

权 利 要 求

1、活化胰岛素及治疗糖尿病的复合苦瓜肽口服药，其特征在于，按重量份计，其包括：苦瓜肽粉 20-30 份、西洋参 4-6 份、黄芪 10-12 份、
5 灵芝粉 3-5 份、山药粉 8-10 份、麦麸 10-15 份、番石榴叶粉 10-12 份、洋葱提取物 5-10 份、枸杞 5-10 份、平卧菊三七提取物 12-15 份、薏苡仁 1-2 份、魔芋葡甘聚糖 5-8 份、荷叶 8-10 份、低聚木糖 5-8 份。

2、根据权利要求 1 所述的复合苦瓜肽口服药，其特征在于，按重量份计，其包括：苦瓜肽粉 20 份、西洋参 4 份、黄芪 10 份、灵芝粉 3 份、
10 山药粉 8 份、麦麸 10 份、番石榴叶粉 10 份、洋葱提取物 5 份、枸杞 5 份、平卧菊三七提取物 12 份、薏苡仁 1 份、魔芋葡甘聚糖 5 份、荷叶 8 份、低聚木糖 5 份。

3、根据权利要求 1 所述的复合苦瓜肽口服药，其特征在于，按重量份计，其包括：苦瓜肽粉 30 份、西洋参 6 份、黄芪 12 份、灵芝粉 5 份、
15 山药粉 10 份、麦麸 15 份、番石榴叶粉 12 份、洋葱提取物 10 份、枸杞 10 份、平卧菊三七提取物 15 份、薏苡仁 2 份、魔芋葡甘聚糖 8 份、荷叶 10 份、低聚木糖 8 份。

4、根据权利要求 1 所述的复合苦瓜肽口服药，其特征在于，按重量份计，其包括：苦瓜肽粉 25 份、西洋参 5 份、黄芪 11 份、灵芝粉 4 份、
20 山药粉 9 份、麦麸 12 份、番石榴叶粉 11 份、洋葱提取物 7 份、枸杞 8 份、平卧菊三七提取物 13 份、薏苡仁 1.5 份、魔芋葡甘聚糖 7 份、荷叶 9 份、低聚木糖 7 份。

5、如权利要求 1~4 任一项所述的复合苦瓜肽口服药，其特征在于，所述苦瓜肽粉的制备方法包括如下步骤：

25 S11、取新鲜苦瓜、干燥苦瓜和苦瓜籽中的一项或几项作为苦瓜原料，加入苦瓜原料重量 5 倍的去离子水，并在 25℃ 水温下浸泡 10-12h，取出再用去离子水冲洗 2-3 遍；

S12、将冲洗后的苦瓜原料进行干燥，打碎磨浆，得到苦瓜浆液；

S13、取苦瓜浆液以及缓冲液进行混合，以获得混合体系，按重量比

计,按照苦瓜浆液:缓冲液=1:(3-5);记录混合体系总体积数值,将pH值调节为6.8-7后对混合体系进行温度处理,以获得浸提物;

所述温度处理过程包括:

升温至45-55℃,保温45-60min,再降温至20-25℃,保温25-30min,
5 并记录此时液体的第一体积数值;按照(总体积-第一体积)*60%补入含有去离子水和缓冲液的第一混合液,且按照重量比计,去离子水:缓冲液=4:1;补入第一混合液后,升温至60-75℃,保温60-75min,再降温至45-55℃,保温30-35min,并记录此时液体的第二体积数值;按照(总体积-第二体积)*75%补入含有去离子水和缓冲液的第二混合液,且按照重量
10 比计,去离子水:缓冲液=3:1;补入第二混合液后,升温至80-90℃,保温75-85min,再降温至60-75℃,保温35-45min;

S14、将浸提物温度降至20-25℃后对所述浸提物进行酶解,以获得苦瓜肽酶解体系;其中,所述酶解过程包括:

第一次酶解:将浸提物的pH值调节至7.5-8.5,按浸提物重量的5%
15 加入胰蛋白酶,80-100转/min条件下搅拌,且搅拌的同时升温至35-40℃,保温45-60min后得到第一酶解体系;

第二次酶解:待第一酶解体系温度降至20-25℃后,再调整其pH值至3.0-4.0,按第一酶解体系重量的3%加入果胶酶,80-100转/min条件下搅拌,且搅拌的同时升温至45-55℃,保温40-60min后得到第二酶解体系;

20 第三次酶解:待第二酶解体系温度降至20-25℃后,再调整其pH值至4.5-5.0,按第二酶解体系重量的2%加入纤维素酶,80-100转/min条件下搅拌,且搅拌的同时升温至55-60℃,保温30-45min后得到第三酶解体系;

