



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119235936 A

(43) 申请公布日 2025. 01. 03

(21) 申请号 202411258142.8

(22) 申请日 2016.05.03

(30) 优先权数据

10-2015-0069047 2015.05.18 KR

(62) 分案原申请数据

201680029207.9 2016.05.03

(71) 申请人 忠南大学校产学协力团

地址 韩国大田广域市

(72) 发明人 权孝晶

(74) 专利代理机构 北京市中伦律师事务所

11410

专利代理师 杨黎峰

(51) Int. Cl.

A61K 36/185 (2006.01)

A61P 13/08 (2006.01)

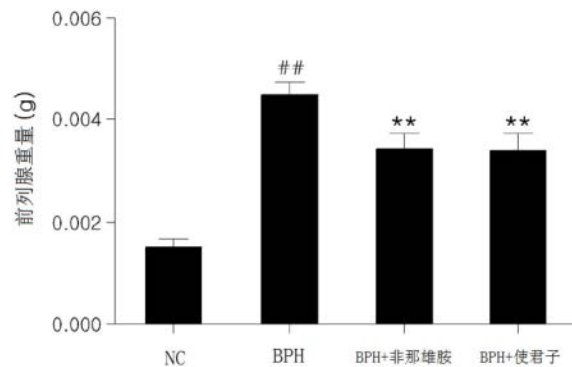
权利要求书1页 说明书6页 附图3页

(54) 发明名称

包含使君子提取物的用于预防或治疗前列腺增生的组合物

(57) 摘要

本发明涉及包含使君子提取物作为活性成分的用于预防或治疗前列腺增生的药物组合物。根据本发明,通过展现出减少前列腺重量、减少作为前列腺增生诱发因子的DHT和减少前列腺上皮细胞增生的效果,本发明的使君子提取物可以有利地用于治疗 and 预防前列腺增生。



1. 一种药物组合物在制备用于预防或治疗前列腺增生的口服药物中的用途,所述药物组合物包含使君子提取物作为活性成分,

其中,所述使君子提取物是通过在对经研磨的使君子进行超声提取后进行过滤和减压浓缩来获得的。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中所述使君子提取物是用水、具有1至4个碳原子的低级醇或它们的混合溶剂提取的。

3. 根据权利要求1所述的用途,其中所述使君子提取物具有减少前列腺重量、作为引起前列腺增生的因子的二氢睾酮(DHT)和前列腺上皮增生的效果。

4. 使君子提取物在制备用于预防或改善前列腺增生的口服施用产品中的用途,

其中,所述使君子提取物是通过在对经研磨的使君子进行超声提取后进行过滤和减压浓缩来获得的。

包含使君子提取物的用于预防或治疗前列腺增生的组合物

[0001] 本申请是申请号为201680029207.9、申请日为2016年5月3日、发明名称为“包含使君子提取物的用于预防或治疗前列腺增生的组合物”的专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及包含使君子提取物作为活性成分的用于预防或治疗前列腺增生的药物组合物。

背景技术

[0003] 良性前列腺增生症(BPH)是在50岁以上的韩国男性中发病率急剧上升的一种男性疾病,并且近年来,韩国良性前列腺增生症的患者数目以每年超过20%的增长率急剧增加。就该病而言,其原因是在前列腺移行区中平滑肌细胞和上皮细胞过度生长,并发生由膀胱阻塞引起的各种泌尿病症。已知前列腺增生的一种机制与作为雄性激素的睾酮和二氢睾酮(DHT)有关。

[0004] 与此同时,在治疗前列腺增生的药物中,5- α 还原酶抑制剂通过选择性抑制二氢睾酮的产生且不影响具有雄性激素活性的睾酮而表现出抗雄激素活性作用,并且减少了增大的前列腺,同时没有在抗癌激素药物中出现的副作用,因此其被公认为一种用于安全和病因治疗泌尿系统病症的药物。因此,目前作为治疗前列腺增生症的药物而市售和使用诸如非那雄胺(Proxcar, Merck公司)等通过抑制5- α 还原酶的活性来抑制组织中二氢睾酮的产生的化合物(美国专利公开号4,377,584,美国专利公开号4,760,071,韩国专利公开号2004-0016559)。

