



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0043954

(51)^{2020.01} C07K 7/08; A61K 38/00; A61P 25/24; (13) B
C07K 7/06; A23L 33/18; A61K 38/10

(21) 1-2020-07012

(22) 07/05/2019

(86) PCT/JP2019/018229 07/05/2019

(87) WO 2019/216307 14/11/2019

(30) 2018-089784 08/05/2018 JP

(45) 25/03/2025 444

(43) 26/04/2021 397A

(71) 1. KYOTO UNIVERSITY (JP)

36-1, Yoshida-honmachi, Sakyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto 6068501, Japan

2. KAZUSA DNA RESEARCH INSTITUTE. (JP)

2-6-7 Kazusa-kamatari, Kisarazu-shi, Chiba 2920818, Japan

3. KAMEDA SEIKA CO., LTD. (JP)

1-1, Kameda Kogyo Danchi 3-chome, Konan-ku, Niigata-shi, Niigata 9500198, Japan

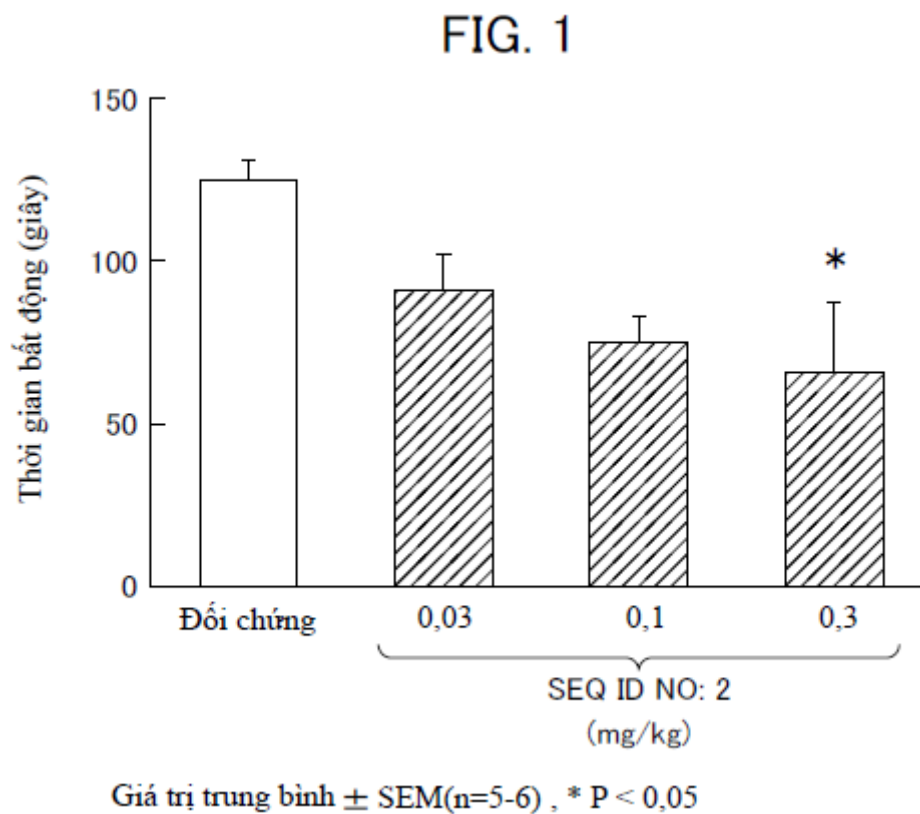
(72) OHINATA Kousaku (JP); ASAKURA Saho (JP); SUZUKI Hideyuki (JP); SATO Masaru (JP); ITO AKIRA (JP); HIGUCHI Yuki (JP).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) PEPTIT VÀ CHẾ PHẨM ĐỂ ĐIỀU TRỊ, NGĂN NGỪA, HOẶC CẢI THIẾN RỐI LOẠN TÂM TRẠNG

(21) 1-2020-07012

(57) Sáng chế đề cập đến peptit mới có khả năng điều trị, ngăn ngừa, hoặc cải thiện rối loạn tâm trạng, cụ thể là sáng chế đề xuất peptit có trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 1 và có độ dài axit amin nằm trong khoảng từ 6 đến 20. Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm chứa peptit này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến peptit, chế phẩm và phương pháp điều trị, ngăn ngừa hoặc cải thiện rối loạn tâm trạng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sự gia tăng rối loạn tâm trạng được biểu hiện bằng việc giảm vận động và trầm cảm v.v., là vấn đề phản ánh sự căng thẳng trong xã hội hiện đại. Lo âu, một trong những căn nguyên của rối loạn tâm trạng, là yếu tố ban đầu như dấu hiệu báo trước để tránh các nguy cơ trong cơ thể, nhưng lo âu quá mức cũng liên quan đến sự khởi phát của rối loạn tâm trạng và diễn biến của các triệu chứng. Sự phát triển của các sản phẩm thực phẩm và dược phẩm được mong đợi để làm giảm bớt lo âu.

