



(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)



1-0044585

(51)^{2019.01} A61K 31/355; A61K 31/385; A61K 31/704; A61K 9/48; A61K 36/258; A61K 47/02; A61K 47/12; A61K 47/38; A61K 31/198; A61K 36/23

(13) B

(21) 1-2020-00851

(22) 18/07/2018

(86) PCT/IB2018/055348 18/07/2018

(87) WO 2019/016731 A1 24/01/2019

(30) 62/533,926 18/07/2017 US

(45) 25/04/2025 445

(43) 25/11/2020 392A

(71) SENESCENCE LIFE SCIENCES PTE. LTD. (SG)

71 UBI Road 1, #08-47, Oxley Bizhub, Singapore 408732, Singapore

(72) Shawn Nathan WATSON (CA).

(74) Công ty TNHH Lê & Lê (LE & LE)

(54) CHẾ PHẨM ĐỂ ĐIỀU TRỊ VÀ PHÒNG NGỪA SUY GIẢM NHẬN THỨC HOẶC BẢO TỒN CHỨC NĂNG THẦN KINH VÀ PHƯƠNG PHÁP CHẾ TẠO CHẾ PHẨM NÀY

(21) 1-2020-00851

(57) Sáng chế đề cập đến các chế phẩm để điều trị và phòng ngừa sự suy giảm nhận thức ở các đối tượng cần. Nói chung, trong số các thành phần có tiềm năng khác, chế phẩm chứa *Centella asiatica* hoặc chất chiết xuất của nó; α -tocopherol hoặc dẫn xuất của nó; nhân sâm hoặc chất chiết xuất của nó; hợp chất selen, và axit α -lipoic. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp chế tạo các chế phẩm này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất, chế phẩm để điều trị suy giảm nhận thức. Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất, chế phẩm để bảo tồn chức năng thần kinh và các phương pháp chế tạo các chế phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sự suy giảm hệ thần kinh có liên quan đến tuổi già không phải bệnh lý đang nhanh chóng trở thành mối quan tâm hàng đầu của xã hội phương Đông và phương Tây khi chúng ta bắt đầu cảm thấy áp lực xã hội, tiền tệ và cảm xúc của dân số già. Rõ ràng là hệ thống thần kinh lão hóa, dù là ở động vật không xương sống hay động vật có xương sống, bị suy giảm dần dần bởi các thành phần nhựa, đáng chú ý nhất là sự học tập và ghi nhớ. Trong khi quá trình này có thể có một nền tảng tế bào và phân tử đa dạng và đa yếu tố, một trong những giải thích cơ học nhất được ghi lại trong Thuyết gốc tự do về lão hóa. Lý thuyết cho rằng sự lão hóa là kết quả của sự dịch chuyển tiền oxy hóa tịnh tiến trong trạng thái oxy hóa khử tế bào và hậu quả là sự thay đổi phụ thuộc oxy hóa trong sinh lý tế bào.

Trong khi sự lão hóa là yếu tố dự báo của rất nhiều bệnh lý, một số trong số các bệnh đó dẫn đến sự suy và teo tế bào thần kinh, thực tế vẫn là sự lão hóa tế bào thần kinh và sự suy giảm nhận thức cũng được quan sát thấy trong các bước lặp không bệnh lý của lão hóa. Một lượng lớn bằng chứng chỉ ra rằng sự mất cân bằng oxy hóa là một đặc điểm nổi bật của cả hai dạng bệnh lý và không bệnh lý của lão hóa hệ thần kinh.¹⁻¹² Nếu không được kiểm soát, sự dịch chuyển tiền oxy hóa trong các trạng thái oxy hóa khử tế bào có thể gây ra thiệt hại tích lũy và rối loạn chức năng cho một loạt các cấu trúc và quá trình trong tế bào, bao gồm cả màng plasma.^{8-10,13-15} Noron tế bào thần kinh, và đặc biệt là màng tế bào thần kinh, rất nhạy cảm với sự peroxit hóa lipid không enzym, một loại tấn công gốc, do bản chất sau nguyên phân của chúng, sự tiêu thụ oxy cao, và mức độ cao của các axit béo không bão hòa đa.¹³

Trong các phương án khác, các liên kết đôi chịu trách nhiệm cho sự không bão hòa trong lipid cung cấp một phương tiện thông qua đó các electron đơn lẻ có thể được định vị trên 3 nguyên tử cacbon. Điều này tạo điều kiện cho một gốc tự do ở chính giữa cacbon hình thành trên hydro bis-allylic.^{16,17} Do nồng độ oxy phân tử cao trong màng tế bào thần kinh, gốc tự do ở chính giữa cacbon có thể có thể nhanh chóng phản ứng để tạo thành một gốc peroxit lipid trong vùng kỵ nước của lớp kép. Điện tích âm trên peroxit này có thể khiến chuỗi axyl di chuyển về phía bề mặt (vùng ưa nước) của lớp kép. Sự di chuyển của chuỗi axyl đến vùng ưa nước có thể làm tăng độ cứng của màng vì khả năng của phospholipid di chuyển trong và trên các lớp bị suy yếu. Do đó, mức độ peroxit hóa tăng cao có thể dẫn đến tăng độ cứng của màng, một hiện tượng được quan sát thấy trong cả hai màng oxy hóa thực nghiệm cũng như màng tế bào thần kinh bị lão hóa.^{2,18,19} Người ta cho rằng do phản ứng của lipid peroxit, gốc tự do cũng có thể tiếp tục tấn công một axit béo không bão hòa đa lân cận, do đó bắt đầu một phản ứng gọi là phản ứng chuỗi peroxy hóa lipid.

Sự peroxy hóa lipid có thể dẫn đến việc sản xuất các chất chuyển hóa lipid có hại chẳng hạn 4-hydroxynonenal (4-HNE), malondialdehyt (MDA), lipofuscin và nhiều chất khác.^{8,20-22} Sự tích lũy, và sự làm sạch không đúng cách của các chất này và các chất chuyển hóa tiền gây viêm khác được quan sát thấy trong sự lão hóa tế bào thần kinh không bệnh lý, cũng như là được ngụ ý như một yếu tố quan trọng liên quan đến suy giảm nhận thức có liên quan đến (các) bệnh thần kinh bệnh lý.²²⁻²⁸ Một bước quan trọng liên kết sự peroxy hóa màng tế bào và sự sản xuất các chất chuyển hóa có hại là sự giải phóng axit béo khỏi màng thông qua hoạt động của phospholipase A₂ (PLA₂).

