl, ftaloyl, acetyl, trifluoracetyl, p-toluy, terc.butoxykarbonyl, nebo 2,2,2-trichlor-terc.butoxykarbonyl, f je celé číslo od 0 do 12 s podmínkou, že když B je substituovaná piperazinová skupina



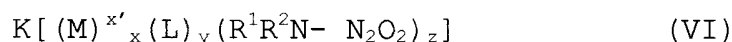
f je celé číslo od 2 do 12;



kde R_8 je vodík, C_{3-8} cykloalkyl, alkyl s přímým nebo rozvětveným C_{1-12} řetězcem, benzyl, benzoyl, ftaloyl, acetyl, trifluoracetyl, p-toluy, terc.butoxykarbonyl nebo 2,2,2-trichlor-terc.butoxykarbonyl, R_9 je vodík nebo alkyl s přímým nebo rozvětveným $\text{C}_1\text{--C}_{12}$ řetězcem a g je 2 až 6;



kde R_1 a R_2 jsou nezávisle vybrány ze skupiny, zahrnující alkylovou přímou nebo rozvětvenou C_1 - C_{12} skupinu a benzylovou skupinu, M^{+x} je farmaceuticky přijatelný kation a x je mocenství kationu;



kde M je farmaceuticky přijatelný kov, nebo jestliže x je nejméně dvě, směs dvou různých farmaceuticky přijatelných kovů, L je ligand, lišící se od $(R^1R^2N-N_2O)$ a je navázán k alespoň jednomu kovu, R^1 a R^2 jsou každý organické skupiny a jsou stejné nebo rozdílné, x je celé číslo od 1 do 10, x' je formální oxidační stav kovu M a je to celé číslo od 1 do 6, y je celé číslo od 1 do 18 s podmínkou, že když y je alespoň 2, ligandy L jsou stejné nebo rozdílné, z je celé číslo od 1 do 20 a K je farmaceuticky přijatelný protiion pro to, aby sloučenina byla neutrální v nezbytném rozsahu;



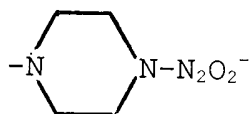
kde R je C_{2-8} nižší alkyl, fenyl, benzyl, nebo C_{3-8} cykloalkyl, jakákoliv z R skupin může být substituována jedním až třemi substituenty, které jsou stejné nebo rozdílné, vybranými ze skupiny, zahrnující halogen, hydroxy, C_{1-8} alkoxy, $-NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-CH(O)$, $-C(O)OH$ a $-NO_2$, X je farmaceuticky přijatelný kation, farmaceuticky přijatelné kovové centrum nebo farmaceuticky přijatelná organická skupina, vybraná ze

skupiny, zahrnující C_{1-8} nižší alkyl, $-C(O)CH_3$ a $-C(O)NH_2$ a y je jedna až tři, v souladu s mocenstvím x ; a



kde R_1 a R_2 jsou nezávisle vybrány z C_{1-12} alkyly s přímým řetězcem, C_{1-12} alkoxy nebo acyloxy substituovaného alkyly s přímým řetězcem, C_{2-12} hydroxy nebo halogenem substituovaného přímého alkylového řetězce, C_{3-12} rozvětveného alkylového řetězce, C_{3-12} hydroxy, halogenem, alkoxy nebo acyloxy substituovaného rozvětveného alkylového řetězce, C_{3-12} rozvětveného olefinického řetězce, které jsou nesubstituovány nebo substituovány hydroxy, alkoxy, acyloxy, halogenem nebo benzylem, nebo R_1 a R_2 společně s atomem dusíku, ke kterému jsou navázány, tvoří heterocyklickou skupinu, a R_3 je skupina vybraná z C_{1-12} přímých a C_{3-12} rozvětvených alkylových řetězců, které jsou nesubstituovány nebo substituovány hydroxy, halogen, acyloxy nebo alkoxy, C_{2-12} přímý nebo C_{3-12} rozvětvený olefinický řetězec, které jsou nesubstituované nebo substituované halogenovými, alkoxy, acyloxy nebo hydroxyskupinami, C_{1-12} nesubstituovaný nebo substituovaný acyl, sulfonyl a karboxamido; nebo je R_3 skupina vzorce $-(CH_2)_n-ON=N(O)R_1R_2$, kde n je celé číslo 2 až 8 a R_1 a R_2 jsou definovány výše.

3. Použití podle nároku 2, kde uvedená funkční skupina, uvolňující oxid dusnatý $[N_2O_2]$, je ze sloučeniny vzorce III a B je substituovaná piperazinová skupina

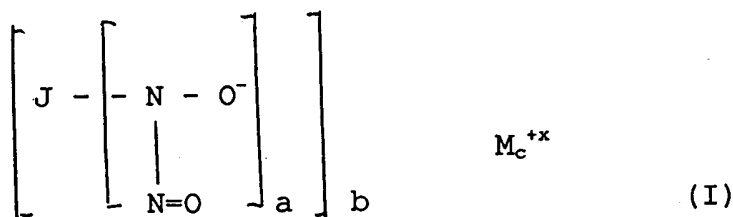


4. Použití podle nároku 2, kde uvedená funkční skupina, uvolňující oxid dusnatý $[N_2O_2]$, je ze sloučeniny vzorce V a R_1 a R_2 jsou vybrány tak, že R_1 a R_2 spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou navázány, tvoří heterocyklickou skupinu.
5. Použití podle nároku 4, kde heterocyklická skupina je vybrána ze skupiny, zahrnující pyrrolidino, piperidino, piperazino a morfolino.
6. Použití podle nároku 2, kde uvedená funkční skupina, uvolňující oxid dusnatý $[N_2O_2]$, je ze sloučeniny vzorce VIII a heterocyklická skupina je vybrána ze skupiny, zahrnující pyrrolidino, piperidino, piperazino a morfolino.
7. Použití podle nároku 1, kde skupina X uvedené funkční skupiny je částí polymerového řetězce.
8. Použití podle nároku 1, kde skupina X uvedené funkční skupiny je částí skupiny přivěšené k polymerovému řetězci.
9. Použití podle nároku 1, kde uvedený polymer je vybrán ze skupiny, zahrnující polyolefiny, polyethery, polyestery, polyamidy, polyurethany a biopolymery.
10. Použití podle nároku 9, kde biopolymer je vybrán ze skupiny, zahrnující peptid, protein a nukleovou kyselinu.

