

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580004971.2

[51] Int. Cl.

A61K 31/085 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 5 月 30 日

[11] 公开号 CN 1972680A

[22] 申请日 2005.1.19

[21] 申请号 200580004971.2

[30] 优先权

[32] 2004.2.23 [33] US [31] 10/783,092

[86] 国际申请 PCT/FI2005/000034 2005.1.19

[87] 国际公布 WO2005/079776 英 2005.9.1

[85] 进入国家阶段日期 2006.8.15

[71] 申请人 霍尔莫斯医疗有限公司

地址 芬兰图尔库

[72] 发明人 T·布洛姆 L·坎加斯

R·拉明陶斯塔

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 马崇德 黄可峻

权利要求书 3 页 说明书 10 页 附图 5 页

[54] 发明名称

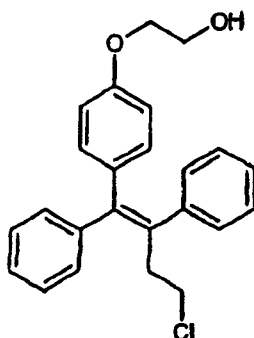
治疗或者预防高骨转换个体中骨质疏松症的方法

[57] 摘要

本发明涉及一种在患有增加骨转换的个体中治疗或者预防骨质疏松症的方法，所述方法包括给药所述个体有效量的三苯基烯烃或者三苯基烷烃结构的选择性雌激素受体调节剂(SERM)，特别是欧司哌米芬。

1. 一种在患有增加骨转换的个体中治疗或者预防骨质疏松症的方法，所述方法包括给药所述个体有效量的治疗活性化合物，该化合物为三苯基烯烃或者三苯基烷烃结构的选择性雌激素受体调节剂。

2. 根据权利要求1的方法，其中所述治疗活性化合物为式(I)化合物或者其几何异构体、立体异构体、药学上可接受的盐、酯或者其代谢产物



(I)

3. 根据权利要求2的方法，其中化合物(I)为欧司哌米芬。

4. 根据权利要求1的方法，其中所述个体为绝经后女性。

5. 根据权利要求1的方法，其中所述增加的骨转换为骨吸收和骨形成高于这些标记物的正常值至少5%，优选至少10%。

6. 根据权利要求1的方法，其中所述个体具有：

a) 使用在尿中测定的 I 型骨胶原的氨基末端端肽 (U-NTX) 作为标记物时，骨吸收至少为 65 nmol/mmol 肌酸，和/或使用在尿中测定的 I 型骨胶原羧基末端端肽 (U-CTX) 作为标记物时，骨吸收至少为 680 μg /mmol 肌酸，和

b) 使用在血清中测定的 I 型前胶原羧基末端前肽 (S-PICP) 作为标记物时，骨形成至少为 170 μg /l，和/或使用在血清中测定的 I 型前胶原氨基末端前肽 (S-PINP) 作为标记物时，骨形成至少为 84 μg /l。

7. 根据权利要求6的方法，其中测定为 UNTX 的骨吸收至少为 70 nmol/mmol 肌酸，和测定为 SPICP 的骨形成至少为 180 μg /l。

8. 根据权利要求7的方法，其中测定为 U-NTX 的骨吸收至少

为 80 nmol/mmol 肌酸。

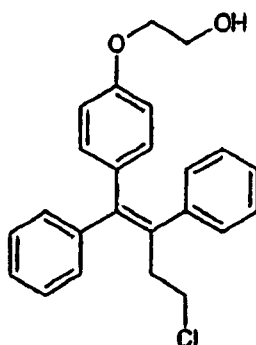
9. 根据权利要求 5 的方法, 其中所述骨吸收利用从血清中测定的 Crosslaps 作为标记物进行测定。

10. 根据权利要求 5 的方法, 其中所述骨吸收利用从血清中测定的 TRAP5b 作为标记物进行测定。

11. 根据权利要求 5 的方法, 其中所述骨吸收利用都从血清中测定的 Crosslaps 和 TRAP5b 的组合作为标记物进行测定。

12. 治疗活性化合物用于制造在患有增加骨转换的患者中治疗或者预防骨质疏松的药物组合物的用途, 其中治疗活性化合物为三苯基烯烃或者三苯基烷烃结构的选择性雌激素受体调节剂。

13. 根据权利要求 12 的用途, 其中所述治疗活性化合物为式 (I) 化合物或者其几何异构体、立体异构体、药学上可接受的盐、酯或者其代谢产物



(I)

14. 根据权利要求 13 的用途, 其中化合物 (I) 为欧司哌米芬。

15. 根据权利要求 12 的用途, 其中所述个体为绝经后女性。

16. 根据权利要求 12 的用途, 其中所述增加的骨转换为骨吸收和骨形成高于这些标记物正常值至少 5%, 优选至少 10%。

17. 根据权利要求 12 的用途, 其中所述个体具有:

a) 使用在尿中测定的 I 型骨胶原的氨基末端端肽 (U-NTX) 作为标记物时, 骨吸收至少为 65 nmol/mmol 肌酸, 和/或使用在尿中测定的 I 型骨胶原羧基末端端肽 (U-CTX) 作为标记物时, 骨吸收至少为 680 μ g/mmol 肌酸, 和

b) 使用在血清中测定的 I 型前胶原羧基末端前肽 (S-PICP) 作

为标记物时，骨形成至少为 170 $\mu\text{g/l}$ ，和/或使用在血清中测定的 I 型前胶原氨基末端前肽 (S-PINP) 作为标记物时，骨形成至少为 84 $\mu\text{g/l}$ 。

18. 根据权利要求 17 的用途，其中测定为 U-NTX 的骨吸收至少为 70 nmol/mmol 肌酸，和测定为 S-PICP 的骨形成至少为 180 $\mu\text{g/l}$ 。

