



(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 I604859 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 11 月 11 日

(21)申請案號：105127452 (22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 08 月 26 日

(51)Int. Cl. : *A61K9/10 (2006.01)* *A61K31/05 (2006.01)*  
*A61K47/44 (2017.01)* *A61P3/04 (2006.01)*

(30)優先權：2015/08/28 世界智慧財產權組織 PCT/CN2015/088340  
 2015/11/20 美國 62/257846  
 2016/02/25 美國 62/299702

(71)申請人：康甯生技股份有限公司(中華民國)CALIWAY BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD.  
 (TW)

新北市汐止區新台五路1段99號32樓之9

(72)發明人：凌玉芳 LING, YU FANG (TW)

(74)代理人：王雅萱

(56)參考文獻：

TW	200427416A	TW	201540294A
CN	101095665A	EP	1582204A2
US	7923026B2		

于燕等, "姜黄素对单纯性肥胖大鼠的减肥作用及其机制研究", 西安交通大学学报(医学版), 第27卷第4期2006年8月, 387~390.

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：44 項 圖式數：6 共 96 頁

(54)名稱

用於減少局部脂肪的醫藥組成物及其用途

A PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR REDUCING LOCAL FAT AND USES THEREOF

(57)摘要

本發明提供一種用於減少局部脂肪的醫藥組成物，包含醫藥上可接受之水溶液、界面活性劑所形成的複數個含藥微胞、以及被包覆在所述含藥微胞中的白藜蘆醇。所述用於減少局部脂肪的醫藥組成物可減少施用部位的脂肪，且具有高安定性、高度脂肪組織生體可用率、低副作用、以及緩釋等優點。

The present invention provides a pharmaceutical composition for reducing local fat, wherein comprises a pharmaceutically acceptable aqueous solution, drug-containing micelles made of surfactants, and resveratrol encapsulated in said drug-containing micelles. This pharmaceutical composition for reducing local fat can reduce the fat at the administration site, and has the advantages of high stability, high fat tissue bioavailability, few side effects, and sustained release.

指定代表圖：

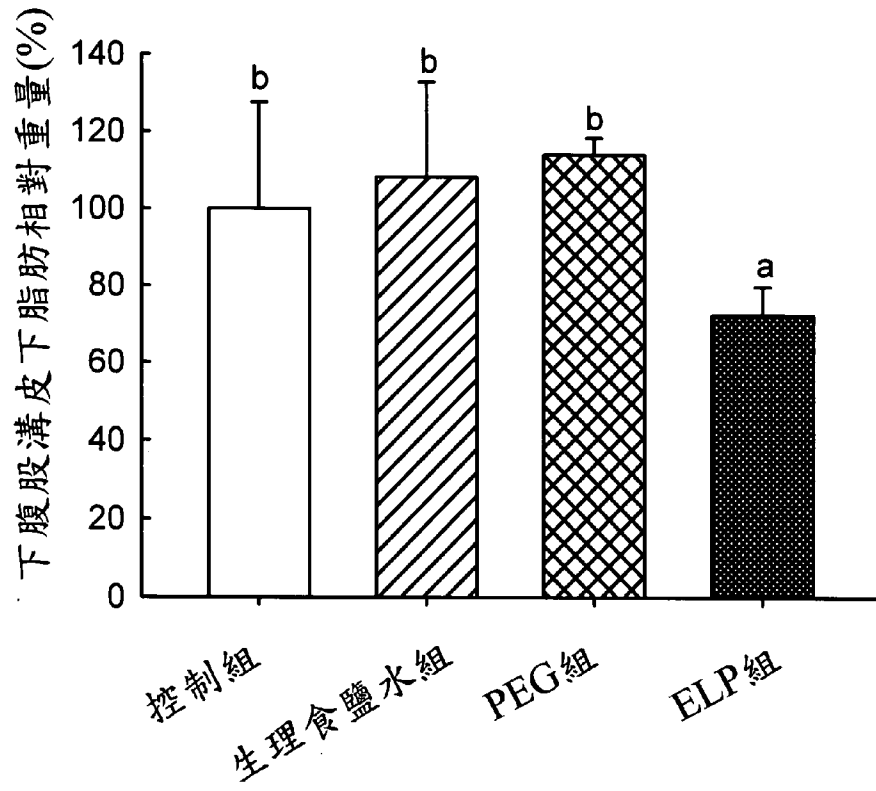


圖2A

## 發明摘要

※ 申請案號： 105127452

※ 申請日： 105/08/26

※IPC 分類： **A61K 9/10** (2006.01)  
**A61K 31/05** (2006.01)  
**A61K 47/44** (2006.01)  
**A61P 3/04** (2006.01)

**【發明名稱】(中文/英文)**

用於減少局部脂肪的醫藥組成物及其用途 / A PHARMACEUTICAL  
COMPOSITION FOR REDUCING LOCAL FAT AND USES THEREOF

**【中文】**

本發明提供一種用於減少局部脂肪的醫藥組成物，包含醫藥上可接受之水溶液、界面活性劑所形成的複數個含藥微胞、以及被包覆在所述含藥微胞中的白藜蘆醇。所述用於減少局部脂肪的醫藥組成物可減少施用部位的脂肪，且具有高安定性、高度脂肪組織生體可用率、低副作用、以及緩釋等優點。

**【英文】**

The present invention provides a pharmaceutical composition for reducing local fat, wherein comprises a pharmaceutically acceptable aqueous solution, drug-containing micelles made of surfactants, and resveratrol encapsulated in said drug-containing micelles. This pharmaceutical composition for reducing local fat can reduce the fat at the administration site, and has the advantages of high stability, high fat tissue bioavailability, few side effects, and sustained release.

**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】**：第（ 2A ）圖。

**【本代表圖之符號簡單說明】**：

無。

**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】**：

無。

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】(中文/英文)

用於減少局部脂肪的醫藥組成物及其用途 / A PHARMACEUTICAL  
COMPOSITION FOR REDUCING LOCAL FAT AND USES THEREOF

## 【技術領域】

【0001】 本發明是關於一種用於減少局部脂肪的醫藥組成物，特別是關於一種包含複數個含藥微胞以及被包覆在含藥微胞中的白藜蘆醇的醫藥組成物，且該醫藥組成物係用於減少局部脂肪。

## 【先前技術】

【0002】 近年來由於越來越多人對美感的觀念改變，以及對自我健康、身型的標準提升，人們關注的議題已不再是單純地減重，而是更加重視減少局部脂肪或雕塑曲線，以達到更健康且身型更美觀的效果。況且，一般的減重方式，無論是飲食或運動等方式，無法減少特定單一部位的脂肪，若要減少特定部位的脂肪(例如腰部、腹部、腿部、手臂、下巴、以及臉部等)，目前的技術只能用抽脂手術等方式達成。

【0003】 目前，減少局部脂肪的方法以抽脂手術為主，然而抽脂過程會對神經、血管、及其他身體組織造成嚴重的傷害，且具有感染、出血量大、麻醉時間過長、以及無法事先預防的脂肪栓塞與麻醉過敏的致死風險。此外，抽脂手術後也易產生嚴重的瘀青紅腫、劇烈疼痛、恢復期長達3個月至6個月以上、抽脂部位凹凸不平等問題。因此，統計顯示雖然多數人想利

用抽脂改善局部的皮下脂肪囤積或身體曲線，但實際進行抽脂手術的人數卻還不到4成，顯示大多數要改善身體曲線或減少局部脂肪的消費者，會受到抽脂手術副作用及術後疼痛或風險等問題的影響而放棄。

**【0004】** 雖然，有一些非手術的局部減脂醫藥組成物或儀器能降低一部份副作用，卻大多療效不佳，且會產生其他副作用，例如使周邊正常細胞壞死(necrosis)、使周邊組織發炎、及引發劇烈疼痛等，且實施部位也有一定的限制。因此，市場上仍極欠缺一種能有效減少局部脂肪，且副作用更低、安全性更佳、恢復期更短的局部減脂醫藥組成物。

**【0005】** 在消費者與醫師皆有高度需求的情況下，開發足以突破目前技術限制的局部減脂醫藥組成物將是迫切需要被探討及解決的課題。

#### **【發明內容】**

**【0006】** 鑑於習知技術的缺陷，本發明提供一種用於減少局部脂肪的醫藥組成物，包含界面活性劑所形成的複數個含藥微胞、以及被包覆在所述含藥微胞中的白藜蘆醇。所述用於減少局部脂肪的醫藥組成物可減少施用部位的脂肪，且具有高安定性、高度脂肪組織生體可用率、低副作用、以及緩釋等優點。

**【0007】** 本發明能促使施用部位的脂肪細胞進行細胞凋亡反應(apoptosis)，達到減少施用部位局部脂肪的目的。本發明能大幅改善習知技術使周邊細胞壞死(necrosis)、及發炎的不良反應及副作用，且局部減脂的效果顯著優於其他非手術減少局部脂肪的醫藥組成物。本發明適用於以直接注射、皮下植入、埋植式輸注、軟膏或貼布等經皮吸收方式施用於需要減少皮下脂肪的部位，而無須任何外科手術或儀器的介入或輔助。較佳者，

以皮下脂肪注射方式施用於局部部位的皮下脂肪層。較佳者，本發明之醫藥組成物之注射劑型包含但不限於注射液劑或注射用粉劑(powder for injection, or powder for solution for injection)。本發明中所指的局部脂肪包含但不限於腰部、腹部、腿部、手臂、下巴以及臉部等部位。

【0008】 本發明中，白藜蘆醇指的是自天然植物萃取所取得或商業上可取得之白藜蘆醇。較佳者，白藜蘆醇之純度為90%至100%。

【0009】 本發明中，綠茶萃取物指的是以任一種溶劑及任一種萃取方式所提取出的綠茶成分混合物、商業上可取得的綠茶萃取物、任一種至少包含45 % (重量百分濃度)表沒食子兒茶素沒食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)的混合物、或商業上可取得的表沒食子兒茶素沒食子酸酯。

【0010】 本發明中，微胞(micelle)指的是由界面活性劑所形成的一微形結構，該界面活性劑具有一親水端以及一親脂端(親油端)，且該界面活性劑是以該親水端向外、親脂端(親油端)向內而所形成該微形結構。較佳者，該微形結構為球形、類球形、或其他微形結構之結構。

【0011】 本發明中，含藥微胞指的是含白藜蘆醇的微胞；亦即，含藥微胞指的是包覆或包含白藜蘆醇的微胞。

【0012】 本發明中，第二脂溶性藥物微胞指的是含白藜蘆醇以外的其他脂溶性藥物的微胞。亦即，第二脂溶性藥物微胞指的是包覆或包含其他脂溶性藥物的微胞。

【0013】 其中，其他脂溶性藥物指的是薑黃素(Curcumin)、槲皮素(quercetin)、葛根素(puerarin)、及其他白藜蘆醇以外之脂溶性藥物之至少一者或其組合；亦或是，其他脂溶性藥物指的是白藜蘆醇以外的脂溶性藥物。

【0014】 本發明中，水溶性藥物指的是綠茶萃取物、表沒食子兒茶素沒食子酸酯(Epigallocatechin gallate)、表兒茶素(Epicatechin)、表兒茶素沒食子酸酯(Epicatechin gallate)、表沒食子兒茶素(Epigallocatechin)、沒食子兒茶素沒食子酸酯(Gallocatechin gallate)、沒食子兒茶素(Gallocatechin)、兒茶素沒食子酸酯(Catechin gallate)、兒茶素(Catechin)、表沒食子兒茶素沒食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)、咖啡因(Caffeine)、肉鹼(Carnitine；又稱為卡尼丁或卡尼汀)、左旋肉鹼(L-carnitine)、辛內弗林(Synephrine)、綠原酸(Chlorogenic acid)、及其他水溶性藥物之至少一者或其組合。

【0015】 本發明中，所用之「無沉澱物產生的狀態」一詞係指不含人類肉眼可看到之任何沉澱物，亦即，無需藉助人工裝置。

【0016】 本發明提供一種用於減少局部脂肪的醫藥組成物，包含：  
複數個含藥微胞(micelle)，係均勻分布在該醫藥上可接受之水溶液中；  
以及

被包覆在所述含藥微胞中的白藜蘆醇(resveratrol)；

【0017】 於一較佳實施例中，所述含藥微胞係醫藥上可接受之一界面活性劑所形成的一微形結構，且該界面活性劑之親水親油性平衡值(hydrophilic-lipophilic balance value, HLB值)大於10。

【0018】 於一較佳實施例中，該些含藥微胞的粒徑為3~250 nm。

【0019】 於一較佳實施例中，該些含藥微胞的粒徑為5 ~ 50 nm。

【0020】 於一較佳實施例中，該醫藥組成物中更包括一醫藥上可接受之水溶液，且該含藥微胞係均勻分布在該醫藥上可接受之水溶液中。該醫藥上可接受之水溶液係注射用水、注射用水溶液、或生理食鹽水。



【0021】 於一較佳實施例中，該界面活性劑為非離子性界面活性劑。

【0022】 於一較佳實施例中，該非離子性界面活性劑係聚山梨醇酯80(Tween 80)、2-hydroxyethyl 12-hydroxyoctadecanoate (solutol HS 15)、聚氧乙烯蓖麻油衍生物(polyoxyethylene castor oil derivatives)、及其他非離子性界面活性劑中的至少一者或其組合。

【0023】 於一較佳實施例中，該聚氧乙烯蓖麻油衍生物係聚氧乙烯35蓖麻油(Cremophor ELP)、聚氧乙烯40氫化蓖麻油(Cremophor RH 40)、及其他聚氧乙烯蓖麻油衍生物中的至少一者或其組合。

【0024】 於一較佳實施例中，白藜蘆醇與該界面活性劑的重量比為1：4至1：500。

【0025】 於一較佳實施例中，白藜蘆醇與該界面活性劑的重量比為1：5至1：200。

【0026】 於一較佳實施例中，白藜蘆醇與該界面活性劑的重量比為1：8至1：80。

【0027】 於一較佳實施例中，該醫藥組成物在溫度 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相對濕度RH60% $\pm$ 5%、避免光線直射的條件下進行加速安定性試驗時，該醫藥組成物仍維持於無沉澱物產生的狀態至少達24小時。

【0028】 於一較佳實施例中，該醫藥組成物在溫度 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相對濕度RH60% $\pm$ 5%、避免光線直射的條件下進行加速安定性試驗時，該醫藥組成物仍維持於無沉澱物產生的狀態至少達6個月。

【0029】 於一較佳實施例中，白藜蘆醇在該醫藥組成物中的濃度為0.2~166.7mg/mL。

【0030】 於一較佳實施例中，白藜蘆醇在該醫藥組成物中的濃度為2.5 ~ 60 mg/mL。

【0031】 於一較佳實施例中，該醫藥組成物中更包含綠茶萃取物，且該綠茶萃取物係溶解在該醫藥上可接受之水溶液中；其中，該綠茶萃取物包含：

一第一綠茶萃取成分，所述第一綠茶萃取成分為表沒食子兒茶素沒食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)。

【0032】 於一較佳實施例中，表沒食子兒茶素沒食子酸酯在該醫藥組成物中的濃度為0.25~ 300 mg/mL。

【0033】 於一較佳實施例中，表沒食子兒茶素沒食子酸酯在該醫藥組成物中的濃度為1~200 mg/ mL。

【0034】 於一較佳實施例中，該表沒食子兒茶素沒食子酸酯之含量，以該綠茶萃取物之總重量為100重量百分比計之，為45 ~ 100%。

【0035】 於一較佳實施例中，該白藜蘆醇與該綠茶萃取物之重量比為30 : 1至1 : 30。

【0036】 於一較佳實施例中，該白藜蘆醇與該綠茶萃取物之重量比為20 : 1至1 : 20。

【0037】 於一較佳實施例中，該白藜蘆醇與該綠茶萃取物之重量比為10 : 1至1 : 10。

【0038】 於一較佳實施例中，以該白藜蘆醇與該綠茶萃取物之總重量為一個重量單位計之，該界面活性劑之重量為0.24~70個重量單位；抑或是，該白藜蘆醇與該綠茶萃取物之總重量與該界面活性劑之重量比為4 : 1至1 :

70。

【0039】 於一較佳實施例中，該醫藥組成物中更包含一醫藥上可接受之水溶液以及一第二脂溶性藥物微胞，該第二脂溶性藥物微胞係均勻分布在該醫藥上可接受之水溶液中。

【0040】 該第二脂溶性藥物微胞係第二界面活性劑所形成的另一微形結構，且一其他脂溶性藥物（或第二脂溶性藥物）被包覆在所述第二脂溶性藥物微胞中。

【0041】 於一較佳實施例中，該第二界面活性劑之親水親油性平衡值(hydrophilic-lipophilic balance value，HLB值)大於10。

【0042】 於一較佳實施例中，該第二界面活性劑為非離子性界面活性劑。

【0043】 於一較佳實施例中，該非離子性界面活性劑係聚山梨醇酯80(Tween 80)、2-hydroxyethyl 12-hydroxyoctadecanoate (solutol HS 15)、聚氧乙烯蓖麻油衍生物(polyoxyethylene castor oil derivatives)、及其他非離子性界面活性劑中的至少一者或其組合。

【0044】 於一較佳實施例中，該聚氧乙烯蓖麻油衍生物係聚氧乙烯35蓖麻油(Cremophor ELP)、聚氧乙烯40氫化蓖麻油(Cremophor RH 40)、及其他聚氧乙烯蓖麻油衍生物中的至少一者或其組合。

【0045】 於一較佳實施例中，該脂溶性藥物為槲皮素(quercetin)、辛弗林(synephrine)、葛根素(puerarin)、薑黃素(Curcumin)、以及白藜蘆醇以外之其他脂溶性藥物之至少一者或其組合。

【0046】 於一較佳實施例中，該白藜蘆醇與該第二脂溶性藥物之重量

比為30：1~1：20。

【0047】 於一較佳實施例中，該白藜蘆醇與該第二脂溶性藥物之重量比為20：1~1：15。

【0048】 於一較佳實施例中，該白藜蘆醇與該第二脂溶性藥物之重量比為15：1~1：10。

【0049】 於一較佳實施例中，該醫藥組成物中更包括一醫藥上可接受之水溶液以及一水溶性藥物。

【0050】 於一較佳實施例中，該水溶性藥物為綠茶萃取物、表沒食子兒茶素沒食子酸酯(Epigallocatechin gallate)、表兒茶素(Epicatechin)、表兒茶素沒食子酸酯(Epicatechin gallate)、表沒食子兒茶素(Epigallocatechin)、沒食子兒茶素沒食子酸酯(Gallocatechin gallate)、沒食子兒茶素(Gallocatechin)、兒茶素沒食子酸酯(Catechin gallate)、兒茶素(Catechin)、表沒食子兒茶素沒食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)、咖啡因(Caffeine)、肉鹼(Carnitine；又稱為卡尼丁或卡尼汀)、左旋肉鹼(L-carnitine)、辛內弗林(Synephrine)、綠原酸(Chlorogenic acid)、及其他水溶性藥物中的至少一者或其組合。

【0051】 於一較佳實施例中，該白藜蘆醇與該水溶性藥物之重量比為20：1~1：30。

【0052】 於一較佳實施例中，該白藜蘆醇與該水溶性藥物之重量比為15：1~1：20。

【0053】 於一較佳實施例中，該白藜蘆醇與該水溶性藥物之重量比為10：1~1：15。

【0054】 於一較佳實施例中，該水溶性藥物為表沒食子兒茶素沒食子

酸酯，且表沒食子兒茶素沒食子酸酯在該醫藥組成物中的濃度為0.25 ~ 300 mg/mL。

【0055】 於一較佳實施例中，該水溶性藥物為表沒食子兒茶素沒食子酸酯，且表沒食子兒茶素沒食子酸酯在該醫藥組成物中的濃度為1~200 mg/mL。

【0056】 於一較佳實施例中，該水溶性藥物為綠茶萃取物，且該白藜蘆醇與該綠茶萃取物之重量比為30：1至1：30。

【0057】 於一較佳實施例中，該水溶性藥物為綠茶萃取物，且該白藜蘆醇與該綠茶萃取物之重量比為20：1至1：20。

【0058】 於一較佳實施例中，該水溶性藥物為綠茶萃取物，且該白藜蘆醇與該綠茶萃取物之重量比為10：1至1：10。

【0059】 於一較佳實施例中，該醫藥組成物中更包含助溶劑 (Cosolvent)，用以增加藥物溶解度。

【0060】 於一較佳實施例中，該助溶劑為聚乙二醇 (polyethylene glycol)、丙二醇 (propylene glycol)、乙醇 (ethanol)、以及其他助溶劑中之至少一者或其組合。

【0061】 於一較佳實施例中，該聚乙二醇為聚乙二醇200 (PEG 200)、聚乙二醇400 (PEG 400)、聚乙二醇600 (PEG 600)、及其他聚乙二醇中之至少一者或其組合。

【0062】 於一較佳實施例中，該醫藥組成物中更包含助懸劑 (又稱為懸浮劑；suspending agent)，用以降低藥物或微胞之沉降速度。

【0063】 於一較佳實施例中，該助懸劑為海藻酸鈉 (Sodium

alginate)、甘油(glycerol)、羥甲基纖維素鈉(carboxymethylcellulose sodium)、甘露醇(mannitol)、以及其他助懸劑中之至少一者或其組合。

【0064】 於一較佳實施例中，該醫藥組成物中更包含油相賦形劑(oil phase excipients)，用以增加醫藥組成物的安定性及藥物的溶解度。

【0065】 於一較佳實施例中，油相賦形劑為不飽和脂肪酸、甘油(glycerol)、三酸甘油酯(triglyceride)、及其他油相賦形劑中之至少一者或其組合。

【0066】 於一較佳實施例中，該不飽和脂肪酸為油酸(oleic acid)、蓖麻油(castor oil)、芝麻油(sesame oil)、棉子油(cottonseed oil)、大豆油(soybean oil)、紅花子油(safflower oil)、玉米油(corn oil)、以及其他不飽和脂肪酸中之至少一者或其組合。

【0067】 於一較佳實施例中，該三酸甘油酯為中鏈三酸甘油酯(medium chain triglycerides)、及其他三酸甘油酯中之至少一者或其組合。

【0068】 於一較佳實施例中，該醫藥上可接受之水溶液中包含局部麻醉劑。

【0069】 於一較佳實施例中，該局部麻醉劑係醯胺類、對氨基苯甲胺脂類、及胺基醚類中的至少一者或其組合。

【0070】 於一較佳實施例中，該醯胺類為待布卡因(Dibucaine)、利多卡因(Lidocaine)、Mepivacaine HCl、Bupivacaine HCl、Pyrrocaine HCl、Prilocaine HCl、Digammacaine、及Oxethazaine中之至少一者或其組合。

【0071】 於一較佳實施例中，該對氨基苯甲胺脂類為布他卡因(Butacaine)、二甲卡因(Dimethocaine)、及圖托卡因(Tutocaine)之至少一者或