Sau khi peroxy hóa lipid, PLA₂ được cho là hoạt động như một cơ chế sửa chữa thông qua việc cắt bỏ các axit béo bị oxy hóa ở vị trí sn-2 của các phospholipid. Các axit béo được giải phóng sau đó có thể trải qua quá trình khử qua trung gian glutathion và tái tổ chức sau đó vào trong màng, nếu có đủ khả năng khử, hoặc vẫn là một axit béo được peroxy hóa.^{7,9,16,29-31} Sự điều chỉnh tăng của PLA₂ đã được chứng minh là thành phần quan trọng trong sự thay đổi tế bào thần kinh liên quan đến tuổi già trong cả các phép lặp lão hóa bệnh lý và không bệnh lý.^{5,6,10}

Điều đáng quan tâm lớn là, các phương pháp nghiên cứu riêng biệt đã chỉ ra rằng các axit béo tự do có thể làm thay đổi đáng kể các khía cạnh sinh lý (điện) của tế bào thần kinh và các chức năng ở cấp độ mạng lưới thông qua nhiều cơ chế khác nhau.³²⁻³⁶ Các axit béo tự do đã được chứng minh là làm giảm đáng kể tính dễ bị kích thích thần kinh chủ yếu thông qua sự thay đổi cả dòng K^+ và Ca^{2+} . Liên quan đến K^+ , các nghiên cứu đã tìm thấy tác dụng đáng kể của axit béo tự do trong việc điều chỉnh dòng K^+ , bao gồm cả các dòng được liên kết phức tạp với những thay đổi liên quan đến tuổi trong tính dễ bị kích thích của tế bào, như dòng I_A được gán cho các kênh $Kv4 K^+$ bất hoạt nhanh.³²⁻³⁶ Các tương tác trực tiếp bao gồm sự liên kết của các axit béo với khoang bên trong đã được chứng minh là dẫn đến sự bất hoạt nhanh chóng của các dòng K^+ được duy trì liên tục.^{32,37} Các nghiên cứu khác cho thấy rằng các axit béo tự do được peroxy hóa có thể hoạt động như chất oxy hóa và gây ra những thay đổi liên quan đến oxy hóa khử đối với dư lượng cystein trong các kênh ion.^{33,38} Bất kể dòng K^+ nhắm đích, chậm, nhanh và không bất hoạt đều đã được chứng minh là bị điều biến bởi các axit béo tự do, một số trong đó cũng được liên kết chặt chẽ với tính dẻo synap, bao gồm cả cảm ứng điện thế trong thời gian dài.³⁵

Các axit béo cũng đã được chứng minh là có khả năng đáng kể để ức chế các kênh Ca^{2+} hoạt hóa điện áp thấp (loại T).^{35,39,40} Những loại kênh này là những yếu tố đóng góp chính vào sự nghỉ của điện thế màng và sự sản sinh điện thế hoạt động, cả hai khía cạnh quan trọng của việc kiểm soát khả năng kích thích tế bào thần kinh. Hơn nữa, các axit béo tự do đã được chứng minh là có tác dụng ức chế mạnh trên các kênh Ca^{2+} loại N, các kênh chính chịu trách nhiệm khử cực tiền synap và trao đổi synap liên quan đến dẫn truyền thần kinh.⁴¹ Nhanh chóng trở nên rõ ràng là khả năng điều hòa thần kinh của axit béo tự do đang vuron xa và có thể gây ra hậu quả đáng kể cho sinh lý thần kinh (điện). Nếu bị nhiễu loạn, lượng bằng chứng quá lớn có thể ngụ ý một vai trò thực sự đối với sự peroxy hóa lipid, sự kích hoạt PLA_2 và các thay đổi chức năng đối với sự lão hóa bộ não.

Cho đến nay, không có phương pháp điều trị toàn diện nào được thiết kế đặc biệt để cải thiện các hậu quả nghiêm trọng của tuổi tác và/hoặc các thay đổi liên quan đến (per) oxy hóa trong chức năng tế bào thần kinh. Cụ thể hơn, không có phương

pháp điều trị nào có sẵn mà nhắm vào cơ chế sau khi sự chấn thương oxy hóa ban đầu đã xảy ra. Trong lĩnh vực kỹ thuật cần phải xác định các hợp chất, các chế phẩm và phương pháp để ngăn ngừa sự suy giảm nhận thức và bảo tồn chức năng thần kinh.

Bản tóm tắt thêm về tình trạng kỹ thuật được cung cấp bởi các tài liệu tham khảo được mô tả trong và trong suốt tài liệu này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Trong một phương án của sáng chế, chế phẩm được đề xuất chứa:

chất ức chế phospholipase A₂;

chất chống oxy hóa ưa chất béo;

chất tăng cường peroxidaza glutathion; và

chất tăng cường mức độ glutathion.

Trong một phương án tiếp theo của chế phẩm hoặc các chế phẩm như đã nêu ở trên, chất ức chế phospholipase A₂ là *Centella asiatica* hoặc chất chiết xuất của nó, nhân sâm hoặc chất chiết xuất của nó, hoặc hỗn hợp của chúng.

Trong một phương án tiếp theo của chế phẩm hoặc các chế phẩm như đã nêu ở trên, *Centella asiatica* hoặc chất chiết xuất của nó là chất chiết xuất chứa nước của *Centella asiatica* có chứa asiaticoside, hoặc chất chiết xuất *Centella asiatica* ức chế phospholipase A₂.

Trong một phương án khác của chế phẩm hoặc các chế phẩm như đã nêu ở trên, chất chống oxy hóa ưa chất béo là tocopherol hoặc dẫn xuất tocopherol.

Trong một phương án khác của chế phẩm hoặc các chế phẩm như đã nêu ở trên, dẫn xuất tocopherol là α -tocopherol succinat.

Trong một phương án khác của chế phẩm hoặc các chế phẩm như đã nêu ở trên, chất tăng cường peroxidaza glutathion là nhân sâm hoặc chất chiết xuất của nó, selenocystein, selen, cystein hoặc hỗn hợp của chúng.

Trong một phương án khác của chế phẩm hoặc các chế phẩm như đã nêu ở trên, nhân sâm hoặc chất chiết xuất của nó là rễ cây nhân sâm, rễ cây nhân sâm châu Á, hoặc chất chiết xuất của nhân sâm mà chứa một hoặc nhiều hợp chất là các chất tăng cường peroxidaza glutathion.

Trong một phương án khác của chế phẩm hoặc các chế phẩm như đã nêu ở trên, chất tăng cường mức độ glutathion là axit α -lipoic.

Trong một phương án của sáng chế, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa:

Centella asiatica hoặc chất chiết xuất của nó;

α -tocopherol hoặc dẫn xuất của nó;

nhân sâm hoặc chất chiết xuất của nó;

selenocystein; và

axit α -lipoic.

Trong một phương án nữa của sáng chế, chế phẩm được đề xuất chứa:

chất chiết xuất chứa nước từ *Centella asiatica*;

α -tocopherol succinat;

chất chiết xuất chứa nước từ nhân sâm châu Á;

selenocystein; và

axit α -lipoic.

Trong một phương án khác của chế phẩm hoặc các chế phẩm như đã nêu ở trên, lượng chất ức chế phospholipase A₂ nằm trong khoảng từ 1mg đến 10g.

Trong một phương án khác của chế phẩm hoặc các chế phẩm như đã nêu ở trên, lượng chất tăng cường peroxidaza glutathion nằm trong khoảng từ 1mg đến 10g.

Trong một phương án khác của chế phẩm hoặc các chế phẩm như đã nêu ở trên, lượng chất chống oxy hóa ưa chất béo nằm trong khoảng từ 0,001mg đến 10g.

Trong một phương án khác của chế phẩm hoặc các chế phẩm như đã nêu ở trên, lượng chất tăng cường mức độ glutathion nằm trong khoảng từ 1mg đến 10g.

