



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I548426 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 09 月 11 日

(21)申請案號：101106943

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 03 月 02 日

(51)Int. Cl. : A61K9/70 (2006.01)

C07C39/215 (2006.01)

A61K47/44 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/03/03 美國

13/040,143

(71)申請人：安能泰製藥有限公司 (中國大陸) NAL PHARMACEUTICAL GROUP LIMITED
(CN)

香港

(72)發明人：鄒淑蓮 (戴安娜) CHOW, DIANA SHU-LIAN (US) ; 雅柯 羅倫 爾 AKO,
ROLAND A. (US) ; 柳濟弼 RYOO, JE PHIL (US) ; 朱振光 CHU, CHUN KWONG
(HK) ; 王諍 WANG, ZHENG (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2010/0112050A1

WO 2009/029543A1

J.Excipients and Food Chem., Vol.1, no.2, pages13-20, July 2010。

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：64 項 圖式數：6 共 42 頁

(54)名稱

己烯雌酚之劑型及治療方法

DIETHYLSTILBESTROL DOSAGE FORM AND METHODS OF TREATMENT

(57)摘要

一種生物可降解性、水溶性薄膜片形式的口服劑型，其係經由置入病患口中而將藥學活性劑及特別是己烯雌酚與其藥學上可接受的鹽類輸送至病患；及藉由置入口中而將藥學活性劑投藥至病患之方法，以提供該藥劑經由黏膜的選擇性吸收作用及因而避開胃腸道。

Oral dosage forms as a biodegradable, water soluble film for delivering pharmaceutically active agents, particularly diethylstilbestrol and pharmaceutically acceptable salts thereof to patients through insertion into the mouth of patient and methods for administering pharmaceutically active agents to patients by insertion into the mouth to provide selective uptake of said agents through the mucosa and thus avoiding the gastrointestinal tract.

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：101106143

※ 申請日：

101.7.2

※IPC 分類：A61K9/70 (2006.01)

C07C 39/215 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K47/44 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

己烯雌酚之劑型及治療方法

DIETHYLSTILBESTROL DOSAGE FORM AND METHODS OF
TREATMENT

二、中文發明摘要：

一種生物可降解性、水溶性薄膜片形式的口服劑型，其係經由置入病患口中而將藥學活性劑及特別是己烯雌酚與其藥學上可接受的鹽類輸送至病患；及藉由置入口中而將藥學活性劑投藥至病患之方法，以提供該藥劑經由黏膜的選擇性吸收作用及因而避開胃腸道。

三、英文發明摘要：

Oral dosage forms as a biodegradable, water soluble film for delivering pharmaceutically active agents, particularly diethylstilbestrol and pharmaceutically acceptable salts thereof to patients through insertion into the mouth of patient and methods for administering pharmaceutically active agents to patients by insertion into the mouth to provide selective uptake of said agents through the mucosa and thus avoiding the gastrointestinal tract.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

相關申請案之交互引述

本申請案係於2009年10月29日提出申請之序號第12/608,445號申請案之部分延續，序號第12/608,445號申請案係主張於2008年11月3日提出申請之序號第61/110,775號暫准申請案之利益。該等申請案中之各者在此併入本案以為參考資料。

發明領域

本發明係有關於置入口中而供藉由黏膜組織的選擇性吸附作用之口服劑型，尤其用於投藥其中所欲者係作用的起效快但非肝臟初度作用之藥劑。尤其，本發明係有關於抗前列腺癌與抗乳癌藥物己烯雌酚之藥學調配物。

【先前技術】

發明背景

前列腺癌係全球男性新癌症病例中的第二大起因，及為男性第六大的癌症死因。目前在美國有超過二百萬名的男性罹患前列腺癌，及據估計在2008年約有30,000人死於該疾病。

己烯雌酚(DES)是一種合成的非類固醇雌激素(女性荷爾蒙)。已在雄激素依賴型與非雄激素依賴型前列腺癌之治療上使用己烯雌酚。在1941年，DES係有效治療轉移性前列腺癌的第一種藥物。1938年，Dodds最先在倫敦合成己烯雌酚。DES的製造費用低廉，然而，其生物性質與天然存

在的昂貴雌激素類似。

口服己烯雌酚係有效治療前列腺癌之一劑型。其引發去勢動物的血清睪固酮水平。研究顯示相較於睪丸切除術與促黃體荷爾蒙釋放激素(LHRH)，DES可提高晚期前列腺癌病患之存活。這是由於DES藉由減少骨質疏鬆症及延緩骨轉移的發生，而對於骨骼所產生的正面效應。用於前列腺癌之口服DES療法伴隨著過度的心血管副作用(心臟病發作、中風及血栓症)。DES的心血管副作用被認為與DES在肝臟中的代謝相關。當以口服方式投予雌激素時，其等經歷小腸與肝臟初度作用，導致肝臟中的高荷爾蒙濃度，而促進凝血蛋白如血纖維蛋白原之合成作用。

在治療雄激素依賴型前列腺癌(ADPCa)與非雄激素依賴型前列腺癌(AIPCa)方面，己烯雌酚(DES)均具有效用。用於前列腺癌之口服DES療法伴隨著過度的心血管副作用(心臟病發作、中風及血栓症)。DES的心血管副作用被認為與DES在肝臟中的代謝相關。當以口服方式投予雌激素時，其等經歷小腸與肝臟初度作用，導致肝臟中的高荷爾蒙濃度，而促進凝血蛋白如血纖維蛋白原之合成作用。

Beer之美國專利申請案2010/0016445揭露前列腺癌之治療方法，其包括以經皮方式對於一個體投予一治療有效量的己烯雌酚(DES)或其一種藥學上可接受的鹽類或複合物。美國專利申請案2003/0147936揭露早期、低與中等風險的前列腺癌之初級荷爾蒙治療的方法與產品，其係在前列腺植入雄激素抑制性藥物，該雄激素抑制性藥物係配製

成為與類脂質載體稠合或封裝在微膠囊中或在所提供的密封膠(Silastic)膠囊中。該前列腺植入物藉由生物降解作用與擴散作用，而使得長時間在前列腺中不斷緩慢釋出其等的內容物。該等方法之設計係用於長期輸送低水平的DES。本劑型與治療方法係快速輸送高治療水平的DES，同時避免有害副作用。

在治療雄激素依賴型前列腺癌(ADPCa)與非雄激素依賴型前列腺癌(AIPCa)方面，己烯雌酚(DES)均具有效用。

【發明內容】

發明概要

吾等發現一種水溶性基質，其可納入固體、薄膜片或液體口服劑型中而供置入口中，及作為選擇性地經由口腔黏膜組織而將藥學活性劑有效傳送及輸送至病患體內之一方式。該水溶性基質系統經由口中黏膜而有效與迅速地將藥學活性劑輸送進入體內。該系統非常適合用於輸送DES。

許多前列腺癌需要雄性荷爾蒙睪固酮之供應方能生長。睪固酮係由睪丸與腎上腺所產生。己烯雌酚降低體內的睪固酮水平。其係藉由使大腦認為有過多的性激素在體內循環而達成。當發生這種情況時，睪固酮生產作用被關閉。睪固酮水平之降低可助於減緩癌細胞之生長，及可能導致癌症尺寸縮小。

