



(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 I630922 B

(45) 公告日：中華民國 107 (2018) 年 08 月 01 日

(21) 申請案號：105127451

(22) 申請日：中華民國 105 (2016) 年 08 月 26 日

(51) Int. Cl. : *A61K9/10 (2006.01)* *A61K31/12 (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：

US 2005/0267221A1

INITAPHA INCHAI et al., INVESTIGATION ON SOLUBILITY AND STABILITY OF CURCUMIN IN AQUEOUS POLYSORBATE MICELLE, Proceedings of 31st The IIER International Conference, Bangkok, Thailand, 2nd Aug. 2015.
Y Chen, et al. "Targeted delivery of curcumin to tumors via PEG-derivatized FTS-based micellar system", The AAPS journal, Vol. 16, No. 3 May 2014

易紅，幾種注射用表面活性劑的質量標準及安全性概述，中國實驗方劑學雜誌第 16 卷第 1 期，2010 年 1 月。

審查人員：陳瓊如

申請專利範圍項數：54 項 圖式數：13 共 104 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，包含界面活性劑所形成的複數個含藥微粒、以及被包覆在所述含藥微粒中的薑黃素。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. The pharmaceutical composition for reducing local fat comprises drug-containing micelles made of surfactants, and curcumin 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：

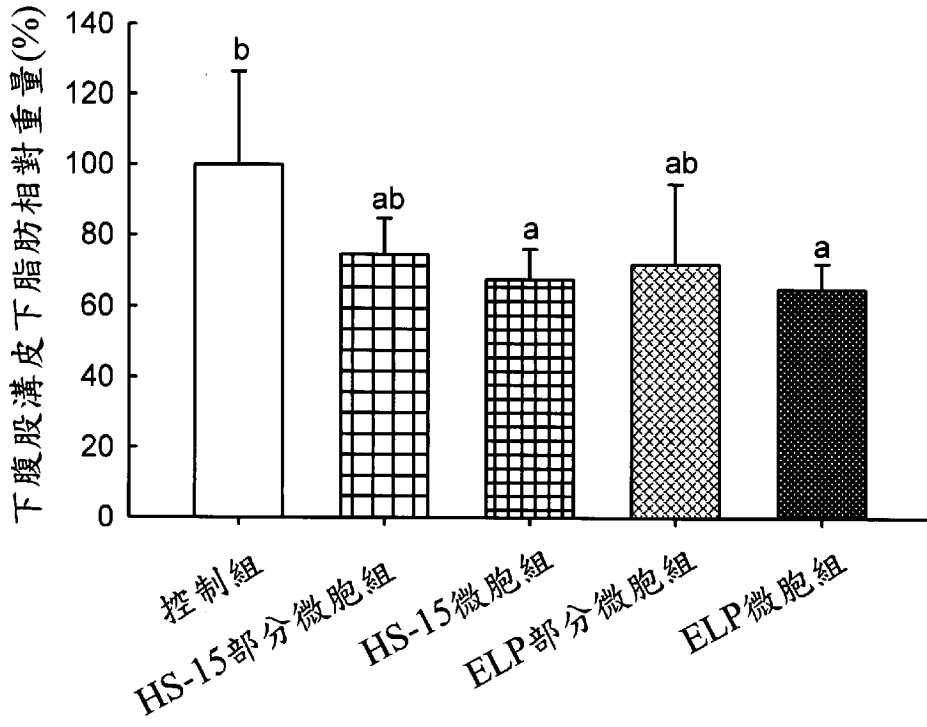


圖3

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薑黃素的醫藥組成物，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，都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

用抽脂減少囤積於局部部位的皮下脂肪或改善身體曲線，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、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薑黃素。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、靜脈注射、埋植式輸注、軟膏、貼布、或其他經皮吸收系統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之脂肪。

【0008】 本發明中，薑黃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薑黃成分混合物、商業上可取得的薑黃萃取物、任一種至少包含75% (重量百分比)薑黃素(curcumin)的混合物、任一種至少包含75% (重量百分比)薑黃色素類物質(curcuminoid)的混合物、或商業上可取得的薑黃素。

【0009】 其中，薑黃色素類物質(curcuminoid)為薑黃素(curcumin)、去甲氧基薑黃素(demethoxycurcumin)、以及雙去甲氧基薑黃素(bisdemethoxycurcumin)之總稱。

【0010】 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%(重量百分比)。

【0011】 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% (重量百分比)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。

【0012】 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。

【0013】 本發明中，含藥微胞指的是含薑黃色素類物質(curcuminoid)的微胞，較佳者，含藥微胞指的是含薑黃素(curcumin)的微胞；亦即，含藥微胞指的是包覆或包含薑黃色素類物質(curcuminoid)的微胞，較佳者，含藥微胞指的是包覆或包含薑黃素的微胞。

【0014】 本發明中，第二脂溶性藥物微胞指的是含薑黃色素類物質(curcuminoid)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第二脂溶性藥物的微胞。

【0015】 其中，其他脂溶性藥物(或稱為第二脂溶性藥物)指的是槲皮素(quercetin)、辛弗林(synephrine)、葛根素(puerarin)、白藜蘆醇(resveratrol)、及其他薑黃色素類物質(curcuminoid)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薑黃素以外的脂溶性藥物。

【0016】 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。

【0017】 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。

【0018】 本發明中，「局部皮下脂肪」一詞係指施用本發明醫藥組成物、皮下注射針劑、或皮下脂肪層注射針劑之部位之皮下脂肪。

【0019】 本發明中，醫藥上可接受之水溶液係注射用水、注射用水溶液、及生理食鹽水中之至少一者或其組合。

【0020】 本發明中，局部麻醉劑係醯胺類、對氨基苯甲胺脂類、胺基醚類、以及其他局部麻醉劑中的至少一者或其組合。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。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。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。

【0021】 本發明中，抗氧化劑係β-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)、柚皮素(naringenin)、以及其他抗氧化劑中之至少一者或其組合。

【0022】 本發明中，該醫藥組成物在溫度 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相對濕度RH $60\%\pm 5\%$ 、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。

【0023】 抑或是，該醫藥組成物在溫度 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相對濕度 $\text{RH}60\%\pm 5\%$ 、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。

【0024】 本發明提供一種施用於個體局部部位的醫藥組成物，包含：
複數個含藥微胞(micelle)；以及
被包覆在所述含藥微胞中的薑黃色素類物質(curcuminoid)；
其中，該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。

【0025】 較佳者，該醫藥組成物中更包含醫藥上可接受之水溶液，且該複數個含藥微胞系均勻分布在該醫藥上可接受之水溶液中。

【0026】 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。

【0027】 較佳者，該薑黃色素類物質與該聚氧乙烯蓖麻油衍生物之重量比為1：8～1：500。

【0028】 較佳者，該薑黃色素類物質與該聚氧乙烯蓖麻油衍生物之重量比為1：20～1：150。

【0029】 較佳者，薑黃色素類物質在該醫藥組成物中的濃度為0.3～120 mg/g。

【0030】 較佳者，薑黃色素類物質在該醫藥組成物中的濃度為2～91

mg/g。

【0031】 較佳者，該些含藥微胞的粒徑為3~50 nm。

【0032】 較佳者，該些含藥微胞的粒徑為5 ~ 20 nm。

【0033】 較佳者，該薑黃色素類物質為薑黃素(curcumin)。

【0034】 較佳者，該醫藥組成物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均勻分布在該醫藥上可接受之水溶液中；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第二微形結構，且一第二脂溶性藥物被包覆在該第二脂溶性藥物微胞中。

【0035】 較佳者，該第二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。

【0036】 較佳者，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。

【0037】 較佳者，該第二脂溶性藥物為槲皮素(quercetin)、辛弗林(synephrine)、葛根素(puerarin)、白藜蘆醇、以及薑黃色素類物質以外之其他脂溶性藥物之至少一者或其組合。

【0038】 較佳者，該薑黃色素類物質與該第二脂溶性藥物之重量比為30 : 1 ~ 1 : 10。

【0039】 較佳者，該薑黃色素類物質與該第二脂溶性藥物之重量比為20 : 1 ~ 1 : 8。

【0040】 較佳者，該醫藥上可接受之水溶液中更包含一水溶性藥物。

【0041】 較佳者，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。

【0042】 較佳者，該薑黃色素類物質與該水溶性藥物之重量比為30：1 ~ 1：10。

【0043】 較佳者，表沒食子兒茶素沒食子酸酯在該醫藥組成物中的濃度為0.1 ~ 15 mg/mL。

【0044】 較佳者，該醫藥組成物中更包含助溶劑(Cosolvent)，用以增加藥物溶解度。

【0045】 較佳者，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。

【0046】 較佳者，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。

【0047】 較佳者，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。

【0048】 較佳者，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。

【0049】 較佳者，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。

【0050】 較佳者，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。

【0051】 較佳者，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。

【0052】 較佳者，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。

【0053】 較佳者，該醫藥上可接受之水溶液中包含局部麻醉劑。

【0054】 較佳者，該醫藥上可接受之水溶液中包含抗氧化劑。

【0055】 本發明再提供一種醫藥組成物的用途，係用於製備一皮下注射針劑、一皮下脂肪層注射針劑、一皮下植入裝置、一皮下植人物、一靜脈注射針劑、一埋植式輸注液、一軟膏、一貼布、或其他經皮吸收系統。

【0056】 較佳者，該醫藥組成物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第二微形結構，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。

【0057】 較佳者，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。

【0058】 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。

【0059】 較佳者，該醫藥上可接受之水溶液中更包含一水溶性藥物。

【0060】 本發明又提供一種醫藥組成物在製備用於減少局部皮下脂肪的藥物或皮下注射劑(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薑黃色素類物質(curcuminoid)；

其中，該含藥微胞係醫藥上可接受之一非離子性界面活性劑(nonionic surfactant)所形成的一微形結構，且該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。

【0061】 較佳者，該醫藥組成物中包更含醫藥上可接受之水溶液，且該複數個含藥微胞系均勻分布在該醫藥上可接受之水溶液中。

【0062】 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。

【0063】 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。

【0064】 較佳者，該薑黃色素類物質與該非離子性界面活性劑之重量比為1：8～1：500。

【0065】 較佳者，薑黃色素類物質在該醫藥組成物中的濃度為0.3～120 mg/g。

【0066】 較佳者，該些含藥微胞的粒徑為3～50 nm。

【0067】 較佳者，該醫藥組成物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第二微形結構，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。

【0068】 較佳者，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。

【0069】 較佳者，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。

【0070】 較佳者，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。

【0071】 較佳者，該第二脂溶性藥物為槲皮素(quercetin)、辛弗林(synephrine)、葛根素(puerarin)、白藜蘆醇、以及薑黃色素類物質以外之其他脂溶性藥物之至少一者或其組合。

【0072】 較佳者，該薑黃色素類物質與該第二脂溶性藥物之重量比為30：1～1：10。

【0073】 較佳者，該薑黃色素類物質與該脂溶性藥物之重量比為20：1～1：8。

【0074】 較佳者，該醫藥上可接受之水溶液中更包含一水溶性藥物。

【0075】 較佳者，該水溶性藥物為綠茶萃取向、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。

【0076】 較佳者，該薑黃色素類物質與該水溶性藥物之重量比為30：1～1：10。

【0077】 較佳者，該薑黃色素類物質與該水溶性藥物之重量比為20：1～1：8。

【0078】 較佳者，該藥物之劑型為皮下注射針劑、皮下脂肪層注射針劑、埋植式輸注液、軟膏劑型、貼布劑型、或其他經皮吸收系統劑型。

【0079】 較佳者，該藥物係被施用於一施用部位，以減少該施用部位之皮下脂肪。

【0080】 較佳者，該藥物之劑型為皮下注射針劑或皮下脂肪層注射針

劑，且該藥物之施用劑量係每平方公分注射0.02 ~ 20毫克。

【0081】 該藥物之劑型為皮下注射針劑或皮下脂肪層注射針劑，且該藥物之施用劑量係每平方公分注射0.04 ~ 16毫克。

【0082】 較佳者，該藥物之劑型為皮下注射針劑或皮下脂肪層注射針劑，且該藥物之施用劑量係每公斤注射0.01 ~ 40毫克。

【0083】 較佳者，該藥物之劑型為皮下注射針劑或皮下脂肪層注射針劑，且該藥物之施用劑量係每公斤注射0.1~20毫克。

【0084】 較佳者，該藥物之施用頻率為每間隔1~30天施用於該施用部位1~12次。

【0085】 較佳者，該藥物之施用頻率為每間隔1~30天施用於該施用部位1~6次。

【0086】 較佳者，該薑黃色素類物質為薑黃素(curcumin)。

【0087】 較佳者，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。

【0088】 較佳者，該油相賦形劑以及該助溶劑中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。

【0089】 本發明更提供一種醫藥組成物在製備用於減少體重的藥物或皮下注射劑的用途；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薑黃色素類物質(curcuminoid)；

其中，該含藥微胞係醫藥上可接受之一非離子性界面活性劑(nonionic

surfactant)所形成的一微形結構，且該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。

【0090】 較佳者，該醫藥組成物中更包含醫藥上可接受之水溶液，且該複數個含藥微胞系均勻分布在該醫藥上可接受之水溶液中。

【0091】 較佳者，該薑黃色素類物質為薑黃素(curcumin)。

【0092】 較佳者，該醫藥組成物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第二微形結構，一第二脂溶性藥物被包覆在所述第二脂溶性藥物微胞中，且該第二脂溶性藥物為槲皮素(quercetin)、辛弗林(synephrine)、葛根素(puerarin)、白藜蘆醇(resveratrol)、及薑黃色素類物質(curcuminoid)以外之其他脂溶性藥物之至少一者或其組合。

【0093】 較佳者，該醫藥上可接受之水溶液中更包含一水溶性藥物，且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。

【0094】 較佳者，該藥物之劑型為皮下注射針劑、靜脈注射針劑、或

皮下脂肪層注射針劑，且該藥物之施用劑量係每平方公分注射0.2~16毫克。

【0095】 較佳者，該藥物之劑型為皮下注射針劑、靜脈注射針劑、或皮下脂肪層注射針劑，且該藥物之施用劑量係每平方公分注射0.4~8毫克。

【0096】 較佳者，該藥物之劑型為皮下注射針劑、靜脈注射針劑、或皮下脂肪層注射針劑，且該藥物之施用劑量係每公斤注射0.4~40毫克。

【0097】 較佳者，該藥物之劑型為皮下注射針劑、靜脈注射針劑、或皮下脂肪層注射針劑，且該藥物之施用劑量係每公斤注射0.8~20毫克。

【0098】 較佳者，該藥物之施用頻率為每間隔1~20天施用於該施用部位3~60次。

【0099】 較佳者，該藥物之施用頻率為每間隔1~14天施用於該施用部位6~42次。

【0100】 較佳者，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。

【0101】 較佳者，該油相賦形劑及該助溶劑中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。

【圖式簡單說明】

【0102】 圖1A：以口服方式給予薑黃萃取物對大鼠皮下脂肪量影響之長條圖。

【0103】 圖1B：以口服方式給予薑黃萃取物對大鼠體重總增重影響之長條圖。

【0104】 圖2A：利用不同賦形劑製備出的薑黃素皮下注射針劑對大鼠局部皮下脂肪量影響之長條圖。

【0105】 圖2B：利用不同賦形劑製備出的薑黃素皮下注射針劑對大鼠體重總增重影響之長條圖。

【0106】 圖3：微胞對大鼠局部皮下脂肪量影響之長條圖。

【0107】 圖4：微胞對大鼠體重總增重影響之長條圖。

【0108】 圖5：不含賦形劑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。

【0109】 圖6：利用不同賦形劑製備出的薑黃素-白藜蘆醇複方皮下注射針劑對大鼠局部皮下脂肪量影響之長條圖。

【0110】 圖7：含有微胞的薑黃素單方、白藜蘆醇單方、以及薑黃素-白藜蘆醇複方皮下注射針劑對大鼠局部皮下脂肪量影響之長條圖。

【0111】 圖8A：薑黃素-白藜蘆醇複方醫藥組成物之給藥頻率對大鼠局部皮下脂肪量影響之長條圖。

【0112】 圖8B：薑黃素-白藜蘆醇複方醫藥組成物之給藥頻率對大鼠體重總增重影響之長條圖。

【0113】 圖9：薑黃素-白藜蘆醇複方醫藥組成物之給藥劑量對大鼠局部皮下脂肪量影響之長條圖。

【0114】 圖10：薑黃素-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。

【0115】 圖11：不含賦形劑的綠茶萃取物皮下注射針劑對大鼠局部皮下脂肪量影響之長條圖。

【0116】 圖12A：薑黃素-綠茶萃取物複方醫藥組成物之給藥頻率對大鼠局部皮下脂肪量影響之長條圖。

【0117】 圖12B：薑黃素-綠茶萃取物複方醫藥組成物之給藥頻率對大鼠體重總增重影響之長條圖。

【0118】 圖13：薑黃素-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。

【實施方式】

實驗一：以口服方式給予薑黃萃取物對大鼠皮下脂肪量及體重之影響

【0119】 以下列方式配製薑黃萃取物口服液：將適量的薑黃萃取物加入適量的無菌注射水混合，攪拌均勻，即為薑黃萃取物口服液。

【0120】 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12隻大鼠，進而誘導皮下脂肪增加。連續餵食至大鼠體重達 330 ± 10 g後，將大鼠隨機分成2組，分別為高脂對照組、以及薑黃萃取物口服組，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。

【0121】 薑黃萃取物口服組：每日給予高脂飼料，並以管餵方式給予大鼠薑黃萃取物口服液，使施予之薑黃萃取物劑量為100 mg/kg/day，連續餵食20天。餵食的薑黃萃取物中，薑黃素之重量百分比為95%。

【0122】 高脂對照組：每日給予高脂飼料，但不餵食薑黃萃取物。

【0123】 試驗期間每日紀錄體重變化，每週記錄飲水攝食一次，於試

驗第20天禁食，第21天犧牲。

【0124】 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「體重總增重」。最後，取大鼠左右兩側下腹股溝的皮下脂肪秤重，並計算各組大鼠下腹股溝之皮下脂肪量。以平均值 \pm SD方式呈現數據，並進行統計。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($p > 0.05$)。

【0125】 請參閱圖1A以及圖1B。圖1A是以口服方式給予薑黃萃取物對大鼠皮下脂肪量影響之長條圖。其中，所述下腹股溝皮下脂肪量為左右兩側下腹股溝脂肪量之總合。圖1B則是以口服方式給予薑黃萃取物對大鼠體重總增重影響之長條圖。

【0126】 圖1A之結果顯示，高脂對照組大鼠的下腹股溝皮下脂肪量為 6.4 ± 1.5 g，薑黃萃取物口服組大鼠的下腹股溝皮下脂肪量為 6.1 ± 0.8 g，兩者之間無顯著差異($p > 0.05$)，顯示以口服方式給予薑黃萃取物，無法減少局部脂肪。

【0127】 圖1B之結果顯示，高脂對照組大鼠的體重總增重為 135 ± 12 g，薑黃萃取物口服組大鼠的體重總增重為 142 ± 10 g，兩者之間無顯著差異($p > 0.05$)，顯示以口服方式給予薑黃萃取物，無法減少體重。

【0128】 由上述實驗可知，以口服方式給予薑黃萃取物無法減少局部脂肪，也無法減少體重。發明人為了克服此問題，進一步研究開發本案包含薑黃素之醫藥組成物及其皮下注射針劑。

實驗二：薑黃素皮下注射針劑對大鼠皮下脂肪量及體重之影響

【0129】 以下列方式配製薑黃素生理食鹽水溶液、薑黃素PEG溶液、以及薑黃素ELP溶液。

【0130】 薑黃素生理食鹽水溶液之配製方法：

將450mg薑黃素與適量的注射用生理食鹽水混合，使最終體積達90mL。攪拌均勻，使薑黃素完全溶解，即可得到薑黃素生理食鹽水溶液，且所述薑黃素生理食鹽水溶液中的薑黃素濃度為5mg/mL。

