



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112638394 A

(43) 申请公布日 2021.04.09

(21) 申请号 201980055052.X

(22) 申请日 2019.07.31

(30) 优先权数据

10-2018-0101933 2018.08.29 KR

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.02.22

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/KR2019/009518 2019.07.31

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/045838 KO 2020.03.05

(71) 申请人 钟根堂健康株式会社

地址 韩国忠清南道唐津市伏云一街30

(72) 发明人 朴圣善 赵卿媛 郑周永 金荣镐

(74) 专利代理机构 北京青松知识产权代理事务所(特殊普通合伙) 11384

代理人 郑青松

(51) Int.Cl.

A61K 36/185 (2006.01)

A61K 36/40 (2006.01)

A61P 13/08 (2006.01)

A23L 33/105 (2006.01)

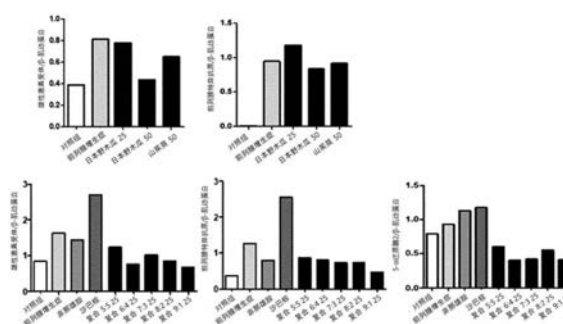
权利要求书1页 说明书10页 附图2页

(54) 发明名称

包含日本野木瓜提取物及山茱萸提取物作为有效成分的用于预防或治疗前列腺疾病的组合物

(57) 摘要

本发明涉及包含日本野木瓜提取物及山茱萸提取物作为有效成分的用于预防或治疗前列腺疾病的组合物,具体地,日本野木瓜及山茱萸复合提取物无细胞毒性,对雄性激素受体、前列腺特异抗原及前列腺特异酶的表达的抑制效果优秀,因而可以用作用于预防或治疗前列腺疾病的组合物的有效成分。



1. 一种用于预防或治疗前列腺疾病的药学组合物,其特征在于,包含日本野木瓜提取物及山茱萸提取物作为有效成分。

2. 根据权利要求1所述的用于预防或治疗前列腺疾病的药学组合物,其特征在于,上述提取物由水、C₁至C₂的低级醇或它们的混合溶剂提取。

3. 根据权利要求2所述的用于预防或治疗前列腺疾病的药学组合物,其特征在于,上述提取物由选自由水、甲醇、乙醇及它们的混合溶剂组成的组中的一种以上的溶剂提取。

4. 根据权利要求1所述的用于预防或治疗前列腺疾病的药学组合物,其特征在于,上述提取物为选自花、枝、茎、叶、果实、地上部分、根茎及根中的一种以上的提取物。

5. 根据权利要求1所述的用于预防或治疗前列腺疾病的药学组合物,其特征在于,上述组合物包含的日本野木瓜提取物与山茱萸提取物的重量比为5:5至9.5:0.5。

6. 根据权利要求1所述的用于预防或治疗前列腺疾病的药学组合物,其特征在于,上述组合物包含的日本野木瓜提取物与山茱萸提取物的重量比为6:4至9.5:0.5。

7. 根据权利要求1所述的用于预防或治疗前列腺疾病的药学组合物,其特征在于,上述前列腺疾病选自由前列腺癌、前列腺增生症及前列腺炎组成的组。

8. 一种用于预防或改善前列腺疾病的保健食品,其特征在于,包含日本野木瓜提取物及山茱萸提取物作为有效成分。

9. 一种用于预防或改善前列腺疾病的食品组合物,其特征在于,包含日本野木瓜提取物及山茱萸提取物作为有效成分。

10. 一种前列腺疾病的预防或改善方法,其特征在于,包括向个体给药药学上有效量的日本野木瓜提取物及山茱萸提取物的步骤。

11. 一种前列腺疾病的治疗方法,其特征在于,包括向个体给药药学上有效量的日本野木瓜提取物及山茱萸提取物的步骤。

12. 一种日本野木瓜提取物及山茱萸提取物的用途,其特征在于,将上述日本野木瓜提取物及山茱萸提取物用作用于预防或治疗前列腺疾病的药学组合物。

13. 一种日本野木瓜提取物及山茱萸提取物的用途,其特征在于,将上述日本野木瓜提取物及山茱萸提取物用作用于预防或改善前列腺疾病的保健食品。

14. 一种日本野木瓜提取物及山茱萸提取物的用途,其特征在于,将上述日本野木瓜提取物及山茱萸提取物用作用于预防或改善前列腺疾病的食品组合物。

包含日本野木瓜提取物及山茱萸提取物作为有效成分的用于 预防或治疗前列腺疾病的组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及包含日本野木瓜 (*Stauntonia hexaphylla*) 提取物及山茱萸 (*Cornus officinalis* Sieb. et Zucc) 提取物作为有效成分的用于预防或治疗前列腺疾病的组合物。

背景技术

[0002] 前列腺为由腺组织和纤维肌组织构成的附属生殖腺,起到生成、分泌精液的作用。在前列腺中生成的前列腺液为在精巢中生成并移动来的精子提供营养,并通过保持液体状态以使射精后的精液不凝固,从而帮助精子运动活跃。代表性的前列腺疾病有前列腺增生症、前列腺癌及前列腺炎。

