



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107510836 A

(43)申请公布日 2017. 12. 26

(21)申请号 201710831999.8

(22)申请日 2017.09.15

(71)申请人 李玉保

地址 438000 湖北省黄冈市武穴街道兴家村170号

申请人 何静仁

湖北运鸿能源集团股份有限公司

(72)发明人 何静仁 李玉保

(74)专利代理机构 北京超凡志成知识产权代理
事务所(普通合伙) 11371

代理人 李丙林

(51)Int.Cl.

A61K 38/01(2006.01)

A61K 36/42(2006.01)

A61K 36/87(2006.01)

A61K 9/48(2006.01)

A61K 9/06(2006.01)

A61K 9/14(2006.01)

A61P 3/10(2006.01)

A61P 17/02(2006.01)

A61K 31/375(2006.01)

A61K 35/64(2015.01)

A61K 35/644(2015.01)

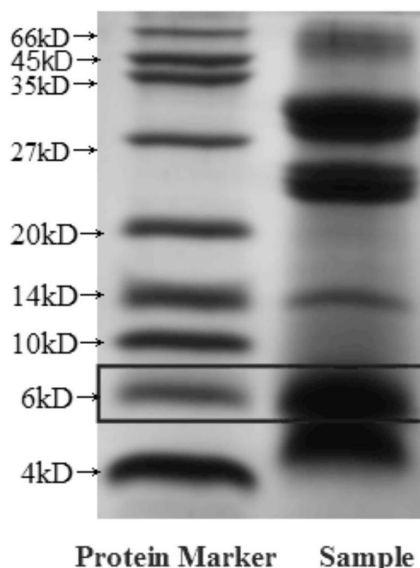
权利要求书2页 说明书9页 附图1页

(54)发明名称

一种治疗糖尿病溃疡的苦瓜多肽药物组合物及其制备方法

(57)摘要

本发明提供了一种治疗糖尿病溃疡的苦瓜多肽药物组合物及其制备方法,属于糖尿病药物技术领域。该治疗糖尿病溃疡的苦瓜多肽药物组合物包括以重量份数计的以下原料:3~5份苦瓜多肽提取物、2~4份葡萄籽提取物、2~4份五倍子提取物、2~4份葛根提取物以及0.08~0.2份维生素C;苦瓜多肽提取物中苦瓜多肽蛋白的含量在20%以上;葡萄籽提取物中的原花青素的含量在60%以上;五倍子提取物中单宁酸的含量在80%以上;葛根提取物中葛根总黄酮含量在60%以上。本发明还提供了上述治疗糖尿病溃疡的苦瓜多肽药物组合物的制备方法。本发明提供的治疗糖尿病溃疡的苦瓜多肽药物组合物为纯植物制剂,能有效缓解和治疗糖尿病并发溃疡。



1. 一种治疗糖尿病溃疡的苦瓜多肽药物组合物,其特征在于,以重量份数计,其包含以下原料:

3~5份苦瓜多肽提取物,所述苦瓜多肽提取物中苦瓜多肽蛋白的含量在20%以上;
2~4份葡萄籽提取物,所述葡萄籽提取物中的原花青素的含量在60%以上;
2~4份五倍子提取物,所述五倍子提取物中单宁酸的含量在80%以上;
2~4份葛根提取物,所述葛根提取物中葛根总黄酮含量在60%以上;以及
0.08~0.2份维生素C。

2. 根据权利要求1所述的治疗糖尿病溃疡的苦瓜多肽药物组合物,其特征在于,以重量份数计,其包含以下原料:

所述苦瓜多肽提取物3.5~4份;
所述葡萄籽提取物3~4份;
所述五倍子提取物2.5~3.5份;
所述葛根提取物2.5~3份;以及
所述维生素C 0.1~0.15份。

3. 根据权利要求1或2所述的治疗糖尿病溃疡的苦瓜多肽药物组合物,其特征在于,所述原料还包括辅料,所述辅料包括0~20份蜂蜜、0~3份八角提取物、0~3份肉桂提取物、0~10份壳聚糖,0~15份凡士林。

4. 根据权利要求1或2所述的治疗糖尿病溃疡的苦瓜多肽药物组合物,其特征在于,所述苦瓜多肽提取物中苦瓜多肽蛋白的含量在20%以上,分子量分布为4.5k~68kDa,其中分子量为5.5~7kDa的苦瓜多肽片段的含量占比例为18~25%。

5. 根据权利要求1或2所述的治疗糖尿病溃疡的苦瓜多肽药物组合物,其特征在于,所述葛根提取物的总黄酮含量在60%以上,其总黄酮中葛根素的含量在40%以上。

6. 根据权利要求3所述的治疗糖尿病溃疡的苦瓜多肽药物组合物,其特征在于,所述八角提取物中莽草酸的含量在30%以上;所述肉桂提取物为10倍比例浓缩物,其中肉桂多酚含量在30%以上;所述壳聚糖的脱乙酰度在80%以上,为水溶性壳聚糖。

7. 一种治疗糖尿病溃疡的苦瓜多肽药物组合物的制备方法,其特征在于,以重量份数计,取3~5份苦瓜多肽提取物、2~4份葡萄籽提取物、2~4份五倍子提取物、2~4份葛根提取物、0.08~0.2份维生素C以及0~30份辅料混合均匀,制成粉剂、膏剂或凝胶。