【0131】 薑黃素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薑黃素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，使薑黃素完全溶解，即可得到薑黃素PEG溶液。所述薑黃素PEG溶液中的薑黃素濃度為5mg/mL。

【0132】 薑黃素ELP溶液之配製方法：

將450 mg之薑黃素與80~140 mL之二氯甲烷(Dichloromethane)混合，於室溫下以150~500rpm攪拌至薑黃素完全溶解。加入18 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90 mL，攪拌均勻，即可得到薑黃素ELP溶液。所述薑黃素ELP溶液中的薑黃素濃度為5mg/mL、聚氧乙烯35蓖麻油(ELP)的濃度約為20%(重量百分比)、且薑黃素與聚氧乙烯35蓖麻油之

重量比為1：40。

【0133】 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 ± 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。

【0134】 將薑黃素生理食鹽水、薑黃素PEG溶液、以及薑黃素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薑黃素 (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。

【0135】 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。

【0136】 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」。

【0137】 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」。

【0138】 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($p > 0.05$)。

【0139】 請參閱圖2A及圖2B。圖2A是利用不同賦形劑製備出的薑黃素皮下注射針劑，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薑黃素皮下注射針劑，對大鼠體重總增重影響之長條圖。

【0140】 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 $99.8 \pm 8.0\%$ ，PEG組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量為 $93.6 \pm 5.8\%$ ，ELP組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量為 $62.8 \pm 20.5\%$ 。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，顯示直接將薑黃素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37.2%。

【0141】 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 $110.0 \pm 18.7\%$ ，PEG組大鼠的相對總增重為 $112.5 \pm 20.7\%$ ，ELP組大鼠的相對總增重為 $87.1 \pm 33.1\%$ ，四組之間無顯著差異($p > 0.05$)，但ELP組大鼠的體重比控制組大鼠的體重少了12.9%，顯示ELP組大鼠的體重有減少的趨勢。

【0142】 由上述實驗可知，直接將薑黃素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)的薑黃素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；然而，將添加非離子性界面活性劑ELP的薑黃素組合物注射至施用部位的皮下脂肪層，不但可以顯著減少施用部位的脂肪(局部脂肪)，也有減少體重的趨勢。因此，需要進一步探討薑黃素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。

【0143】 進一步分析發現上述施用的薑黃素PEG溶液中沒有微胞，薑黃素ELP溶液中則具有微胞，且薑黃素是被包覆在ELP形成的微胞中。因此，也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：包含非離子性界面活性劑的薑黃素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

【0144】 以下列方式配製薑黃素ELP部分微胞劑型、薑黃素HS-15部分微胞劑型、薑黃素ELP微胞劑型、以及薑黃素HS-15微胞劑型。

【0145】 薑黃素ELP部分微胞劑型之配製方法：將20 g聚氧乙炔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，使聚氧乙炔35蓖麻油(即ELP)完全溶解，獲得20% ELP溶液。將400 mg薑黃素與適量的20% ELP溶液混合，使最終重量達80 g。攪拌均勻，使薑黃素完全溶解，即可得到薑黃素ELP部分微胞劑型。所述薑黃素ELP部分微胞劑型中的薑黃素濃度約為5mg/mL、聚氧乙炔35蓖麻油(ELP)的濃度約為

20%(重量百分比)、且薑黃素與聚氧乙烯35蓖麻油之重量比約為1：40。

【0146】 薑黃素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薑黃素與適量的20% HS-15溶液混合,使最終重量達80 g。攪拌均勻,使薑黃素完全溶解,即可得到薑黃素HS-15部分微胞劑型。所述薑黃素HS-15部分微胞劑型中的薑黃素濃度約為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)、且薑黃素與聚乙二醇硬脂酸酯15 (即HS-15)之重量比約為1：40。

【0147】 薑黃素ELP微胞劑型之配製方法：與實驗二中的薑黃素ELP溶液之配製方法相同。

【0148】 薑黃素HS-15微胞劑型之配製方法：將500 mg之薑黃素與80~140 mL之二氯甲烷混合,於室溫下以150~500rpm攪拌至薑黃素完全溶解。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,即可得到薑黃素HS-15微胞劑型。所述薑黃素HS-15微胞劑型中的薑黃素濃度約為5mg/g、聚乙二醇硬脂酸酯15 (HS-15)的濃度為20%(重量百分比)、且薑黃素與聚乙二醇硬脂酸酯15 (HS-15)之重量比為1：40。

【0149】 利用粒徑分析儀(particle size analyzer)測定薑黃素ELP部分微胞劑型、薑黃素HS-15部分微胞劑型、薑黃素ELP微胞劑型、以及薑黃素

HS-15微胞劑型中是否含有微胞(micelle)，並測量微胞之粒徑大小。

【0150】 結果顯示，薑黃素ELP部分微胞劑型、以及薑黃素HS-15部分微胞劑型中都含有藥物沉澱(薑黃素沉澱)，且含藥微胞的數量較少。薑黃素ELP微胞劑型、以及薑黃素HS-15微胞劑型則為澄清無分層，且含藥微胞的數量較多。

【0151】 此外，薑黃素ELP部分微胞劑型、薑黃素HS-15部分微胞劑型、薑黃素ELP微胞劑型、以及薑黃素HS-15微胞劑型之粒徑依序為 13.16 ± 0.18 nm、 13.18 ± 1.45 nm、 12.43 ± 0.40 nm、 11.46 ± 0.41 nm，PDI值依序為 0.22 ± 0.03 、 0.18 ± 0.05 、 0.28 ± 0.05 、 0.18 ± 0.04 。

【0152】 由此可知，雖然薑黃素ELP部分微胞劑型、以及薑黃素HS-15部分微胞劑型中都含有藥物沉澱(薑黃素沉澱)，但上清液中仍含有微胞(粒徑小於250nm、且PDI值小於0.4)，因此，薑黃素ELP部分微胞劑型、薑黃素HS-15部分微胞劑型、薑黃素ELP微胞劑型、以及薑黃素HS-15微胞劑型都是本案之醫藥組成物。

【0153】 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 ± 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。

【0154】 將薑黃素ELP部分微胞劑型、薑黃素HS-15部分微胞劑型、

薑黃素ELP微胞劑型、以及薑黃素HS-15微胞劑型分別配製混合均勻後(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薑黃素 (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。

【0155】 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。

【0156】 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」。

【0157】 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」。

【0158】 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($p > 0.05$)。

【0159】 由上述的劑型配製方法以及粒徑分析結果可知，薑黃素ELP

部分微胞劑型及薑黃素ELP微胞劑型中的ELP濃度、薑黃素濃度都一致，僅含藥微胞的數量具有差異。因此，與控制組相比，若是薑黃素ELP部分微胞劑型無法使得施用部位局部脂肪顯著減少，但薑黃素ELP微胞劑型卻能夠使得施用部位局部脂肪顯著減少，代表形成含藥微胞是薑黃素組成物能顯著減少施用部位局部脂肪的關鍵因子。

【0160】 同樣地，薑黃素HS-15部分微胞劑型及薑黃素HS-15微胞劑型中的HS-15濃度、薑黃素濃度都一致，僅含藥微胞的數量具有差異。因此，與控制組相比，若是薑黃素HS-15部分微胞劑型無法使得施用部位局部脂肪顯著減少，但薑黃素HS-15微胞劑型卻能夠使得施用部位局部脂肪顯著減少，代表形成含藥微胞是薑黃素組成物能顯著減少施用部位局部脂肪的關鍵因子。

【0161】 另一方面，由於薑黃素ELP部分微胞劑型及薑黃素ELP微胞劑型中的ELP濃度、薑黃素濃度都一致，僅含藥微胞的數量具有差異。因此，與控制組相比，若是薑黃素ELP部分微胞劑型無法使得體重顯著減少，但薑黃素ELP微胞劑型卻能夠使得體重顯著減少，代表形成含藥微胞是薑黃素組成物能顯著減少體重的關鍵因子。

【0162】 請參閱圖3，圖3是微胞對大鼠局部皮下脂肪量影響之長條圖。圖3中，縱座標為下腹股溝皮下脂肪相對重量(%), 橫座標由左至右依序為控制組、HS-15部分微胞組、HS-15微胞組、ELP部分微胞組、以及ELP微胞組。

【0163】 圖3顯示，控制組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量為 $100.0 \pm 26.4\%$ ，HS-15部分微胞組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量為

74.7±10.1，HS-15微胞組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量為67.6±8.6%，ELP部分微胞組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量為71.8±22.9%，ELP微胞組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量為65.0±7.2%。

【0164】 與控制組大鼠相比，HS-15部分微胞組及ELP部分微胞組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量有減少的趨勢，但未達統計差異($p>0.05$)，HS-15微胞組及ELP微胞組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量則顯著下降($p<0.05$)，分別下降32.4%及35%。

【0165】 上述數據顯示，雖然部分微胞劑型中的非離子性界面活性劑濃度以及薑黃素濃度都與微胞劑型一致，且含有一部分微胞，但部分微胞劑型僅能使局部脂肪呈現減少的趨勢，無法顯著減少局部脂肪；反觀含有大量含藥微胞的微胞劑型則能夠顯著減少局部脂肪。

【0166】 由此可知，形成含藥微胞是薑黃素組成物能顯著減少施用部位局部脂肪的關鍵因子。亦即，含有少量含藥微胞的薑黃素組成物能使得局部脂肪有減少的趨勢，含有大量含藥微胞的薑黃素組成物則能使得局部脂肪顯著減少。

【0167】 請參閱圖4，圖4是微胞對大鼠體重總增重影響之長條圖。圖4中，縱座標為相對總增重(%)，橫座標由左至右依序為控制組、HS-15部分微胞組、HS-15微胞組、ELP部分微胞組、以及ELP微胞組。

【0168】 圖4顯示，控制組大鼠的相對總增重為100.0±20.6%，HS-15部分微胞組大鼠的相對總增重為100.0±17.3%，HS-15微胞組大鼠的相對總增重為96.4±18.5%，ELP部分微胞組大鼠的相對總增重為73.8±11.2%，ELP微胞組大鼠的相對總增重為54.8±14.3%。

【0169】 與控制組大鼠相比，ELP部分微胞組大鼠的相對總增重有減少的趨勢，但未達統計差異($p>0.05$)。ELP微胞組大鼠的相對總增重則下降45.2%，且與控制組之間具有顯著差異($p<0.05$)。

【0170】 上述數據顯示，雖然ELP部分微胞劑型中的非離子性界面活性劑濃度以及薑黃素濃度都與ELP微胞劑型一致，且含有一部分的微胞，但ELP部分微胞劑型僅能使體重呈現減少的趨勢，無法顯著減少體重；反觀含有大量含藥微胞的ELP微胞劑型則能夠顯著減少體重。

【0171】 由此可知，形成含藥微胞是薑黃素組成物能顯著減少體重的關鍵因子。亦即，含有少量含藥微胞的薑黃素組成物能使得體重有減少的趨勢，含有大量含藥微胞的薑黃素組成物則能使得體重顯著減少。

【0172】 雖然，本實驗中含有大量微胞的HS-15微胞劑型未使體重顯著減少，但依發明人的經驗，若增加施用頻率或施用劑量，含有大量微胞的HS-15微胞劑型也能使體重顯著減少，因此，HS-15這種非離子性界面活性劑也應包含在本案之申請專利範圍內。

實驗四：製備本案醫藥組成物

【0173】 由上述的實驗可知，利用非離子性界面活性劑形成微胞是薑黃素組成物能顯著減少局部脂肪的關鍵因素。據此，本發明提供一種能減少局部脂肪的薑黃素單方醫藥組成物，其特徵在於，該薑黃素單方醫藥組成物包含複數個含藥微胞(micelle)。

【0174】 製備薑黃素單方醫藥組成物的步驟如下：

- (a) 將第一重量之薑黃素與溶媒混合，於室溫下以150~500rpm

攪拌至薑黃素完全溶解；

(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；以及

(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，獲得複數個含藥微胞；以及

(d) 以0.2 μm 濾膜過濾後，將含有含藥微胞的濾液避光冷藏保存；

【0175】 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，且薑黃素被包覆在所述含藥微胞中；第三重量為大於或等於0g。

【0176】 較佳者，步驟(c)的操作步驟為：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，以形成複數個含藥微胞。

【0177】 較佳者，步驟(a)中，溶媒的沸點小於純水的沸點。

【0178】 較佳者，步驟(a)中，溶媒為親水性溶媒。

【0179】 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。

【0180】 較佳者，步驟(a)中的溶媒為親脂性溶媒。

【0181】 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。

【0182】 較佳者，步驟(b)中，該界面活性劑為非離子性界面活性劑。

【0183】 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。

【0184】 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。

【0185】 較佳者，步驟(a)及(b)中，該第一重量之薑黃素與該第二重量之界面活性劑的重量比為1：5至1：500。

【0186】 較佳者，步驟(a)及(b)中，該第一重量之薑黃素與該第二重量之界面活性劑的重量比為1:20至1:150。

【0187】 較佳者，步驟(a)及(c)中，該第一重量之薑黃素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。

【0188】 較佳者，步驟(c)中，該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。

【0189】 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。

【0190】 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。

實驗五：測定醫藥組成物的品質

【0191】 實驗5-1 組成份分析

【0192】 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。

【0193】 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、且使用雷射光照射醫藥組成物中的溶液後能觀察到光徑，則代表醫藥組成物中具有微胞。

【0194】 若醫藥組成物具有微胞，則所製備出的醫藥組成物即為本案之可用於減少局部脂肪的醫藥組成物。

【0195】 較佳者，若醫藥組成物靜置後未分層且不含沉澱物，則所製備出的醫藥組成物即為本案較佳之醫藥組成物。

【0196】 實驗5-2 利用粒徑分佈狀況分析醫藥組成物的安定性

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，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。

【0197】 實驗5-3 利用加速安定性試驗測定醫藥組成物的安定性。

【0198】 本發明之醫藥組成物之儲存條件為攝氏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%)進行加速安定性試驗，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，以依據加速安定性公式推算醫藥組成物在攝氏2~8°C的狀態下能保存多久，說明如下。

【0199】 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。

【0200】 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)。

【0201】 在較佳者，在溫度25°C±2°C、相對濕度RH60%±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。

【0202】 較佳者，在溫度25°C±2°C、相對濕度RH60%±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。

【0203】 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。

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

【0204】 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。

【0205】 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)。

【0206】 實驗分為4組，分別為ELP組、HS-15組、RH40組、以及Tween 80組。

【0207】 實驗步驟：

(a') 將2.0 g(第一重量之示例)薑黃素與300~500 mL二氯甲烷混合，於室溫下以150~500rpm攪拌至薑黃素完全溶解；

(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薑黃素濃度為20 mg/g，且

非離子性界面活性劑之濃度為18%。

【0208】 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，代表薑黃素濃度太高而使待檢測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薑黃素濃度為20 mg/g的本案醫藥組成物。

【0209】 實驗結果顯示，HS-15組、以及RH40組的待檢測組成物都發生分層現象，僅ELP組以及Tween 80組的待檢測組成物未發生分層現象。由此可知，HS-15、以及RH40形成的含藥微胞的最大載藥量均小於20 mg/g。ELP以及Tween 80形成的含藥微胞都能夠製備出薑黃素濃度為20 mg/g的醫藥組成物。

【0210】 然而，由於Tween 80具有毒性，各國藥典(pharmacopoeia)都限制Tween 80之注射濃度應小於0.4%，以免造成不良反應或毒性，故Tween 80形成的含藥微胞的載藥量上限應為 0.44 mg/g (計算方式： $20 \text{ mg/g} \times (0.4\% / 18\%) = 0.44 \text{ mg/g}$)。

【0211】 為了得知ELP的最大載藥限制，發明人進行後續實驗六，得知ELP之最大載藥量為大於或等於111 mg/g (薑黃素與ELP的比例為1:8時，製備出的醫藥組成物中含有111 mg/g薑黃素)。

【0212】 由上述結果可知，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，薑黃素濃度可達111 mg/g，利用其他非離子性界面活性劑所製備出的醫藥組成物中，薑黃素的濃度均小於20 mg/g(請參見表一)。

【0213】 為了得知HS-15以及RH40中，哪一種非離子性界面活性劑的

載藥上限最低，發明人進一步利用該些非離子性界面活性劑製備薑黃素濃度為10 mg/g的本案醫藥組成物。結果顯示，ELP、HS-15、RH40、以及Tween 80都能製備出薑黃素濃度為10 mg/g的本案醫藥組成物，且所述薑黃素濃度為10 mg/g的本案醫藥組成物均為澄清無分層，粒徑依序為 15.95 ± 0.24 nm、 88.23 ± 116.06 nm、 21.63 ± 9.34 nm、 11.37 ± 0.13 nm，PDI值依序為 0.32 ± 0.02 、 0.48 ± 0.27 、 0.26 ± 0.09 、 0.33 ± 0.04 。

【0214】 其中，利用HS-15製備本案薑黃素濃度為10 mg/g的醫藥組成物時，所製備出的醫藥組成物之PDI大於0.4，不符合本發明對醫藥組成物中具有微胞的定義(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、且使用雷射光照射醫藥組成物中的溶液後能觀察到光徑)。由此可知，在本實驗選用的非離子性界面活性劑中，HS-15的載藥上限最低。

【0215】 表一 各種非離子性界面活性劑形成的含藥微胞的最大載藥量

組別	微胞的最大載藥量 (mg/g)	身體可容許的微胞劑 量的載藥上限(mg/g)
ELP 組	≥ 111	≥ 111
HS-15 組	< 10	< 10
RH40	$< 20 ; \geq 10$	$< 20 ; \geq 10$
Tween 80	≥ 20	0.44

實驗六：利用聚氧乙烯35蓖麻油(ELP)製備醫藥組成物

【0216】 本實驗利用薑黃素及聚氧乙烯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，以得知薑黃素及聚氧乙烯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。

【0217】 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五的實驗步驟大致相同，僅薑黃素的重量(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，薑黃素的重量(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)的添加原則如表二所示。

【0218】 本實驗中，第1~9組之薑黃素與ELP比例(重量比)依序為一比四(1:4)、一比五(1:5)、一比八(1:8)、一比十(1:10)、一比二十(1:20)、一比四十(1:40)、一比一百(1:100)、以及一比一百五(1:150)、一比五百(1:500)，且第1~9組配製出的醫藥組成物中，薑黃素終濃度依序為200 mg/g、167 mg/g、111 mg/g、91 mg/g、47.62 mg/g、7.5 mg/g、3 mg/g、2 mg/g、0.5 mg/g。亦即，第1~9組醫藥組成物的配製方法中，步驟(a')中的薑黃素與步驟(b')中的ELP的重量比(第一重量與第二重量之比例)依序為一比四、一比五、一比八、一比十、一比二十、一比四十、一比一百、一比一百五、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，將依序配製出薑黃素終濃度為200 mg/g、167 mg/g、111 mg/g、91 mg/g、47.62 mg/g、7.5 mg/g、3 mg/g、2 mg/g、以及0.5 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薑黃素毫克數。

【0219】 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。

【0220】 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)分析微胞中的薑黃素含量，定義為「起始藥物含量」。

【0221】 表二 利用ELP配製醫藥組成物的樣品配製表

組別	薑黃素與 ELP 比例 (重量比)	醫藥組成物中的薑黃 素終濃度(mg/g)
1	1:4	200
2	1:5	167
3	1:8	111
4	1:10	91
5	1:20	47.62
6	1:40	7.5
7	1:100	3
8	1:150	2
9	1:500	0.5

【0222】 利用加速安定性試驗觀察醫藥組成物在高溫儲存條件(25±2°C)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。

【0223】 請參見表三，表三係醫藥組成物的安定性分析結果。表三顯示，第2~9組醫藥組成物中都具有微胞，因此，薑黃素與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。

【0224】 在安定性方面，薑黃素與ELP的比例為1：4及1：5時，PDI均大於0.4；薑黃素與ELP的比例為1：8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，薑黃素與ELP的比值應小於五分之一(1/5)。亦即，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，以薑黃素的重量為1個重量單位計之，ELP的重量應大於5個重量單位。較佳者，以薑黃素的重量為1個重量單位計之，ELP的重量為8~500個重量單位。較佳者，以薑黃素的重量為1個重量單位計之，ELP的重量為20~150個重量單位。