19. 根据权利要求 18 的用途，其中测定为 U-NTX 的骨吸收至少为 80 nmol/mmol 肌酸。

20. 根据权利要求 16 的用途，其中骨吸收利用从血清中测定的标记物 Crosslaps 进行测定。

21. 根据权利要求 16 的用途，其中所述骨吸收利用从血清中测定的 TRAP5b 作为标记物进行测定。

22. 根据权利要求 16 的用途，其中骨吸收利用都从血清中测定的 Crosslaps 和 TRAP5b 的组合作为标记物进行测定。

治疗或者预防高骨转换个体中骨质疏松症的方法

技术领域

本发明涉及通过给药有效量的三苯基烷烃或者三苯基烯烃结构的选择性雌激素受体调节剂，特别是欧司哌米芬（ospemifene）或者其几何异构体、立体异构体、药学上可接受的盐、酯或者其代谢产物，治疗或者预防高骨转换个体中骨质疏松症的方法。

背景技术

在本文中用于说明发明背景的出版物和其它资料，并且特别是用于提供有关实践的补充细节的例子，在此引入作为参考。

在整个生命过程中，骨骼通过骨重建的方式不断地得到更新。所述骨重建始于通过破骨细胞进行的骨吸收（降解）。然后，溶解的骨骼被新骨组织替代，其特征为骨胶原形成，通过成骨细胞进行。并且随后对该新骨组织进行钙化。在健康的年轻成人中骨重建的总体速率处于平衡，即骨骼丢失的量近似等于骨形成的量。骨质疏松是一种慢性、渐进的症状，其中平衡朝吸收高于形成的方向偏移。由此，骨量降低和骨骼变得脆性。骨质疏松通常被称为“无声疾病”，因为在骨折以前骨丢失不会产生任何症状。术语“骨质疏松”通常仅仅依据存在于主体内的骨量进行考察。然而，WHO 和 consensus development conferences 建议以下定义，“骨质疏松为特征为低骨质量和骨组织微结构退化，从而引起升高的骨骼脆性和随之增加骨折危险的疾病”

（Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis, American Journal of medicine 1991, 90:107-110; Report of a WHO study group, WHO Technical Report Series 843 : Assessment of fracture risk and its application to screening for menopausal osteoporosis）。

骨骼的降解和形成周期被称之为骨转换。高骨转换发现于例如儿童中，但是它还可以通过药物（例如，通过皮质类固醇激素）和比如骨软化症的骨骼疾病引发。高骨转换通常意味着迅速骨形成和迅速骨降解。在儿童中，由于骨骼生长，高骨转换是必需的。在年长人群中，

骨转换降低并且骨骼质量开始下降。甾体激素是骨转换过程中的重要因素。在年长人群中可以清楚地观察到它们的作用。在女性中，雌激素水平的下降被认为是骨丢失的主要原因。因此，雌激素通常用于防治骨质疏松症。由于雌激素会加大乳腺癌和子宫癌的危险，因此现已将选择性雌激素受体调节剂（SERMs）引入作为预防和治疗骨质疏松症的有效药物。SERMs 的作用机制主要是降低破骨细胞的数量。由此，骨吸收降低并且骨量得到保持。SERMs 和雌激素对成骨细胞的影响都相对较弱。

可以通过在某时间间隔内测量主体骨矿密度和骨量，查明骨质疏松的发生。还存在专门用于研究骨形成和骨降解的生物化学骨标记物。它们可以由血清（在下表中为 s）或者尿中（u）进行分析。上述标记物包括，例如

对于骨形成

- 全部碱性磷酸酶（s）

- 骨钙蛋白（s）

- 1 型前胶原

N-末端缩氨酸（s）

- 1 型前胶原

C-末端缩氨酸（s）

对于骨吸收

- 抗酒石酸磷酸酯酶

特别是它的亚型 5b（TRAP5b）（s）

- 全部和可透析的羟基脯氨酸（u）

吡啶啉和

脱氧吡啶啉

（骨胶原交联）（u）

- Crosslaps（s）

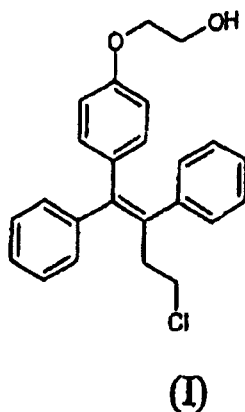
- 1 型骨胶原端肽（u）

在高骨转换中，骨形成和骨吸收标记物都会得到增强，但是当与形成标记物相比吸收标记物浓度较高时，则同样表明短期内处于高骨转换。

SERMs 兼备雌激素样和抗雌激素性能（Kauffman & Bryant, 1995）。该作用可以是组织特异性的，比如在他莫昔芬和托瑞米芬的情形中，它们在骨中有雌激素样作用，在子宫和肝脏中具有部分雌激素样作用，以及在乳腺癌中具有纯抗雌激素作用。雷洛昔芬和屈洛昔芬与他莫昔芬和托瑞米芬类似，但是它们的抗雌激素性能是主要的。基于已经公开的信息可知，许多 SERMs 更可能引起绝经症状，而非

预防它们的发生。然而，它们对老年女性具有其它重要的益处：它们降低总胆固醇和 LDL 胆固醇，因此降低了心血管疾病发生的危险，并且它们可以预防绝经后女性骨质疏松和抑制绝经后女性乳腺癌的发展。目前也正在研制几乎纯的抗雌激素药。