Trong một phương án khác của chế phẩm hoặc các chế phẩm như đã nêu ở trên, lượng *Centella asiatica* hoặc chất chiết xuất của nó nằm trong khoảng từ 1mg đến 10g.

Trong một phương án khác của chế phẩm hoặc các chế phẩm như đã nêu ở trên, lượng α -tocopherol hoặc dẫn xuất của nó nằm trong khoảng từ 1mg đến 10g.

Trong một phương án khác của chế phẩm hoặc các chế phẩm như đã nêu ở trên, lượng nhân sâm hoặc chất chiết xuất của nó nằm trong khoảng từ 1mg đến 10g.

Trong một phương án khác của chế phẩm hoặc các chế phẩm như đã nêu ở trên, lượng selenocystein nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10 mg.

Trong một phương án khác của chế phẩm hoặc các chế phẩm như đã nêu ở trên, lượng axit α -lipoic nằm trong khoảng từ 1mg đến 10g.

Trong một phương án tiếp theo của chế phẩm hoặc các chế phẩm như đã nêu ở trên, tỉ lệ của *Centella asiatica* hoặc chất chiết xuất của nó : α -tocopherol hoặc dẫn xuất của nó : nhân sâm hoặc chất chiết xuất của nó : selenocystein : axit α -lipoic là khoảng 5000-10000 : 3000-7000 : 5000-10000 : 1-5 : 1000-6000 theo khối lượng.

Trong một phương án khác nữa của chế phẩm hoặc các chế phẩm như đã nêu ở trên, tỉ lệ của *Centella asiatica* hoặc chất chiết xuất của nó : α -tocopherol hoặc dẫn xuất của nó : nhân sâm hoặc chất chiết xuất của nó : selenocystein : axit α -lipoic là khoảng 7840 : 4900 : 7840 : 1 : 2960 theo khối lượng.

Trong một phương án của chế phẩm hoặc các chế phẩm như đã nêu ở trên, chế phẩm cung cấp một tác dụng hiệp đồng trong việc điều trị suy giảm nhận thức so với việc điều trị suy giảm nhận thức với các thành phần riêng lẻ của chế phẩm.

Trong một phương án tiếp theo của chế phẩm hoặc các chế phẩm như đã nêu ở trên, *Centella asiatica* hoặc chất chiết xuất của nó nằm trong khoảng từ 10 đến 50% w/w của chế phẩm.

Trong một phương án tiếp theo của chế phẩm hoặc các chế phẩm như đã nêu ở trên, α -tocopherol nằm trong khoảng từ 10 đến 30% w/w của chế phẩm.

Trong một phương án tiếp theo của chế phẩm hoặc các chế phẩm như đã nêu ở trên, nhân sâm hoặc chất chiết xuất của nó nằm trong khoảng từ 10 đến 50% w/w của chế phẩm.

Trong một phương án tiếp theo của chế phẩm hoặc các chế phẩm như đã nêu ở trên, selenocystein nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 0,001% w/w của chế phẩm.

Trong một phương án tiếp theo của chế phẩm hoặc các chế phẩm như đã nêu ở trên, axit α -lipoic nằm trong khoảng từ 1 đến 40% w/w của chế phẩm.

Trong một phương án khác của sáng chế, công thức đường uống của chế phẩm được đề xuất chứa từ khoảng 1mg đến 10g chất ức chế phospholipase A₂, từ khoảng 1mg đến 10g chất chống oxy hóa ưa chất béo, từ khoảng 0,001mg đến 10g chất tăng cường peroxidaza glutathion và từ khoảng 1mg đến 10g chất tăng cường mức độ glutathion.

Trong một phương án khác của sáng chế, công thức đường uống của chế phẩm được đề xuất chứa khoảng 200mg chất ức chế phospholipase A₂, khoảng 125mg chất chống oxy hóa ưa chất béo, khoảng 200mg chất tăng cường peroxidaza glutathion và khoảng 76mg chất tăng cường mức độ glutathion.

Trong một phương án khác nữa của sáng chế, công thức đường uống của chế phẩm được đề xuất chứa từ khoảng 1mg đến 10g *Centella asiatica* hoặc chất chiết xuất của nó, từ khoảng 1mg đến 10g α -tocopherol hoặc dẫn xuất của nó, từ khoảng 1mg đến 10g nhân sâm hoặc chất chiết xuất của nó, từ khoảng 0,001mg đến 1g selenocystein và từ khoảng 1mg đến 10g axit α -lipoic.

Trong một phương án khác nữa của sáng chế, công thức đường uống của chế phẩm được đề xuất chứa khoảng 200mg *Centella asiatica* hoặc chất chiết xuất của nó, khoảng 125mg α -tocopherol hoặc dẫn xuất của nó, khoảng 200mg nhân sâm hoặc chất chiết xuất của nó, khoảng 0,0255mg selenocystein và khoảng 75,76mg axit α -lipoic.

Trong một phương án của sáng chế, chế phẩm là thực phẩm chứa chế phẩm.

Trong một phương án về thực phẩm hoặc các thực phẩm đã nêu ở trên, chế phẩm được kết hợp vào, nhưng không giới hạn ở thanh chứa năng lượng, bột yến mạch, ngũ cốc hoặc sữa chua.

Trong một phương án của sáng chế, chế phẩm là sản phẩm đồ uống chứa chế phẩm.

Trong một phương án về sản phẩm đồ uống hoặc các sản phẩm đồ uống đã nêu ở trên, chế phẩm được kết hợp vào, nhưng không giới hạn ở sản phẩm lắc chứa năng lượng, sinh tố, trà, cà phê hoặc nước có hương vị.

Trong một phương án nữa của sáng chế, chế phẩm được đề xuất chứa: *Centella asiatica* hoặc chất chiết xuất của nó, α -tocopherol hoặc dẫn xuất của nó, nhân sâm hoặc chất chiết xuất của nó, hợp chất selen, và axit α -lipoic. Tốt hơn là, chế phẩm chứa chất chiết xuất *Centella asiatica* chứa khoảng 20% asiaticoside, d- α -tocopherol succinat; chất chiết xuất rễ cây nhân sâm chứa khoảng 5% ginsenoside; L-selenomethionin; và axit α -lipoic. Trong một phương án được ưu tiên hơn, chế phẩm ở dạng liều đơn vị chứa khoảng 25-200mg axit α -lipoic, khoảng 10-50 mcg selenomethionin, khoảng 40-200mg d- α -tocopherol succinat, khoảng 20-80mg asiaticoside có nguồn gốc từ chất chiết xuất *Centella asiatica*, và khoảng 4-20mg ginsenoside có nguồn gốc từ chất chiết xuất rễ cây nhân sâm. Trong một phương án được ưu tiên hơn nữa, chế phẩm ở dạng liều đơn vị chứa khoảng 50mg hoặc 100mg axit lipoic, khoảng 25 mcg L-selenomethionin, khoảng 83mg hoặc 125mg d- α -tocopherol succinat, khoảng 200mg hoặc 175mg chất chiết xuất toàn bộ cây *Centella asiatica* cung cấp khoảng 40mg hoặc 35mg asiaticoside, tương ứng; và 175mg hoặc

150mg chất chiết xuất nhân sâm Panax chứa khoảng 8.75mg và 7.5mg ginsenoside, tương ứng.