用於前列腺癌之口服DES療法係隨著過度的心血管副作用(心臟病發作、中風及血栓症)。DES的心血管副作用被認為與DES在肝臟中的代謝相關。當以口服方式投予雌激

素時，其等經歷小腸與肝臟初度作用，導致肝臟中的高荷爾蒙濃度，而促進凝血蛋白如血纖維蛋白原之合成作用。

血纖維蛋白原是在肝臟合成的一種340-kD醣蛋白，其藉由形成血凝塊堵塞出血部位而幫助止血。其在血漿中的循環濃度為2至4克/公升，半衰期為4天。血纖維蛋白原的主要生理作用為凝血。在凝血級聯反應的最後步驟，藉由凝血酶將血纖維蛋白原轉化為血纖維蛋白，而形成血纖維蛋白凝塊。該轉化作用的第一步驟，係藉由凝血酶從血纖維蛋白原 α 與 β 鏈將血纖維蛋白肽A與B切開。所形成的殘餘分子係稱作血纖維蛋白單體。鬆散的血纖維蛋白凝塊係以血纖維蛋白單體之形式形成，及自發性地聚合。堅固的不溶性血纖維蛋白凝膠之形成，係取決於藉由第XIIIa因子(另一種凝血因子)的轉麩醯胺酸酶活性之聚合物交聯作用。在凝血相對於血纖維蛋白分解之平衡值低的一些病患中，高於正常的血纖維蛋白原水平可在並無進行性出血之情況下，促進凝塊形成作用。

對於心血管副作用之認知，導致研發調配物及避開肝臟代謝之輸送DES的途徑。在一實施例中，使用DES的口溶薄膜片(ODF-DES)，而經由頰途徑輸送DES。頰途徑避開肝臟，而可能降低DES的心血管副作用及增加生物可利用性。

本發明的口服劑量基質避開胃腸系統而選擇性地經由口中黏膜輸送該等藥學活性劑，以使得避免胃腸刺激及在胃腸道中的活性劑去活化作用。在並無胃腸道不活化作用之情況下，較少量的活性劑即可產生治療結果。此外，本

發明的口服劑量基質快速釋出藥學活性劑，以供迅速輸送至病患血流中。藉由納入總合親水親油平衡值(HLB)約為8至約16之一或多種脂肪酸蔗糖酯與活性劑而形成基質，而促進選擇性地經由口腔黏膜輸送活性劑之作用。脂肪酸蔗糖酯係一種有效的吸收促進劑。本發明的口服劑量基質增進生物可利用性及藥學活性劑DES之輸送，及對於病患療效的起效快。

可在附加成分中添加口服劑量基質、藥學活性劑及脂肪酸蔗糖酯，以產生含有一治療有效量的藥學活性劑DES之劑型，諸如薄膜片、快速釋出型固體劑型諸如散劑或顆粒劑、錠劑及液體劑型。當在錠劑、薄膜片或其他固體劑型或固體劑量單位中納入口服劑量基質時，該口服劑量基質可進一步包含聚乙烯吡咯酮與一聚合性褐藻酸鹽之聚合物混合物。該固體劑型的尺寸係適合置入口中。

圖式簡單說明

第1圖係投予DES口溶薄膜片與口服溶液之史普瑞格-道利(Sprague-Dawley)大鼠的血纖維蛋白原(FBN)與DES血漿濃度之一圖(n=4)。

第2圖係投予ODF-DES之史普瑞格-道利大鼠(n=4)的FBN與DES血漿濃度之一圖。

第3圖投予DES口服溶液之史普瑞格-道利大鼠(n=4)的FBN與DES血漿濃度之一圖。

第4圖係投予DES口溶薄膜片與口服溶液之史普瑞格-道利大鼠(n=4)的FBN與DES血漿濃度之一圖。

第5圖係投予DES口溶薄膜片之史普瑞格-道利大鼠(n=4)的FBN與DES血漿濃度之一圖。

第6圖係投予DES口服溶液之史普瑞格-道利大鼠(n=4)的FBN與DES血漿濃度之一圖。

【實施方式】

詳細說明

如本發明提供一種新的輸送基質，以供藉由經由口中黏膜的選擇性吸收作用而將DES投藥至病患。吸收作用將藥物送入血流中。本發明包含一基質，其可被納入新的口服劑型中，諸如薄膜片或錠劑及液體劑型。口服劑型一詞應包括但不限於口溶錠、糊劑、凝膠劑，液劑、乳劑、薄膜片、棒棒糖、含片、頰與牙齦貼劑、顆粒劑及粉狀劑型。劑型或劑量單位一詞應指基質之組合，其包含一種藥學活性劑、DES及總合HLB約為8至約16及較佳約為9至約16之一或多種脂肪酸蔗糖酯以及附加成分，而形成供置入病患口中之一錠劑、糊劑、凝膠劑，液劑、乳劑、薄膜片、棒棒糖、含片、頰與牙齦貼劑、顆粒劑及粉狀劑型。該等劑型較佳為水溶性。該劑型含有分佈其中之有效量的DES。DES實際上不溶於水，而溶於乙醇、氯仿、二乙醚、丙酮、二噁烷、乙酸乙酯、甲醇、植物油及鹼性氫氧化物水溶液。本發明的DES可為一種藥學上可接受的DES鹽類形式。該等鹽類的非限制性實例為單磷酸與二磷酸及單葡萄糖醛酸苷之單鈉與雙鈉鹽及單鉀與雙鉀鹽。在此所用的藥劑一詞係指DES及其藥學上可接受的鹽類。

該劑型可選擇性地含有聚乙炔吡咯啉酮與一聚合性褐藻酸鹽之聚合物混合物。當劑型係一固體時，其外形可為適合置入口中之尺寸。較佳的固體劑型係薄膜片(ODF)與錠劑(ODT)。置入口中較佳係置於舌下或頰，使得選擇性地經由口中黏膜將藥劑輸送至病患，藉此避開胃腸系統，及使得有效投予DES而不造成過度形成血纖維蛋白原及相關心血管副作用諸如心臟病發作、中風及血栓症。

在一些情況下，該劑型係置於也可能發生吸收作用之舌上。本發明的劑型係作用為一種載體裝置，而以快速與有效的方式將DES輸送至病患。液體劑型較佳置於舌下，以供進行舌下吸收作用。當該液體中僅存在DES與脂肪酸蔗糖酯時，則該液體即為劑型。

本發明亦有關於用於治療雄激素依賴型與非雄激素依賴型前列腺癌之方法。己烯雌酚亦用於治療乳癌。在治療乳癌時，每天投予每劑量自約0.1毫克至約15毫克的DES一至三次。在另一實施例中，每天投予每劑量自約0.1毫克至約0.5毫克的DES一至三次。在治療前列腺癌時，每天投予每劑量自約0.1毫克至約15毫克的DES一至三次。一較佳實施例係每天投予約0.5毫克至約15毫克一至三次。在另一實施例中，劑量係每天投予約0.1毫克至約5毫克一至三次。DES可為DES或一種藥學上可接受的DES鹽類。

藉由將該劑型置入病患口中，係藉由經由病患口腔黏膜組織的選擇性吸收作用輸送該藥劑。在本發明的另一實施例中，將該劑型置於舌上。在本發明的另一實施例中，

將一液態基質置於病患口中，及留置該處直至活性劑被吸收為止。吸收作用可能費時約0.5分鐘至約15分鐘，較佳約1分鐘至約10分鐘，及更佳1分鐘至約5分鐘。較佳將液體劑型置於病患舌下。可藉由適宜的噴霧裝置噴入口中或用滴管、吸量管或類似裝置置入口中，而施用液體劑型。施用器係技藝中眾所周知的。較佳藉由薄膜片、錠劑或液劑每天給藥一或二次。給藥作用可依病患年齡、病況嚴重性及特定活性劑而異。

