

В современной медицинской практике все более широко используются различные протезы, которые крепятся к костям. Ежегодно тысячи бедренных, коленных и других суставов, поврежденных травмами, остеоартритом, остеопорозом и т.п., заменяются протезами. Кроме того, проводятся тысячи процедур, в которых применяется протезирование зубов. Для того, чтобы протезирование (шло успешным и принесло пользу пациенту, все эти протезы должны обладать одним общим свойством: они должны закрепляться на костях, и для правильной работы протезы должны оставаться прочно прикрепленными к костям.

За последние десять лет достигнуты большие успехи при использовании протезов для замены пораженных суставов, таких как коленный или бедренный сустав. В настоящее время эта операция становится обычной процедурой, принося пользу тысячам людей, которые получают возможность вернуться к нормальной жизни, экономическая значимость указанной терапии весьма велика, поскольку она сокращает необходимость в длительной патронажной опеке и позволяет многим людям возвратиться к продуктивной жизни. Большая доля успеха указанной терапии связана с разработкой более совершенных хирургических методов и особенно благодаря улучшению качества материалов, биосовместимых с костями, к которым они прикреплены. В первый период уровень успешных операций имплантации указанных протезов очень высок. У большинства пациентов новый протез надежно крепится к кости и окружающей ее костной ткани. Считалось, что это закрепление будет достаточным на протяжении всей жизни индивидуума, однако после введения указанной терапии стало очевидным, что во многих случаях связь кость-протез имеет ограниченный срок и через определенный промежуток времени ослабляется и в конце концов рвется. Лишь только сейчас эта проблема стала приобретать большое значение, поскольку ожидаемое время существования связи кость-протез у многих индивидуумов, видимо, составляет приблизительно 10 - 20 лет. Поэтому следует ожидать, что в ближайшие годы медицинский персонал столкнется с большим количеством пациентов, у которых начинают разрушаться костные протезы, т.е. протезы отделяются от их костной основы. Еще одной тенденцией, которая несомненно приведет к обострению этой проблемы, является использование протезов для маленьких пациентов. Тенденция к увеличению количества малолетних пациентов, которым проводят операции протезирования, в большой степени является следствием очень высокой степени реабилитации при использовании этой методики и изменением стиля жизни, например, увеличением спортивных травм. Следует ожидать, что к тому времени, когда возраст пациента достигает тридцати пяти лет, ему за это время может потребоваться провести от двух до четырех операций по замене протеза коленного сустава.

Поскольку количество случаев разрушения протезов неизбежно будет расти, перед хирургами-ортопедами встает весьма сложная задача. Если протез разрушается, то это не просто означает, что протез полностью отделился от своей костяной основы. Весьма вероятно, что относительно

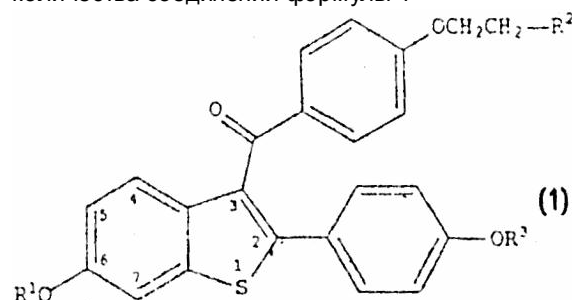
небольшая часть протеза потеряла свою целостность, вызывая боль, и в конце концов приводит к перелому. Часто подобный перелом разрушает часть окружающей кости, которая не принимала участие в первичном процессе отделения протеза от кости. Хирург-ортопед должен извлечь старый протез и заменить его новым таким образом, чтобы новый протез был надежно прикреплен к окружающей кости. Именно здесь возникают наиболее серьезные проблемы. При удалении старого устройства неизбежно повреждается или должна быть удалена вместе с устройством и часть окружающей ткани, а это означает, что для закрепления нового протеза остается меньше незатронутой части окружающей кости, качество которой было бы хорошим. Если существует вероятность того, что данный протез может быть заменен более одного раза, то для подобного закрепления может остаться меньше кости. Эта ситуация может возникнуть уже при первой замене.

Причина разрушения связи кость-протез с течением времени не вполне понятна. В литературе приводится несколько теорий того, как это разрушение возникает. Согласно одной из них, микроперемещение протеза относительно костной основы вызывает локальное воспаление, которое приводит к резорбции и разрушению. Согласно другой теории, протез инициирует процесс быстрого изменения костной ткани в ближайшем окружении протеза, при этом ускоряется как образование, так и резорбция костной ткани, однако резорбция усиливается несколько заметнее, так что в итоге с течением времени указанный процесс приводит к резорбции костной ткани. В настоящее время не существует способа полностью предотвратить указанное разрушение протеза, и ситуация становится все более критической.