Người ta còn dự tính rằng các chế phẩm hoặc công thức như được mô tả trong tài liệu này và từ đầu đến cuối có thể bao gồm thêm một hoặc nhiều tá dược được dụng, ví dụ, nhưng không giới hạn bởi xenluloza vi tinh thể, magie stearat, silicon dioxit hoặc hỗn hợp của chúng. Các tá dược khác có thể cũng được bao gồm.

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm hoặc công thức như được mô tả trong tài liệu này và từ đầu đến cuối để sử dụng trong việc cải thiện chức năng nhận thức hoặc điều trị và / hoặc ngăn ngừa sự suy giảm nhận thức ở đối tượng cần sử dụng.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp để điều trị hoặc ngăn ngừa sự suy giảm nhận thức ở đối tượng cần bằng cách cho đối tượng dùng chế phẩm hoặc công thức như được mô tả trong và trong suốt tài liệu này. Sự suy giảm nhận thức có thể là sự suy giảm nhận thức liên quan đến tuổi thông thường, ví dụ, nhưng không giới hạn bởi mất chức năng nhận thức, mất trí nhớ, suy giảm trí nhớ, mất trí nhớ ngắn hạn, mất trí nhớ trung hạn, mất trí nhớ dài hạn hoặc mất khả năng học hỏi, lưu trữ hoặc nhớ lại thông tin, mất khoảng chú ý, mất kỹ năng ngôn ngữ, mất kỹ năng viết, mất kỹ năng giải quyết vấn đề, mất xử lý không gian, mất tập trung, mất độ chính xác / tốc độ nhận dạng cảm xúc, mất độ chính xác / tốc độ của chức năng điều hành hoặc bất kỳ sự kết hợp nào của chúng.

Trong một phương án nữa, sự suy giảm nhận thức là bệnh thoái hóa hoặc rối loạn, ví dụ, nhưng không giới hạn bởi bệnh Alzheimer, sa sút trí tuệ thể Lewy, sa sút trí tuệ não mạch, sa sút trí tuệ có liên quan đến bệnh Parkinson, sa sút trí tuệ có liên quan đến bệnh Huntington, sa sút trí tuệ có liên quan đến bệnh AIDS, tính hay quên ở tuổi già thể nhẹ, sa sút trí tuệ có liên quan đến hội chứng Down, sa sút trí tuệ do nhiều ổ nhồi máu, chứng đa xơ cứng, chứng rối loạn vận động chậm, hội chứng Wernicke-Korsakoff hoặc chứng mất trí liên quan đến nghiện rượu.

Trong một phương án nữa, chế phẩm là như được mô tả trong tài liệu này nhưng không phải là chế phẩm chứa 125mg (150IU) d-alpha-tocopherol succinat,

75mg axit alpha-lipoic, 175mg chất chiết xuất toàn bộ cây *Centella asiatica* chứa 40% asiaticoside, 175mg chất chiết xuất từ thân và lá cây nhân sâm Panax chứa 5% ginsenoside và 25mcg L-selenomethionin.

Sáng chế cũng dự tính đến phương pháp chế tạo chế phẩm hoặc công thức bất kỳ như được mô tả trong tài liệu này, ví dụ, nhưng không giới hạn bởi:

kết hợp d-alpha-tocopherol succinat, axit alpha-lipoic, chất chiết xuất *centella asiatica*, chất chiết xuất rễ cây nhân sâm panax và L-selenomethionin, trong đó chất chiết xuất *centella asiatica* và chất chiết xuất rễ cây nhân sâm panax có nguồn gốc từ các chiết xuất nước-etanol. Phương pháp này có thể còn bao gồm việc bao gói chế phẩm ở dạng viên nang với xenluloza vi tinh thể, magie stearat và silicon dioxit. Tuy nhiên, một loạt các phương pháp luận khác như được biết đến trong tình trạng kỹ thuật cũng có thể được sử dụng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 thể hiện kết quả các thử nghiệm độ chính xác của việc học bằng lời nói (số độ chính xác của việc học bằng lời nói) trên các đối tượng người trong các thử nghiệm lâm sàng lúc ban đầu và sau 2 và 4 tháng dùng các chế phẩm của sáng chế.

Fig. 2 thể hiện kết quả các thử nghiệm tốc độ phản hồi kiểm soát xung động (tổng thời gian phản hồi go-no-go) trên các đối tượng người trong các thử nghiệm lâm sàng lúc ban đầu và sau 2 và 4 tháng dùng các chế phẩm của sáng chế.

Fig. 3 thể hiện kết quả các thử nghiệm xử lý nhận thức (thời gian phản ứng Stroop) trên các đối tượng người trong các thử nghiệm lâm sàng lúc ban đầu và sau 2 và 4 tháng dùng các chế phẩm của sáng chế.

Fig. 4 thể hiện kết quả các thử nghiệm tốc độ nhận dạng cảm xúc (tổng thời gian nhận dạng cảm xúc) trên các đối tượng người trong các thử nghiệm lâm sàng lúc ban đầu và sau 2 và 4 tháng dùng các chế phẩm của sáng chế.

Fig. 5 thể hiện kết quả thử nghiệm độ chính xác xử lý nhận thức (số độ chính xác Stroop) trên các đối tượng người trong các thử nghiệm lâm sàng lúc ban đầu và sau 2 và 4 tháng dùng các chế phẩm của sáng chế.

Fig. 6 thể hiện kết quả thử nghiệm độ chính xác nhận dạng cảm xúc (số độ chính xác về nhận dạng cảm xúc) trên các đối tượng người trong các thử nghiệm lâm sàng lúc ban đầu và sau 2 và 4 tháng dùng các chế phẩm của sáng chế.

Fig. 7 thể hiện kết quả thử nghiệm tốc độ chức năng điều hành (thời gian tạo ra đường mòn) trên các đối tượng người trong các thử nghiệm lâm sàng lúc ban đầu và sau 2 và 4 tháng dùng các chế phẩm của sáng chế.

Fig. 8 thể hiện kết quả thử nghiệm tốc độ xử lý không gian (thời gian đường mòn mê cung) trên các đối tượng người trong các thử nghiệm lâm sàng lúc ban đầu và sau 2 và 4 tháng dùng các chế phẩm của sáng chế.

Fig. 9 thể hiện kết quả thử nghiệm độ chính xác chú ý (số độ chính xác về khoảng chữ số) trên các đối tượng người trong các thử nghiệm lâm sàng lúc ban đầu và sau 2 và 4 tháng dùng các chế phẩm của sáng chế.

Fig. 10 thể hiện kết quả thử nghiệm độ chính xác của việc học bằng lời nói (số độ chính xác của việc học bằng lời nói) trên các đối tượng người trong các thử nghiệm lâm sàng lúc ban đầu và sau 2 và 4 tháng dùng các chế phẩm của sáng chế.

Fig. 11 thể hiện kết quả thử nghiệm độ chính xác của việc học bằng lời nói (độ không chính xác bằng số của việc học bằng lời nói) trên các đối tượng người trong các thử nghiệm lâm sàng lúc ban đầu và sau 2 và 4 tháng dùng các chế phẩm của sáng chế.