在本發明的一實施例中，該劑型係一種水溶性薄膜片，其包含基質與聚乙烯吡咯啉酮與一聚合性褐藻酸鹽之聚合物混合物。該薄膜片較佳含有自約5重量%至約95重量%的聚乙烯吡咯啉酮及自約5%至約95%的聚合性褐藻酸鹽，該二重量係以薄膜片重量為基礎。該薄膜片係由水性混合物形成，其含有自約5重量%至約95重量%的聚乙烯吡咯啉酮及自約5%至約95%的褐藻酸鹽，該二重量係以混合物乾重為基礎。該褐藻酸鹽可為藥學上可接受的任何習用鹽類，較佳為鹼土金屬鹽類及更佳為褐藻酸鈉。用於形成該薄膜片之聚乙烯吡咯啉酮與聚合性褐藻酸鹽均為水溶性。使用足量的水來形成水性混合物，以溶解聚乙烯吡咯啉酮與褐藻酸鹽。

用於形成該薄膜片之聚乙烯吡咯啉酮的分子量係約 1×10^3 至約 1×10^8 道爾頓，及聚合性褐藻酸鹽的分子量係約 1×10^3 至約 1×10^7 道爾頓，及在1重量%水溶液中所測得的黏度係約400厘泊至約900厘泊。

在本發明的一個較佳實施例中，該劑型係一種水溶性薄膜片，其包含基質與聚三葡萄糖。聚三葡萄糖的典型分子量係約5,000至約5,000,000道爾頓，及聚三葡萄糖的分子量較佳約為10,000至約800,000道爾頓。

該薄膜片口服固體劑量單位的表面積係約0.25平方公分至約20平方公分，及重量約為1毫克至約200毫克；較佳表面積約為1平方公分至約10平方公分，及重量約為10毫克至約500毫克，較佳約為10毫克至約250毫克。乾型薄膜片的厚度係介於約0.01毫米至約5毫米之間，較佳介於約0.05毫米至約2.5毫米之間。薄膜片將在約0.25分鐘至約15分鐘內溶於口腔中，較佳在自約0.5分鐘至約10分鐘內。若該藥學組成物為錠劑，當置於口腔中時，該錠劑將在約0.25分鐘至約15分鐘內溶解。

當該藥學組成物是薄膜片時，該薄膜片較佳含有一或多種吸收促進劑及其量係該薄膜片之約0.1重量%至約15重量%；該薄膜片更佳含有一種吸收促進劑及其量係該薄膜片之約1重量%至約10重量%。

當該藥學組成物是錠劑時，該錠劑較佳含有一種吸收促進劑及其量係該錠劑之約0.1重量%至約20重量%；該錠劑更佳含有一種吸收促進劑及其量係該錠劑之約1重量%至約15重量%。

當該藥學組成物係液劑時，其含有一種吸收促進劑及其量係該液劑之約0.1重量%至約10重量%。

在控釋口服固體劑型、薄膜片或錠劑中，該聚合物混

合物中的聚乙烯吡咯酮相對於聚合性褐藻酸鹽之比例係自約5：1至約1：3。藉由選擇聚乙烯吡咯酮相對於聚合性褐藻酸鹽的不同比例，可控制該薄膜片的溶解時間。

可在基質中納入附加的聚合物作為釋出控制性添加劑。適宜的附加聚合物可選自由羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素與聚乙二醇及類似聚合物所組成之群組。羥乙基纖維素較佳可用來降低薄膜片的親水性，及使得頰與舌下施用的溶解時間增加至超過25分鐘。羥丙基甲基纖維素亦可包括來降低薄膜片的親水性，及同時將溶解時間減少至1至5分鐘之範圍。

單位劑型可含有藥學上可接受的已知添加劑、調味劑、表面活性劑、著色劑、色素、增稠劑及佐劑。色素的非限制性實例為二氧化鈦，及增稠劑的非限制性實例為羧甲基纖維素鈉。習用的塑化劑諸如甘油與山梨糖醇的存在量亦可高達約40%。可添加釋出控制性添加劑，其特定實例諸如羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素及羥乙基纖維素。習用調味劑諸如薄荷油、糖或其他天然或人工甜味劑，及天然與人工調味劑可存在於本發明之相同形式的組成物中。可藉由添加至用於形成薄片膜的水溶液中或將其等混合至該水溶液中，而將該等添加劑、調味劑、甜味劑、塑化劑、表面活性劑及佐劑納入薄膜片中。該等藥劑的理想存在量一般係約0.1%至約20%。該控釋基質可含有一或多種吸收促進劑及其存在量係約0.1%至約20%，以可為薄膜片或錠劑之劑量單位的重量為基礎，及較佳約1%至約20%。

當單位劑型進一步包含一種非離子性表面活性劑時，合併的非離子性表面活性劑與脂肪酸蔗糖酯之總合HLB約為8至17。

本發明的固體口服單位劑型可用於輸送任何所欲的藥學活性劑。如本文中所用之“有效量”一詞係指在病患產生所欲的生物或醫學反應之藥物或藥劑的量。如本發明，有效量將依所投藥的藥劑及醫師希望在病患達成的所欲生物或醫學反應而異。一般而言，可採用一種藥學活性劑在其他單位劑型中所習用的投藥量，及藉由本發明的單位劑型投藥。可調整藥學活性劑的劑量，以顧及因投藥途徑不同所造成的吸收作用差異。如本文中所用之“選擇性”一詞，係指所投予藥劑的大部份係通過口腔黏膜，而非通過胃腸道。

用於本發明的口服單位劑型中之較佳藥劑係DES。在本發明的劑型中的存在量，應為有效治療前列腺癌與乳癌之量。

本發明的單位口服劑量含有一種藥學上可接受的黏膜穿透或滲透促進劑。藉由在用於形成薄膜片或錠劑之溶液中添加或混入該等藥學上可接受的黏膜穿透或滲透促進劑，而將其等納入薄膜片或錠劑中。該等藥學上可接受的黏膜穿透或滲透促進劑，係以約0.5%至約20%、較佳約1%至約20%、更佳約1%至約10%及最佳約2%至約10%之總量存在，以劑型重量為基礎。藥學上可接受的較佳黏膜穿透或滲透促進劑係選自蔗糖酯類，特別是C₁₂至C₂₀飽和脂肪酸蔗糖酯。當在基質亦即一薄膜片、口溶錠、液劑、噴劑、

糊劑、凝膠劑、口用薄膜片、棒棒糖、含片、頰與牙齦貼劑中包括一或多種脂肪酸蔗糖酯時，脂肪酸蔗糖酯的總合HLB將為約8至約16，較佳約9至約16，及最佳約9.5至約16。較佳的脂肪酸蔗糖酯係選自由硬脂酸蔗糖酯、棕櫚酸蔗糖酯、月桂酸蔗糖酯、二十二酸蔗糖酯、油酸蔗糖酯及芥子酸蔗糖酯所組成之群組。第2表列出脂肪酸蔗糖酯的HLB值及單酯含量。

第1表. 脂肪酸蔗糖酯之HLB值

酯	商品名	HLB值	單酯含量
硬脂酸蔗糖酯	S-070	< 1	< 1%
	S-170	1	1%
	S-270	2	10%
	S-370	3	20%
	S-370細微型	3	20%
	S-570	5	30%
	S-770	7	40%
	S-970 D-1809	9	50%
	S-1170 D-1811	11	55%
	S-1570 D-1815	15	70%
	S-1670 D-1816	16	75%
棕櫚酸蔗糖酯	P-170	1	1%
	P-1570 D-1615	15	70%
	P-1670 D-1616	16	80%
月桂酸蔗糖酯	L-195	1	1%
	L-595	5	30%
	LWA-1570	15	70%
	L-1695 D-1216	16	80%
二十二酸蔗糖酯	B-370	3	20%
油酸蔗糖酯	O-170	1	1%
	OWA-1570	15	70%
芥子酸蔗糖酯	ER-190	1	0%
	ER-290	2	2%
混合的蔗糖 脂肪酸指	POS-135	1	0%