8. 根据权利要求7所述的治疗糖尿病溃疡的苦瓜多肽药物组合物的制备方法,其特征在于,所述粉剂的制备方法为:以重量份数计,将所述苦瓜多肽蛋白提取物、所述葡萄籽提取物、所述五倍子提取物、所述葛根提取物及0~10份壳聚糖、0~3份八角提取物、0~3份肉桂提取物混匀后干燥过筛,经振动磨式超微粉碎得粒度50 μ m以下混合药粉,加入所述维生素C混合均匀,装瓶或胶囊即得药物粉剂。

9. 根据权利要求7所述的治疗糖尿病溃疡的苦瓜多肽药物组合物的制备方法,其特征在于,所述膏剂或凝胶的制备方法为:将所述苦瓜多肽提取物、所述葡萄籽提取物、所述五倍子提取物、所述葛根提取物、0~3份八角提取物、0~3份肉桂提取物及0~10份壳聚糖混合均匀,过100目筛得药粉;将所述药粉加入加热的10~15份凡士林中并不断搅拌,随后在50~70℃之间保温并继续匀速搅拌10~20min;降温至30~40℃,再加入12~20份蜂蜜、0.1~0.15份维生素C不断搅拌使之混匀,制备成膏剂或凝胶。

10. 根据权利要求7、8或9所述的治疗糖尿病溃疡的苦瓜多肽药物组合物的制备方法, 其特征在于, 所述苦瓜多肽提取物的制备方法是: 将苦瓜原料清洗、打浆破碎, 用净化水在35~45℃浸提苦瓜原料, 再离心去渣, 得离心液; 将所述离心液经过截留分子量为0.1 μ m~3 μ m的微滤膜系统进行过滤, 除去大分子杂质, 得到微滤膜透过液; 将所述微滤膜透过液经过截留分子量为150kDa的卷式超滤膜纯化系统进行过滤, 得超滤膜透过液; 将所述超滤膜透过液再经截留分子量为1000Da的卷式超滤膜纯化系统进行过滤, 得到超滤膜截留液; 将所述截留液经过截留分子量 \geq 150Da的卷式高压反渗透膜系统进行浓缩, 除去水分及部分残留无机盐和小分子杂质, 得到浓缩液, 所述浓缩液的固形物含量 \geq 30%; 将所述浓缩液进行干燥, 得到多肽蛋白含量不低于25%的苦瓜多肽提取物粉。

一种治疗糖尿病溃疡的苦瓜多肽药物组合物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及糖尿病及其并发症药物技术领域,具体而言,涉及一种治疗糖尿病溃疡的苦瓜多肽药物组合物及其制备方法。

背景技术

[0002] 随着人们生活水平不断提高和社会经济快速发展,我国糖尿病患者呈现出快速增长态势,目前我国糖尿病发病率高达9.6%,糖尿病患者已超过1.1亿,且患病人数还在逐年递增。糖尿病古称为消渴,是指以多饮、多尿、多食及消瘦、疲乏、尿甜为主要特征的综合病症,化验检查其主要特征为高血糖及尿糖。消渴是由于阴亏燥热,五脏虚损所导致的以多饮、多食、多尿、形体消瘦为特征的病症。现代医学研究表明,糖尿病的产生主要是因为胰岛细胞受损、胰岛素分泌不足、或者机体功能紊乱造成机体对胰岛素敏感性下降,从而无法起到调节血糖的功能而引起糖尿病。糖尿病的危害巨大,伴随糖尿病产生的糖尿病并发症也对患者的健康和生命构成威胁,糖尿病溃疡就是一种常见的糖尿病并发症,其是糖尿病患者因周围神经病变与外周血管疾病合并过高的机械压力引发的,可引起足部软组织及骨关节系统的破坏与畸形形成,进而引发一系列从神经症状到严重的溃疡、感染、血管疾病、关节病和骨折等足部问题。

[0003] 中国专利文献号CN107050303A公开了一种用于治疗糖尿病烂足的中药组合物,主要含13种中药材及自然铜、珍珠和明矾等,将其粉碎后直接加入沸腾麻油中,煎煮得药膏,中国专利文献号CN107050233A公开了一种治疗糖尿病足皮损的中药膏配方及其制备方法,将7种中药粉碎后直接加入辅基分2次熬制成膏;

[0004] 苦瓜属葫芦科苦瓜属植物,味苦性寒,是一种药食两用蔬菜。据《本草纲目》及《滇南本草》记载,苦瓜具有清热消暑、养血益气、补肾健脾、滋肝明目、降血糖的作用;苦瓜含有胰蛋白酶抑制剂,可抑制癌细胞所分泌出来的蛋白酶,防止恶性肿瘤,而且还具备有降血脂和血压的作用。近年来有关苦瓜的现代生物医学研究逐渐增多,2003年刘璇报道了由苦瓜籽提取出6.8kDa的苦瓜多肽,该多肽具胰蛋白酶抑制活性和抗植物致病菌活性;2012年Blum A报道了由苦瓜中提取的粗提物可抑制11 β -羟基类固醇脱氢酶I型基因表达,用于II型糖尿病治疗。