【0225】 由表三的數據可知，將第5~8組醫藥組成物儲存在25°C的環境下3個月，各樣品之薑黃素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，且依據加速實驗之公式計算，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。

【0226】 表三 醫藥組成物的安定性分析

組別	薑黃素與 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	1:4	772.5 ± 198.92	0.79 ± 0.36		
2	1:5	153.97 ± 40.17	0.41 ± 0.13		
3	1:8	13.17 ± 0.21	0.2 ± 0.02		
4	1:10	12.47 ± 0.23	0.17 ± 0.01		
5	1:20	12.57 ± 0.12	0.137 ± 0.03	澄清無分層	103.82 ± 2.07
6	1:40	11.59 ± 0.27	0.174 ± 0.0	澄清無分層	100.78 ± 0.51
7	1:100	12.26 ± 0.12	0.096 ± 0.07	澄清無分層	100.62 ± 0.21
8	1:150	12.93 ± 0.29	0.197 ± 0.02	澄清無分層	102.45 ± 0.05
9	1:500	12.66 ± 0.14	0.16 ± 0.01		

上表中，空白的欄位代表未進行分析。

實驗七：薑黃素-白藜蘆醇複方皮下注射針劑對大鼠皮下脂肪量之影響

【0227】 實驗7-1 白藜蘆醇單方皮下注射針劑對大鼠皮下脂肪量之影響

【0228】 白藜蘆醇皮下注射針劑之配製方法：

將白藜蘆醇與適量的注射用生理食鹽水混合，即可得到白藜蘆醇皮下

注射針劑。

【0229】 將大鼠分為高脂對照組及白藜蘆醇組，每組6隻大鼠。餵食大鼠的方式與實驗二相同。將白藜蘆醇皮下注射針劑注射至白藜蘆醇組的下腹股溝之皮下脂肪層，每次注射量為每公斤體重注射8mg之白藜蘆醇(8mg/kg)，高脂對照組則以上述同樣注射方式給予同體積注射用水。

【0230】 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，試驗共進行20天，於第21天以二氧化碳犧牲大鼠。

【0231】 請參閱圖5。圖5是不含賦形劑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。

【0232】 圖5之結果顯示，高脂對照組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量為 $100.00 \pm 21.51\%$ ，白藜蘆醇組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量為 $111.59 \pm 11.288\%$ 。白藜蘆醇組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量與高脂對照組大鼠之間無顯著差異，顯示不含賦形劑的脂溶性植物萃取物-白藜蘆醇無法減少施用部位的脂肪(局部脂肪)。因此，發明人認為直接將白藜蘆醇以及薑黃素混合並注射至皮下脂肪，應該也無法減少局部脂肪，將進一步探討賦形劑是否有助於複方藥物(白藜蘆醇+薑黃素)之局部溶脂效果。

【0233】 實驗7-2 含有賦形劑之薑黃素-白藜蘆醇複方對大鼠皮下脂肪量之影響

【0234】 以下列方式配製含有劑型A之薑黃素-白藜蘆醇複方溶液、

以及含有ELP之薑黃素-白藜蘆醇複方溶液。

【0235】 含有劑型A之薑黃素-白藜蘆醇複方溶液之配製方法：

將0.05 g白藜蘆醇、0.2 g薑黃素、及2 g甘露醇(mannitol)研磨後混合均勻，以獲得一粉劑。將0.05 g羧甲基纖維素(carboxymethylcellulose, CMC)與40 mL的無菌水混合，加熱至60°C~70°C使其溶解後，加入0.055 g聚山梨醇酯80 (polysorbate 80, Tween 80)，攪拌至完全溶解，最後補水至50 mL，獲得一液劑。將液劑倒入粉劑中，混合均勻後即獲得含有劑型A之薑黃素-白藜蘆醇複方溶液。所述劑型A指的是Tween 80加甘露醇。所述含有劑型A之薑黃素-白藜蘆醇複方溶液中不含微胞、薑黃素濃度為4 mg/mL、且白藜蘆醇濃度為1 mg/mL。

【0236】 含有ELP之薑黃素-白藜蘆醇複方溶液之配製方法：

將0.2 g白藜蘆醇、0.8 g薑黃素、以及150~200 mL二氯甲烷混合，於室溫下以150~500rpm攪拌至薑黃素完全溶解。加入40 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200 mL，攪拌均勻，即可得到含有ELP之薑黃素-白藜蘆醇複方溶液。所述含有ELP之薑黃素-白藜蘆醇複方溶液中含有微胞、薑黃素濃度為4 mg/mL、白藜蘆醇濃度為1 mg/mL、聚氧乙烯35蓖麻油(ELP)的濃度約為20%(重量百分比)、且薑黃素、白藜蘆醇、與聚氧乙烯35蓖麻油之重量比為4：1：200。

【0237】 將大鼠隨機分成4組，分別為高脂對照組、劑型A之複方低劑量組、劑型A之複方高劑量組、以及ELP之複方低劑量組，餵食大鼠的方

式與實驗二相同。

【0238】 將含有劑型A之薑黃素-白藜蘆醇複方溶液注射至劑型A之複方低劑量組大鼠的下腹股溝皮下脂肪層，每次注射量為每公斤體重注射0.2 mL含有劑型A之薑黃素-白藜蘆醇複方溶液(0.2 mL/kg)，使得每次注射量都是每公斤體重施予1mg薑黃素-白藜蘆醇複方藥物 (1mg/kg)；將含有劑型A之薑黃素-白藜蘆醇複方溶液注射至劑型A之複方高劑量組大鼠的下腹股溝皮下脂肪層，每次注射量為每公斤體重注射1 mL含有劑型A之薑黃素-白藜蘆醇複方溶液(1 mL/kg)，使得每次注射量都是每公斤體重施予5mg薑黃素-白藜蘆醇複方藥物 (5mg/kg)；將含有ELP之薑黃素-白藜蘆醇複方溶液注射至ELP之複方低劑量組大鼠的下腹股溝皮下脂肪層，每次注射量為每公斤體重注射0.2 mL含有ELP之薑黃素-白藜蘆醇複方溶液(0.2 mL/kg)，使得每次注射量都是每公斤體重施予1mg薑黃素-白藜蘆醇複方藥物(1mg/kg)。高脂飼料組則以上述同樣注射方式給予同體積注射用生理食鹽水。

【0239】 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，試驗共進行20天，於第21天以二氧化碳犧牲大鼠。

【0240】 請參閱圖6。圖6是利用不同賦形劑製備出的薑黃素-白藜蘆醇複方皮下注射針劑對大鼠局部皮下脂肪量影響之長條圖。

【0241】 圖6之結果顯示，高脂對照組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量為 $100.0 \pm 13\%$ ，劑型A之複方低劑量組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量為 $134.9 \pm 39\%$ ，劑型A之複方高劑量組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量為 $134.9 \pm 14\%$ ，ELP之複方低劑量組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量為

71.1±14%。與高脂對照組相比，劑型A之複方低劑量組或劑型A之複方高劑量組都無法顯著減少施用部位的脂肪(局部脂肪)($p>0.05$)。

【0242】 ELP之複方低劑量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之複方低劑量組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量減少28.9%。由上述的配製方法可知，施用於該組的含有ELP之薑黃素-白藜蘆醇複方溶液中具有含藥微胞(內含薑黃素)以及第二脂溶性藥物微胞(內含白藜蘆醇)，由此可知，與薑黃素單方醫藥組成物類似，形成微胞也是薑黃素-白藜蘆醇複方能顯著減少局部脂肪的關鍵因子。

【0243】 實驗7-3 薑黃素-白藜蘆醇複方醫藥組成物與單方醫藥組成物之比較

【0244】 以下列方式配製本案薑黃素單方醫藥組成物、白藜蘆醇單方醫藥組成物、以及薑黃素-白藜蘆醇複方醫藥組成物。

【0245】 薑黃素單方醫藥組成物之配製方法：與實驗二中的薑黃素ELP溶液之配製方法相同。其中，薑黃素的濃度為5mg/mL。

【0246】 白藜蘆醇單方醫藥組成物之配製方法：與實驗二中的薑黃素ELP溶液之配製方法大致相同，僅是將薑黃素置換為白藜蘆醇。所配製出的白藜蘆醇單方醫藥組成物中，白藜蘆醇的濃度為5mg/mL。

【0247】 薑黃素-白藜蘆醇複方醫藥組成物之配製方法：與實驗7-2中的含有ELP之薑黃素-白藜蘆醇複方溶液之配製方法相同。其中，薑黃素與白藜蘆醇的總濃度為5mg/mL，且薑黃素與白藜蘆醇的比例為4：1。

【0248】 將大鼠分為高脂對照組、薑黃素組、白藜蘆醇組、以及薑黃

素-白藜蘆醇複方組，每組5隻大鼠。餵食大鼠的方式與實驗二相同。

【0249】 將薑黃素單方醫藥組成物、白藜蘆醇單方醫藥組成物、以及薑黃素-白藜蘆醇複方醫藥組成物分別注射至薑黃素組、白藜蘆醇組、以及薑黃素-白藜蘆醇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2 mL(2mL/kg)，使得每次注射劑量都是每公斤體重施予10 mg藥物(10 mg/kg)。亦即，施予薑黃素組大鼠每公斤體重10 mg薑黃素；施予白藜蘆醇組大鼠每公斤體重10 mg白藜蘆醇；施予薑黃素-白藜蘆醇複方組大鼠每公斤體重8 mg薑黃素以及2 mg白藜蘆醇。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。

【0250】 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，試驗共進行14天，於第15天以二氧化碳犧牲大鼠。

【0251】 由於每組每一次都是施予10 mg/kg之藥物，薑黃素-白藜蘆醇複方組大鼠的局部溶脂效果應介於薑黃素組以及白藜蘆醇組之間。若薑黃素-白藜蘆醇複方組大鼠的局部溶脂效果比薑黃素組以及白藜蘆醇組佳，代表薑黃素-白藜蘆醇複方醫藥組成物在局部溶脂的功效上具有協同效應(synergy)。

【0252】 請參閱圖7。圖7是含有微胞的薑黃素單方、白藜蘆醇單方、以及薑黃素-白藜蘆醇複方皮下注射針劑對大鼠局部皮下脂肪量影響之長條圖。

【0253】 圖7之結果顯示，高脂對照組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量為 $100.0 \pm 14.6\%$ ，薑黃素組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量為

93.5±6.5%，白藜蘆醇組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量為91.6±27.8%，薑黃素-白藜蘆醇複方組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量為80.0±5.8%。與高脂對照組相比，薑黃素組或白藜蘆醇組無法顯著減少施用部位的脂肪(局部脂肪)($p>0.05$)。

【0254】 薑黃素-白藜蘆醇複方組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量與高脂對照組大鼠之間則有顯著差異($p<0.05$)，且薑黃素-白藜蘆醇複方組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量減少20%。

【0255】 比較薑黃素組、白藜蘆醇組、以及薑黃素-白藜蘆醇複方組大鼠的局部溶脂效果可知，薑黃素-白藜蘆醇複方醫藥組成物在局部溶脂的功效上具有協同效應(synergy)。

【0256】 實驗7-4 給藥頻率對大鼠皮下脂肪量及體重之影響

【0257】 本實驗施予各組大鼠薑黃素-白藜蘆醇複方醫藥組成物時，施予的總劑量相同但給藥頻率不同，藉以評估給藥頻率對大鼠皮下脂肪量及體重之影響。本實驗另外施予大鼠已上市的局部溶脂針劑之主要成分，藉以同時比較本案薑黃素-白藜蘆醇複方醫藥組成物與已上市之局部溶脂針劑對大鼠皮下脂肪量及體重之影響。

【0258】 以下列方式配製脫氧膽酸鈉溶液以及薑黃素-白藜蘆醇複方醫藥組成物。

【0259】 脫氧膽酸鈉溶液之配製方法：將適量的脫氧膽酸鈉與無菌注射用水混合，使脫氧膽酸鈉的濃度為2.575 mg/mL，攪拌均勻，即為脫氧膽酸鈉溶液。其中，脫氧膽酸鈉(sodium deoxycholate，購自Sigma-Aldrich，產

品編號為D6750)為已上市的局部溶脂針劑ATX-101(商品名為Kybella)的主要成分。

【0260】 薑黃素-白藜蘆醇複方醫藥組成物之配製方法：與實驗7-2中的含有ELP之薑黃素-白藜蘆醇複方溶液之配製方法相同。其中，薑黃素與白藜蘆醇的總濃度為5mg/mL，且薑黃素與白藜蘆醇的比例為4：1。

【0261】 將大鼠隨機分成4組，分別為高脂對照組、脫氧膽酸鈉組、薑黃素-白藜蘆醇高給藥頻率組(在本實驗中簡稱高給藥頻率組)、以及薑黃素-白藜蘆醇低給藥頻率組(在本實驗中簡稱低給藥頻率組，餵食大鼠的方式與實驗二相同。

【0262】 以下說明施用藥物的方式：

【0263】 脫氧膽酸鈉組：將脫氧膽酸鈉溶液注射至脫氧膽酸鈉組大鼠的下腹股溝皮下脂肪層，每次注射量為每公斤體重注射4mL (4mL/kg)，使每次給藥劑量為10.3 mg(10.3 mg/kg；計算方式為2.575 mg/mL × 4 mL/kg = 10.3 mg/kg)。於試驗第1、3、5日各注射1次，共注射3次，使總劑量為30.9 mg/kg (10.3 mg/kg × 3次 = 30.9 mg/kg)。

【0264】 高給藥頻率組：將薑黃素-白藜蘆醇複方醫藥組成物注射至高給藥頻率組大鼠的下腹股溝皮下脂肪層，每次注射量為每公斤體重注射4mL (4mL/kg)，使每次給藥劑量為20 mg(20 mg/kg；計算方式為5 mg/mL × 4 mL/kg = 20 mg/kg)。於試驗第1、3、5、7、9、11日各注射1次，共注射6次，使總劑量為120 mg/kg (20 mg/kg × 6次 = 120 mg/kg)。

【0265】 低給藥頻率組：將薑黃素-白藜蘆醇複方醫藥組成物注射至低給藥頻率組大鼠的下腹股溝皮下脂肪層，每次注射量為每公斤體重注射

8mL (8mL/kg)，使每次給藥劑量為40 mg(40 mg/kg；計算方式為5 mg/mL × 8 mL/kg = 40 mg/kg)。於試驗第1、3、5日各注射1次，共注射3次，使總劑量為120 mg/kg (40 mg/kg × 3次 = 120 mg/kg)。

【0266】 高脂對照組：以上述同樣注射方式給予同體積注射用水。

【0267】 試驗期間持續給予高脂飼料，試驗共進行20天，於第21天以二氧化碳犧牲大鼠。

【0268】 請參閱圖8A及8B。圖8A是薑黃素-白藜蘆醇複方醫藥組成物之給藥頻率對大鼠局部皮下脂肪量影響之長條圖，圖8B是薑黃素-白藜蘆醇複方醫藥組成物之給藥頻率對大鼠體重總增重影響之長條圖。

【0269】 圖8A之結果顯示，高脂對照組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量為 $100.0 \pm 22.6\%$ ，脫氧膽酸鈉組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量為 $88.8 \pm 16.7\%$ ，高給藥頻率組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量為 $62.3 \pm 5.1\%$ ，低給藥頻率組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量為 $65.4 \pm 11.3\%$ 。

【0270】 與高脂對照組相比，高給藥頻率組以及低給藥頻率組皆能顯著減少施用部位的脂肪(局部脂肪)($p < 0.05$)。由此可知，若是薑黃素-白藜蘆醇複方藥物之濃度足量，低給藥頻率就能達到局部溶脂效果。

【0271】 與低給藥頻率組相比，高給藥頻率組的局部溶脂效果更好。由此可知，雖然高給藥頻率與低給藥頻率之間無顯著差異，但高給藥頻率之局部溶脂效果有更好的趨勢。

【0272】 圖8B之結果顯示，高脂對照組大鼠的體重相對總增重為 $100.0 \pm 11.6\%$ ，脫氧膽酸鈉組大鼠的體重相對總增重為 $100.2 \pm 12.6\%$ ，高給藥頻率組大鼠的體重相對總增重為 $63.5 \pm 5.5\%$ ，低給藥頻率組大鼠的體重相對

總增重為 $78.7\pm 11.5\%$ 。與高脂對照組大鼠的相對總增重相比，低給藥頻率組與高給藥頻率組大鼠的相對總增重都顯著下降($p<0.05$)，且相對總增重分別減少21.3%以及36.5%，減重效果相當顯著。

【0273】 由此可知，本案薑黃素-白藜蘆醇複方醫藥組成物能顯著減少體重，且高給藥頻率的減重效果顯著優於低給藥頻率($p<0.05$)。

【0274】 依發明人的經驗，適用於大鼠的給藥頻率為3~6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1~6次。

【0275】 較佳者，施用於人類之頻率為每間隔1~30天施用1~12次。較佳者，施用於人類之頻率為每間隔1~30天施用1~6次。抑或是，較佳者，施用於人類之頻率為每間隔1~20天施用3~60次；較佳者，施用於人類之頻率為每間隔1~14天施用6~42次。

【0276】 實驗7-5 給藥劑量對大鼠皮下脂肪量之影響

【0277】 本實驗施予各組大鼠薑黃素-白藜蘆醇複方醫藥組成物時，施予的劑量不同，藉以評估給藥劑量對大鼠皮下脂肪量之影響。本實驗另外施予大鼠另一種已在進行臨床試驗的局部溶脂針劑之主要成分，藉以同時比較本案薑黃素-白藜蘆醇複方醫藥組成物與另一種已在進行臨床試驗之局部溶脂針劑對大鼠皮下脂肪量之影響。

【0278】 以下列方式配製ELP溶液、LIPO-202溶液、以及薑黃素-白藜蘆醇複方醫藥組成物。

【0279】 ELP溶液：將18 g聚氧乙烯35蓖麻油(Kolliphor ELP，簡稱為ELP)與適量的注射用生理食鹽水混合，使最終體積達90 mL，攪拌均勻，即

可得到ELP溶液。其中，ELP的濃度約為20%。

【0280】 LIPO-202溶液之配製方法：

LIPO-202為已在進行臨床試驗的局部溶脂針劑，其主要成分為沙美特羅(salmeterol xinafonate)。

- (i) 將1 mg 沙美特羅(購自Sigma-Aldrich)與適量的甲醇混合，使總體積為1 mL，以獲得1 mg/mL的stock solution。
- (ii) 利用無菌水將stock solution進行連續10倍稀釋，以配製成最終濃度為0.01 ug/mL的沙美特羅，即為本實驗所使用的LIPO-202溶液。

【0281】 薑黃素-白藜蘆醇複方醫藥組成物之配製方法：與實驗7-2中的含有ELP之薑黃素-白藜蘆醇複方溶液之配製方法相同。其中，薑黃素與白藜蘆醇的總濃度為5mg/mL，薑黃素與白藜蘆醇的比例為4：1，且ELP的濃度為20%。

【0282】 將大鼠隨機分成7組，分別為高脂對照組、控制組、LIPO-202組、複方1 mg/mL組、複方5 mg/mL組、複方10 mg/mL組、以及複方20 mg/mL組，餵食大鼠的方式與實驗二相同。

【0283】 以下說明施用藥物的方式：

【0284】 控制組：將ELP溶液注射至控制組大鼠的下腹股溝皮下脂肪層，每次注射量為每公斤體重注射4mL (4mL/kg)。

【0285】 LIPO-202組：將LIPO-202溶液注射至LIPO-202組大鼠的下腹股溝皮下脂肪層，每次注射量為每公斤體重注射4mL (4mL/kg)，使每次給藥劑量為0.04 μg (0.04 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ；計算方式為0.01 $\mu\text{g}/\text{mL} \times 4 \text{ mL}/\text{kg} = 0.04 \mu\text{g}/\text{kg}$)。