[0003] 前列腺增生症 (Benign prostatic hyperplasia, BPH) 为常见于成年男性的疾病之一,据报道,50岁以上的男性罹患率为50%,八十岁以上的男性罹患率为80%以上,在男性尿路障碍中出现的频率最高。韩国的前列腺增生症患者的人数从2006年的45万9千人增长到2011年的84万2千人,呈现83.5%的增长率,近来,该疾病的发病率急速增加。

[0004] 通常,成人的前列腺大小为20g左右,若前列腺肥大到异常大小并达到40~400g,则由于压迫附近尿路,因此会出现一日8次以上排尿的尿频、夜间尿频、感觉到强烈且突然的尿意而无法抑制排尿的尿紧迫等膀胱储尿症状、排尿时需酝酿尿意才能排尿的尿等待或者排尿过程中断的排尿间断、排尿时需用力等膀胱排出障碍等症状。若无尿路闭塞或其他合并症,前列腺增生症无需外科治疗,但到80岁的患者中仍有50%左右需要治疗。并且,前列腺增生症的患者中有一部分与前列腺癌有关,其本身虽不是致命的疾病,但从降低生活品质的角度来看,这在步入超老龄化社会的当前社会中,正成为重要医疗问题。

[0005] 起初,前列腺增生症的治疗方法几乎都进行手术,但从上世纪八十年代后半期开始迅速变为给药的方法。然而,过去用于前列腺增生症治疗的药物都表现出较多的副作用,其功效受限,因此需要开发无副作用、不会引发耐药性、治疗效果优异的新型治疗剂。

[0006] 在西方,前列腺癌为男性癌症中最为常见的癌症,呈现出非常高的发病频率,在韩国,该发病率也在迅速上升。前列腺癌的治疗根据疾病的发病阶段而不同,局部癌症的情况下以根治为目的进行治疗,但在转移性癌的情况下,需要进行全身治疗。局部性前列腺癌可以考虑患者的年龄、健康状态、性功能状态、肿瘤的变化期及分化度、患者的偏爱度等来选择环境疗法、根治性前列腺切除术、放射性疗法。转移性前列腺癌可以施行激素治疗、抗癌疗法。

[0007] 前列腺炎为前列腺产生炎症的疾病,是约50%的成年男性在一生中要经历一次该症状的很常见的疾病。泌尿系统感染时细菌通过尿路直接感染的情况非常常见,此外,也会因前列腺液的排泄障碍、尿液向前列腺内的逆流、痔疮或结肠炎之类的炎症的感染等引起。

[0008] 上述前列腺癌、前列腺增生症、前列腺炎之类的前列腺疾病与作为男性激素的雄性激素有关,因此可以通过抑制雄性激素受体表达的抗雄性激素药物来获得疾病的治疗和

预防效果或者症状的缓解效果。并且,抑制前列腺特异抗原的表达的前列腺特异抗原抑制剂也对受到前列腺特异抗原的影响的上述前列腺疾病的预防及治疗/症状改善有效果。同时,抑制男性激素的5- α 还原酶抑制剂也用于因男性激素而引发的男性疾病,例如前列腺增生症、脱发等的治疗。更具体地,将作为男性激素的睾丸素(testosterone)转换为双氢睾酮(Dihydrotestosterone,DHT)的5- α 还原酶作为微粒体(microsome)的还原型辅酶II(NADPH)依赖性3-氧代5 α -类固醇脱氢酶(3-oxo-5 α -steroid-dehydrogenase),还原睾丸素之类的双重结合类固醇。5- α 还原酶具有1型、2型以及3型等亚型,1型主要存在于皮肤和肝组织等若干器官中,2型主要存在于肝和包括前列腺在内的泌尿生殖器中。在前列腺组织内,90%以上的睾丸素通过5- α 还原酶转化为双氢睾酮,双氢睾酮以睾丸素的大约10倍以上的活性度促进前列腺的生长。因此,如果能够有效抑制5- α 还原酶,则可以减少生理活性强的双氢睾酮的合成,最终可以改善甚至治疗前列腺增生症。并且,与前列腺增生症相同,若通过5- α 还原酶过量合成双氢睾酮,则双氢睾酮会与毛囊周围的雄性激素受体结合,逐渐使毛囊萎缩及退化,从而出现脱发现象。因此可以通过有效抑制5- α 还原酶来改善甚至治疗脱发。

[0009] 另一方面,日本野木瓜可见于韩国的全南、京南、忠南等南部地区的溪谷或树丛中,其为木通科的常绿藤植物,学名为Stauntonia Hexaphylla。茎、叶、根用作药材,已知对抗炎症、解热、阵痛效果显著。并且还可以用作在心脏衰弱或不完整时使功能恢复正常的强心剂,或者用作排出体内多余水分的利尿剂。另外,已知还对抑制皮下脂肪堆积、关节疾病、子宫肌瘤或面部神经痛等有效。

[0010] 山茱萸(Corni Fructus)为源自山茱萸科(Cornus officinalis Siebold et Zuccarini;Cornaceae)的熟透的去除种子的果肉。呈不规则的块状或袋状,长约10~15mm,宽约1cm。外面呈暗红色~暗紫色,表面有润泽粗糙的褶皱。果肉有去除种子的痕迹,上部有花萼的痕迹,下部有果柄的痕迹。其肉质柔软、略有气味,味酸略甜。已知山茱萸具有利尿、降压作用、滋养作用、抗过敏作用、抗组胺作用、抗乙酰胆碱作用、抗钡作用,还在抗微生物(抗真菌)作用等方面具有效果。