其組合。

【0072】 於一較佳實施例中，該胺基醚類為奎尼卡因(Quinisocaine)、及普莫卡因(Pramocaine)之至少一者或其組合。

【0073】 於一較佳實施例中，該醫藥上可接受之水溶液中包含抗氧化劑。

【0074】 於一較佳實施例中，該抗氧化劑為  $\beta$ -胡蘿蔔素(beta-carotene)、葉黃素(lutein)、番茄紅素(lycopene)、膽紅素(bilirubin)、維生素A(vitamin A)、維生素C (vitamin C；又稱為抗壞血酸，即ascorbic acid)、維生素E (vitamin E)、uric acid、nitric oxide、nitroxide、pyruvate、過氧化氫酶(catalase)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase)、穀胱甘肽過氧化物酶(glutathione peroxidases)、N-乙酰半胱氨酸(N-acetyl cysteine)、及柚皮素(naringenin)中之至少一者或其組合。

【0075】 本發明再提供一種用於減少局部皮下脂肪量的皮下脂肪層注射針劑或皮下注射針劑，包含：

醫藥上可接受之水溶液；

複數個含藥微胞(micelle)，係均勻分布在該醫藥上可接受之水溶液中；

以及

被包覆在所述含藥微胞中的白藜蘆醇(resveratrol)；

其中，所述含藥微胞係醫藥上可接受之一界面活性劑所形成的一微形結構，且該界面活性劑之親水親油性平衡值(hydrophilic-lipophilic balance value，HLB 值)大於 10。

【0076】 於一較佳實施例中，所述局部皮下脂肪量係施用部位的皮下脂肪量。

- 【0077】 於一較佳實施例中，該些含藥微胞的粒徑為3 ~ 250nm。
- 【0078】 於一較佳實施例中，該些含藥微胞的粒徑為5 ~ 50 nm。
- 【0079】 於一較佳實施例中，該醫藥上可接受之水溶液係注射用水、注射用水溶液、或生理食鹽水。
- 【0080】 於一較佳實施例中，該界面活性劑為非離子性界面活性劑。
- 【0081】 於一較佳實施例中，該非離子性界面活性劑係聚山梨醇酯80(Tween 80)、2-hydroxyethyl 12-hydroxyoctadecanoate (solutol HS 15)、聚氧乙烯蓖麻油衍生物(polyoxyethylene castor oil derivatives)、及其他非離子性界面活性劑中的至少一者或其組合。
- 【0082】 於一較佳實施例中，該聚氧乙烯蓖麻油衍生物係聚氧乙烯35蓖麻油(Cremophor ELP)、聚氧乙烯40氫化蓖麻油(Cremophor RH 40)、及其他聚氧乙烯蓖麻油衍生物中的至少一者或其組合。
- 【0083】 於一較佳實施例中，白藜蘆醇與該界面活性劑的重量比為1 : 4至1 : 500。
- 【0084】 於一較佳實施例中，白藜蘆醇與該界面活性劑的重量比為1 : 5至1 : 200。
- 【0085】 於一較佳實施例中，白藜蘆醇與該界面活性劑的重量比為1 : 8至1 : 80。
- 【0086】 於一較佳實施例中，白藜蘆醇在該皮下脂肪層注射針劑或皮下注射針劑中的濃度為0.2 ~ 166.7 mg/mL。
- 【0087】 於一較佳實施例中，白藜蘆醇在該皮下脂肪層注射針劑或皮下注射針劑中的濃度為2.5 ~ 60 mg/mL。



【0088】 於一較佳實施例中，該皮下脂肪層注射針劑或皮下注射針劑中更包含綠茶萃取物，且該綠茶萃取物係溶解在該醫藥上可接受之水溶液中；其中，該綠茶萃取物包含：

一第一綠茶萃取成分，所述第一綠茶萃取成分為表沒食子兒茶素沒食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)。

【0089】 於一較佳實施例中，表沒食子兒茶素沒食子酸酯在該皮下脂肪層注射針劑或皮下注射針劑中的濃度為0.25 ~300mg/mL。

【0090】 於一較佳實施例中，表沒食子兒茶素沒食子酸酯在該皮下脂肪層注射針劑或皮下注射針劑中的濃度為1~200 mg/mL。

【0091】 於一較佳實施例中，該表沒食子兒茶素沒食子酸酯之含量，以該綠茶萃取物之總重量為100重量百分比計之，為45 ~ 100%。

【0092】 於一較佳實施例中，該白藜蘆醇與該綠茶萃取物之重量比為30：1至1：30。

【0093】 於一較佳實施例中，該白藜蘆醇與該綠茶萃取物之重量比為20：1至1：20。

【0094】 於一較佳實施例中，該白藜蘆醇與該綠茶萃取物之重量比為10：1至1：10。

【0095】 於一較佳實施例中，以該白藜蘆醇與該綠茶萃取物之總重量為一個重量單位計之，該界面活性劑之重量為0.24~70個重量單位；抑或是，該白藜蘆醇與該綠茶萃取物之總重量與該界面活性劑之重量比為4：1至1：70。

【0096】 於一較佳實施例中，該施用部位之施用劑量係每平方公分注

射0.2~20毫克。

【0097】 於一較佳實施例中，該施用部位之施用劑量係每平方公分注射0.4~12毫克。

【0098】 於一較佳實施例中，該施用部位之施用劑量係每公斤0.2~40毫克。

【0099】 於一較佳實施例中，該施用部位之施用劑量係每公斤0.4~20毫克。

【0100】 於一較佳實施例中，施用頻率為每間隔1天至30天施予該施用部位1次至12次。

【0101】 於一較佳實施例中，施用頻率為每間隔1天至21天施予該施用部位1次至8次。

【0102】 於一較佳實施例中，該皮下脂肪層注射針劑或皮下注射針劑中更包含一第二脂溶性藥物微胞，且該第二脂溶性藥物微胞係均勻分布在該醫藥上可接受之水溶液中。

【0103】 該第二脂溶性藥物微胞為另一界面活性劑所形成的一微形結構，且該其他脂溶性藥物被包覆在所述第二脂溶性藥物微胞中。

【0104】 於一較佳實施例中，該另一界面活性劑之親水親油性平衡值(hydrophilic-lipophilic balance value，HLB值)大於10。

【0105】 於一較佳實施例中，該另一界面活性劑為非離子性界面活性劑。

【0106】 於一較佳實施例中，該非離子性界面活性劑係聚山梨醇酯80(Tween 80)、2-hydroxyethyl 12-hydroxyoctadecanoate (solutol HS 15)、聚氧

乙烯蓖麻油衍生物(polyoxyethylene castor oil derivatives)、及其他非離子性界面活性劑中的至少一者或其組合。

【0107】 於一較佳實施例中,該聚氧乙烯蓖麻油衍生物係聚氧乙烯35蓖麻油(Cremophor ELP)、聚氧乙烯40氫化蓖麻油(Cremophor RH 40)、及其他聚氧乙烯蓖麻油衍生物中的至少一者或其組合。

【0108】 較佳者,該脂溶性藥物為薑黃素(Curcumin)、槲皮素(quercetin)、葛根素(puerarin)、及其他白藜蘆醇以外之脂溶性藥物之至少一者或其組合。

【0109】 於一較佳實施例中,該醫藥上可接受之水溶液中更包含一水溶性藥物。

【0110】 於一較佳實施例中,該水溶性藥物為綠茶萃取得物、表沒食子兒茶素沒食子酸酯(Epigallocatechin gallate)、表兒茶素(Epicatechin)、表兒茶素沒食子酸酯(Epicatechin gallate)、表沒食子兒茶素(Epigallocatechin)、沒食子兒茶素沒食子酸酯(Gallocatechin gallate)、沒食子兒茶素(Gallocatechin)、兒茶素沒食子酸酯(Catechin gallate)、兒茶素(Catechin)、表沒食子兒茶素沒食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)、咖啡因(Caffeine)、肉鹼(Carnitine;又稱為卡尼丁或卡尼汀)、左旋肉鹼(L-carnitine)、辛內弗林(Synephrine)、綠原酸(Chlorogenic acid)、及其他水溶性藥物中的至少一者或其組合。

【0111】 於一較佳實施例中,該醫藥上可接受之水溶液中包含局部麻醉劑。

【0112】 於一較佳實施例中,該局部麻醉劑係醯胺類、對氨基苯甲胺脂類、及胺基醚類中的至少一者或其組合。

【0113】 於一較佳實施例中，該醯胺類為待布卡因(Dibucaine)、利多卡因(Lidocaine)、Mepivacaine HCl、Bupivacaine HCl、Pyrrocaine HCl、Prilocaine HCl、Digammacaine、及Oxethazine中之至少一者或其組合。

【0114】 於一較佳實施例中，該對氨基苯甲胺脂類為布他卡因(Butacaine)、二甲卡因(Dimethocaine)、及圖托卡因(Tutocaine)之至少一者或其組合。

【0115】 於一較佳實施例中，該胺基醚類為奎尼卡因(Quinisocaine)、及普莫卡因(Pramocaine)之至少一者或其組合。

【0116】 於一較佳實施例中，該醫藥上可接受之水溶液中包含抗氧化劑。

【0117】 於一較佳實施例中，該抗氧化劑為  $\beta$ -胡蘿蔔素(beta-carotene)、葉黃素(lutein)、番茄紅素(lycopene)、膽紅素(bilirubin)、維生素A(vitamin A)、維生素C(vitamin C；又稱為抗壞血酸，即ascorbic acid)、維生素E(vitamin E)、uric acid、nitric oxide、nitroxide、pyruvate、過氧化氫酶(catalase)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase)、穀胱甘肽過氧化物酶(glutathione peroxidases)、N-乙酰半胱氨酸(N-acetyl cysteine)、及柚皮素(naringenin)中之至少一者或其組合。

【0118】 本發明提供一種減少個體局部部位之皮下脂肪量的方法，包括在該個體的該局部部位施用一醫藥組成物，其中，該醫藥組成物包含：

複數個含藥微胞(micelle)；以及

被包覆在所述含藥微胞中的白藜蘆醇(resveratrol)；

其中，所述含藥微胞係醫藥上可接受之一界面活性劑而形成的一微形結

構，且該界面活性劑之親水親油性平衡值(hydrophilic-lipophilic balance value，HLB值)大於10。

【0119】 於一較佳實施例中，該些含藥微胞的粒徑為3 ~ 250 nm。

【0120】 於一較佳實施例中，該些含藥微胞的粒徑為5 ~ 50 nm。

【0121】 於一較佳實施例中，該界面活性劑為非離子性界面活性劑。

【0122】 於一較佳實施例中，該非離子性界面活性劑係聚山梨醇酯80(Tween 80)、2-hydroxyethyl 12-hydroxyoctadecanoate (solutol HS 15)、聚氧乙烯蓖麻油衍生物(polyoxyethylene castor oil derivatives)、及其他非離子性界面活性劑中的至少一者或其組合。

【0123】 於一較佳實施例中，該聚氧乙烯蓖麻油衍生物係聚氧乙烯35蓖麻油(Cremophor ELP)、聚氧乙烯40氫化蓖麻油(Cremophor RH 40)、及其他聚氧乙烯蓖麻油衍生物中的至少一者或其組合。

【0124】 於一較佳實施例中，其中，白藜蘆醇與該界面活性劑的重量比為1：4至1：500。

【0125】 於一較佳實施例中，其中，白藜蘆醇與該界面活性劑的重量比為1：5至1：200。

【0126】 於一較佳實施例中，其中，白藜蘆醇與該界面活性劑的重量比為1：8至1：80。

【0127】 於一較佳實施例中，其中，白藜蘆醇在該醫藥組成物中的濃度為0.2~166.7 mg/mL。

【0128】 於一較佳實施例中，其中，白藜蘆醇在該醫藥組成物中的濃度為2.5 ~ 60 mg/mL。

【0129】 於一較佳實施例中，該醫藥組成物中更包含一醫藥上可接受之水溶液以及一第二脂溶性藥物微胞，該第二脂溶性藥物微胞係均勻分布在該醫藥上可接受之水溶液中；其中，該第二脂溶性藥物微胞係第二非離子性界面活性劑所形成的另一微形結構，且一第二脂溶性藥物被包覆在所述第二脂溶性藥物微胞中。

【0130】 於一較佳實施例中，該第二非離子性界面活性劑之親水親油性平衡值(hydrophilic-lipophilic balance value，HLB值)大於10。

【0131】 於一較佳實施例中，該第二非離子性界面活性劑係聚山梨醇酯80(Tween 80)、2-hydroxyethyl 12-hydroxyoctadecanoate (solutol HS 15)、聚氧乙烯蓖麻油衍生物(polyoxyethylene castor oil derivatives)、及其他非離子性界面活性劑中的至少一者或其組合。

【0132】 於一較佳實施例中，該第二非離子性界面活性劑係聚氧乙烯35蓖麻油(Cremophor ELP)、聚氧乙烯40氫化蓖麻油(Cremophor RH 40)、及其他聚氧乙烯蓖麻油衍生物中的至少一者或其組合。

【0133】 於一較佳實施例中，該第二脂溶性藥物為槲皮素(quercetin)、辛弗林(synephrine)、葛根素(puerarin)、薑黃色素類物質(curcuminoid)、薑黃素(curcumin)、及其他白藜蘆醇(resveratrol)以外之脂溶性藥物之至少一者或其組合。

【0134】 於一較佳實施例中，該白藜蘆醇與該第二脂溶性藥物之重量比為30：1～1：20。

【0135】 於一較佳實施例中，該白藜蘆醇與該第二脂溶性藥物之重量比為20：1～1：15。

【0136】 於一較佳實施例中，該白藜蘆醇與該第二脂溶性藥物之重量比為15：1~1：10。

【0137】 於一較佳實施例中，該醫藥組成物中更包含一醫藥上可接受之水溶液以及一水溶性藥物。

【0138】 於一較佳實施例中，該水溶性藥物為綠茶萃取物、表沒食子兒茶素沒食子酸酯(Epigallocatechin gallate)、表兒茶素(Epicatechin)、表兒茶素沒食子酸酯(Epicatechin gallate)、表沒食子兒茶素(Epigallocatechin)、沒食子兒茶素沒食子酸酯(Gallocatechin gallate)、沒食子兒茶素(Gallocatechin)、兒茶素沒食子酸酯(Catechin gallate)、兒茶素(Catechin)、表沒食子兒茶素沒食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)、咖啡因(Caffeine)、肉鹼(Carnitine；又稱為卡尼丁或卡尼汀)、左旋肉鹼(L-carnitine)、辛內弗林(Synephrine)、綠原酸(Chlorogenic acid)、及其他水溶性藥物中的至少一者或其組合。

【0139】 於一較佳實施例中，該白藜蘆醇與該水溶性藥物之重量比為20：1~1：30。

【0140】 於一較佳實施例中，該白藜蘆醇與該水溶性藥物之重量比為15：1~1：20。

【0141】 於一較佳實施例中，該白藜蘆醇與該水溶性藥物之重量比為10：1~1：15。

【0142】 於一較佳實施例中，該水溶性藥物為表沒食子兒茶素沒食子酸酯，且表沒食子兒茶素沒食子酸酯在該醫藥組成物中的濃度為0.25~300 mg/mL。

【0143】 於一較佳實施例中，該水溶性藥物為表沒食子兒茶素沒食子酸酯，且表沒食子兒茶素沒食子酸酯在該醫藥組成物中的濃度為1~200 mg/mL。

【0144】 於一較佳實施例中，該水溶性藥物為綠茶萃取物，且該白藜蘆醇與該綠茶萃取物之重量比為30：1至1：30。

【0145】 於一較佳實施例中，該水溶性藥物為綠茶萃取物，且該白藜蘆醇與該綠茶萃取物之重量比為20：1至1：20。

【0146】 於一較佳實施例中，該水溶性藥物為綠茶萃取物，且該白藜蘆醇與該綠茶萃取物之重量比為10：1至1：10。

【0147】 於一較佳實施例中，以該白藜蘆醇與該綠茶萃取物之總重量為一個重量單位計之，該界面活性劑之重量為0.24~70個重量單位；抑或是，該白藜蘆醇與該綠茶萃取物之總重量與該界面活性劑之重量比為4：1至1：70。

【0148】 於一較佳實施例中，在該局部部位施用該醫藥組成物之劑量係每平方公分注射0.2~20毫克。

【0149】 於一較佳實施例中，在該局部部位施用該醫藥組成物之劑量係每平方公分注射0.4~12毫克。

【0150】 於一較佳實施例中，在該局部部位施用該醫藥組成物之劑量係每公斤0.2~40毫克。

【0151】 於一較佳實施例中，在該局部部位施用該醫藥組成物之劑量係每公斤0.4~20毫克。

【0152】 於一較佳實施例中，施用該醫藥組成物之頻率為每間隔1天



至30天施予該施用部位1次至12次。

【0153】 於一較佳實施例中，施用該醫藥組成物之頻率為每間隔1天至21天施予該施用部位1次至8次。

【0154】 於一較佳實施例中，該個體為一動物或一人類。

【0155】 於一較佳實施例中，係在該個體的該局部部位注射、或塗抹 (apply)該醫藥組成物。

【0156】 於一較佳實施例中，該醫藥組成物中更包含一助溶劑 (cosolvent)、一助懸劑(suspending agent )、以及一油相賦形劑(oil phase excipients )之至少一者或其組合。

【0157】 於一較佳實施例中，該油相賦形劑及/或助溶劑與該非離子性界面活性劑共同形成該微形結構。

【0158】 本發明提供一種醫藥組成物在製備用於減少個體局部部位皮下脂肪量之藥物或皮下注射劑(subcutaneous injection formulation)的用途；該醫藥組成物包含：

複數個含藥微胞(micelle)；以及

被包覆在所述含藥微胞中的白藜蘆醇(resveratrol)；

其中，所述含藥微胞係醫藥上可接受之一非離子界面活性劑所形成的一微形結構，且該非離子界面活性劑之親水親油性平衡值(hydrophilic-lipophilic balance value，HLB值)大於10。

【0159】 於一較佳實施例中，該些含藥微胞的粒徑為3~250 nm。

【0160】 於一較佳實施例中，該些含藥微胞的粒徑為5~50 nm。

【0161】 於一較佳實施例中，該非離子性界面活性劑係聚山梨醇酯

80(Tween 80)、2-hydroxyethyl 12-hydroxyoctadecanoate (solutol HS 15)、聚氧乙炔蓖麻油衍生物(polyoxyethylene castor oil derivatives)、及其他非離子性界面活性劑中的至少一者或其組合。

【0162】 於一較佳實施例中，該聚氧乙炔蓖麻油衍生物係聚氧乙炔35蓖麻油(Cremophor ELP)、聚氧乙炔40氫化蓖麻油(Cremophor RH 40)、及其他聚氧乙炔蓖麻油衍生物中的至少一者或其組合。

【0163】 於一較佳實施例中，白藜蘆醇與該非離子界面活性劑的重量比為1：4至1：500。

【0164】 於一較佳實施例中，白藜蘆醇在該醫藥組成物中的濃度為0.2 ~ 166.7 mg/mL。

【0165】 於一較佳實施例中，該醫藥組成物中更包含一醫藥上可接受之水溶液以及一第二脂溶性藥物微胞，該第二脂溶性藥物微胞係均勻分布在該醫藥上可接受之水溶液中；其中，該第二脂溶性藥物微胞係第二非離子性界面活性劑所形成的另一微形結構，且一第二脂溶性藥物被包覆在所述第二脂溶性藥物微胞中。

【0166】 於一較佳實施例中，該第二非離子性界面活性劑之親水親油性平衡值(hydrophilic-lipophilic balance value, HLB值)大於10。

【0167】 於一較佳實施例中，該第二非離子性界面活性劑係聚山梨醇酯80(Tween 80)、2-hydroxyethyl 12-hydroxyoctadecanoate (solutol HS 15)、聚氧乙炔蓖麻油衍生物(polyoxyethylene castor oil derivatives)、及其他非離子性界面活性劑中的至少一者或其組合。

【0168】 於一較佳實施例中，該第二非離子性界面活性劑係聚氧乙炔

35 蓖麻油(Cremophor ELP)、聚氧乙烯40氫化蓖麻油(Cremophor RH 40)、及其他聚氧乙烯蓖麻油衍生物中的至少一者或其組合。

【0169】 於一較佳實施例中，該第二脂溶性藥物為槲皮素(querletin)、辛弗林(synephrine)、葛根素(puerarin)、薑黃色素類物質(curcuminoid)及其他白藜蘆醇(resveratrol)以外之脂溶性藥物之至少一者或其組合。

【0170】 於一較佳實施例中，該白藜蘆醇與該第二脂溶性藥物之重量比為30：1～1：20。

【0171】 於一較佳實施例中，該醫藥組成物中更包含一醫藥上可接受之水溶液以及一水溶性藥物。

【0172】 於一較佳實施例中，該水溶性藥物為綠茶萃取物、表沒食子兒茶素沒食子酸酯(Epigallocatechin gallate)、表兒茶素(Epicatechin)、表兒茶素沒食子酸酯(Epicatechin gallate)、表沒食子兒茶素(Epigallocatechin)、沒食子兒茶素沒食子酸酯(Gallocatechin gallate)、沒食子兒茶素(Gallocatechin)、兒茶素沒食子酸酯(Catechin gallate)、兒茶素(Catechin)、表沒食子兒茶素沒食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)、咖啡因(Caffeine)、肉鹼(Carnitine；又稱為卡尼丁或卡尼汀)、左旋肉鹼(L-carnitine)、辛內弗林(Synephrine)、綠原酸(Chlorogenic acid)、及其他水溶性藥物中的至少一者或其組合。

【0173】 於一較佳實施例中，該白藜蘆醇與該水溶性藥物之重量比為20：1～1：30。

【0174】 於一較佳實施例中，該水溶性藥物為表沒食子兒茶素沒食子

酸酯，且表沒食子兒茶素沒食子酸酯在該皮下脂肪層注射針劑或皮下注射針劑中的濃度為0.25~300mg/mL。

【0175】 於一較佳實施例中，該水溶性藥物為綠茶萃取物，且該白藜蘆醇與該綠茶萃取物之重量比為30：1至1：30。

【0176】 於一較佳實施例中，以該白藜蘆醇與該綠茶萃取物之總重量為一個重量單位計之，該非離子界面活性劑之重量為0.24~70個重量單位；抑或是，該白藜蘆醇與該綠茶萃取物之總重量與該非離子界面活性劑之重量比為4：1至1：70。

【0177】 於一較佳實施例中，該藥物或皮下注射劑中包含治療有效量之該醫藥組成物。

【0178】 於一較佳實施例中，治療有效量係每平方公分局部部位施用0.2 ~ 20毫克該醫藥組成物。

【0179】 於一較佳實施例中，治療有效量係每公斤體重施用0.2~40毫克該醫藥組成物。

【0180】 於一較佳實施例中，該藥物或皮下注射劑之施用頻率為每間隔1天至30天施予該施用部位1次至12次。

【0181】 於一較佳實施例中，該個體為一動物。

【0182】 於一較佳實施例中，係在該個體的該局部部位注射該藥物或皮下注射劑；抑或是，在該個體的該局部部位塗抹(apply)該藥物。

【0183】 於一較佳實施例中，該醫藥組成物中更包含一助溶劑(cosolvent)、一助懸劑(suspending agent)、以及一油相賦形劑(oil phase excipients)之至少一者或其組合。