欧司哌米芬是式 (I) 化合物的 Z 型异构体：



并且它是托瑞米芬的一种主要代谢产物，已知它是雌激素激动剂和拮抗剂 (Kangas, 1990; 国际专利公开文本 WO 96/07402 和 WO 97/32574)。该化合物还被称为(去氨基羟基)托瑞米芬，还已知其代号为 FC-1271a。在经典的激素试验中，欧司哌米芬具有相对弱的雌激素和抗雌激素作用 (Kangas, 1990)。它具有抗骨质疏松作用，并且在试验模型和人类志愿者中它都降低总胆固醇和 LDL 胆固醇含量 (国际专利公开 WO 96/07402 和 WO 97/32574)。在动物乳腺癌模型中，它在乳腺癌发展的早期阶段还具有抗肿瘤活性。欧司哌米芬还是第一种被证实对健康女性更年期综合征显示有益作用的 SERM。欧司哌米芬用于治疗某些绝经后女性更年期病症，即阴道干燥和性功能障碍的用途公开于 WO 02/07718 中。已公开的专利申请 WO 03/103649 描述了欧司哌米芬用于抑制女性，特别是处于绝经期期间或者之后的女性的萎缩，和用于治疗或者预防女性，特别是处于绝经期或者之后的女性的与萎缩相关疾病或者病症的用途。

发明目的和发明简述

本发明的目的是提供在治疗或者预防骨质疏松症中，特别受益于给药三苯基烷烃或者三苯基烯烃结构的 SERM，特别是欧司哌米芬或者其几何异构体、立体异构体、药学上可接受的盐、酯或者其代谢产

物的具体个体亚组。

由此，本发明涉及在患有增加的骨转换的个体中治疗或者预防骨质疏松症的方法，所述方法包括给药所述个体有效量的治疗活性化合物，该化合物为具有三苯基烷烃或者三苯基烯烃结构的选择性雌激素受体调节剂。

附图简述

图 1A 表示在 12 周临床研究中，日剂量 90 mg 的欧司哌米芬时，个体骨吸收标记物 U-NTX (nmol/mmol) Crea (Creat=肌酸) 的变化。

图 1B 表示在 12 周临床研究中，日剂量 60 mg 的欧司哌米芬时，个体骨吸收标记物 U-NTX (nmol/mmol) Crea 的变化。

图 2 表示在 12 周临床研究中，日剂量 90 mg 的欧司哌米芬时，个体骨形成标记物 S-PICP ($\mu\text{g/l}$) 的变化。

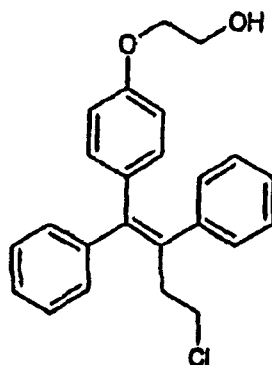
图 3 为在对欧司哌米芬的临床研究中，同基准相比，12 周时个体骨形成标记物 S-PINP ($\mu\text{g/l}$) 变化的标示图。30=日剂量 30 mg 的欧司哌米芬；60=日剂量 60 mg 的欧司哌米芬；90=日剂量 90 mg 的欧司哌米芬和 0=空白对照。

图 4 为在对欧司哌米芬的临床研究中，同基准相比，12 周时个体骨吸收标记物 U-CTX 变化的标示图。30=日剂量 30 mg 的欧司哌米芬；60=日剂量 60 mg 的欧司哌米芬；90=日剂量 90 mg 的欧司哌米芬和 0=空白对照。

发明详述

用于本发明之中的适宜 SERM 化合物为三苯基烯烃或者三苯基烷烃化合物，比如公开于 WO 01/36360、US 4,996,225、US 4,696,949、US 5,750,576、WO 99/42427 中的化合物和公开于 L Kangas, Cancer Chemother Pharmacol (1990) 27:8-12 中的托瑞米芬代谢产物。作为公开于上述参考文献中的具体药物的实例，可以提及的是托瑞米芬和欧司哌米芬。他莫昔芬和它的衍生物，比如 4-羟基他莫昔芬、 α -羟基他莫昔芬、N-去甲基他莫昔芬、N,N-二去甲基他莫昔芬、去氨基他莫昔芬和屈洛昔芬以及 idoxifene 也是适宜的三苯基烯烃结构 SERMs 的实例。

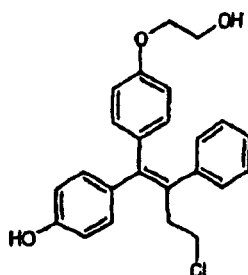
根据优选的实施方案，所述治疗活性化合物为三苯基烯烃结构的 SERM。特别优选式 (I) 化合物或者其几何异构体、立体异构体、药学上可接受的盐、酯或者代谢产物：



(I)

当进行治疗的女性处于绝经期期间或者之后时，根据本发明使用欧司哌米芬和相关化合物在具有增加的骨转换的个体中预防或者治疗骨质疏松症的方法特别有效。然而，根据本发明的方法并不限于在此年龄组的女性。

术语“代谢产物”应当理解为包括任何欧司哌米芬或者已经发现或者有待发现的(去氨基羟基)托瑞米芬代谢产物。作为这种代谢产物的实例，可以是在 Kangas(1990)第9页中提及的氧化代谢产物(TORE VI, TORE VII, TORE XVIII, TORE VIII, TORE XIII)，特别是 TORE VI 和 TORE XVIII，以及所述化合物的其它代谢产物。欧司哌米芬最重要的代谢产物是 4-羟基欧司哌米芬，其具有下式：



化合物 (I) 的异构体混合物的使用同样包括在本发明内。

措词“增加的骨转换”是指骨吸收和新骨形成都得到增强。绝经后女性骨吸收的正常值，使用从尿中测量的 I 型骨胶原氨基末端肽

(U-NTX) 作为标记物时, 认为骨吸收至少应为 65 nmol/mmol Crea, 或者使用从尿中测量的 I 型骨胶原羧基末端端肽 (U-CTX) 作为标记物时, 认为其至少应为 680 $\mu\text{g}/\text{mmol}$ Crea. 上述相同组女性骨形成的正常值, 使用从血清测量的 I 型前胶原羧基末端前肽 (S-PICP) 作为标记物时, 认为骨形成至少应为 170 $\mu\text{g}/\text{l}$, 或者使用从血清中测量的 I 型前胶原氨基末端前肽 (S-PINP) 作为标记物时, 认为其至少应为 84 $\mu\text{g}/\text{l}$.