[0011] 因此,本发明人为了开发确保安全性且无副作用的源自天然物的前列腺疾病治疗剂而努力的结果,确认日本野木瓜及山茱萸复合提取物无细胞毒性、对雄性激素受体、前列腺特异抗原及前列腺特异酶的表达的抑制效果优秀,查明其可以用作用于预防或治疗前列腺疾病的组合物的有效成分,从而完成本发明。

发明内容

[0012] 发明要解决的技术问题

[0013] 本发明的目的在于提供一种用于预防或治疗前列腺疾病的药学组合物,其包含日本野木瓜提取物及山茱萸提取物作为有效成分。

[0014] 本发明的再一目的在于提供一种前列腺疾病的预防或治疗方法,其包括向个体给药药学上有效量的日本野木瓜提取物及山茱萸提取物的步骤。

[0015] 本发明的另一目的在于提供一种将日本野木瓜提取物及山茱萸提取物用作用于预防或治疗前列腺疾病的组合物的用途。

[0016] 解决问题的技术手段

[0017] 为了实现上述目的,本发明提供一种用于预防或治疗前列腺疾病的药学组合物,其包含日本野木瓜提取物及山茱萸提取物作为有效成分。

[0018] 并且,本发明提供一种用于预防或改善前列腺疾病的保健食品,其包含日本野木瓜提取物及山茱萸提取物作为有效成分。

[0019] 并且,本发明提供一种用于预防或改善前列腺疾病的食品组合物,其包含日本野木瓜提取物及山茱萸提取物作为有效成分。

[0020] 并且,本发明提供一种前列腺疾病的治疗方法,其包括向个体给药药学上有效量的日本野木瓜提取物及山茱萸提取物的步骤。

[0021] 并且,本发明提供一种前列腺疾病的预防或改善方法,其包括向个体给药药学上有效量的日本野木瓜提取物及山茱萸提取物的步骤。

[0022] 并且,本发明提供一种将日本野木瓜提取物及山茱萸提取物用作用于预防或治疗前列腺疾病的药学组合物的用途。

[0023] 并且,本发明提供一种将日本野木瓜提取物及山茱萸提取物用作用于预防或改善前列腺疾病的保健食品的用途。

[0024] 同时,本发明提供一种将日本野木瓜提取物及山茱萸提取物用作用于预防或改善前列腺疾病的食品组合物的用途。

[0025] 发明的效果

[0026] 本发明的日本野木瓜及山茱萸复合提取物无细胞毒性,对雄性激素受体、前列腺特异抗原及前列腺特异酶的表达的抑制效果优秀,可以用作用于预防或治疗前列腺疾病的组合物的有效成分。

附图说明

[0027] 图1为分别使用0 μ g/ml、10 μ g/ml、25 μ g/ml、50 μ g/ml浓度的在本发明实施例中制备的日本野木瓜提取物、山茱萸提取物或日本野木瓜及山茱萸复合提取物来处理人前列腺癌(LNCaP)细胞后确认细胞毒性的图。

[0028] 图2为一同使用1 μ M的睾丸素与本发明实施例中制备的25 μ g/ml、50 μ g/ml浓度的日本野木瓜提取物、50 μ g/ml浓度的山茱萸提取物或者25 μ g/ml浓度的日本野木瓜及山茱萸复合提取物来处理人前列腺癌细胞后,确认雄性激素受体(AR)、前列腺特异抗原(PSA)及5- α 还原酶(5 α -reductase)2蛋白质表达变化的图。

具体实施方式

[0029] 以下,更为详细地说明本发明。

[0030] 本发明提供一种包含日本野木瓜提取物及山茱萸提取物作为有效成分的用于预防或治疗前列腺疾病的药学组合物。

[0031] 并且,本发明提供一种将日本野木瓜提取物及山茱萸提取物用作用于预防或治疗前列腺疾病的药学组合物的用途。

[0032] 优选地,作为本发明的有效成分的日本野木瓜提取物及山茱萸提取物分别通过包括如下步骤的方法制备,但不限于此:

[0033] 步骤1),分别向日本野木瓜及山茱萸添加提取溶剂进行提取;

[0034] 步骤2), 过滤步骤1) 的提取物;

[0035] 步骤3), 减压浓缩步骤2) 的过滤物;

[0036] 以及步骤4), 干燥步骤3) 的浓缩物。

[0037] 在本发明的制备方法中, 步骤1) 的日本野木瓜或山茱萸, 无论是栽培的还是市场销售的, 都可以不受限制地使用。并且, 上述日本野木瓜可以使用日本野木瓜的花、枝、茎、叶、果实、地上部分、根茎、根或它们的组合, 更具体地, 可以使用日本野木瓜叶。

[0038] 在本发明的制备方法中, 优选地, 上述步骤1) 的提取溶剂可以使用水、醇或它们的混合物。优选地, 上述醇使用 C_1 至 C_2 的低级醇, 优选地, 低级醇使用乙醇或甲醇。优选地, 提取方法使用振荡提取、索氏 (Soxhelt) 提取或回流提取, 但不限于此。优选地, 添加相对于干燥的日本野木瓜或山茱萸分量的1倍至20倍的提取溶剂来提取, 更优选地, 添加3倍至17倍的提取溶剂来提取, 进一步优选地, 添加5倍至15倍的提取溶剂来提取。优选地, 提取温度为10至100, 但不限于此。并且, 优选地, 提取时间为1小时至72小时, 但不限于此。同时, 优选地, 提取次数为1次至5次, 更优选为3次至4次重复提取, 进一步优选为3次, 但不限于此。