表面活性劑的親水親油平衡值(HLB)係其親水或親油程度之一量測值，HLB係藉由計算該分子不同區域的數值而測定，如W. C. Griffin於期刊“Journal of the Society of Cosmetic Chemists”第1期(1949年)第311頁之“藉由HLB值之表面活性劑分類(Classification of Surface-Active Agents by ‘HLB’)”乙文及W. C. Griffin於期刊“Journal of the Society of Cosmetic Chemists”第5期(1954年)第259頁之“計算非離子性表面活性劑之HLB值(Calculation of HLB Values of Non-Ionic Surfactants)”乙文所述。亦提出其他方法，尤其在J.T. Davies於“表面活性國際大會研究彙刊(Proceedings of the International Congress of Surface Activity)”(1957年)之氣體/液態與液態/液態界面部分第426-438頁之“乳劑類型之定量動力學理論，I. 乳化劑之物理化學性質(A quantitative kinetic theory of emulsion type, I. Physical chemistry of the emulsifying agent)”乙文。三項參考文獻皆在此併入本案以為參考資料。

藉由下列公式計算具有不同HLB值的組分之組合的HLB值：

$$\text{組分組合之 HLB 值} = \frac{\sum_{i=1}^n (H_i \times A_i)}{\sum_{i=1}^n (A_i)}$$

其中 H_i 係個別組分的HLB值，及 A_i 係個別組分的量。

一較佳實施例之基質可進一步包含一種非離子性表面活性劑。較佳的非離子性表面活性劑可為聚山梨糖醇酯、

聚乙二醇及去水山梨醇脂肪酸酯中之一或多者。

適用於本發明中之聚山梨糖醇酯係選自由聚氧乙烯(20)單月桂酸去水山梨醇酯、聚氧乙烯(20)單棕櫚酸去水山梨醇酯、聚氧乙烯(20)去水山梨醇及聚氧乙烯(20)單油酸去水山梨醇酯所組成之群組。

適用於本發明中之脂肪酸去水山梨醇酯係選自由單月桂酸去水山梨醇酯、單棕櫚酸去水山梨醇酯、單硬脂酸去水山梨醇酯、三硬脂酸去水山梨醇酯及單油酸去水山梨醇酯所組成之群組。

本發明的基質可進一步包含一種次要吸收促進劑，其係選自由甘油、薑油、桉樹腦及萜烯類所組成之群組。較佳的萜烯類包括檸檬烯、蒔蘿烴、蒎烯、水芹烯之類。

本發明的口服劑型亦可含有矯味劑。矯味劑例如可為甜味劑、調味劑及阻斷劑。

藉由形成基質與聚乙炔吡咯啉酮及聚合性褐藻酸鹽的水溶液，而產生本發明的口服單位劑型。在製備薄膜片時，含有聚乙炔吡咯啉酮與褐藻酸鈉的水溶液係與藥學活性成分、塑化劑、表面活性劑及藥學上可接受的添加劑、調味劑、佐劑混合。然後通常使用塗佈與鑄造機，藉由塗佈與乾燥作用而將該混合物鑄造成薄膜片。可使用經由該等機器鑄造薄膜片之任一方式，來進行形成薄膜片之程序。將含有聚乙炔吡咯啉酮、褐藻酸鈉、藥學活性成分、塑化劑以及藥學上可接受的某些有利添加劑、調味劑、佐劑之水性混合物，塗佈在離型膜諸如聚酯膜上。就該目的而言，

可使用任何習用的離型膜。離型膜通常具有一聚矽氧表面，來促進薄膜片在乾燥作用後之離型。在離型膜的表面上塗佈含有聚乙烯吡咯啉酮與褐藻酸鹽聚合物的聚合物混合物之水溶液之後，將經塗佈的離型膜加熱至一溫度，而將塗佈溶液乾燥，及容許聚乙烯吡咯啉酮與褐藻酸鹽形成聚合性薄膜片，該薄膜片具有分散於其中的藥學活性劑，及較佳均勻地分散其中。依所欲的薄膜片厚度而定，通常在約60至80°C或更高的溫度進行乾燥。乾燥時間可自10分鐘至4小時。可藉由習用方式，進行聚乙烯吡咯啉酮與褐藻酸鈉聚合物薄膜片之乾燥與形成作用。一旦將薄膜片乾燥後，將薄膜片模切成標準尺寸及從離型膜移開，而產生口服單位劑型。薄膜片形式的口服用劑量之表面積通常約0.25平方公分至約20平方公分，及重量約為1毫克至約200毫克；較佳表面積約為1平方公分至約10平方公分，重量約為10毫克至約200毫克，及厚度約0.1毫米至約5毫米。

在製備口溶錠時，在約60°C的高溫將脂肪酸蔗糖酯溶於溶劑諸如異丙醇中。在該溶液中添加諸如調味劑的特定佐劑及非離子性表面活性劑，而形成溶液A。若要在錠劑中包括釋出控制劑諸如聚乙烯吡咯啉酮(PVP)與褐藻酸鹽，則藉由溶於水中而製備。將填料與甜味劑諸如甘露糖醇及蔗糖摻合成為粉末B。在流化床粒化機中，用溶液A與選擇性的PVP：褐藻酸鹽溶液噴灑粉末B。乾燥該混合物，直至完全乾燥為止。該混合物然後通過20網目篩或類似製程，而產生粒化作用。該粒化PVP係與較佳為曲普坦(triptan)之藥

學活性劑及附加的乾燥成分諸如附加的聚合物、甜味劑、潤滑劑合併，其具有相當於通過60網目篩之顆粒尺寸，而形成用於製錠之最終粒化作用。然後藉由藥學技藝中眾所周知之技術，製備具適當尺寸與形狀的錠劑。迅速溶於口中的錠劑之形成作用係技藝中所知。該等錠劑例如述於第7,431,942號美國專利、第5,464,632號美國專利及第5,026,560號美國專利中，其等在此併入本案以為參考資料。

藉由將活性劑與吸收促進劑溶於水中而製備液體劑型。該液體劑型含有溶於其中之一有效量的藥學活性劑。該液體劑型進一步包含一或多種脂肪酸蔗糖酯作為吸收促進劑，其總合HLB約為8至16；較佳約為9至16及更佳約為9.5至16。在本發明之相同形式的組成物中，可存在習用調味劑諸如薄荷油、天然與人工調味劑、糖或其他天然或人工甜味劑。可藉由在水溶液中添加或混入該等添加劑、調味劑、塑化劑及佐劑，而將其等納入液體劑型中。少量的醇可助於形成該等組分的溶液。該等藥劑的理想存在量一般約為0.1%至約20%。調味劑係界定為將風味賦予另一物質之一物質，而改變溶質之特性，使其變為甜、酸、香氣濃郁等。依據在歐盟與澳洲商定之定義，用於食品與適用於本發明中之調味劑有三種主要類型：

天然調味物質：藉由物理、微生物或酵素方法，從植物或動物原料獲得的調味物質。其等能以其天然狀態或經加工處理而供人類食用，但不可含有任何等同天然或人工合成的調味物質。

等同天然的調味物質：藉由合成作用或經由化學方法分離所獲得之調味物質，其在化學上係與擬供人類食用的產品中所天然存在的調味物質相同。其等不可含有任何人工合成的調味物質。