在个体中观察到给药欧司哌米芬的特别良好响应, 其中增强的骨转换为至少 5%, 优选至少 10%, 并且测定到其中骨吸收和骨形成一样。

受益于根据本发明方法的特别重要的人群是绝经后的女性, 所述女性具有经测定 U-NTX 为至少 70 nmol/mmol Crea 的骨吸收, 优选至少 80 nmol/mmol, 和经测定 S-PICP 为至少 180 $\mu\text{g}/\text{l}$ 的骨形成。

测定骨吸收特别适宜的标记物为从血清中测定的 Crosslaps 和同样从血清中测定的 TRAP5b. Crosslaps 是反映破骨细胞活性的标记物, 和 TRAP5b 是显示破骨细胞数目的标记物. 表明处于正常骨转换水平的对这两种标记物的数值为 3 左右. 增强的骨吸收通常记录为数值 6, 即增强 100%. 由此, 这些标记物对骨吸收的变化非常敏感。

根据特别优选的另一方案, 其中骨吸收使用都是从血清中测定的 Crosslaps 和 TRAP5b 的组合作为标记物进行测定。

根据先前数据, 欧司哌米芬的最佳临床剂量预期为高于每日 25 mg 并且低于每日 100 mg. 已经提出的特别优选的日剂量为 30 ~ 90 mg. 在更高的剂量 (每日 100 和 200 mg) 时, 欧司哌米芬显示出与他莫昔芬和托瑞米芬更为类似的性能。

本发明将在以下非限制性实验部分得到更为详尽地公开。

实验部分

在雌性大鼠中, 高骨转换可以通过卵巢切除 (OVX) 进行诱发. 很快, 在 OVX 之后的数天之内, 破骨细胞的数目被升高和吸收标记物增加. 在 OVX 之后不久, 骨形成也得到了增强, 但是由于缺少骨保护雌激素, 平衡向骨丢失偏移. 然而, 在几个月内, 骨丢失会达到一个新的平衡, 其中骨质量低于基准时的质量, 但是其中形成速率和

吸收速率相等。当 OVX 后立即给药雌激素时，它可以有效地防止骨丢失。如果在数月之后开始给药，此时骨骼构造已经发生了变化，雌激素就不具有上述强烈的有益效果了。

实验

通过卵巢切除 (OVX) 对 2~4 个月大的雌性大鼠诱发高骨转换。在 OVX 之后的下述不同时间点开始用欧司哌米芬对大鼠进行处理：OVX 之后 1 天、1 个月、2 个月和 3 个月。在短期内，骨吸收通过骨骼特异 TRAP5b 进行评价，其中 TRAP5b 是由破骨细胞特定分泌的蛋白酶，和后来骨吸收通过吡啶啉/脱氧吡啶啉交联进行评价，其中吡啶啉/脱氧吡啶啉交联是骨胶原的降解产物并且其排泄在尿中。最后，在尸体解剖期间，通常为处理 3 个月后，对骨小梁矿密度进行测量。

结果：

1. 欧司哌米芬的短期作用：

将 2 个月大的雌性大鼠切除卵巢，每组中 $n = 6$ 。在 OVX 期间，提取血样以测量 TRAP5b 的基准值。2 天之后，还对 TRAPb 值进行测定。工作假设是 OVX 后 2 天时会增加 TRAP5b 浓度，因为此时破骨细胞数目迅速升高。另一方面，预期欧司哌米芬会降低破骨细胞数目并且由此在 2 天时降低 TRAP5b。如表 1 中所示，情况正是如此。在高骨转换时欧司哌米芬的有益作用是非常明显的。

表 1: OVX 后 2 天时 TRAP5b 活性相对基准的变化。欧司哌米芬的剂量为 10 mg/kg。TRAP5b 为高骨转换的标记物。

OVX 后 2 天时血清中 TRAP5b 活性的变化 (%)

OVX 对照组 (载体) ($n = 6$)	+16,1±7,2
OVX + 欧司哌米芬 ($n=6$)	-23,3±5,8

2. 在 OVX 之后不同时间点欧司哌米芬的效力

将约 4 个月大的雌性大鼠切除卵巢。在 OVX 之后从不同时期 (从一天至三个月) 开始用载体或者欧司哌米芬对大鼠进行处理。欧司哌米芬剂量为 5、10 或者 25 mg/kg 并且处理周期为 3 个月。在处理之

后，通过测量胫骨小梁的骨矿密度对骨骼进行评价，在一些组中还通过排泄在尿中的骨胶原降解产物对骨骼进行评价。

所得结果示于表 2 和 3 中。

表 2：用载体或者欧司哌米芬处理的大鼠胫骨小梁的骨矿密度（BMD mg/cm²）。所述处理从 OVX 后不同的时间点开始。

	OVX 后不同时间点的小梁 BMD mg/cm ²			
	1 天	1 个月	2 个月	3 个月
	(n = 20)	(n = 8)	(n = 8)	(n = 8)
假手术大鼠	420±18	290±38	291±56	276±33
OVX 大鼠	236±13	90±27	69±17	77±11
OVX+欧司哌米芬 5 mg/kg	374±21			
OVX+欧司哌米芬 25 mg/kg	392±15			
OVX+欧司哌米芬 10 mg/kg		138±24	78±14	78±17

