(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 1964729 B
(45)授权公告日 2010.05.05

(21)申请号 200480043285.1

(22)申请日 2004.06.21

(30)优先权数据
10-2004-0041631 2004.06.08 KR

(85)PCT申请进入国家阶段日
2006.12.08

(86)PCT申请的申请数据
PCT/KR2004/001482 2004.06.21

(87)PCT申请的公布数据
WO2005/120530 EN 2005.12.22

(73)专利权人 安国药品株式会社
地址 韩国首尔

(72)发明人 渔津 朴明焕

(74)专利代理机构 隆天国际知识产权代理有限公司 72003
代理人 吴小瑛

(51)Int.Cl.
*A61K 36/73*(2006.01)
*A61K 36/42*(2006.01)
*A61K 31/352*(2006.01)
*A61P 7/12*(2006.01)

(56)对比文件
田春元，周秀佳．天目山自然保护区悬钩子属药用植物资源研究．广西植物 24 4.2004,24(4),297-301.
袁建平等．大豆异黄酮生理活性的研究进展．中国食品学报 3 3.2003,3(3),81-84.
诸辛白．生南瓜子妙治前列腺疾病．开卷有益．求医问药 8.1997,(8),13.

审查员 凌宇静

权利要求书 1 页 说明书 6 页

(54)发明名称

用于预防和治疗尿失禁的组合物

(57)摘要

本发明涉及一种组合物，其包括南瓜籽油或南瓜籽提取物、插田泡提取物以及大豆异黄酮。由于本发明组合物能够减少尿失禁的发病率和日间排尿次数，增加尿道关闭压力（控制尿道括约肌的能力），它可用于治疗或预防尿失禁。同时，由于该组合物的组分作为安全的物质已经广泛使用，并且本发明组合物不显示急性毒性，所以本发明组合物可用于预防和治疗尿失禁的药物和功能性保健食品中。

CN 1964729 B

1. 一种用于预防或治疗尿失禁的组合物，其有效成分为南瓜籽油或由瓜籽提取物、插田泡提取物以及大豆异黄酮；

其中所述南瓜籽油通过只是挤压或者边加热边挤压南瓜籽而获得，所述南瓜籽提取物通过使用含水醇提取南瓜籽并将其浓缩成浓缩液或者粉末形式而获得，所述插田泡提取物通过用水或含水乙醇在加热的同时提取而制备，或者通过浓缩成浓缩液或粉末形式而制备；

其中所述组合物包括南瓜籽油或南瓜籽提取物 100 重量份，插田泡提取物 20 ～ 80 重量份，以及大豆异黄酮 5 ～ 30 重量份。

2. 权利要求 1 的用于预防或治疗尿失禁的组合物，其中所述组合物制备成软胶囊剂、丸剂、颗粒剂、片剂或者液体药物的形式。

3. 权利要求 1 的用于预防或治疗尿失禁的组合物，其中所述组合物制备成混悬剂的形式。

4. 权利要求 1 的用于预防或治疗尿失禁的组合物，其中所述组合物包括添加剂。

5. 权利要求 1 的用于预防或治疗尿失禁的组合物，其中所述组合物包括至少一种选自下列的物质：乳化剂、润滑剂、粘合剂、增甜剂、芳香剂和维生素。

# 用于预防和治疗尿失禁的组合物

## 技术领域

[0001] 本发明涉及一种副作用最小、可用于药物和功能性保健食品的组合物，所述组合物可用于预防和治疗尿失禁。具体地说，本发明涉及一种组合物，该组合物包括最佳方式混合的南瓜籽油或南瓜籽提取物、插田泡 (Rubuscoreanus) 提取物以及大豆异黄酮。

## 背景技术

[0002] 尿失禁被定义为尿从尿道流出而不受人的意志控制这样一种症状。当膀胱内部压力大于尿道阻力时，便可发生尿失禁。

[0003] 据报道，尿失禁通常是由膀胱下垂、骨盆肌肉扩张以及尿道括约肌变弱导致的控制尿道的能力下降所致。

[0004] 该病较常发生于老年女性中，她们中有32％或者更多的人为该病患者。同时，有过生育经历的妇女中，每2人就有1人表现出该症状，这是由于妇女中尿失禁的发病会由于生育而增加。