【0184】 於一較佳實施例中，該油相賦形劑及/或助溶劑與該非離子性界面活性劑共同形成該微形結構。

### 【圖式簡單說明】

【0185】 圖1A：無微胞之白藜蘆醇皮下注射液及無微胞之綠茶萃取物皮下注射液對大鼠皮下脂肪量影響之長條圖。

【0186】 圖1B：無微胞之白藜蘆醇皮下注射液及無微胞之綠茶萃取物皮下注射液對大鼠相對總增重影響之長條圖。

【0187】 圖2A：利用不同賦形劑製備出的白藜蘆醇皮下注射針劑，對大鼠局部皮下脂肪量影響之長條圖。

【0188】 圖2B：利用不同賦形劑製備出的白藜蘆醇皮下注射針劑，對大鼠相對總增重影響之長條圖。

【0189】 圖3：白藜蘆醇醫藥組成物對大鼠皮下脂肪量影響之長條圖。

【0190】 圖4A：白藜蘆醇複方醫藥組成物對大鼠皮下脂肪量影響之長條圖。

【0191】 圖4B：白藜蘆醇複方醫藥組成物對大鼠相對總增重影響之長條圖。

【0192】 圖5：白藜蘆醇-其他脂溶性藥物複方醫藥組成物對成熟脂肪細胞進行細胞凋亡之影響。

【0193】 圖6：白藜蘆醇-其他水溶性藥物複方醫藥組成物對成熟脂肪細胞進行細胞凋亡之影響。

**【實施方式】**

**【0194】** 白藜蘆醇(resveratrol)為一種多酚類化合物，主要存在於紅葡萄皮、虎杖、或紅酒中。由於白藜蘆醇難溶於水溶液、容易在體內快速代謝成葡萄糖醛酸與硫酸鹽代謝物、會快速經由尿液及糞便排出、以及其身體可利用率極差等原因，利用白藜蘆醇開發減少局部脂肪的醫藥組成物會面臨相當程度的困難。發明人在開發此醫藥組成物之初期，即面臨此困境。

實驗一：白藜蘆醇及綠茶萃取物皮下注射液對大鼠皮下脂肪量及體重之影響

**【0195】** 配製綠茶萃取物皮下注射液：利用注射用水(water for injection)將綠茶萃取物配製成5 mg/mL水溶液。以0.2  $\mu$ m濾膜過濾，即為本實驗所述之5 mg/mL綠茶萃取物皮下注射液。須避光保存於4°C冰箱。

**【0196】** 配製白藜蘆醇皮下注射液：利用習知常用於非水溶性藥物注射劑的賦形劑聚山梨醇酯80 (polysorbate 80, Tween 80)、溶媒乙醇、以及注射用水將白藜蘆醇配製成5 mg/mL溶液。詳細配製方法如下：將0.5 g白藜蘆醇與適量溶媒乙醇混合，使白藜蘆醇完全溶解後，再加入0.1 g聚山梨醇酯80 (Tween 80)，使聚山梨醇酯完全溶解；抽氣揮發2~4小時，使乙醇揮發；待乙醇完全揮發後，加入注射用水，使總體積為100 mL；攪拌均勻後，再以0.2  $\mu$ m濾膜過濾，即為本實驗所述之5 mg/mL之白藜蘆醇皮下注射液。須避光保存於4°C冰箱。

**【0197】** 使用7週齡SD品系雄性大鼠(male Sprague-Dawley rat)進行實驗。首先，以高脂飼料(high-fat diet，廠牌為Research Diets, Inc.；型號為

#D12492)餵食18隻大鼠誘導皮下脂肪增加，連續餵食至大鼠體重達 $330\pm 10$  g後，將大鼠隨機分成3組，分別為高脂對照組、白藜蘆醇組、及綠茶萃取物組，每組6隻大鼠，使各組大鼠的體重無統計差異。記錄每隻大鼠的體重，定義為每隻大鼠的「試驗前體重」。然後，以下列方式給予藥物。

**【0198】** 將5 mg/mL之白藜蘆醇皮下注射液，注射至白藜蘆醇組大鼠的下腹股溝之皮下脂肪層，每次注射量為每公斤體重注射8 mg (8 mg/kg)白藜蘆醇；亦即，每公斤體重注射1.6 mL上述5 mg/mL之白藜蘆醇皮下注射液。將5 mg/mL之綠茶萃取物皮下注射液，注射至綠茶萃取物組大鼠的下腹股溝之皮下脂肪層，每次注射量為每公斤體重注射8 mg (8 mg/kg)綠茶萃取物；亦即，每公斤體重注射1.6 mL上述5 mg/mL之綠茶萃取物皮下注射液。高脂對照組則以上述同樣注射方式給予同體積注射用水。

**【0199】** 上述注射部位為大鼠下腹股溝脂肪處，平均注射於左、右兩側，於試驗第1、3、5日各注射1次。試驗期間持續給予高脂飼料，並每日記錄體重變化，每週記錄飲水攝食一次，於試驗第20天禁食，第21天以二氧化碳犧牲大鼠。

**【0200】** 記錄每隻大鼠的體重，定義為每隻大鼠的「試驗後體重」。將每隻大鼠的「試驗後體重」扣除「試驗前體重」，得到「總增重」。將各組大鼠的總增重除以高脂對照組大鼠的總增重，得到「相對總增重」。

**【0201】** 取大鼠左右兩側下腹股溝的脂肪進行秤重，並計算各組下腹股溝之脂肪量。以平均值 $\pm$ SD方式呈現數據，並以單因子變異數分析 (one-way ANOVA) 進行統計。統計結果以符號或英文字母表示，不同符號或字母表示組間具有統計差異( $p < 0.05$ )，相同符號或字母則表示組間不具

有統計差異( $p > 0.05$ )。

**【0202】** 請參閱圖1A以及圖1B，圖1A係無微胞之白藜蘆醇皮下注射液及無微胞之綠茶萃取物皮下注射液對大鼠皮下脂肪量影響之長條圖。圖1B係無微胞之白藜蘆醇皮下注射液及無微胞之綠茶萃取物皮下注射液對大鼠相對總增重影響之長條圖。其中，所述下腹股溝脂肪量為左右兩側下腹股溝脂肪量之總合。

**【0203】** 圖1A結果顯示，經3次皮下脂肪注射給藥後，與高脂對照組相比，白藜蘆醇組和綠茶萃取物組注射部位局部脂肪量都沒有顯著減少( $p > 0.05$ )，顯示直接將溶解後的白藜蘆醇或綠茶萃取物注射到皮下脂肪層，無法減少注射部位的局部脂肪。

**【0204】** 圖1B結果顯示，經3次皮下脂肪注射給藥後，與高脂對照組相比，白藜蘆醇組和綠茶萃取物組大鼠的體重都沒有顯著減少( $p > 0.05$ )，顯示直接將溶解後的白藜蘆醇或綠茶萃取物注射到皮下脂肪層，無法減少體重。

**【0205】** 其中，綠茶萃取物為水溶性極佳的成分，先前的細胞實驗研究發現，其可促進脂肪細胞凋亡，但將綠茶萃取物溶解後直接注射於皮下脂肪處，竟無法減少其局部皮下脂肪，也無法減少體重。由本實驗可知，直接將白藜蘆醇或綠茶萃取物溶解後注射到皮下脂肪層，不足以減少局部脂肪及體重。發明人為了克服此問題，進一步研究開發出本案包含白藜蘆醇之醫藥組成物。



實驗二：不同種類之白藜蘆醇皮下注射針劑對大鼠皮下脂肪量及體重之影響

**【0206】** 以下列方式配製白藜蘆醇生理食鹽水溶液、白藜蘆醇PEG溶液、以及白藜蘆醇ELP溶液。

**【0207】** 白藜蘆醇生理食鹽水溶液之配製方法：

將500mg白藜蘆醇與適量的注射用生理食鹽水混合，使最終體積達100mL。攪拌均勻，使白藜蘆醇完全溶解，即可得到白藜蘆醇生理食鹽水溶液，且所述白藜蘆醇生理食鹽水溶液中的白藜蘆醇濃度為5mg/mL。

**【0208】** 白藜蘆醇PEG溶液之配製方法：

將15 g 聚乙二醇400 (polyethylene glycol 400，簡稱為PEG400)、15 g 甘油(glycerol)、以及適量的注射用生理食鹽水混合，使最終體積達100 mL。攪拌均勻，使聚乙二醇400及甘油完全溶解，得到聚乙二醇暨甘油混合液。將450 mg白藜蘆醇與適量的聚乙二醇暨甘油混合液混合，使最終體積達90 ml。攪拌均勻，使白藜蘆醇完全溶解，即可得到白藜蘆醇PEG溶液。所述白藜蘆醇PEG溶液中的白藜蘆醇濃度為5mg/mL。

**【0209】** 白藜蘆醇ELP溶液之配製方法：

將500 mg之白藜蘆醇與100~160 mL之二氯甲烷(dichloromethane)混合，於室溫下以150~500rpm攪拌至白藜蘆醇完全溶解。加入20 g聚氧乙烯35蓖麻油(Kolliphor ELP，簡稱為ELP)，在轉速100~300 rpm條件下攪拌均勻，使二氯甲烷揮發。待二氯甲烷完全揮發後，緩慢

加入注射用生理食鹽水，使最終體積達100 mL，攪拌均勻，即可得到白藜蘆醇ELP溶液。所述白藜蘆醇ELP溶液中的白藜蘆醇濃度為5mg/mL、聚氧乙烯35蓖麻油(ELP)的濃度約為20%(重量百分比)、且白藜蘆醇與聚氧乙烯35蓖麻油之重量比為1：40。

**【0210】** 使用6週齡SD品系雄性大鼠(male Sprague-Dawley rat)進行實驗。首先，以高脂飼料(high-fat diet，廠牌為Research Diets, Inc.；型號為#D12492)餵食20隻大鼠誘導皮下脂肪增加，連續餵食至大鼠體重達 $330\pm 10$  g後，將大鼠隨機分成4組，分別為控制組、生理食鹽水組、PEG組及ELP組，每組5隻大鼠，使各組大鼠的體重無統計差異。記錄每隻大鼠的體重，定義為每隻大鼠的「試驗前體重」。然後，以下列方式給予藥物。

**【0211】** 將白藜蘆醇生理食鹽水溶液、白藜蘆醇PEG溶液、以及白藜蘆醇ELP溶液，分別注射至生理食鹽水組、PEG組及ELP組大鼠的下腹股溝之皮下脂肪層，每次注射量為每公斤體重注射4 mL(4mL/kg)，使得每次注射劑量都是每公斤體重施予20 mg白藜蘆醇 (20 mg/kg；計算方式為 $4\text{mL/kg} \times 5\text{ mg/mL} = 20\text{ mg/kg}$ )，控制組則以上述同樣注射方式給予同體積注射用生理食鹽水。

**【0212】** 上述注射部位為大鼠下腹股溝脂肪處，平均注射於左、右兩側，於試驗第1、2、3、4日各注射1次。試驗期間持續給予高脂飼料，並每日記錄體重變化，每週記錄飲水攝食一次，試驗共進行14天，於第15天以二氧化碳犧牲大鼠。

**【0213】** 記錄每隻大鼠的體重，定義為每隻大鼠的「試驗後體重」。將每隻大鼠的「試驗後體重」扣除「試驗前體重」，得到「總增重」。將各

組大鼠的總增重除以控制組大鼠的總增重，得到「相對總增重」。

**【0214】** 取大鼠左右兩側下腹股溝的皮下脂肪進行秤重，並將左右兩側下腹股溝皮下脂肪量加總，以計算出下腹股溝皮下脂肪量。將各組大鼠的下腹股溝皮下脂肪量除以控制組大鼠的下腹股溝皮下脂肪量，得到「下腹股溝皮下脂肪相對重量」。

**【0215】** 以平均值 $\pm$ SD方式呈現數據，並以單因子變異數分析（one-way ANOVA）進行統計。統計結果以符號或英文字母表示，不同符號或字母表示組間具有統計差異( $p < 0.05$ )，相同符號或字母則表示組間不具有統計差異( $p > 0.05$ )。

**【0216】** 請參閱圖2A及圖2B。圖2A是利用不同賦形劑製備出的白藜蘆醇皮下注射針劑，對大鼠局部皮下脂肪量影響之長條圖。圖2B是利用不同賦形劑製備出的白藜蘆醇皮下注射針劑，對大鼠相對總增重影響之長條圖。

**【0217】** 圖2A之結果顯示，控制組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量為 $100 \pm 27.6\%$ ，生理食鹽水組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量為 $108.2 \pm 24.7\%$ ，PEG組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量為 $114.0 \pm 4.4\%$ ，ELP組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量為 $72.5 \pm 0.0\%$ 。生理食鹽水組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量與控制組大鼠之間無顯著差異，顯示直接將白藜蘆醇注射至施用部位的皮下脂肪層，無法減少施用部位的脂肪(局部脂肪)。PEG組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量與控制組大鼠之間無顯著差異；ELP組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量與控制組大鼠之間則有顯著差異( $p < 0.05$ )，且ELP組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量減少27.5%。

【0218】 圖2B之結果顯示，控制組大鼠的相對總增重為 $100.0\pm 30.8\%$ ，生理食鹽水組大鼠的相對總增重為 $128.3\pm 16.9\%$ ，PEG組大鼠的相對總增重為 $120.8\pm 18.2\%$ ，ELP組大鼠的相對總增重為 $101.3\pm 22.0\%$ ，四組之間無顯著差異( $p > 0.05$ )。

【0219】 由上述實驗可知，直接將白藜蘆醇注射至施用部位的皮下脂肪層，無法減少施用部位的脂肪(局部脂肪)，也無法減少體重。將添加賦形劑PEG(一般常見的助溶劑)的白藜蘆醇組合物注射至施用部位的皮下脂肪層，無法減少施用部位的脂肪(局部脂肪)，也無法減少體重，但將添加非離子性界面活性劑ELP的白藜蘆醇組合物注射至施用部位的皮下脂肪層，卻能夠顯著減少施用部位的脂肪(局部脂肪)。因此，需要進一步探討白藜蘆醇組合物是否必須含有非離子性界面活性劑，才能減少施用部位的皮下脂肪(局部脂肪)、減少體重。

【0220】 進一步分析發現上述施用的白藜蘆醇PEG溶液中沒有微胞，白藜蘆醇ELP溶液中則具有微胞，且白藜蘆醇是被包覆在ELP形成的微胞中。因此，更需要進一步探討微胞對減少局部脂肪及減少體重之影響。

實驗三：包含微胞的白藜蘆醇單方組成物皮下注射針劑對大鼠皮下脂肪量及體重之影響

【0221】 以下列方式配製白藜蘆醇ELP部分微胞劑型、白藜蘆醇HS-15部分微胞劑型、白藜蘆醇ELP微胞劑型、以及白藜蘆醇HS-15微胞劑型。

【0222】 白藜蘆醇ELP部分微胞劑型之配製方法：將20 g聚氧乙烯35

蓖麻油(即ELP)與適量的注射用生理食鹽水混合，使最終重量達100 g。攪拌均勻，使聚氧乙烯35蓖麻油(即ELP)完全溶解，獲得20% ELP溶液。將400 mg白藜蘆醇與適量的20% ELP溶液混合，使最終重量達80 g。攪拌均勻，使白藜蘆醇完全溶解，即可得到白藜蘆醇ELP部分微胞劑型。所述白藜蘆醇ELP部分微胞劑型中的白藜蘆醇濃度約為5mg/mL、聚氧乙烯35蓖麻油(ELP)的濃度約為20%(重量百分比)、且白藜蘆醇與聚氧乙烯35蓖麻油之重量比約為1：40。

**【0223】** 白藜蘆醇HS-15部分微胞劑型之配製方法：將20 g聚乙二醇硬脂酸酯15 (Kolliphor HS 15，簡稱為HS-15)與適量的注射用生理食鹽水混合，使最終重量達100 g。攪拌均勻，使聚乙二醇硬脂酸酯15 (即HS-15)完全溶解，獲得20% HS-15溶液。將400 mg白藜蘆醇與適量的20% HS-15溶液混合，使最終重量達80 g。攪拌均勻，使白藜蘆醇完全溶解，即可得到白藜蘆醇HS-15部分微胞劑型。所述白藜蘆醇HS-15部分微胞劑型中的白藜蘆醇濃度約為5mg/mL、聚乙二醇硬脂酸酯15 (即HS-15)的濃度約為20%(重量百分比)、且白藜蘆醇與聚乙二醇硬脂酸酯15 (即HS-15)之重量比約為1：40。

**【0224】** 白藜蘆醇ELP微胞劑型之配製方法：與實驗二中的白藜蘆醇ELP溶液之配製方法相同。

**【0225】** 白藜蘆醇HS-15微胞劑型之配製方法：將500 mg之白藜蘆醇與80~140 mL之二氯甲烷混合，於室溫下以150~500rpm攪拌至白藜蘆醇完全溶解。加入20 g聚乙二醇硬脂酸酯15 (Kolliphor HS 15，簡稱為HS-15)，在轉速100~300 rpm條件下攪拌均勻，使二氯甲烷揮發。待二氯甲烷完全揮發後，緩慢加入注射用生理食鹽水，使最終體積達100 g，攪拌均勻，以形成

複數個含藥微胞，即可得到白藜蘆醇HS-15微胞劑型。所述白藜蘆醇HS-15微胞劑型中的白藜蘆醇濃度約為5mg/g、聚乙二醇硬脂酸酯15 (HS-15)的濃度為20%(重量百分比)、且白藜蘆醇與聚乙二醇硬脂酸酯15 (HS-15)之重量比為1：40。

【0226】 利用粒徑分析儀(particle size analyzer)測定白藜蘆醇ELP部分微胞劑型、白藜蘆醇HS-15部分微胞劑型、白藜蘆醇ELP微胞劑型、以及白藜蘆醇HS-15微胞劑型中是否含有微胞(micelle)，並測量微胞之粒徑大小。

【0227】 結果顯示，白藜蘆醇ELP部分微胞劑型、以及白藜蘆醇HS-15部分微胞劑型中都含有大量沉澱物，且含藥微胞的數量較少。白藜蘆醇ELP微胞劑型、以及白藜蘆醇HS-15微胞劑型則為澄清無分層，且含藥微胞的數量較多。

【0228】 由此可知，雖然白藜蘆醇ELP部分微胞劑型、以及白藜蘆醇HS-15部分微胞劑型中都含有大量沉澱物，但上清液中仍含有微胞，因此，白藜蘆醇ELP部分微胞劑型、白藜蘆醇HS-15部分微胞劑型、白藜蘆醇ELP微胞劑型、以及白藜蘆醇HS-15微胞劑型都是本案之醫藥組成物。

【0229】 使用6週齡SD品系雄性大鼠(male Sprague-Dawley rat)進行實驗。首先，以高脂飼料(high-fat diet，廠牌為Research Diets, Inc.；型號為#D12492)餵食20隻大鼠誘導皮下脂肪增加，連續餵食至大鼠體重達 $330\pm 10$  g後，將大鼠隨機分成5組，分別為控制組、ELP部分微胞組、HS-15部分微胞組、ELP微胞組、以及HS-15微胞組，每組4隻大鼠，使各組大鼠的體重無統計差異。記錄每隻大鼠的體重，定義為每隻大鼠的「試驗前體重」。然後，以下列方式給予藥物。

【0230】 將白藜蘆醇ELP部分微胞劑型、白藜蘆醇HS-15部分微胞劑型、白藜蘆醇ELP微胞劑型、以及白藜蘆醇HS-15微胞劑型分別混合均勻後(使部分微胞劑型中的沉澱物均勻懸浮)，分別注射至ELP部分微胞組、HS-15部分微胞組、ELP微胞組、以及HS-15微胞組大鼠的下腹股溝之皮下脂肪層，每次注射量為每公斤體重注射4 mL(4mL/kg)，使得每次注射劑量都是每公斤體重施予20 mg白藜蘆醇 (20 mg/kg；計算方式為4mL/kg × 5 mg/mL = 20 mg/kg)，控制組則以上述同樣注射方式給予同體積注射用生理食鹽水。

【0231】 上述注射部位為大鼠下腹股溝脂肪處，平均注射於左、右兩側，於試驗第1、2、3、4、5、6日各注射1次。試驗期間持續給予高脂飼料，並每日記錄體重變化，每週記錄飲水攝食一次，試驗共進行14天，於第15天以二氧化碳犧牲大鼠。

【0232】 記錄每隻大鼠的體重，定義為每隻大鼠的「試驗後體重」。將每隻大鼠的「試驗後體重」扣除「試驗前體重」，得到「總增重」。將各組大鼠的總增重除以控制組大鼠的總增重，得到「相對總增重」。

【0233】 取大鼠左右兩側下腹股溝的皮下脂肪進行秤重，並將左右兩側下腹股溝皮下脂肪量加總，以計算出下腹股溝皮下脂肪量。將各組大鼠的下腹股溝皮下脂肪量除以控制組大鼠的下腹股溝皮下脂肪量，得到「下腹股溝皮下脂肪相對重量」。

【0234】 以平均值±SD方式呈現數據，並以單因子變異數分析(one-way ANOVA)進行統計。統計結果以符號或英文字母表示，不同符號或字母表示組間具有統計差異( $p < 0.05$ )，相同符號或字母則表示組間不具有統計差異( $p > 0.05$ )。

**【0235】** 由上述的劑型配製方法以及粒徑分析結果可知，白藜蘆醇ELP部分微胞劑型及白藜蘆醇ELP微胞劑型中的ELP濃度、白藜蘆醇濃度都一致，僅含藥微胞的數量具有差異。因此，與白藜蘆醇ELP部分微胞劑型相比，若是白藜蘆醇ELP微胞劑型使得施用部位局部脂肪顯著減少，代表形成含藥微胞是白藜蘆醇組成物能顯著減少施用部位局部脂肪的關鍵因子；若是白藜蘆醇ELP微胞劑型使得體重顯著減少，代表形成含藥微胞是白藜蘆醇組成物能顯著減少體重的關鍵因子。

**【0236】** 同樣地，白藜蘆醇HS-15部分微胞劑型及白藜蘆醇HS-15微胞劑型中的HS-15濃度、白藜蘆醇濃度都一致，僅含藥微胞的數量具有差異。因此，與白藜蘆醇HS-15部分微胞劑型相比，若是白藜蘆醇HS-15微胞劑型使得施用部位局部脂肪顯著減少，代表形成含藥微胞是白藜蘆醇組成物能顯著減少施用部位局部脂肪的關鍵因子；若是白藜蘆醇HS-15微胞劑型使得體重顯著減少，代表形成含藥微胞是白藜蘆醇組成物能顯著減少體重的關鍵因子。