Ví dụ, Tài liệu sáng chế 1 mô tả rằng dipeptit xác định trước phù hợp làm thuốc chống lo âu hoặc tương tự.

Tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn PCT số WO2013/129220

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề được giải quyết bằng sáng chế

Tuy nhiên, vẫn có yêu cầu về nguyên liệu chức năng có khả năng điều trị, ngăn ngừa, hoặc cải thiện rối loạn tâm trạng.

Sáng chế đã đạt được theo các trường hợp trên, và đối tượng của sáng chế là đề xuất peptit mới có khả năng điều trị, ngăn ngừa hoặc cải thiện rối loạn tâm trạng.

Phương tiện để giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng vấn đề trên có thể được giải quyết bằng cách sử dụng peptit bao gồm trình tự axit amin đặc hiệu, và hoàn thiện sáng chế. Cụ thể là, sáng chế đề xuất như sau.

(1) Peptit có trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 1 và có độ dài axit amin lớn hơn hoặc bằng 6 và nhỏ hơn hoặc bằng 20.

(2) Peptit theo mục (1), trong đó peptit bao gồm trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 1.

(3) Peptit theo mục (1), trong đó peptit có trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 2 hoặc trình tự axit amin có độ tương đồng là 90% hoặc cao hơn với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 2.

(4) Chế phẩm, chứa peptit theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (3) hoặc protein chứa peptit là một phần của trình tự axit amin, và được sử dụng để điều trị, ngăn ngừa, hoặc cải thiện rối loạn tâm trạng.

(5) Chế phẩm theo mục (4), trong đó rối loạn tâm trạng là một hoặc nhiều rối loạn được chọn từ nhóm gồm giảm vận động, trầm cảm, và rối loạn tâm trạng trầm cảm, và triệu chứng dựa trên đó.

(6) Chế phẩm theo mục (4) hoặc (5), là dược phẩm.

(7) Chế phẩm theo mục (4) hoặc (5), là thực phẩm hoặc đồ uống.

(8) Phương pháp điều trị, ngăn ngừa hoặc cải thiện rối loạn tâm trạng, bao gồm việc sử dụng chế phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục từ (4) đến (7).

Hiệu quả của sáng chế

Theo sáng chế, peptit mới có khả năng điều trị, ngăn ngừa hoặc cải thiện rối loạn tâm trạng được đề xuất.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig. 1 thể hiện kết quả thử nghiệm treo đuôi với chuột được sử dụng qua đường miệng peptit theo sáng chế;

Fig. 2 thể hiện kết quả thử nghiệm treo đuôi với chuột được sử dụng qua đường miệng peptit theo sáng chế; và

Fig. 3 thể hiện kết quả thử nghiệm treo đuôi với chuột được sử dụng qua đường miệng peptit theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, các phương án của sáng chế sẽ được mô tả chi tiết. Lưu ý rằng sáng chế không bị giới hạn ở các phương án sau.

Peptit theo sáng chế

Peptit theo sáng chế có trình tự axit amin (QSQSQK) được nêu trong SEQ ID NO: 1 và độ dài axit amin lớn hơn hoặc bằng 6 và nhỏ hơn hoặc bằng 20. Sau đây, mỗi trình tự axit amin được mô tả từ đầu tận N bên trái đến đầu tận C.

Nhờ các nghiên cứu dựa trên thông tin phân tích đồng thời các hỗn hợp peptit khác nhau và thông tin kết hợp cấu trúc-hoạt tính của peptit đã biết có ảnh hưởng đến hành vi cảm xúc, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra peptit mới thể hiện hiệu quả điều trị rối loạn tâm trạng, v.v., là peptit ở trên.

Nhờ các nghiên cứu khác, các tác giả sáng chế phát hiện ra rằng peptit theo sáng chế mang lại hiệu quả cải thiện vận động bằng cách hoạt hóa thụ thể dopamin D1,

và có thể thể hiện hiệu quả điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn tâm trạng.