Fig. 12 thể hiện kết quả thử nghiệm tốc độ xử lý (thời gian phản ứng Stroop) trên các đối tượng người trong các thử nghiệm lâm sàng lúc ban đầu và sau 2 và 4 tháng dùng các chế phẩm của sáng chế.

Fig. 13 thể hiện kết quả thử nghiệm độ chính xác xử lý (số độ chính xác của thử nghiệm Stroop) trên các đối tượng người trong các thử nghiệm lâm sàng lúc ban đầu và sau 2 và 4 tháng dùng các chế phẩm của sáng chế.

Fig. 14 thể hiện kết quả thử nghiệm trí nhớ làm việc (tổng thời gian phản ứng N-Back) trên các đối tượng người trong các thử nghiệm lâm sàng lúc ban đầu và sau 2 và 4 tháng dùng các chế phẩm của sáng chế.

Fig. 15 thể hiện kết quả thử nghiệm tốc độ nhận dạng cảm xúc (tổng thời gian phản ứng nhận dạng cảm xúc) trên các đối tượng người trong các thử nghiệm lâm sàng lúc ban đầu và sau 2 và 4 tháng dùng các chế phẩm của sáng chế.

Fig. 16 thể hiện kết quả thử nghiệm độ chính xác nhận dạng cảm xúc (số độ chính xác về nhận dạng cảm xúc) trên các đối tượng người trong các thử nghiệm lâm sàng lúc ban đầu và sau 2 và 4 tháng dùng các chế phẩm của sáng chế.

Fig. 17 thể hiện kết quả thử nghiệm độ chính xác nhận dạng cảm xúc (độ không chính xác bằng số về nhận dạng cảm xúc) trên các đối tượng người trong các thử nghiệm lâm sàng lúc ban đầu và sau 2 và 4 tháng dùng các chế phẩm của sáng chế.

Fig. 18 thể hiện kết quả thử nghiệm tốc độ chức năng điều hành (tổng thời gian tạo ra đường mòn) trên các đối tượng người trong các thử nghiệm lâm sàng lúc ban đầu và sau 2 và 4 tháng dùng các chế phẩm của sáng chế.

Fig. 19 thể hiện kết quả thử nghiệm độ chính xác chức năng điều hành (số không chính xác của việc tạo ra đường mòn) trên các đối tượng người trong các thử nghiệm lâm sàng lúc ban đầu và sau 2 và 4 tháng dùng các chế phẩm của sáng chế.

Fig. 20 thể hiện kết quả thử nghiệm tốc độ xử lý không gian (tổng thời gian đường mòn mê cung) trên các đối tượng người trong các thử nghiệm lâm sàng lúc ban đầu và sau 2 và 4 tháng dùng các chế phẩm của sáng chế.

Fig. 21 thể hiện kết quả thử nghiệm độ chính xác xử lý không gian (số không chính xác đường mòn mê cung) trên các đối tượng người trong các thử nghiệm lâm sàng lúc ban đầu và sau 2 và 4 tháng dùng các chế phẩm của sáng chế.

Fig. 22 thể hiện kết quả thử nghiệm độ chính xác chú ý (số độ chính xác trên hình phức tạp) trên các đối tượng người trong các thử nghiệm lâm sàng lúc ban đầu và sau 2 và 4 tháng dùng các chế phẩm của sáng chế.

Fig. 23 thể hiện kết quả thử nghiệm độ chính xác chú ý (số không chính xác trên hình phức tạp) trên các đối tượng người trong các thử nghiệm lâm sàng lúc ban đầu và sau 2 và 4 tháng dùng các chế phẩm của sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế mô tả các phương án về chế phẩm để phòng ngừa sự suy giảm nhận thức và các phương pháp để điều trị sự suy giảm nhận thức. Sáng chế cũng mô tả các chế phẩm và phương pháp để bảo tồn chức năng thần kinh. Sẽ được đánh giá cao rằng các chế phẩm, phương pháp và phương án được mô tả trong tài liệu này là dành cho mục đích minh họa đối với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật và không có nghĩa giới hạn sáng chế theo cách bất kỳ. Tất cả các tham chiếu đến các phương án hoặc ví dụ trong suốt bản mô tả nên được coi là một tham chiếu đến một phương án minh họa và không giới hạn hoặc một ví dụ minh họa và không giới hạn. Hơn nữa, tất cả các tuyên bố liên quan đến các cơ chế sinh học không có nghĩa là bị giới hạn hoặc bị ràng buộc bởi lý thuyết.

Theo một phương án của sáng chế, sáng chế đề xuất chế phẩm để phòng ngừa và/hoặc điều trị sự suy giảm nhận thức, chế phẩm bao gồm:

chất ức chế phospholipase A₂;
 chất chống oxy hóa ưa chất béo;
 chất tăng cường peroxidaza glutathion; và
 chất tăng cường mức độ glutathion.

Theo một phương án nữa của sáng chế, sáng chế đề xuất chế phẩm để bảo tồn chức năng thần kinh, chế phẩm bao gồm:

chất ức chế phospholipase A₂;
 chất chống oxy hóa ưa chất béo;

chất tăng cường peroxidaza glutathion; và
chất tăng cường mức độ glutathion.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ “chất ức chế phospholipase A₂” có nghĩa là chất, hóa học hoặc protein mà làm giảm, ức chế hoặc ngăn chặn sự hoạt động của PLA₂. Chất, hóa học hoặc protein có thể được thử nghiệm về khả năng làm giảm, ức chế hoặc ngăn chặn sự hoạt động của PLA₂ trong bất kỳ thử nghiệm nào được biết đến trong tình trạng kỹ thuật, ví dụ, nhưng không giới hạn bởi kit thử nghiệm Phospholipase A₂ Invitrogen™ EnzChek®. Trong thử nghiệm này, chất, hóa học hoặc protein được coi là chất ức chế PLA₂ nếu nó làm giảm sự hoạt động của PLA₂ từ 10 đến 100%, ví dụ, nhưng không giới hạn bởi 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 hoặc 100% khi so sánh với đối chứng âm tính. Một ví dụ điển hình về chất ức chế PLA₂ mà không có ý nghĩa là bị hạn chế theo cách bất kỳ là *Centella asiatica*, còn được biết đến là Gotu kola. Cũng sẽ thấy rõ được rằng chất chiết xuất của *Centella asiatica* có thể được sử dụng. Chất chiết xuất có thể thu được từ chiết xuất từ nước, chiết xuất từ rượu, chiết xuất từ axeton hoặc hỗn hợp của chúng, của lá hoặc các bộ phận ăn được của thực vật.⁷¹ Toàn bộ thực vật *Centella asiatica* có thể cũng được sử dụng. Chất chiết xuất và toàn bộ thực vật có thể chứa pentacyclic triterpenoid, ví dụ, nhưng không giới hạn bởi asiaticosid. Các ví dụ điển hình khác về chất ức chế PLA₂ là nhân sâm hoặc chất chiết xuất của nó, triflometyl keton axit béo, metyl arachidonyl flophosphonat, bromoenol lacton, 1,3-disubstituted propan-2-on polyfloalkyl keton, axit stearidonic, curcumin hoặc chất chiết xuất của nó, và axit aristolochic.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ “chất chống oxy hóa ưa chất béo” có nghĩa là chất, hóa học hoặc protein mà ức chế sự oxy hóa của các lipid màng. Chất chống oxy hóa ưa chất béo cũng bao gồm một vùng kỵ nước (ưa chất béo), ví dụ chuỗi alkyl. Chất, hóa học hoặc protein có thể được thử nghiệm về khả năng chống oxy hóa của nó bằng thử nghiệm bất kỳ được biết đến trong tình trạng kỹ thuật, ví dụ, nhưng không giới hạn bởi kit thử nghiệm chất chống oxy hóa Sigma-Aldrich®. Trong thử nghiệm này, chất, hóa học hoặc protein được coi là chất chống oxy hóa nếu nó sở hữu từ 10 đến 100% hoạt tính chống oxy hóa, ví dụ, nhưng không giới hạn bởi 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 hoặc 100% khi so sánh với đối chứng dương. Một ví dụ điển