**【0237】** 實驗結果顯示，將白藜蘆醇ELP部分微胞劑型、或白藜蘆醇HS-15部分微胞劑型注射至施用部位的皮下脂肪層，都能減少施用部位脂肪(局部脂肪)。另一方面，將白藜蘆醇ELP微胞劑型、或白藜蘆醇HS-15微胞劑型注射至施用部位的皮下脂肪層，也能減少施用部位脂肪(局部脂肪)。四種劑型之間，以白藜蘆醇ELP微胞劑型的局部溶脂效果最好。

**【0238】** 與白藜蘆醇ELP部分微胞劑型相比，白藜蘆醇ELP微胞劑型能顯著減少局部脂肪。與白藜蘆醇HS-15部分微胞劑型相比，白藜蘆醇HS-15微胞劑型能顯著減少局部脂肪。



【0239】 由此可知，形成微胞是白藜蘆醇組成物能顯著減少施用部位局部脂肪的關鍵因子，且以含有聚氧乙烯蓖麻油衍生物(例如ELP)所形成的含藥微胞的局部溶脂效果最好。

【0240】 實驗結果顯示，將白藜蘆醇ELP部分微胞劑型、或白藜蘆醇HS-15部分微胞劑型注射至施用部位的皮下脂肪層，都能減少體重。另一方面，將白藜蘆醇ELP微胞劑型、或白藜蘆醇HS-15微胞劑型注射至施用部位的皮下脂肪層，也能減少體重。四種劑型之間，以白藜蘆醇ELP微胞劑型的減重效果最好。

【0241】 由本實驗可知，形成微胞是白藜蘆醇組成物能顯著減少體重的關鍵因子，且以含有聚氧乙烯蓖麻油衍生物(例如ELP)所形成的含藥微胞的減重效果最好。

#### 實驗四：製備用於減少局部脂肪的醫藥組成物

【0242】 本實驗利用白藜蘆醇製備第一醫藥組成物，並利用白藜蘆醇及綠茶萃取物製備第二醫藥組成物。

【0243】 製備第一醫藥組成物的步驟如下：

(a) 將第一重量之白藜蘆醇與溶媒混合，於室溫下以200~500rpm攪拌至白藜蘆醇完全溶解；

(b) 加入第二重量之醫藥上可接受之一界面活性劑，在轉速100~300 rpm條件下攪拌均勻，使溶媒揮發，其中，該界面活性劑之親水親油性平衡值(hydrophilic-lipophilic balance value, HLB值)大於10；

(c) 待溶媒完全揮發後，緩慢加入第三重量之醫藥上可接受之水溶液，攪拌均勻，獲得複數個含藥微胞；以及

(d) 以0.2  $\mu\text{m}$ 濾膜過濾後，將含有含藥微胞的濾液避光冷藏保存；

【0244】 其中，步驟(c)中，該含藥微胞為界面活性劑所形成的一微形結構，且白藜蘆醇被包覆在所述含藥微胞中。

【0245】 較佳者，第三重量為大於或等於0g。

【0246】 較佳者，步驟(a)中，溶媒的沸點小於純水的沸點。

【0247】 較佳者，步驟(a)中，溶媒為親水性溶媒。

【0248】 較佳者，該親水性溶媒為甲醇、乙醇、丙酮及其他親水性溶媒中的至少一者或其組合。

【0249】 較佳者，步驟(a)中的溶媒為親脂性溶媒。

【0250】 較佳者，該親脂性溶媒為乙醚、苯、氯仿、乙酸乙酯、二氯甲烷、己烷及其他親脂性溶媒中的至少一者或其組合。

【0251】 較佳者，步驟(b)中，該界面活性劑為非離子性界面活性劑。

【0252】 較佳者，該非離子性界面活性劑係聚山梨醇酯80(Tween 80)、2-hydroxyethyl 12-hydroxyoctadecanoate (solutol HS 15)、聚氧乙烯蓖麻油衍生物(polyoxyethylene castor oil derivatives)、及其他非離子性界面活性劑中的至少一者或其組合。

【0253】 較佳者，該聚氧乙烯蓖麻油衍生物係聚氧乙烯35蓖麻油(Cremophor ELP)、聚氧乙烯40氫化蓖麻油(Cremophor RH 40)、及其他聚氧乙烯蓖麻油衍生物中的至少一者或其組合。

【0254】 較佳者，步驟(a)及(b)中，該第一重量之白藜蘆醇與該第二重量之界面活性劑的重量比為1：4至1：500。

【0255】 較佳者，步驟(a)及(c)中，該第一重量之白藜蘆醇與該第三重量之醫藥上可接受之水溶液的重量比為1：400至3：50。

【0256】 較佳者，步驟(c)中，該醫藥上可接受之水溶液係注射用水、注射用水溶液、或生理食鹽水。。

【0257】 較佳者，步驟(c)中，該醫藥上可接受之水溶液中包含局部麻醉劑。

【0258】 較佳者，該局部麻醉劑係醯胺類、對氨基苯甲胺脂類、及胺基醚類中的至少一者或其組合。

【0259】 較佳者，該醯胺類為待布卡因(Dibucaine)、利多卡因(Lidocaine)、Mepivacaine HCl、Bupivacaine HCl、Pyrrocaine HCl、Prilocaine HCl、Digammacaine、及Oxethazaine中之至少一者或其組合。

【0260】 較佳者，該對氨基苯甲胺脂類為布他卡因(Butacaine)、二甲卡因(Dimethocaine)、及圖托卡因(Tutocaine)之至少一者或其組合。

【0261】 較佳者，該胺基醚類為奎尼卡因(Quinisocaine)、及普莫卡因(Pramocaine)之至少一者或其組合。

【0262】 較佳者，步驟(c)中，該醫藥上可接受之水溶液中包含抗氧化劑。

【0263】 較佳者，該抗氧化劑為 $\beta$ -胡蘿蔔素(beta-carotene)、葉黃素(lutein)、番茄紅素(lycopene)、膽紅素(bilirubin)、維生素A(vitamin A)、維生素C (vitamin C；又稱為抗壞血酸，即ascorbic acid)、維生素E (vitamin E)、

uric acid、nitric oxide、nitroxide、pyruvate、過氧化氫酶(catalase)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase)、穀胱甘肽過氧化物酶(glutathione peroxidases)、N-乙酰半胱氨酸(N-acetyl cysteine)、及柚皮素(naringenin)中之至少一者或其組合。

**【0264】** 製備第二醫藥組成物的步驟如下：

(a1) 將第四重量之白藜蘆醇與溶媒混合，於室溫下以200~500rpm攪拌至白藜蘆醇完全溶解；

(b1) 加入第五重量之醫藥上可接受之一界面活性劑，在轉速100~300 rpm條件下攪拌均勻，使溶媒揮發，其中，該界面活性劑之親水親油性平衡值(hydrophilic-lipophilic balance value，HLB值)大於10；

(c1) 待溶媒完全揮發後，緩慢加入第六重量之第一醫藥上可接受之水溶液，在轉速100~300 rpm條件下攪拌均勻，以形成複數個含藥微胞；以及

(d1) 以0.2  $\mu$ m濾膜過濾後，將含有含藥微胞的濾液避光冷藏保存；

**【0265】** 其中，該第一醫藥上可接受之水溶液中包含第七重量之綠茶萃取物；該綠茶萃取物包含一第一綠茶萃取成分，所述第一綠茶萃取成分為表沒食子兒茶素沒食子酸酯。

**【0266】** 較佳者，步驟(a1)中，溶媒的沸點小於純水的沸點。

**【0267】** 較佳者，步驟(a1)中，溶媒為親水性溶媒。

**【0268】** 較佳者，該親水性溶媒為甲醇、乙醇、丙酮及其他親水性溶媒中的至少一者或其組合。

【0269】 較佳者，步驟(a1)中的溶媒為親脂性溶媒。

【0270】 較佳者，該親脂性溶媒為乙醚、苯、氯仿、乙酸乙酯、二氯甲烷、己烷及其他親脂性溶媒中的至少一者或其組合。

【0271】 較佳者，步驟(b1)中，該界面活性劑為非離子性界面活性劑。

【0272】 較佳者，該非離子性界面活性劑係聚山梨醇酯80(Tween 80)、2-hydroxyethyl 12-hydroxyoctadecanoate (solutol HS 15)、聚氧乙烯蓖麻油衍生物(polyoxyethylene castor oil derivatives)、及其他非離子性界面活性劑中的至少一者或其組合。

【0273】 較佳者，該聚氧乙烯蓖麻油衍生物係聚氧乙烯35蓖麻油(Cremophor ELP)、聚氧乙烯40氫化蓖麻油(Cremophor RH 40)、及其他聚氧乙烯蓖麻油衍生物中的至少一者或其組合。

【0274】 較佳者，在步驟(c1)與步驟(d1)之間，更包含步驟：

【0275】 (c11) 加入第八重量之第二醫藥上可接受之水溶液，攪拌均勻，使第二醫藥上可接受之水溶液完全溶解。

【0276】 較佳者，該綠茶萃取物係溶解在該第一醫藥上可接受之水溶液中，該含藥微胞為界面活性劑所形成的一微形結構，且白藜蘆醇被包覆在所述含藥微胞中。

【0277】 較佳者，該第一醫藥上可接受之水溶液中的綠茶萃取物中，表沒食子兒茶素沒食子酸酯之含量，以該綠茶萃取物之總重量為100重量百分比計之，為45 ~ 100 %。

【0278】 較佳者，步驟(a1)及(c1)中，該第四重量之白藜蘆醇與該第七重量之綠茶萃取物之重量比為30：1至1：30。

【0279】 較佳者，步驟(a1)~(c1)中，以該第四重量之白藜蘆醇與該第七重量之綠茶萃取物之總重量為一個重量單位計之，該第五重量之界面活性劑之重量為0.24~70個重量單位；抑或是，該白藜蘆醇與該綠茶萃取物之總重量與該界面活性劑之重量比為4：1至1：70。

【0280】 較佳者，步驟(a1)、(c1)、及(c11)中，以該第四重量之白藜蘆醇與該第七重量之綠茶萃取物之總重量為一個重量單位計之，該第六重量之第一醫藥上可接受之水溶液與該第八重量之第二醫藥上可接受之水溶液之總重量為16~400個重量單位；抑或是，該第四重量與該第七重量之總和：該第六重量與該第八重量之總和為1:400~3:50。

【0281】 該白藜蘆醇與該綠茶萃取物之總重量為一個重量單位計之，該第一醫藥上可接受之水溶液與該第二醫藥上可接受之水溶液之總重量為10~1000個重量單位；抑或是，該白藜蘆醇與該綠茶萃取物之總重量：該第一醫藥上可接受之水溶液與該第二醫藥上可接受之水溶液之總重量為1：1000 ~ 1：10。

【0282】 較佳者，步驟(c1)及(c11)中，該第一醫藥上可接受之水溶液及該第二醫藥上可接受之水溶液係注射用水、注射用水溶液、或生理食鹽水。

【0283】 較佳者，步驟(c1)中，該第一醫藥上可接受之水溶液中包含局部麻醉劑。

【0284】 較佳者，該局部麻醉劑係醯胺類、對氨基苯甲胺脂類、及胺基醚類中的至少一者或其組合。

【0285】 較佳者，該醯胺類為待布卡因(Dibucaine)、利多卡因

(Lidocaine)、Mepivacaine HCl、Bupivacaine HCl、Pyrrocaine HCl、Prilocaine HCl、Digammacaine、及Oxethazaine中之至少一者或其組合。

【0286】 較佳者，該對氨基苯甲胺脂類為布他卡因(Butacaine)、二甲卡因(Dimethocaine)、及圖托卡因(Tutocaine)之至少一者或其組合。

【0287】 較佳者，該胺基醚類為奎尼卡因(Quinisocaine)、及普莫卡因(Pramocaine)之至少一者或其組合。

【0288】 較佳者，步驟(c1)中，該第一醫藥上可接受之水溶液中包含抗氧化劑。

【0289】 較佳者，該抗氧化劑為 $\beta$ -胡蘿蔔素(beta-carotene)、葉黃素(lutein)、番茄紅素(lycopene)、膽紅素(bilirubin)、維生素A(vitamin A)、維生素C (vitamin C；又稱為抗壞血酸，即ascorbic acid)、維生素E (vitamin E)、uric acid、nitric oxide、nitroxide、pyruvate、過氧化氫酶(catalase)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase)、穀胱甘肽過氧化物酶(glutathione peroxidases)、N-乙酰半胱氨酸(N-acetyl cysteine)、及柚皮素(naringenin)中之至少一者或其組合。

【0290】 本實驗利用白藜蘆醇及水溶性藥物製備第三醫藥組成物，並利用白藜蘆醇及其他脂溶性藥物製備第四醫藥組成物以及第五醫藥組成物。

【0291】 製備第三醫藥組成物的步驟如下：

(a2) 將白藜蘆醇與溶媒混合，於室溫下以200~500rpm攪拌至白藜蘆醇完全溶解；

(b2) 加入醫藥上可接受之一界面活性劑，在轉速100~300 rpm條件

下攪拌均勻，使溶媒揮發，其中，該界面活性劑之親水親油性平衡值 (hydrophilic-lipophilic balance value, HLB值)大於10；

(c2) 待溶媒完全揮發後，緩慢加入第一醫藥上可接受之水溶液，在轉速100~300 rpm條件下攪拌均勻，以形成複數個含藥微胞；以及

(d2) 以0.2  $\mu$ m濾膜過濾後，將含有含藥微胞的濾液避光冷藏保存；

【0292】 其中，該第一醫藥上可接受之水溶液中包含水溶性藥物。

【0293】 較佳者，該第一醫藥上可接受之水溶液中包含局部麻醉劑。

【0294】 較佳者，該局部麻醉劑係醯胺類、對氨基苯甲胺脂類、及胺基醚類中的至少一者或其組合。

【0295】 較佳者，該醯胺類為待布卡因(Dibucaine)、利多卡因(Lidocaine)、甲哌卡因鹽酸鹽(Mepivacaine HCl)、布比卡因鹽酸鹽(Bupivacaine HCl)、普魯卡因(Pyrocaine HCl)、丙胺卡因(Prilocaine HCl)、Digammacaine、及奧昔卡因(Oxethazaine)中之至少一者或其組合。

【0296】 較佳者，該對氨基苯甲胺脂類為布他卡因(Butacaine)、二甲卡因(Dimethocaine)、及圖托卡因(Tutocaine)之至少一者或其組合。

【0297】 較佳者，該胺基醚類為奎尼卡因(Quinisocaine)、及普莫卡因(Pramocaine)之至少一者或其組合。

【0298】 較佳者，該第一醫藥上可接受之水溶液中包含抗氧化劑。

【0299】 較佳者，該抗氧化劑為 $\beta$ -胡蘿蔔素(beta-carotene)、葉黃素(lutein)、番茄紅素(lycopene)、膽紅素(bilirubin)、維生素A(vitamin A)、維生素C(vitamin C；又稱為抗壞血酸，即ascorbic acid)、維生素E(vitamin E)、尿酸(uric acid)、一氧化氮(nitric oxide)、硝基氧(nitroxide)、丙酮酸鹽



(pyruvate)、過氧化氫酶(catalase)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase)、穀胱甘肽過氧化物酶(glutathione peroxidases)、N-乙酰半胱氨酸(N-acetyl cysteine)、及柚皮素(naringenin)中之至少一者或其組合。

【0300】 較佳者，步驟(a2)中，溶媒的沸點小於純水的沸點。

【0301】 較佳者，步驟(a2)中，溶媒為親水性溶媒。

【0302】 較佳者，該親水性溶媒為甲醇、乙醇、丙酮及其他親水性溶媒中的至少一者或其組合。

【0303】 較佳者，步驟(a2)中的溶媒為親脂性溶媒。

【0304】 較佳者，該親脂性溶媒為乙醚、苯、氯仿、乙酸乙酯、二氯甲烷、己烷及其他親脂性溶媒中的至少一者或其組合。

【0305】 較佳者，步驟(b2)中，該界面活性劑為非離子性界面活性劑。

【0306】 較佳者，該非離子性界面活性劑係聚山梨醇酯80(Tween 80)、2-hydroxyethyl 12-hydroxyoctadecanoate (solutol HS 15)、聚氧乙烯蓖麻油衍生物(polyoxyethylene castor oil derivatives)、及其他非離子性界面活性劑中的至少一者或其組合。

【0307】 較佳者，該聚氧乙烯蓖麻油衍生物係聚氧乙烯35蓖麻油(Cremophor ELP)、聚氧乙烯40氫化蓖麻油(Cremophor RH 40)、及其他聚氧乙烯蓖麻油衍生物中的至少一者或其組合。

【0308】 較佳者，在步驟(c2)與步驟(d2)之間，更包含步驟：

(c21) 加入第二醫藥上可接受之水溶液，攪拌均勻，使第二醫藥上可接受之水溶液完全溶解。

【0309】 較佳者，該水溶性藥物係溶解在該第一醫藥上可接受之水溶

液中，該含藥微胞為界面活性劑所形成的一微形結構，且白藜蘆醇被包覆在所述含藥微胞中。

【0310】 較佳者，該第一醫藥上可接受之水溶液中的水溶性藥物，為綠茶萃取物、表沒食子兒茶素沒食子酸酯(Epigallocatechin gallate)、表兒茶素(Epicatechin)、表兒茶素沒食子酸酯(Epicatechin gallate)、表沒食子兒茶素(Epigallocatechin)、沒食子兒茶素沒食子酸酯(Gallocatechin gallate)、沒食子兒茶素(Gallocatechin)、兒茶素沒食子酸酯(Catechin gallate)、兒茶素(Catechin)、表沒食子兒茶素沒食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)、咖啡因(Caffeine)、肉鹼(Carnitine；又稱為卡尼丁或卡尼汀)、左旋肉鹼(L-carnitine)、辛內弗林(Synephrine)、綠原酸(Chlorogenic acid)、及其他水溶性藥物中的至少一者或其組合。

【0311】 較佳者，步驟(a2)及(c2)中，該白藜蘆醇與該水溶性藥物之重量比為30：1至1：30。

【0312】 較佳者，步驟(a2)~(c2)中，以該白藜蘆醇與該水溶性藥物之總重量為一個重量單位計之，該界面活性劑之重量為0.24~70個重量單位；抑或是，該白藜蘆醇與該水溶性藥物之總重量與該界面活性劑之重量比為4：1至1：70。

【0313】 較佳者，步驟(a2)、(c2)、及(c21)中，以該白藜蘆醇與該水溶性藥物之總重量為一個重量單位計之，該第一醫藥上可接受之水溶液與該第二醫藥上可接受之水溶液之總重量為16~400個重量單位；抑或是，該第四重量與該第七重量之總和：該第六重量與該第八重量之總和為1:400~3:50。

【0314】 較佳者，步驟(c2)及(c21)中，該第一醫藥上可接受之水溶液及該第二醫藥上可接受之水溶液係注射用水、注射用水溶液、或生理食鹽水。

【0315】 製備第四醫藥組成物的步驟如下：

- (A) 製備含藥微胞次組合物之步驟，用以製備一含藥微胞次組合物；
- (B) 製備第二脂溶性藥物微胞次組合物之步驟，用以製備一第二脂溶性藥物微胞次組合物；以及
- (C) 將該含藥微胞次組合物與該第二脂溶性藥物微胞次組合物混合，以製備出該第四醫藥組成物；

其中，該製備含藥微胞次組合物之步驟(A)包含下列步驟(a3)~(d3)：

- (a3) 將白藜蘆醇與第一溶媒混合，於室溫下以200~500rpm攪拌至白藜蘆醇完全溶解；
- (b3) 加入醫藥上可接受之第一界面活性劑，在轉速100 ~300 rpm條件下攪拌均勻，使第一溶媒揮發，其中，該第一界面活性劑之親水親油性平衡值(hydrophilic-lipophilic balance value，HLB值)大於10；
- (c3) 待第一溶媒完全揮發後，緩慢加入醫藥上可接受之水溶液，攪拌均勻，以形成複數個含藥微胞；以及
- (d3) 以0.2  $\mu$ m濾膜過濾後，濾液即為含有含藥微胞的該含藥微胞次組合物；

而且，該製備第二脂溶性藥物微胞次組合物之步驟(B)包含下列步驟(a4)~(d4)：

- (a4) 將一其他脂溶性藥物與第二溶媒混合，於室溫下以200~500rpm攪拌至使該其他脂溶性藥物完全溶解；
- (b4) 加入醫藥上可接受之第二界面活性劑，在轉速100 ~300 rpm條件下攪拌均勻，使第二溶媒揮發，其中，該第二界面活性劑之親水親油性平衡值(hydrophilic-lipophilic balance value，HLB值)大於10；
- (c4) 待第二溶媒完全揮發後，緩慢加入醫藥上可接受之水溶液，攪拌均勻，以形成複數個第二脂溶性藥物微胞；以及
- (d4) 以0.2  $\mu\text{m}$ 濾膜過濾後，濾液即為含有第二脂溶性藥物微胞之該第二脂溶性藥物微胞次組合物。

**【0316】** 其中，步驟(c3)中，該含藥微胞為第一界面活性劑所形成的一微形結構，且白藜蘆醇被包覆在所述含藥微胞中。步驟(c4)中，該第二脂溶性藥物微胞為第二界面活性劑所形成的一微形結構，且該其他脂溶性藥物被包覆在所述第二脂溶性藥物微胞中。

**【0317】** 較佳者，該脂溶性藥物為薑黃素(Curcumin)、槲皮素(quercetin)、葛根素(puerarin)、及其他白藜蘆醇以外之脂溶性藥物之至少一者或其組合。

**【0318】** 較佳者，步驟(a3)或/及步驟(a4)中，第一溶媒或/及第二溶媒的沸點小於純水的沸點。

**【0319】** 較佳者，步驟(a3)或/及步驟(a4)中，第一溶媒或/及第二溶媒為親水性溶媒。

**【0320】** 較佳者，該親水性溶媒為甲醇、乙醇、丙酮及其他親水性溶

媒中的至少一者或其組合。

【0321】 較佳者，步驟(a3)或/及(a4)中的第一溶媒或/及第二溶媒為親脂性溶媒。

【0322】 較佳者，該親脂性溶媒為乙醚、苯、氯仿、乙酸乙酯、二氯甲烷、己烷及其他親脂性溶媒中的至少一者或其組合。

【0323】 較佳者，步驟(b3)或/及(b4)中，該第一界面活性劑或/及第二界面活性劑為非離子性界面活性劑。

【0324】 較佳者，該非離子性界面活性劑係聚山梨醇酯80(Tween 80)、2-hydroxyethyl 12-hydroxyoctadecanoate (solutol HS 15)、聚氧乙烯蓖麻油衍生物(polyoxyethylene castor oil derivatives)、及其他非離子性界面活性劑中的至少一者或其組合。