OVX 之后 1 天，当骨转换很高时，欧司哌米芬几乎能够完全防止 OVX 诱发的骨丢失

OVX 之后 1 个月，当骨转换高，但是低于刚刚 OVX 之后时，欧司哌米芬具有显著有益于骨骼的作用

OVX 之后 2 个月，当骨转换得到显著降低时，欧司哌米芬具有适度的有益于骨骼的作用

OVX 之后 3 个月，当骨转换低时，欧司哌米芬几乎丧失有益于骨骼的作用

表 3：OVX 之后 30 天时，欧司哌米芬对骨骼降解标记物的作用。欧司哌米芬的给药始于 OVX 之后一天，以后持续每天给药直至进行测定为止。对尿中尿全部吡啶啉/脱氧吡啶啉交联进行测定。假手术是指同上述 OVX 动物一样对大鼠进行手术，但是其卵巢未被除去。

	OVX	假手术	OVX + 欧司哌米芬	
			5mg/kg	25 mg/kg
30 天时同基准相比的变化	165±42	3±22	55±16	33±20

在 OVX 之后第一个月期间（高骨转换期间）交联的强烈增加是明显的。欧司哌米芬显著地降低了骨吸收标记物—交联的排泄。

在临床试验中，骨转换通过测量血清中骨形成标记物的浓度和尿中骨吸收标记物的浓度进行评价。在绝经期，骨吸收标记物（例如 I 型骨胶原的氨基末端端肽（U-NTX）和 I 型骨胶原的羧基末端端肽（U-CTX））和骨形成标记物（例如 I 型前胶原的氨基末端前肽（S-PINP）和 I 型前胶原的羧基末端前肽（S-PICP））都会增加，表明存在高骨转换。骨骼抗吸收治疗降低这些数值，反映抑制骨重建。

在两组 12 周阶段 II 研究中，每天用 30 mg、60 mg 或者 90 mg 欧司哌米芬对 209 名绝经后的女性进行处理。在基准时，大多数女性具有正常的骨标记物浓度。在基准时具有高骨标记物浓度的那些女性中，在使用每日 60 mg 和 90 mg 的剂量后观察到形成和吸收骨标记物都得到了大量降低。作为实例，个体 U-NTX 和 S-PICP 的变化示于图 1 和 2 中。在图 3 和 4 中，对 12 周时骨标记物相对于基准的变化对空白对照阶段 II 研究中的相应基准值进行绘图。基准值越大导致在原发终点的降低越多。在用每日 60 mg 或者 90 mg 剂量处理的对象中，对于骨形成标记物 S-PINP 和 S-PICP 以及骨吸收标记物 U-CTX 和 U-NTX，这种趋势都是明显的。在女性中，S-PINP 的正常范围上限是 84 $\mu\text{g/l}$ ，U-NTX 的正常范围上限是 65 nmol/mmol Crea，S-PICP 的正常范围上限范围是 170 $\mu\text{g/l}$ 和 U-CTX 的正常范围上限是 680 $\mu\text{g/mmol}$ Crea。在基准具有最高骨标记物浓度的女性中，降低是最显著的。

结论：

临床试验表明，在具有增强骨转换的个体中，给药欧司哌米芬可以用于降低骨转换。众所周知，比如双膦酸酯的其它药物由于其钝化破骨细胞，因此对降低骨吸收非常有效。然而，这种完全钝化破骨细胞对新骨的形成具有副作用，因为破骨细胞对于消除原骨骼，以便可以产生新骨骼是重要的。因此，长期双膦酸酯治疗易于引起非常脆性的骨骼构造。欧司哌米芬对破骨细胞具有和缓的影响，因为它降低该类细胞的数目，但是它不会引起该细胞完全钝化。因此，欧司哌米芬在一定程度上降低骨吸收，但是它允许破骨细胞工作，因此可以形成新骨。其结果是骨吸收被平衡的降低，这样它不会不利地影响骨形成。

应当理解，本发明的方法可以结合入多种实施方案形式，在此仅仅公开了其中的少数几个。对于本领域熟练的技术人员，很显然存在其它实施方案，它们并不背离本发明精神。由此，在此所述的实施方案都是例证性的实施方案，不应当将其视为限制性的实施方案。

参考文献：

Kangas L. Biochemical and pharmacological effects of toremifene metabolites. Cancer Chemother Pharmacol 27:8-12, 1990.

Kauffman RF, Bryant HU. Selective estrogen receptor modulators. Drug News Perspect 8: 531-539, 1995.