[0039] 在本发明的制备方法中, 优选地, 步骤3) 的减压浓缩使用真空减压浓缩仪或真空旋转蒸发仪, 但不限于此。并且, 优选地, 干燥为减压干燥、真空干燥、沸腾干燥、喷雾干燥或冻结干燥, 但不限于此。

[0040] 在本发明的制备方法中, 日本野木瓜提取物及山茱萸提取物可以在分别制备各自的提取物后将它们混合, 也可以在将日本野木瓜及山茱萸混合后获取它们的提取物来制备。

[0041] 上述组合物包含日本野木瓜提取物与山茱萸提取物的重量比可以为5:5至9.5:0.5, 具体地, 可以为6:4至9.5:0.5, 更具体地, 可以为7:3至9.5:0.5, 进一步具体地, 可以为8:2至9.5:0.5, 进一步具体地, 可以为8.5:2.5至9.5:0.5。

[0042] 上述前列腺疾病可以为例如前列腺癌、前列腺增生症或前列腺炎。

[0043] 在本发明的具体实施例中, 本发明人在制备日本野木瓜叶的70%酒精提取物及山茱萸的70%酒精提取物后, 以多种混合比混合上述提取物来制备日本野木瓜及山茱萸复合提取物。

[0044] 并且, 本发明人在前列腺癌细胞中确认上述日本野木瓜及山茱萸复合提取物的细胞毒性的结果, 确认上述复合提取物在多种浓度下均没有细胞毒性 (参照图1)。

[0045] 并且, 本发明人在将睾丸素和上述日本野木瓜及山茱萸复合提取物一同处理的前列腺癌细胞中确认雄性激素受体 (AR)、前列腺特异抗原 (PSA) 及前列腺特异酶 (5- α 还原酶2) 的蛋白质表达的结果, 确认上述复合提取物对雄性激素受体、前列腺特异抗原及5- α 还原酶2的蛋白质的表达的抑制效果优秀 (参照图2)。

[0046] 因此, 本发明人确认本发明的日本野木瓜及山茱萸复合提取物无细胞毒性, 对雄性激素受体、前列腺特异抗原及前列腺特异酶的表达的抑制效果优秀, 因此本发明的日本野木瓜及山茱萸复合提取物可以有效地作用于预防或治疗前列腺疾病的药学组合物, 或者用于预防或改善因睾丸素而引发的男性疾病, 例如脱发的药学组合物的有效成分。

[0047] 本发明的组合物可以口服给药或非口服给药 (例如涂敷或静脉内、皮下、腹腔内注射)。用于非口服给药的制剂可以分别根据通常的方法配制为散剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、无菌水溶液、液剂、非水性溶剂、悬浮剂、乳剂、糖浆、栓剂、气雾剂等的外用剂及无菌注射剂

的形式使用,优选地,可以制备为霜剂、凝胶、贴剂、喷雾剂、软膏剂、硬膏剂、乳液剂、搽剂、糊剂或凝胶膏剂的皮肤外用药学组合物来使用,但不限于此。根据临床处方,局部给药的组合物可以为无水型或水性。非水性溶剂、悬浮剂可以使用丙二醇(propylene glycol)、聚乙二醇、橄榄油之类的植物油、油酸乙酯之类的能够注射的酯等。栓剂的基质可以使用半合成脂肪酸酯(witepsol)、聚乙二醇、吐温(tween) 61、可可脂、羟基香茅醛、甘油明胶等。用于口服给药的固体制剂包括散剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、软胶囊剂、丸等。用于口服的液体制剂有悬浮剂、内用液剂、油剂、糖浆剂、气雾剂等,除广泛用作简单的稀释剂的水、液体石蜡外,还可以包含赋形剂,例如湿润剂、甜味剂、芳香剂、保存剂等。

[0048] 为了给药,上述组合物可以在本发明的有效成分以外还包含药剂学上可接受的一种以上的载体来制备。药剂学上可接受的载体可以使用生理盐水、灭菌水、林格氏液、缓冲生理盐水、葡萄糖溶液、麦芽糖糊精溶液、丙三醇、乙醇及混合这些成分中的一种以上来使用,还可以根据需要添加抗氧化剂、缓冲液、抑菌剂等其他普通的添加剂。并且,还可以附加性地添加稀释剂、分散剂、表面活性剂、结合剂及润滑剂来配制为水溶液、悬浮液、乳浊液等之类的注射用剂型。

[0049] 优选地,相对于上述组合物,本发明的药剂学上可接受的添加剂的含量可以为0.1重量份至90重量份。

[0050] 本发明组合物的优选给药量根据活性成分在体内的吸收度、患者的年龄、性别及肥胖程度而不同,可以由本发明所属领域的普通技术人员适当地选择。但为了优选的效果,在口服给药剂型的情况下,通常能够向成人每日以0.0001mg/kg至500mg/kg的量给药,优选地,以0.001mg/kg至300mg/kg的量给药,更优选地,以0.01mg/kg至200mg/kg的量给药为佳。可以每日给药一次,也可以分为数次给药。上述给药量不以任何方式限定本发明的范围。

[0051] 并且,本发明提供一种用于预防或改善前列腺疾病的保健食品,其包含日本野木瓜提取物及山茱萸提取物作为有效成分。

[0052] 并且,本发明提供一种用于预防或改善前列腺疾病的食品组合物,其包含日本野木瓜提取物及山茱萸提取物作为有效成分。

[0053] 并且,本发明提供一种将日本野木瓜提取物及山茱萸提取物用作用于预防或改善前列腺疾病的保健食品的用途。

[0054] 并且,本发明提供一种将日本野木瓜提取物及山茱萸提取物用作用于预防或改善前列腺疾病的食品组合物的用途。

[0055] 上述日本野木瓜提取物及山茱萸提取物、它们的混合比例、前列腺疾病与上述有关用于预防或治疗前列腺疾病的药学组合物的说明相同,因而具体说明引用上述内容,以下只说明保健食品或食品组合物特有的结构。