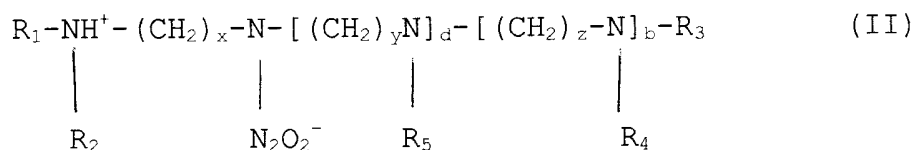
11. Použití podle nároku 1, kde uvedený prostředek pro doručování oxidu dusnatého je vybrán ze skupiny, zahrnující transurethální aplikátor, penilní implant, lékovou pumpu, katetr, samolepící prostředek, liposom, mikročástice, mikrokuličky, perličky, disk, dermální náplast a kondom.

12. Požití činidla uvolňujícího oxid dusnatý pro přípravu léčivého přípravku pro léčení impotence u samce živočicha, kde uvedené činidlo je vybráno ze skupiny, zahrnující produkt společného srážení polymeru vybraného ze skupiny, zahrnující polyolefin, polyether, polyester, polyamid, polyurethan a biopolymer a sloučeniny, obsahující funkční skupinu, uvolňující oxid dusnatý $[N_2O_2]$.

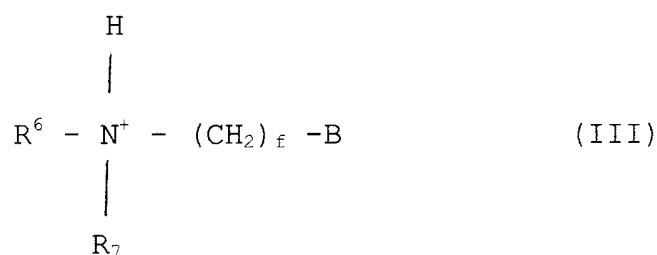
13. Použití podle nároku 12, kde uvedená sloučenina, obsahující oxid dusnatý-uvolňující $[N_2O_2]$ funkční skupinu, je sloučenina vzorce vybraného ze skupiny, zahrnující I, II, III, IV, V, VI, VII a VIII, jak je uvedeno dále

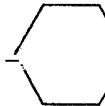
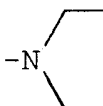


kde J je organická nebo anorganická skupina, M^{+x} je farmaceuticky přijatelný kation, kde x je mocenství kationu, a je 1 nebo 2 a b a c jsou nejmenší celá čísla, která vedou k neutrální sloučenině,

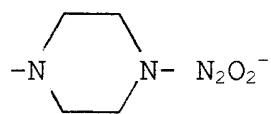


kde b a d jsou stejné nebo rozdílné a jsou nula nebo jedna, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_5 jsou stejné nebo rozdílné a jsou vodík, C_{3-8} -cykloalkyl, přímý nebo rozvětvený alkyl s řetězcem C_{1-12} , benzyl, benzoyl, ftaloyl, acetyl, trifluoracetyl, p-toluyll, terc.butoxykarbonyl nebo 2,2,2-trichlor-terc.butoxykarbonyl, a x, y a z jsou stejné nebo rozdílné a jsou to celá čísla od 2 do 12;

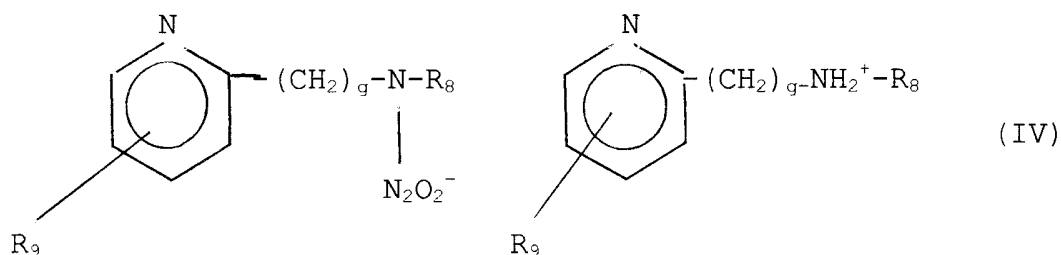


kde B je  nebo ,

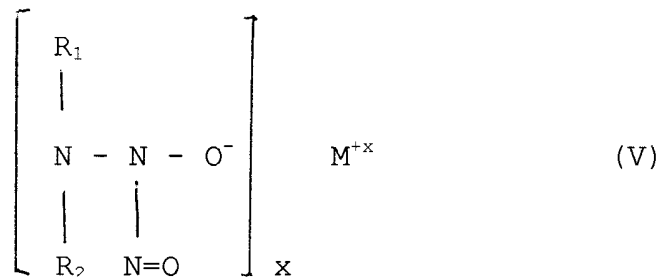
R_6 a R_7 jsou stejné nebo rozdílné a jsou vodík, C_{3-8} cykloalkyl, alkyl s přímým nebo rozvětveným C_{1-12} řetězcem, benzyl, benzoyl, ftaloyl, acetyl, trifluoracetyl, p-toluyll, terc.butoxykarbonyl, nebo 2,2,2-trichlor-terc.butoxykarbonyl, f je celé číslo od 0 do 12 s podmínkou, že když B je substituovaná piperazinová skupina