【0325】 較佳者，該聚氧乙烯蓖麻油衍生物係聚氧乙烯35蓖麻油(Cremophor ELP)、聚氧乙烯40氫化蓖麻油(Cremophor RH 40)、及其他聚氧乙烯蓖麻油衍生物中的至少一者或其組合。

【0326】 較佳者，步驟(a3)及(b3)中，該白藜蘆醇與該第一界面活性劑的重量比為1：4至1：500。

【0327】 較佳者，步驟(a4)及(b4)中，該其他脂溶性藥物與該第二界面活性劑的重量比為1：4至1：500。

【0328】 較佳者，步驟(a3)及(c3)中，該白藜蘆醇與該醫藥上可接受之水溶液的重量比為1：400至3：50。

【0329】 較佳者，步驟(a4)及(c4)中，該其他脂溶性藥物與該醫藥上可接受之水溶液的重量比為1：400至3：50。

【0330】 較佳者，步驟(c3)或/及(c4)中，該醫藥上可接受之水溶液係注射用水、注射用水溶液、或生理食鹽水。

【0331】 較佳者，步驟(c3)或/及(c4)中，該醫藥上可接受之水溶液中包含局部麻醉劑。

【0332】 較佳者，該局部麻醉劑係醯胺類、對氨基苯甲胺脂類、及胺基醚類中的至少一者或其組合。

【0333】 較佳者，該醯胺類為待布卡因(Dibucaine)、利多卡因(Lidocaine)、Mepivacaine HCl、Bupivacaine HCl、Pyrrocaine HCl、Prilocaine HCl、Digammacaine、及Oxethazaine中之至少一者或其組合。

【0334】 較佳者，該對氨基苯甲胺脂類為布他卡因(Butacaine)、二甲卡因(Dimethocaine)、及圖托卡因(Tutocaine)之至少一者或其組合。

【0335】 較佳者，該胺基醚類為奎尼卡因(Quinisocaine)、及普莫卡因(Pramocaine)之至少一者或其組合。

【0336】 較佳者，步驟(c3)或/及(c4)中，該醫藥上可接受之水溶液中包含抗氧化劑。

【0337】 較佳者，該抗氧化劑為 $\beta$ -胡蘿蔔素(beta-carotene)、葉黃素(lutein)、番茄紅素(lycopene)、膽紅素(bilirubin)、維生素A(vitamin A)、維生素C (vitamin C；又稱為抗壞血酸，即ascorbic acid)、維生素E (vitamin E)、uric acid、nitric oxide、nitroxide、pyruvate、過氧化氫酶(catalase)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase)、穀胱甘肽過氧化物酶(glutathione peroxidases)、N-乙酰半胱氨酸(N-acetyl cysteine)、及柚皮素(naringenin)中之至少一者或其組合。

**【0338】** 製備第五醫藥組成物的步驟如下：

(a5) 將白藜蘆醇以及其他脂溶性藥物與溶媒混合，於室溫下以200~500rpm攪拌至完全溶解；

(b5) 加入醫藥上可接受之一界面活性劑，在轉速100 ~300 rpm條件下攪拌均勻，使溶媒揮發，其中，該界面活性劑之親水親油性平衡值(hydrophilic-lipophilic balance value，HLB值)大於10；

(c5) 待溶媒完全揮發後，緩慢加入醫藥上可接受之水溶液，攪拌均勻，以形成複數個含藥微胞以及複數個第二脂溶性藥物微胞；  
以及

(d5) 以0.2  $\mu$ m濾膜過濾後，將含有含藥微胞以及複數個第二脂溶性藥物微胞的濾液避光冷藏保存。

**【0339】** 第五醫藥組成物中使用的溶媒、界面活性劑、醫藥上可接受之水溶液、以及其他脂溶性藥物之種類範圍與第四醫藥組成物均相同。而且，第五醫藥組成物中的各成分間的比例關係範圍，也與第四醫藥組成物相同。

**【0340】** 較佳者，該醫藥上可接受之水溶液中包含局部麻醉劑或/及抗氧化劑。

**【0341】** 較佳者，第五醫藥組成物中使用的之局部麻醉劑或/及抗氧化劑之種類範圍與第四醫藥組成物均相同。

## 實驗五：測定醫藥組成物的品質

### 【0342】 實驗5-1 組成份分析

【0343】 將醫藥組成物靜置至少20分鐘，若未發生分層現象，則進一步利用粒徑分析儀測試。

【0344】 利用粒徑分析儀(*particle size analyzer*)測定醫藥組成物中是否含有微胞(*micelle*)。若醫藥組成物經粒徑分析儀分析後，測得之粒徑小於250nm、PDI值小於0.4、以肉眼觀察發現醫藥組成物中的溶液為澄清透明、且使用雷射光照射溶液後能觀察到光徑，則代表醫藥組成物中具有微胞。

【0345】 若醫藥組成物具有微胞，則所製備出的組成物即為本案之可用於減少局部脂肪的醫藥組成物。

【0346】 若醫藥組成物靜置後未分層且具有微胞，則所製備出的組成物即為本案之可用於減少局部脂肪的較佳醫藥組成物。

### 【0347】 實驗5-2 利用粒徑分佈狀況分析醫藥組成物的安定性

【0348】 利用粒徑分析儀(*particle size analyzer*)(購自Malvern)測定粒徑的分布狀況及多分散性指數(*polydispersity index*; PDI)，若多分散性指數小於0.4，則代表醫藥組成物的安定性佳，也就是醫藥組成物中的微胞能穩定地存在。

### 【0349】 實驗5-3 利用加速安定性試驗測定醫藥組成物的安定性。

【0350】 本發明之醫藥組成物之儲存條件為2~8°C。為了測試醫藥組成物的安定性，發明人將醫藥組成物放置在相對高溫度且高濕度的環境(溫度25°C±2°C、相對濕度RH60%±5%)，觀察醫藥組成物中的微胞在相對高溫



的狀態下，能穩定存在多久，以推算醫藥組成物在2~8°C的狀態下能保存多久。

【0351】 若醫藥組成物在25°C條件下可以儲存n個月，則該醫藥組成物在5°C條件下可以儲存的時間長度為n個月的 $2^{((25-5)/10)}$ 倍。亦即，該醫藥組成物在5°C條件下可以儲存的時間長度為n個月的 $2^2$ 倍，也就是4倍。

【0352】 舉例而言，若醫藥組成物在25°C條件下可以儲存6個月，則該醫藥組成物在5°C條件下可以儲存的時間長度為24個月(6個月×4倍=24個月)。

【0353】 較佳者，在溫度攝氏 $25\pm 2$ 度( $25\pm 2$  °C)、相對濕度RH60%±5%、避免光線直射的條件下進行加速試驗時，該醫藥組成物仍維持於無沉澱物產生的狀態至少達24小時。

【0354】 較佳者，在溫度攝氏 $25\pm 2$ 度、相對濕度RH60%±5%、避免光線直射的條件下進行加速試驗時，該醫藥組成物仍維持於無沉澱物產生的狀態至少達6個月。

【0355】 較佳者，在溫度2~8°C條件下，該醫藥組成物仍維持於無沉澱物產生的狀態至少達24個月。

【0356】 實驗六:各種非離子性界面活性劑形成的含藥微胞的最大載藥量

【0357】 由於含藥微胞的最大載藥量直接影響注射體積，對局部皮下脂肪層(例如臉部的皮下脂肪層)單次須容納的藥物體積、副作用、及負擔影響甚鉅。因此，本實驗將探討各種非離子性界面活性劑形成的含藥微胞的

最大載藥量，以評估哪一種非離子性界面活性劑為製備本案醫藥組成物的最佳賦形劑。

**【0358】** 選用4種非離子性界面活性劑進行本實驗。所述4種非離子性界面活性劑為聚氧乙烯35蓖麻油(即ELP)、聚乙二醇硬脂酸酯15 (即HS-15)、聚氧乙烯40氫化蓖麻油(Cremophor RH 40，簡稱為RH 40)、以及聚山梨醇酯80(即Tween 80)。

**【0359】** 實驗分為4組，分別為ELP組、HS-15組、RH40組、以及Tween 80組。

**【0360】** 實驗步驟：

(a') 將2.0 g(第一重量之示例)白藜蘆醇與300~500 mL二氯甲烷混合，於室溫下以150~500rpm攪拌至白藜蘆醇完全溶解；

(b') 加入18.0 g(第二重量之示例)單一種上述之非離子性界面活性劑，在轉速100 ~300 rpm條件下攪拌均勻，使二氯甲烷揮發；以及

(c') 待溶媒完全揮發後，獲得一組成物，共20 g；取2 g該組成物，緩慢加入8 g(第三重量之示例)注射用生理食鹽水，攪拌均勻，獲得待檢測組成物。該待檢測組成物中的白藜蘆醇濃度為20 mg/g，且非離子性界面活性劑之濃度為18%。

**【0361】** 將ELP組、HS-15組、RH40組、以及Tween 80組的待檢測組成物靜置至少20分鐘，觀察是否發生分層現象。若發生分層現象，代表白藜蘆醇濃度太高而使第一階段組成物中的微胞破裂，亦即，利用該非離子性界面活性劑無法製備出白藜蘆醇濃度為20 mg/g的本案醫藥組成物。

【0362】 評估各種賦形劑(ELP、HS-15、RH40、以及Tween 80)是否具有毒性，依各國藥典(pharmacopoeia)規範之賦形劑注射濃度限制，推算各種賦形劑形成的含藥微胞的載藥量上限。

【0363】 為了得知ELP的最大載藥限制，發明人進行後續實驗七，得知ELP之最大載藥量為大於或等於166.7 mg/g (白藜蘆醇與ELP的比例為1:5時，製備出的醫藥組成物中含有166.7 mg/g白藜蘆醇)。

【0364】 實驗結果顯示，ELP是製備本案醫藥組成物的最佳賦形劑。利用ELP製備出的醫藥組成物中，白藜蘆醇濃度可達166.7 mg/g。

實驗七：利用聚氧乙炔35蓖麻油(ELP)製備醫藥組成物

【0365】 本實驗利用白藜蘆醇及聚氧乙炔35蓖麻油(ELP)的比例變化，製備出一系列的本案醫藥組成物，並進行安定性分析，以得知白藜蘆醇及聚氧乙炔35蓖麻油(ELP)之適當比例以及利用ELP製備本案醫藥組成物時的最大載藥量。

【0366】 實驗共分為9組，即第1~9組，各組醫藥組成物的配製方法與實驗六的實驗步驟大致相同，僅白藜蘆醇的重量(步驟(a'))中的第一重量)、ELP的重量(步驟(b'))中的第二重量)、注射用生理食鹽水的重量(步驟(c'))中的第三重量)不同。本實驗中，白藜蘆醇的重量(第一重量)、ELP的重量(第二重量)、注射用生理食鹽水的重量(第三重量)的添加原則如表一所示。

【0367】 本實驗中，第1~9組之白藜蘆醇與ELP比例(重量比)依序為一比一(1:1)、一比二點五(1:2.5)、一比五(1:5)、一比八(1:8)、一比十(1:10)、一比四十(1:40)、一比八十(1:80)、一比兩百(1:200)、以及一比五

百(1:500)，且第1~9組配製出的醫藥組成物中，白藜蘆醇終濃度依序為1000 mg/g、285.71 mg/g、166.7 mg/g、60 mg/g、30 mg/g、7.5 mg/g、3.75 mg/g、0.5 mg/g、0.2 mg/g。亦即，第1~9組醫藥組成物的配製方法中，步驟(a')中的白藜蘆醇與步驟(b')中的ELP的重量比(第一重量與第二重量之比例)依序為一比一、一比二點五、一比五、一比八、一比十、一比四十、一比八十、一比兩百、以及一比五百，且在步驟(c')加入第三重量注射用生理食鹽水後，將依序配製出白藜蘆醇終濃度為1000 mg/g、285.71 mg/g、166.7 mg/g、60 mg/g、30 mg/g、7.5 mg/g、3.75 mg/g、0.5 mg/g、以及0.2 mg/g的醫藥組成物。其中，藥物終濃度以mg/g表示時，代表每克醫藥組成物中含有的白藜蘆醇毫克數。

**【0368】** 利用粒徑分析儀(particle size analyzer)測定醫藥組成物中是否含有微胞(micelle)，並測量微胞之粒徑大小。

**【0369】** 利用粒徑分析儀(particle size analyzer)測定粒徑的分布狀況及多分散性指數(polydispersity index; PDI)，以評估醫藥組成物的安定性。利用高效能液相層析儀(high performance liquid chromatography, HPLC；例如HPLC-UV)分析微胞中的白藜蘆醇含量，定義為「起始藥物含量」。

**【0370】** 利用加速安定性試驗觀察醫藥組成物在高溫儲存條件(攝氏 $25\pm 2$ 度)下3個月是否發生分層現象，並利用高效能液相層析儀(high performance liquid chromatography, HPLC；例如HPLC-UV)分析微胞中的藥物含量，定義為「加速實驗後之藥物含量」。將「加速實驗後之藥物含量」除以「起始藥物含量」，得到「藥物含量百分比」。若藥物含量百分比大於或等於95%，代表醫藥組成物之安定性極佳。

【0371】 表一 利用ELP配製醫藥組成物的樣品配製表

組別	白藜蘆醇與 ELP 比例 (重量比)	醫藥組成物中的白藜 蘆醇終濃度(mg/g)
1	1:1	1000
2	1:2.5	285.71
3	1:5	166.7
4	1:8	60
5	1:10	30
6	1:40	7.5
7	1:80	3.75
8	1:200	0.5
9	1:500	0.2

【0372】 請參見表二，表二係醫藥組成物的安定性分析結果。表二顯示，白藜蘆醇與ELP的重量比為1：5至1：500時，各組醫藥組成物中都具有微胞，測得之微胞粒徑為10~250 nm，因此，白藜蘆醇與ELP比例為1：5至1：500所製備出的醫藥組成物，都是本案可用於減少局部脂肪的醫藥組成物。

【0373】 在安定性方面，白藜蘆醇與ELP的比例為1：5至1：500時，PDI均小於0.4。因此，若要製備安定性較佳的本案可用於減少局部脂肪的醫

藥組成物，以白藜蘆醇的重量為1個重量單位計之，ELP的重量應大於或等於5個重量單位。較佳者，以白藜蘆醇的重量為1個重量單位計之，ELP的重量為5~500個重量單位。較佳者，以白藜蘆醇的重量為1個重量單位計之，ELP的重量為10~80個重量單位。較佳者，以白藜蘆醇的重量為1個重量單位計之，ELP的重量為8~80個重量單位。

【0374】 表二 醫藥組成物的安定性分析

組別	白藜蘆醇與 ELP 比 例 (重量比)	微胞 粒徑(nm)	PDI	加速實驗後 之外觀	加速實驗後 之藥物含量 百分比(%)
1	1:1	404.13 ± 64.70	1.00 ± 0.00		
2	1:2.5	787.07 ± 186.84	0.71 ± 0.50		
3	1:5	240.63 ± 9.49	0.189 ± 0.06	澄清無分層	97.41 ± 0.17
4	1:8	174 ± 1.97	0.15 ± 0.05		
5	1:10	15.61 ± 0.39	0.180 ± 0.01	澄清無分層	98.32 ± 0.23
6	1:40	13.66 ± 0.49	0.237 ± 0.03	澄清無分層	95.76 ± 0.66
7	1:80	12.22 ± 0.13	0.181 ± 0.0	澄清無分層	95.54 ± 0.03
8	1:200	12.84 ± 0.29	0.17 ± 0.02		
9	1:500	12.08 ± 0.96	0.15 ± 0.09		

上表中，空白的欄位代表未進行分析。

【0375】 由表二的數據可知，將第3、5~7組醫藥組成物儲存在攝氏25度C的環境下3個月，各組樣品之白藜蘆醇藥物含量百分比皆大於95%，且與起始藥物含量相比無明顯下降趨勢。由該結果可知，所述醫藥組成物具有良好之安定性，且依據加速實驗之經驗法則推估，該些醫藥組成物在2~8°C冷藏的狀態下，至少可儲存24個月。

實驗八：利用聚氧乙烯35蓖麻油製備醫藥組成物對局部溶脂及減重的影響

【0376】 實施例1：利用聚氧乙烯35蓖麻油及白藜蘆醇製備白藜蘆醇醫藥組成物

(a') 將0.4 g(第一重量之示例)白藜蘆醇與20~70 mL乙醇混合，於室溫下以200~500rpm攪拌至白藜蘆醇完全溶解；

(b') 加入4 g(第二重量之示例)聚氧乙烯35蓖麻油，在轉速100~300 rpm條件下攪拌均勻，使乙醇揮發；

(c') 待乙醇完全揮發後，緩慢加入注射用之生理食鹽水，使注射用之生理食鹽水之重量達80 g(第三重量之示例)，攪拌均勻，以形成複數個含藥微胞；以及

(d') 以0.2  $\mu$ m濾膜過濾後，濾液即為含有含藥微胞之白藜蘆醇醫藥組成物。避光冷藏保存。

【0377】 在此具體實施例中，注射用生理食鹽水的比重為1 g/mL。因此，80 g注射用生理食鹽水之體積為80 mL。據此，該白藜蘆醇醫藥組成物中的白藜蘆醇的濃度約為5 mg/mL ( $0.4\text{g} \div 80\text{ mL} = 0.005\text{ g/mL} = 5\text{ mg/mL}$ )。

【0378】 在此具體實施例中，第一重量之白藜蘆醇與第二重量之聚氧乙烯35蓖麻油(界面活性劑)的重量比為0.4：4，亦即，重量比為1：10。

【0379】 在此具體實施例中，第一重量之白藜蘆醇與第三重量之注射用生理食鹽水的重量比為0.4：80，亦即，重量比為1：200。

【0380】 實施例2：利用聚氧乙烯35蓖麻油、白藜蘆醇及綠茶萃取物製備白藜蘆醇複方醫藥組成物

(a1') 將0.36 g (第四重量之示例)白藜蘆醇與20~70 mL乙醇混合，於室溫下以200~500 rpm攪拌至白藜蘆醇完全溶解；

(b1') 加入4 g (第五重量之示例)聚氧乙烯35蓖麻油，在轉速100~300 rpm條件下攪拌均勻，使乙醇揮發；

(c1') 待乙醇完全揮發後，緩慢加入第六重量之第一注射用生理食鹽水，在轉速100~300 rpm條件下攪拌均勻，以形成複數個含藥微胞，其中，該第一注射用生理食鹽水中包含0.04 g (第七重量之示例)綠茶萃取物，且該綠茶萃取物的組成分中包含表沒食子兒茶素沒食子酸酯；

(c11') 加入第八重量之第二注射用生理食鹽水，使注射用生理食鹽水之總體積為80 mL(亦即，第六重量之第一注射用生理食鹽水及第八重量之第二注射用生理食鹽水之總體積為80 mL)，攪拌均勻，使第二注射用生理食鹽水完全溶解。

(d1') 以0.2  $\mu$ m濾膜過濾後，含有含藥微胞的濾液即為白藜蘆醇複方醫藥組成物。避光冷藏保存。

【0381】 在此具體實施例中，此白藜蘆醇複方醫藥組成物中的白藜蘆



醇暨綠茶萃取物的濃度約為5 mg/mL  $[(0.36\text{g} + 0.04\text{g}) \div 80\text{mL} = 0.4\text{g} \div 80\text{ mL} = 0.005\text{ g/mL} = 5\text{ mg/mL}]$ 。

【0382】 在此具體實施例中，若以該綠茶萃取物之總重量(0.04 g)為100重量百分比計之，該綠茶萃取物中之表沒食子兒茶素沒食子酸酯之含量為95 %

【0383】 在此具體實施例中，第四重量之白藜蘆醇與第七重量之綠茶萃取物的重量比為0.36 : 0.04，亦即，重量比為9 : 1。

【0384】 在此具體實施例中，以該第四重量之白藜蘆醇與該第七重量之綠茶萃取物之總重量(0.36g + 0.04g = 0.4g)為一個重量單位計之，該第五重量之界面活性劑之重量為10個重量單位(4g ÷ 0.4g = 10)。

【0385】 在此具體實施例中，注射用生理食鹽水的比重為1 g/mL。因此，在本具體實施例中第六重量之第一注射用生理食鹽水及第八重量之第二生理食鹽水之總體積為80 mL的示例下，該些生理食鹽水之總重量為80 g。

【0386】 據此，以該第四重量之白藜蘆醇與該第七重量之綠茶萃取物之總重量(0.36g + 0.04g = 0.4g)為一個重量單位計之，該第六重量之第一注射用生理食鹽水與該第八重量之第二注射用生理食鹽水之總重量(80 g)為200個重量單位(80g ÷ 0.4g = 200)。

【0387】 實施例3：白藜蘆醇醫藥組成物之溶脂效果

【0388】 使用6週齡SD品系雄性大鼠(male Sprague-Dawley rat)進行實驗。首先，以高脂飼料餵食15隻大鼠誘導皮下脂肪增加，連續餵食至大鼠體重達 $330 \pm 10\text{ g}$ 後，將大鼠隨機分成3組，分別為高脂對照組、白藜蘆醇

低劑量組、及白藜蘆醇高劑量組，每組5隻大鼠，使各組大鼠的體重無統計差異。

**【0389】** 將上述實施例1之5 mg/mL白藜蘆醇醫藥組成物注射至白藜蘆醇低劑量組大鼠的下腹股溝之皮下脂肪層，每次注射量為每公斤體重注射10 mg (10 mg/kg)白藜蘆醇；亦即，每公斤體重注射2 mL上述實施例1之5 mg/mL白藜蘆醇醫藥組成物。將上述實施例1之5 mg/mL白藜蘆醇醫藥組成物注射至白藜蘆醇高劑量組大鼠的下腹股溝之皮下脂肪層，每次注射量為每公斤體重注射20 mg (20 mg/kg)白藜蘆醇；亦即，每公斤體重注射4 mL上述實施例1之5 mg/mL白藜蘆醇醫藥組成物。高脂對照組則以上述同樣注射方式給予同體積注射用生理食鹽水。

**【0390】** 上述注射部位為大鼠下腹股溝脂肪處，平均注射於左、右兩側，於試驗第1、2、3、4日各注射1次。試驗期間持續給予高脂飼料，並每日記錄體重變化，每週記錄飲水攝食一次，於試驗第14天禁食，第15天以二氧化碳犧牲大鼠。

**【0391】** 取大鼠左右兩側下腹股溝的脂肪進行秤重，並計算各組下腹股溝之脂肪量。以平均值±SD方式呈現數據，並以單因子變異數分析 (one-way ANOVA) 進行統計。統計結果以符號或英文字母表示，不同符號或字母表示組間具有統計差異( $p < 0.05$ )，相同符號或字母則表示組間不具有統計差異( $p > 0.05$ )。