[0056] 另一方面,由于确认了本发明的日本野木瓜及山茱萸复合提取物无细胞毒性,对雄性激素受体、前列腺特异抗原及前列腺特异酶的表达的抑制效果优秀,因此本发明的复合提取物可以有效地用作用于预防或改善前列腺疾病的保健食品或食品组合物的有效成分。并且,本发明的复合提取物可以有效地用作用于预防或改善因睾丸素而引发的男性疾病,例如脱发的保健食品或食品组合物的有效成分。

[0057] 本发明的两种提取物可以与食品学上可接受的载体混合而作为保健食品或食品组合物来提供。

[0058] 本发明的保健食品包括片剂、胶囊剂、丸剂或液剂等形式。

[0059] 在将本发明的两种提取物用作食品或饮料的添加物的情况下,可以直接添加上述两种提取物,或者与其他食品或食品成分一同使用,可以根据普通的方法适当地使用。上述两种提取物的混合量可以根据其使用目的(预防、健康或治疗性处置)来适当地确定。在以健康及卫生为目的或者以健康调节为目的而长期摄取的情况下,由于上述两种提取物在安全性方面没有任何问题,因此可以长期服用。上述食品的种类没有特别的限制。

[0060] 可以添加上述物质的食品的例有肉类、香肠、面包、巧克力类、糖类、小食品、饼干类、披萨、拉面、其他面类、口香糖类、包括冰淇淋类在内的奶制品、各种汤、饮料、茶、饮剂、酒精饮料及维生素复合剂等。当配制为饮料时,虽然不限定除上述两种提取物之外添加的液体成分,但可以如普通饮料一样添加多种香味剂或天然碳水化合物等作为追加成分。上述天然碳水化合物的例有单糖(例如葡萄糖、果糖等)、二糖(例如麦芽糖、蔗糖等)、多糖(例如糊精、环糊精等之类的普通的糖)以及木糖醇、山梨糖醇、赤藓糖醇等糖醇。上述天然碳水化合物的比例为每100ml本发明的组合物包含1g至20g,优选地,包含5g至12g。除上述外,还可以使用天然香味剂(索马甜、甜叶菊提取物(例如瑞鲍迪甙A、甘草酸等))及合成香味剂(例如糖精、阿巴斯甜等)。

[0061] 并且,本发明的食品组合物可以包含多种营养剂、维生素、无机质(电解质)、合成风味剂及天然风味剂等风味剂、着色剂及增进剂(奶酪、巧克力等)、果胶酸及其盐、有机酸、保护性胶体增稠剂、pH调节剂、稳定剂、防腐剂、甘油、酒精、用于碳酸饮料的碳酸化剂等。并且,本发明的食品组合物可以包含用于制备水果及蔬菜饮料的果肉。这些成分可以单独或组合来使用,这些添加剂的比例通常在相对于组合物总重量的0.001重量份至50重量份的范围内选择。

[0062] 并且,本发明提供一种前列腺疾病的预防或改善方法,其包括向个体给药药学上有效量的日本野木瓜提取物及山茱萸提取物的步骤。

[0063] 同时,本发明提供一种前列腺疾病的治疗方法,其包括向个体给药药学上有效量的日本野木瓜提取物及山茱萸提取物的步骤。

[0064] 上述日本野木瓜提取物及山茱萸提取物、它们的混合比例、前列腺疾病与上述有关用于预防或治疗前列腺疾病的药学组合物的说明相同,具体说明引用上述内容。

[0065] 另一方面,确认本发明的日本野木瓜及山茱萸复合提取物无细胞毒性,对雄性激素受体、前列腺特异抗原及前列腺特异酶的表达的抑制效果优秀,因此本发明的复合提取物可以有效地用于前列腺疾病的预防、改善或治疗。并且,本发明的复合提取物可以有效地用于因睾丸素而引发的男性疾病,例如脱发的预防或改善。

[0066] 以下,通过实施例、实验例及制备例详细说明本发明。

[0067] 但是,下述实施例、实验例及制备例仅例示本发明,而本发明的内容不受下述实施例、实验例及制备例的限定。

[0068] 实施例1.日本野木瓜提取物的制备

[0069] 向20g干燥的日本野木瓜叶放入300ml的70%的酒精,通过超声波进行12小时的低温提取。使用滤纸过滤获得的提取物后,使用300ml的70%的酒精对过滤的残渣进行12小时的低温提取并将过滤的过程再重复两次。提取结束后,合并滤液并通过减压浓缩及冻结干燥的过程获得日本野木瓜提取物。

[0070] 实施例2.山茱萸提取物的制备

[0071] 向20g干燥的山茱萸放入300ml的70%的酒精,通过超声波进行12小时的低温提取。使用滤纸过滤获得的提取物后,使用300ml的70%的酒精对过滤的残渣进行12小时的低温提取并将过滤的过程再重复两次。提取结束后,合并滤液并通过减压浓缩及冻结干燥的过程获得山茱萸提取物。