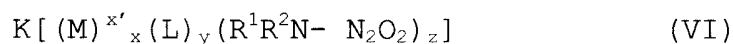
f je celé číslo od 2 do 12;



kde R_8 je vodík, C_{3-8} cykloalkyl, alkyl s přímým nebo rozvětveným C_{1-12} řetězcem, benzyl, benzoyl, ftaloyl, acetyl, trifluoracetyl, p-toluy, terc.butoxykarbonyl nebo 2,2,2-trichlor-terc.butoxykarbonyl, R_9 je vodík nebo alkyl s přímým nebo rozvětveným C_{1-12} řetězcem a g je 2 až 6;



kde R_1 a R_2 jsou nezávisle vybrány ze skupiny, zahrnující alkylovou přímou nebo rozvětvenou C_{1-12} skupinu a benzylovou skupinu, M^{+x} je farmaceuticky přijatelný kation a x je mocenství kationu;



kde M je farmaceuticky přijatelný kov, nebo jestliže x je nejméně dvě, směs dvou různých farmaceuticky přijatelných kovů, L je ligand, lišící se od ($R^1R^2N-N_2O$) a je navázán k alespoň jednomu kovu, R^1 a R^2 jsou každé organické skupiny a jsou stejné nebo rozdílné, x je celé číslo od 1 do 10, x' je formální oxidační stav kovu M a je to celé číslo od 1 do 6, y je celé číslo od 1 do 18 s podmínkou, že když y je alespoň 2, ligandy L jsou stejné nebo rozdílné, z je celé číslo od 1 do 20 a K je farmaceuticky přijatelný protiion pro to, aby sloučenina byla neutrální v nezbytném rozsahu;



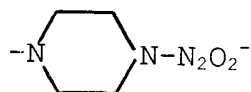
kde R je C_{2-8} nižší alkyl, fenyl, benzyl, nebo C_{3-8} cykloalkyl, jakákoliv z R skupin může být substituována jedním až třemi substituenty, které jsou stejné nebo rozdílné, vybranými ze skupiny, zahrnující halogen, hydroxy, C_{1-8} alkoxy, $-NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-CH(O)$, $-C(O)OH$ a $-NO_2$, X je farmaceuticky přijatelný kation, farmaceuticky přijatelné kovové centrum nebo farmaceuticky přijatelná organická skupina, vybraná ze skupiny, zahrnující C_{1-8} nižší alkyl, $-C(O)CH_3$ a $-C(O)NH_2$ a y je jedna až tři, v souladu s mocenstvím x; a



kde R_1 a R_2 jsou nezávisle vybrány z C_{1-12} alkylu s přímým řetězcem, C_{1-12} alkoxy nebo acyloxy substituovaného alkylu s

přímým řetězcem, C_{2-12} hydroxy nebo halogenem substituovaného přímého alkylového řetězce, C_{3-12} rozvětveného alkylového řetězce, C_{3-12} hydroxy, halogenem, alkoxy nebo acyloxy substituovaného rozvětveného alkylového řetězce, C_{3-12} rozvětveného olefinického řetězce, který je nesubstituován nebo substituován hydroxy, alkoxy, acyloxy, halogenem nebo benzylem, nebo R_1 a R_2 společně s atomem dusíku, ke kterému jsou navázány, tvoří heterocyklickou skupinu, a R_3 je skupina vybraná z C_{1-12} přímých a C_{3-12} rozvětvených alkylových řetězců, které jsou nesubstituovány nebo substituovány hydroxy, halogen, acyloxy nebo alkoxy, C_{2-12} přímý nebo C_{3-12} rozvětvený olefinický řetězec, které jsou nesubstituované nebo substituované halogenovými, alkoxy, acyloxy nebo hydroxyskupinami, C_{1-12} nesubstituovaný nebo substituovaný acyl, sulfonyl a karboxamido; nebo je R_3 skupina vzorce - $(CH_2)_n-ON=N(O)R_1R_2$, kde n je celé číslo 2 až 8 a R_1 a R_2 jsou definovány výše.

14. Použití podle nároku 13, kde uvedenou sloučeninou, obsahující funkční skupinu, uvolňující oxid dusnatý $[N_2O_2]$, je ze sloučeniny vzorce III a B je substituovaná piperazinová skupina



15. Použití podle nároku 13, kde uvedenou sloučeninou, obsahující funkční skupinu, uvolňující oxid dusnatý $[N_2O_2]$, je sloučenina vzorce V a R_1 a R_2 jsou vybrány tak, že R_1 a R_2

spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou navázány, tvoří heterocyklickou skupinu.

16. Použití podle nároku 15, kde heterocyklická skupina je vybrána ze skupiny, zahrnující pyrrolidino, piperidino, piperazino a morfolino.

17. Použití podle nároku 13, kde uvedenou sloučeninou, obsahující funkční skupinu, uvolňující oxid dusnatý $[N_2O_2]$, je sloučenina vzorce VIII a heterocyklická skupina je vybrána ze skupiny, zahrnující pyrrolidino, piperidino, piperazino a morfolino.

18. Použití podle nároku 12, kde skupina X uvedené funkční skupiny je částí polymerového řetězce.

19. Použití podle nároku 12, kde skupina X uvedené funkční skupiny je částí skupiny přivěšené k polymerovému řetězci.

20. Použití podle nároku 12, kde biopolymer je vybrán ze skupiny, zahrnující peptid, protein a nukleovou kyselinu.

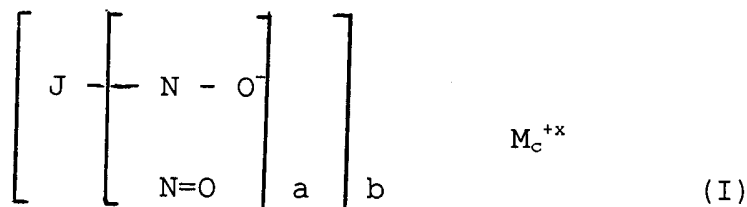
21. Použití podle nároku 20, kde protein je protilátka a nukleová kyselina je oligonukleotid.