hình về chất chống oxy hóa ưa chất béo là tocopherol. Sẽ thấy rõ được rằng tocopherols bao gồm các α -, β -, γ - và δ -tocopherol tự nhiên hoặc tổng hợp, với α -tocopherol là chất chống oxy hóa hoạt động nhất. Dẫn xuất của α -tocopherol, chẳng hạn α -tocopherol succinat, có thể cũng được dự tính.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ “chất tăng cường peroxidaza glutathion” có nghĩa là chất, hóa học hoặc protein mà tăng cường hoặc làm tăng độ hoạt động của peroxidaza glutathion. Chất, hóa học hoặc protein có thể được thử nghiệm về khả năng tăng cường hoặc làm tăng độ hoạt động của peroxidaza glutathion trong thử nghiệm peroxidaza glutathion bất kỳ được biết đến trong tình trạng kỹ thuật, ví dụ, nhưng không giới hạn bởi kit thử nghiệm Peroxidaza glutathion Sigma-Aldrich®. Trong thử nghiệm này, chất, hóa học hoặc protein được coi là chất tăng cường peroxidaza glutathion nếu nó làm tăng độ hoạt động của peroxidaza glutathion từ 10 đến 100%, ví dụ, nhưng không giới hạn bởi 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 hoặc 100% khi so sánh với đối chứng âm. Một ví dụ điển hình về chất tăng cường peroxidaza glutathion là nhân sâm. Cũng sẽ thấy rõ được rằng nhân sâm có thể thu được từ chất chiết xuất từ nước, chất chiết xuất từ rượu hoặc hỗn hợp của chúng của rễ cây nhân sâm, thân và lá hoặc toàn bộ cây có thể được sử dụng, ví dụ, ở dạng bột hoặc dạng khác. Các ví dụ điển hình khác về chất tăng cường peroxidaza glutathions là selenocystein, selen và cystein.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ “chất tăng cường mức độ glutathion” có nghĩa là chất, hóa học hoặc protein mà tăng cường hoặc làm tăng mức độ glutathion. Chất, hóa học hoặc protein có thể được thử nghiệm về khả năng làm tăng mức độ glutathion trong thử nghiệm glutathion bất kỳ được biết đến trong tình trạng kỹ thuật, ví dụ, nhưng không giới hạn bởi kit thử nghiệm Peroxidaza glutathion Sigma-Aldrich®. Trong khi thực hiện thử nghiệm này, các tế bào có thể được ủ với hợp chất được chú ý và sau đó được phân giải theo các quy trình và phương pháp thường được biết đến trong tình trạng kỹ thuật. Sản phẩm phân giải tế bào có thể được sử dụng là một chất trong thử nghiệm để xác định mức độ glutathion. Trong thử nghiệm này, chất, hóa học hoặc protein được coi là chất tăng cường mức độ glutathion nếu nó làm tăng mức độ glutathion từ 10 đến 100%, ví dụ, nhưng không giới hạn bởi

10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 hoặc 100% khi so sánh với đối chứng âm. Một ví dụ điển hình về chất tăng cường mức độ glutathion là axit α -lipoic. Ví dụ điển hình khác về chất tăng cường mức độ glutathion là *N*-acetylcystein.

Trong một phương án, chế phẩm chứa từ khoảng 1 đến 10.000mg chất ức chế phospholipase A₂, ví dụ, nhưng không giới hạn bởi 1, 10, 20, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000 hoặc 10.000mg chất ức chế phospholipase A₂. Hơn nữa, chế phẩm có thể chứa một khoảng các lượng như được xác định bằng hai giá trị bất kỳ được nêu ở trên hoặc nằm giữa hai lượng bất kỳ trong số đó. Trong một phương án được ưu tiên, chất ức chế phospholipase A₂ là *Centella asiatica* hoặc chất chiết xuất của nó.

Trong một phương án, chế phẩm chứa từ khoảng 1 đến 10.000mg chất chống oxy hóa ưa chất béo, ví dụ, nhưng không giới hạn bởi 1, 10, 20, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000 hoặc 10.000mg chất chống oxy hóa ưa chất béo. Hơn nữa, chế phẩm có thể chứa một khoảng các lượng như được xác định bằng hai giá trị bất kỳ được nêu ở trên hoặc nằm giữa hai lượng bất kỳ trong số đó. Trong một phương án được ưu tiên, chất chống oxy hóa ưa chất béo là α -tocopherol hoặc dẫn xuất của nó.

Trong một phương án, chế phẩm chứa từ khoảng 1 đến 10.000mg chất tăng cường peroxidaza glutathion, ví dụ, nhưng không giới hạn bởi 1, 10, 20, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000 hoặc 10.000mg chất tăng cường peroxidaza glutathion. Hơn nữa, chế phẩm có thể chứa một khoảng các lượng như được xác định bằng hai giá trị bất kỳ được nêu ở trên hoặc nằm giữa hai lượng bất kỳ trong số đó. Trong một phương án được ưu tiên, chất tăng cường peroxidaza glutathion là nhân sâm hoặc chất chiết xuất của nó, selenocystein hoặc hỗn hợp của chúng.

Trong một phương án, chế phẩm chứa từ khoảng 1 đến 10.000mg chất tăng cường mức độ glutathion, ví dụ, nhưng không giới hạn bởi 1, 10, 20, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000 hoặc 10.000mg chất tăng cường mức độ glutathion. Hơn nữa, chế phẩm có thể chứa một khoảng các

lượng như được xác định bằng hai giá trị bất kỳ được nêu ở trên hoặc nằm giữa hai lượng bất kỳ trong số đó. Trong một phương án được ưu tiên, chất tăng cường mức độ glutathion là axit α -lipoic.