【0286】 複方1 mg/mL組：將薑黃素-白藜蘆醇複方醫藥組成物注射至複方1 mg/mL組大鼠的下腹股溝皮下脂肪層，每次注射量為每公斤體重注射0.2 mL (0.2 mL/kg)，使每次給藥劑量為1 mg(1 mg/kg；計算方式為5 mg/mL × 0.2 mL/kg = 1 mg/kg)。

【0287】 複方5 mg/mL組：將薑黃素-白藜蘆醇複方醫藥組成物注射至複方5 mg/mL組大鼠的下腹股溝皮下脂肪層，每次注射量為每公斤體重注射1 mL (1 mL/kg)，使每次給藥劑量為5 mg(5 mg/kg；計算方式為5 mg/mL × 1 mL/kg = 5 mg/kg)。

【0288】 複方10 mg/mL組：將薑黃素-白藜蘆醇複方醫藥組成物注射至複方10 mg/mL組大鼠的下腹股溝皮下脂肪層，每次注射量為每公斤體重注射2 mL (2 mL/kg)，使每次給藥劑量為10 mg(10 mg/kg；計算方式為5 mg/mL × 2 mL/kg = 10 mg/kg)。

【0289】 複方20 mg/mL組：將薑黃素-白藜蘆醇複方醫藥組成物注射至複方20 mg/mL組大鼠的下腹股溝皮下脂肪層，每次注射量為每公斤體重注射4 mL (4 mL/kg)，使每次給藥劑量為20 mg(20 mg/kg；計算方式為5 mg/mL × 4 mL/kg = 20 mg/kg)。

【0290】 高脂對照組：以上述同樣注射方式給予同體積注射用水。

【0291】 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，試驗共進行14天，於第15天以二氧化碳犧牲大鼠。

【0292】 請參閱圖9。圖9是薑黃素-白藜蘆醇複方醫藥組成物之給藥劑量對大鼠局部皮下脂肪量影響之長條圖。

【0293】 圖9之結果顯示，高脂對照組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對

重量為 $100\pm 15.2\%$ ，控制組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量為 $99.2\pm 22.0\%$ ，LIPO-202組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量為 $97.8\pm 12.8\%$ ，複方1 mg/mL組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量為 $90.1\pm 12.2\%$ ，複方5 mg/mL組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量為 $80.9\pm 13.9\%$ ，複方10 mg/mL組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量為 $73.9\pm 9.5\%$ ，複方20 mg/mL組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量為 $64.1\pm 12.0\%$ 。

【0294】 由此可知，薑黃素-白藜蘆醇複方醫藥組成物在劑量5mg/kg時即具有顯著的局部溶脂效果，且劑量越高，效果越顯著。薑黃素-白藜蘆醇複方醫藥組成物在劑量1mg/kg時雖然未達到顯著的局部溶脂效果，但已具有趨勢。依據發明人的經驗，只要將給藥頻率提高，薑黃素-白藜蘆醇複方醫藥組成物在劑量1mg/kg時亦可達到顯著的局部溶脂效果。

【0295】 依發明人的經驗，適用於大鼠的給藥劑量為1mg/kg ~ 20mg/kg時，適用於人類的給藥劑量即為0.01~40 mg/kg。較佳者，施用於人類的給藥劑量為0.1~20 mg/kg。

【0296】 較佳者，施用於人類的劑量為每平方公分注射0.02 ~ 20毫克。較佳者，施用於人類的劑量為每平方公分注射0.04 ~ 16毫克。較佳者，施用於人類的劑量為每平方公分注射0.2 ~ 12毫克。較佳者，施用於人類的劑量為每平方公分注射0.4 ~ 8毫克。

【0297】 較佳者，施用於人類的劑量為每公斤注射0.01 ~ 40毫克。較佳者，施用於人類的劑量為每公斤注射0.4 ~ 40毫克。較佳者，施用於人類的劑量為每公斤注射0.8 ~ 20毫克。

實驗八：薑黃素複方醫藥組成物對溶脂之影響

【0298】 本實驗利用薑黃素與白藜蘆醇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。

【0299】 本實驗選用葛根素(puerarin)、槲皮素(quercetin)、以及辛弗林(synephrine)製備各種脂溶性複方醫藥組成物。

【0300】 實驗8-1 細胞毒性測試

利用細胞存活率實驗(MTT assay)評估50 ppm之薑黃素、葛根素(puerarin)、槲皮素(quercetin)、或辛弗林(synephrine)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。

【0301】 實驗結果顯示，50 ppm之薑黃素、葛根素(puerarin)、槲皮素(quercetin)、及辛弗林(synephrine)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。

【0302】 實驗8-2 成熟脂肪細胞溶脂效果

【0303】 以下列方式配製DMSO控制組細胞培養液、薑黃素細胞培養液、葛根素細胞培養液、槲皮素細胞培養液、辛弗林細胞培養液、薑黃素-葛根素複方細胞培養液、薑黃素-槲皮素複方細胞培養液、以及薑黃素-辛弗林複方細胞培養液。

【0304】 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。

【0305】 薑黃素細胞培養液：將薑黃素與適量的0.5% DMSO溶液混合，以配製出薑黃素溶液。將薑黃素溶液與細胞培養液(產品名稱為Dulbecco's Modified Eagle Medium，購自Gibco)混合，以配製出含有50 ppm薑黃素之薑黃素細胞培養液，其中，薑黃素溶液與細胞培養液之體積比為1：1000。

【0306】 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。

【0307】 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，槲皮素溶液與細胞培養液之體積比為1：1000。

【0308】 辛弗林細胞培養液：將辛弗林(購自Sigma-Aldrich)與適量的0.5% DMSO溶液混合，以配製出辛弗林溶液。將辛弗林溶液與細胞培養液混合，以配製出含有50 ppm辛弗林之辛弗林細胞培養液，其中，辛弗林溶液與細胞培養液之體積比為1：1000。

【0309】 薑黃素-葛根素複方細胞培養液：將薑黃素、葛根素、以及適量的0.5% DMSO溶液混合，以配製出薑黃素-葛根素複方溶液。其中，薑黃素與葛根素的重量比為2：3。將薑黃素-葛根素複方溶液與細胞培養液混

合，以配製出含有50 ppm薑黃素-葛根素複方藥物之薑黃素-葛根素複方細胞培養液，其中，薑黃素之濃度為20 ppm，葛根素之濃度為30 ppm，且薑黃素-葛根素複方溶液與細胞培養液之體積比為1：1000。

【0310】 薑黃素-槲皮素複方細胞培養液：將薑黃素、槲皮素、以及適量的0.5% DMSO溶液混合，以配製出薑黃素-槲皮素複方溶液。其中，薑黃素與槲皮素的重量比為2：3。將薑黃素-槲皮素複方溶液與細胞培養液混合，以配製出含有50 ppm薑黃素-槲皮素複方藥物之薑黃素-槲皮素複方細胞培養液，其中，薑黃素之濃度為20 ppm，槲皮素之濃度為30 ppm，且薑黃素-槲皮素複方溶液與細胞培養液之體積比為1：1000。

【0311】 薑黃素-辛弗林複方細胞培養液：將薑黃素、辛弗林、以及適量的0.5% DMSO溶液混合，以配製出薑黃素-辛弗林複方溶液。其中，薑黃素與辛弗林的重量比為2：3。將薑黃素-辛弗林複方溶液與細胞培養液混合，以配製出含有50 ppm薑黃素-辛弗林複方藥物之薑黃素-辛弗林複方細胞培養液，其中，薑黃素之濃度為20 ppm，辛弗林之濃度為30 ppm，且薑黃素-辛弗林複方溶液與細胞培養液之體積比為1：1000。

【0312】 成熟脂肪細胞溶脂效果之實驗步驟：

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 1×10^5 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 μ M IBMX(購自Sigma-Aldrich)，0.1 μ M Dexamethasone(購自Sigma-Aldrich)，以及5 μ g/ml Insulin(購自Humunlin R.))培養2天。然後，利用含5 μ g/ml胰島素(Insulin)之細胞培養液培養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時，表示已分化為成熟脂肪細胞(Mature adipocytes)。

【0313】 將成熟脂肪細胞分成8組，分別為DMSO控制組、薑黃素組、葛根素組、槲皮素組、辛弗林組、薑黃素-葛根素複方組、薑黃素-槲皮素複方組、以及薑黃素-辛弗林複方組。

【0314】 以DMSO控制組細胞培養液、薑黃素細胞培養液、葛根素細胞培養液、槲皮素細胞培養液、辛弗林細胞培養液、薑黃素-葛根素複方細胞培養液、薑黃素-槲皮素複方細胞培養液、以及薑黃素-辛弗林複方細胞培養液，分別培養DMSO控制組、薑黃素組、葛根素組、槲皮素組、辛弗林組、薑黃素-葛根素複方組、薑黃素-槲皮素複方組、以及薑黃素-辛弗林複方組中的成熟脂肪細胞24小時。

【0315】 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)。

【0316】 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($p > 0.05$)。

【0317】 由於每組施予藥物的總劑量都是50 ppm，薑黃素-葛根素複方組的細胞凋亡效果應介於薑黃素組以及葛根素組之間。若薑黃素-葛根素複方組的細胞凋亡效果比薑黃素組以及葛根素組佳，代表薑黃素-葛根素複方醫藥組成物在溶脂的功效上具有協同效應(synergy)。同樣地，薑黃素-槲皮素複方組的細胞凋亡效果應介於薑黃素組以及槲皮素組之間。若薑黃素-槲皮素複方組的細胞凋亡效果比薑黃素組以及槲皮素組佳，代表薑黃素-槲皮素複方醫藥組成物在溶脂的功效上具有協同效應。薑黃素-辛弗林複方組的細胞凋亡效果應介於薑黃素組以及辛弗林組之間。若薑黃素-辛弗林複方組的細胞凋亡效果比薑黃素組以及辛弗林組佳，代表薑黃素-辛弗林複方醫藥組成物在溶脂的功效上具有協同效應。

【0318】 請參閱圖10。圖10是薑黃素-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。

【0319】 圖10之結果顯示，DMSO控制組細胞凋亡百分比為 $0.8\pm 0.2\%$ ，薑黃素組細胞凋亡百分比為 $78.4\pm 5.4\%$ ，葛根素組細胞凋亡百分比為 $2.0\pm 1.6\%$ ，槲皮素組細胞凋亡百分比為 $1.8\pm 0.6\%$ ，辛弗林組細胞凋亡百分比為 $0.9\pm 0.2\%$ ，薑黃素-葛根素複方組細胞凋亡百分比為 $80.0\pm 5.9\%$ ，薑黃素-槲皮素複方組細胞凋亡百分比為 $80.4\pm 7.0\%$ ，薑黃素-辛弗林複方組細胞凋亡百分比為 $80.8\pm 4.8\%$ 。

【0320】 比較薑黃素組、葛根素組、以及薑黃素-葛根素複方組的細胞凋亡效果可知，薑黃素-葛根素複方醫藥組成物在溶脂的功效上具有協同效應(synergy)。

【0321】 比較薑黃素組、槲皮素組、以及薑黃素-槲皮素複方組的細

胞凋亡效果可知，薑黃素-槲皮素複方醫藥組成物在溶脂的功效上具有協同效應。

【0322】 比較薑黃素組、辛弗林組、以及薑黃素-辛弗林複方組的細胞凋亡效果可知，薑黃素-辛弗林複方醫藥組成物在溶脂的功效上具有協同效應。

【0323】 由此可知，薑黃素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，且薑黃素與各種脂溶性藥物在溶脂的功效上都具有協同效應(synergy)。因此，本發明利用薑黃素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，進而製備出薑黃素-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。

【0324】 本發明提供第一種製備薑黃素-其他脂溶性藥物複方醫藥組成物的方法，該薑黃素-其他脂溶性藥物複方醫藥組成物包含複數個含藥微胞(micelle)以及第二脂溶性藥物微胞；第一種製備薑黃素-其他脂溶性藥物複方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，以製備出該薑黃素-其他脂溶性藥物複方醫藥組成物；

【0325】 其中，該製備含藥微胞次組合物之步驟(A)包含下列步驟(a2)~(d2)：

- (a2) 將薑黃素與第一溶媒混合，於室溫下以150~500rpm攪拌至薑黃素

完全溶解；

(b2) 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；

(c2) 待第一溶媒完全揮發後，獲得複數個含藥微胞；以及

(d2) 以0.2 μm 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；

【0326】 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(a3)~(d3)：

(a3) 將一第二脂溶性藥物與第二溶媒混合，於室溫下以200~500rpm攪拌至使該第二脂溶性藥物完全溶解；

(b3) 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；

(c3) 待第二溶媒完全揮發後，獲得複數個第二脂溶性藥物微胞；以及

(d3) 以0.2 μm 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。

【0327】 其中，步驟(c2)中，該含藥微胞為第一界面活性劑所形成的一微形結構，且薑黃素被包覆在所述含藥微胞中。步驟(c3)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，且該第二脂溶性藥物被包覆在所述第二脂溶性藥物微胞中。

【0328】 較佳者，步驟(c2)的操作步驟為：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。

【0329】 較佳者，步驟(c3)的操作步驟為：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。

【0330】 較佳者，該第二脂溶性藥物為槲皮素(querletin)、辛弗林(synephrine)、葛根素(puerarin)、白藜蘆醇(resveratrol)、及薑黃素以外之其他脂溶性藥物之至少一者或其組合。

【0331】 較佳者，步驟(a2)或/及步驟(a3)中，第一溶媒或/及第二溶媒的沸點小於純水的沸點。

【0332】 較佳者，步驟(a2)或/及步驟(a3)中，第一溶媒或/及第二溶媒為親水性溶媒。

【0333】 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。

【0334】 較佳者，步驟(a2)或/及(a3)中的第一溶媒或/及第二溶媒為親脂性溶媒。

【0335】 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。

【0336】 較佳者，步驟(b2)或/及(b3)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。

【0337】 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。

【0338】 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。

【0339】 較佳者，薑黃素與該第二脂溶性藥物之重量比為30：1～1：10。

【0340】 較佳者，步驟(a2)及(b2)中，該薑黃素與該第一界面活性劑的重量比為1：4至1：500。

【0341】 較佳者，步驟(a3)及(b3)中，該第二脂溶性藥物與該第二界面活性劑的重量比為1：4至1：500。

【0342】 較佳者，步驟(c2)或/及(c3)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。

【0343】 較佳者，步驟(c2)或/及(c3)中，該醫藥上可接受之水溶液中包含局部麻醉劑。

【0344】 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。

【0345】 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。

【0346】 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。

【0347】 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。

【0348】 較佳者，步驟(c2)或/及(c3)中，該醫藥上可接受之水溶液中包含抗氧化劑。

【0349】 較佳者，該抗氧化劑為 β -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。

【0350】 本發明提供第二種製備薑黃素-其他脂溶性藥物複方醫藥組成物的方法，且該第二種薑黃素-其他脂溶性藥物複方醫藥組成物的製備方法較第一種薑黃素-其他脂溶性藥物複方醫藥組成物的製備方法更精簡；該第二種製備薑黃素-其他脂溶性藥物複方醫藥組成物的步驟如下：

(a4) 將薑黃素、第二脂溶性藥物、以及溶媒混合，於室溫下以200~500rpm攪拌至薑黃素完全溶解；

(b4) 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；

(c4) 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

(d4) 以0.2 μm 濾膜過濾後，將含有複數個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。

【0351】 該第二種薑黃素-其他脂溶性藥物複方醫藥組成物的製備方法中使用的溶媒、界面活性劑、醫藥上可接受之水溶液、以及第二脂溶性藥物之種類範圍與第一種薑黃素-其他脂溶性藥物複方醫藥組成物的製備方法中使用的均相同。而且，該第二種薑黃素-其他脂溶性藥物複方醫藥組成物的製備方法中的各成分間的比例關係範圍，也與第一種薑黃素-其他脂溶性藥物複方醫藥組成物的製備方法相同。

【0352】 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。

【0353】 較佳者，該第二種薑黃素-其他脂溶性藥物複方醫藥組成物的製備方法中使用的之局部麻醉劑或/及抗氧化劑之種類範圍與該第一種薑黃素-其他脂溶性藥物複方醫藥組成物的製備方法中使用的均相同。

實驗九：薑黃素-綠茶萃取物複方皮下注射針劑對大鼠皮下脂肪量之影響

【0354】 實驗9-1 綠茶萃取物單方皮下注射針劑對大鼠皮下脂肪量之影響

【0355】 綠茶萃取物皮下注射針劑之配製方法：

將綠茶萃取物與適量的注射用生理食鹽水混合，即可得到綠茶萃取物皮下注射針劑。

【0356】 將大鼠分為高脂對照組及綠茶萃取物組，每組6隻大鼠。餵食大鼠的方式與實驗二相同。將綠茶萃取物皮下注射針劑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8mg之綠茶萃取物(8mg/kg)，高脂對照組則以上述同樣注射方式給予同體積注射用水。

【0357】 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，試驗共進行20天，於第21天以二氧化碳犧牲大鼠。

【0358】 請參閱圖11。圖11是不含賦形劑的綠茶萃取物皮下注射針劑對大鼠局部皮下脂肪量影響之長條圖。

【0359】 圖11之結果顯示，高脂對照組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量為 $100.00 \pm 21.51\%$ ，綠茶萃取物組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量為 $99.50 \pm 13.14\%$ 。綠茶萃取物組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量與高脂對照組大鼠之間無顯著差異，顯示不含賦形劑的水溶性植物萃取物-綠茶萃取物無法減少施用部位的脂肪(局部脂肪)。

【0360】 實驗9-2 給藥頻率對大鼠皮下脂肪量及體重之影響

【0361】 本實驗施予各組大鼠薑黃素-綠茶萃取物複方醫藥組成物時，施予的總劑量相同但給藥頻率不同，藉以評估給藥頻率對大鼠皮下脂肪量及體重之影響。本實驗另外施予大鼠已上市的局部溶脂針劑之主要成分，藉以同時比較本案薑黃素-綠茶萃取物複方醫藥組成物與已上市之局部溶脂針劑對大鼠皮下脂肪量及體重之影響。

【0362】 以下列方式配製脫氧膽酸鈉溶液以及薑黃素-綠茶萃取物複方醫藥組成物。

【0363】 脫氧膽酸鈉溶液之配製方法：與實驗7-4中的脫氧膽酸鈉溶液之配製方法相同。

【0364】 薑黃素-綠茶萃取物複方醫藥組成物之配製方法：將0.8 g薑黃素、以及150~200 mL二氯甲烷混合，於室溫下以150~500rpm攪拌至薑黃素完全溶解。加入40 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200 mL，其中，注射用生理食鹽水中含有0.2 g綠茶萃取物。攪拌均勻，即可得到含有ELP之薑黃素-綠茶萃取物複方溶液。所述含有ELP之薑黃素-綠茶萃取物複方溶液中含有含藥微胞，薑黃素與綠茶萃取物的總濃度為5mg/mL，且薑黃素與綠茶萃取物的重量比為4：1。

【0365】 將大鼠隨機分成4組，分別為高脂對照組、脫氧膽酸鈉組、薑黃素-綠茶萃取物高給藥頻率組(在本實驗簡稱高給藥頻率組)、以及薑黃素-綠茶萃取物低給藥頻率組(在本實驗簡稱低給藥頻率組)，餵食大鼠的方式與實驗二相同。

【0366】 以下說明施用藥物的方式：

【0367】 脫氧膽酸鈉組：將脫氧膽酸鈉溶液注射至脫氧膽酸鈉組大鼠的下腹股溝皮下脂肪層，每次注射量為每公斤體重注射4mL (4mL/kg)，使每次給藥劑量為10.3 mg(10.3 mg/kg；計算方式為2.575 mg/mL × 4 mL/kg = 10.3 mg/kg)。於試驗第1、3、5日各注射1次，共注射3次，使總劑量為30.9

mg/kg ($10.3 \text{ mg/kg} \times 3 \text{ 次} = 30.9 \text{ mg/kg}$)。

【0368】 高給藥頻率組：將薑黃素-綠茶萃取物複方醫藥組成物注射至高給藥頻率組大鼠的下腹股溝皮下脂肪層，每次注射量為每公斤體重注射4mL (4mL/kg)，使每次給藥劑量為20 mg(20 mg/kg；計算方式為 $5 \text{ mg/mL} \times 4 \text{ mL/kg} = 20 \text{ mg/kg}$)。於試驗第1、3、5、7、9、11日各注射1次，共注射6次，使總劑量為120 mg/kg ($20 \text{ mg/kg} \times 6 \text{ 次} = 120 \text{ mg/kg}$)。