22. Použití podle nároku 12, kde uvedený polymer je biodegradabilní.

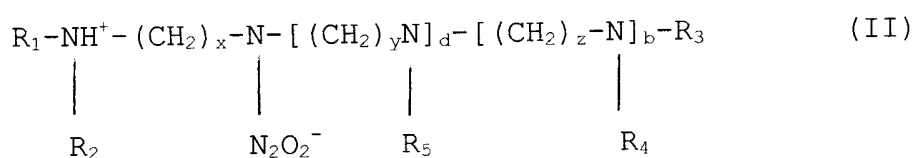
23. Použití podle nároku 1, kde uvedený prostředek pro doručení oxidu dusnatého je vybrán ze skupiny, zahrnující transurethální aplikátor, penilní implant, lékovou pumpu, katetr, samolepící prostředek, liposom, mikročástice, mikrokuličky, perličky, disk, dermální náplast a kondom.

24. Prostředek pro doručování oxidu dusnatého pro léčení impotence u samce živočicha, kde tento prostředek pro doručování oxidu dusnatého, je vybrán ze skupiny, zahrnující transurethální aplikátor, penilní implant, dermální náplast a kondom, uvedený prostředek pro doručování oxidu dusnatého obsahuje sloučeninu nebo polymer, kde každá z uvedených sloučenin a každý z uvedených polymerů obsahuje funkční skupinu, uvolňující oxid dusnatý, obsahující $X-[-N(O)NO]$ nebo $[N(O)NO-]-X$, kde X je skupina navázaná k uvedené $-[-N(O)NO]$ nebo $[N(O)NO-]-$, a kde skupina $-[-N(O)NO]$ nebo $[N(O)NO-]-$ je kovalentně navázána k uvedenému polymeru přes uvedenou skupinu X , uvedený doručovací prostředek je schopen lokálního uvolnění penilní erekcí-vyvolávajícího množství oxidu dusnatého do penisu impotentního zvířecího samce.

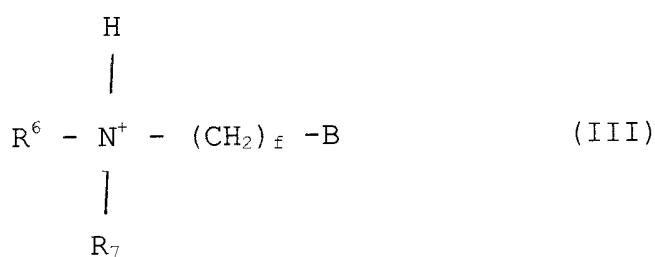
25. Prostředek pro doručování oxidu dusnatého podle nároku 24, kde uvedená oxid dusnatý-uvolňující $[N_2O_2]$ funkční skupina je ze sloučeniny vzorce vybraného ze skupiny, zahrnující I, II, III, IV, V, VI, VII a VIII, jak je uvedeno dále

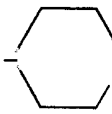
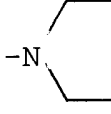


kde J je organická nebo anorganická skupina, M^{+x} je farmaceuticky přijatelný kation, kde x je mocenství kationu, a je 1 nebo 2 a b a c jsou nejmenší celá čísla, která vedou k neutrální sloučenině,

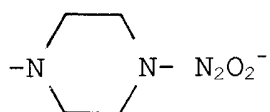


kde b a d jsou stejné nebo rozdílné a jsou nula nebo jedna, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_5 jsou stejné nebo rozdílné a jsou vodík, C_3 - $_8$ -cykloalkyl, přímý nebo rozvětvený alkyl s řetězcem C_{1-12} , benzyl, benzoyl, ftaloyl, acetyl, trifluoracetyl, p-toluyll, terc.butoxykarbonyl nebo 2,2,2-trichlor-terc.butoxykarbonyl, a x, y a z jsou stejné nebo rozdílné a jsou to celá čísla od 2 do 12;

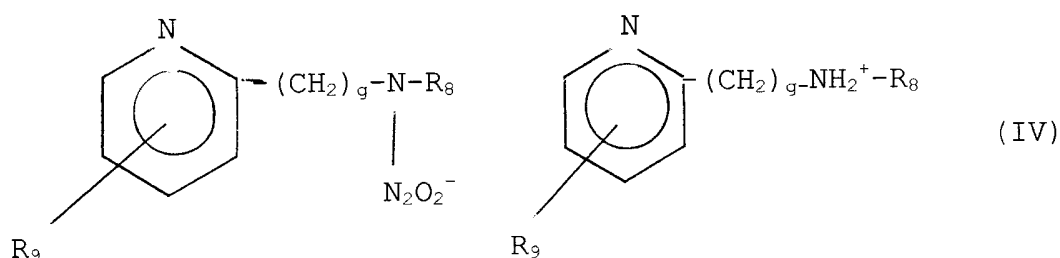


kde B je  $N_2O_2^-$ nebo  $N_2O_2^-$,

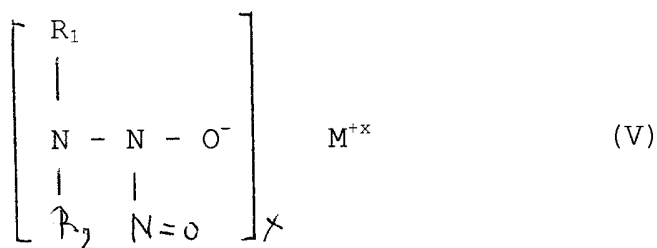
R_6 a R_7 jsou stejné nebo rozdílné a jsou vodík, C_{3-8} cykloalkyl, alkyl s přímým nebo rozvětveným C_{1-12} řetězcem, benzyl, benzoyl, ftaloyl, acetyl, trifluoracetyl, p-toluy, terc.butoxykarbonyl, nebo 2,2,2-trichlor-terc.butoxykarbonyl, f je celé číslo od 0 do 12 s podmínkou, že když B je substituovaná piperazinová skupina