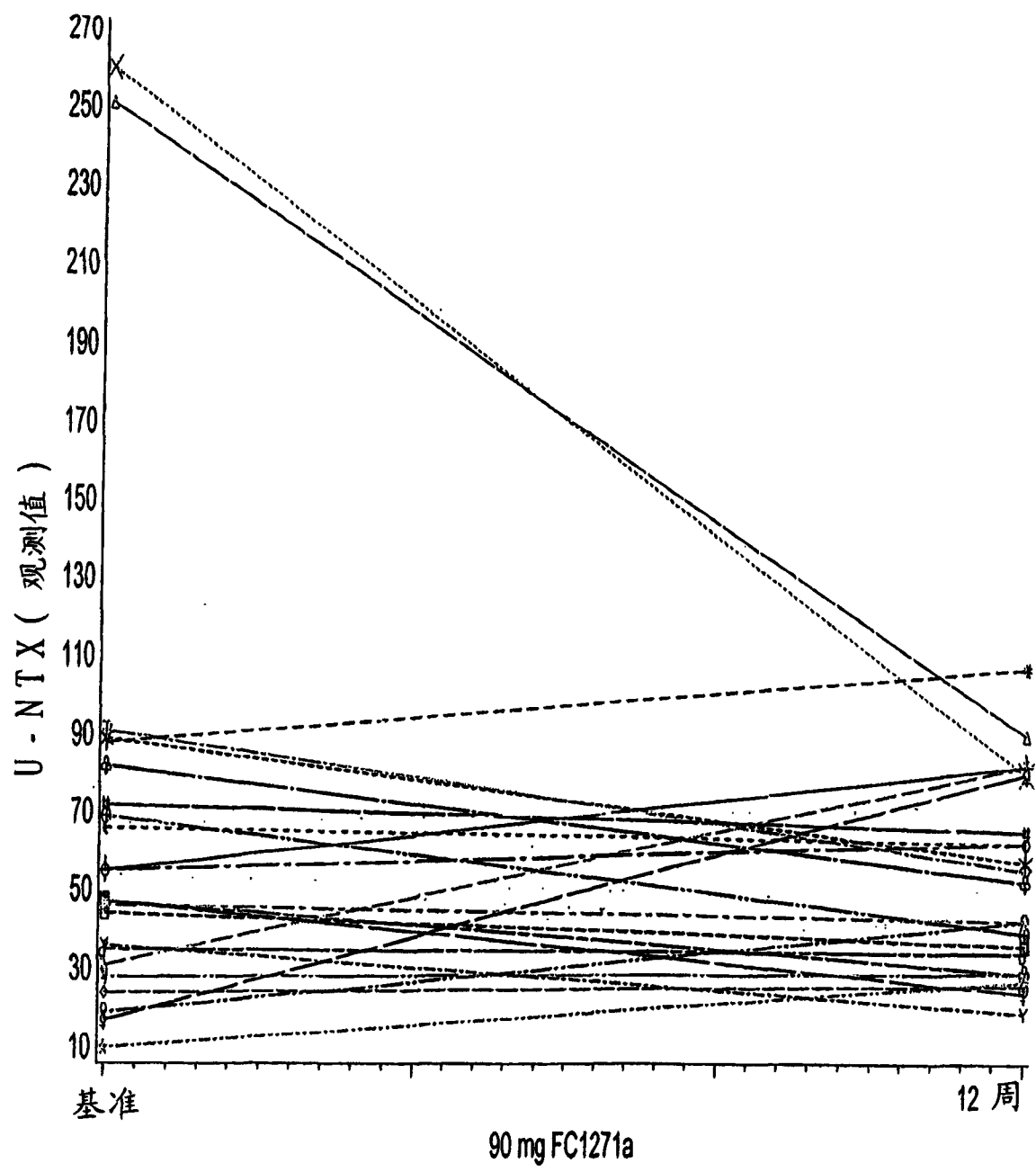


图 1A

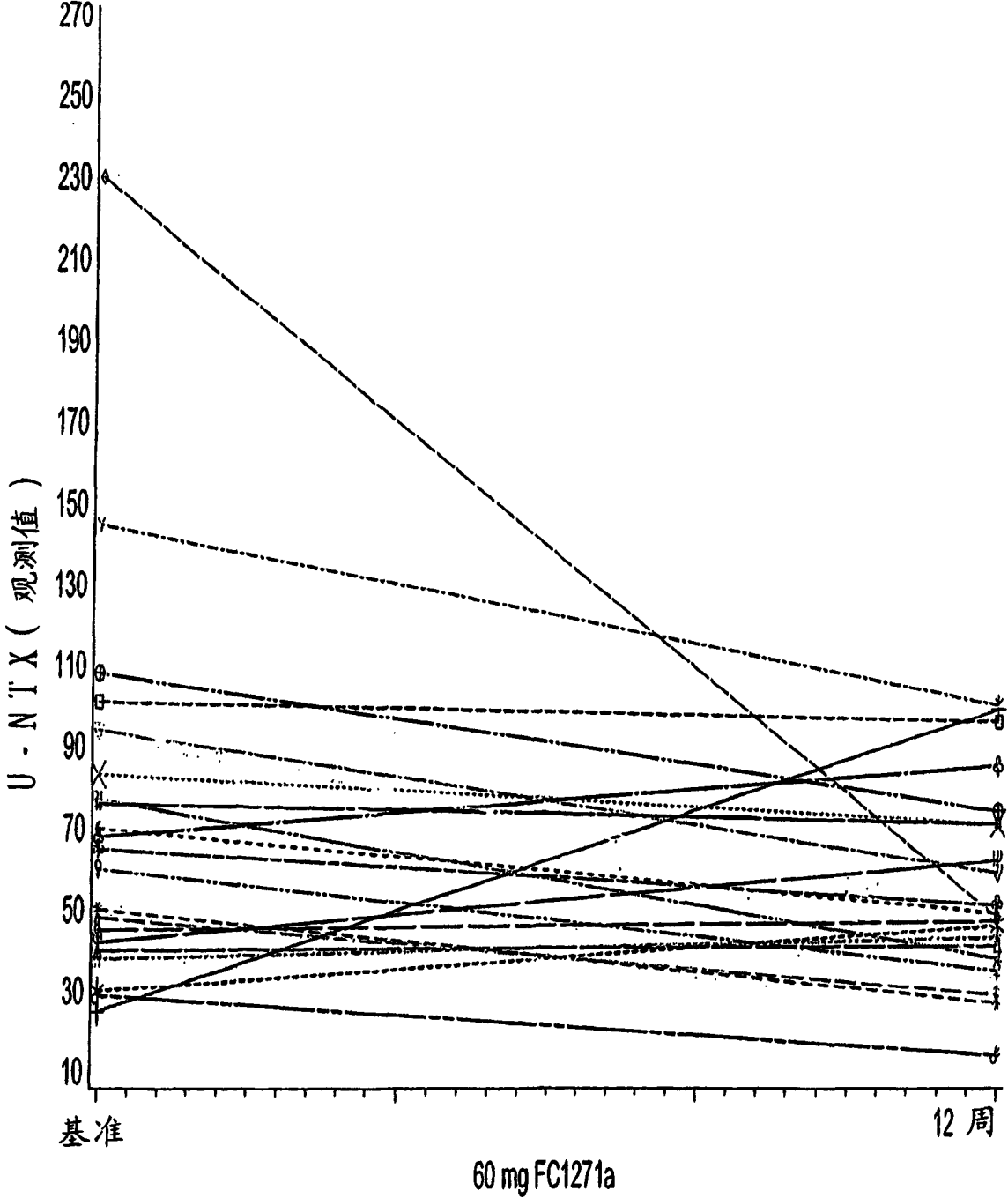