Peptit theo sáng chế có thể bao gồm trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 1, hoặc có thể được tạo ra bằng cách bổ sung axit amin bất kỳ vào phía đầu tận N và/hoặc phía đầu tận C của trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 1. Trong trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 1, axit amin đầu tận N là Q (glutamin) và axit amin đầu tận C là K (lysin).

Giới hạn trên của độ dài axit amin theo sáng chế tốt hơn là nhỏ hơn hoặc bằng 20 axit amin, tốt hơn nữa là nhỏ hơn hoặc bằng 13 axit amin, và tốt nhất là 6 axit amin (nghĩa là, peptit bao gồm trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 1). Peptit theo sáng chế có xu hướng dễ dàng thể hiện hiệu quả theo sáng chế nếu như độ dài axit amin ngắn hơn.

Peptit được tạo ra bằng cách bổ sung axit amin vào phía đầu tận N và/hoặc phía đầu tận C của trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 1 không bị giới hạn cụ thể, nhưng ví dụ của nó có trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 2 (QQFLPEGQSQSQK) hoặc trình tự axit amin có độ tương đồng là 90% hoặc cao hơn với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 2. Lưu ý rằng trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 2 có 7 axit amin (QQFLPEG) được bổ sung vào phía đầu tận N của trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 1.

Ví dụ, peptit theo sáng chế có thể là peptit được tạo ra bằng cách thể một axit amin trong trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 2 với axit amin bất kỳ. Peptit được tạo ra bằng cách bổ sung axit amin vào phía đầu tận N và/hoặc phía đầu tận C của trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 1 có thể bao gồm trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 2 (QQFLPEGQSQSQK) hoặc trình tự axit amin có

độ tương đồng là 90% hoặc cao hơn với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 2.

Peptit theo sáng chế có thể đạt được bằng cách tổng hợp hóa học hoặc thủy phân protein hoặc polypeptit tự nhiên.

Ví dụ của phương pháp tổng hợp hóa học bao gồm các phương pháp tổng hợp peptit đã biết. Ví dụ cụ thể của chúng bao gồm phương pháp pha lỏng hoặc phương pháp pha rắn là phương pháp thường được sử dụng để tổng hợp peptit. Ví dụ cụ thể hơn của chúng bao gồm phương pháp Fmoc và phương pháp Boc. Peptit được tổng hợp cũng có thể được tinh chế. Ví dụ của phương pháp tinh chế bao gồm phương pháp sử dụng sắc ký trao đổi ion, sắc ký lỏng pha đảo, sắc ký ái lực và phương pháp tương tự.

Ví dụ của phương pháp thủy phân bao gồm phương pháp sử dụng hydrolaza và phương pháp sử dụng axit mạnh hoặc bazơ mạnh.

Theo phương pháp sử dụng hydrolaza, hydrolaza có nguồn gốc từ động vật, thực vật hoặc vi sinh vật (trypsin, chymotrypsin, papain, pepsin, carboxypeptidaza, thermolysin, v.v.) có thể được sử dụng. Đối với hydrolaza, vi sinh vật (ví dụ, men ăn được như men làm bánh và men bia) có thể được dùng làm thực phẩm cũng có thể được sử dụng.

Điều kiện để thủy phân sử dụng hydrolaza không bị giới hạn cụ thể, nhưng độ pH được điều chỉnh đến giá trị thích hợp theo enzym được sử dụng, và phản ứng có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến 40°C trong khoảng từ 30 phút đến 48 giờ. Peptit theo sáng chế có thể được tinh chế từ chất lỏng phản ứng thu được và sau đó được sử dụng. Khi nguyên liệu thực phẩm được thủy phân, nguyên liệu

thực phẩm này có thể được sử dụng nguyên vẹn hoặc có thể được thêm vào (các) nguyên liệu thực phẩm khác và sau đó sản phẩm có thể đóng vai trò là thực phẩm.

Theo phương pháp sử dụng axit mạnh, ví dụ, axit clohydric, axit nitric, axit sulfuric và axit tương tự có thể được sử dụng. Theo phương pháp sử dụng bazơ mạnh, ví dụ, hydroxit kim loại kiềm (natri hydroxit, kali hydroxit, liti hydroxit, v.v.), cacbonat kim loại kiềm (natri cacbonat, kali cacbonat, v.v.), và bicacbonat kim loại kiềm (natri hydro cacbonat, kali hydro cacbonat, v.v.) có thể được sử dụng.