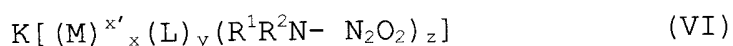
f je celé číslo od 2 do 12;



kde R_8 je vodík, C_{3-8} cykloalkyl, alkyl s přímým nebo rozvětveným C_{1-12} řetězcem, benzyl, benzoyl, ftaloyl, acetyl, trifluoracetyl, p-toluy, terc.butoxykarbonyl nebo 2,2,2-trichlor-terc.butoxykarbonyl, R_9 je vodík nebo alkyl s přímým nebo rozvětveným $C_1\text{--}C_{12}$ řetězcem a g je 2 až 6;



kde R_1 a R_2 jsou nezávisle vybrány ze skupiny, zahrnující alkylovou přímou nebo rozvětvenou C_1-C_{12} skupinu a benzylovou skupinu, M^{+x} je farmaceuticky přijatelný kation a x je mocenství kationu;



kde M je farmaceuticky přijatelný kov, nebo jestliže x je nejméně dvě, směs dvou různých farmaceuticky přijatelných kovů, L je ligand, lišící se od $(R^1R^2N-N_2O)$ a je navázán k alespoň jednomu kovu, R^1 a R^2 jsou každý organické skupiny a jsou stejné nebo rozdílné, x je celé číslo od 1 do 10, x' je formální oxidační stav kovu M a je to celé číslo od 1 do 6, y je celé číslo od 1 do 18 s podmínkou, že když y je alespoň 2, ligandy L jsou stejné nebo rozdílné, z je celé číslo od 1 do 20 a K je farmaceuticky přijatelný protiion pro to, aby sloučenina byla neutrální v nezbytném rozsahu;



kde R je C_{2-8} nižší alkyl, fenyl, benzyl, nebo C_{3-8} cykloalkyl, jakákoliv z R skupin může být substituována jedním až třemi substituenty, které jsou stejné nebo rozdílné, vybranými ze skupiny, zahrnující halogen, hydroxy, C_{1-8} alkoxy, $-NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-CH(O)$, $-C(O)OH$ a $-NO_2$, X je farmaceuticky přijatelný

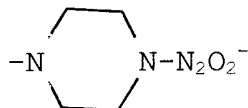
kation, farmaceuticky přijatelné kovové centrum nebo farmaceuticky přijatelná organická skupina, vybraná ze skupiny, zahrnující C_{1-8} nižší alkyl, $-C(O)CH_3$ a $-C(O)NH_2$ a y je jedna až tři, v souladu s mocenstvím x ; a



kde R_1 a R_2 jsou nezávisle vybrány z C_{1-12} alkylu s přímým řetězcem, C_{1-12} alkoxy nebo acyloxy substituovaného alkylu s přímým řetězcem, C_{2-12} hydroxy nebo halogenem substituovaného přímého alkylového řetězce, C_{3-12} rozvětveného alkylového řetězce, C_{3-12} hydroxy, halogenem, alkoxy nebo acyloxy substituovaného rozvětveného alkylového řetězce, C_{3-12} rozvětveného olefinického řetězce, který je nesubstituován nebo substituován hydroxy, alkoxy, acyloxy, halogenem nebo benzylem, nebo R_1 a R_2 společně s atomem dusíku, ke kterému jsou navázány, tvoří heterocyklickou skupinu, a R_3 je skupina vybraná z C_{1-12} přímého a C_{3-12} rozvětveného alkylového řetězce, které jsou nesubstituovány nebo substituovány hydroxy, halogen, acyloxy nebo alkoxy, C_{2-12} přímý nebo C_{3-12} rozvětvený olefinický řetězec, které jsou nesubstituované nebo substituované halogenovými, alkoxy, acyloxy nebo hydroxyskupinami, C_{1-12} nesubstituovaný nebo substituovaný acyl, sulfonyl a karboxamido; nebo je R_3 skupina vzorce $-(CH_2)_n-ON=N(O)R_1R_2$, kde n je celé číslo 2 až 8 a R_1 a R_2 jsou definovány výše.

26. Prostředek pro doručování oxidu dusnatého podle nároku 25, kde uvedená funkční skupina, uvolňující oxid dusnatý

$[N_2O_2]$ je ze sloučeniny vzorce III a B je substituovaná piperazinová skupina



27. Prostředek pro doručování oxidu dusnatého podle nároku 25, kde uvedená funkční skupina, uvolňující oxid dusnatý $[N_2O_2]$, je ze sloučeniny vzorce V a R_1 a R_2 jsou vybrány tak, že R_1 a R_2 spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou navázány, tvoří heterocyklickou skupinu.

28. Prostředek pro doručování oxidu dusnatého podle nároku 27, kde heterocyklická skupina je vybrána ze skupiny, zahrnující pyrrolidino, piperidino, piperazino a morfolino.

29. Prostředek pro doručování oxidu dusnatého podle nároku 25, kde uvedená funkční skupina, uvolňující oxid dusnatý $[N_2O_2]$, je ze sloučeniny vzorce VIII a heterocyklická skupina je vybrána ze skupiny, zahrnující pyrrolidino, piperidino, piperazino a morfolino.

30. Prostředek pro doručování oxidu dusnatého podle nároku 24, kde skupina X uvedené funkční skupiny je částí polymerového řetězce.