【0369】 低給藥頻率組：將薑黃素-綠茶萃取物複方醫藥組成物注射至低給藥頻率組大鼠的下腹股溝皮下脂肪層，每次注射量為每公斤體重注射8mL (8mL/kg)，使每次給藥劑量為40 mg(40 mg/kg；計算方式為 $5 \text{ mg/mL} \times 8 \text{ mL/kg} = 40 \text{ mg/kg}$)。於試驗第1、3、5日各注射1次，共注射3次，使總劑量為120 mg/kg ($40 \text{ mg/kg} \times 3 \text{ 次} = 120 \text{ mg/kg}$)。

【0370】 高脂對照組：以上述同樣注射方式給予同體積注射用水。

【0371】 試驗期間持續給予高脂飼料，試驗共進行20天，於第21天以二氧化碳犧牲大鼠。

【0372】 請參閱圖12A及12B。圖12A是薑黃素-綠茶萃取物複方醫藥組成物之給藥頻率對大鼠局部皮下脂肪量影響之長條圖，圖12B是薑黃素-綠茶萃取物複方醫藥組成物之給藥頻率對大鼠體重總增重影響之長條圖。

【0373】 圖12A之結果顯示，高脂對照組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量為 $100.0 \pm 22.6\%$ ，脫氧膽酸鈉組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量為 $88.8 \pm 16.7\%$ ，高給藥頻率組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量為 $57.6 \pm 7.4\%$ ，低給藥頻率組大鼠的下腹股溝皮下脂肪相對重量為 $60.7 \pm 4.0\%$ 。

【0374】 與高脂對照組相比，高給藥頻率組以及低給藥頻率組皆能顯著減少施用部位的脂肪(局部脂肪)($p < 0.05$)。由此可知，若是薑黃素-綠茶萃取物複方藥物之濃度足量，低給藥頻率就能達到局部溶脂效果。

【0375】 與低給藥頻率組相比，高給藥頻率組的局部溶脂效果更好。由此可知，雖然高給藥頻率與低給藥頻率之間無顯著差異，但高給藥頻率之局部溶脂效果有更好的趨勢。

【0376】 圖12B之結果顯示，高脂對照組大鼠的體重相對總增重為 $100.0 \pm 11.6\%$ ，脫氧膽酸鈉組大鼠的體重相對總增重為 $100.2 \pm 12.6\%$ ，高給藥頻率組大鼠的體重相對總增重為 $58.7 \pm 9.0\%$ ，低給藥頻率組大鼠的體重相對總增重為 $74.9 \pm 9.0\%$ 。與高脂對照組大鼠的相對總增重相比，低給藥頻率組與高給藥頻率組大鼠的相對總增重都顯著下降($p < 0.05$)，且相對總增重分別減少25.1%以及41.3%，減重效果相當顯著。

【0377】 由此可知，本案薑黃素-綠茶萃取物複方醫藥組成物能顯著減少體重，且高給藥頻率的減重效果顯著優於低給藥頻率($p < 0.05$)。

【0378】 依發明人的經驗，適用於大鼠的給藥頻率為3~6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1~6次。

【0379】 較佳者，施用於人類之頻率為每間隔1~30天施用1~12次。較佳者，施用於人類之頻率為每間隔1~30天施用1~6次。抑或是，較佳者，施用於人類之頻率為每間隔1~20天施用3~60次；較佳者，施用於人類之頻率為每間隔1~14天施用6~42次。

實驗十：薑黃素複方醫藥組成物對溶脂之影響

【0380】 本實驗利用綠茶萃取物以外的其它水溶性藥物配製成複方醫藥組成物，以評估各種水溶性複方醫藥組成物對成熟脂肪細胞之溶脂效果。

【0381】 本實驗選用咖啡因(caffeine)、以及左旋肉鹼(L-carnitine)配製各種水溶性複方醫藥組成物。

【0382】 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。

【0383】 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。

【0384】 實驗10-2 成熟脂肪細胞溶脂效果

【0385】 以下列方式配製無菌水控制組細胞培養液、薑黃素細胞培養液、咖啡因細胞培養液、左旋肉鹼細胞培養液、薑黃素-咖啡因複方細胞培養液、以及薑黃素-左旋肉鹼複方細胞培養液。

【0386】 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。

【0387】 薑黃素細胞培養液：與實驗8-2中的薑黃素細胞培養液的配製方法相同。

【0388】 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。

【0389】 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。

【0390】 薑黃素-咖啡因複方細胞培養液：將薑黃素、咖啡因、以及適量的無菌水混合，以配製出薑黃素-咖啡因複方溶液。其中，薑黃素與咖啡因的重量比為2：3。將薑黃素-咖啡因複方溶液與細胞培養液混合，以配製出含有50 ppm薑黃素-咖啡因複方藥物之薑黃素-咖啡因複方細胞培養液，其中，薑黃素之濃度為20 ppm，咖啡因之濃度為30 ppm，且薑黃素-咖啡因複方溶液與細胞培養液之體積比為1：1000。

【0391】 薑黃素-左旋肉鹼複方細胞培養液：將薑黃素、左旋肉鹼、以及適量的無菌水溶液混合，以配製出薑黃素-左旋肉鹼複方溶液。其中，薑黃素與左旋肉鹼的重量比為2：3。將薑黃素-左旋肉鹼複方溶液與細胞培養液混合，以配製出含有50 ppm薑黃素-左旋肉鹼複方藥物之薑黃素-左旋肉鹼複方細胞培養液，其中，薑黃素之濃度為20 ppm，左旋肉鹼之濃度為30 ppm，且薑黃素-左旋肉鹼複方溶液與細胞培養液之體積比為1：1000。

【0392】 製備成熟脂肪細胞的方法與實驗8-2相同。

【0393】 將成熟脂肪細胞分成6組，分別為無菌水控制組、薑黃素組、咖啡因組、左旋肉鹼組、薑黃素-咖啡因複方組、以及薑黃素-左旋肉鹼複方組。

【0394】 以無菌水控制組細胞培養液、薑黃素細胞培養液、咖啡因細胞培養液、左旋肉鹼細胞培養液、薑黃素-咖啡因複方細胞培養液、以及薑黃素-左旋肉鹼複方細胞培養液，分別培養無菌水控制組、薑黃素組、咖啡因組、左旋肉鹼組、薑黃素-咖啡因複方組、以及薑黃素-左旋肉鹼複方組中的成熟脂肪細胞24小時。

【0395】 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)。

【0396】 由於每組施予藥物的總劑量都是50 ppm，且薑黃素的比例佔40%而咖啡因佔60%，因此，薑黃素-咖啡因複方組的細胞凋亡效果應趨近於薑黃素組以及咖啡因組的平均值。若薑黃素-咖啡因複方組的細胞凋亡效果顯著優於薑黃素組以及咖啡因組的平均值，代表薑黃素-咖啡因複方醫藥組成物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，且薑黃素的比例佔40%而左旋肉鹼佔60%，因此，

薑黃素-左旋肉鹼複方組的細胞凋亡效果應趨近於薑黃素組以及左旋肉鹼組的平均值。若薑黃素-左旋肉鹼複方組的細胞凋亡效果顯著優於薑黃素組以及左旋肉鹼組的平均值，代表薑黃素-左旋肉鹼複方醫藥組成物在溶脂的功效上具有協同效應(synergy)。

【0397】 請參閱圖13。圖13是薑黃素-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。

【0398】 圖13之結果顯示，無菌水控制組細胞凋亡百分比為 $0.8\pm 0.4\%$ ，薑黃素組細胞凋亡百分比為 $78.4\pm 5.4\%$ ，咖啡因組細胞凋亡百分比為 $2.0\pm 1.7\%$ ，左旋肉鹼組細胞凋亡百分比為 $1.7\pm 0.5\%$ ，薑黃素-咖啡因複方組細胞凋亡百分比為 $69.3\pm 4.5\%$ ，薑黃素-左旋肉鹼複方組細胞凋亡百分比為 $74.1\pm 10.2\%$ 。

【0399】 比較薑黃素組、咖啡因組、以及薑黃素-咖啡因複方組的細胞凋亡效果可知，薑黃素-咖啡因複方醫藥組成物在溶脂的功效上具有協同效應(synergy)。

【0400】 比較薑黃素組、左旋肉鹼組、以及薑黃素-左旋肉鹼複方組的細胞凋亡效果可知，薑黃素-左旋肉鹼複方醫藥組成物在溶脂的功效上具有協同效應。

【0401】 由此可知，薑黃素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，且薑黃素與各種水溶性藥物在溶脂的功效上具有協同效應。因此，本發明利用薑黃素與各種水溶性藥物製備出包含含藥微胞的薑黃素-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。

【0402】 本發明提供一種製備薑黃素-水溶性藥物複方醫藥組成物的方法，該薑黃素-水溶性藥物複方醫藥組成物包含複數個含藥微胞(micelle)以及水溶性藥物；製備薑黃素-水溶性藥物複方醫藥組成物的步驟如下：

(a5) 將薑黃素與溶媒混合，於室溫下以150~500rpm攪拌至薑黃素完全溶解；

(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

(d5) 以0.2 μm 濾膜過濾後，將含有含藥微胞的濾液避光冷藏保存；

【0403】 其中，該第一醫藥上可接受之水溶液中包含水溶性藥物。

【0404】 較佳者，該第一醫藥上可接受之水溶液中包含局部麻醉劑。

【0405】 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。

【0406】 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。

【0407】 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。

【0408】 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。

【0409】 較佳者，該第一醫藥上可接受之水溶液中包含抗氧化劑。

【0410】 較佳者，該抗氧化劑為β-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。

【0411】 較佳者，步驟(a5)中，溶媒的沸點小於純水的沸點。

【0412】 較佳者，步驟(a5)中，溶媒為親水性溶媒。

【0413】 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。

【0414】 較佳者，步驟(a5)中的溶媒為親脂性溶媒。

【0415】 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。

【0416】 較佳者，步驟(b5)中，該界面活性劑為非離子性界面活性劑。

【0417】 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。

【0418】 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。

【0419】 較佳者，在步驟(c5)與步驟(d5)之間，更包含步驟：

(c51) 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。

【0420】 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，且薑黃素被包覆在所述含藥微胞中。

【0421】 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。

【0422】 較佳者，步驟(a5)及(c5)中，該薑黃素與該水溶性藥物之重量比為30：1至1：10。

【0423】 較佳者，步驟(a5)~(c5)中，以該薑黃素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，該薑黃素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。

【0424】 較佳者，步驟(a5)、(c5)、及(c51)中，以該薑黃素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。

【0425】 較佳者，步驟(c5)及(c51)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。

【0426】 由本案之實施例可知，本發明提供之薑黃素單方醫藥組成物、薑黃素-白藜蘆醇複方醫藥組成物、薑黃素-綠茶萃取物複方醫藥組成物、薑黃素-其他脂溶性藥物複方醫藥組成物、以及薑黃素-水溶性藥物複方醫藥組成物、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，而且可以減少體重。因此，本發明提供之薑黃素單方醫藥組成物、薑黃素-白藜蘆醇複方醫藥組成物、薑黃素-綠茶萃取物複方醫藥組成物、薑黃素-其他脂溶性藥物複方醫藥組成物、以及薑黃素-水溶性藥物複方醫藥組成物、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、或貼布，而能透過皮下植入、埋植式輸注、軟膏或貼布等方式施用於需要減少皮下脂肪的部位。抑或是，可用於製備皮下植入裝置、皮下植入物、埋植式輸注液、軟膏、或貼布，而能透過皮下植入、靜脈注射、埋植式輸注、軟膏或貼布等方式施用於個體，以減少個體之體重。

【0427】 較佳者，本發明提供之薑黃素單方醫藥組成物、薑黃素-白藜蘆醇複方醫藥組成物、薑黃素-綠茶萃取物複方醫藥組成物、薑黃素-其他脂溶性藥物複方醫藥組成物、以及薑黃素-水溶性藥物複方醫藥組成物、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，或使體重減少。因此，本發明提供之薑黃素單方醫藥組成物、薑黃素-白藜蘆醇複方醫藥組成物、薑黃素-綠茶萃取物複方醫藥組成物、薑黃素-其他脂溶性藥物複方醫藥組成物、以及薑黃素-水溶性藥物複方醫藥組成物、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。

【0428】 較佳者，本發明提供之薑黃素單方醫藥組成物、薑黃素-白藜蘆醇複方醫藥組成物、薑黃素-綠茶萃取物複方醫藥組成物、薑黃素-其他脂溶性藥物複方醫藥組成物、以及薑黃素-水溶性藥物複方醫藥組成物、以及本發明提供之其他醫藥組成物，可透過皮下脂肪注射或靜脈注射方式，減少體重。因此，本發明提供之薑黃素單方醫藥組成物、薑黃素-白藜蘆醇複方醫藥組成物、薑黃素-綠茶萃取物複方醫藥組成物、薑黃素-其他脂溶性藥物複方醫藥組成物、以及薑黃素-水溶性藥物複方醫藥組成物、以及本發明提供之其他醫藥組成物，可用於製備用於減少體重的皮下脂肪層注射針劑、靜脈注射針劑、或皮下注射針劑。

【0429】 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

I630922

發明摘要

※ 申請案號： 105127451

※ 申請日： 105/08/26

※ IPC 分類： *A61K 9/10* (2006.01)
A61K 31/12 (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薑黃素。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. The pharmaceutical composition for reducing local fat comprises drug-containing micelles made of surfactants, and curcumin 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.