**【0392】** 請參閱圖3及表三。圖3係白藜蘆醇醫藥組成物對大鼠皮下脂肪量影響之長條圖。表三為白藜蘆醇醫藥組成物使大鼠皮下脂肪量減少之程度。其中，下腹股溝皮下脂肪量為左右兩側脂肪重量之總合。

【0393】 實驗結果顯示，與高脂對照組相比，白藜蘆醇低劑量組(給藥劑量為10 mg/kg)大鼠的下腹股溝皮下脂肪量已有減少之趨勢，局部脂肪減少百分比為5.6%；而白藜蘆醇高劑量組(給藥劑量為20 mg/kg)大鼠的下腹股溝皮下脂肪量與高脂對照組相比則呈現顯著下降之結果( $p<0.05$ )，其局部脂肪的減少百分比達到18.1%。

【0394】 表三、白藜蘆醇醫藥組成物使大鼠皮下脂肪量減少之程度

組別	下腹股溝皮下脂肪量(g)	脂肪減少百分比 (%)
	Mean± SD	
高脂對照組	5.4± 0.8	-
白藜蘆醇低劑量組	5.1± 0.4	5.6%
白藜蘆醇高劑量組	4.4± 0.8	18.1%

【0395】 依發明人的經驗，適用於大鼠的給藥頻率為4次時，適用於人類的給藥頻率即為1~12次。較佳者，施用於人類的給藥頻率為每間隔1天至30天施予藥物1~12次。較佳者，施用於人類的給藥頻率為每間隔1天至30天施予藥物1~6次。

【0396】 依發明人的經驗，適用於大鼠的給藥劑量為10mg/kg ~ 20mg/kg時，適用於人類的給藥劑量即為0.2~40 mg/kg。

【0397】 較佳者，施用於人類的給藥劑量為0.4~20 mg/kg。

【0398】 較佳者，施用於人類的劑量為每平方公分注射0.2~ 20毫克。

【0399】 較佳者，施用於人類的劑量為每平方公分注射0.4 ~ 12毫克。

**【0400】** 實施例4：白藜蘆醇複方醫藥組成物之溶脂及減重效果

**【0401】** 配製綠茶萃取物組成物：利用注射用生理食鹽水將綠茶萃取物溶解，以配製5 mg/mL之綠茶萃取物組成物。

**【0402】** 使用6週齡SD品系雄性大鼠(male Sprague-Dawley rat)進行實驗。首先，以高脂飼料餵食20隻大鼠誘導皮下脂肪增加，連續餵食至大鼠體重達 $330 \pm 10$  g後，將大鼠隨機分成4組，分別為高脂對照組、綠茶萃取物組、白藜蘆醇組、及白藜蘆醇-綠茶萃取物複方組，每組5隻大鼠，使各組大鼠的體重無統計差異。記錄每隻大鼠的體重，定義為每隻大鼠的「試驗前體重」。然後，以下列方式給予藥物。

**【0403】** 將本實施例之5 mg/mL綠茶萃取物組成物注射至綠茶萃取物組大鼠的下腹股溝之皮下脂肪層，每次注射量為每公斤體重注射10 mg (10 mg/kg)綠茶萃取物；亦即，每公斤體重注射2 mL本實施例之5 mg/mL綠茶萃取物組成物。將上述實施例1之5 mg/mL白藜蘆醇醫藥組成物注射至白藜蘆醇組大鼠的下腹股溝之皮下脂肪層，每次注射量為每公斤體重注射10 mg (10 mg/kg)白藜蘆醇；亦即，每公斤體重注射2 mL上述實施例1之5 mg/mL白藜蘆醇醫藥組成物。將上述實施例2之5 mg/mL白藜蘆醇複方醫藥組成物注射至白藜蘆醇-綠茶萃取物複方組大鼠的下腹股溝之皮下脂肪層，每次注射量為每公斤體重注射10 mg (10 mg/kg)白藜蘆醇暨綠茶；亦即，每公斤體重注射2 mL上述實施例2之5 mg/mL白藜蘆醇複方醫藥組成物。高脂對照組則以上述同樣注射方式給予同體積注射用生理食鹽水。

**【0404】** 上述注射部位為大鼠下腹股溝脂肪處，平均注射於左、右兩

側，於試驗第1、2、3、4日各注射1次。試驗期間持續給予高脂飼料，並每日記錄體重變化，每週記錄飲水攝食一次，於試驗第14天禁食，第15天以二氧化碳犧牲大鼠。

**【0405】** 記錄每隻大鼠的體重，定義為每隻大鼠的「試驗後體重」。將每隻大鼠的「試驗後體重」扣除「試驗前體重」，得到「總增重」。將各組大鼠的總增重除以高脂對照組大鼠的總增重，得到「相對總增重」。

**【0406】** 取大鼠左右兩側下腹股溝的脂肪進行秤重，並計算各組下腹股溝之脂肪量。以平均值±SD方式呈現數據，並以單因子變異數分析（one-way ANOVA）進行統計。統計結果以符號或英文字母表示，不同符號或字母表示組間具有統計差異( $p < 0.05$ )，相同符號或字母則表示組間不具有統計差異( $p > 0.05$ )。

**【0407】** 由於每組每一次都是施予10 mg/kg之藥物，白藜蘆醇-綠茶萃取物複方組大鼠的局部溶脂效果應介於白藜蘆醇組及綠茶萃取物組之間。若白藜蘆醇-綠茶萃取物複方組大鼠的局部溶脂效果比白藜蘆醇及綠茶萃取物組佳，代表白藜蘆醇-複方醫藥組成物中的白藜蘆醇及綠茶萃取物在局部溶脂的功效上具有協同效應(synergy)。

**【0408】** 請參閱圖4A及表四。圖4A係白藜蘆醇複方醫藥組成物對大鼠皮下脂肪量影響之長條圖。表四為白藜蘆醇複方醫藥組成物使大鼠皮下脂肪量減少程度。其中，下腹股溝皮下脂肪量為左右兩側脂肪重量之總合。

**【0409】** 圖4A實驗結果顯示，與高脂對照組相比，綠茶萃取物組大鼠的注射部位皮下脂肪並沒有減少(給藥劑量為每公斤體重給予10 mg綠茶萃取物)。白藜蘆醇組大鼠的注射部位皮下脂肪量與高脂對照組相比雖無統

計差異，但已呈現減少之趨勢，其局部脂肪減少百分比為5.6% (給藥劑量為每公斤體重給予10 mg白藜蘆醇)。白藜蘆醇-綠茶萃取物複方組大鼠的注射部位皮下脂肪量則呈現顯著下降的結果( $p<0.05$ )，其局部脂肪減少百分比達到18.9% (給藥劑量為每公斤體重給予10 mg白藜蘆醇暨綠茶萃取物)。亦即，白藜蘆醇複方醫藥組成物更能顯著達到減少局部脂肪的效果，所述效果為白藜蘆醇醫藥組成物效果的3.4倍。

**【0410】** 本實施例顯示本發明之白藜蘆醇加上綠茶萃取物之複方醫藥組合物，較相同劑量的白藜蘆醇單方具有更佳的局部溶脂效果。

**【0411】** 比較白藜蘆醇組、綠茶萃取物組、以及白藜蘆醇-綠茶萃取物複方組大鼠的局部溶脂效果可知，白藜蘆醇複方醫藥組成物中的白藜蘆醇及綠茶萃取物在局部溶脂的功效上具有協同效應(synergy)。

**【0412】** 表四、白藜蘆醇複方醫藥組成物使大鼠皮下脂肪量減少程度

組別	下腹股溝皮下脂肪量(g)	脂肪減少百分比 (%)
	Mean± SD	
高脂對照組	5.4± 0.8	-
綠茶萃取物組	5.4± 0.9	0%
白藜蘆醇組	5.1± 0.4	5.6%
白藜蘆醇-綠茶萃取物複方組	4.4± 0.6	18.9%

【0413】 請參見圖4B以及表五。圖4B係白藜蘆醇複方醫藥組成物對大鼠相對總增重影響之長條圖。表五為白藜蘆醇複方醫藥組成物使大鼠減重之程度。

【0414】 圖4B實驗結果顯示，與高脂對照組相比，綠茶萃取物組大鼠的相對總增重並沒有減少(給藥劑量為每公斤體重給予10 mg綠茶萃取物)。白藜蘆醇組大鼠的相對總增重與高脂對照組相比雖無統計差異，但呈現減少之趨勢，其局部脂肪減少百分比為7.4% (給藥劑量為每公斤體重給予10 mg白藜蘆醇)。與高脂對照組相比，白藜蘆醇-綠茶萃取物複方組大鼠的相對總增重減少百分比達到15.9% (給藥劑量為每公斤體重給予10 mg白藜蘆醇暨綠茶萃取物)，雖然仍未具有顯著差異，但效果比白藜蘆醇組更佳。依據發明人的經驗，只要將給藥劑量或頻率提高，利用本發明製備出的白藜蘆醇單方醫藥組成物及白藜蘆醇-綠茶萃取物複方醫藥組即可達到顯著的減重效果。

【0415】 表五、白藜蘆醇複方醫藥組成物使大鼠減重之程度

組別	相對總增重(%)	體重減少百分比 (%)
高脂對照組	100.0± 16.3	-
綠茶萃取物組	103.7± 21.8	0%
白藜蘆醇組	92.6± 17.8	7.4%
白藜蘆醇-綠茶萃取物 複方組	84.1± 0.6	15.9%

實驗九：白藜蘆醇與其他脂溶性藥物形成的複方醫藥組成物對溶脂之影響

【0416】 本實驗利用白藜蘆醇及其以外的其它脂溶性藥物配製成複方醫藥組成物，以評估各種脂溶性複方醫藥組成物對成熟脂肪細胞之溶脂效果。

【0417】 本實驗選用葛根素(puerarin)、以及槲皮素(quercetin)製備各種脂溶性複方醫藥組成物。

【0418】 實驗9-1 細胞毒性測試

利用細胞存活率實驗(MTT assay)評估50 ppm之白藜蘆醇、葛根素(puerarin)、或槲皮素(quercetin)是否對脂肪細胞以外的其他細胞具有毒性，若不具毒性，才進行溶脂測試。

【0419】 實驗結果顯示，50 ppm之白藜蘆醇、葛根素(puerarin)、及槲皮素(quercetin)對大鼠脂肪細胞以外的一般體細胞(somatic cells)不具細胞毒性，因此此劑量不會對一般體細胞造成影響。

【0420】 實驗9-2 成熟脂肪細胞溶脂效果

【0421】 以下列方式配製DMSO控制組細胞培養液、白藜蘆醇細胞培養液、葛根素細胞培養液、槲皮素細胞培養液、白藜蘆醇-葛根素複方細胞培養液、以及白藜蘆醇-槲皮素複方細胞培養液。

【0422】 DMSO控制組細胞培養液：將DMSO與適量的無菌水混合，以配製出0.5% DMSO溶液。將0.5% DMSO溶液與細胞培養液(產品名稱為Dulbecco's Modified Eagle Medium，購自Gibco)混合，以配製出DMSO控制



組細胞培養液，其中，0.5% DMSO溶液與細胞培養液之體積比為1：1000。

**【0423】** 白藜蘆醇細胞培養液：將白藜蘆醇與適量的0.5% DMSO溶液混合，以配製出白藜蘆醇溶液。將白藜蘆醇溶液與細胞培養液(產品名稱為Dulbecco's Modified Eagle Medium，購自Gibco)混合，以配製出含有50 ppm白藜蘆醇之白藜蘆醇細胞培養液，其中，白藜蘆醇溶液與細胞培養液之體積比為1：1000。

**【0424】** 葛根素細胞培養液：將葛根素(購自Sigma-Aldrich)與適量的0.5% DMSO溶液混合，以配製出葛根素溶液。將葛根素溶液與細胞培養液混合，以配製出含有50 ppm葛根素之葛根素細胞培養液，其中，葛根素溶液與細胞培養液之體積比為1：1000。

**【0425】** 槲皮素細胞培養液：將槲皮素(購自Sigma-Aldrich)與適量的0.5% DMSO溶液混合，以配製出槲皮素溶液。將槲皮素溶液與細胞培養液混合，以配製出含有50 ppm槲皮素之槲皮素細胞培養液，其中，葛根素溶液與細胞培養液之體積比為1：1000。

**【0426】** 白藜蘆醇-葛根素複方細胞培養液：將白藜蘆醇、葛根素、以及適量的0.5% DMSO溶液混合，以配製出白藜蘆醇-葛根素複方溶液。其中，白藜蘆醇與葛根素的重量比為2：3。將白藜蘆醇-葛根素複方溶液與細胞培養液混合，以配製出含有50 ppm白藜蘆醇-葛根素複方藥物之細胞培養液，其中，白藜蘆醇之濃度為20 ppm，葛根素之濃度為30 ppm，且白藜蘆醇-葛根素複方溶液與細胞培養液之體積比為1：1000。

**【0427】** 白藜蘆醇-槲皮素複方細胞培養液：將白藜蘆醇、槲皮素、以及適量的0.5% DMSO溶液混合，以配製出白藜蘆醇-槲皮素複方溶液。其

中，白藜蘆醇與槲皮素的重量比為2：3。將白藜蘆醇-槲皮素複方溶液與細胞培養液混合，以配製出含有50 ppm白藜蘆醇-槲皮素複方藥物之細胞培養液，其中，白藜蘆醇之濃度為20 ppm，槲皮素之濃度為30 ppm，且白藜蘆醇-槲皮素複方溶液與細胞培養液之體積比為1：1000。

**【0428】** 成熟脂肪細胞溶脂效果之實驗步驟：

**【0429】** 將3T3-L1前驅脂肪細胞(購自台灣食品工業發展研究所，簡稱為BCRC)接種在12 well plate中，使每well中含有 $1 \times 10^5$  個細胞。培養2天後，利用細胞誘導分化培養液(DMI medium)；其中含有0.5  $\mu$ M IBMX(購自Sigma-Aldrich)，0.1  $\mu$ M Dexamethasone(購自Sigma-Aldrich)，以及5  $\mu$ g/ml Insulin(購自Humunlin R.))培養2天。然後，利用含5  $\mu$ g/ml胰島素(Insulin)之培養液培養6天，待細胞型態由紡錘狀變為球形且細胞內堆積許多脂肪油滴(lipo droplets)時，表示已分化為成熟脂肪細胞(Mature adipocytes)。

**【0430】** 將成熟脂肪細胞分成6組，分別為DMSO控制組、白藜蘆醇組、葛根素組、槲皮素組、白藜蘆醇-葛根素複方組、以及白藜蘆醇-槲皮素複方組。

**【0431】** 以DMSO控制組細胞培養液、白藜蘆醇細胞培養液、葛根素細胞培養液、槲皮素細胞培養液、白藜蘆醇-葛根素複方細胞培養液、以及白藜蘆醇-槲皮素複方細胞培養液，分別培養DMSO控制組、白藜蘆醇組、葛根素組、槲皮素組、白藜蘆醇-葛根素複方組、以及白藜蘆醇-槲皮素複方組中的成熟脂肪細胞24小時。

**【0432】** 將Annexin V蛋白(購自eBioscience)以及Propidium iodide染劑(簡稱為PI；購自eBioscience)與各組細胞混合一段時間後，利用流式細胞

儀(flow cytometry)分析各組細胞被Annexin V蛋白以及PI染劑標定(label)的比例，藉以評估成熟脂肪細胞進行細胞凋亡(apoptosis)的比例。其中，同時被Annexin V蛋白以及PI染劑標定的成熟脂肪細胞，代表已進入細胞凋亡程序；越多成熟脂肪細胞進行細胞凋亡，代表所施予的藥物的溶脂效果越好，且代表溶脂是透過細胞凋亡程序而非使細胞壞死(necrosis)。

【0433】 以平均值 $\pm$ SD方式呈現數據，並以單因子變異數分析(one-way ANOVA)進行統計。統計結果以符號或英文字母表示，不同符號或字母表示組間具有統計差異( $p < 0.05$ )，相同符號或字母則表示組間不具有統計差異( $p > 0.05$ )。

【0434】 由於每組施予藥物的總劑量都是50 ppm，白藜蘆醇-葛根素複方組的細胞凋亡效果應介於白藜蘆醇組以及葛根素組之間。若白藜蘆醇-葛根素複方組的細胞凋亡效果比白藜蘆醇組以及葛根素組佳，代表白藜蘆醇-葛根素複方醫藥組成物中的白藜蘆醇及葛根素在溶脂的功效上具有協同效應(synergy)。同樣地，白藜蘆醇-槲皮素複方組的細胞凋亡效果應介於白藜蘆醇組以及槲皮素組之間。若白藜蘆醇-槲皮素複方組的細胞凋亡效果比白藜蘆醇組以及槲皮素組佳，代表白藜蘆醇-槲皮素複方醫藥組成物中的白藜蘆醇及槲皮素在溶脂的功效上具有協同效應(synergy)。

【0435】 請參閱圖5。圖5是白藜蘆醇-其他脂溶性藥物複方對成熟脂肪細胞進行細胞凋亡之影響。

【0436】 圖5之結果顯示，DMSO控制組細胞凋亡百分比為 $4.9 \pm 2.5\%$ ，白藜蘆醇組細胞凋亡百分比為 $19.0 \pm 1.1\%$ ，葛根素組細胞凋亡百分比為 $7.2 \pm 3.7\%$ ，槲皮素組細胞凋亡百分比為 $5.9 \pm 2.6\%$ ，白藜蘆醇-葛根素

複方組細胞凋亡百分比為 $50.6\pm 3.8\%$ ，白藜蘆醇-槲皮素複方組細胞凋亡百分比為 $12.1\pm 2.7\%$ 。

**【0437】** 比較白藜蘆醇組、葛根素組、以及白藜蘆醇-葛根素複方組的細胞凋亡效果可知，白藜蘆醇-葛根素複方醫藥組成物在溶脂的功效上具有協同效應(synergy)。

**【0438】** 由此可知，白藜蘆醇與各種脂溶性藥物形成的複方醫藥組成物都能夠達到溶脂效果，且白藜蘆醇與各種脂溶性藥物在溶脂的功效上具有協同效應(synergy)。因此，本發明利用白藜蘆醇與各種脂溶性藥物製備出含藥微胞及第二脂溶性藥物微胞，進而製備出白藜蘆醇-其他脂溶性藥物複方醫藥組成物，可作為局部溶脂及減重之醫藥組成物。

實驗十：白藜蘆醇與水溶性藥物形成的複方醫藥組成物對溶脂之影響

**【0439】** 本實驗利用綠茶萃取物以外的其它水溶性藥物以及白藜蘆醇配製成複方醫藥組成物，以評估各種白藜蘆醇-水溶性藥物複方醫藥組成物對成熟脂肪細胞之溶脂效果。

**【0440】** 本實驗選用咖啡因(caffeine)、以及左旋肉鹼(L-carnitine)製備各種白藜蘆醇-水溶性藥物複方醫藥組成物。

**【0441】** 實驗10-1 細胞毒性測試

利用細胞存活率實驗(MTT assay)評估50 ppm之咖啡因(caffeine)、以及左旋肉鹼(L-carnitine)是否對脂肪細胞以外的其他細胞具有毒性，若不具毒性，才進行溶脂測試。

【0442】 實驗結果顯示，50 ppm之咖啡因(caffeine)、以及左旋肉鹼(L-carnitine)對大鼠脂肪細胞以外之一般體細胞不具細胞毒性，因此此劑量不會對一般體細胞造成影響。

【0443】 實驗10-2 成熟脂肪細胞溶脂效果

【0444】 以下列方式配製無菌水控制組細胞培養液、白藜蘆醇細胞培養液、咖啡因細胞培養液、左旋肉鹼細胞培養液、白藜蘆醇-咖啡因複方細胞培養液、以及白藜蘆醇-左旋肉鹼複方細胞培養液。

【0445】 無菌水控制組細胞培養液：將無菌水(sterile water)與細胞培養液混合，以配製出無菌水控制組細胞培養液。其中，無菌水與細胞培養液之體積比為1：1000。

【0446】 白藜蘆醇細胞培養液：與實驗9-2中的白藜蘆醇細胞培養液的配製方法相同。

【0447】 咖啡因細胞培養液：將咖啡因(購自Sigma-Aldrich)與適量的無菌水混合，以配製出咖啡因溶液。將咖啡因溶液與細胞培養液混合，以配製出含有50 ppm咖啡因之咖啡因細胞培養液，其中，咖啡因溶液與細胞培養液之體積比為1：1000。

【0448】 左旋肉鹼細胞培養液：將左旋肉鹼(購自Sigma-Aldrich)與適量的無菌水混合，以配製出左旋肉鹼溶液。將左旋肉鹼溶液與細胞培養液混合，以配製出含有50 ppm左旋肉鹼之左旋肉鹼細胞培養液，其中，左旋肉鹼溶液與細胞培養液之體積比為1：1000。

【0449】 白藜蘆醇-咖啡因複方細胞培養液：將白藜蘆醇、咖啡因、

以及適量的無菌水混合，以配製出白藜蘆醇-咖啡因複方溶液。其中，白藜蘆醇與咖啡因的重量比為2：3。將白藜蘆醇-咖啡因複方溶液與細胞培養液混合，以配製出含有50 ppm白藜蘆醇-咖啡因複方藥物之細胞培養液，其中，白藜蘆醇之濃度為20 ppm，咖啡因之濃度為30 ppm，且白藜蘆醇-咖啡因複方溶液與細胞培養液之體積比為1：1000。

**【0450】** 白藜蘆醇-左旋肉鹼複方細胞培養液：將白藜蘆醇、左旋肉鹼、以及適量的無菌水混合，以配製出白藜蘆醇-左旋肉鹼複方溶液。其中，白藜蘆醇與左旋肉鹼的重量比為2：3。將白藜蘆醇-左旋肉鹼複方溶液與細胞培養液混合，以配製出含有50 ppm白藜蘆醇-左旋肉鹼複方藥物之細胞培養液，其中，白藜蘆醇之濃度為20 ppm，左旋肉鹼之濃度為30 ppm，且白藜蘆醇-左旋肉鹼複方溶液與細胞培養液之體積比為1：1000。

**【0451】** 製備成熟脂肪細胞的方法與實驗9-2相同。

**【0452】** 將成熟脂肪細胞分成6組，分別為無菌水控制組、白藜蘆醇組、咖啡因組、左旋肉鹼組、白藜蘆醇-咖啡因複方組、以及白藜蘆醇-左旋肉鹼複方組。

**【0453】** 以無菌水控制組細胞培養液、白藜蘆醇細胞培養液、咖啡因細胞培養液、左旋肉鹼細胞培養液、白藜蘆醇-咖啡因複方細胞培養液、以及白藜蘆醇-左旋肉鹼複方細胞培養液，分別培養無菌水控制組、白藜蘆醇組、咖啡因組、左旋肉鹼組、白藜蘆醇-咖啡因複方組、以及白藜蘆醇-左旋肉鹼複方組中的成熟脂肪細胞24小時。