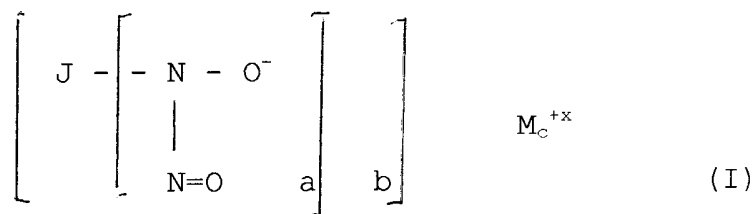
31. Prostředek pro doručování oxidu dusnatého podle nároku 24, kde skupina X uvedené funkční skupiny je částí skupiny přivěšené k polymerovému řetězci.

32. Prostředek pro doručování oxidu dusnatého podle nároku 32, kde uvedený polymer se vybrán ze skupiny, zahrnující polyolefiny, polyethery, polyestery, polyamidy, polyurethany a biopolymery.

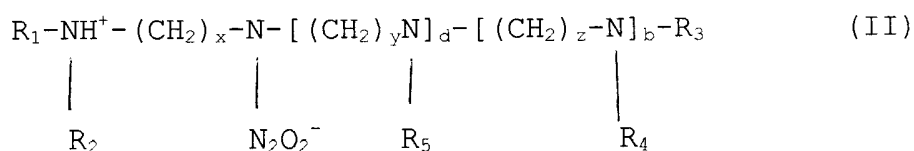
33. Prostředek pro doručování oxidu dusnatého podle nároku 24, kde biopolymer je vybrán ze skupiny, zahrnující peptid, protein a nukleovou kyselinu.

34. Prostředek pro doručování oxidu dusnatého pro léčení impotence u samce živočicha, kde uvedený prostředek pro doručování oxidu dusnatého je vybrán ze skupiny, zahrnující transurethální aplikátor, penilní implant, dermální náplast a kondom, kde uvedený prostředek pro doručování oxidu dusnatého obsahuje produkt společného srážení polymeru, vybraného ze skupiny, zahrnující polyolefin, polyether, polyester, polyamid, polyurethan a biopolymer a sloučeniny, obsahující funkční skupinu, uvolňující oxid dusnatý $[N_2O_2]$.

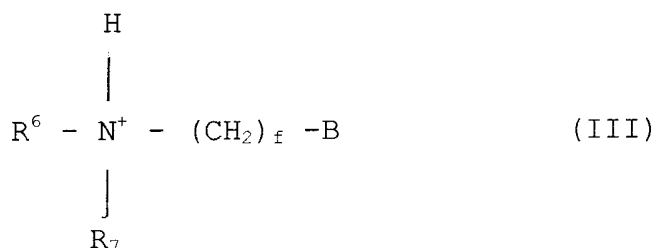
35. Prostředek pro doručování oxidu dusnatého podle nároku 34, kde uvedená oxid dusnatý-uvolňující $[N_2O_2]$ funkční skupina je ze sloučeniny vzorce vybraného ze skupiny, zahrnující I, II, III, IV, V, VI, VII a VIII, jak je uvedeno dále

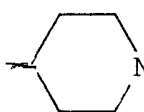
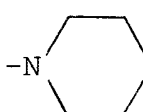


kde J je organická nebo anorganická skupina, M^{+x} je farmaceuticky přijatelný kation, kde x je mocenství kationu, a je 1 nebo 2 a b a c jsou nejmenší celá čísla, která vedou k neutrální sloučenině,

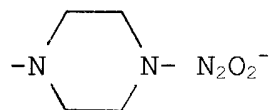


kde b a d jsou stejné nebo rozdílné a jsou nula nebo jedna, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_5 jsou stejné nebo rozdílné a jsou vodík, C_3 - C_8 -cykloalkyl, přímý nebo rozvětvený alkyl s řetězcem C_{1-12} , benzyl, benzoyl, ftaloyl, acetyl, trifluoracetyl, p-toluy, terc.butoxykarbonyl nebo 2,2,2-trichlor-terc.butoxykarbonyl, a x, y a z jsou stejné nebo rozdílné a jsou to celá čísla od 2 do 12;

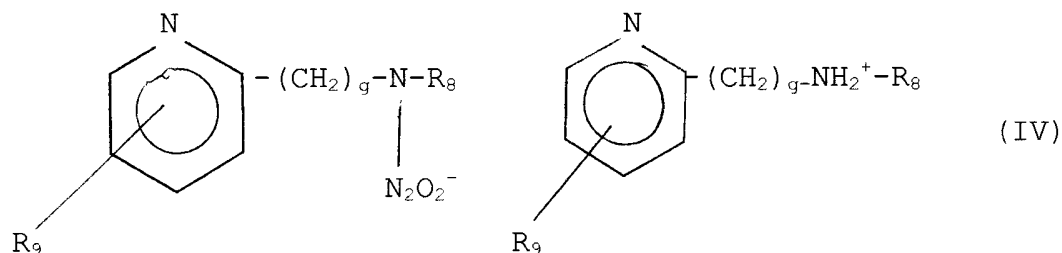


kde B je  N- N₂O₂⁻ nebo  N- N₂O₂⁻,

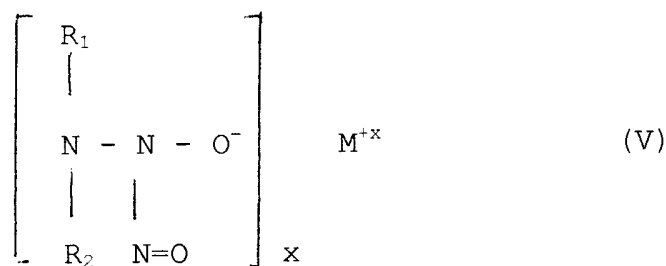
R₆ a R₇ jsou stejné nebo rozdílné a jsou vodík, C₃₋₈ cykloalkyl, alkyl s přímým nebo rozvětveným C₁₋₁₂ řetězcem, benzyl, benzoyl, ftaloyl, acetyl, trifluoracetyl, p-toluy, terc.butoxykarbonyl, nebo 2,2,2-trichlor-terc.butoxykarbonyl, f je celé číslo od 0 do 12 s podmínkou, že když B je substituovaná piperazinová skupina