[0005] 虽然人们已经认识到苦瓜是具有降血糖功效的一种植物原料,并将其运用于糖尿病及其并发症的治疗中,但同时存在一些问题:一是上述文献及其他有关治疗糖尿病溃疡的药物,大多将各类配方原料直接粉碎,没有原料及制备工艺关键成分的质量可控性及其含量,不能保证产品功效的稳定性及显著性;二是部分药物中大多使用明矾、铜等含金属无机物成分。因此,需要一种质量稳定且效果显著的治疗糖尿病溃疡证的植物药制剂。

发明内容

[0006] 本发明的目的在于提供一种治疗糖尿病溃疡的苦瓜多肽药物组合物,其能够有效的缓解和治疗伴随糖尿病产生的溃疡症状。

[0007] 本发明的另一目的在于提供一种治疗糖尿病溃疡的苦瓜多肽药物组合物的制备方法,该方法具有技术工艺的质量可控性强,保证产品核心成分的稳定性且适合工业化生产,能够制得内服或外敷的糖尿病溃疡症药物,具有效果显著,吸收利用度高及使用方便的优点。

[0008] 本发明是这样实现的:

[0009] 一种治疗糖尿病溃疡的苦瓜多肽药物组合物,以重量份数计,其包含以下原料:

[0010] 3~5份苦瓜多肽提取物,苦瓜多肽提取物中苦瓜多肽蛋白的含量在20%以上;

[0011] 2~4份葡萄籽提取物,葡萄籽提取物中的原花青素的含量在60%以上;

[0012] 2~4份五倍子提取物,五倍子提取物中单宁酸的含量在80%以上;

[0013] 2~4份葛根提取物,葛根提取物中葛根总黄酮含量在60%以上;以及

[0014] 0.08~0.2份维生素C。

[0015] 进一步地,在本发明较佳实施例中,以重量份数计,其包含以下原料:

[0016] 苦瓜多肽提取物 3.5~4份;

[0017] 葡萄籽提取物 3~4份;

[0018] 五倍子提取物 2.5~3.5份;

[0019] 葛根提取物 2.5~3份;以及

[0020] 维生素 C 0.1~0.15份。

[0021] 进一步地,在本发明较佳实施例中,原料还包括辅料,辅料包括0~20份蜂蜜、0~3份八角提取物、0~3份肉桂提取物、0~10份壳聚糖,0~15份凡士林。

[0022] 进一步地,在本发明较佳实施例中,苦瓜多肽提取物中苦瓜多肽蛋白的含量在20%以上,分子量分布为4.5k~68kDa,其中分子量为5.5~7kDa的苦瓜多肽片段的含量占比例为18~25%。

[0023] 进一步地,在本发明较佳实施例中,葛根提取物的总黄酮含量在60%以上,其总黄酮中葛根素的含量在40%以上。

[0024] 进一步地,在本发明较佳实施例中,八角提取物中莽草酸的含量在30%以上;肉桂提取物为10倍比例浓缩物,其中肉桂多酚含量在30%以上;壳聚糖的脱乙酰度在80%以上,为水溶性壳聚糖。

[0025] 本发明还提供了一种治疗糖尿病溃疡的苦瓜多肽药物组合物的制备方法,以重量份数计,取3~5份苦瓜多肽提取物、2~4份葡萄籽提取物、2~4份五倍子提取物、2~4份葛根提取物、0.08~0.2份维生素C以及0~30份辅料混合均匀,制成粉剂、膏剂或凝胶。

[0026] 进一步地,在本发明较佳实施例中,粉剂的制备方法为:以重量份数计,将苦瓜多肽蛋白提取物、葡萄籽提取物、五倍子提取物、葛根提取物及0~10份壳聚糖、0~3份八角提取物、0~3份肉桂提取物混匀后干燥过筛,经振动磨式超微粉碎得粒度50 μ m以下混合药粉,加入维生素C混合均匀,装瓶或胶囊即得药物粉剂。

[0027] 进一步地,在本发明较佳实施例中,膏剂或凝胶的制备方法为:将苦瓜多肽提取物、葡萄籽提取物、五倍子提取物、葛根提取物、0~3份八角提取物、0~3份肉桂提取物及0~10份壳聚糖混合均匀,过100目筛得药粉;将药粉加入加热的10~15份凡士林中并不断搅拌,随后在50~70℃之间保温并继续匀速搅拌10~20min;降温至30~40℃,再加入12~20份蜂蜜、0.1~0.15份维生素C不断搅拌使之混匀,制备成膏剂或凝胶。

[0028] 进一步地,在本发明较佳实施例中,苦瓜多肽提取物的制备方法是:将苦瓜原料清洗、打浆破碎,用净化水在35~45℃浸提苦瓜原料,再离心去渣,得离心液;将离心液经过截留分子量为0.1 μ m~3 μ m的微滤膜系统进行过滤,除去大分子杂质,得到微滤膜透过液;将微滤膜透过液经过截留分子量为150kDa的卷式超滤膜纯化系统进行过滤,得超滤膜透过液;将超滤膜透过液再经截留分子量为1000Da的卷式超滤膜纯化系统进行过滤,得到超滤膜截留液;将截留液经过截留分子量 \geq 150Da的卷式高压反渗透膜系统进行浓缩,除去水分及部分残留无机盐和小分子杂质,得到浓缩液,浓缩液的固形物含量 \geq 30%;将浓缩液进行干燥,得到多肽蛋白含量不低于25%的苦瓜多肽提取物粉。