[0005] 该疾病通常伴随有难闻的气味和皮肤异常，可影响患者的情绪和心理健康。结果，其社会活动受到限制，引起社会问题和经济损失。

[0006] 很多膀胱控制有问题的人没有意识到这是尿失禁的症状，或者由于害羞不愿就医。所以，基本上就医的比例小于患者总数的10％。

[0007] 有几种类型的尿失禁：

[0008] 压力性尿失禁，当身体运动突然对膀胱施加压力时发生；

[0009] 急迫性尿失禁，当由于膀胱肌肉的敏感性而使人无法在到达厕所之前忍住小便，以及当受到严重刺激而使膀胱泄漏尿液时发生。

[0010] 反射性尿失禁，发生于强直性脊椎炎截瘫 (ankylosing paraplegia) 患者；

[0011] 充溢性尿失禁，发生于弛缓性截瘫患者；

[0012] 心理性尿失禁，发生于痴呆患者。

[0013] 现在的趋势是压力性尿失禁从51％提高到77％，急迫性尿失禁从10％稳定地提高到12％，而其他尿失禁从39％下降到11％ (J.Clin.Epidemiol.，48，339(1995))。

[0014] 治疗尿失禁的方法有药物疗法、骨盆肌肉强化以及手术治疗。手术治疗花费很高，而骨盆肌肉强化需要坚持长期训练。

[0015] 已将苯丙醇胺、α 肾上腺素用于压力性尿失禁的药物治疗，但是它们由于对心脏的副作用而被禁止使用。

[0016] 已将抗胆碱能药用于治疗急迫性尿失禁，以松弛膀胱肌肉的张力：特罗地林 (terodilin) 由于对心脏具有严重的副作用而被禁用 (Eur.J.Clin.Pharmacol.，42，577(1992))；溴化依米波宁 (emepronium bromide) 在随机双盲试验的临床数据中结果不佳；还剩下托特罗定 (tolterodin)、丙哌卡因 (propiperine)、黄酮哌酯 (flavoxate) 等等。

[0017] 然而，由于在药物疗法使用的多数药物都具有严重的副作用以及较低的有效性，因此急需开发没有副作用并且能够改善症状的新药。

[0018] 因此，本发明人研究开发没有副作用、具有足够的治疗尿失禁的医学性质的新型药物组合物，并且完成了本发明，证实了一种新型组合物显示出优良的尿失禁治疗效果，所述组合物包括南瓜籽油或南瓜籽提取物、插田泡提取物以及大豆异黄酮，这些成分都已经广泛使用并被证明是安全的。

## 发明内容

[0019] 技术问题

[0020] 本发明的目的是提供一种治疗尿失禁效果较好而毒性较小的新型组合物，以用于药物和功能性保健食品。

[0021] 技术方案

[0022] 本发明提供一种组合物，其包括南瓜籽油或南瓜籽提取物、插田泡提取物以及大豆异黄酮。更具体地说，本发明提供一种组合物，其包括南瓜籽油或南瓜籽提取物 100 重量份，插田泡提取物 20 ～ 80 重量份，以及大豆异黄酮 5 ～ 30 重量份。

[0023] 已知干燥的南瓜籽提取物可用于治疗前列腺肥大 (ForschKomplementarmed Klass Naturheikd 7,200(2000)) 以及女性排尿障碍 (Kmmission E.monograph No.11/1991.01.17)。

[0024] 南瓜籽含有葫芦素、木质体、植物甾醇（植物固醇）、生育酚、不饱和脂肪酸、锌和硒。据报道，植物甾醇（植物固醇）可抑制睾酮转化为双氢睾酮，从而减小前列腺的大小。

[0025] 大豆异黄酮被称为植物雌性激素。由于它在机体内与雌性激素的作用相同而无任何副作用，所以被广泛使用。已知它还可减轻更年期症状，减少癌症发生，并且显示出具有抗氧化作用和治疗骨质疏松症的作用。