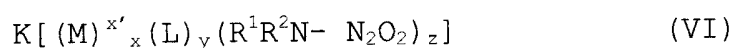
je f celé číslo od 2 do 12;



kde R₈ je vodík, C₃₋₈cykloalkyl, alkyl s přímým nebo rozvětveným C₁₋₁₂ řetězcem, benzyl, benzoyl, ftaloyl, acetyl, trifluoracetyl, p-toluy, terc.butoxykarbonyl nebo 2,2,2-trichlor-terc.butoxykarbonyl, R₉ je vodík nebo alkyl s přímým nebo rozvětveným C₁-C₁₂ řetězcem a g je 2 až 6;



kde R_1 a R_2 jsou nezávisle vybrány ze skupiny, zahrnující alkylovou přímou nebo rozvětvenou C_1 - C_{12} skupinu a benzylovou skupinu, M^{+x} je farmaceuticky přijatelný kation a x je mocenství kationu;



kde M je farmaceuticky přijatelný kov, nebo jestliže x je nejméně dvě, směs dvou různých farmaceuticky přijatelných kovů, L je ligand, lišící se od $(R^1R^2N-N_2O)$ a je navázán k alespoň jednomu kovu, R^1 a R^2 jsou každý organické skupiny a jsou stejné nebo rozdílné, x je celé číslo od 1 do 10, x' je formální oxidační stav kovu M a je to celé číslo od 1 do 6, y je celé číslo od 1 do 18, s podmínkou, že když y je alespoň 2, ligandy L jsou stejné nebo rozdílné, z je celé číslo od 1 do 20 a K je farmaceuticky přijatelný protiion pro to, aby sloučenina byla neutrální v nezbytném rozsahu;



kde R je C_{2-8} nižší alkyl, fenyl, benzyl, nebo C_{3-8} cykloalkyl, jakákoliv z R skupin může být substituována jedním až třemi

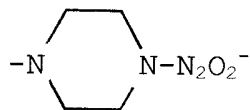
substituenty, které jsou stejné nebo rozdílné, vybranými ze skupiny, zahrnující halogen, hydroxy, C_{1-8} alkoxy, $-NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-CH(O)$, $-C(O)OH$ a $-NO_2$, X je farmaceuticky přijatelný kation, farmaceuticky přijatelné kovové centrum nebo farmaceuticky přijatelná organická skupina, vybraná ze skupiny, zahrnující C_{1-8} nižší alkyl, $-C(O)CH_3$ a $-C(O)NH_2$ a y je jedna až tři, v souladu s mocenstvím x; a



kde R_1 a R_2 jsou nezávisle vybrány z C_{1-12} alkyly s přímým řetězcem, C_{1-12} alkoxy nebo acyloxy substituovaného alkyly s přímým řetězcem, C_{2-12} hydroxy nebo halogenem substituovaného přímého alkylového řetězce, C_{3-12} rozvětveného alkylového řetězce, C_{3-12} hydroxy, halogenem, alkoxy nebo acyloxy substituovaného rozvětveného alkylového řetězce, C_{3-12} rozvětveného olefinického řetězce, který je nesubstituován nebo substituován hydroxy, alkoxy, acyloxy, halogenem nebo benzylem, nebo R_1 a R_2 společně s atomem dusíku, ke kterému jsou navázány, tvoří heterocyklickou skupinu, a R_3 je skupina vybraná z C_{1-12} přímých a C_{3-12} rozvětvených alkylových řetězců, které jsou nesubstituovány nebo substituovány hydroxy, halogen, acyloxy nebo alkoxy, C_{2-12} přímý nebo C_{3-12} rozvětvený olefinický řetězec, které jsou nesubstituované nebo substituované halogenovými, alkoxy, acyloxy nebo hydroxyskupinami, C_{1-12} nesubstituovaný nebo substituovaný acyl, sulfonyl a karboxamido; nebo je R_3 skupina vzorce -

$(\text{CH}_2)_n\text{-ON}=\text{N}(\text{O})\text{R}_1\text{R}_2$, kde n je celé číslo 2 až 8 a R_1 a R_2 jsou definovány výše.

36. Prostředek pro doručování oxidu dusnatého podle nároku 35, kde uvedená funkční skupina, uvolňující oxid dusnatý $[\text{N}_2\text{O}_2]$, je ze sloučeniny vzorce III a B je substituovaná piperazinová skupina



37. Prostředek pro doručování oxidu dusnatého podle nároku 35, kde uvedená funkční skupina, uvolňující oxid dusnatý $[\text{N}_2\text{O}_2]$, je ze sloučeniny vzorce V a R_1 a R_2 jsou vybrány tak, že R_1 a R_2 spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou navázány, tvoří heterocyklickou skupinu.

38. Prostředek pro doručování oxidu dusnatého podle nároku 37, kde heterocyklická skupina je vybrána ze skupiny, zahrnující pyrrolidino, piperidino, piperazino a morfolino.