[0005] 使君子原产于印度,并生长在中国南部和热带地区。传说中国某地方的一位叫郭使君的人单独用这种药物治疗了许多儿童疾病,因此后来的医学从业者为该药物取名叫使君子。使君子具有温和的特性,口感甜美,并包含使君子酸、葫芦巴碱(triggonelline)、吡啶和脂肪油作为活性成分。它被用来驱除蛔虫,其百分比约为70%。此外,它还被用来驱除蛲虫,但其效果比驱除蛔虫的效果要低,而且虽然其效果很弱,也起到健胃的作用。这种药物毒性较小,对身体没有任何伤害,并且由于其味道甜,被认为有利于儿童食用(韩国民族文化大百科)。

[0006] 然而,使君子提取物对前列腺增生的治疗效果并未在迄今为止报道的任何文献中提及或公开。

[0007] 在本发明人不断研究开发具有抑制前列腺增生作用的天然药物物质的过程中,发现使君子提取物在改善前列腺增生方面具有良好效果,并完成了本发明。发明人所发现的事实在迄今为止与前列腺增生治疗效果有关的报告中是前所未有的。

发明内容

[0008] 技术问题

[0009] 因此,本发明目的在于提供包含使君子提取物的一种用于预防或治疗前列腺增生

的药物组合物,使君子提取物作为天然药物具有在前列腺增生中降低前列腺重量、DHT和上皮增生的效果。

[0010] 本发明另一目的在于提供包含上述提取物的一种组合物。

[0011] 技术方案

[0012] 根据本发明的一个方面,本发明提供一种用于预防或治疗前列腺增生的药物组合物,其包含使君子提取物作为活性成分。

[0013] 在本发明中,使君子提取物包括通过本领域已知的常规植物提取方法用整个植物体或一部分植物体制备的所有提取物。优选地,使君子提取物是粗提取物、可溶于极性溶剂的提取物或可溶于非极性溶剂的提取物。

[0014] 可在研磨本发明的使君子材料之后,采用诸如热水提取法、冷提取法、回流提取法或超声提取法等提取方法,优选地采用热水提取法,在20至120℃下、优选地在30至80℃下使用极性溶剂进行提取约1至约72小时、优选2至12小时,然后进行减压过滤和浓缩,以获得本发明的使君子提取物,其中极性溶剂选自水、乙醇、具有1至4个碳原子的低级醇或其混合溶剂,优选地为水或水和乙醇的混合溶剂并且更优选地为水或者1至30% (体积/体积) 水和乙醇的混合溶剂,极性溶剂的体积相当于样品重量的约1至100倍、优选地约2至20倍。

[0015] 在本发明的优选实施方式中发现,使君子提取物具有减少前列腺重量、作为引起前列腺增生的因子的DHT和前列腺上皮增生的效果,因此可有效治疗和预防前列腺增生。

[0016] 因此,本发明提供包含使君子提取物作为活性成分的用于预防或治疗前列腺增生的药物组合物。

[0017] 此外,由于使君子提取物是已被长期食用或用作草药的药物,所以从中提取的本发明的提取物也没有毒性和副作用问题。

[0018] 本发明的包含提取物的用于预防或治疗前列腺增生的药物组合物可以包含基于组合物总重量的0.1至50重量%的量的提取物。

[0019] 本发明的包含提取物的药物组合可以进一步包含常用于制备药物组合物的适当的载体、辅料和稀释剂。

[0020] 本发明的提取物的药物剂型还可以以其药学上可接受的盐的形式使用,并且可以单独使用或与其他药学活性化合物组合使用,并可以作为适当的混合物使用。

[0021] 根据本发明的包含提取物的药物组合物可以分别通过常规方法配制成口服剂型、外用剂、栓剂和灭菌的注射剂以使用,口服剂型例如为粉剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、悬浮剂、乳剂、糖浆剂和气雾剂等。可包含在包含提取物的组合物中的载体、赋形剂和稀释剂包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、木糖醇、赤藓糖醇、麦芽糖醇、淀粉、金合欢橡胶、海藻酸盐、明胶、磷酸钙、硅酸钙、纤维素、甲基纤维素、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、水、羟基苯甲酸甲酯、羟基苯甲酸丙酯、滑石、硬脂酸镁和矿物油。当进行配制时,使用常用的稀释剂或赋形剂,例如填料、增量剂、粘合剂、润湿剂、崩解剂和表面活性剂,来制备药物组合物。用于口服施用的固体制剂包括片剂、丸剂、粉剂、颗粒剂和胶囊剂,并且这种固体制剂是通过将提取物与至少一种赋形剂(例如淀粉、碳酸钙、蔗糖或乳糖)混合制得的。此外,除了赋形剂外,也可以使用润滑剂,例如硬脂酸镁和滑石。用于口服的液体制剂可以包括悬浮剂、溶液剂、乳剂和糖浆剂,并且可以包含例如水、液体石蜡等常用的单一稀释剂以及例如润湿剂、甜味剂、调味剂和防腐剂等各种赋形剂。用于非口服施用的制剂包括无菌水溶液、非水溶剂、悬