[0029] 本发明的有益效果是:本发明提供的治疗糖尿病溃疡的苦瓜多肽药物组合物,基于苦瓜降血糖的现代医学研究及糖尿病的中医消渴症理论,选用苦瓜多肽提取物、葡萄籽提取物、五倍子提取物、葛根提取物、维生素C混合制成药物,特别含有大量具稳定调控血糖代谢功能的特定分子量和序列的天然活性苦瓜多肽,胰岛素受体结合能力极强,能激活胰岛受体蛋白信号通路及恢复受损胰岛细胞功能,有效调节人体对胰岛素的敏感性,起到调节血糖的作用;同时含有八角提取物、肉桂提取物及水溶性壳聚糖,可提高人体免疫力,改善血管微循环,在此基础上缓解和治疗伴随糖尿病产生的溃疡症。本发明提供的治疗糖尿病溃疡的苦瓜多肽药物组合物的制备方法,质量可控性强,保证了产品核心成分的稳定性且适合工业化生产,能够制得内服或外敷的治疗糖尿病溃疡症药物,具有效果显著,吸收利用度高及使用方便的优点。

附图说明

[0030] 为了更清楚地说明本发明实施例的技术方案,下面将对实施例中所需要使用的附图作简单地介绍,应当理解,以下附图仅示出了本发明的某些实施例,因此不应被看作是对范围的限定,对于本领域普通技术人员来讲,在不付出创造性劳动的前提下,还可以根据这些附图获得其他相关的附图。

[0031] 图1为本发明实施例1中苦瓜多肽提取物的多肽蛋白分子量分布的SDS-PAGE电泳图。

具体实施方式

[0032] 为使本发明实施例的目的、技术方案和优点更加清楚,下面将对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述。实施例中未注明具体条件者,按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者,均为可以通过市售购买获得的常规产品。

[0033] 下面对本发明实施例进行具体说明。

[0034] 本实施例提供了一种治疗糖尿病溃疡的苦瓜多肽药物组合物,以重量份数计,其包含以下原料:3~5份苦瓜多肽提取物,苦瓜多肽提取物中苦瓜多肽蛋白的含量在20%以上;2~4份葡萄籽提取物,葡萄籽提取物中的原花青素的含量在60%以上;2~4份五倍子提取物,五倍子提取物中单宁酸的含量在80%以上;2~4份葛根提取物,葛根提取物中葛根总黄酮含量在60%以上;以及0.08~0.2份维生素C。优选的,原料包含以下成份:3.5~4份苦瓜多肽提取物、2~4份葡萄籽提取物、2.5~3.5份五倍子提取物、2.5~3份葛根提取物以及

0.1~0.15份维生素C;优选的,原料可加入辅料,也可不加辅料,制成药物制剂,药物制剂为粉剂或膏剂或凝胶;原料进一步优选的,还包括0~20份蜂蜜、0~3份八角提取物、0~3份肉桂提取物、0~10份壳聚糖,0~15份凡士林。其中,苦瓜多肽提取物中苦瓜多肽蛋白的含量在20%以上,分子量分布为4.5k~68kDa,其中分子量为5.5~7kDa的苦瓜多肽片段的含量占比例为18~25%;葛根提取物的总黄酮含量在60%以上,其总黄酮中葛根素的含量在40%以上。八角提取物中莽草酸的含量在30%以上;肉桂提取物为10倍比例浓缩物,其中肉桂多酚含量在30%以上;壳聚糖的脱乙酰度在80%以上,为水溶性壳聚糖。

[0035] 本发明实施例提供的治疗糖尿病溃疡的苦瓜多肽药物组合物选用苦瓜多肽提取物、葡萄籽提取物、五倍子提取物、葛根提取物、维生素C配合使用,其中,苦瓜多肽提取物中含有的苦瓜多肽蛋白的含量在20%以上,分子量分布为4.5k~68kDa,其中分子量为5.5~7kDa的苦瓜多肽片段的含量占比例为18~25%,该苦瓜多肽片段大小与胰岛素的分子量接近,与胰岛素受体的结合能力强,能够有效激活胰岛素受体蛋白信号通路,恢复胰岛素功能,进而能够有效调节和控制血糖恢复至正常水平。药物组合物中还可含有八角提取物、肉桂提取物,不仅辅助调节人体的血糖,还能够有效的提高人体免疫力,改善人体血管微循环,起到显著的降血糖功效及治疗糖尿病并发的溃疡症状。此外,还可以将上述原料与水溶性壳聚糖,蜂蜜、凡士林等混合制备成具有抗菌消炎和促进溃疡部愈合作用的外用膏剂或凝胶。其中:

[0036] 苦瓜提取物是从苦瓜中提取得到的产物。苦瓜中含有的苦瓜多肽具有降血糖、降血脂、提升人体免疫力的功效,能够有效的降低血糖和糖尿,预防和治疗糖尿病。

[0037] 葡萄籽提取物是从葡萄籽中提取得到的产物,葡萄籽提取物中含有的原花青素是一种有着特殊分子结构的生物类黄酮,其是一种效果极强的天然抗氧化剂,其能够改善人体的血液循环系统,清除血液中的氧自由基,帮助机体阻止氧自由基的生成,增强血管壁的完整性,提高人体免疫力,改善和治疗糖尿病并发症。

[0038] 五倍子提取物是从五倍子中提取得到的产物,五倍子提取物中含有的单宁酸作为抗氧化剂能够捕捉血液中的自由基、从而起到提高人体免疫力的作用。

[0039] 葛根提取物是从葛根中提取得到的产物,中医古文献和现代临床实践证明葛根及其提取物对于治疗糖尿病及其并发症、心血管疾病等具有肯定的疗效。葛根提取物中的葛根素具有调整血糖、血脂、舒张血管、保护心脏的良好特性,同时葛根素还可提高胰岛素敏感性,减轻胰岛素抵抗,清除自由基,抗脂质过氧化,进而显著改善糖尿病大鼠体内的抗氧化能力。葛根提取物同时还含多种黄酮类成分,特别是其含有的葛根异黄酮能够改善胰岛素敏感性并具有降血糖的作用,同时其对糖尿病慢性并发症如糖尿病肾病、糖尿病性心脏病、糖尿病性脑血管疾病、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变等均有改善作用。

[0040] 蜂蜜具有消毒抗菌、促进溃疡部位快速愈合的功效,蜂蜜作为中药使用时具有补中,润燥,止痛,解毒的功效,可外用于生肌敛疮,疮疡不敛,水火烫伤。八角提取物是从八角中提取得到的产物。八角提取物中含有的多酚具有抗氧化、抗病毒、抗炎、抗菌的作用,能够避免溃疡部位受细菌感染。肉桂提取物是从肉桂皮中提取得到的产物。具有增强免疫力、抗疲劳、预防和治疗心脑血管疾病,并具有降低血糖、糖化血红蛋白和尿蛋白的作用。壳聚糖是一种动物性的纤维素,具有极好的生物相容性,能够起到提高人体免疫力,降低细菌感染几率,保护溃疡部位皮肤不受细菌感染的作用。

[0041] 本发明还提供了一种治疗糖尿病溃疡的苦瓜多肽药物组合物的制备方法,粉剂的制备方法为:以重量份数计,将3~5份苦瓜多肽蛋白提取物、2~4份葡萄籽提取物、2~4份五倍子提取物、2~4份葛根提取物及0~10份壳聚糖、0~3份八角提取物、0~3份肉桂提取物混匀后干燥过筛,经振动磨式超微粉碎得粒度50 μ m以下混合药粉,加入0.08~0.2份维生素C混合均匀,装瓶或胶囊即得药物粉剂;

[0042] 本发明还提供了一种治疗糖尿病溃疡的苦瓜多肽药物组合物的制备方法,膏剂或凝胶的制备方法为:将苦瓜多肽提取物、葡萄籽提取物、五倍子提取物、葛根提取物、八角提取物、肉桂提取物及0~10份壳聚糖混合均匀,过100目筛得药粉;将药粉加入缓慢加热的10~15份凡士林中并不断搅拌,加完后在50~70 $^{\circ}$ C之间保温并继续匀速搅拌10~20分钟;待降温至30~40 $^{\circ}$ C,再加入12~20份蜂蜜、0.1~0.15份维生素C不断搅拌使之混匀,制备成外用膏剂或凝胶。

[0043] 在本实施方式中,葡萄籽提取物、葛根提取物、五倍子提取物,八角提取物,肉桂提取物等可以从市面上直接购买得到,或者也可采用溶剂提取法制备得到,溶剂提取法包括加热回流提取法、微波震荡提取法、煎煮法、浸渍法、渗漉法等。提取溶剂为水或乙醇水混合溶液体系。

[0044] 其中,上述的苦瓜多肽提取物的制备方法是:

[0045] S1、清洗:选用新鲜苦瓜或干燥苦瓜、苦瓜籽作为苦瓜原料,多选用生长期较长,绿色偏黄、苦瓜籽粒较饱满的新鲜苦瓜作为原料。苦瓜清洗的方法是:将苦瓜原料先经自来水清洗,再经电解式高浓度臭氧水清洗,用以进一步清除农残药残、微生物残留等。

[0046] S2、打浆破碎:将清洗后的新鲜苦瓜打浆或将干燥的苦瓜原料粉碎成过20目筛的粗粉。

[0047] S3、浸提:将打浆或粉碎后的苦瓜原料倒入超声波辅助浸提罐,并加入5~10质量倍、35~45 $^{\circ}$ C的净化水,利用缓冲盐调节体系pH=6.8~7即中性,进行逆流提取2~4次,每次30~60分钟。