图 1B

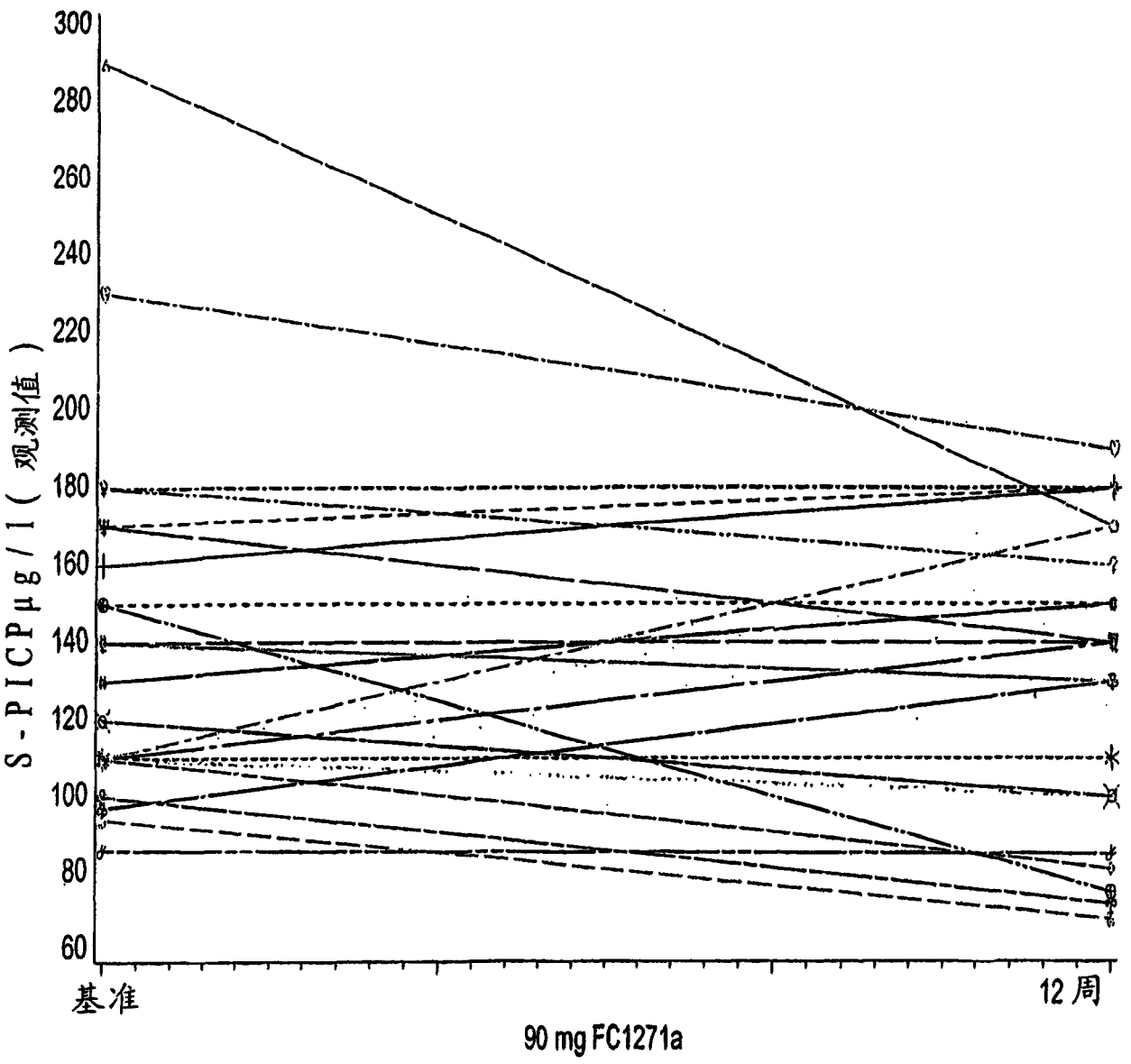


图 2