浮剂、乳剂、冻干制剂和栓剂。对于非水溶剂和悬浮剂,可以使用丙二醇、聚乙二醇、植物油(例如橄榄油)和可注射酯(如乙醇酸盐)。对于栓剂基质,可以使用Witepsol、Macrogol、吐温61、可可脂、月桂脂肪(laurin fat)和甘油明胶等。

[0022] 本发明的提取物的优选剂量根据患者的状况和体重、疾病的程度、药物的类型以及施用途和时期而改变,但是可以由本领域技术人员适当地选择。然而,为了优选的效果,本发明的提取物优选地以每天0.0001至100mg/kg、优选0.001至100mg/kg的剂量施用。每天可以施用一次,可以分多次施用。剂量在任何方面不限制本发明的范围。

[0023] 本发明的提取物可以通过各种途径施用。可以使用所有可预测的给药方法,并且提取物可以通过例如口服、直肠或静脉内、肌内、皮下、硬膜外或脑室内注射途径施用。

[0024] 根据本发明的另一个实施方式,本发明提供包含使君子提取物作为活性成分的用于预防或改善前列腺增生的产品。

[0025] 在本发明中,产品不限于特定类型的产品,并且在其功能方面可以是保健功能产品。“保健功能产品”是指使用对人体具有良好功能的原料或成分制备或加工的产品,并且“功能”是指获得保健用途方面的良好的效果,例如在人体结构和功能方面的营养控制或生理学作用。

[0026] 根据本发明的用于预防前列腺增生的产品包含基于组合物总重量的0.01至95重量%、优选地1至80重量%的量的提取物。

[0027] 此外,为了预防前列腺增生,可以制备和加工成具有片剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、液体剂和丸剂等形式的保健功能产品。

[0028] 除含有指定量的提取物作为必要成分之外,本发明的产品还可以包含其它成分,没有任何特别的限定,可以含有许多调味剂或天然碳水化合物作为附加成分。天然碳水化合物的例子包括普通的糖以及糖醇,普通的糖例如为单糖,例如葡萄糖和果糖;二糖,例如麦芽糖和蔗糖;以及多糖,例如诸如糊精和环糊精等,而糖醇例如为木糖醇、山梨醇、赤藓糖醇等等。对于与前文不同的调味剂来说,可以有利地使用天然调味剂(索马甜,甜叶菊提取物(例如,新蛇菊苷A,甘草甜素等))和合成调味剂(糖精,阿斯巴甜等)。基于100ml本发明的组合物,天然碳水化合物的量通常为约1至20g,且优选约5至12g。

[0029] 除上述之外,本发明的提取物可以含有各种营养补充剂、维生素、矿物质(电解质)、调味剂(例如合成调味剂和天然调味剂)、着色剂和大孔剂(奶酪、巧克力等)、果胶酸及其盐、海藻酸及其盐、有机酸、保护胶体增稠剂、pH调节剂、稳定剂、防腐剂、甘油、醇以及碳酸饮料中使用的碳酸化剂等。

[0030] 有益效果

[0031] 如前文所述,借助于减少前列腺重量、作为引起前列腺增生的因子的DHT和前列腺上皮增生的效果,本发明的使君子提取物可以有效地用于治疗 and 预防前列腺增生。

附图简要说明

[0033] 图1示出了在用使君子提取物处理的前列腺增生动物模型中前列腺重量变化。

[0034] 图2示出了在用使君子提取物处理的前列腺增生动物模型中前列腺DHT变化。

[0035] 图3示出了在用使君子提取物处理的前列腺增生动物模型中血清睾酮水平。

[0036] 图4示出了在用使君子提取物处理的前列腺增生动物模型中前列腺的组织病理学

变化。

[0037] 图5示出了在用使君子提取物处理的前列腺增生动物模型中毒性的评价结果。

具体实施方式

[0038] 在下文中,将详细描述本发明的实施方式。然而,提供这些实施方式是为了更详细地描述本发明,并且本发明的范围不限于此。

[0039] 实施例1.使君子提取物的制备

[0040] 购买市售的使君子并研磨,然后将300g放入3L的70%乙醇中,使用超声波提取器在一小时内进行超声提取3次。将所提取的溶液用Whatman 2号(150mm Φ)滤纸进行过滤,以去除不溶的材料,并用装备有冷凝器的浓缩器在40℃下进行减压浓缩。为了完全除去溶剂,加入500mL纯化水,使经减压浓缩的提取物悬浮,使用冷冻干燥机获得80.51g提取物(产率:26.84%)。