S15、待步骤S14中的酶解过程完成后,对获得的第三酶解体系升温
25 至90℃,维持10min,以完成灭酶活过程,获得苦瓜肽粗提体系;再在所述苦瓜肽粗提体系中按其重量的4-5%加入活性炭,搅拌均匀,在65℃下保温60-90min后离心,去沉渣后获得苦瓜肽粗提液;

将所述苦瓜肽粗提液经硅藻土过滤,以得到苦瓜肽清液,且过滤压力为0.2-0.3MPa;再在所述苦瓜肽清液中按其重量加入4-5%的活性炭,静

置 45-50min 后离心，去沉渣；

S16、将去沉渣后的苦瓜肽清液经过滤孔径为 0.5-0.8 μ m 的微滤陶瓷膜进行过滤，过滤温度为 55-65 $^{\circ}$ C，以获得微滤膜透过液；

再将所述微滤膜透过液经截留分子量为 100-200kDa 卷式超滤膜进行
5 过滤，过滤温度为 45-50 $^{\circ}$ C，以获得超滤膜透过液；

再将所述超滤膜透过液经截留分子量为 150-1000Da 的卷式高压反渗透膜进行浓缩，以除去水分及部分残留无机盐和小分子杂质，浓缩温度在 40 $^{\circ}$ C 以下，以得到苦瓜肽浓缩液；

S17、通过真空冷冻干燥方法对所述苦瓜肽浓缩液进行干燥，以获得
10 苦瓜多肽蛋白含量不低于 30% 的苦瓜肽粉。

6、根据权利要求 4 所述的复合苦瓜肽口服液，其特征在于，步骤 S11 中 25 $^{\circ}$ C 水温下浸泡 10.5h。

7、根据权利要求 4 所述的复合苦瓜肽口服液，其特征在于，步骤 S13 中苦瓜浆液：缓冲液的体积比为 1:4。

15 8、根据权利要求 4 或 7 所述的复合苦瓜肽口服液，其特征在于，步骤 S13 中温度处理过程，包括升温至 50 $^{\circ}$ C，保温 55min，降温至 22 $^{\circ}$ C，保温 28min；

补入第一混合液后，升温至 65 $^{\circ}$ C，保温 65min，降温至 50 $^{\circ}$ C，保温 32 $^{\circ}$ C；

20 补入第二混合液后，升温至 85 $^{\circ}$ C，保温 80min，降温至 70 $^{\circ}$ C，保温 40min。

9、如权利要求 5 所述的复合苦瓜肽口服药，其特征在于，所述缓冲液为磷酸盐缓冲液。

10、如权利要求 1~4 任一项所述的复合苦瓜肽口服药，其特征在于，
25 所述平卧菊三七提取物的提取方法包括：

S21、挑选出无霉变、无斑点、病虫害的平卧菊三七植株整株，洗净后在温度为 100 $^{\circ}$ C 的烘箱中烘 60-90min 后取出粉碎，并过 30-50 目筛；

S22、按重量比计，按照原料：酶：水=1：0.5：30 的比例进行混合，记录混合体系总重量，且搅拌均匀，再对混合体系进行温度处理，以获得

酶解体系；

升温至 35-45℃，保温 45-60min，降温至 20-25℃，保温 25-30min，并记录此时混合体系的第一重量数值；按照(总重量-第一重量)*50%补入含有去离子水和木质素酶的第一混合液，且按照重量比计，去离子水：木质素酶=1：0.03；补入第一混合液后，升温至 50-55℃，保温 60-75min，降温至 35-55℃，保温 30-35min，并记录此时混合体系的第二重量数值；按照(总重量-第二重量)*50%补入含有去离子水和纤维素酶的第二混合液，且按照重量比计，去离子水：纤维素酶=1：0.05；补入第二混合液后，升温至 55-60℃，保温 45-60min，降温至 35-40℃，保温 30-40min，并记录此时混合体系的第三重量数值；按照(总重量-第三重量)*50%补入含有去离子水和果胶酶的第三混合液，且按照重量比计，去离子水：果胶酶=1：0.04；补入第三混合液后，升温至 45-50℃，保温 60-70min，降温至 20-25℃，保温 30-35min；

S23、对所述酶解体系进行过滤，以分离出第一滤液以及第一滤渣；

S24、按重量比计，在所述第一滤渣中加入其重量 20-25 倍的体积分数为 60%的乙醇溶液进行超声提取，且超声功率为 100KW，超声提取温度为 30-35℃，超声提取时间为 35-45min；超声提取完成后进行抽滤，以得到第二滤液和第二滤渣；

按重量比计，再在所述第二滤渣中加入其重量 15-20 倍的体积分数为 60%的溶液再次进行超声提取，且超声功率为 100KW，超声提取温度为 30-35℃，超声提取时间为 20-30min；超声提取完成后再次进行抽滤，以得到第三滤液和第三滤渣；