**【0454】** 將Annexin V蛋白(購自eBioscience)以及Propidium iodide染劑(簡稱PI；購自eBioscience)與各組細胞混合一段時間後，利用流式細胞儀

(flow cytometry)分析各組細胞被Annexin V蛋白以及PI染劑標定(label)的比例，藉以評估成熟脂肪細胞進行細胞凋亡(apoptosis)的比例。其中，同時被Annexin V蛋白以及PI染劑標定的成熟脂肪細胞，代表已進入細胞凋亡程序；越多成熟脂肪細胞進行細胞凋亡，代表所施予的藥物的溶脂效果越好，且代表溶脂是透過細胞凋亡程序而非使細胞壞死(necrosis)。

【0455】 由於每組施予藥物的總劑量都是50 ppm，且白藜蘆醇的比例佔40%而咖啡因佔60%，因此，白藜蘆醇-咖啡因複方組的細胞凋亡效果應趨近於白藜蘆醇組以及咖啡因組的平均值。若白藜蘆醇-咖啡因複方組的細胞凋亡效果顯著優於白藜蘆醇組以及咖啡因組的平均值，代表白藜蘆醇-咖啡因複方醫藥組成物中的白藜蘆醇及咖啡因在溶脂的功效上具有協同效應(synergy)。同樣地，由於每組施予藥物的總劑量都是50 ppm，且白藜蘆醇的比例佔40%而左旋肉鹼佔60%，因此，白藜蘆醇-左旋肉鹼複方組的細胞凋亡效果應趨近於白藜蘆醇組以及左旋肉鹼組的平均值。若白藜蘆醇-左旋肉鹼複方組的細胞凋亡效果顯著優於白藜蘆醇組以及左旋肉鹼組的平均值，代表白藜蘆醇-左旋肉鹼複方醫藥組成物中的白藜蘆醇及左旋肉鹼在溶脂的功效上具有協同效應(synergy)。

【0456】 請參閱圖6。圖6是白藜蘆醇-其他水溶性藥物複方醫藥組成物對成熟脂肪細胞進行凋亡之影響。

【0457】 圖6之結果顯示，無菌水控制組細胞凋亡百分比為 $9.6 \pm 1.5\%$ ，白藜蘆醇組細胞凋亡百分比為 $19.0 \pm 1.1\%$ ，咖啡因組細胞凋亡百分比為 $6.9 \pm 1.1\%$ ，左旋肉鹼組細胞凋亡百分比為 $5.2 \pm 1.2\%$ ，白藜蘆醇-咖啡因複方組細胞凋亡百分比為 $43.1 \pm 4.5\%$ ，白藜蘆醇-左旋肉鹼複方組細胞凋亡

百分比為 $19.3\pm 0.5\%$ 。

**【0458】** 比較白藜蘆醇組、咖啡因組、以及白藜蘆醇-咖啡因複方組的細胞凋亡效果可知，白藜蘆醇-咖啡因複方醫藥組成物中的白藜蘆醇及咖啡因在溶脂的功效上具有協同效應(synergy)。

**【0459】** 比較白藜蘆醇組、左旋肉鹼組、以及白藜蘆醇-左旋肉鹼複方組的細胞凋亡效果可知，白藜蘆醇-左旋肉鹼複方醫藥組成物中的白藜蘆醇及左旋肉鹼在溶脂的功效上具有協同效應(synergy)。

**【0460】** 由此可知，白藜蘆醇與各種水溶性藥物形成的複方醫藥組成物都能夠達到溶脂效果，且白藜蘆醇與各種水溶性藥物在溶脂的功效上具有協同效應(synergy)。因此，本發明利用白藜蘆醇與各種水溶性藥物製備出包含含藥微胞的白藜蘆醇-水溶性藥物複方醫藥組成物，可作為局部溶脂及減重之醫藥組成物。

**【0461】** 由本案之實施例可知，本發明提供之第一醫藥組成物、第二醫藥組成物、第三醫藥組成物、第四醫藥組成物、第五醫藥組成物、以及本發明提供之其他醫藥組成物，均可使得局部脂肪量減少。因此，本發明提供之第一醫藥組成物、第二醫藥組成物、第三醫藥組成物、第四醫藥組成物、第五醫藥組成物、以及本發明提供之其他醫藥組成物，可用於製備皮下植入裝置、皮下植入物、埋植式輸注液、軟膏(ointment或salve)、或貼布，而能透過皮下植入、埋植式輸注、塗抹(apply)或貼布等經皮吸收方式施用於需要減少皮下脂肪的部位。

**【0462】** 較佳者，本發明提供之第一醫藥組成物、第二醫藥組成物、第三醫藥組成物、第四醫藥組成物、第五醫藥組成物、以及本發明提供之



其他醫藥組成物，可透過皮下脂肪注射方式，使施用部位的脂肪減少。因此，本發明提供之第一醫藥組成物、第二醫藥組成物、第三醫藥組成物、第四醫藥組成物、第五醫藥組成物、以及本發明提供之其他醫藥組成物，可用於製備用於減少局部皮下脂肪的皮下脂肪層注射針劑或皮下注射針劑。

**【0463】** 以上所述僅為本發明之較佳實施例，並非用以限定本發明之申請專利範圍，因此凡其它未脫離本發明所揭示之精神下所完成之各種更動或潤飾等，均應包含於本案之申請專利範圍內。

**【符號說明】**

無。

**【生物材料寄存】**

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無。

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

無。

**【序列表】**(請換頁單獨記載)

無

1  
2  
3  
4  
5

6  
7  
8  
9  
10

## 申請專利範圍

1、一種用於減少局部脂肪的皮下脂肪層注射劑，包含：

複數個含藥微胞(micelle)；以及

被包覆在所述含藥微胞中的白藜蘆醇(resveratrol)；

其中，所述含藥微胞係醫藥上可接受之一聚氧乙烯蓖麻油衍生物(polyoxyethylene castor oil derivatives)所形成的一微形結構，且該聚氧乙烯蓖麻油衍生物之親水親油性平衡值(hydrophilic-lipophilic balance value, HLB 值)大於 10。

2、如申請專利範圍第 1 項所述之皮下脂肪層注射劑，該些含藥微胞的粒徑為 3~250 nm。

3、如申請專利範圍第 1 項所述之皮下脂肪層注射劑，該聚氧乙烯蓖麻油衍生物係聚氧乙烯 35 蓖麻油(Cremophor ELP)、聚氧乙烯 40 氫化蓖麻油(Cremophor RH 40)、及其他聚氧乙烯蓖麻油衍生物中的至少一者或其組合。

4、如申請專利範圍第 1 項所述之皮下脂肪層注射劑，其中，白藜蘆醇與該聚氧乙烯蓖麻油衍生物的重量比為 1：4 至 1：500。

5、如申請專利範圍第 4 項所述之皮下脂肪層注射劑，其中，白藜蘆醇與該聚氧乙烯蓖麻油衍生物的重量比為 1：5 至 1：80。

6、如申請專利範圍第 1 項所述之皮下脂肪層注射劑，其中，白藜蘆醇在該皮下脂肪層注射劑中的濃度為 0.2~166.7 mg/mL。

7、如申請專利範圍第 6 項所述之皮下脂肪層注射劑，其中，白藜蘆醇在該皮下脂肪層注射劑中的濃度為 2.5 ~ 60 mg/mL。

8、如申請專利範圍第 1 項所述之皮下脂肪層注射劑，該皮下脂肪層注射劑中更包含一醫藥上可接受之水溶液。

- 9、如申請專利範圍第 1 或 8 項所述之皮下脂肪層注射劑，該皮下脂肪層注射劑中更包含一第二脂溶性藥物微胞；該第二脂溶性藥物微胞係第二聚氧乙烯蓖麻油衍生物所形成的另一微形結構，且一第二脂溶性藥物被包覆在該第二脂溶性藥物微胞中。
- 10、如申請專利範圍第 9 項所述之皮下脂肪層注射劑，該第二聚氧乙烯蓖麻油衍生物係聚氧乙烯 35 蓖麻油(Cremophor ELP)、聚氧乙烯 40 氫化蓖麻油(Cremophor RH 40)、及其他聚氧乙烯蓖麻油衍生物中的至少一者或其組合。
- 11、如申請專利範圍第 9 項所述之皮下脂肪層注射劑，該第二脂溶性藥物為槲皮素(Quercetin)、辛弗林(synephrine)、葛根素(puerarin)、薑黃素、以及白藜蘆醇以外之其他脂溶性藥物之至少一者或其組合。
- 12、如申請專利範圍第 11 項所述之皮下脂肪層注射劑，該白藜蘆醇與該第二脂溶性藥物之重量比為 30 : 1 ~ 1 : 20。
- 13、如申請專利範圍第 1 或 8 項所述之皮下脂肪層注射劑，該皮下脂肪層注射劑更包含一水溶性藥物。
- 14、如申請專利範圍第 13 項所述之皮下脂肪層注射劑，該水溶性藥物為綠茶萃取物、表沒食子兒茶素沒食子酸酯(Epigallocatechin gallate)、表兒茶素(Epicatechin)、表兒茶素沒食子酸酯(Epicatechin gallate)、表沒食子兒茶素(Epigallocatechin)、沒食子兒茶素沒食子酸酯(Gallocatechin gallate)、沒食子兒茶素(Gallocatechin)、兒茶素沒食子酸酯(Catechin gallate)、兒茶素(Catechin)、表沒食子兒茶素沒食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)、咖啡因(Caffeine)、肉鹼(Carnitine；又稱為卡尼丁或卡尼汀)、左旋肉鹼(L-carnitine)、辛內弗林(Synephrine)、綠原酸(Chlorogenic acid)、及其他水溶性藥物中的至少一者或其組合。
- 15、如申請專利範圍第 14 項所述之皮下脂肪層注射劑，該白藜蘆醇與該水溶性藥物之重量比為 20 : 1 ~ 1 : 30。

16、如申請專利範圍第 14 項所述之皮下脂肪層注射劑，其中，該水溶性藥物為表沒食子兒茶素沒食子酸酯，且表沒食子兒茶素沒食子酸酯在該皮下脂肪層注射劑中的濃度為 0.25 ~300mg/mL。

17、如申請專利範圍第 14 項所述之皮下脂肪層注射劑，該水溶性藥物為綠茶萃取物，且該白藜蘆醇與該綠茶萃取物之重量比為 30 : 1 至 1 : 30。

18、一種組合物之用途，其係用於製備施用於一個體之一局部部位以減少該局部部位之脂肪量之藥物或皮下注射劑(subcutaneous injection formulation)或皮下脂肪層注射劑，該組合物包含：

複數個含藥微胞(micelle)；以及

被包覆在所述含藥微胞中的白藜蘆醇(resveratrol)；

其中，所述含藥微胞係醫藥上可接受之一聚氧乙烯蓖麻油衍生物(polyoxyethylene castor oil derivatives)所形成的一微形結構，且該聚氧乙烯蓖麻油衍生物之親水親油性平衡值(hydrophilic-lipophilic balance value, HLB 值)大於10。

19、一種組合物之用途，其係用於製備施用於一個體之一局部部位以減少該個體之體重之藥物或皮下注射劑(subcutaneous injection formulation)或皮下脂肪層注射劑，該組合物包含：

複數個含藥微胞(micelle)；以及

被包覆在所述含藥微胞中的白藜蘆醇(resveratrol)；

其中，所述含藥微胞係醫藥上可接受之一聚氧乙烯蓖麻油衍生物(polyoxyethylene castor oil derivatives)所形成的一微形結構，且該聚氧乙烯蓖麻油衍生物之親水親油性平衡值(hydrophilic-lipophilic balance value, HLB

值)大於 10。

20、如申請專利範圍第 18 或 19 項所述之用途，該些含藥微胞的粒徑為 3~250 nm。

21、如申請專利範圍第 20 項所述之用途，該聚氧乙烯蓖麻油衍生物係聚氧乙烯 35 蓖麻油(Cremophor ELP)、聚氧乙烯 40 氫化蓖麻油(Cremophor RH 40)、及其他聚氧乙烯蓖麻油衍生物中的至少一者或其組合。

22、如申請專利範圍第 18 或 19 項所述之用途，其中，白藜蘆醇與該聚氧乙烯蓖麻油衍生物的重量比為 1：5 至 1：80。

23、如申請專利範圍第 18 或 19 項所述之用途，其中，白藜蘆醇在該組合物中的濃度為 0.2 ~ 166.7 mg/mL。

24、如申請專利範圍第 18 或 19 項所述之用途，該組合物中更包含一醫藥上可接受之水溶液。

25、如申請專利範圍第 18 或 19 項所述之用途，該組合物中更包含一第二脂溶性藥物微胞；其中，該第二脂溶性藥物微胞係第二非離子性界面活性劑所形成的另一微形結構，且一第二脂溶性藥物被包覆在所述第二脂溶性藥物微胞中。

26、如申請專利範圍第 25 項所述之用途，該第二非離子性界面活性劑之親水親油性平衡值(hydrophilic-lipophilic balance value, HLB 值)大於 10。

27、如申請專利範圍第 26 項所述之用途，該第二非離子性界面活性劑係聚山梨醇酯 80(Tween 80)、2-hydroxyethyl 12-hydroxyoctadecanoate (solutol HS 15)、聚氧乙烯蓖麻油衍生物(polyoxyethylene castor oil derivatives)、及其他非離子性界面活性劑中的至少一者或其組合。

28、如申請專利範圍第 27 項所述之用途，該第二非離子性界面活性劑係聚氧乙烯 35 蓖麻油(Cremophor ELP)、聚氧乙烯 40 氫化蓖麻油(Cremophor RH

40)、及其他聚氧乙烯蓖麻油衍生物中的至少一者或其組合。

29、如申請專利範圍第 25 項所述之用途，該第二脂溶性藥物為槲皮素(Quercetin)、辛弗林(Synephrine)、葛根素(Puerarin)、薑黃色素類物質(Curcuminoid)及其他白藜蘆醇(Resveratrol)以外之脂溶性藥物之至少一者或其組合。

30、如申請專利範圍第 29 項所述之用途，該白藜蘆醇與該第二脂溶性藥物之重量比為 30 : 1 ~ 1 : 20。

31、如申請專利範圍第 18 或 19 項所述之用途，該組合物中更包含一水溶性藥物。

32、如申請專利範圍第 31 項所述之用途，該水溶性藥物為綠茶萃取物、表沒食子兒茶素沒食子酸酯(Epigallocatechin gallate)、表兒茶素(Epicatechin)、表兒茶素沒食子酸酯(Epicatechin gallate)、表沒食子兒茶素(Epigallocatechin)、沒食子兒茶素沒食子酸酯(Gallocatechin gallate)、沒食子兒茶素(Gallocatechin)、兒茶素沒食子酸酯(Catechin gallate)、兒茶素(Catechin)、表沒食子兒茶素沒食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)、咖啡因(Caffeine)、肉鹼(Carnitine；又稱為卡尼丁或卡尼汀)、左旋肉鹼(L-carnitine)、辛內弗林(Synephrine)、綠原酸(Chlorogenic acid)、及其他水溶性藥物中的至少一者或其組合。

33、如申請專利範圍第 32 項所述之用途，該白藜蘆醇與該水溶性藥物之重量比為 20 : 1 ~ 1 : 30。

34、如申請專利範圍第 32 項所述之用途，其中，該水溶性藥物為表沒食子兒茶素沒食子酸酯，且表沒食子兒茶素沒食子酸酯在該組合物中的濃度為 0.25~300mg/mL。

35、如申請專利範圍第 32 項所述之用途，該水溶性藥物為綠茶萃取物，且該白藜蘆醇與該綠茶萃取物之重量比為 30 : 1 至 1 : 30。

- 36、如申請專利範圍第35項所述之用途，以該白藜蘆醇與該綠茶萃取物之總重量為一個重量單位計之，該非離子性界面活性劑之重量為0.24~70個重量單位；抑或是，該白藜蘆醇與該綠茶萃取物之總重量與該非離子性界面活性劑之重量比為4：1至1：70。
- 37、如申請專利範圍第18或19項中任一項所述之用途，該藥物中包含治療有效量之該組合物。
- 38、如申請專利範圍第37項所述之用途，治療有效量係每平方公分局部部位施用0.2~20毫克該組合物。
- 39、如申請專利範圍第37項所述之用途，治療有效量係每公斤體重施用0.2~40毫克該組合物。
- 40、如申請專利範圍第18或19項所述之用途，該藥物或皮下注射劑或皮下脂肪層注射劑之施用頻率為每間隔1天至30天施予該施用部位1次至12次。
- 41、如申請專利範圍第18或19項所述之用途，該個體為一動物或一人類。
- 42、如申請專利範圍第18或19項所述之用途，係在該個體的該局部部位注射該藥物或皮下注射劑或皮下脂肪層注射劑；抑或是，在該個體的該局部部位塗抹(apply)該藥物。
- 43、如申請專利範圍第18或19項所述之用途，該組合物中更包含一助溶劑(cosolvent)、一助懸劑(suspending agent)、以及一油相賦形劑(oil phase