[0041] 实施例2.动物模型

[0042] 将10周龄的雄性Wister大鼠(Central Lab. Animal Inc.)适应环境一周后,将丙酸睾酮(TP)以3mg/kg皮下注射到前列腺增生诱发组中4周,以建立模型。在TP注射的1小时前以150mg/kg经口服施用实施例1中制备的使君子提取物4周,并且采用同样的方法给阳性对照组施用作为用于治疗前列腺增生的5 α -还原酶抑制剂的非那雄胺(10mg/kg)。

[0043] 统计分析

[0044] 使用ANOVA(方差分析)进行统计分析,##P<0.01和#P<0.05表示与正常对照组(NC)相比有显著差异,并且**P<0.01和*P<0.05表明与前列腺增生诱发组(BPH)相比有显著差异。

[0045] 实施例3.前列腺重量测量

[0046] 在动物处死后,从各组(正常对照组:NC,前列腺增生诱发组:BPH,前列腺增生诱发组+使君子提取物施用组:BPH+使君子,前列腺增生诱发组+非那雄胺施用组:BPH+非那雄胺)取前列腺,并测量其重量。

[0047] 图1示出了在用使君子提取物处理的前列腺增生动物模型中的前列腺重量变化。从图1中可以看出,利用TP的前列腺增生诱发组(BPH)相比,在使君子提取物施用组(BPH+使君子)中的前列腺重量显著降低。这显示出与目前用于治疗前列腺增生的非那雄胺类似的效果。

[0048] 实施例4.前列腺DHT变化

[0049] 为了测量对于前列腺的产生、生长和维持至关重要的二氢睾酮(DHT)的变化,在药物施用4周后,从在处死时分离的前列腺组织分离蛋白质。将前列腺置于用于提取蛋白质RIPA缓冲液(20mM Tris-HCl,150mM NaCl,1mM Na₂EDTA,1mM EGTA,1%NP-40,1%脱氧胆酸钠,2.5mM焦磷酸钠,1mM β -甘油磷酸,1mM Na₃VO₄,1 μ g/ml亮肽素(leupeptin);Cell-Signaling,USA)中,然后进行匀浆,匀浆物以1400rpm离心分离15分钟,收集上清液。使用Bio-Rad蛋白质测定试剂盒(Bio-Rad,USA)测定分离的蛋白质的浓度后,为了测量上清液中的DHT含量,根据制造商的方法使用特异地响应DHT的ELISA试剂盒(Cayman,美国)测量前列腺中DHT的量。根据定量的蛋白质值,转换测量值,并通过进行统计分析比较差异。

[0050] 图2示出了在用使君子提取物处理的前列腺增生动物模型中的前列腺DHT变化。从

图2中可以看出,发现在用使君子提取物施用的组中引起前列腺增生的DHT的浓度显著降低。

[0051] 实施例5.血清睾酮测量

[0052] 为了确定前列腺增生动物模型中的睾酮水平,将实验结束后分离得到的血液以12000rpm离心分离20分钟,收集上清液并使用ELISA试剂盒(Cayman,USA)测量血清睾酮水平。

[0053] 图3示出了在用使君子提取物处理的前列腺增生动物模型中的血清睾酮水平。从图3可以看出,在用使君子提取物施用的组中睾酮水平显著降低。

[0054] 实施例6.前列腺的组织病理学变化

[0055] 将实验结束后解剖的前列腺用10%中性缓冲福尔马林固定24小时,然后石蜡包埋。将包埋的组织切成4 μ m厚以形成切片,将其用苏木精(Sigma-Aldrich,USA)和伊红Y(Sigma-Aldrich)染色,将其封固在封固介质中,并使用光学显微镜检查。

[0056] 图4示出了在用使君子提取物处理的前列腺增生动物模型中前列腺的组织病理学变化。从图4可以看出,在前列腺增生诱发组中,上皮细胞的高度和数量大大增加,而在用使君子提取物提取物施用的组中观察到上皮增生减少。

[0057] 实施例7.血清ALT和AST测量

[0058] 为了评估使君子提取物在前列腺增生动物模型中的毒性,将在实验结束后分离的血液以12000rpm离心分离20分钟,收集上清液并测量血清中的一般肝毒性指数(general hepatotoxicity indices)、ALT(丙氨酸转氨酶)和AST(天冬氨酸转氨酶)水平。