Điều kiện thủy phân sử dụng axit mạnh hoặc bazơ mạnh không bị giới hạn cụ thể, nhưng phản ứng có thể được thực hiện trong nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 1 đến 100°C trong khoảng từ 30 phút đến 48 giờ khi có mặt của axit mạnh hoặc bazơ mạnh. Sản phẩm phản ứng thủy phân có thể được sử dụng nguyên vẹn sau khi điều chỉnh độ pH, hoặc peptit theo sáng chế có thể được cô lập bằng cách tinh chế và sau đó sử dụng.

Trình tự axit amin của peptit thu được bằng các phương pháp khác nhau có thể được phân tích bằng cách sử dụng bộ trình tự protein đọc trình tự axit amin từ đầu tận C bằng cách phân hủy Edman, GC-MS, hoặc tương tự.

Chế phẩm theo sáng chế

Chế phẩm theo sáng chế chứa ít nhất là peptit theo sáng chế, có thể bao gồm peptit theo sáng chế, và có thể chứa các thành phần khác. Peptit được chứa trong chế phẩm có thể là protein chứa peptit theo sáng chế dưới dạng một phần của trình tự axit amin.

Khi peptit được chứa trong chế phẩm chứa trình tự axit amin khác với peptit theo sáng chế, dưới dạng một phần của trình tự, hiệu quả của sáng chế có xu hướng thể

hiện dễ dàng khi độ dài trình tự ngắn hơn.

Rối loạn tâm trạng có thể được điều trị, ngăn ngừa hoặc cải thiện bằng cách tiêu thụ peptit theo sáng chế. Do đó, chế phẩm theo sáng chế tốt hơn là có thể được sử dụng để điều trị, ngăn ngừa hoặc cải thiện rối loạn tâm trạng.

Theo sáng chế, “rối loạn tâm trạng” đề cập đến bệnh tâm thần có rối loạn liên quan đến tâm trạng (cảm xúc). Ví dụ cụ thể của chúng bao gồm giảm vận động, trầm cảm, và rối loạn tâm trạng trầm cảm, và một hoặc nhiều triệu chứng dựa trên chúng. Theo sáng chế, có thể điều trị, ngăn ngừa hoặc cải thiện cụ thể là giảm vận động trong các rối loạn tâm trạng.

Theo sáng chế, “điều trị” đề cập đến, ví dụ, trì hoãn sự tiến triển rối loạn tâm trạng và làm lành các triệu chứng v.v. “Ngăn ngừa” đề cập đến, ví dụ, ngăn chặn, trì hoãn hoặc tương tự sự khởi phát rối loạn tâm trạng. “Cải thiện” đề cập đến, ví dụ, làm giảm, giảm bớt hoặc tương tự triệu chứng của rối loạn tâm trạng.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được điều chế ở dạng bất kỳ, và có thể được điều chế như dược phẩm hoặc thực phẩm hoặc đồ uống.

Khi chế phẩm theo sáng chế được điều chế dưới dạng dược phẩm, nó có thể được điều chế dưới dạng chất sử dụng qua đường miệng hoặc chất sử dụng ngoài đường tiêu hóa. Chế phẩm theo sáng chế có thể được điều chế dưới dạng chế phẩm sau đây chứa một mình peptit theo sáng chế hoặc peptit này cùng với chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược: viên nén (viên nén phẳng, viên nén bọc đường, viên sủi, viên nén phủ màng, viên nén nhai được, v.v.), viên nang, viên ngậm dẹt, bột, hạt mịn, hạt, dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương, bột nhão, kem, dạng tiêm (bao gồm trường hợp chúng được pha trộn thành dịch truyền như dịch truyền axit amin và dịch truyền điện giải), viên

nén được bao tan, viên nang, chế phẩm giải phóng kéo dài và tương tự.

Chất được sử dụng phổ biến trong lĩnh vực dược phẩm và không phản ứng với peptit theo sáng chế được sử dụng làm chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược. Ví dụ của chúng bao gồm: lactoza, glucoza, manitol, dextrin, xyclodextrin, tinh bột, sucroza, magie aluminat metasilicat, nhôm silicat tổng hợp, natri carboxymetylxenluloza, tinh bột hydroxypropyl, canxi carboxymetylxenluloza, nhựa trao đổi ion, metylxenluloza, gelatin, gôm arabic, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, polyvinylpyrrolidon, rượu polyvinyl, axit silixic khan nhẹ, magie stearat, bột talc, tragacanth, bentonit, veegum, titan oxit, este axit béo sorbitan, natri lauryl sulfat, glycerin, este axit béo glycerin, lanolin tinh khiết, glyxerogelatin, polysorbat, macrogol, dầu thực vật, sáp, paraffin lỏng, vazolin trắng, flocacbon, chất hoạt động bề mặt không phân ly, propylen glycol, và nước.