[0072] 实施例3.日本野木瓜及山茱萸复合提取物的制备

[0073] 以下述表1的混合比例混合上述实施例1中获得的日本野木瓜提取物及上述实施例2中获得的山茱萸提取物,来制备日本野木瓜及山茱萸复合提取物。

[0074] 表1

实施例	提取物混合比例	
	日本野木瓜：山茱萸	
3-1	5：5	
3-2	6：4	
3-3	7：3	
3-4	8：2	
3-5	9：1	

[0076] 实验例1.日本野木瓜及山茱萸复合提取物的细胞毒性确认

[0077] 为了观察日本野木瓜及山茱萸复合提取物的细胞毒性,使用日本野木瓜及山茱萸复合提取物处理前列腺癌细胞后确认细胞存活率。

[0078] 具体地,将作为男性激素依赖性人前列腺癌细胞株的LNCaP细胞(ATCC公司,美国)在包含10%的牛胎血清(FBS, fetal bovine serum)的RPMI-1640培养基(Gibco公司)中在37℃且5%的CO₂的条件下进行培养。将上述培养细胞在96孔板中以1×10⁴细胞(cells)/孔(well)的浓度进行分株后,在与上述条件相同的条件下培养18小时。之后,分别使用0μg/ml、10μg/ml、25μg/ml、50μg/ml浓度的上述实施例1中制备的日本野木瓜提取物、上述实施例2中制备的山茱萸提取物或者上述实施例3中制备的日本野木瓜及山茱萸复合提取物进行处理后,再培养72小时,之后,按照制造商的步骤添加细胞存活率测定试剂盒(cell viability assay kit)(EX-cytox型,DaeiLab Service公司,韩国)溶液,利用酶标仪(ELISA reader)在450nm下测定吸光度并图表化。

[0079] 结果,如图1所示,确认了日本野木瓜及山茱萸复合提取物没有细胞毒性。

[0080] 实验例1.日本野木瓜及山茱萸复合提取物的前列腺特异抗原(PSA)、雄性激素受体(AR)及5-α还原酶2(5α-reductase 2)蛋白质的表达抑制效果确认

[0081] 为了观察日本野木瓜及山茱萸复合提取物是否对前列腺疾病的治疗有效,使用睾丸素和日本野木瓜及山茱萸复合提取物处理前列腺癌细胞后,确认雄性激素受体、前列腺特异抗原及5-α还原酶2的蛋白质表达。

[0082] 具体地,将LNCaP细胞(ATCC公司,美国)在6孔板以5×10⁴细胞/孔的浓度进行分株后,在37℃的温度下培养18小时。之后,使用1μl的睾丸素处理培养细胞,同时使用25μg/ml

或50 μ g/ml浓度的上述实施例1中制备的日本野木瓜提取物、50 μ g/ml浓度的上述实施例2中制备的山茱萸提取物或者50 μ g/ml浓度的上述实施例3中制备的日本野木瓜及山茱萸复合提取物进行处理后,再培养72小时后回收。不使用提取物处理,而只用1 μ M的睾丸素进行处理来用作阳性对照组(BPH),使用10 μ M的作为前列腺增生症治疗剂的非那雄胺(Finasteride)替代提取物,与1 μ M的睾丸素一起进行处理来用作对照组(Fina(非那雄胺))。并且,使用100 μ g/ml的作为前列腺增生症治疗剂的沙巴棕(Saw Palmetto)替代提取物,与1 μ M的睾丸素一起进行处理来用作对照组(沙巴棕)。将无处理组作为阴性对照组(Control)。

[0083] 使用RIPA裂解缓冲液(RIPA buffer)(50mM的三羟甲基氨基甲烷盐酸盐(Tris-HCl),pH 8.0,150mM的氯化钠(sodium chloride)、1%的乙基苯基聚乙二醇(NP-40)、0.5%的脱氧胆酸钠(sodium deoxycholate)、0.1%的十二烷基硫酸钠(sodium dodecyl sulfate)、蛋白酶抑制剂(protease inhibitor)的混合物(cocktail))处理培养后回收的细胞,以12000rpm的转速进行20分钟的离心分离来分离蛋白质。使用二喹啉甲酸(BCA, Bicinchoninic acid)法进行定量。

[0084] 对定量的蛋白质中的10g使用十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺(SDS-PEGE)凝胶进行处理来实施电泳后,将蛋白质移到聚偏二氟乙烯(PVDF)膜中。之后,将聚偏二氟乙烯膜在5%的脱脂牛奶(skimmilk)中反应约1小时后去除表面的非特异性结合蛋白质后,使用作为一次抗体的抗雄性激素受体(AR)抗体、抗前列腺特异抗原(PSA)抗体、抗5- α 还原酶2(5 α -reductase 2)抗体以及抗 β -肌动蛋白(β -actin)抗体,在4 $^{\circ}$ C的温度下反应一天。之后,使用二次抗体在常温下处理1小时后,使用ECL试剂盒(Amersham公司,英国)确认雄性激素受体、前列腺特异抗原及抗以及5- α 还原酶2的蛋白质表达并图表化。

[0085] 结果,如图2所示,相比于单独使用25 μ g/ml或50 μ g/ml的日本野木瓜提取物或者山茱萸提取物进行处理的细胞组,在使用25 μ g/ml的日本野木瓜及山茱萸复合提取物进行处理的细胞组中确认对雄性激素受体及前列腺特异抗原的蛋白质表达抑制效果明显优秀。并且,确认在使用以9:1的混合比例混合日本野木瓜提取物及山茱萸提取物的日本野木瓜及山茱萸复合提取物进行处理的细胞组中对雄性激素受体及前列腺特异抗原的蛋白质表达抑制效果更加优秀。同时,还确认在使用日本野木瓜及山茱萸复合提取物进行处理的细胞组中对5- α 还原酶2的蛋白质表达抑制效果优秀。