excipients )之至少一者或其組合。

44、如申請專利範圍第43項所述之用途，該油相賦形劑以及該助溶劑之至少一者與該非離子性界面活性劑共同形成該微形結構。

圖式

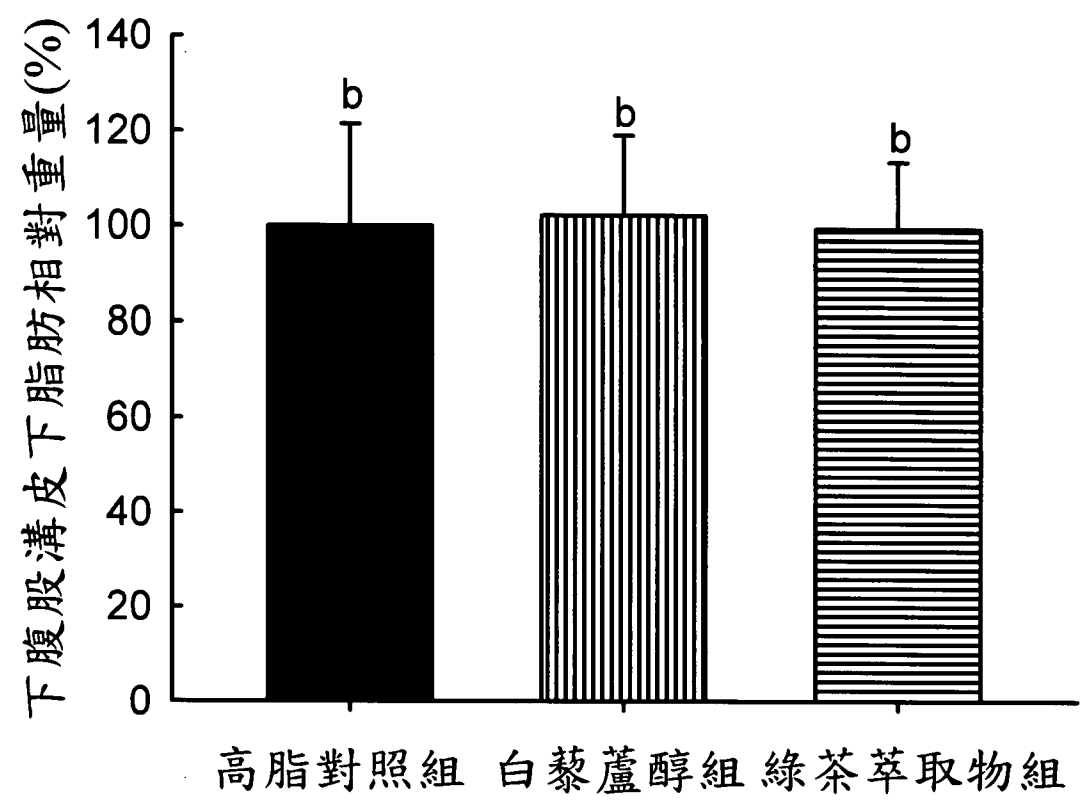


圖1A

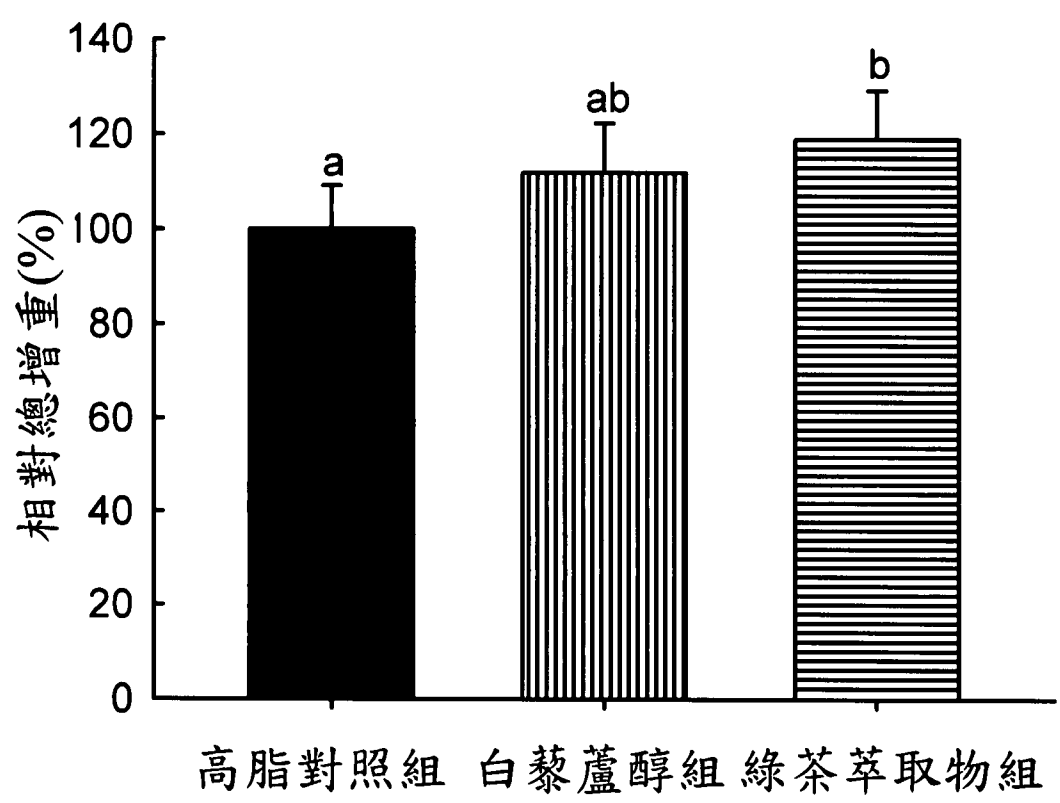


圖1B

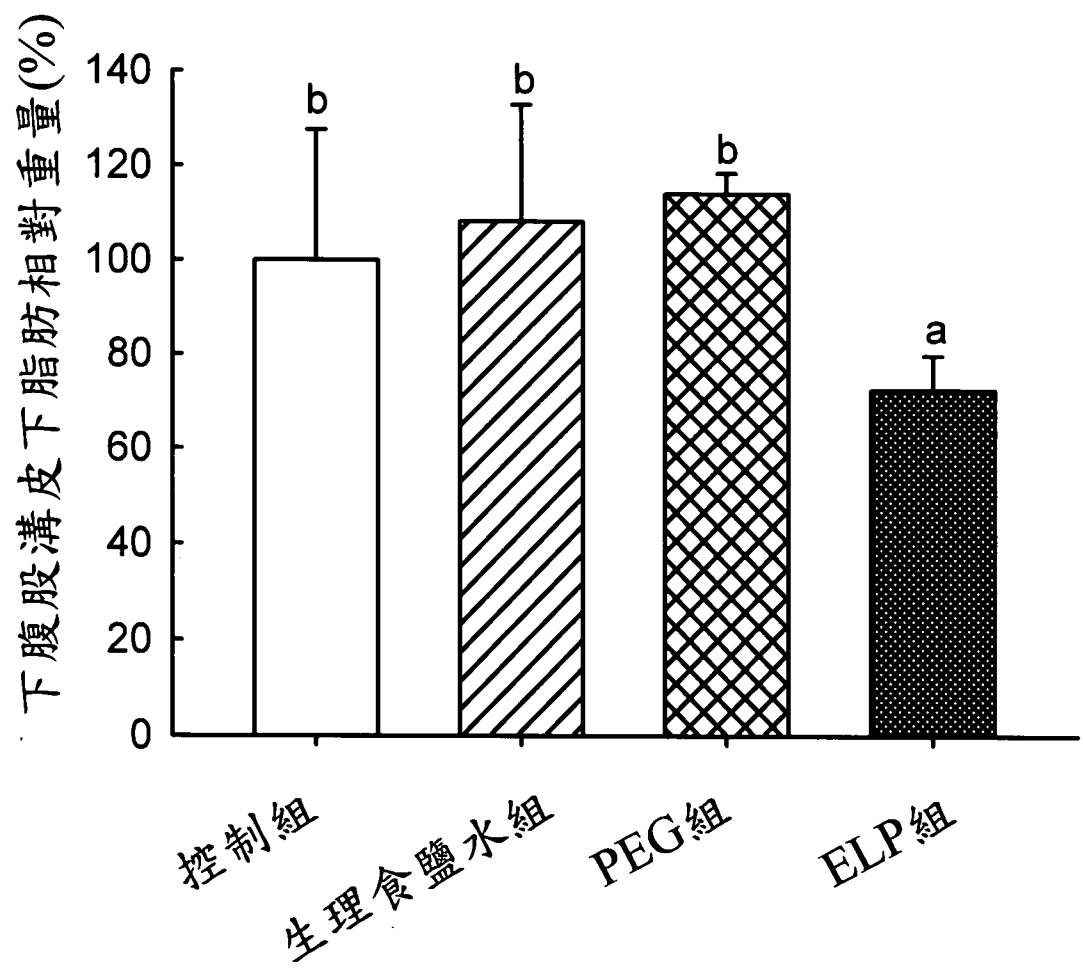


圖2A

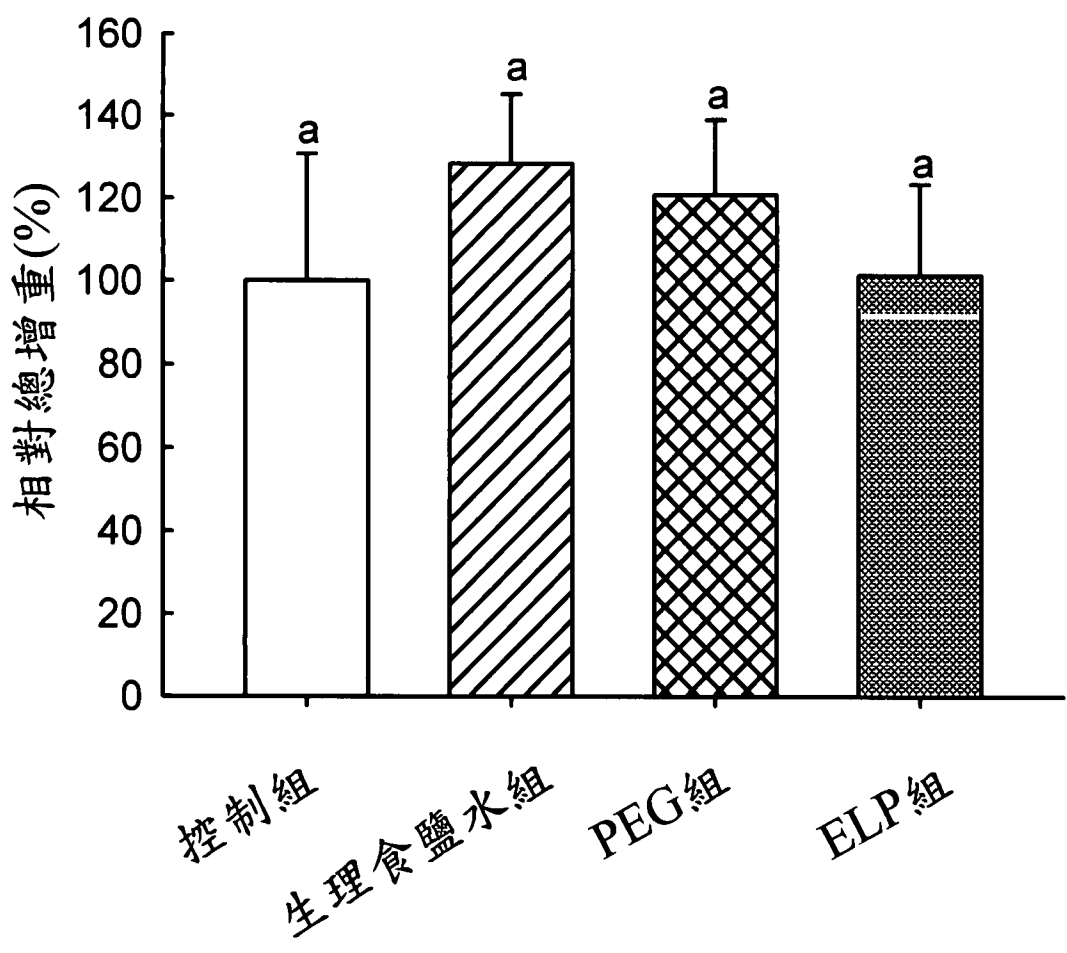


圖2B

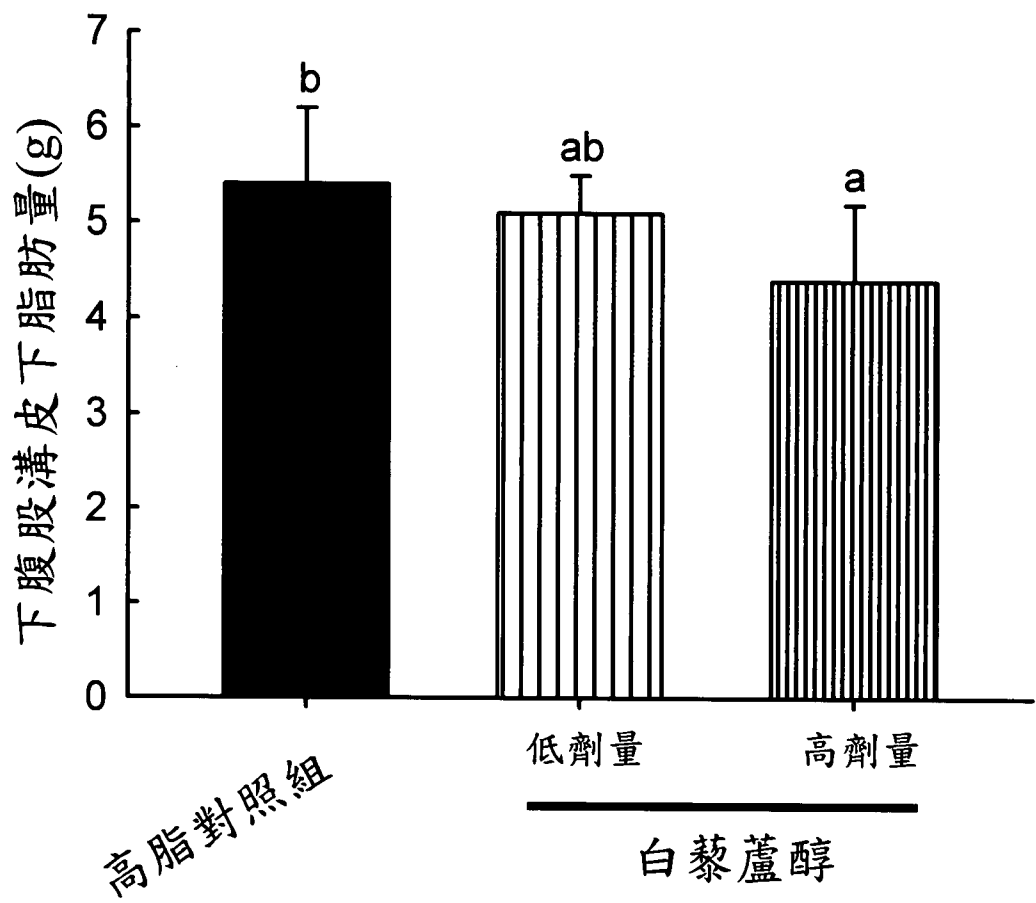


圖3

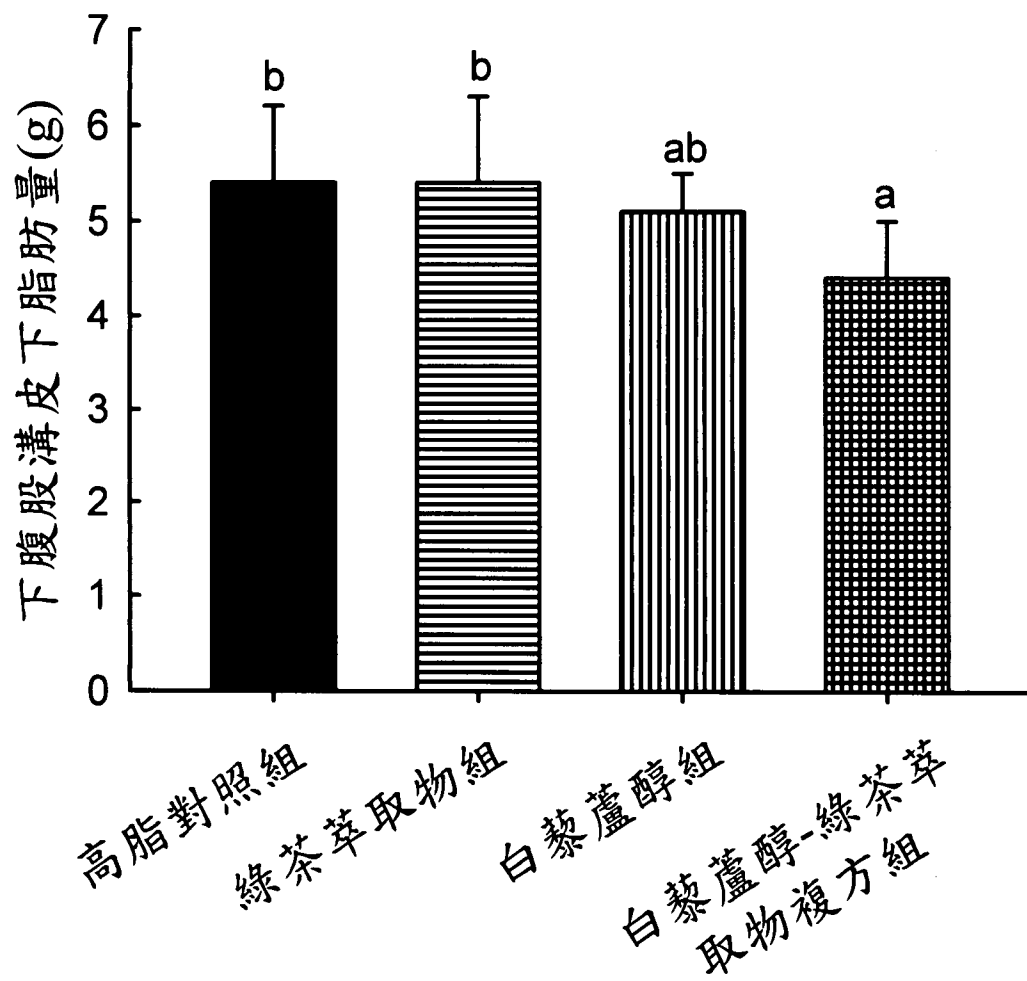


圖4A

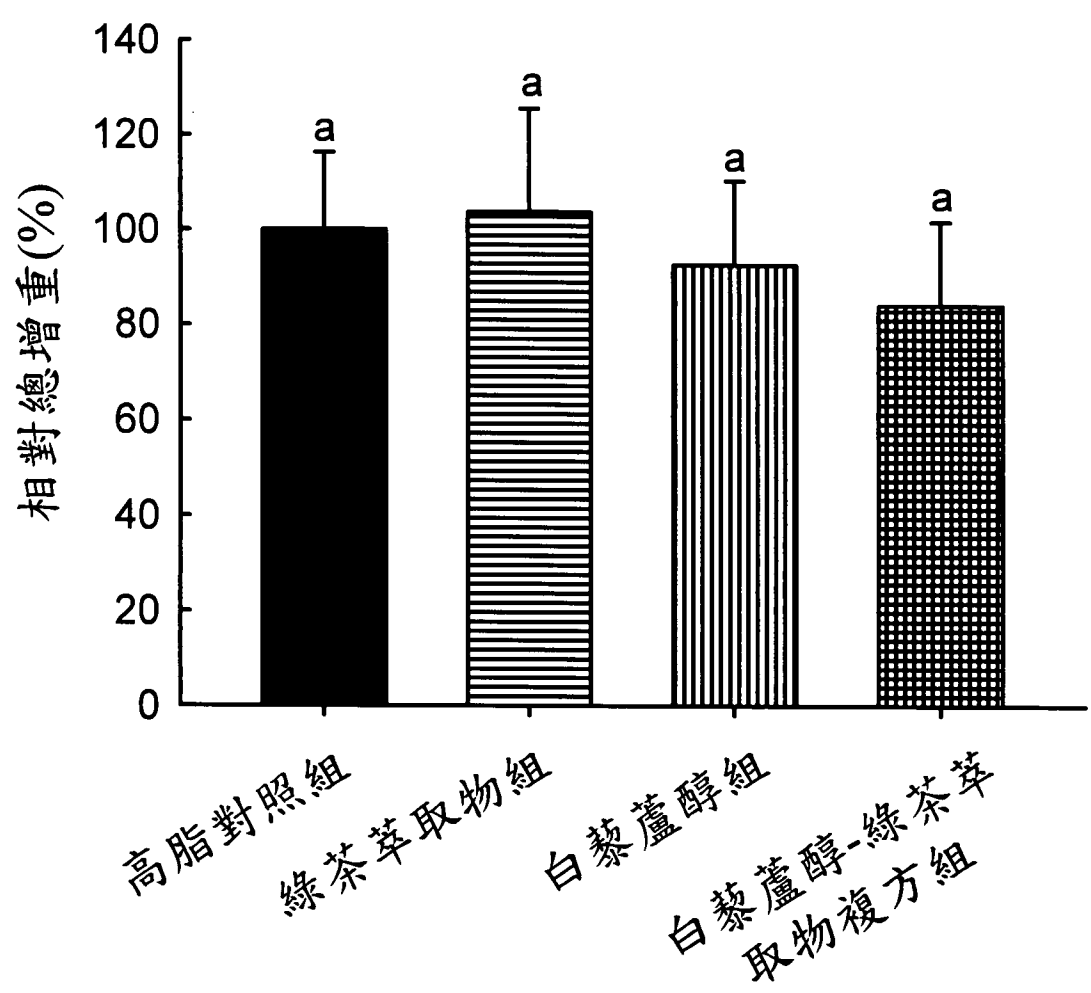


圖4B



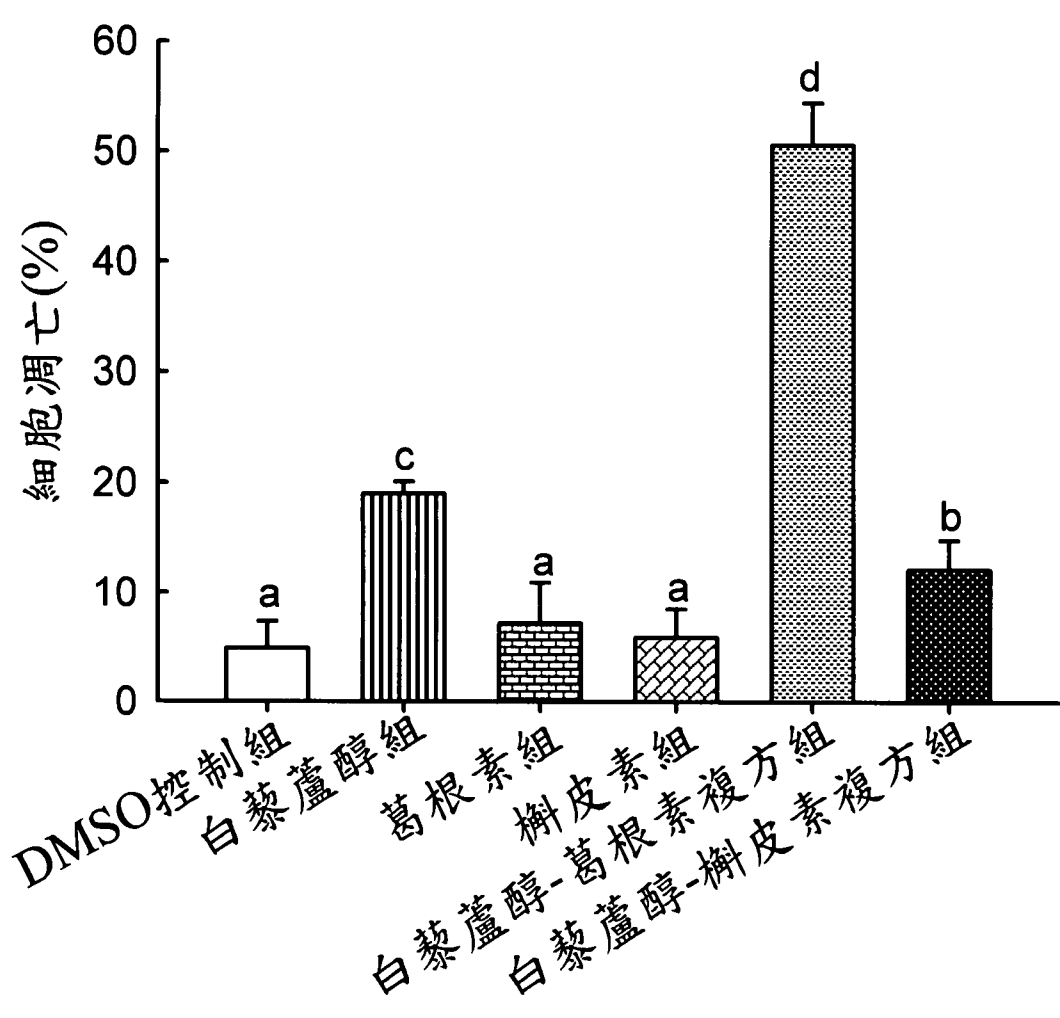


圖5

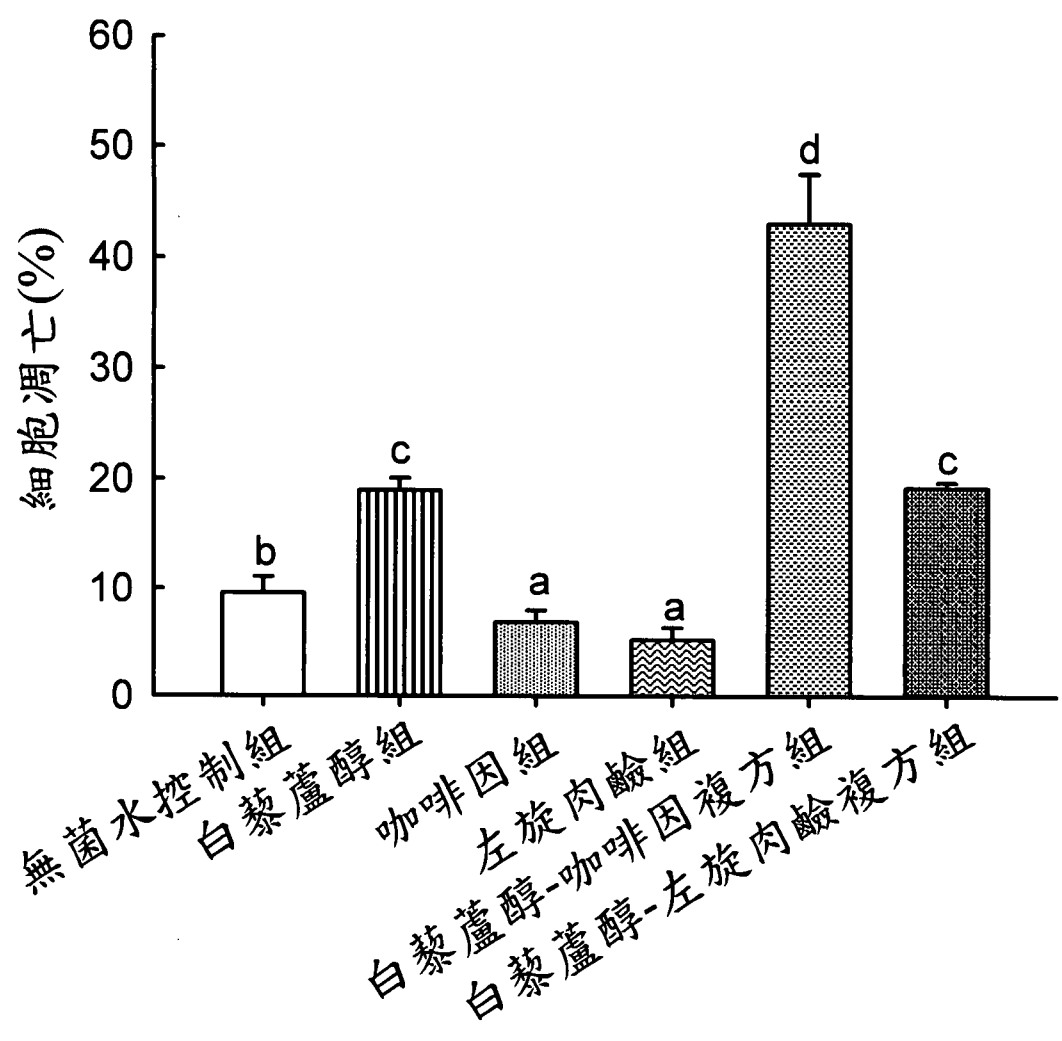


圖6