Khi chế phẩm theo sáng chế được điều chế dưới dạng thực phẩm hoặc đồ uống, nó có thể được điều chế ở dạng bất kỳ, và ví dụ của chúng bao gồm như sau: đồ uống (cà phê, cacao, nước ép, nước ngọt có ga, nước khoáng, trà, trà xanh, trà đen, trà ô long, sữa, đồ uống chứa lactobacillus, sữa chua uống, đồ uống có ga, v.v.), gôm, kẹo dẻo, thạch, kẹo, bánh quy mềm, bánh quy giòn, bánh quy, đồ đông đá (kem, kẹo băng, kem trái cây, đá bào, v.v.), thực phẩm ăn liền, và thạch (thạch, agar, đồ uống dạng thạch, v.v.).

Thực phẩm hoặc đồ uống theo sáng chế cũng được chế biến dưới dạng thực phẩm tốt cho sức khỏe, thực phẩm bổ sung chất dinh dưỡng, thực phẩm chức năng, thực phẩm bổ sung, thực phẩm dùng cho sức khỏe đặc hiệu, thực phẩm chỉ định chức năng, thực phẩm cho người ốm và thực phẩm kết hợp cho người bệnh (Bộ Sức khỏe,

Lao động và Phúc lợi, loại thực phẩm chuyên dùng) hoặc thực phẩm cho người cao tuổi (Bộ Sức khỏe, Lao động và Phúc lợi, loại thực phẩm chuyên dùng).

Lượng peptit theo sáng chế trong chế phẩm theo sáng chế có thể được thiết lập phù hợp theo hiệu quả và tương tự thu được. Ví dụ, peptit theo sáng chế có thể được trộn với lượng tốt hơn là 0,01% khối lượng hoặc nhiều hơn, tốt hơn nữa là, 1,00% khối lượng hoặc nhiều hơn tương ứng với chế phẩm. Hơn nữa, peptit theo sáng chế có thể được trộn với lượng tốt hơn là 100% khối lượng hoặc ít hơn, tốt hơn nữa là 90% khối lượng hoặc ít hơn tương ứng với chế phẩm. Lưu ý rằng các giá trị trên được biểu hiện về mặt lượng peptit theo sáng chế, khi peptit khác với peptit theo sáng chế được chứa trong chế phẩm theo sáng chế.

Lượng thành phần khác với peptit theo sáng chế trong chế phẩm theo sáng chế có thể được thiết lập thích hợp theo loại thành phần, dạng chế phẩm, hiệu quả thu được, và tương tự.

Phương pháp sử dụng chế phẩm theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể, và có thể sử dụng qua đường miệng hoặc sử dụng ngoài đường tiêu hóa (tiêm hoặc tương tự). Từ quan điểm hiệu quả của sáng chế có xu hướng dễ dàng thể hiện, chế phẩm theo sáng chế tốt hơn là được sử dụng qua đường miệng.

Liều của chế phẩm theo sáng chế thay đổi dựa trên phương pháp sử dụng, và tình trạng bệnh, tuổi, và tương tự của đối tượng sử dụng, v.v. Ví dụ, về mặt lượng peptit theo sáng chế, phạm vi liều tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg đến 500 mg/kg, tốt hơn nữa là từ 0,05 mg/kg đến 100 mg/kg, và vẫn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 30 mg/kg một ngày cho người trưởng thành. Trong phạm vi trên, hiệu quả của sáng chế có xu hướng dễ dàng thể hiện hơn dưới dạng liều tăng.

Phương pháp đã biết có thể được sử dụng là phương pháp sản xuất chế phẩm theo sáng chế dựa trên dạng cần thu được.

Phương pháp điều trị, ngăn ngừa hoặc cải thiện rối loạn tâm trạng

Thông qua việc sử dụng chế phẩm theo sáng chế cho đối tượng, rối loạn tâm trạng có thể được điều trị, ngăn ngừa hoặc cải thiện.