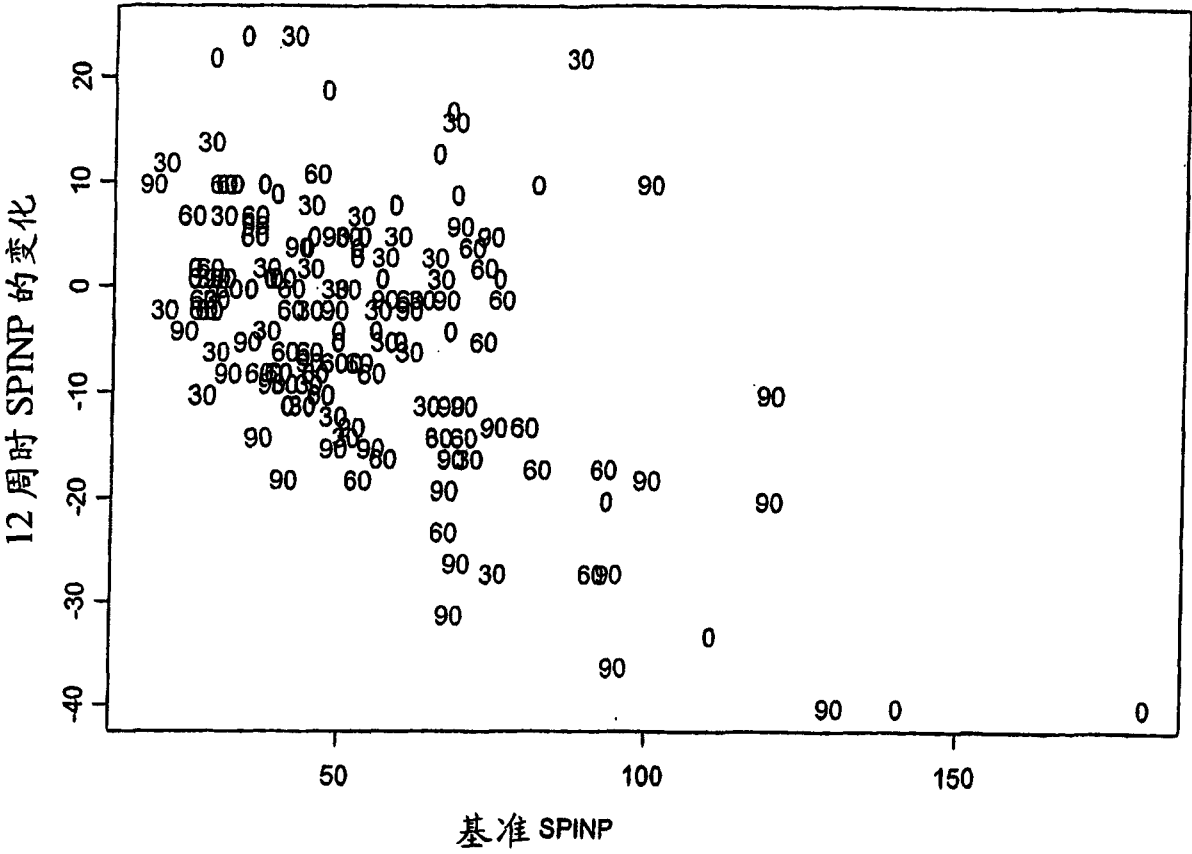


图 3

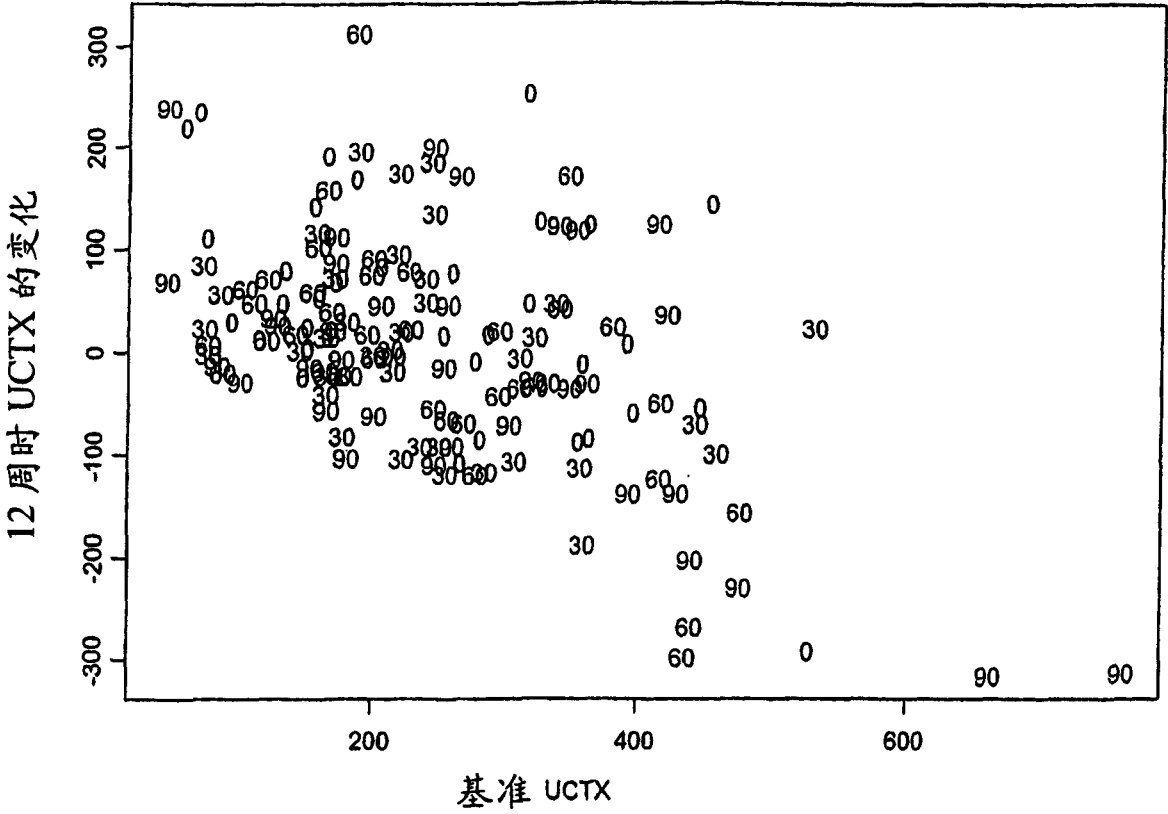


图 4