[0059] 图5示出了在用使君子提取物处理的前列腺增生动物模型中毒性的评价结果。从图5可以看出,与正常对照组相比,在前列腺增生诱发组和使君子提取物施用组中,均没有观察到ALT和AST的显著变化。

[0060] 结果的解释

[0061] 根据实施例,给白色大鼠皮下注射丙酸睾酮(TP)4周,以诱发前列腺增生,并且将使君子提取物和用于治疗前列腺增生的非那雄胺经口服施用4周。在药物施用结束后,测量如下变化。

[0062] (1)通过比较从处死的大鼠取得的前列腺的重量,可以确认,与利用TP的前列腺增生诱发组相比,在施用使君子提取物的组中发现前列腺重量的减少,并且这示出了与用于治疗前列腺增生的非那雄胺施用的组相似的效果。

[0063] (2)此外,在药物施用后,通过比较引起前列腺增生的二氢睾酮(DHT)的变化,可以确认,在用施用使君子提取物的组中DHT水平显著降低,并且表现出与非那雄胺相似的效果。

[0064] (3)根据前列腺的组织病理学分析结果,在施用使君子提取物后,在前列腺增生诱发组中上皮增生减少。

[0065] 因此,本发明的使君子提取物具有减少前列腺重量、作为引起前列腺增生的因子的DHT和前列腺上皮增生的效果,因此可以用作有效治疗前列腺增生的药物。

[0066] 制备例

[0067] 以下提供本公开的组合物制备例。

[0068] 制备例1.制造药物制剂

- [0069] 1-1. 粉剂的制备
- [0070] 2g 本发明的实施例1的提取物
- [0071] 1g 乳糖
- [0072] 将这些成分混合并装入密封包装中以制备粉末。
- [0073] 1-2. 片剂的制备
- [0074] 100mg 本发明的实施例1的提取物
- [0075] 100mg 玉米淀粉
- [0076] 100mg 乳糖
- [0077] 2mg 硬脂酸镁
- [0078] 将各成分混合后,按照常用的片剂制备方法进行制片,以制成片剂。
- [0079] 1-3. 胶囊的制备
- [0080] 100mg 本发明的实施例1的提取物
- [0081] 100 mg 玉米淀粉
- [0082] 100 mg 乳糖
- [0083] 2mg 硬脂酸镁
- [0084] 将各成分混合后,按照常规胶囊制备方法填充明胶胶囊,以制备胶囊。
- [0085] 上文已经关于优选的实施方式描述了本发明。本公开的技术领域的普通技术人员应该理解,在不脱离本发明的本质特征的情况下,可以以变形的形式来实施本发明。因此,应当从说明性的角度而不是限制性的角度来考虑所公开的实施方式。本发明的范围体现在所附权利要求中而不是在前面的描述中,并且应该被解释为:在其等同范围内的所有差异被包括在本发明内容中。