[0086] 以下,例示用于本发明的组合物的制备例。

[0087] 制备例1. 药制剂的制备

[0088] 1-1. 散剂的制备

[0089] 混合10mg的本发明的复合提取物、1g的乳糖,填充进气密布来制备散剂。

[0090] 1-2. 片剂的制备

[0091] 混合0.1mg的本发明的复合提取物、100mg的玉米淀粉、100mg的乳糖、2mg的硬脂酸镁后,根据普通片剂的制备方法压片来制备片剂。

[0092] 1-3. 胶囊剂的制备

[0093] 混合0.1mg的本发明的复合提取物、100mg的玉米淀粉、100mg的乳糖、2mg的硬脂酸镁后,根据普通胶囊剂的制备方法填充进明胶胶囊来制备胶囊剂。

[0094] 1-4. 丸的制备

[0095] 混合1mg的本发明的复合提取物、1.5g的乳糖、1g的甘油、0.5g的木糖醇后,根据普通的方法以每个丸为4g的方式制备。

[0096] 1-5.颗粒的制备

[0097] 混合0.15mg的本发明的复合提取物、50mg的大豆提取物、200mg的葡萄糖、600mg的淀粉后,添加100mg30%的乙醇,在60℃的温度下干燥形成颗粒后填充进气密布里。

[0098] 制备例2.保健食品的制备

[0099] 通过如下方法制备包含本发明的复合提取物作为有效成分的食品。

[0100] 2-1.面食品的制备

[0101] 将0.5重量份至5.0重量份的本发明的复合提取物加入面粉中,利用该混合物制备面包、蛋糕、饼干、薄脆饼干及面食类。

[0102] 2-2.汤及肉汁 (gravies) 的制备

[0103] 将0.1重量份至5.0重量份的本发明的复合提取物加入汤及肉汁中来制备用于增进健康的肉加工制品、面食类的汤及肉汁。

[0104] 2-3.碎牛肉 (ground beef) 的制备

[0105] 将10重量份的本发明的复合提取物加入碎牛肉中来制备用于增进健康的碎牛肉。

[0106] 2-4.乳制品 (dairy products) 的制备

[0107] 将5重量份至10重量份的本发明的复合提取物加入牛奶中,利用上述牛奶制备黄油及冰淇淋之类的各种乳制品。

[0108] 2-5.禅食的制备

[0109] 对使用公知的方法将糙米、大麦、糯米、薏米 α 化并干燥后的制品进行烘焙后,使用粉碎机制备为粒度为60目 (mesh) 的粉末。

[0110] 对使用公知的方法蒸黑豆、黑芝麻、荳胡麻并干燥后的制品进行烘焙后,使用粉碎机制备为粒度为60目的粉末。

[0111] 在真空浓缩器中减压浓缩本发明的复合提取物,使用喷雾、热风干燥器干燥而获得干燥物,使用粉碎机将上述干燥物粉碎为粒度为60目来获得干燥粉末。

[0112] 将上述制备的谷物类、籽实类及本发明的复合提取物以如下比例配合来制备:谷物类 (30重量份的糙米、15重量份的薏米、20重量份的大麦)、籽实类 (7重量份荳胡麻、8重量份的黑豆、7重量份的黑芝麻)、本发明的复合提取物 (3重量份)、灵芝 (0.5重量份)、地黄 (0.5重量份)。

[0113] 制备例3.保健饮料的制备

[0114] 3-1.保健饮料的制备

[0115] 将液态果糖 (0.5%)、低聚糖 (2%)、蔗糖 (2%)、食盐 (0.5%)、水 (75%) 之类的副材料与0.5g的本发明的复合提取物匀质地配合并进行瞬间灭菌后,使用玻璃瓶、聚对苯二甲酸乙二醇酯 (PET) 瓶等小包装容器进行包装来制备。

[0116] 3-2蔬菜汁的制备

[0117] 将0.5g的本发明的复合提取物加入1000ml的西红柿汁或胡萝卜汁来制备蔬菜汁。

[0118] 3-3.水果汁的制备

[0119] 将0.1g的本发明的复合提取物加入1000ml的苹果汁或葡萄汁来制备水果汁。

[0120] 产业上的可利用性

[0121] 本发明涉及包含日本野木瓜提取物及山茱萸提取物作为有效成分的用于预防或治疗前列腺疾病的组合物,具体地,日本野木瓜及山茱萸复合提取物无细胞毒性,对雄性激素受体、前列腺特异抗原及前列腺特异酶的表达的抑制效果优秀,因而可以有效地作用于预防或治疗前列腺疾病的组合物的有效成分。