Trong một phương án, điều này không có ý nghĩa là giới hạn sáng chế theo cách bất kỳ, chế phẩm chứa từ *Centella asiatica* hoặc chất chiết xuất của nó, α -tocopherol hoặc dẫn xuất của nó, nhân sâm hoặc chất chiết xuất của nó, selenocystein và axit α -lipoic. Chất chiết xuất *Centella asiatica* và nhân sâm có thể được thực hiện bằng quá trình chiết nước/etanol thông qua quá trình đồng nhất hóa hoặc bằng bất kỳ hệ thống dung môi thích hợp nào khác và/hoặc quá trình chiết được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật. Trong một phương án được ưu tiên, quá trình chiết xuất đối với *Centella asiatica* và nhân sâm là quá trình chiết nước/etanol và tạo ra một chất chiết xuất chứa khoảng 20% w/w asiaticoside và khoảng 5% w/w tổng ginsenoside, tương ứng khi được sấy khô. Tuy nhiên, sáng chế cũng dự tính các phương án trong đó quá trình chiết xuất tạo ra lượng asiaticoside hoặc ginsenoside bằng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40% w/w hoặc cao hơn khi được sấy khô. Lượng asiaticoside hoặc ginsenoside có thể cũng được xác định bằng một khoảng bởi hai giá trị bất kỳ được nêu hoặc số bất kỳ giữa các số đó.

Trong một phương án, chế phẩm chứa từ khoảng 1 đến 10.000mg *Centella asiatica* hoặc chất chiết xuất của nó, ví dụ, nhưng không giới hạn bởi 1, 10, 20, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000 hoặc 10.000mg *Centella asiatica* hoặc chất chiết xuất của nó. Hơn nữa, chế phẩm có thể chứa một khoảng các lượng như được xác định bằng hai giá trị bất kỳ được nêu ở trên hoặc nằm giữa hai lượng bất kỳ trong số đó.

Trong một phương án nữa, chế phẩm chứa từ khoảng 1 đến 10.000mg α -tocopherol hoặc dẫn xuất của nó, ví dụ, nhưng không giới hạn bởi 1, 10, 20, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000 hoặc 10.000mg α -tocopherol hoặc dẫn xuất của nó. Hơn nữa, chế phẩm có thể chứa một

khoảng các lượng như được xác định bằng hai giá trị bất kỳ được nêu ở trên hoặc nằm giữa hai lượng bất kỳ trong số đó.

Một phương án của chế phẩm chứa từ khoảng 1 đến 10.000mg nhân sâm hoặc chất chiết xuất của nó, ví dụ, nhưng không giới hạn bởi 1, 10, 20, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000 hoặc 10.000mg nhân sâm hoặc chất chiết xuất của nó. Hơn nữa, chế phẩm có thể chứa một khoảng các lượng như được xác định bằng hai giá trị bất kỳ được nêu ở trên hoặc nằm giữa hai lượng bất kỳ trong số đó.

Trong một phương án khác, chế phẩm chứa từ khoảng 0,001 đến 0.5mg selenocystein, ví dụ, nhưng không giới hạn bởi 0,001, 0,005, 0,01, 0,015, 0,02, 0,03, 0,05, 0,07, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4 hoặc 0,5mg selenocystein. Hơn nữa, chế phẩm có thể chứa một khoảng các lượng như được xác định bằng hai giá trị bất kỳ được nêu ở trên hoặc nằm giữa hai lượng bất kỳ trong số đó. Ngoài ra, sáng chế cũng dự tính thay thế selenocystein trong được dẫn hoặc chế phẩm bất kỳ được mô tả ở đây bằng selenomethionin và ngược lại trừ khi có chỉ định rõ ràng khác.

Nói chung, một phương án của chế phẩm chứa từ khoảng 1 đến 10.000mg axit α -lipoic, ví dụ, nhưng không giới hạn bởi 1, 10, 20, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000 hoặc 10.000mg axit α -lipoic. Hơn nữa, chế phẩm có thể chứa một khoảng các lượng như được xác định bằng hai giá trị bất kỳ được nêu ở trên hoặc nằm giữa hai lượng bất kỳ trong số đó.

Một ví dụ của chế phẩm chứa từ khoảng 10 đến 50% w/w *Centella asiatica* hoặc chất chiết xuất của nó, ví dụ, nhưng không giới hạn bởi 10, 20, 30, 40 hoặc 50% w/w *Centella asiatica* hoặc chất chiết xuất của nó.

Một ví dụ khác của chế phẩm chứa từ khoảng 10 đến 30% w/w α -tocopherol hoặc dẫn xuất của nó, ví dụ, nhưng không giới hạn bởi 10, 20 hoặc 30% w/w α -tocopherol hoặc dẫn xuất của nó.

Một ví dụ khác nữa của chế phẩm chứa từ khoảng 10 đến 50% w/w nhân sâm hoặc chất chiết xuất của nó, ví dụ, nhưng không giới hạn bởi 10, 20, 30, 40 hoặc 50% w/w nhân sâm hoặc chất chiết xuất của nó.

Một ví dụ nữa của chế phẩm chứa từ khoảng 0,0001 đến 0,001% w/w selenocystein, ví dụ, nhưng không giới hạn bởi 0,0001, 0,0002, 0,0005, 0,0007 hoặc 0,001% w/w selenocystein.

Một ví dụ nữa của chế phẩm chứa từ khoảng 1 đến 40% w/w axit α -lipoic, ví dụ, nhưng không giới hạn bởi 1, 2, 5, 7, 10, 20, 30 hoặc 40% w/w axit α -lipoic.

Trong một phương án mà không có ý nghĩa để giới hạn, chế phẩm chứa tỉ lệ các thành phần sau đây: *Centella asiatica* hoặc chất chiết xuất của nó : α -tocopherol hoặc dẫn xuất của nó : nhân sâm hoặc chất chiết xuất của nó: selenocystein : axit α -lipoic nằm trong khoảng 5000-10000 : 3000-7000 : 5000-10000 : 1-5 : 1000-6000 theo khối lượng.

Trong một phương án mà không có ý nghĩa để giới hạn, chế phẩm có thể chứa tỉ lệ *Centella asiatica* hoặc chất chiết xuất của nó: α -tocopherol hoặc dẫn xuất của nó : nhân sâm hoặc chất chiết xuất của nó : selenocystein : axit α -lipoic bằng khoảng 7840 : 4900 : 7840 : 1 : 2960 theo khối lượng.

Cũng sẽ thấy rõ được rằng chất ức chế phospholipase A₂, chất chống oxy hóa ưa chất béo, chất tăng cường peroxidaza glutathion và chất tăng cường mức độ glutathion tốt hơn là các hợp chất không có độ gây độc tế bào hoặc độ gây độc tế bào thấp đối với tế bào hoặc con người khi chế phẩm chứa các hợp chất này được cho dùng với liều lượng được mô tả trong tài liệu này.