Как указано ранее, другой областью применения протеза, который прикрепляется к кости, является стоматология. В настоящее время тысячи людей имеют зубные имплантаты в челюсти для закрепления одного зуба к стальным зубам. Возникают те же самые осложнения, что и при замене суставов. Долговременные результаты этой имплантации часто аналогичны.

Очевидно, что важное и все более возрастающее значение имеют средства, которые увеличивают полезную жизнь костного протеза.

Настоящее изобретение относится к способам предотвращения деградации костного протеза, которые заключаются в назначении нуждающемуся человеку эффективного количества соединения формулы 1



где R¹ и R³ независимо обозначают атом водорода, CH₃, -CO-(C₁-C₆)алкил или -CO-Ar, где Ar обозначает необязательно замещенный фенил; R² выбирают из группы, включающей пирролидино, гексаметиленимино и пиперидино; и

его фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

Настоящее изобретение относится к установлению того, что выбранная группа 2-фенил-3-арилбензотиофенов (бензотиофенов), имеющих формулу 1, полезна для предотвращения деградации костного протеза.

Терапевтические и профилактические мероприятия по настоящему изобретению осуществляют, назначая человеку, нуждающемуся в подобном лечении, дозы соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, которая эффективно предотвращает деградацию костного протеза.

Термин "предотвращает" имеет общепринятое значение, которое включает препятствие, предотвращение, сдерживание, замедление, остановку или обращение развития или тяжести симптомов болезни. Таким образом, в зависимости от необходимости настоящее изобретение включает назначение препарата как в терапевтических, так и в профилактических целях.

Термин "деградация костного протеза" обозначает ослабление связи кость-протез, предотвращение деградации приводит к увеличению полезного времени жизни протеза.

Предпочтительным соединением по настоящему изобретению является ралоксифен, который представляет собой гидрохлорид соединения формулы 1, в котором  $R^1$  и  $R^3$  обозначают атом водорода, а  $R^2$  обозначает 1-пиперидинил.

Обычно, по меньшей мере одно соединение формулы 1 смешивают в виде композиции с обычными наполнителями, разбавителями или носителями, спрессовывают в виде таблетки или готовят в виде эликсиров или растворов, пригодных для обычного перорального назначения, или же назначают внутримышечно или внутривенно. Соединения могут назначаться чресочно или же они могут приготавливаться в виде дозированной формы продолжительного действия и т.п.

Соединения, полезные в способе по настоящему изобретению, могут быть получены в соответствии с известными методиками, подробно изложенными, например, в патентах США с номерами 4133814, 4418068 и 4380635, которые все упоминаются в данном описании. В общем случае, синтез начинают, взяв в качестве исходного соединения бензо[*b*]тиофен, содержащий 6-гидроксильную группу и 2-(4-гидроксифенильную) группу. В исходное соединение вводят защитную группу, проводят ацилирование, защитную группу удаляют и получают соединения формулы 1. Примеры получения подобных соединений приводятся в вышеуказанных патентах США. Термин "необязательно замещенный фенил" включает фенил и фенил, замещенный одним или двумя ( $C_1$ - $C_6$ )алкильными группами, ( $C_1$ - $C_4$ )алкокси-группами, гидроксильными группами, нитро-группами, атомами хлора, атомами фтора или три(хлор или фтор)метильными группами.

Соединения, полезные в способах по настоящему изобретению, образуют фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли и соли с основаниями для широкого круга органических и неорганических кислот и оснований и включают физиологически

приемлемые соли, которые часто используют в фармацевтической химии. Эти соли также составляют часть настоящего изобретения. Типичные неорганические кислоты, которые применяют для получения указанных солей, включают соляную, бромистоводородную, иодистоводородную, азотную, серную, фосфорную, гипофосфорную кислоту и т.д. Могут также использоваться соли, полученные из органических кислот, таких как алифатические моно- и бикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксиполкарбоновые кислоты и гидроксиполкарбонидионовые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфокислоты. Подобные фармацевтически приемлемые соли, таким образом, включают ацетат, фенилацетат, трифторацетат, акрилат, соль аскорбиновой кислоты, бензоат, хлорбензоат, динитробензоат, гидроксибензоат, метоксибензоат, метилбензоат, о-ацетоксибензоат, нафталин-2-бензоат, бромид, изобутират, фенилбутират, бета-гидроксибутират, соль бутин-1,4-дионовой кислоты, соль гексин-1,4-дионовой кислоты, соль каприновой кислоты, соль каприловой кислоты, хлорид, соль коричной кислоты, цитрат, формиат, фумарат, соль гликолевой кислоты, соль гептановой кислоты, соль гиппуровой кислоты, лактат, соль молочной кислоты, соль малеиновой кислоты, соль гидроксималеиновой кислоты, соль малоновой кислоты, соль миндальной кислоты, мезитилат, соль никотиновой кислоты, соль изоникотиновой кислоты, нитрат, оксалат, фталат, терефталат, фосфат, моногидрофосфат, дигидрофосфат, метафосфат, пирофосфат, пропионат, пропионат, фенилпропионат, соль салициловой кислоты, соль себаценовой кислоты, соль янтарной кислоты, соль пробковой кислоты, сульфат, бисульфат, пиросульфат, сульфит, бисульфит, сульфонат, бензолсульфонат, пара-бромфенилсульфонат, хлорбензолсульфонат, этансульфонат, 2-гидроксиэтансульфонат, метансульфонат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, пара-толуолсульфонат, ксилонсульфонат, соль винной кислоты и т.п. Предпочтительной солью является хлорид.

Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли обычно получают по реакции соединения формулы 1 с эквивалентным или избыточным количеством кислоты. Реагенты обычно смешивают в подходящем для каждого реагента растворителе, таком как диэтиловый эфир или бензол. Соль обычно высаживается из раствора в течение от одного часа до десяти часов и может быть выделена фильтрованием или же растворитель может быть отогнан обычным способом.

Основания, которые обычно используют для получения солей, включают гидроксид аммония и гидроксиды и карбонаты щелочных и щелочноземельных металлов, а также алифатические первичные, вторичные и третичные амины, алифатические диамины. Основаниями, наиболее полезными для получения аддитивных солей, являются гидроксид аммония, карбонат калия, метиламин, диэтиламин, этилендиамин и циклогексиламин.

Фармацевтически приемлемые соли обычно обладают лучшей растворимостью, по сравнению

с соединением, из которого они получены, и, таким образом, часто более пригодны для получения составов, имеющих форму жидкости или эмульсии.

Фармацевтические композиции могут быть приготовлены по методикам, известным из области техники. Например, соединения могут быть приготовлены в виде композиции, содержащей обычные наполнители, разбавители или носители и сформированы в виде таблеток, капсул, суспензий, порошков и т.п. Примерами наполнителей, разбавителей и носителей, которые пригодны для получения указанных композиций, являются следующие: наполнители и разбавители, такие как крахмал, сахара, маннит и производные кремневой кислоты; связующие, такие как карбоксиметилцеллюлоза и другие производные целлюлозы, альгинаты, желатин и поливинилпирролидон; увлажняющие средства, такие как глицерин; разрыхляющие средства, такие как карбонат кальция и бикарбонат натрия; средства, замедляющие растворение, такие как парафин; ускорители всасывания, такие как четвертичные аммониевые соединения; поверхностно-активные вещества, такие как цетиловый спирт, моностеарат глицерина; адсорбционные носители, такие как каолин и бентонит; и смазывающие средства, такие как тальк, стеарат кальция или магния и твердые полиэтиленгликоли.

Содержащую соединения композицию можно также приготовить в виде эликсиров или растворов, удобных для перорального назначения, или в виде растворов, пригодных для парентерального назначения, например, внутримышечно, подкожно или внутривенно. Кроме того, соединения хороши для приготовления дозировочных форм длительного действия и т.п. Композиции могут быть составлены таким образом, чтобы они выделяли активный ингредиент предпочтительно лишь в определенной части желудочно-кишечного тракта и по возможности в течение определенного периода времени. Могут готовиться покрытия, конверты и защитные матрицы, например, из полимерных соединений или восков.

Конкретная доза соединения формулы 1 по настоящему изобретению, необходимая для предотвращения деградации костного протеза или подавления его симптомов, зависит от тяжести состояния, пути назначения и других родственных факторов и определяется лечащим врачом. В общем случае установленная эффективная доза составляет приблизительно от 0,1 и приблизительно до 1000 мг/день, более типично приблизительно от 50 и приблизительно до 200 кг/день. Указанные дозы назначаются нуждающемуся в подобном лечении пациенту от одного до трех раз в день, а в случае необходимости, и чаще, в течение времени, необходимого для эффективного предотвращения деградации протеза.

Предпочтительнее назначать соединение формулы 1 в форме кислотно-аддитивной соли, что является обычной практикой применения фармацевтических препаратов, имеющих основные группы, такие как пиперидиновое кольцо. Для указанных целей доступны следующие оральные дозировочные формы.

Композиция 1: Желатиновые капсулы (в композициях термин "Активный ингредиент"

обозначает соединение формулы 1).