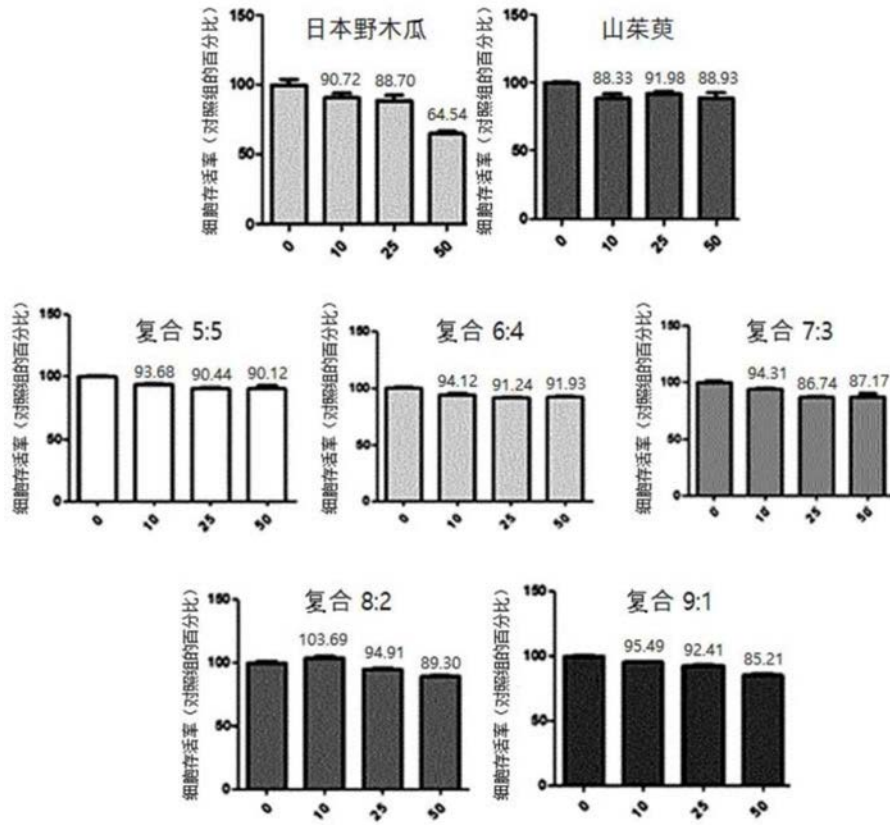


图1

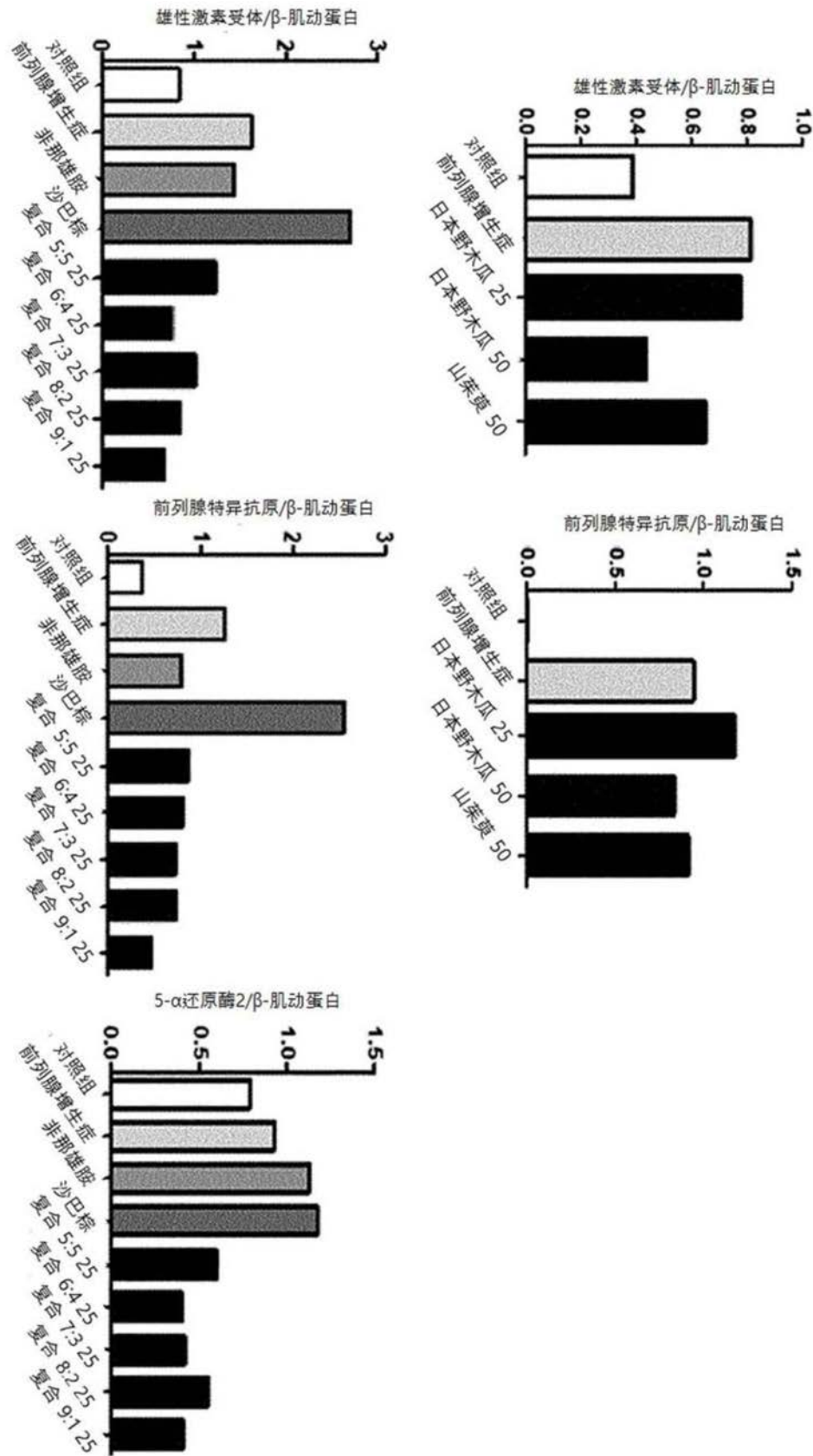


图2