人工合成的調味物質：與擬供人類食用的天然產品不相同之調味物質，不論該產品經加工與否。

由下列實例更詳細地說明本發明的實施例。

第1例

1毫克DES ODF之製備作用

第2表. 各ODF片之配方(每50毫克薄膜片有1毫克DES)

名稱	DES ODF	
薄膜片重量/尺寸	2公分x2公分	50
己烯雌酚劑量		1
	乾薄膜片	乾薄膜片
成分	毫克	重量/重量%
己烯雌酚	1.00	2.00%
聚三葡萄糖	35.38	70.75%
蔗糖素	1.00	2.00%
PEG1500	2.50	5.00%
二氧化鈦	0.50	1.00%
山梨糖醇	1.50	3.00%
酒精	0.00	0.00%
甘油	5.00	10.00%
脂肪酸蔗糖酯D-1811	1.50	3.00%
聚山梨糖醇酯80 (聚山梨醇酯(Tween) 80)	0.75	1.50%
去水山梨醇單油酸酯 (去水山梨醇單油酸酯(Span 80)	0.13	0.25%
櫻桃香精	0.25	0.50%
薄荷油	0.13	0.25%
綠薄荷油	0.13	0.25%
薄荷腦	0.25	0.50%
薄膜片重量	50.00	100.00%

第3表. 中介配方

中介配方			
成分	毫克	%	10克
酒精	5.00	36.76%	3.68
甘油	5.00	36.76%	3.68
脂肪酸蔗糖酯D-1811	1.50	11.03%	1.10
聚山梨糖醇酯80 (聚山梨醇酯(Tween) 80)	0.75	5.51%	0.55
去水山梨醇單油酸酯 (Span 80)	0.13	0.92%	0.09
櫻桃香精	0.25	1.84%	0.18
薄荷油	0.13	0.92%	0.09
綠薄荷油	0.13	0.92%	0.09
薄荷腦	0.73	5.34%	0.53
總和	13.60	100%	10

第4表. 工作配方

成分	毫克	%	20克
己烯雌酚	1.00	0.51%	0.10
20%聚三葡萄糖溶液	176.88	89.79%	17.96
蔗糖素	1.00	0.51%	0.10
PEG1500	2.50	1.27%	0.25
二氧化鈦	0.50	0.25%	0.05
山梨糖醇	1.50	0.76%	0.15
NAL1892INT	13.60	6.91%	1.38
總和	196.98	100%	20.0

用於生產DES ODF之製備作用說明

儲備溶液

1. 製備20%聚三葡萄糖溶液(100克)

將20克的聚三葡萄糖溶於80克的純化水中，及充分混合。

2. 中介配方(10克)之製備作用(各成分含量請參照第3

表最右欄)

在20毫升的玻璃瓶中，稱重及添加脂肪酸蔗糖酯D1811、甘油、酒精、聚山梨醇酯(Tween 80)、去水山梨醇單油酸酯(Span 80)、櫻桃香精、綠薄荷油、薄荷油及薄荷腦。渦旋約1分鐘及將該瓶置於60°C水浴中，以溶解蔗糖酯。

塗佈溶液之製備作用(20克的工作配方，各成分含量請參照第4表最右欄)

- 1.在一個玻璃燒杯中，添加己烯雌酚；然後添加17.96克的20%聚三葡萄糖儲備溶液，在60°C將其等充分混合。

- 2.在混合物中添加二氧化鈦與PEG1500。在60°C將其等充分混合。

- 3.在混合物中添加蔗糖素與山梨糖醇。在60°C將其等充分混合。

- 4.在混合物中添加1.38克的NAL1826INT中介儲備溶液。在60°C將其等充分混合。

- 5.在混合後，將上述溶液(塗佈溶液)徹底脫氣。

薄膜片之製造說明

- 1.在馬西斯(Mathis)塗佈機/乾燥機的塗佈框上，設置一張PET離型膜。

- 2.將經脫氣的塗佈溶液小心地倒在PET離型膜上。藉由使用厚度約650至750微米的刀向下拉，而在離型膜上塗佈薄膜。然後在80°C乾燥離型膜上所產生的薄膜25分鐘。

- 3.將乾燥後的薄膜切成尺寸為2公分x2公分之片狀。各片的目標重量將為50毫克，其中包括1.0克的己烯雌酚。

藥物動力學參數

在史普瑞格-道利(Sprague Dawley)大鼠中研究口服溶液與口溶薄膜片(ODF) DES的比較性PK之操作程序

所有研究皆遵循休士頓大學的動物研究操作程序。在抵達後，在任何操作之前，讓動物適應動物房的條件七天。

所採用的研究設計係平行設計。將動物分成A組與B組。A組大鼠係藉由經口胃管灌食懸液劑而投予DES，而B組大鼠係經由頰腔投予ODF-DES。經由頸靜脈導管收集血液試樣。

程序

A)DES口服懸液劑之製備與給藥

藉由將來自膠囊劑的DES粉末散劑懸浮於口服懸浮載劑(自PCCA公司購得)中，而製備濃度為1毫克/毫升的DES口服懸液劑。將混合物渦旋與超音波處理，以使得粉末均勻地分散。然後在使用K他命/甲苯噻吡/乙醯丙吡之淺麻醉下，藉由經口胃管灌食1毫升的懸液劑而進行各動物之投藥。分別在給藥後0.5、1、2、4、8、12、24及30小時，在經肝素處理的管中，收集0.25毫升的血液試樣。血液試樣立即在13,000 rpm離心，收集澄清的上清液(血漿)及在分析前儲存於-80°C。

B)ODF-DES之製備與給藥

將含有1毫克DES的各ODF-DES薄膜片切成2塊。在淺麻醉下，將2塊小心地置入大鼠的兩側頰腔。在0.25、0.5、1、2、4、8、12、24及30小時，在經肝素處理的管中，收

集血液試樣。將試樣離心，收集血漿及儲存於-80℃。

C) 試樣之製備與分析

以1：5的比例使用乙酸乙酯，從血漿試樣萃取DES。將100微升的血漿轉移至小瓶中，及添加500微升的乙酸乙酯與10微升的5 μ M大豆異黃酮(內標準)。將混合物渦旋與離心，將澄清的上清液風乾，及用100微升的50%乙腈重組。使用驗證過的LCMS/MS分析法，分析重組後的混合物。

D) 數據分析

使用WinNonlin軟體分析數據。

口服懸液劑之給藥

藉由將來自膠囊劑的DES粉末散劑懸浮於口服懸浮載劑(自PCCA公司購得)中，而製備濃度為1毫克/毫升的DES口服懸液劑。可使用任何市售的懸浮載劑。配方可參見USP藥劑師藥典(Pharmacist's Pharmacopeia) 2005年：218、347、376、408至413頁及2006年美國藥典(USP) 29-國家處方集(National Formulary) 2006年24版：1395、2731至2735、3263、3456頁。將混合物渦旋與超音波處理，使得並無清晰可見的粉末顆粒。然後在使用K他命/甲苯噻吡/乙醯丙吡之淺麻醉下，藉由經口胃管灌食1毫升的懸液劑而進行各動物(n=4)之給藥。分別在給藥後0.5、1、2、4、8、12、24及30小時，在經肝素處理的管中，從尾靜脈收集0.25毫升的血液試樣。血液試樣立即在13,000 rpm離心，收集澄清的上清液(血漿)及在分析前儲存於-80℃。

實驗設計

使用驗證過的LC/MSMS生物分析方法，測定DES與血纖維蛋白原的血漿水平。

使用LC-MS/MS儀器，建立用於分析血漿中的DES之分析法。使用乙酸乙酯作為萃取溶劑，及使用大豆異黃酮即一種異黃酮作為內標準。在0.39至100奈克/毫升之範圍建立該分析法之線性。使用品管試樣(各為n=6)測定該分析法之準確度與精確度。依據有關生物分析方法驗證之FDA準則，進行該分析法之驗證。