圖式

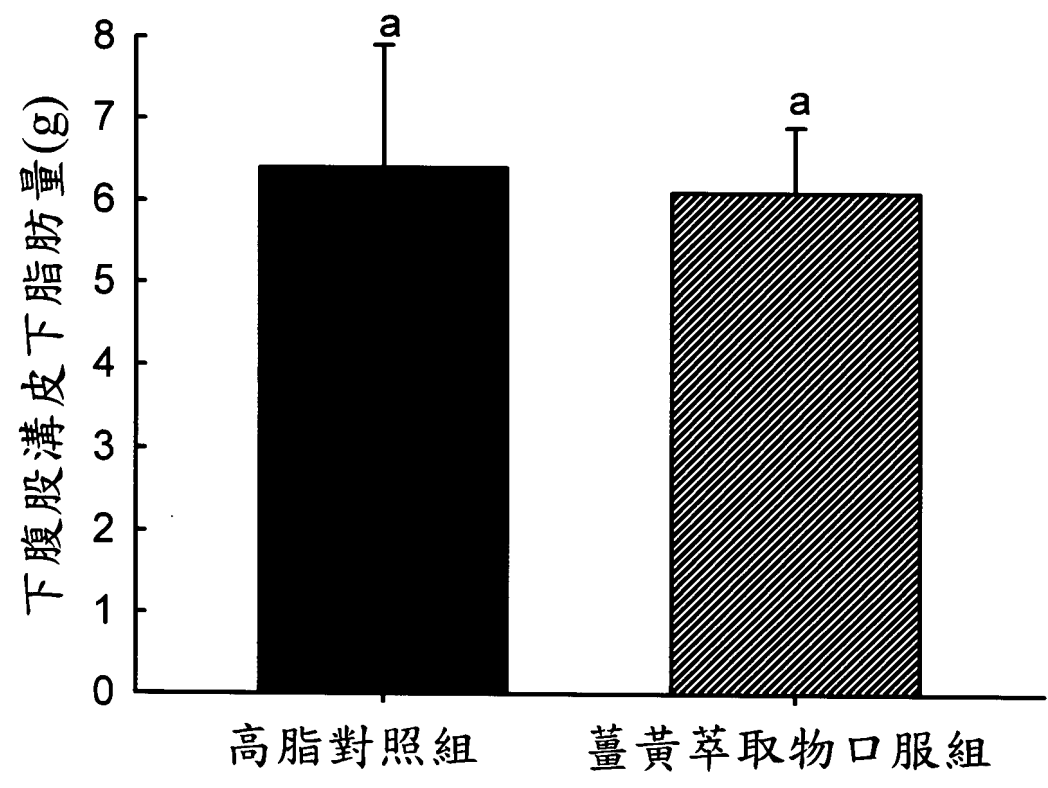


圖1A

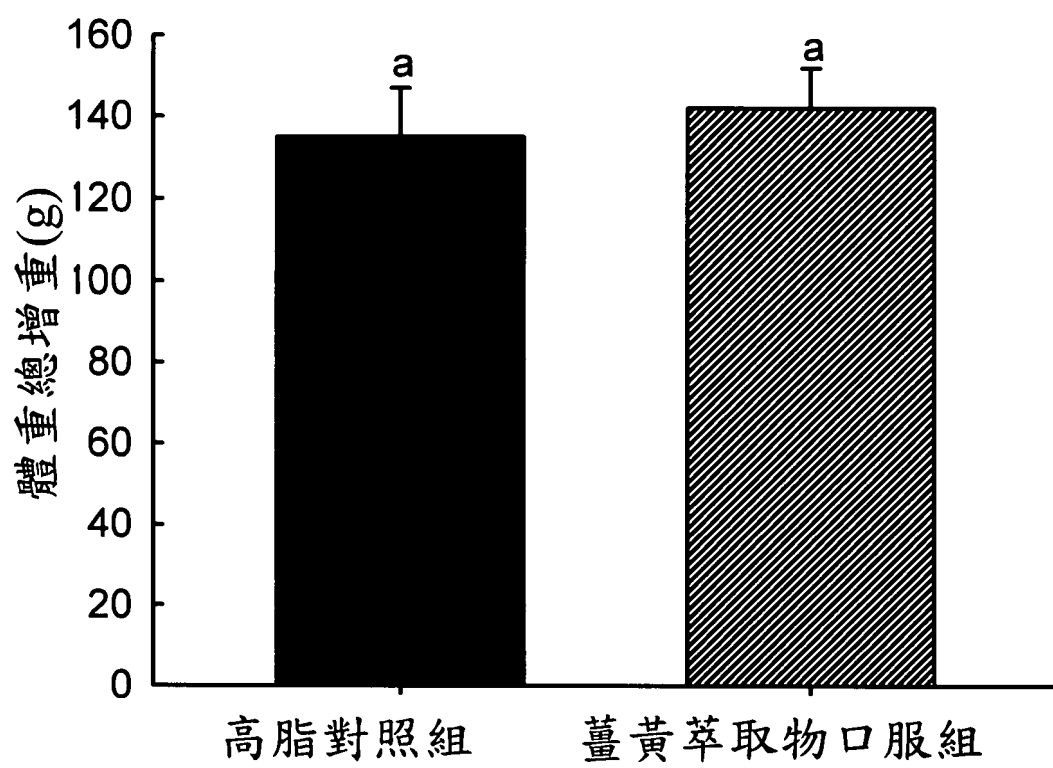


圖1B

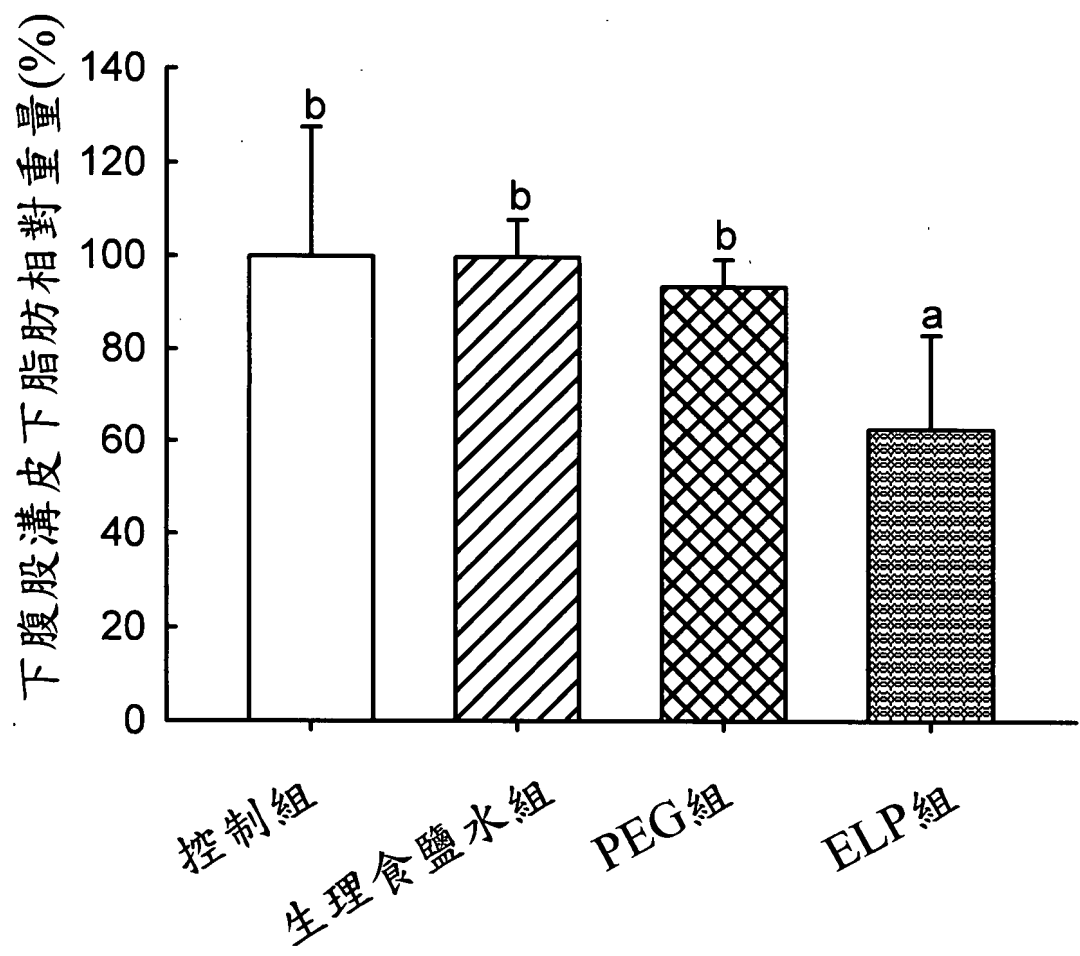


圖2A

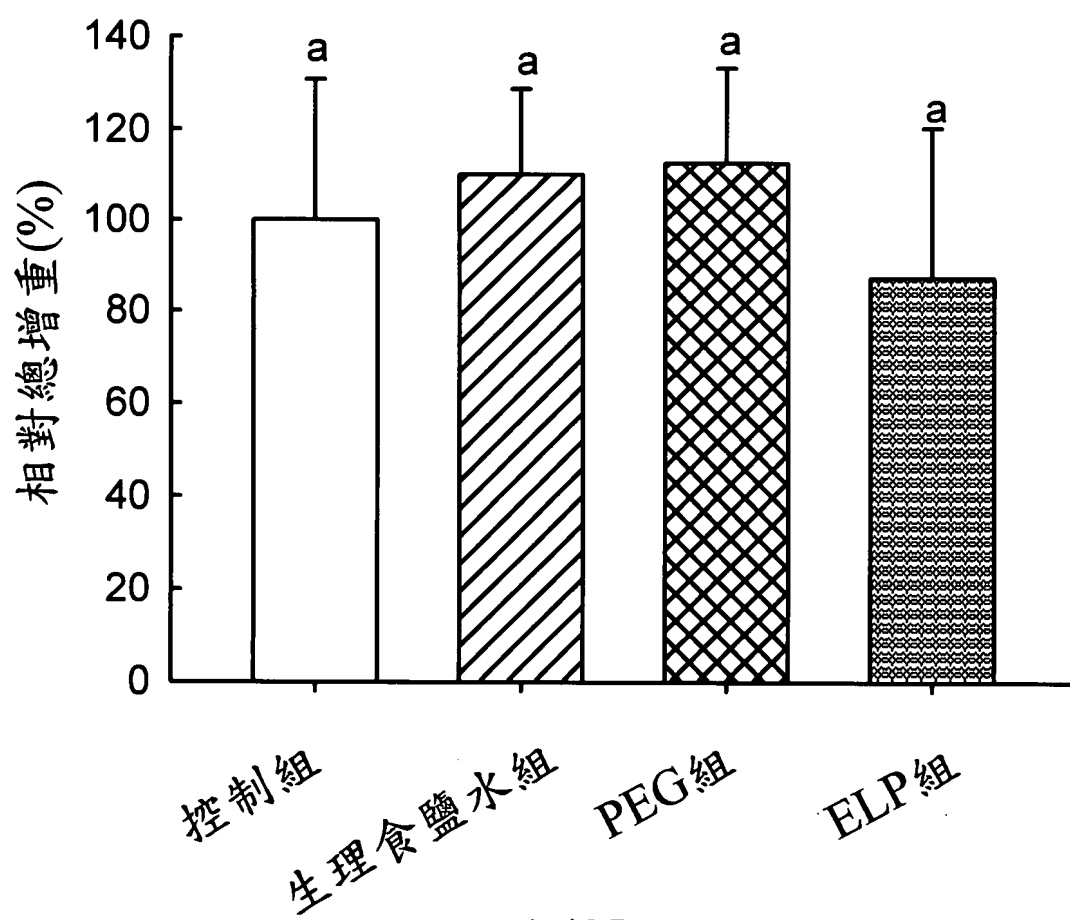


圖2B

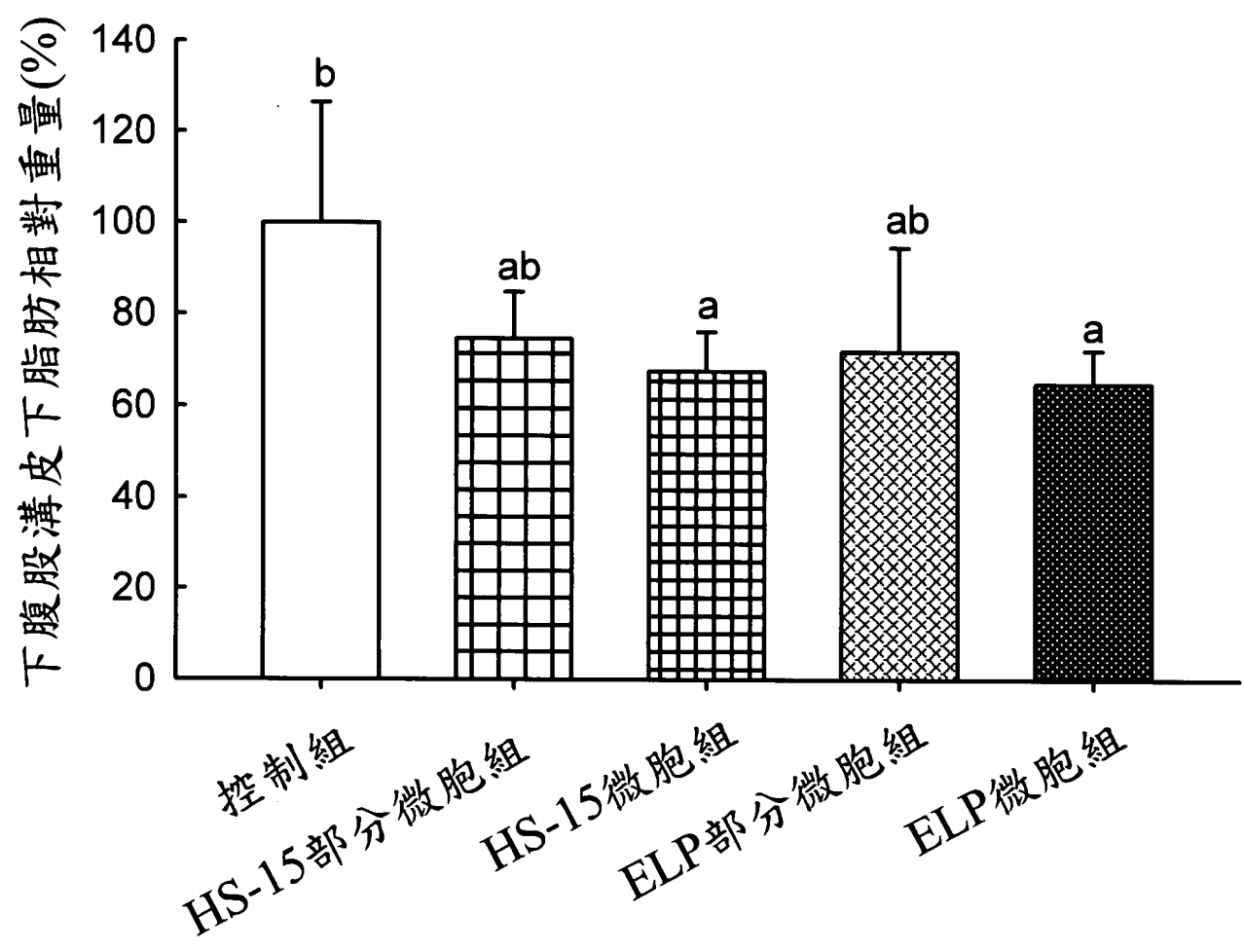


圖3

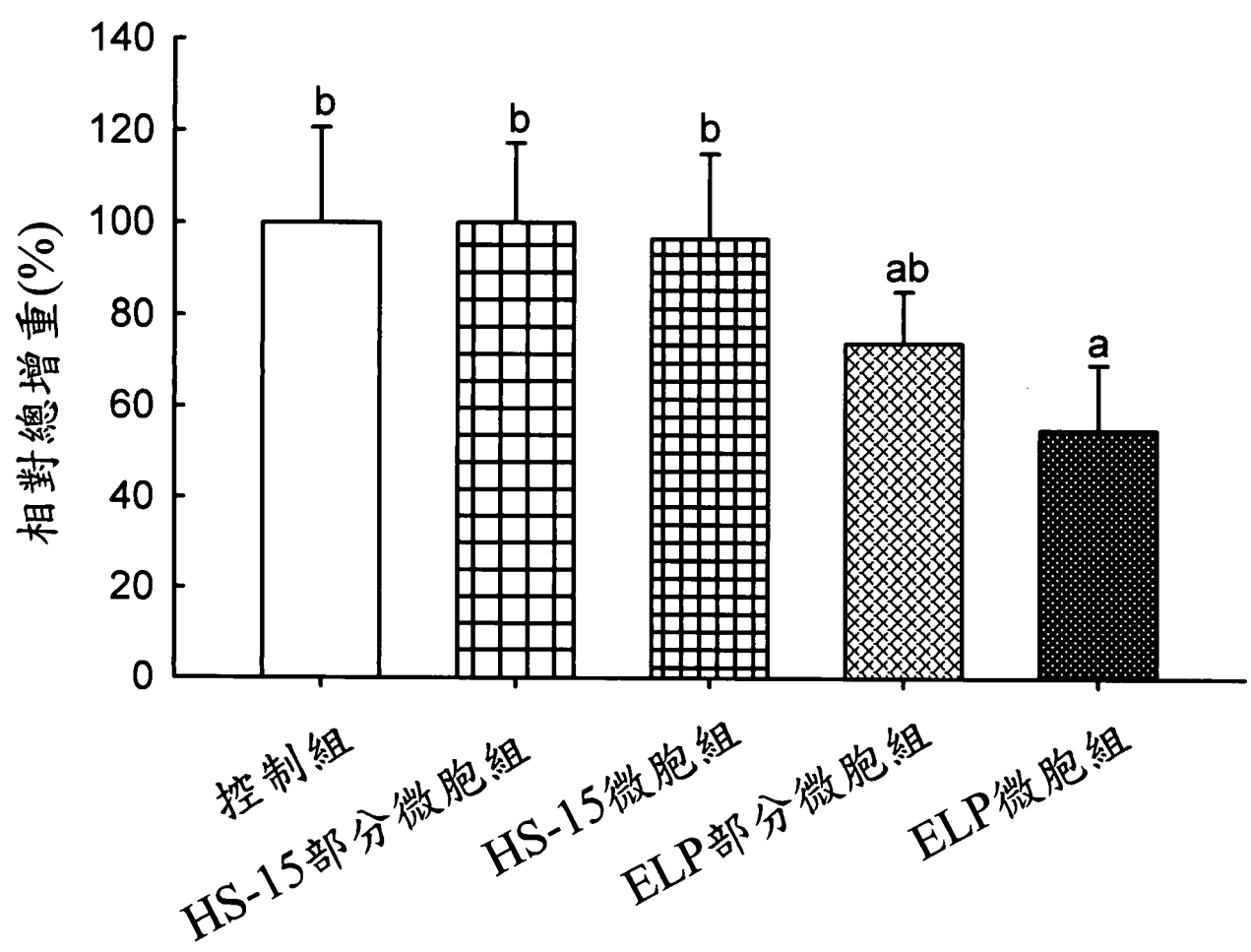


圖4

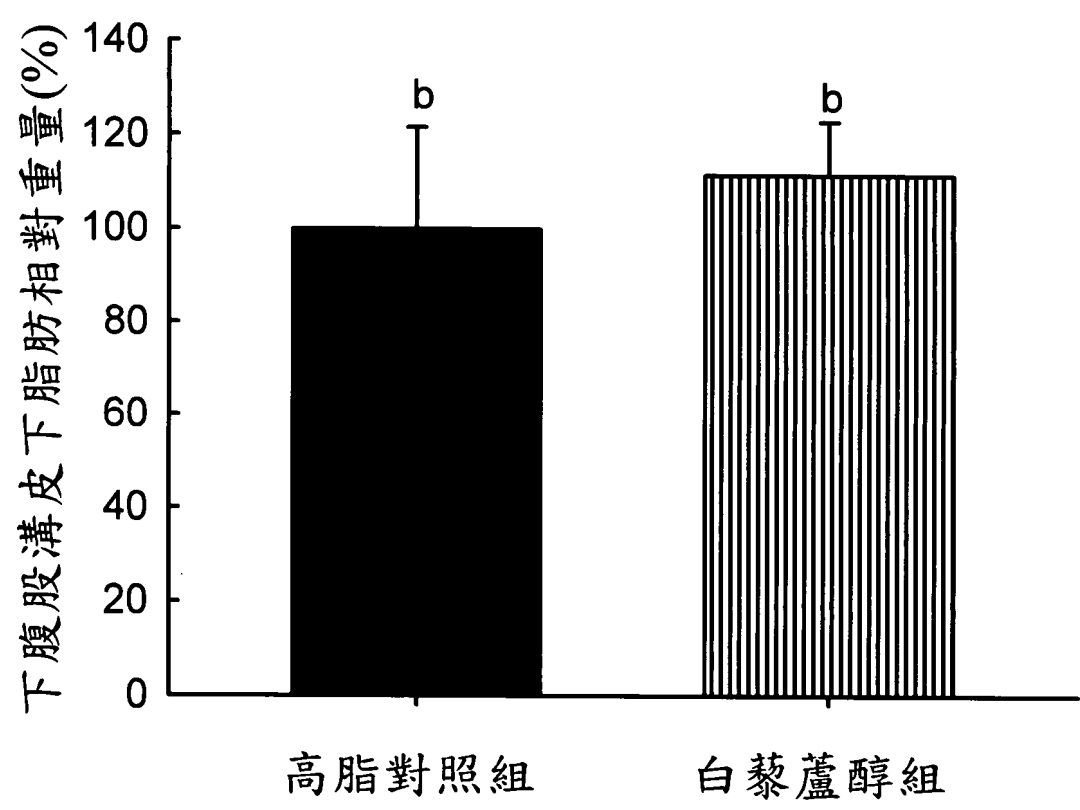


圖5

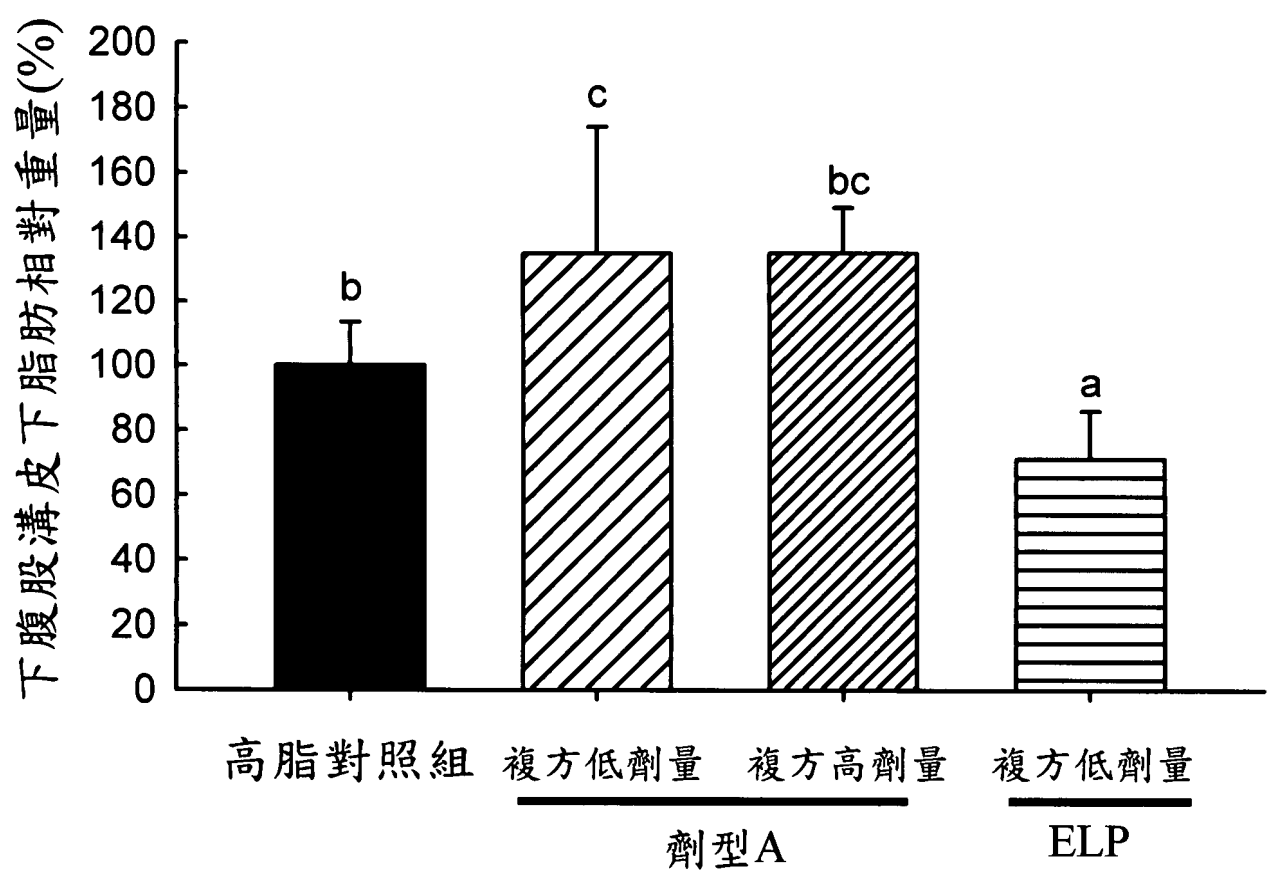


圖6

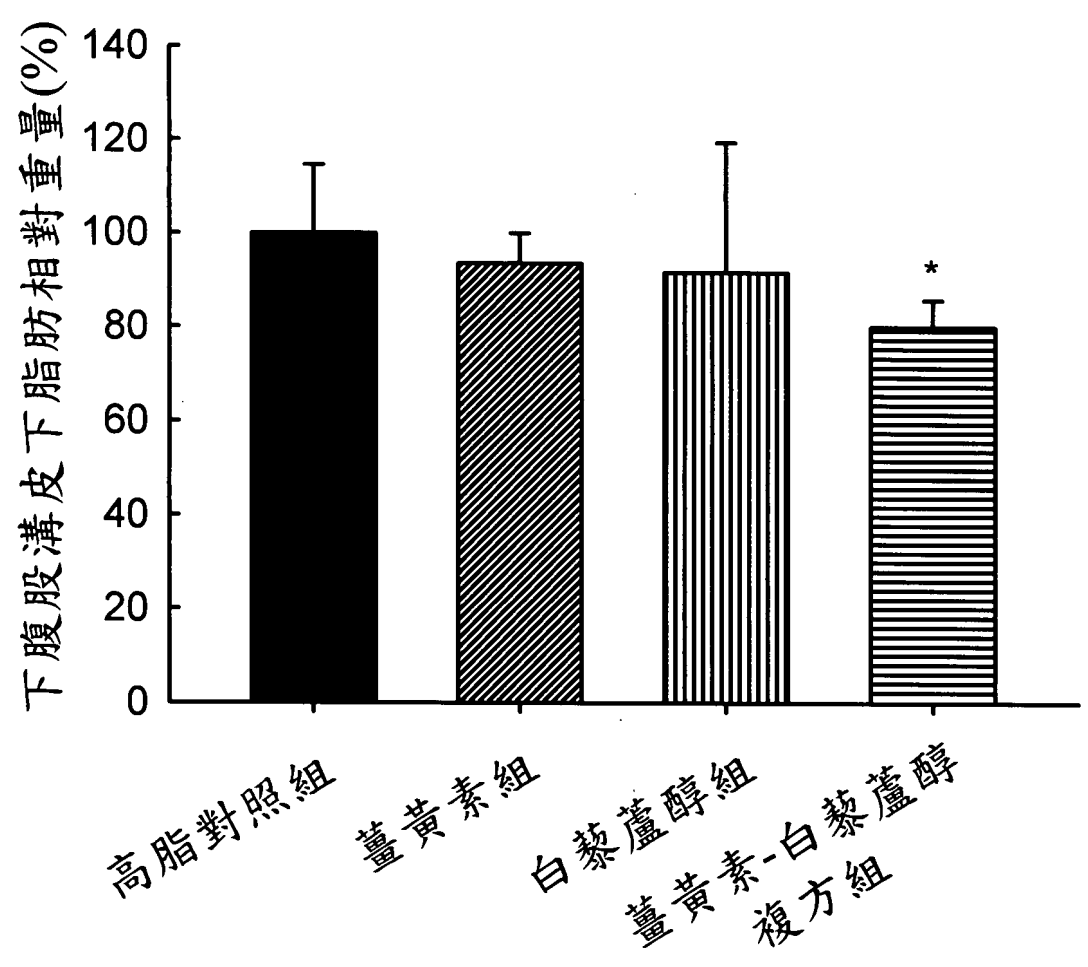


圖7

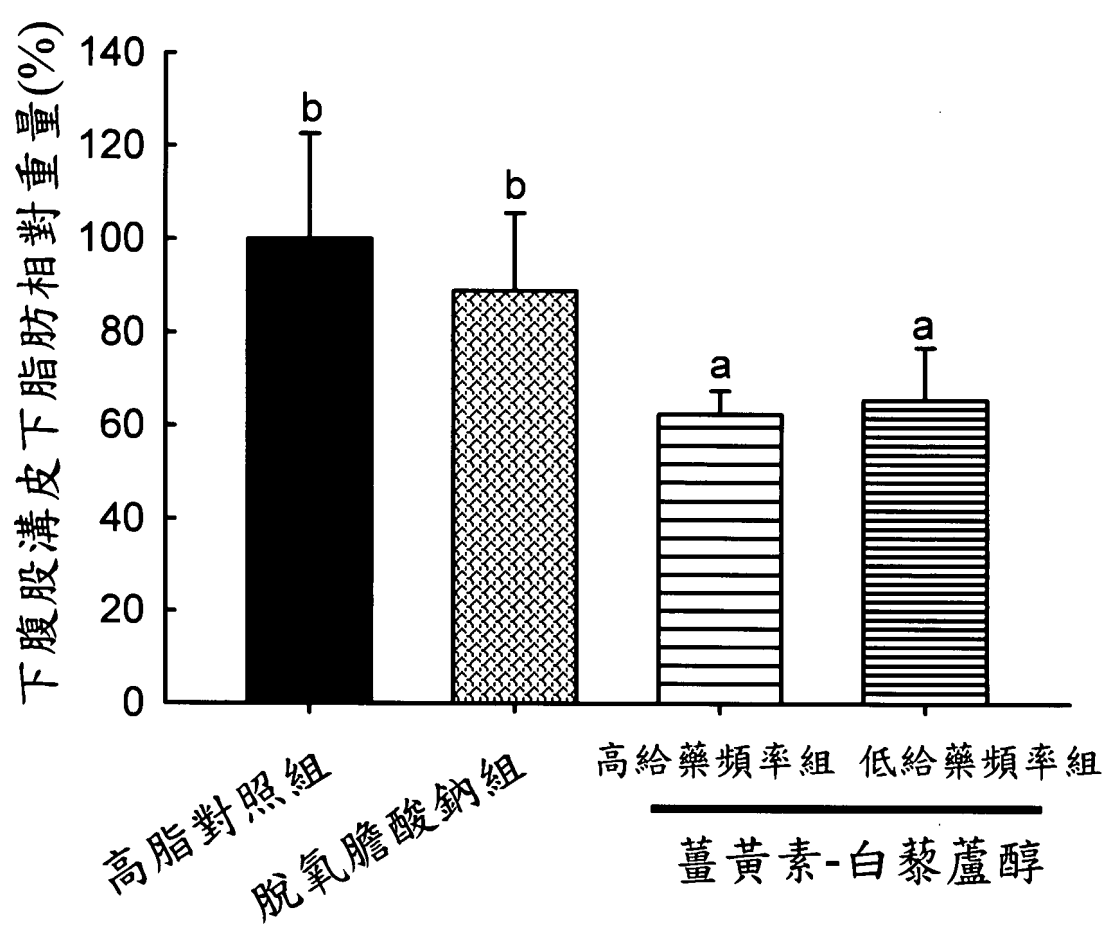


圖8A

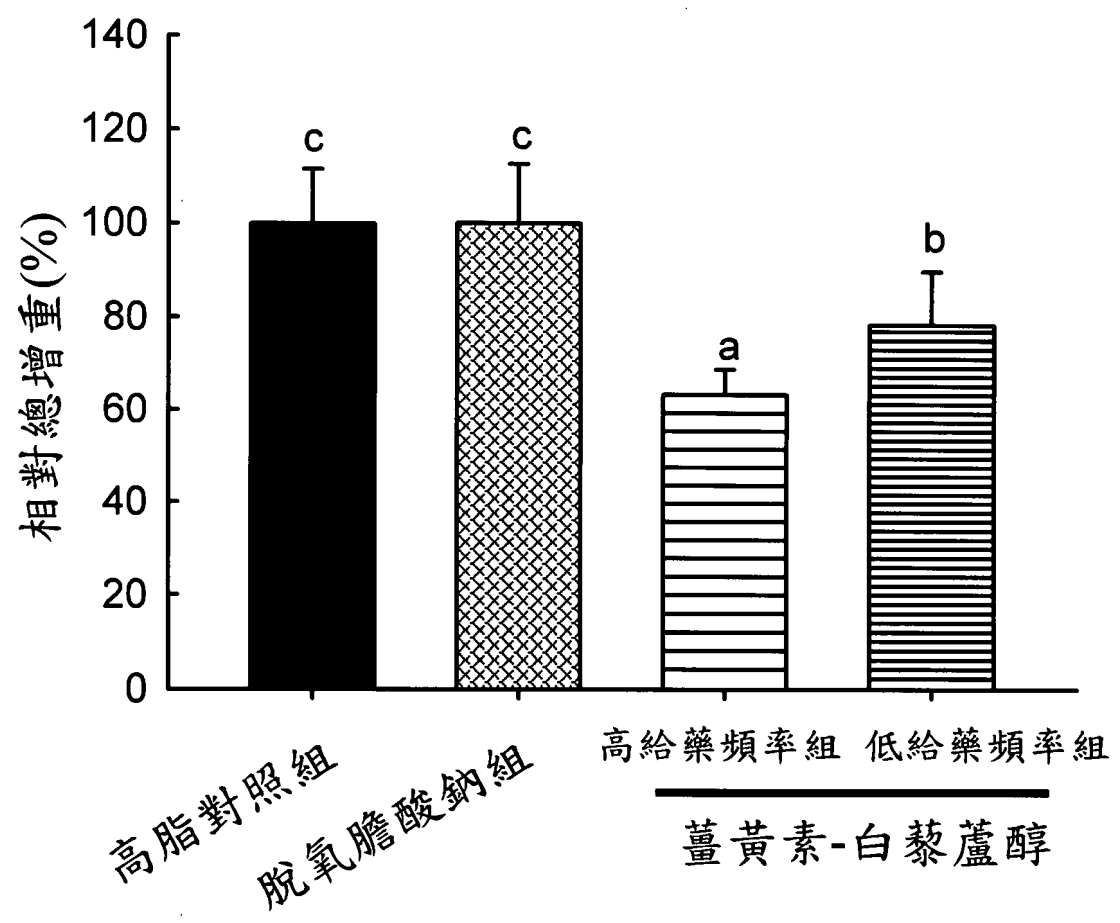


圖8B

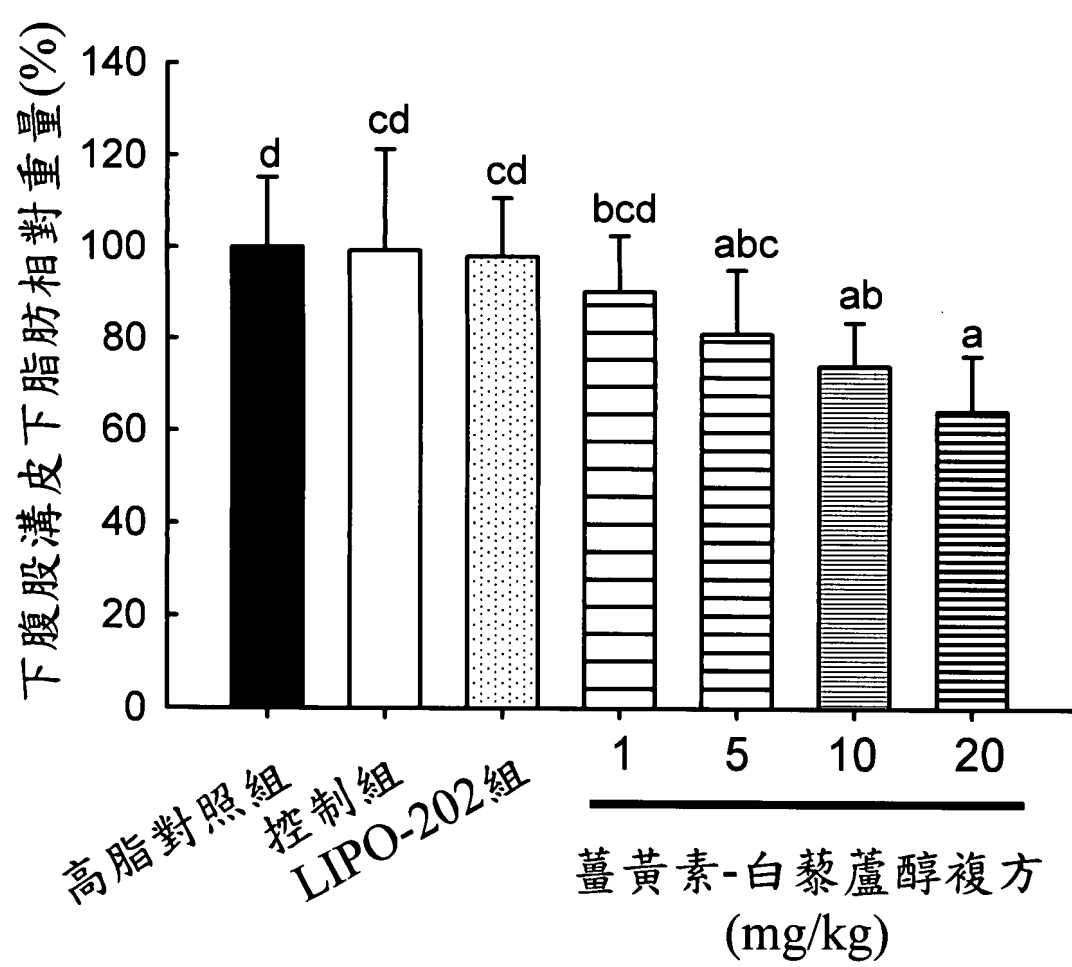


圖9

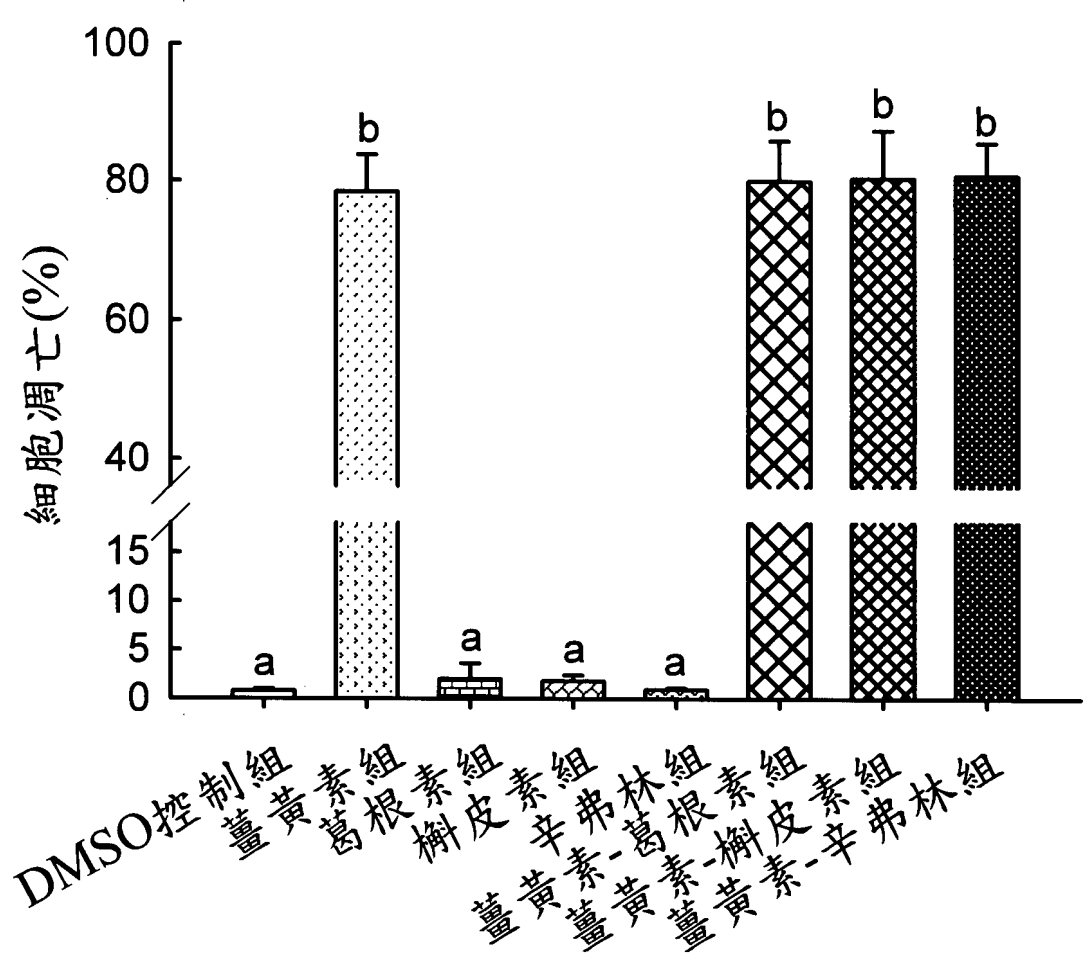


圖10

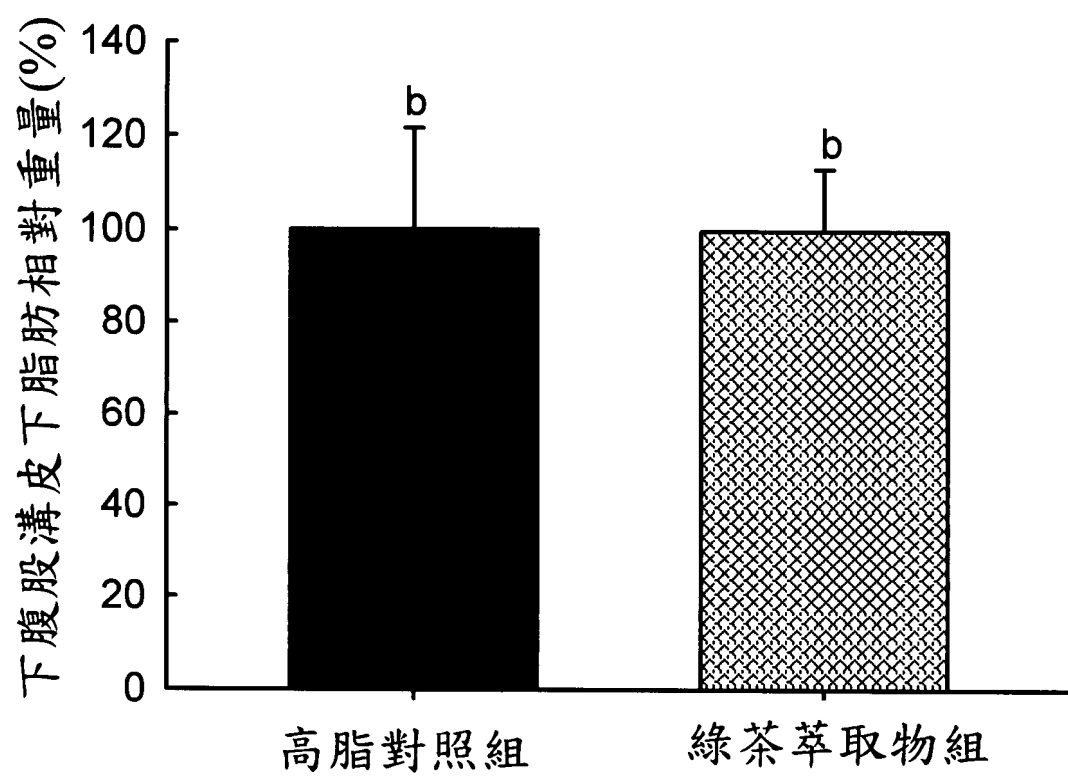


圖 11

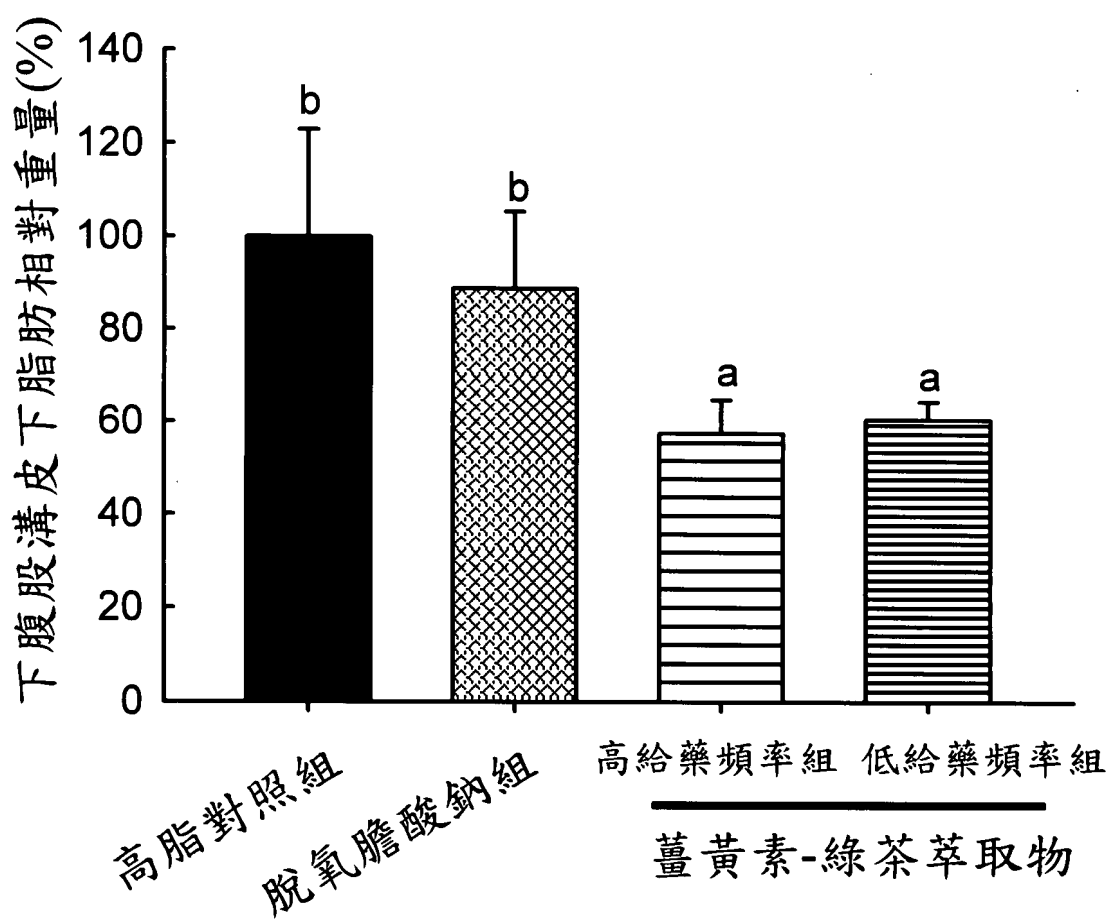


圖12A

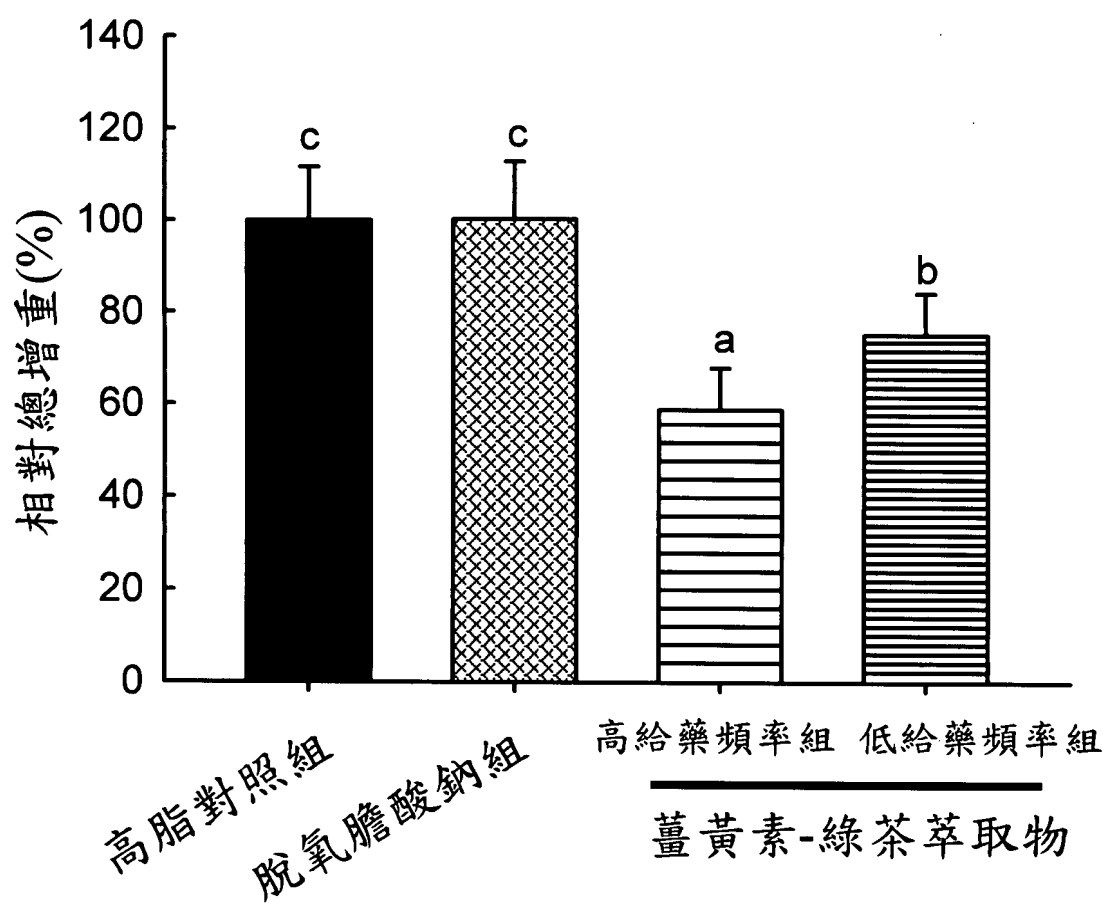


圖12B

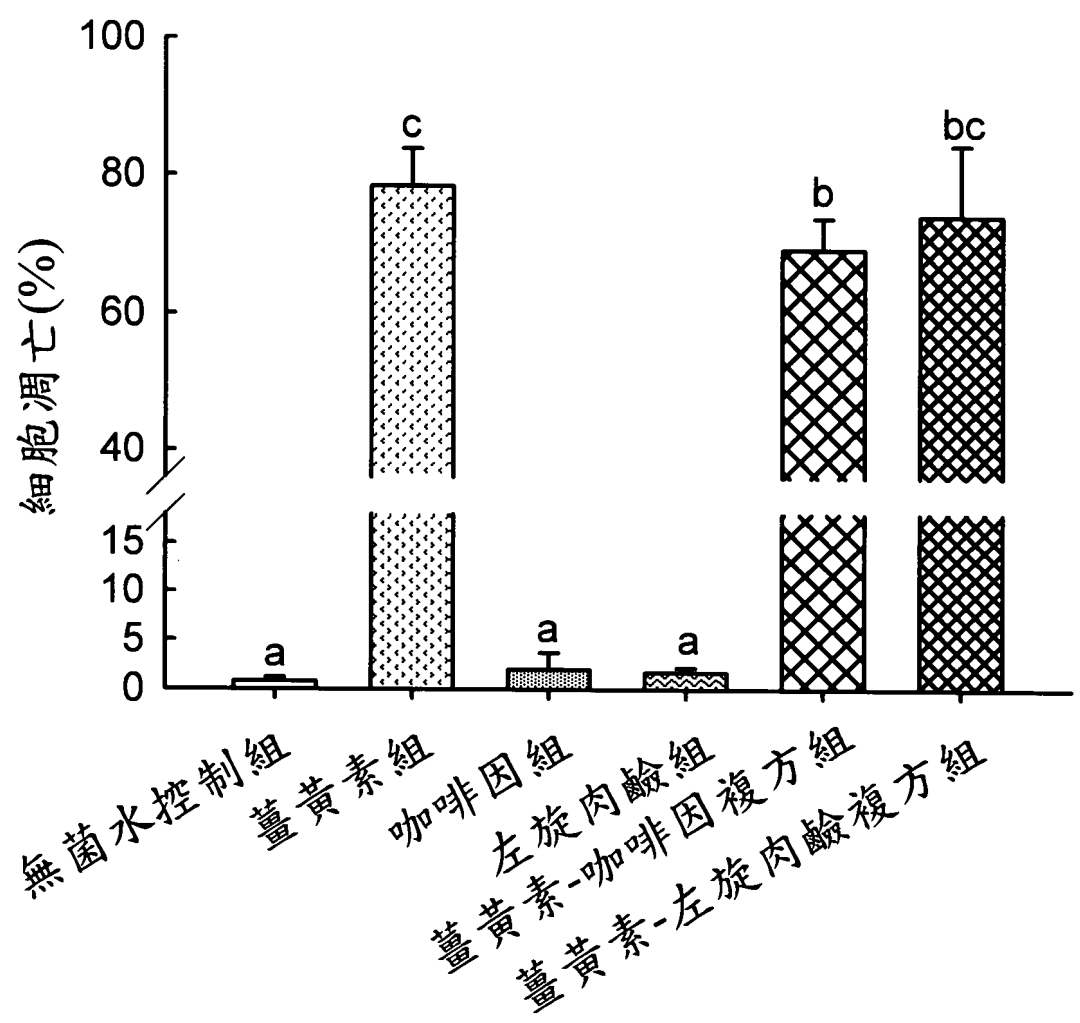


圖13

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 3 ）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。

申請專利範圍

- 1、一種施用於個體局部部位的皮下注射劑(subcutaneous injection formulation)，包含：
薑黃色素類物質(curcuminoid)；及
醫藥上可接受之聚氧乙烯蓖麻油衍生物(polyoxyethylene castor oil derivatives)，
該皮下注射劑中，薑黃色素類物質與聚氧乙烯蓖麻油衍生物之重量比為1:8~1:500，聚氧乙烯蓖麻油衍生物與薑黃色素類物質形成複數個含藥微胞(micelle)，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項所述之皮下注射劑(subcutaneous injection formulation)，其中，該聚氧乙烯蓖麻油衍生物係聚氧乙烯35蓖麻油(Cremophor ELP)、及聚氧乙烯40氫化蓖麻油(Cremophor RH 40)中的至少一者或其組合。
- 3、如申請專利範圍第1項所述之皮下注射劑(subcutaneous injection formulation)，其中，該皮下注射劑係皮下脂肪層注射劑。
- 4、如申請專利範圍第1項所述之皮下注射劑(subcutaneous injection formulation)，其中，該薑黃色素類物質與該聚氧乙烯蓖麻油衍生物之重量比為1：20～1：150。
- 5、如申請專利範圍第1項所述之皮下注射劑(subcutaneous injection formulation)，其中，該薑黃色素類物質在該皮下注射劑中的濃度為0.3

- ~ 120 mg/g。
- 6、 如申請專利範圍第5項所述之皮下注射劑(subcutaneous injection formulation)，其中，該薑黃色素類物質在該皮下注射劑中的濃度為2 ~ 91 mg/g。
 - 7、 如申請專利範圍第1項所述之皮下注射劑(subcutaneous injection formulation)，其中，該些含藥微胞的粒徑為3~50 nm。
 - 8、 如申請專利範圍第7項所述之皮下注射劑(subcutaneous injection formulation)，其中，該些含藥微胞的粒徑為5 ~ 20 nm。
 - 9、 如申請專利範圍第1項所述之皮下注射劑(subcutaneous injection formulation)，其中，該薑黃色素類物質包含薑黃素(curcumin)。
 - 10、 如申請專利範圍第1項所述之皮下注射劑(subcutaneous injection formulation)，更包含一醫藥上可接受之水溶液。
 - 11、 如申請專利範圍第1或10項所述之皮下注射劑(subcutaneous injection formulation)，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第二微形結構，且一第二脂溶性藥物被包覆在該第二脂溶性藥物微胞中；其中，該第二脂溶性藥物為槲皮素(quercetin)、辛內弗林(synephrine)、葛根素(puerarin)、以及白藜蘆醇中的至少一者或其組合。