Phương pháp sử dụng có thể được lựa chọn thích hợp dựa trên dạng chế phẩm.

Số lần sử dụng, khoảng cách các lần sử dụng, và liều có thể được lựa chọn thích hợp theo tình trạng bệnh (triệu chứng, tuổi, cân nặng cơ thể, v.v.) của đối tượng sử dụng.

Đối tượng sử dụng không bị giới hạn cụ thể, và ví dụ của chúng bao gồm con người và động vật có vú không phải người (chó, mèo, gia súc (như trâu bò, lợn, cừu, dê, v.v.)).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả cụ thể có viện dẫn đến các ví dụ. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này.

Điều chế peptit theo sáng chế

Hai loại peptit sau đây theo sáng chế được điều chế thông qua tổng hợp bằng phương pháp Fmoc và sau đó tinh chế bằng HPLC pha đảo.

(1) Peptit bao gồm trình tự axit amin (QSQSQK) được nêu trong SEQ ID NO: 1

(2) Peptit bao gồm trình tự axit amin (QQFLPEGQSQSQK) được nêu trong SEQ ID NO: 2

Hơn nữa, ở trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 2, peptit bao gồm 7

gốc; đó là, một nửa phần đầu tận N (peptit bao gồm trình tự axit amin (QQFLPEG) được nêu trong SEQ ID NO: 3), được điều chế theo cách giống như được mô tả ở trên.

Mỗi peptit đã chuẩn bị được sử dụng cho chuột (chuột đực (con đực 5 tuần tuổi, cân nặng cơ thể 24g-28g)) trong mỗi thử nghiệm sau đây, và sau đó hiệu quả cải thiện vận động được đánh giá bằng thử nghiệm treo đuôi.

Đánh giá hiệu quả cải thiện vận động: Thử nghiệm treo đuôi

Mỗi con chuột bị treo bằng đuôi và treo cao 30 cm trên sàn, 30 phút sau khi sử dụng peptit. Tiếp theo, theo chu kỳ 6 phút từ khi bắt đầu thử nghiệm (0 phút), thời gian (thời gian bất động) khi mà con chuột ở trạng thái bất động sau khi bắt đầu có hành động thoát ra được đo. Trạng thái bất động được biết như là “trạng thái tuyệt vọng”, và có thể được đánh giá rằng thời gian bất động càng ngắn, trạng thái tuyệt vọng càng mạnh và chuyển động càng lớn. Do đó, chất tạo ra hiệu quả cải thiện vận động trong thử nghiệm này có thể hiệu quả trong việc điều trị, ngăn ngừa, hoặc cải thiện rối loạn tâm trạng.

Thử nghiệm 1

Trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 2 được hòa tan trong nước muối sinh lý và được sử dụng đường miệng cho mỗi con chuột với lượng bằng 0,03, 0,1, hoặc 0,3 mg/kg trên khối lượng cơ thể ($n = 5$ đến 6). Chuột được chuẩn bị làm đối chứng bằng cách chỉ cho dùng qua đường miệng nước muối sinh lý ($n = 6$). Mỗi con chuột đều phải chịu thử nghiệm treo đuôi, và hiệu quả cải thiện vận động thu được từ peptit theo sáng chế được đánh giá. Kết quả được thể hiện trên Fig. 1.

Như được thể hiện trên Fig. 1, chuột được sử dụng peptit theo sáng chế có thời gian bất động ngắn hơn so với thời gian của đối chứng. Xu hướng này được nhận ra

dựa trên nồng độ của peptit theo sáng chế. Do đó, đã chứng minh được rằng peptit theo sáng chế thể hiện hiệu quả cải thiện vận động và hữu ích để điều trị và ngăn ngừa rối loạn tâm trạng.

Thử nghiệm 2

Mỗi trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: từ 1 đến 3 được hòa tan trong nước muối sinh lý và được dùng qua đường miệng cho chuột với lượng là 0,1 mg/kg trên khối lượng cơ thể ($n = 5$ đến 6). Chuột được chuẩn bị làm đối chứng bằng cách chỉ được uống nước muối sinh lý ($n = 6$). Mỗi con chuột đều phải chịu thử nghiệm treo đuôi, và hiệu quả cải thiện vận động thu được từ peptit theo sáng chế được đánh giá. Kết quả được thể hiện trên Fig. 2.