[0026] 据报道，插田泡具有解热作用、强心作用和利尿作用，在东方医学中已用来治疗尿频、遗尿和勃起机能障碍（即阳萎）。

[0027] 用于制备本发明的组合物的南瓜籽油通过只是挤压或者边加热边挤压南瓜籽而获得。

[0028] 用于制备本发明的组合物的南瓜籽提取物通过使用含水醇提取南瓜籽并将其浓缩成浓缩液或者粉末形式而获得。

[0029] 插田泡提取物通过用水或含水乙醇在加热的同时提取而制备，或者通过浓缩成浓缩液或粉末形式而制备，其中浓缩比通常大于 3 ： 1。

[0030] 含有 10 到 50％异黄酮的大豆异黄酮在市场上购得。

[0031] 本发明的组合物可用于药物或功能性保健食品，可通过常规制剂方法以多种形式应用于上述目的。例如，本发明的组合物可包括添加剂、乳化剂、润滑剂、粘合剂、增甜剂、芳香剂、维生素等等，可制备成软胶囊剂、丸剂、混悬剂、颗粒剂、片剂或者液体药物的形式。

[0032] 本发明组合物的剂量通常为成人 2,500-7,500mg，优选每天给药 2 到 3 次。

[0033] 本发明实践上和目前优选的实施方案在下列实施例中说明。

[0034] 然而，应该理解，本领域技术人员在获知本公开内容后，可在本发明的精神和范围内进行修改和改进。

## 实施例

[0035] 实施例 1 :制备软胶囊剂 1

[0036] 取 6,820g 南瓜籽油、2,920g 粉末形式的插田泡提取物 (3 ： 1)、682g 大豆异黄酮 ( 含异黄酮 30％ )、288g recitin 和 290g 蜂蜡，一起混合均匀，使用明胶作为软胶囊基质，以 550mg 为剂量单位根据常规制备方法制备软胶囊剂。

[0037] 实施例 2 :制备软胶囊剂 2

[0038] 取 3,410g 南瓜籽提取物、1,460g 粉末形式的插田泡提取物 (3 ： 1)、341g 大豆异黄酮 ( 含异黄酮 30％ )、12g 盐酸维生素 $B_6$、0.2g 维生素 $B_{12}$、0.4g 叶酸盐、104.4g recitin 和 114g 蜂蜡，一起混合均匀，使用明胶作为软胶囊基质，以 550mg 为剂量单位根据常规制备方法制备软胶囊剂。

[0039] 实施例 3 :制备软胶囊剂 3

[0040] 取 5,500g 大豆油、3,410g 南瓜籽油、1,460g 粉末形式的插田泡提取物 (3 ： 1)、341g 大豆异黄酮 ( 含异黄酮 30％ )、288g recitin 和 290g 蜂蜡，一起混合均匀，使用明胶作为软胶囊基质，以 1,100mg 为剂量单位根据常规制备方法制备软胶囊剂。

[0041] 实施例 4 :制备软胶囊剂 4

[0042] 取 1,000g 南瓜籽油、200g 粉末形式的插田泡提取物 (3 ： 1)、50g 大豆异黄酮 ( 含异黄酮 10％ )、25g recitin 和 25g 蜂蜡，一起混合均匀，使用明胶作为软胶囊基质，以 350mg 为剂量单位根据常规制备方法制备软胶囊剂。

[0043] 实施例 5 :制备软胶囊剂 5

[0044] 取 1,000g 南瓜籽油、800g 粉末形式的插田泡提取物 (3 ： 1)、50g 大豆异黄酮 ( 含异黄酮 10％ )、25g recitin 和 25g 蜂蜡，一起混合均匀，使用明胶作为软胶囊基质，以 350mg 为剂量单位根据常规制备方法制备软胶囊剂。

[0045] 实施例 6 :制备软胶囊剂 6

[0046] 取 1,000g 南瓜籽油、200g 粉末形式的插田泡提取物 (3 ： 1)、300g 大豆异黄酮 ( 含异黄酮 10％ )、25g recitin 和 25g 蜂蜡，一起混合均匀，使用明胶作为软胶囊基质，以 350mg 为剂量单位根据常规制备方法制备软胶囊剂。

[0047] 实施例 7 :制备软胶囊剂 7

[0048] 取 1,000g 南瓜籽油、780g 粉末形式的插田泡提取物 (3 ： 1)、280g 大豆异黄酮 ( 含异黄酮 10％ )、25g recitin 和 25g 蜂蜡，一起混合均匀，使用明胶作为软胶囊基质，以 350mg 为剂量单位根据常规制备方法制备软胶囊剂。