 - 12、 如申請專利範圍第11項所述之皮下注射劑(subcutaneous injection formulation)，其中，該第二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。
 - 13、 如申請專利範圍第11項所述之皮下注射劑(subcutaneous injection

formulation)，其中，該第二聚氧乙烯蓖麻油衍生物係聚氧乙烯35蓖麻油(Cremophor ELP)、及聚氧乙烯40氫化蓖麻油(Cremophor RH 40)中的至少一者或其組合。

- 14、 如申請專利範圍第11項所述之皮下注射劑(subcutaneous injection formulation)，其中，該薑黃色素類物質與該第二脂溶性藥物之重量比為30：1～1：10。
- 15、 如申請專利範圍第1或10項所述之皮下注射劑(subcutaneous injection formulation)，更包含一水溶性藥物，且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)、及綠原酸(Chlorogenic acid)中的至少一者或其組合。
- 16、 如申請專利範圍第15項所述之皮下注射劑(subcutaneous injection formulation)，其中，該薑黃色素類物質與該水溶性藥物之重量比為30：1～1：10。
- 17、 如申請專利範圍第1項所述之皮下注射劑(subcutaneous injection formulation)，其中，
該些含藥微胞之粒徑小於250 nm；

該些含藥微胞之多分散性指數(polydispersity index; PDI)值小於0.4；或該皮下注射劑更包含一醫藥上可接受之水溶液，其中，該皮下注射劑靜置後的上清液為澄清透明，且使用雷射光照射該上清液時觀察到光徑。

- 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的藥物；該組合物包含：
複數個微胞(micelle)；以及
被包覆在所述微胞中的薑黃色素類物質(curcuminoid)；

其中，該微胞係醫藥上可接受之一聚氧乙炔蓖麻油衍生物(polyoxyethylene castor oil derivatives)或2-hydroxyethyl 12-hydroxyoctadecanoate (solutol HS 15)所形成的一微形結構，且該聚氧乙炔蓖麻油衍生物或2-hydroxyethyl 12-hydroxyoctadecanoate之親水親油性平衡值(hydrophilic-lipophilic balance value, HLB值)大於10。

- 19、 如申請專利範圍第18項所述之用途，其中，該聚氧乙炔蓖麻油衍生物係聚氧乙炔35蓖麻油(Cremophor ELP)、及聚氧乙炔40氫化蓖麻油(Cremophor RH 40)中的至少一者或其組合。

- 20、 如申請專利範圍第18項所述之用途，其中，該薑黃色素類物質與該聚氧乙炔蓖麻油衍生物(polyoxyethylene castor oil derivatives)之重量比為1：5～1：500；抑或是，該薑黃色素類物質與該2-hydroxyethyl 12-hydroxyoctadecanoate (solutol HS 15)之重量比為1：5～1：500。

- 21、 如申請專利範圍第18項所述之用途，其中，該薑黃色素類物質在該組合物中的濃度為0.3～120 mg/g。

- 22、 如申請專利範圍第18項所述之用途，其中，該些微胞的粒徑為3~50 nm。
- 23、 如申請專利範圍第18項所述之用途，其中，該組合物更包含一醫藥上可接受之水溶液。
- 24、 如申請專利範圍第18或23項所述之用途，其中，該組合物更包含一第二脂溶性藥物微胞；該第二脂溶性藥物微胞係醫藥上可接受之劑量之第二非離子性界面活性劑所形成的第二微形結構，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；其中，該第二脂溶性藥物為槲皮素(querletin)、辛內弗林(synephrine)、葛根素(puerarin)、以及白藜蘆醇(resveratrol)中的至少一者或其組合。
- 25、 如申請專利範圍第24項所述之用途，其中，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。
- 26、 如申請專利範圍第24項所述之用途，其中，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)、及聚氧乙烯蓖麻油衍生物 (polyoxyethylene castor oil derivatives)中的至少一者或其組合。