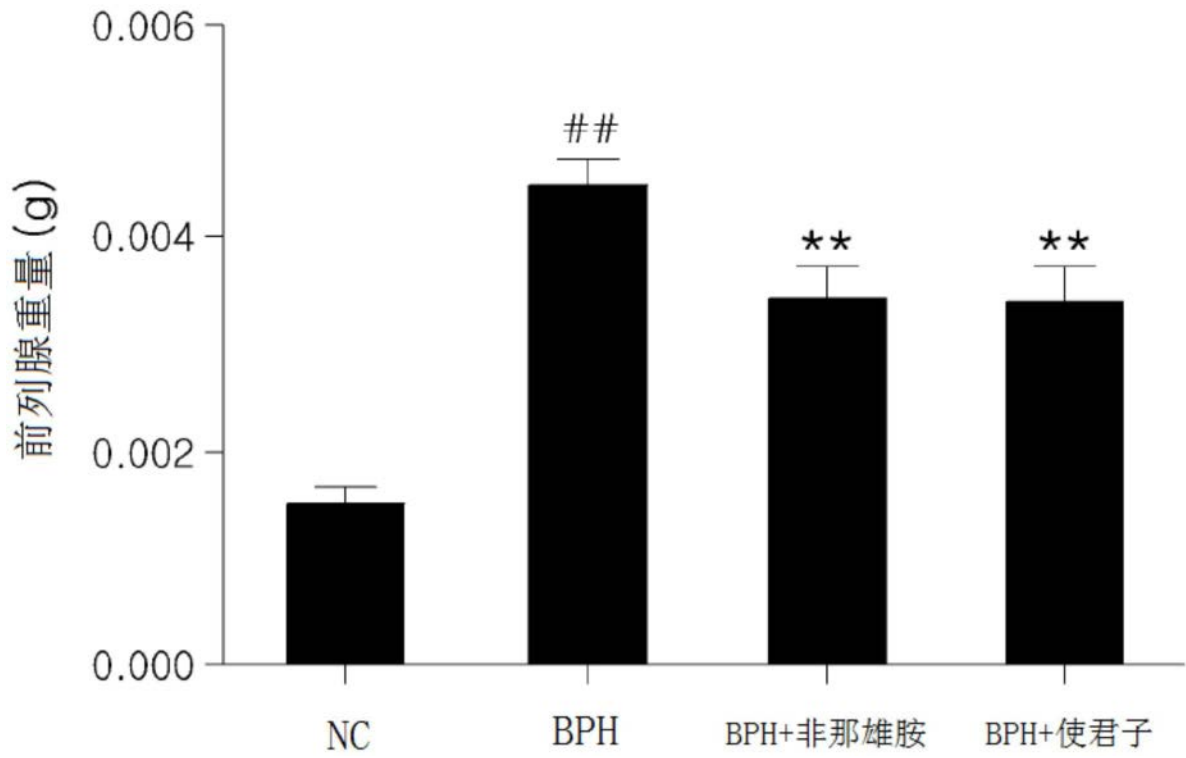


图1

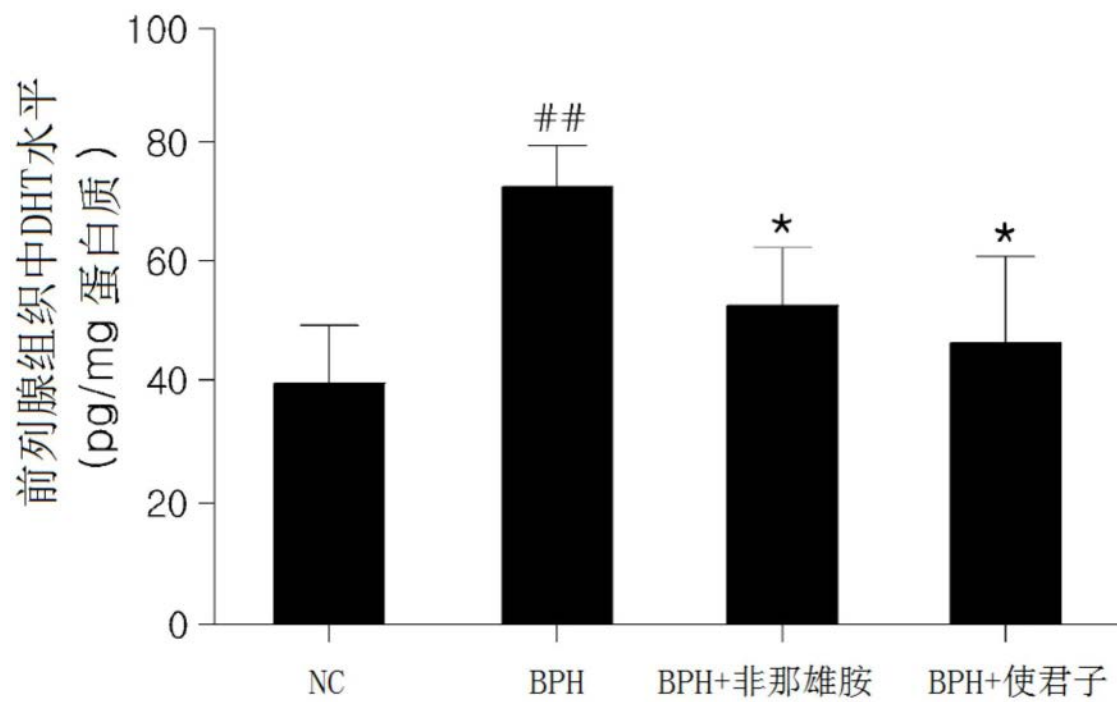