[0049] 实施例 8 :制备丸剂

[0050] 取 200g 南瓜籽油、100g 粉末形式的插田泡提取物 (3 ： 1)、45g 大豆异黄酮 ( 含异黄酮 30％ )、600g 结晶纤维素和 200g 玉米淀粉，一起混合均匀，以 350mg 为剂量单位根据常规制备方法制备丸剂。

[0051] 实施例 9 :制备混悬剂

[0052] 取 100g 南瓜籽油、60g 粉末形式的插田泡提取物 (3 ： 1)、6g 大豆异黄酮 ( 含异黄酮 30％ )、10g 羧甲基纤维素钠和 5g tween-60，加入水中，使用超声处理器使混合物分散。然后，加水获得 1,000ml 混悬剂。

[0053] 实施例 10 :制备片剂

[0054] 取 100g 南瓜籽油、75g 粉末形式的插田泡提取物 (3 ： 1)、15g 大豆异黄酮 ( 含异黄酮 45％ )、1,000g 结晶纤维素和 10g 硬脂酸镁，一起混合均匀，以 500mg 为剂量单位根据常规制备方法制备片剂。

[0055] 对比实施例 1

[0056] 取 3,410g 南瓜籽油、341g 大豆异黄酮 ( 含异黄酮 30％ )、1,460g 糊精、145g 蜂蜡和 144g recitin，一起混合均匀，以 550mg 为剂量单位根据常规制备方法制备软胶囊剂。

[0057] 对比实施例 2

[0058] 取 3,410g 大豆油、1,460g 粉末形式的插田泡提取物 (3 ： 1)、341g 糊精、145g 蜂蜡和 144g recitin，一起混合均匀，以 550mg 为剂量单位根据常规制备方法制备软胶囊剂。

[0059] 对比实施例 3

[0060] 取 3,410g 大豆油、1,460g 糊精、341g 大豆异黄酮 ( 含异黄酮 30％ )、145g 蜂蜡和 144g recitin，一起混合均匀，以 550mg 为剂量单位根据常规制备方法制备软胶囊剂。

[0061] 参照实施例 1 :制备南瓜籽提取物

[0062] 取 3kg 南瓜籽，研磨，在加热的过程中使用 30L 70％乙醇提取两次约 3 小时，将提取物冷却并过滤。在减压条件下使滤液浓缩，获得 280g 提取物。

[0063] 实验实施例 1 :本发明的组合物对尿失禁和尿频的发病率的影响。

[0064] 将每周发作 7 ～ 9 次尿失禁 ( 三级 ) 和日间排尿 (diurina)10 ～ 12 次的 50 名 (52 ～ 70 岁 ) 的女性随机分成 5 组，各组给予实施例 1 和实施例 3，以及对比实施例 1、2 和 3 中制备的软胶囊剂，每天两次 ( 早晚 )，每次 3 粒，持续 6 周，测量尿失禁的发病率和日间排尿次数，并与给药前相比较。

[0065] 如表 1 所示，如果将“改善”“良好”和“极好”视为有效，那么插田泡提取物 ( 对比实施例 2) 和大豆异黄酮 ( 对比实施例 3) 对尿失禁发病率的影响可以忽略，但是南瓜籽油和异黄酮 ( 对比实施例 1) 显示有效率在 40％。而且，通过混合所述 3 种组分制备的实施例 1 和实施例 3 的本发明组合物所显示的有效率为 90％，并且提高的程度很显著。

[0066] 表 1

[0067] 本发明组合物对尿失禁发病率的影响

[0068]

| | 实施例 1 | 实施例 3 | 对比实施例 1 | 对比实施例 2 | 对比实施例 3 |
|---|---|---|---|---|---|
| 极好（减少 5 次以上） | 3 | 4 | 1 | 0 | 0 |
| 良好（减少 3～4 次） | 5 | 4 | 2 | 0 | 1 |
| 改善（减少 2 次） | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 |
| 无变化（减少 1 次，增加 1 次或无变化） | 1 | 1 | 6 | 7 | 7 |
| 恶化（增加 2 次或以上） | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 总计 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | | | | | 单位：人数 |