Твердые желатиновые капсулы готовят следующим образом:

Ингредиент
Активный ингредиент Крахмал фармакопейной чистоты Крахмал в виде подвижного порошка Силиконовая жидкость с вязкостью 350 сСт

Ингредиенты смешивают, просеивают через сито 45 меш и помещают в твердые желатиновые капсулы.

Примеры приготовленных конкретных композиций в виде капсул, содержащих ралоксифен, приводятся ниже:

#### Композиция 2: Капсула с ралоксифеном

Ингредиент
Ралоксифен Крахмал фармакопейной чистоты Крахмал в виде подвижного порошка Силиконовая жидкость с вязкостью 350 сСт

#### Композиция 3: Капсула с ралоксифеном

Ингредиент
Ралоксифен Крахмал фармакопейной чистоты Крахмал в виде подвижного порошка Силиконовая жидкость с вязкостью 350 сСт

#### Композиция 4: Капсула с ралоксифеном

Ингредиент
Ралоксифен Крахмал фармакопейной чистоты Крахмал в виде подвижного порошка Силиконовая жидкость с вязкостью 350 сСт

#### Композиция 5: Капсула с ралоксифеном

Ингредиент
Ралоксифен Крахмал фармакопейной чистоты Крахмал в виде подвижного порошка Силиконовая жидкость с вязкостью 350 сСт

В вышеприведенные конкретные примеры могут быть в разумных пределах внесены соответствующие изменения.

Композиции для таблеток готовят, используя

приведенные ниже ингредиенты:

#### Композиция 6: Капсула

Ингредиент
<b>Активный ингредиент</b> <b>Микрокристаллическая целлюлоза</b> <b>Плавленый диоксид кремния</b> <b>Стеариновая кислота</b>

Компоненты смешивают и спрессовывают, получая таблетки. В качестве альтернативы таблетки, содержащие по 0,1 - 1000мг активного ингредиента, готовят следующим образом:

#### Композиция 7:

Ингредиент	
<b>Активный ингредиент</b> <b>Крахмал</b> <b>Микрокристаллическая целлюлоза</b> <b>Поливинилпирролидон</b> <b>(в виде 10%-го водного раствора)</b> <b>Натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы</b> <b>Стеарат магния</b> <b>Тальк</b>	<b>4</b> <b>4,5</b> <b>0,5</b> <b>1</b>

Активный ингредиент, крахмал и целлюлозу просеивают через сито 45меш и тщательно смешивают. К полученному порошку добавляют раствор поливинилпирролидона и пропускают через сито 14меш. Полученные гранулы сушат при температуре 50 - 60°C и просеивают через сито 18меш. Натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, стеарат магния и тальк предварительно просеивают через сито 60меш. Добавляют их к полученным ранее гранулам, смешивают и спрессовывают в машине для приготовления таблеток.

Суспензии, каждая из которых содержит 0,1 - 1000мг активного ингредиента, готовят следующим образом:

#### Композиция 8: Суспензии

Ингредиент	Количество (мг на капсулу)
<b>Активный ингредиент</b> <b>Натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы</b> <b>Очищенная патока</b> <b>Раствор бензойной кислоты</b> <b>Отдушка</b> <b>Краситель</b> <b>Очищенная вода до</b>	<b>0,1-1000 мг</b> <b>50 мг</b> <b>1,25 мг</b> <b>0,10 мл</b> <b>q.v.</b> <b>q.v.</b> <b>5 мл</b>

Активный ингредиент просеивают через сито 45меш и смешивают с натриевой солью карбоксиметилцеллюлозы и патокой с образованием однородной пасты. Раствор

бензойной кислоты, отдушку и краситель разбавляют некоторым количеством воды и при перемешивании добавляют к ранее полученной пасте. Добавляют необходимое количество воды для требуемого объема.

Тест. Для проведения клинических испытаний отбирают от пяти до пятидесяти женщин. Все женщины находятся в состоянии менопаузы, т.е. менструации у них прекратилась за 6 - 12 месяцев до начала проведения исследований, и им были проведены операции по замене протеза коленного или бедренного сустава. Исследования включают контрольную группу с плацебо, т.е. женщин разделяют на две группы, одна из которых получает соединение формулы 1 в качестве активного ингредиента, а другая группа получает плацебо. Женщины испытываемой группы получают перорально по 50 - 200мг лекарства в день. Указанную терапию продолжают в течение 3 - 15 лет. Проводится тщательная регистрация состояния костных протезов в обеих группах и по окончании исследований эти результаты сравнивают. Сравнивают также результаты для членов в каждой группе.

Полезность соединений формулы 1 подтверждается тем позитивным воздействием, которое они оказывают в процессе проведения вышеуказанного теста.