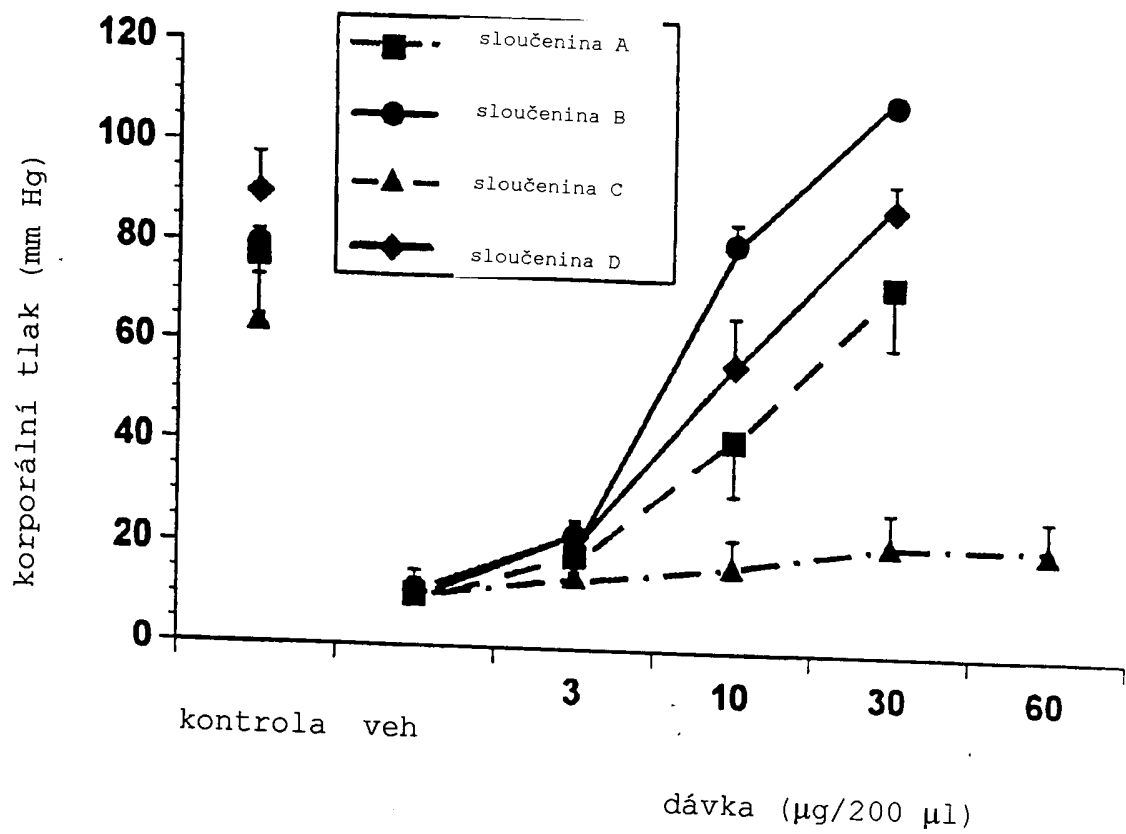
39. Prostředek pro doručování oxidu dusnatého podle nároku 35, kde uvedená funkční skupina, uvolňující oxid dusnatý $[\text{N}_2\text{O}_2]$, je ze sloučeniny vzorce VIII a heterocyklická skupina je vybrána ze skupiny, zahrnující pyrrolidino, piperidino, piperazino a morfolino.

40. Prostředek pro doručování oxidu dusnatého podle nároku 34, kde biopolymer je vybrán ze skupiny, zahrnující peptid, protein a nukleovou kyselinu.

03.12.97

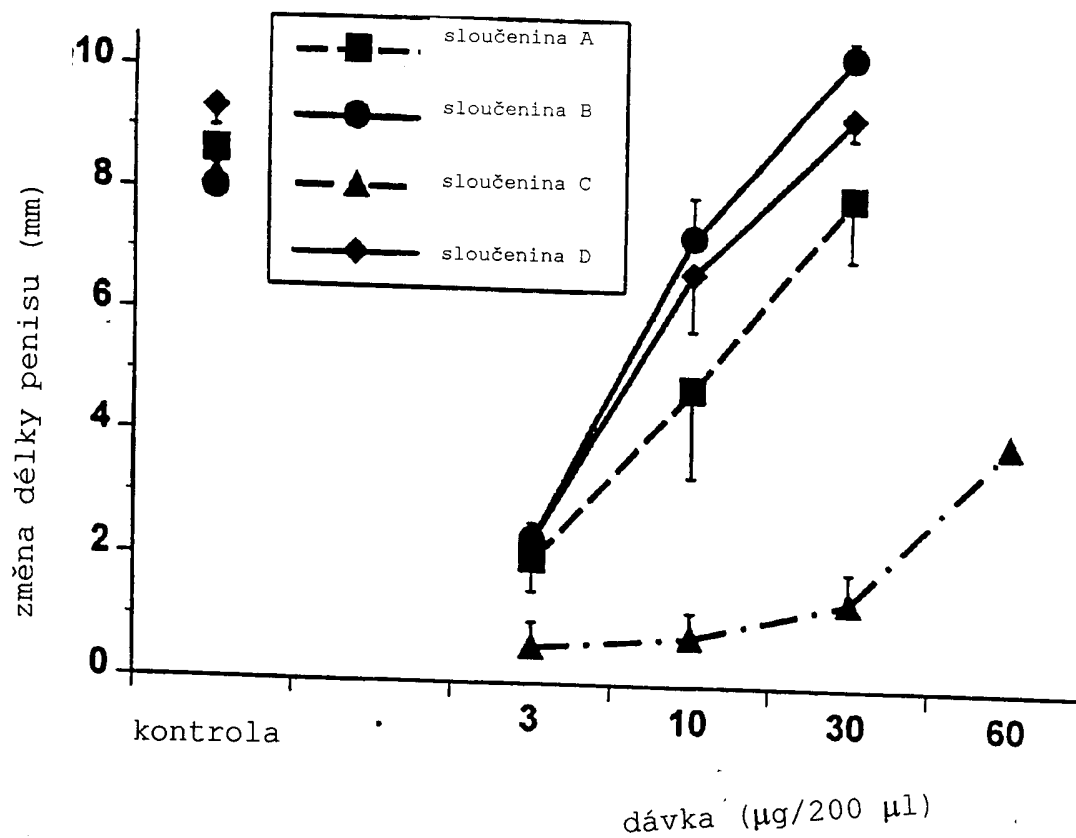
Obr. 1

2/3



Obr. 2

3/3



Obr. 3