[0069] 表 2

[0070] 本发明组合物对日间排尿次数的影响

[0071]

| | 实施例 1 | 实施例 3 | 对比实施例 1 | 对比实施例 2 | 对比实施例 3 |
|---|---|---|---|---|---|
| 极好（减少 5 次以上） | 3 | 3 | | 0 | 0 |
| 良好（减少 3～4 次） | 3 | 2 | 1 | 0 | 1 |
| 改善（减少 2 次） | 2 | 3 | 2 | 1 | 1 |
| 无变化（减少 1 次，增加 1 次或无变化） | 2 | 2 | 6 | 8 | 8 |
| 恶化（增加 2 次或以上） | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 总计 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | | | | | 单位：人数 |

[0072] 如表 2 所示，如果将“改善”“良好”和“极好”视为有效，那么插田泡提取物（对比实施例 2）和大豆异黄酮（对比实施例 3）对日间排尿次数的影响可以忽略，但是南瓜籽油和异黄酮（对比实施例 1）显示的有效率在 40％。而且，通过混合所述 3 种组分制备的实施例 1 和实施例 3 的本发明组合物显示的有效率为 80％，并且提高的程度很显著。

[0073] 实验实施例 2

[0074] 本发明组合物对尿道关闭压力的影响

[0075] 体重约 3.5kg 的 30 只雌兔分成 6 组（每组 5 只）。然后，取 1,020g 南瓜籽油、438g 粉末形式的插田泡提取物（3 ： 1）和 102g 大豆异黄酮（含异黄酮 30％）的混合物［本发明组合物 1］，1,020g 南瓜籽提取物和 102g 大豆异黄酮（含异黄酮 30％）的混合物，438g

粉末形式的插田泡提取物(3 ： 1)和大豆异黄酮(含异黄酮30％)的混合物[本发明组合物2],1,020g南瓜籽油和102g大豆异黄酮(含异黄酮30％)的混合物,以及粉末形式的插田泡提取物(3 ： 1)和大豆异黄酮(含异黄酮30％),分散于2％ tween-80(聚氧乙烯山梨醇酐单油酸酯)的水溶液中,使用探头(sonde)通过口将上述溶液给予各组动物,每天两次(早晚),持续30天。然后,使用微导管测量尿道的最大关闭压力。表3显示给药前后该值的平均变化百分率。

[0076] 如表3所示,给予插田泡和大豆异黄酮的组显示对尿道关闭压力的影响可以忽略,而给予南瓜籽油和大豆异黄酮混合物的组显示出平均有16.6％的提高。

[0077] 给予本发明组合物1的组显示出剂量依赖性,所以给予组合物高剂量或者低剂量的组分别显示出32.6％和24.8％的提高。

[0078] 另外,给予本发明组合物2的组显示32.2％的提高,该提高水平是显著的。

[0079] 表3

[0080] 本发明组合物对尿道关闭压力的影响

[0081]

| 本发明组合物1 1000 mg/kg | 本发明组合物1 500 mg/kg | 本发明组合物2 1000 mg/kg | 南瓜籽油＋大豆异黄酮 700 mg/kg | 插田泡提取物 264mg/kg | 大豆异黄酮 62 mg/kg |
|---|---|---|---|---|---|
| 32.6 | 24.8 | 32.2 | 18.6 | 10.2 | 4.5 |
| 单位：提高百分率 | | | | | |

[0082] 实验实施例3：急性毒性试验

[0083] 将体重为23g的ICR 40小鼠分成2组,口服给予5,000mg/kg的实验实施例2制备的本发明组合物1或组合物2,每天一次,持续7天。

[0084] 给药后观察2周,没有小鼠死亡。

[0085] 工业实用性

[0086] 南瓜籽油或南瓜籽提取物、插田泡提取物以及大豆异黄酮的组合物显示出能够显著降低尿失禁的发病率和日间排尿次数,可用作尿失禁的治疗剂。在动物模型中,因为观察到尿道关闭压力提高,即控制尿道括约肌的能力增强这一现象,所以本发明组合物可用于预防以及治疗尿失禁。

[0087] 同时,由于该组合物的组分作为安全的物质已经广泛使用并证明显示出极小的副作用,所以本发明组合物在制备用于预防和治疗尿失禁的药物和功能性保健食品中极其有用。