Như được thể hiện trên Fig. 2, chuột mà được sử dụng trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 3 không quan sát được là có bất kỳ sự giảm thời gian bất động nào so với đối chứng. Mặt khác, chuột mà được sử dụng trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 1 hoặc 2 có thời gian bất động ngắn hơn so với đối chứng. Từ các kết quả này, nhận thấy rằng peptit chứa trình tự axit amin của trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 1 trong trình tự của nó có hiệu quả cải thiện vận động đáng kể.

Thử nghiệm 3

Chuột được chuẩn bị bằng cách dùng qua đường miệng trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 2 với lượng là 0,3 mg/kg và các chất đối kháng thụ thể khác nhau ở dạng kết hợp ($n = 5$ đến 6). Mỗi con chuột đều phải chịu thử nghiệm treo đuôi, và hiệu quả cải thiện vận động thu được từ peptit theo sáng chế được đánh giá. Kết quả được thể hiện trên Fig. 3.

Chất đối kháng sau được sử dụng.

(1) SCH23390: chất đối kháng thụ thể dopamin D1, và lượng sử dụng: 30 µg/kg

(2) WAY100135: Chất đối kháng thụ thể serotonin 5-HT1A , và lượng sử dụng:
10 mg/kg

(3) Bicuculin: Chất đối kháng thụ thể GABA-A, và lượng sử dụng: 30 mg/kg

Trên Fig. 3, thời gian bất động càng dài, thụ thể bị ức chế bởi chất đối kháng càng nhiều góp phần vào hiệu quả cải thiện vận động thu được từ trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 2. Sử dụng kết hợp trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 2 và WAY100135 hoặc Bicuculin làm giảm tương đối thời gian bất động. Điều này có nghĩa là thụ thể serotonin 5-HT1A và thụ thể GABA-A hầu như không liên quan đến hiệu quả cải thiện vận động thu được từ trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 2. Mặt khác, sử dụng kết hợp trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 2 và SCH23390 dẫn đến làm tăng đáng kể thời gian bất động. Các kết quả này gợi ý rằng sự hoạt hóa thụ thể dopamin D1 có thể đóng góp hiệu quả cải thiện vận động thu được từ trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 2.

Yêu cầu bảo hộ

1. Peptit chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 1 và có độ dài axit amin lớn hơn hoặc bằng 6 và nhỏ hơn hoặc bằng 13.
2. Peptit theo điểm 1, trong đó peptit gồm trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 1.
3. Peptit theo điểm 1, trong đó peptit gồm trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 2 hoặc trình tự axit amin có độ tương đồng là 90% hoặc cao hơn với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 2.
4. Peptit theo điểm 3, trong đó peptit gồm trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 2.
5. Chế phẩm chứa peptit theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4.
6. Chế phẩm theo điểm 5, trong đó chế phẩm này là dược phẩm.
7. Chế phẩm theo điểm 5, trong đó chế phẩm này là thực phẩm hoặc đồ uống.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> KYOTO UNIVERSITY

<110> KAZUSA DNA RESEARCH INSTITUTE.

<110> KAMEDA SEIKA CO., LTD.

<120> Peptit và chế phẩm để điều trị, ngăn ngừa, hoặc cải thiện rối loạn tâm trạng