将第一滤液、第二滤液以及第三滤液合并，以获得平卧菊三七提取物粗提液；

S25、将所述平卧菊三七提取物粗提液经模拟移动床色谱进行分离提纯，得到平卧菊三七提取液；再使用真空浓缩器对平卧菊三七提取液进行浓缩，其中，浓缩温度为 70-75℃，以得到平卧菊三七提取物浓缩液；再对平卧菊三七提取物浓缩液进行喷雾干燥，喷雾干燥机组的进风温度 120-130℃，出风温度 40-50℃，最终得到所述平卧菊三七提取物成品。

11、根据权利要求 10 所述复合苦瓜肽口服药，其特征在于，步骤 S22 中的温度处理，包括：升温至 40℃，保温 50min，降温至 20-25℃，保温 25-30min；

补入第一混合液后，升温至 52℃，保温 65min，降温至 45℃，保温
5 30-35min；

补入第二混合液后，升温至 55-60℃，保温 50min，降温至 37℃，保温 35min；

补入第三混合液后，升温至 45-50℃，保温 60-70min，降温至 20-25℃，保温 30-35min。

10 12、一种活化胰岛素及治疗糖尿病的复合苦瓜肽口服药的制备方法，其特征在于，包括：

S100、制备苦瓜肽粉以及平卧菊三七提取物；

S200、按照权利要求 1~3 所述复合苦瓜肽口服药中的组分用量称取各组分；

15 S300、将所述重量份的西洋参、黄芪、灵芝粉、山药粉、麦麸、番石榴叶粉、洋葱提取物、薏苡仁、荷叶、枸杞在水中浸泡 5-8h，且用于浸泡的水的重量为西洋参、黄芪、灵芝粉、山药粉、麦麸、番石榴叶粉、洋葱提取物、薏苡仁、荷叶、枸杞总重量的 5-8 倍，然后加热至煮沸，煮沸状态持续 1-2h 后过滤，以获得第一过滤液以及第一过滤渣；

20 S400、对所述第一过滤渣进行干燥，干燥后的第一过滤渣中加入其重量 2-3 倍的体积分数为 70% 的乙醇，浸泡 1-2h 后加热至 55℃-65℃，浸提 1.5-2h，浸提过程中每 10min 搅拌一次，搅拌速率为 200-250 转/min；然后在 6-9℃ 条件下静置 24h，通过过滤分离获得第二过滤液和第二过滤渣；

25 S500、在第二过滤渣中加入其重量 0.8-1 倍的体积分数为 70% 的乙醇浸泡 3-5h，加热至 60℃-70℃，浸提 2.5-3h，每次 1-2 小时，然后在 6-9℃ 条件下静置 24h，通过过滤分离获得第三过滤液和第三过滤渣；合并第一过滤液、第二过滤液以及第三过滤液，以获得液体原料；

S600、将所述液体原料经截流分子量为 6000-10000Da 的超滤膜进行

超滤或通过硅藻土进行过滤，再在所述原料过滤液中加入苦瓜肽粉、平卧菊三七提取物，以获得原料混合物，再将所述原料混合物置于减压浓缩罐中，加热至 50-60℃ 进行真空减压浓缩，以获得 80℃ 时相对密度为 1.10-1.15 的浓缩液；

- 5 S700、将浓缩液置于配液罐中，再向配液罐内加入权利要求 1 所述重量份的魔芋葡甘聚糖和低聚木糖，搅拌均匀后加热煮沸，最终 60℃ 下相对密度为 1.05-1.10 的口服药。

- 13、如权利要求 12 所述的制备方法，其特征在于，步骤 S600 中，在将浓缩液置于配液罐前，先将浓缩液置于 4℃ 以下静置 36h 以上，并在
10 转速 15000-18000 转/min 条件下离心 3-5min。

14、权利要求 1~11 任一项所述的复合苦瓜肽口服药或利用权利要求 12 或 13 所述制备方法制备得到的复合苦瓜肽口服药在活化胰岛素中的应用。

- 15 15、一种活化胰岛素的方法，其特征在于，使受试者摄入权利要求 1~11 任一项所述的复合苦瓜肽口服药或利用权利要求 12 或 13 所述制备方法制备得到的复合苦瓜肽口服药，摄入量为 0.5~2g/kg·d。

16、权利要求 1~11 任一项所述的复合苦瓜肽口服药或利用权利要求 12 或 13 所述制备方法制备得到的复合苦瓜肽口服药在治疗糖尿病中的应用。

- 20 17、一种治疗糖尿病的方法，其特征在于，使糖尿病患者摄入权利要求 1~11 任一项所述的复合苦瓜肽口服药或利用权利要求 12 或 13 所述制备方法制备得到的复合苦瓜肽口服药，摄入量为 0.5~2g/kg·d。

25

30