設備

使用AP3200 Qtrap三段四極柱式質譜儀進行該分析法。MS/MS的主要參數設定如下：氣簾為30 psi的氮氣；第一氣體為80 psi的氮氣；第二氣體為40 psi的氮氣；離子源溫度為500°C；離子噴霧來源的電壓為-4500kv。所監測的DES與內標準之轉換分別為m/z 266.9至m/z 237.3及m/z 253.0至m/z 132.0。LC係安捷倫(Agilent)技術(Technologies) 1200系列，及使用維持在40°C溫度之安捷倫(Agilent)月蝕(Eclipse) XDB-C1S管柱(5微米，4.6x150毫米)進行分離作用。梯度移動相為：pH值為7.6之2.5 mM乙酸銨(A)與100%乙腈(B)、35% B(0至1分鐘)、35至95% B(1至5分鐘)、95% B(5至6分鐘)及35% B(7至8分鐘)。流速與注射體積分別為1毫升/分鐘及50微升。

化學藥品與試劑

所用DES的純度係高於99%。其他所有試劑皆為分析級。使用Milli-Q UV Plus純化系統，去離子水係從內部獲

得。空白血漿係由德州休斯頓之德克薩斯(Texas)醫學中心的衛理(Methodist)醫院捐贈。

儲備溶液與標準

製備DES於甲醇中之1毫克/毫升的儲備溶液，及儲存於-20°C。使用50%乙腈將儲備溶液稀釋為10微克/毫升，及用血漿進一步稀釋為100奈克/毫升的工作溶液。由工作溶液進行系列稀釋作用，而製備校正標準與品管(QC)試樣。將在25/75的DMSO/甲醇中所製備的10 mM大豆異黃酮儲備溶液，用DMSO/甲醇稀釋為100 μ M，然後用50%乙腈稀釋為50 μ M的工作溶液。將DES的工作溶液儲存於-80°C，及將大豆異黃酮的工作溶液儲存於-20°C。

使用供血漿試樣所用之亞薩麥斯(AssayMax)大鼠血纖維蛋白原(FBG) ELISA套組，分析血纖維蛋白原水平。該套組附有操作程序說明書。可使用任何等效的分析套組。吾等採用相同操作程序，及用混合稀釋劑將血漿試樣稀釋二次，使得最終稀釋作用為1：2000。簡言之，1)所有試劑在使用前皆為室溫。分析法係於室溫進行(20至30°C)。

2)每孔添加25微升的標準品或試樣，及在各孔(在標準品或試樣上)立即添加25微升的生物素化FBG。用密封膠帶覆蓋該等孔，及培養2小時。再添加最後試樣之後，啟動定時器。

3)用200微升的清洗緩衝液(所提供者)清洗各孔五次。將平皿倒置而將內容物倒出，及在吸水紙巾上敲打4至5次，以將各步驟的液體完全移除。

4)在各孔添加50微升的鏈黴抗生物素蛋白-過氧化酶結合體

(亦為所提供者)，及培養30分鐘。

5)如上再度用200微升的清洗緩衝液清洗各孔五次。

6)在各孔添加50微升的色素原受質(所提供者)，及培養約10分鐘或直至產生最佳的色濃度為止。

7)在各孔添加50微升的終止溶液(所提供者)。顏色從藍色轉為黃色。

8)立即在微量盤讀數器上，在450奈米波長讀取吸光度。

數據分析

計算各標準品與試樣之三重覆讀數的平均值。

使用x軸為標準品濃度及y軸為對應之450奈米的平均吸光度之四參數圖，產生標準曲線。藉由使用對數-對數之回歸分析或四參數羅吉斯曲線擬合，測定最佳擬合線。

從標準曲線測定未知試樣濃度，及將該數值乘以稀釋因數。

結果：

就第5至8表而言，C1、C2、C3、C4代表來自不同動物的血漿濃度。所有動物皆為史普瑞格-道利大鼠。

ODF為薄膜片劑型。

DES為己烯雌酚。

FEN為血纖維蛋白原。

時間係以小時計。

濃度係以每毫升的奈克數(奈克/毫升)為單位測量。

第5表. 以奈克/毫升為單位的DES血漿水平相對於ODF投藥後之時間

時間(小時)	ODF-DES濃度(奈克/毫升)				平均值	標準偏差
	C1	C2	C3	C4		
0.25	7.18	5.26	7.02	5.15	6.15	1.10
0.5	0.15	1.72	0.47	2.23	1.14	0.99
1	5.54	4.05	3.67	1.00	3.57	1.89
2	10.25	5.55	5.51	25.34	11.66	9.39
4	9.25	11.52	9.08	21.56	12.92	5.86
8	6.73	4.05	7.59	9.11	6.87	2.12
12	4.55	3.75	6.12	3.17	4.40	1.28
24	4.20	3.97	3.45	1.68	3.32	1.14
30	0.87	3.69	3.34	3.33	2.81	1.30

第5表包括投予含有1毫克DES的口溶薄膜片高達30小時後之DES血漿濃度。

第6表. 以奈克/毫升為單位的FBN血漿水平相對於ODF投藥後之時間

時間(小時)	C1	C2	C3	C4	平均值	標準偏差
0.25	3.88	1.41	4.65	4.87	3.70	1.58
0.5	1.60	0.53	1.24	0.87	1.06	0.46
1	1.23	1.19	0.47	1.17	1.01	0.36
2	2.39	3.06	1.55	1.71	2.18	0.69
4	4.02	1.49	3.48	4.71	3.42	1.39
8	3.42	1.53	2.22	6.35	3.38	2.13
12	2.88	3.21	2.57	5.98	3.66	1.57
24	4.35	3.93	4.01	4.78	4.27	0.39
30	2.59	1.89	1.72	4.26	2.62	1.16

第6表包括投予含有1毫克DES的口溶薄膜片高達30小時後之FBN血漿濃度。

第7表. 以奈克/毫升為單位的DES血漿水平相對於口服懸液劑投藥後之時間

時間(小時)	C1	C2	C3	C4	平均值	標準偏差
0.5	2.68	5.10	0.15	3.85	2.95	2.11
1	12.87	16.72	2.48	11.52	10.90	6.02
2	3.67	8.42	1.59	4.81	4.62	2.86
4	2.65	5.70	0.66	3.85	3.22	2.12
8	2.34	1.96	0.40	0.53	1.31	0.98
12	2.30	0.89	0.00	0.33	0.88	1.00
24	2.12	0.41	0.00	0.30	0.71	0.96
30	1.96	0.43	0.00	0.21	0.65	0.89

第7表包括投予含有1毫克DES的口服懸液劑高達30小時後之DES血漿濃度。

第8表. 以奈克/毫升為單位的FBN血漿水平相對於口服懸液劑投藥後之時間

時間(小時)	C1	C2	C3	C4	平均值	標準偏差
0.5	2.47	2.24	1.98	1.81	2.12	0.29
1	1.49	2.05	1.24	2.01	1.70	0.40
2	3.13	1.75	0.64	0.73	1.56	1.16
4	2.42	3.26	3.09	2.33	2.78	0.47
8	2.26	4.25	3.65	2.87	3.26	0.87
12	2.27	2.41	3.90	3.61	3.05	0.83
24	1.65	1.28	2.29	1.70	1.73	0.42
30	1.40	2.11	2.52	2.66	2.17	0.57