- 27、 如申請專利範圍第26項所述之用途，其中，該聚氧乙烯蓖麻油衍生物係聚氧乙烯35蓖麻油(Cremophor ELP)、及聚氧乙烯40氫化蓖麻油(Cremophor RH 40)中的至少一者或其組合。
- 28、 如申請專利範圍第24項所述之用途，其中，該薑黃色素類物質與該第二脂溶性藥物之重量比為30：1~1：10。

- 29、 如申請專利範圍第18或23項所述之用途，其中，該組合物中更包含一水溶性藥物，且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)、及綠原酸(Chlorogenic acid)中的至少一者或其組合。
- 30、 如申請專利範圍第29項所述之用途，其中，該薑黃色素類物質與該水溶性藥物之重量比為30：1～1：10。
- 31、 如申請專利範圍第18項所述之用途，其中，該藥物之劑型為皮下注射針劑、埋植式輸注液、軟膏劑型、或貼布劑型。
- 32、 如申請專利範圍第31項所述之用途，其中，該皮下注射針劑為皮下脂肪層注射針劑。
- 33、 如申請專利範圍第18項所述之用途，其中，該藥物之劑型為皮下注射針劑，且該藥物之施用劑量係每平方公分注射0.02～20毫克。
- 34、 如申請專利範圍第33項所述之用途，其中，該皮下注射針劑為皮下脂肪層注射針劑。
- 35、 如申請專利範圍第18項所述之用途，其中，該藥物之劑型為皮下注射針劑，且該藥物之施用劑量係每公斤注射0.01～40毫克。

- 36、 如申請專利範圍第35項所述之用途，其中，該皮下注射針劑為皮下脂肪層注射針劑。
- 37、 如申請專利範圍第18項所述之用途，其中，該藥物之施用頻率為每間隔1~30天施用於該施用部位1~12次。
- 38、 如申請專利範圍第18項所述之用途，其中，該薑黃色素類物質包括薑黃素(curcumin)。
- 39、 如申請專利範圍第18項所述之用途，其中，該組合物更包含一助溶劑(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。
- 40、 如申請專利範圍第39項所述之用途，其中，該油相賦形劑以及該助溶劑中之至少一者與該聚氧乙烯蓖麻油衍生物共同形成該微形結構；抑或是，該油相賦形劑以及該助溶劑中之至少一者與該2-hydroxyethyl 12-hydroxyoctadecanoate共同形成該微形結構。
- 41、 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的藥物；該組合物包含：
複數個微胞(micelle)；以及
被包覆在所述微胞中的薑黃色素類物質(curcuminoid)；
其中，該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。
- 42、 如申請專利範圍第41項所述之用途，其中，該薑黃色素類物質包括薑黃素(curcumin)。

- 43、 如申請專利範圍第41項所述之用途，其中，該組合物更包含一醫藥上可接受之水溶液。
- 44、 如申請專利範圍第41或43項所述之用途，其中，該組合物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醫藥上可接受之劑量之第二非離子性界面活性劑所形成的第二微形結構，一第二脂溶性藥物被包覆在所述第二脂溶性藥物微胞中，且該第二脂溶性藥物為槲皮素(querctin)、辛內弗林(synephrine)、葛根素(puerarin)、及白藜蘆醇(resveratrol)中的至少一者或其組合。
- 45、 如申請專利範圍第41或43項所述之用途，其中，該組合物更包含一水溶性藥物，且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)、及綠原酸(Chlorogenic acid)中的至少一者或其組合。
- 46、 如申請專利範圍第41項所述之用途，其中，該藥物之劑型為皮下注射針劑、或靜脈注射針劑，且該藥物之施用劑量係每平方公分注射0.2~16毫克。
- 47、 如申請專利範圍第46項所述之用途，其中，該皮下注射針劑為皮

- 下脂肪層注射針劑。
- 48、 如申請專利範圍第41項所述之用途，其中，該藥物之劑型為皮下注射針劑、或靜脈注射針劑，且該藥物之施用劑量係每公斤注射0.4~40毫克。
- 49、 如申請專利範圍第48項所述之用途，其中，該皮下注射針劑為皮下脂肪層注射針劑。
- 50、 如申請專利範圍第41項所述之用途，其中，該藥物之施用頻率為每間隔1~20天施用於該局部部位3~60次。
- 51、 如申請專利範圍第41項所述之用途，其中，該藥物更包含一助溶劑(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。
- 52、 如申請專利範圍第51項所述之用途，其中，該油相賦形劑以及該助溶劑中之至少一者與該聚氧乙烯蓖麻油衍生物共同形成該微形結構。
- 53、 如申請專利範圍第41項所述之用途，其中，該藥物之劑型為皮下注射針劑、靜脈注射針劑、埋植式輸注液、軟膏劑型、或貼布劑型。
- 54、 如申請專利範圍第53項所述之用途，其中，該皮下注射針劑為皮下脂肪層注射針劑。