<130> KMSF-005PCT

<160> 3

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 6

<212> PRT

<213> được tổng hợp

<400> 1

Gln Ser Gln Ser Gln Lys
 1 5

<210> 2

<211> 13

<212> PRT

<213> được tổng hợp

<400> 2

Gln Gln Phe Leu Pro Glu Gly Gln Ser Gln Ser Gln Lys
 1 5 10

<210> 3

<211> 7

<212> PRT

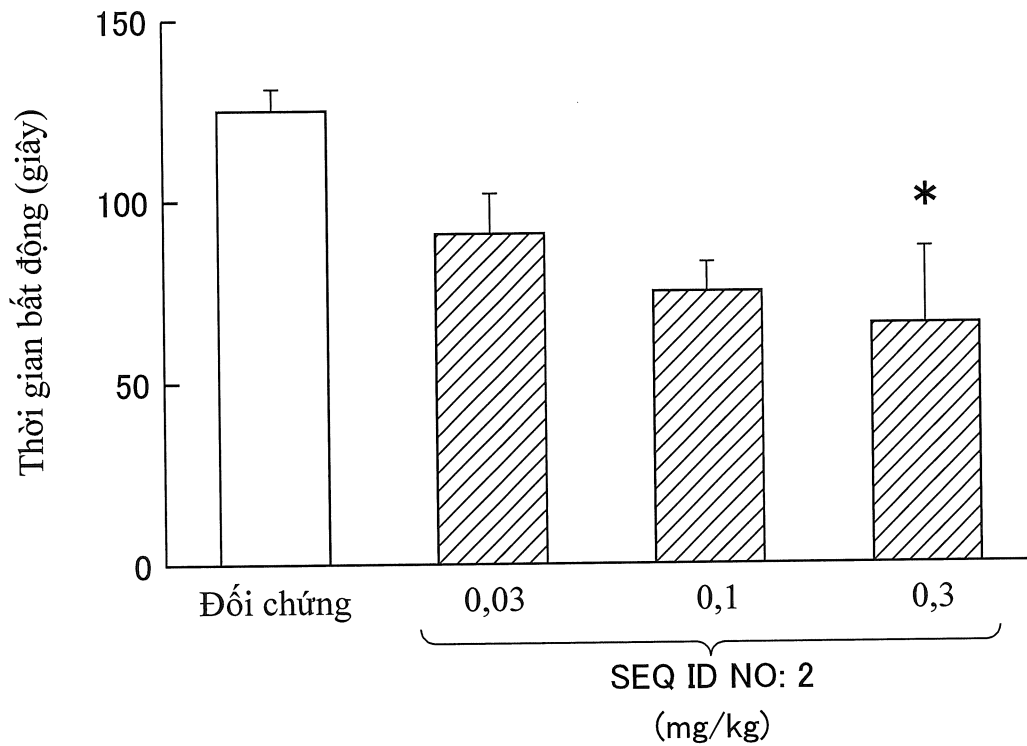
<213> được tổng hợp

<400> 3

Gln Gln Phe Leu Pro Glu Gly
 1 5

1/2

FIG. 1



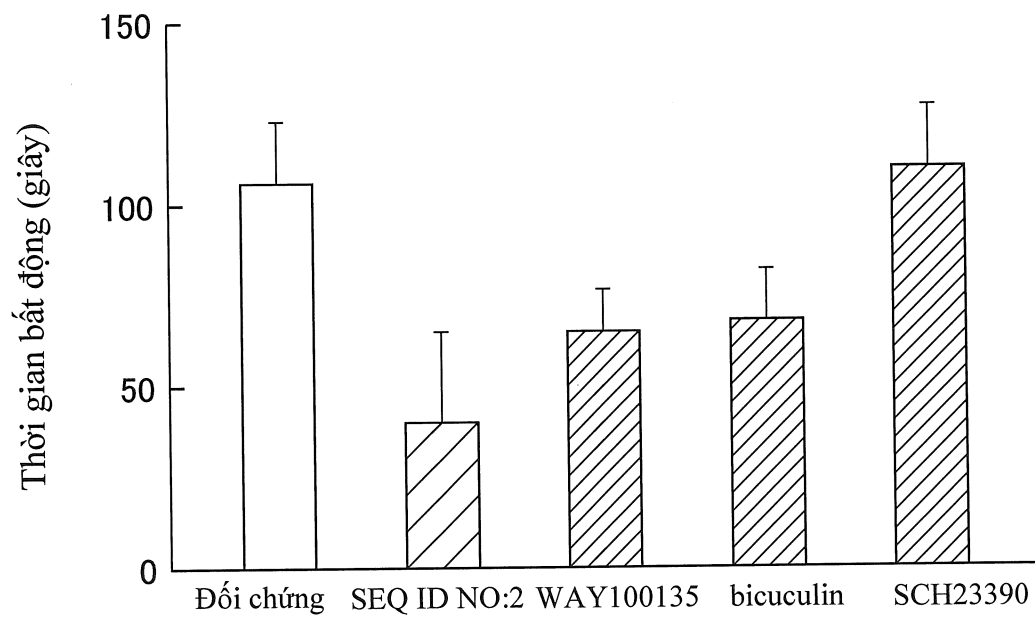
Giá trị trung bình $\pm$ SEM(n=5-6) , * P < 0,05

FIG. 2

Peptit	% Liên quan đến đối chứng	Khác biệt đáng kể
SEQ ID NO: 2	59,8	*
SEQ ID NO: 1	103,9	
SEQ ID NO: 3	44,3	*

Giá trị trung bình $\pm$ SEM(n=5-6) , * P < 0,05

FIG. 3



Giá trị là SEM trung bình (n=4-5).