[0048] S4、离心去渣:采用碟片式离心机或高速管式离心机进行离心,并去渣,得离心液。

[0049] S5、微滤:将离心液经过截留分子量为3 μ m~0.1 μ m的微滤膜系统进行过滤,除去大分子杂质,得到微滤膜透过液。

[0050] 本实施例中,微滤膜过滤系统是由三支膜并联使用,过滤膜为有机管式、中空纤维或陶瓷微滤膜组成;经过微滤膜系统进行过滤的操作温度为15~35 $^{\circ}$ C,操作压力为0.1~0.5MPa。

[0051] S6、超滤:将微滤膜透过液经过截留分子量为50~200kDa的卷式超滤膜纯化系统进行过滤,得到超滤膜透过液。

[0052] 将超滤膜透过液经过截留分子量为500~1000Da的卷式超滤膜纯化系统进行过滤,得到超滤膜截留液。

[0053] 本实施例中,卷式超滤膜纯化系统采用两支膜并联使用,过滤膜为含有(PS)聚砜或(PFS)聚醚砜材料的过滤膜。经过卷式超滤膜纯化系统进行纯化的操作温度为15~35 $^{\circ}$ C,操作压力为0.3~0.8MPa。

[0054] S7:纳滤:将超滤膜截留液经过截留分子量为100~150Da的卷式高压反渗透膜系统进行浓缩,除去水分及小分子杂质,主要是部分残留无机盐离子,得到浓缩液,浓缩液的

固形物含量 $\geq 30\%$ 。

[0055] 本实施例中,卷式高压反渗透膜系统即为高压浓缩膜,具体是由聚酰胺复合材料膜制成。卷式高压反渗透膜系统浓缩系统采用四支膜串联使用。经过卷式高压反渗透膜系统进行浓缩的操作温度为 $15\sim 35^{\circ}\text{C}$,操作压力为 $3.5\sim 5.5\text{MPa}$ 。

[0056] S8、干燥:将浓缩液进行干燥,干燥方法为真空冷冻干燥或低温喷雾干燥,得到苦瓜多肽蛋白含量不低于 25% 的苦瓜提取物粉末,即为苦瓜多肽提取物。

[0057] 本发明实施例提供的治疗糖尿病溃疡的苦瓜多肽药物组合物的制备方法采用多层次的膜分离纯化技术制备具有调节血糖功能的天然苦瓜多肽蛋白,该方法免除酶解及高温灭酶步骤,生产周期短,分离纯化浓缩温度低,有效保证了制备的苦瓜蛋白多肽的天然活性及其高含量,苦瓜多肽蛋白提取物中苦瓜多肽蛋白的含量至少高于 25% ,分子量为 $4.5\text{k}\sim 68\text{kDa}$ 之间,其中具有调节血糖功能的分子量 $5.5\sim 7\text{kDa}$ 的多肽片段的含量占比例为 $18\sim 25\%$ 。随后使用该苦瓜多肽提取物与葡萄籽提取物、五倍子提取物、葛根提取物以及维生素C混合后振动磨式超微粉碎得到 $50\mu\text{m}$ 以下药物粉剂,其具有吸收快,人体利用度高的优点,能够有效激活胰岛素受体蛋白信号通路,恢复胰岛素功能,进而能够有效调节和控制血糖恢复至正常水平。药物组合物中还可含有八角提取物、肉桂提取物,不仅辅助调节人体的血糖,还能够有效的提高人体免疫力,改善人体血管微循环,起到显著的降血糖功效及治疗糖尿病并发的溃疡症状。此外,还可以将上述原料与水溶性壳聚糖,蜂蜜、凡士林等混合制备成外用膏剂或凝胶,具有抗菌消炎和避免溃疡患处感染作用,并促进溃疡快速愈合。

[0058] 以下结合实施例对本发明方法的特征和性能作进一步的详细描述。

[0059] 实施例1

[0060] 实施例1提供了一种治疗糖尿病溃疡的苦瓜多肽药物组合物,其具体步骤如下:

[0061] 制备苦瓜多肽提取物:选用生长期较长,绿色偏黄、苦瓜籽粒较饱满的新鲜苦瓜作为原料,将苦瓜原料先经自来水清洗,再经电解式高浓度臭氧水清洗,清洗水中臭氧浓度 15mg/L ,水流量 300L/h ,以降低农残药残及微生物残留。将清洗后的苦瓜原料打浆破碎成过 $20\mu\text{m}$ 筛网的液态物料;将打浆破碎后的苦瓜原料倒入超声波辅助浸提罐,并加入 8 质量倍、 50°C 的净化水,利用缓冲盐调节体系 $\text{pH}=7$,进行超声辅助的逆流提取 3 次,每次 30 分钟。采用高速管式离心机进行离心,并去渣,得离心液。将离心液经过截留分子量为 $1\mu\text{m}$ 的中空纤维微滤膜系统进行过滤,操作温度为 30°C ,操作压力为 0.3MPa ,得微滤膜透过液。先将微滤膜透过液分别经过截留分子量为 200kDa 的卷式超滤膜纯化系统进行过滤,操作温度为 30°C ,操作压力为 0.8MPa ,得超滤膜透过液;再将透过液经过截留分子量为 800Da 的卷式超滤膜纯化系统进行过滤,操作温度为 30°C ,压力为 0.8MPa ,得到超滤膜截留液。将超滤膜截留液经过截留分子量为 150Da 的卷式高压反渗透膜系统进行浓缩,操作温度为 30°C ,操作压力为 4MPa ,得到固形物含量 $\geq 30\%$ 的浓缩液。采用真空冷冻干燥的方式将浓缩液进行干燥,得到苦瓜多肽蛋白提取物,其多肽蛋白的含量达 25.5% 。