第8表包括投予含有1毫克DES的口服懸液劑高達30小時後之FBN血漿濃度。

第5至8表與第1至6圖說明本發明的效用。第1至6圖係圖式顯示第3至6表中所包含之平均血漿水平數據。第1與4圖說明相較於相同量即1毫克DES之口服懸液劑，由ODF劑

型獲得高的DES血漿水平。第5與7表包含該等數值數據。第1與4圖亦說明由ODF劑型與口服懸液劑所產生之血纖維蛋白原的量係大致相同。該等數據顯示ODF劑型產生顯著較高的血漿水平，及並無因產生血纖維蛋白原而增加副作用之風險。

第2與3圖分別說明ODF與口服懸液劑劑型之DES血漿水平相對於血纖維蛋白原血漿水平的相對關係。

第5與6圖係以條形圖形式說明各表中所包含的數據。第5與6圖連同第5圖繪製各時期的平均值，以及顯示動物在各時期的結果範圍。在第5與6圖中，各時期的左側條狀係代表血纖維蛋白原含量，各時期的右側條狀係代表DES含量。

就第4圖而言，各時期的左側條狀係代表ODF劑型之血纖維蛋白原含量，及左側第二條狀係代表來自ODF劑型的DES含量。各時期的左側第三條狀係代表口服懸液劑劑型的血纖維蛋白原含量，及左側第四條狀係代表口服懸液劑劑型的DES含量。

雖然上述說明中包含許多特定性，其等不應解釋為限制本發明的範圍，而僅僅是提供一些目前較佳的本發明實施例。在本發明的範圍內可能有其他各種實施例與衍生物。例如，可用皮下或肌內植入物形式植入雄激素抑制性天然與合成類固醇及相關荷爾蒙調配物，而非直接植入前列腺中，來治療前列腺癌，尤其作為預後良好的早期階段前列腺癌之初級荷爾蒙治療及作為手術或放射線治療之另

一治療選項，及用於治療荷爾蒙失效型晚期前列腺癌。

因而本發明的範圍應由所附申請專利範圍及其等的法律等效部分決定，而非由所示實例決定。

【圖式簡單說明】

第1圖係投予DES口溶薄膜片與口服溶液之史普瑞格-道利(Sprague-Dawley)大鼠的血纖維蛋白原(FBN)與DES血漿濃度之一圖(n=4)。

第2圖係投予ODF-DES之史普瑞格-道利大鼠(n=4)的FBN與DES血漿濃度之一圖。

第3圖投予DES口服溶液之史普瑞格-道利大鼠(n=4)的FBN與DES血漿濃度之一圖。

第4圖係投予DES口溶薄膜片與口服溶液之史普瑞格-道利大鼠(n=4)的FBN與DES血漿濃度之一圖。

第5圖係投予DES口溶薄膜片之史普瑞格-道利大鼠(n=4)的FBN與DES血漿濃度之一圖。

第6圖係投予DES口服溶液之史普瑞格-道利大鼠(n=4)的FBN與DES血漿濃度之一圖。

【主要元件符號說明】

(無)

七、申請專利範圍：

105年6月3日修正本

1. 一種施用於口腔黏膜之藥學組成物，其包含：

一種水溶性基質，其包含有效量的藥學活性劑及具有約8至約16之HLB的吸收促進劑；

其中

該水溶性基質係薄膜片；

該藥學活性劑係選自由己烯雌酚及藥學上可接受的己烯雌酚鹽類所組成之群組，且

該吸收促進劑係一或多種脂肪酸蔗糖酯。

2. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該藥學組成物係在約0.25分鐘至約15分鐘內溶於口腔中。
3. 如申請專利範圍第1或2項之藥學組成物，其中該己烯雌酚的量係約0.1毫克至約5毫克。
4. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該藥學活性劑係用於治療病患的前列腺癌或乳癌之藥劑，且係以有效治療前列腺癌或乳癌之量存在。
5. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該基質含有吸收促進劑或吸收促進劑的組合物，其總量為該基質重量之約0.1重量%至約20重量%。
6. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該脂肪酸蔗糖酯係具有單體含量約20百分比至約80百分比之脂肪酸蔗糖酯。
7. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該脂肪酸蔗糖酯係蔗糖的C12至C20飽和脂肪酸酯。

8. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該脂肪酸蔗糖酯係選自由硬脂酸蔗糖酯、棕櫚酸蔗糖酯、月桂酸蔗糖酯、二十二酸蔗糖酯、油酸蔗糖酯及芥子酸蔗糖酯所組成之群組。
9. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該脂肪酸蔗糖酯係硬脂酸蔗糖酯。
10. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其進一步包含非離子性表面活性劑，其中合併後的非離子性表面活性劑與脂肪酸蔗糖酯所具有的總合HLB約為8至17。
11. 如申請專利範圍第10項之藥學組成物，其中該非離子性表面活性劑係聚山梨糖醇酯及去水山梨醇脂肪酸酯中之至少一者或多者。
12. 如申請專利範圍第11項之藥學組成物，其中該聚山梨糖醇酯係選自由聚氧乙烯(20)單月桂酸去水山梨醇酯、聚氧乙烯(20)單棕櫚酸去水山梨醇酯、聚氧乙烯(20)去水山梨醇及聚氧乙烯(20)單油酸去水山梨醇酯所組成之群組。
13. 如申請專利範圍第11項之藥學組成物，其中該脂肪酸去水山梨醇酯係選自由單月桂酸去水山梨醇酯、單棕櫚酸去水山梨醇酯、單硬脂酸去水山梨醇酯、三硬脂酸去水山梨醇酯及單油酸去水山梨醇酯所組成之群組。
14. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其進一步包含選自由甘油、薑油、桉樹腦及萜烯所組成之群組之次要的吸收促進劑。

15. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其進一步包含成膜劑，該成膜劑係選自聚三葡萄糖或聚乙烯吡咯啉酮與聚合性褐藻酸鹽之聚合物混合物。
16. 如申請專利範圍第15項之藥學組成物，其中該成膜劑係聚三葡萄糖。
17. 如申請專利範圍第15項之藥學組成物，其中該聚合物混合物中的聚乙烯吡咯啉酮相對於聚合性褐藻酸鹽之比例係自約5：1至約1：3。
18. 如申請專利範圍第15項之藥學組成物，其中該聚合物混合物含有約5重量%至約95重量%的聚乙烯吡咯啉酮及約5重量%至約95重量%的聚合性褐藻酸鹽，該等重量係以該聚合物混合物的重量為基礎。
19. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其進一步包含聚乙烯吡咯啉酮與聚合性褐藻酸鹽之聚合物混合物。
20. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中當該薄膜片置於口腔中時，將在約0.25分鐘至約15分鐘內溶解。
21. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該薄膜片的厚度為約0.01毫米至約5毫米。
22. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該薄膜片的表面積係0.25平方公分至20平方公分，且重量約1毫克至約200毫克。
23. 如申請專利範圍第22項之藥學組成物，其中該薄膜片的表面積係1平方公分至10平方公分，且重量約10毫克至約200毫克。

24. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該薄膜片含有一或多種吸收促進劑，其量為該薄膜片之約0.1重量%至約20重量%。
25. 如申請專利範圍第24項之藥學組成物，其中該薄膜片含有吸收促進劑，其量為該薄膜片之約1重量%至約10重量%。
26. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該基質係錠劑。
27. 如申請專利範圍第26項之藥學組成物，其中當該錠劑置於口腔中時，將在約0.25分鐘至約15分鐘內溶解。
28. 如申請專利範圍第26項之藥學組成物，其中該錠劑含有吸收促進劑，其量為該錠劑之約0.1重量%至約20重量%。
29. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該基質係液體。
30. 如申請專利範圍第29項之藥學組成物，其中該液體含有吸收促進劑，其量為該液體之約0.1重量%至約10重量%。
31. 一種用於治療病患的前列腺癌或乳癌之己烯雌酚及藥學上可接受的己烯雌酚鹽類，其包括對於病患口中的口腔黏膜投予水溶性基質形式之口服單位劑型，該基質含有分散於其中之己烯雌酚及藥學上可接受的己烯雌酚鹽類，及其中己烯雌酚及藥學上可接受的己烯雌酚鹽類係以有效治療該前列腺癌或乳癌之量存在於該基質