图2

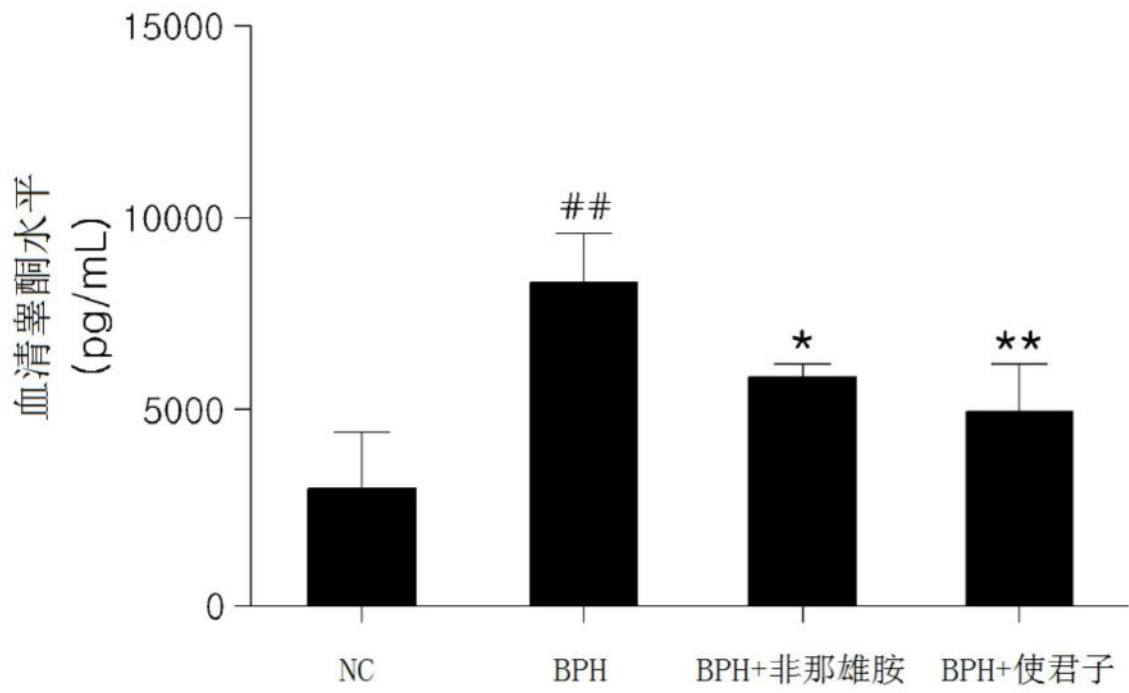


图3