[0062] 将 4000g 苦瓜多肽蛋白提取物、 3000g 葡萄籽提取物、 2000g 五倍子提取物、 2000g 葛根提取物混匀后干燥过筛,经振动磨式超微粉碎得粒度 $50\mu\text{m}$ 以下混合药粉,加入 100g 维生素C混合均匀,装瓶或胶囊即得药物粉剂。

[0063] 实施例2

[0064] 实施例2提供了一种治疗糖尿病溃疡的苦瓜多肽药物组合物,其具体步骤如下:

[0065] 制备苦瓜多肽蛋白提取物:选用生长期较长,绿色偏黄、苦瓜籽粒较饱满的新鲜苦瓜作为原料,将苦瓜原料先经自来水清洗,再经电解式高浓度臭氧水清洗,水中臭氧浓度20mg/L,水流量450L/h,以降低农残药残及微生物残留。将清洗后的苦瓜原料打浆破碎成过20目筛网的液态物料。将打浆破碎后的苦瓜原料倒入超声波辅助浸提罐,并加入5质量倍、38℃的净化水,利用缓冲盐调节体系pH=6.7,进行超声辅助的逆流提取2次,每次60分钟。采用碟片式离心机进行离心,并去渣,得离心液。将离心液经过截留分子量为0.1 μ m的有机管式微滤膜系统进行过滤,操作温度为25℃,压力为0.5MPa,得微滤膜透过液。先将微滤膜透过液分别经过截留分子量为100kDa的卷式超滤膜纯化系统进行过滤,操作温度为35℃,压力为0.6MPa,得超滤膜透过液;再将透过液经过截留分子量为1000Da的卷式超滤膜纯化系统进行过滤,操作温度为25℃,压力为0.8MPa,得到超滤膜截留液。将超滤膜截留液经过截留分子量为100Da的卷式高压反渗透膜系统进行浓缩,操作温度为25℃,操作压力为5.0MPa,得到固形物含量 $\geq 30\%$ 的浓缩液。采用低温喷雾干燥的方式将浓缩液进行干燥,得到苦瓜多肽蛋白提取物,其多肽蛋白的含量为26.2%。

[0066] 将3000g苦瓜多肽蛋白提取物、2000g葡萄籽提取物、2000g五倍子提取物、2500g葛根提取物、150g八角提取物、200g肉桂提取物、800g壳聚糖混合均匀,过100目筛得药粉;将药粉加入缓慢加热的1500g份凡士林中并不断搅拌,加完后在68℃之间保温并继续匀速搅拌15分钟;待降温至35℃,再加入800g份蜂蜜、90g维生素C不断搅拌使之混匀,制备得药物凝胶。

[0067] 实施例3

[0068] 实施例3提供了一种治疗糖尿病溃疡的苦瓜多肽药物组合物,其具体步骤如下:

[0069] 制备苦瓜多肽蛋白提取物:选用绿色偏黄、肉质饱满的干燥苦瓜或苦瓜切片作为原料,将苦瓜原料粉碎成过20目筛的粗粉。将粉碎后的苦瓜原料倒入超声波辅助浸提罐,并加入10质量倍、52℃的净化水,利用缓冲盐调节体系pH=6.8,进行超声波辅助的逆流提取2次,每次45分钟。采用高速管式离心机进行离心,并去渣,得离心液。将离心液经过截留分子量为0.2 μ m的陶瓷微滤膜系统进行过滤,操作温度为35℃,压力为0.5MPa,得微滤膜透过液。先将微滤膜透过液分别经过截留分子量为150kDa的卷式超滤膜纯化系统进行过滤,操作温度为35℃,压力为0.5MPa,得超滤膜透过液;再将透过液经过截留分子量为500Da的卷式超滤膜纯化系统进行过滤,操作温度为35℃,压力为0.5MPa,得到超滤膜截留液。将超滤膜截留液经过截留分子量为100Da的卷式高压反渗透膜系统进行浓缩,操作温度为35℃,压力为4.5MPa,得到固形物含量 $\geq 30\%$ 的浓缩液。采用真空冷冻干燥或低温喷雾干燥的方式将浓缩液进行干燥,得到苦瓜多肽蛋白提取物,其多肽蛋白的含量达28.6%。

[0070] 将5000g苦瓜多肽蛋白提取物、1500g葡萄籽提取物、1800g五倍子提取物、1500g葛根提取物、200g八角提取物、100g肉桂提取物混合均匀,过100目筛得药粉;将药粉加入缓慢加热的2000g份凡士林中并不断搅拌,加完后在68℃之间保温并继续匀速搅拌20分钟;待降温至35℃,再加入1000g份蜂蜜、120g维生素C不断搅拌使之混匀,制备得药物膏剂。

[0071] 对实施例中的苦瓜多肽提取物中苦瓜多肽蛋白的分子量进行检测:

[0072] 采用SDS-PAGE分析法对苦瓜多肽蛋白提取物中的多肽蛋白分子量分布进行检测,图1为检测到的PAGE电泳图。

[0073] 由图1可以发现:按照本发明制备方法得到的苦瓜多肽提取物的苦瓜多肽蛋白,分

子量为5.5~7kDa的苦瓜多肽的含量占比在20%以上,该蛋白多肽片段是有效调控血糖代谢的关键功能成分,接近胰岛素分子量。因此,按照本发明实施例的技术工艺得到的苦瓜多肽提取物中含有大量具有调节血糖功能的天然活性苦瓜多肽蛋白。

[0074] 以下对实施例1、实施例2和实施例3提供的治疗糖尿病溃疡的苦瓜多肽药物组合物评价检测:

[0075] 1. 选用健康的大鼠 (150g \pm 2g), 将大鼠随机分配成4组, 按60mg/kg/day的用量使用链脲佐菌素注射大鼠两次, 制得糖尿病大鼠, 随后每天分别取实施例1的药物、实施例2和实施例3中的内容物药粉, 加纯净水配制灌胃液, 当日配制, 每日经口灌胃一次, 灌胃容量均为0.2g/kg体重, 连续给予受试物45d, 对照组每日灌胃等量的纯净水, 最后一天在灌胃前和灌胃后2小时检测各组模型大鼠的血糖值, 结果如下表1所示。

[0076] 表1药物组合物对大鼠血糖的影响

	组别	动物只数	试验前 mmol/L	试验后 mmol/L	下降百分比%
	对照组	20	15.53	14.73	5.15
[0077]	实施例 1	20	15.48	6.26	59.56
	实施例 2	20	15.57	6.45	58.57
	实施例 3	20	15.50	6.15	60.32

[0078] 由表1可见, 试验前各组动物血糖检测值无显著性差异 ($P>0.05$)。与对照组相比各实施例组大鼠血糖值恢复正常, 血糖降低值和血糖降低百分率均大大提高, 表明该药物组合物具有降低糖尿病模型大鼠血糖的作用。

[0079] 2. 选取糖尿病溃疡患者共78例, 其中男性58例、女性30例; 将患者随机分配成对照组和药物膏剂组、药物凝胶组, 对照组使用碘伏液为患者清洗溃疡面及周围皮肤, 清除坏死组织、结痂及分泌物后用无菌布擦干; 药物膏剂组使用碘伏液为患者清洗溃疡面及周围皮肤, 清除坏死组织、结痂及分泌物后涂抹本发明实施例2制备的膏剂药物; 凝胶组使用碘伏液为患者清洗溃疡面及周围皮肤, 清除坏死组织、结痂及分泌物后涂抹本发明实施例3制备的凝胶药物; 随后视创面大小和部位不同采用暴露、半暴露或包扎疗法。每日早晚换药1次, 观察溃疡创面的恢复情况。

[0080] 表2药物膏剂和药物凝胶对糖尿病溃疡的治疗情况

	组别	第一周		第二周		第三周		第四周	
		好转	恶化	好转	恶化	好转	恶化	好转	恶化
[0081]	对照组	3	23	5	21	6	20	8	18
	凝胶组	14	12	18	8	23	3	25	1
[0082]	膏剂组	16	10	18	8	24	2	26	0

[0083] 由表2可见, 与对照组相比, 本实施例提供的药物膏剂和药物凝胶能够显著的改善糖尿病患者的溃疡恶化情况, 避免患者的溃疡创面感染并扩大, 并有效的治疗患者的溃疡, 使溃疡创面收缩愈合。

[0084] 综上, 本发明实施例提供的治疗糖尿病溃疡的苦瓜多肽药物组合物的制备方法能够制备得到内服或外敷的糖尿病溃疡症药物组合物, 这些药物组合物具有显著的降血糖功效, 并缓解和治疗糖尿病患者并发的溃疡症状, 具有效果显著, 吸收利用度高及使用方便的优点。

[0085] 以上所述仅为本发明的优选实施例而已,并不用于限制本发明,对于本领域的技术人员来说,本发明可以有各种更改和变化。凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。

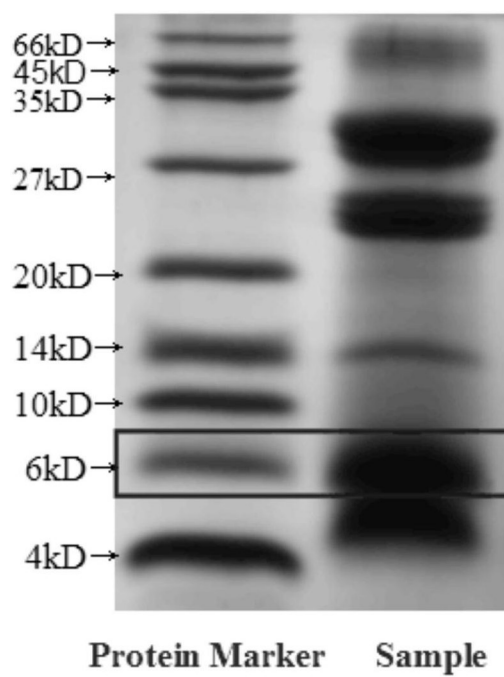


图1