中，該基質係由HLB為約8至約16之一或多種脂肪酸蔗糖酯所組成。

32. 如申請專利範圍第31項所用之己烯雌酚及藥學上可接受的己烯雌酚鹽類，其進一步包含聚乙炔吡咯啉酮與聚合性褐藻酸鹽之聚合物混合物。
33. 如申請專利範圍第32項所用之己烯雌酚及藥學上可接受的己烯雌酚鹽類，其中該聚合物混合物中的聚乙炔吡咯啉酮相對於聚合性褐藻酸鹽之比例係約5:1至約1:3。
34. 如申請專利範圍第32項所用之己烯雌酚及藥學上可接受的己烯雌酚鹽類，其中該聚合物混合物含有約5重量%至約95重量%的聚乙炔吡咯啉酮及約5重量%至約95重量%的聚合性褐藻酸鹽，該等重量係以該聚合物混合物的重量為基礎。
35. 如申請專利範圍第31至34項中任一項所用之己烯雌酚及藥學上可接受的己烯雌酚鹽類，其中己烯雌酚及藥學上可接受的己烯雌酚鹽類的存在量係約0.1至約5毫克。
36. 如申請專利範圍第31至34項中任一項所用之己烯雌酚及藥學上可接受的己烯雌酚鹽類，其中將該基質置於該病患的舌下。
37. 如申請專利範圍第31至34項中任一項所用之己烯雌酚及藥學上可接受的己烯雌酚鹽類，其中將該基質插置於病患口中的頰組織上。
38. 如申請專利範圍第31至34項中任一項所用之己烯雌酚及藥學上可接受的己烯雌酚鹽類，其中該脂肪酸蔗糖酯

的單體含量係約20百分比至約80百分比。

39. 如申請專利範圍第31至34項中任一項所用之己烯雌酚及藥學上可接受的己烯雌酚鹽類，其中該脂肪酸蔗糖酯係選自由硬脂酸蔗糖酯、棕櫚酸蔗糖酯、月桂酸蔗糖酯、二十二酸蔗糖酯、油酸蔗糖酯及芥子酸蔗糖酯所組成之群組。
40. 如申請專利範圍第31至34項中任一項所用之己烯雌酚及藥學上可接受的己烯雌酚鹽類，其中該吸收促進劑的存在量係約1%至約20%，其係以該薄膜片的重量為基礎。
41. 如申請專利範圍第31至34項中任一項所用之己烯雌酚及藥學上可接受的己烯雌酚鹽類，其進一步包含非離子性表面活性劑，其中合併後的非離子性表面活性劑與脂肪酸蔗糖酯之總合HLB為約8至約17。
42. 如申請專利範圍第31至34項中任一項所用之己烯雌酚及藥學上可接受的己烯雌酚鹽類，其進一步包含選自由甘油、聚山梨醇酯(Tween)、去水山梨醇單油酸酯(Span)、薑油、桉樹腦及萜烯所組成之群組之次要的吸收促進劑。
43. 如申請專利範圍第31至34項中任一項所用之己烯雌酚及藥學上可接受的己烯雌酚鹽類，其中該基質係薄膜片。
44. 如申請專利範圍第31至34項中任一項所用之己烯雌酚及藥學上可接受的己烯雌酚鹽類，其中該基質係錠劑。

45. 如申請專利範圍第31至34項中任一項所用之己烯雌酚及藥學上可接受的己烯雌酚鹽類，其中該基質係液體。
46. 如申請專利範圍第31至34項中任一項所用之己烯雌酚及藥學上可接受的己烯雌酚鹽類，其進一步包含聚三葡萄糖作為成膜劑。
47. 如申請專利範圍第31至34項中任一項所用之己烯雌酚及藥學上可接受的己烯雌酚鹽類，其中該活性劑係在約0.25分鐘至約15分鐘之期間釋出。
48. 如申請專利範圍第47項所用之己烯雌酚及藥學上可接受的己烯雌酚鹽類，其中該活性劑係在約0.5分鐘至約10分鐘之期間釋出。
49. 一種己烯雌酚及藥學上可接受的己烯雌酚鹽類之用途，其係用於製備治療病患的前列腺癌或乳癌之藥物，其包括對於病患口中的口腔黏膜投予水溶性基質形式之口服單位劑型，該基質含有分散於其中之己烯雌酚及藥學上可接受的己烯雌酚鹽類，及其中己烯雌酚及藥學上可接受的己烯雌酚鹽類係以有效治療該前列腺癌或乳癌之量存在於該基質中，該基質係由HLB為約8至約16之一或多種脂肪酸蔗糖酯所組成。
50. 如申請專利範圍第49項之用途，其進一步包含聚乙炔吡咯啉酮與聚合性褐藻酸鹽之聚合物混合物。
51. 如申請專利範圍第50項之用途，其中該聚合物混合物中的聚乙炔吡咯啉酮相對於聚合性褐藻酸鹽之比例係約5：1至約1：3。

52. 如申請專利範圍第50項之用途，其中該聚合物混合物含有約5重量%至約95重量%的聚乙烯吡咯酮及約5重量%至約95重量%的聚合性褐藻酸鹽，該等重量係以該聚合物混合物的重量為基礎。
53. 如申請專利範圍第49至52項中任一項之用途，其中己烯雌酚及藥學上可接受的己烯雌酚鹽類的存在量係約0.1至約5毫克。
54. 如申請專利範圍第49至52項中任一項之用途，其中將該基質置於該病患的舌下。
55. 如申請專利範圍第49至52項中任一項之用途，其中將該基質插置於病患口中的頰組織上。
56. 如申請專利範圍第49至52項中任一項之用途，其中該脂肪酸蔗糖酯的單體含量係約20百分比至約80百分比。
57. 如申請專利範圍第49至52項中任一項之用途，其中該脂肪酸蔗糖酯係選自由硬脂酸蔗糖酯、棕櫚酸蔗糖酯、月桂酸蔗糖酯、二十二酸蔗糖酯、油酸蔗糖酯及芥子酸蔗糖酯所組成之群組。
58. 如申請專利範圍第49至52項中任一項之用途，其中該吸收促進劑的存在量係約1%至約20%，其係以該薄膜片的重量為基礎。
59. 如申請專利範圍第49至52項中任一項之用途，其進一步包含非離子性表面活性劑，其中合併後的非離子性表面活性劑與脂肪酸蔗糖酯之總合HLB為約8至約17。
60. 如申請專利範圍第49至52項中任一項之用途，其進一步

包含選自由甘油、聚山梨醇酯、去水山梨醇單油酸酯、薑油、桉樹腦及萜烯所組成之群組之次要的吸收促進劑。

61. 如申請專利範圍第49至52項中任一項之用途，其中該基質係薄膜片。
62. 如申請專利範圍第49至52項中任一項之用途，其進一步包含聚三葡萄糖作為成膜劑。
63. 如申請專利範圍第49至52項中任一項之用途，其中該活性劑係在約0.25分鐘至約15分鐘之期間釋出。
64. 如申請專利範圍第63項之用途，其中該活性劑係在約0.5分鐘至約10分鐘之期間釋出。