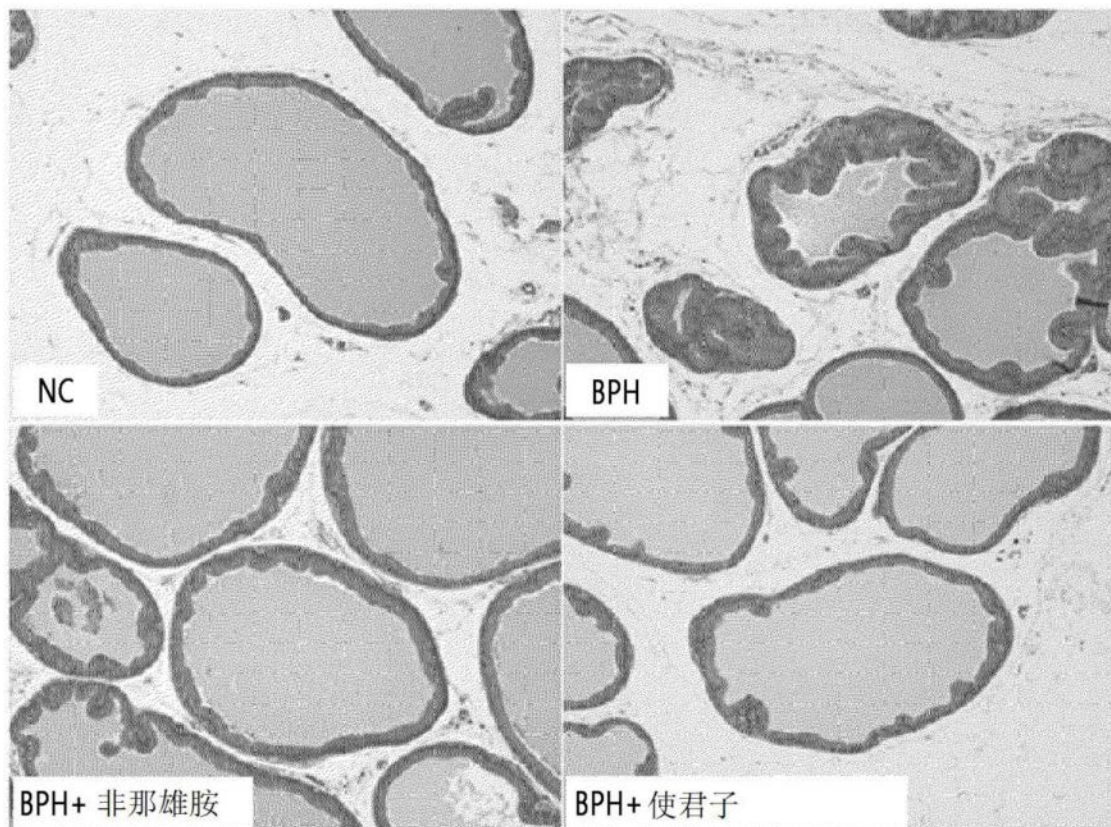


图4

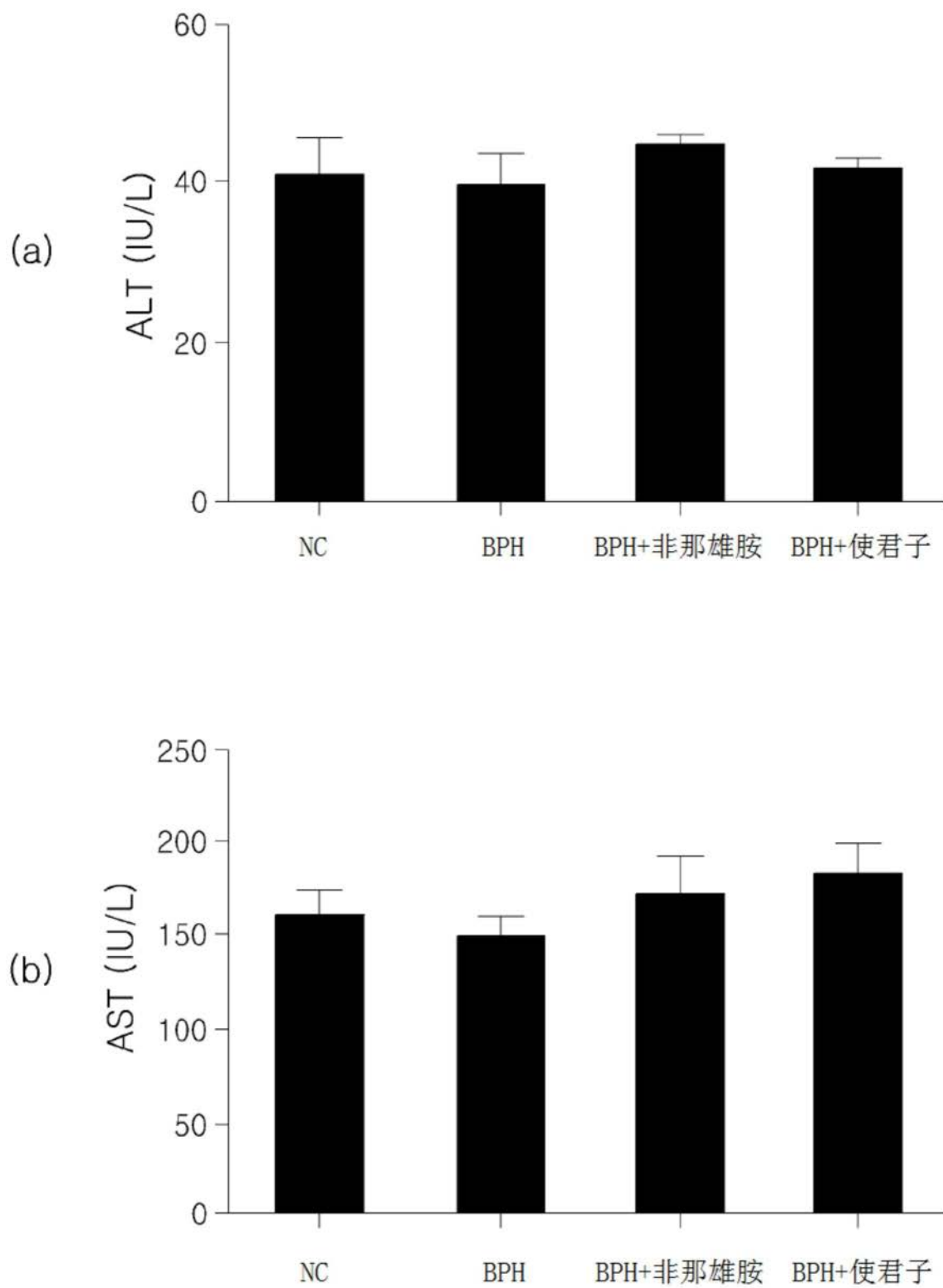


图5