Theo một phương án nữa của sáng chế, sáng chế đề xuất phương pháp để bảo tồn, cải thiện hoặc tăng chức năng thần kinh trong tế bào thần kinh bằng cách điều trị tế bào thần kinh bằng chế phẩm như được mô tả trong tài liệu này. Tế bào thần kinh có thể được điều trị *in-vitro* hoặc *in-vivo*.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ “chức năng thần kinh” có nghĩa là thông số sinh lý bất kỳ của hoạt động thần kinh bình thường. Chức năng thần kinh có thể bao gồm nhưng không giới hạn bởi: điện sinh lý tế bào thần kinh, hiệu quả synap, hình dạng / kích thước tế bào thần kinh, thành phần chuyển hóa và/hoặc sử dụng năng lượng. Sẽ được hiểu rõ rằng rằng chức năng tế bào thần kinh có thể được bảo tồn bằng cách giảm peroxy hóa lipid. Chức năng thần kinh cũng có thể được bảo tồn bằng cách duy trì, tăng hoặc cải thiện tính dễ bị kích thích thần kinh. Sự gia tăng bảo tồn chức năng tế bào thần kinh có thể được đo lường bằng cách đánh giá các số liệu phổ biến được sử dụng trong các đánh giá điện sinh lý. Chúng bao gồm nhưng không giới hạn ở: tần số và hình dạng điện thế hoạt động, điện thế màng nghỉ, điện trở màng và các phép đo ngưỡng dòng điện. Theo một phương án của sáng chế, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa sự suy giảm nhận thức ở đối tượng cần bằng cách cho đối tượng dùng chế phẩm của sáng chế.

Không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết hoặc giới hạn dưới bất kỳ hình thức nào, sự suy giảm nhận thức đề cập đến sự suy giảm nhận thức đặc trưng mà thường trở nên rõ ràng nhất ở những người trên 40 tuổi. Sự suy giảm nhận thức ở một đối tượng có thể bao gồm các mức độ khác nhau về sự mất chức năng nhận thức, mất trí nhớ, suy giảm trí nhớ, mất trí nhớ ngắn hạn, mất trí nhớ trung hạn, mất trí nhớ dài hạn, mất khả năng học hỏi, lưu trữ hoặc nhớ lại thông tin hoặc mất xử lý không gian, mất tập trung, mất độ chính xác / tốc độ nhận dạng cảm xúc, mất độ chính xác / tốc độ của chức năng điều hành hoặc bất kỳ sự kết hợp nào của chúng. Những triệu chứng này có thể xảy ra ở mức tối thiểu, thường liên quan đến quá trình lão hóa tự nhiên hoặc có thể xảy ra với mức độ nghiêm trọng hơn ở từng lứa tuổi.

Các triệu chứng có thể được xác định dựa trên kinh nghiệm của từng cá nhân. Các triệu chứng cũng có thể được quan sát bởi gia đình và bạn bè của cá nhân đó. Một số ví dụ về các triệu chứng mà có thể chỉ ra sự suy giảm nhận thức là, nhưng không giới hạn bởi, hay quên, đặc biệt là đối với các sự kiện quan trọng chẳng hạn các cuộc hẹn hoặc các ràng buộc xã hội, đặt nhầm chỗ đồ vật, mất dòng suy nghĩ hoặc chủ đề của cuộc hội thoại, sách hoặc phim, khó khăn trong việc tìm từ, liên tục hỏi những câu hỏi giống nhau, không thể làm theo chỉ dẫn, mất phương hướng đến hết ngày hoặc

thời điểm trong ngày, không nhận ra người quen, cảm thấy choáng ngợp khi đưa ra quyết định, gặp khó khăn trong việc lập kế hoạch các bước để hoàn thành một nhiệm vụ hoặc diễn giải các hướng dẫn, gặp khó khăn trong việc tìm đường xung quanh các môi trường quen thuộc, bốc đồng, thể hiện khả năng phán đoán kém và làm chậm tốc độ xử lý nhận thức.

Trong một phương án nữa, sáng chế cũng dự tính rằng sự suy giảm nhận thức có thể cũng có liên quan đến tình trạng bệnh chẳng hạn, nhưng không giới hạn bởi, bệnh Alzheimer, sa sút trí tuệ thể Lewy, sa sút trí tuệ não mạch, sa sút trí tuệ có liên quan đến bệnh Parkinson, sa sút trí tuệ có liên quan đến bệnh Huntington, sa sút trí tuệ có liên quan đến bệnh AIDS, tính hay quên ở tuổi già thể nhẹ, sa sút trí tuệ có liên quan đến hội chứng Down, sa sút trí tuệ do nhiều ổ nhồi máu, chứng đa xơ cứng, chứng rối loạn vận động chậm, hội chứng Wernicke-Korsakoff hoặc chứng mất trí liên quan đến nghiện rượu.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp để điều trị hoặc phòng ngừa sự suy giảm nhận thức, phương pháp bao gồm việc chọn một đối tượng bị nghi ngờ suy giảm nhận thức hoặc có nguy cơ bị suy giảm nhận thức và cho đối tượng này dùng chế phẩm. Một phương án nữa của phương án gồm việc kiểm tra đối tượng về sự ổn định hoặc sự cải thiện nhận thức, ví dụ, nhưng không giới hạn bởi việc giải quyết một hoặc nhiều câu hỏi toán học hoặc lĩnh vực tương tự. Đối tượng có thể bị nghi ngờ là có sự suy giảm nhận thức bằng cách đánh giá dựa trên các triệu chứng nêu trên hoặc kết quả kiểm tra nhận thức. Được hiểu rõ ràng rằng sự suy giảm nhận thức không cần phải được chẩn đoán bởi bác sĩ và có thể được xác định bởi kinh nghiệm của chính đối tượng đó.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp để bảo tồn chức năng thần kinh ở đối tượng cần bằng cách cho đối tượng dùng chế phẩm. Được hiểu rõ ràng sự cải thiện và/hoặc bảo tồn chức năng thần kinh có thể được xác định lâm sàng hoặc chủ quan bởi đối tượng hoặc một người quan sát đối tượng trong một khoảng thời gian.

Trong một phương án, công thức dùng đường miệng của chế phẩm có thể chứa từ khoảng 1mg đến 10g chất ức chế phospholipase A₂, từ khoảng 1mg đến 10g chất

chống oxy hóa ưa chất béo, từ khoảng 0,001mg đến 10g chất tăng cường peroxidaza glutathion và từ khoảng 1mg đến 10g chất tăng cường mức độ glutathion.

Trong một phương án được ưu tiên, công thức dùng đường miệng của chế phẩm có thể chứa, ví dụ, khoảng 200mg chất ức chế phospholipase A₂, khoảng 125mg chất chống oxy hóa ưa chất béo, khoảng 200mg chất tăng cường peroxidaza glutathion và khoảng 76mg chất tăng cường mức độ glutathion.

Trong một phương án khác, công thức dùng đường miệng của chế phẩm có thể chứa từ khoảng 1mg đến 10g *Centella asiatica* hoặc chất chiết xuất của nó, từ khoảng 1mg đến 10g α -tocopherol hoặc dẫn xuất của nó, từ khoảng 1mg đến 10g nhân sâm hoặc chất chiết xuất của nó, từ khoảng 0,001 đến 10mg selenocystein và từ khoảng 1mg đến 10g axit α -lipoic.

Bảng 1

Thành phần chế phẩm	Lượng (mg)
<i>Centella asiatica</i> hoặc chất chiết xuất của nó	200.0000
α -Tocopherol hoặc dẫn xuất của nó	125.0000
Nhân sâm hoặc chất chiết xuất của nó	200.0000
Selenocystein	0,0255
axit α -lipoic	76

Trong một ví dụ được ưu tiên như được thể hiện trong bảng 1, công thức dùng đường miệng của chế phẩm có thể chứa khoảng 200mg *Centella asiatica* hoặc chất chiết xuất của nó, khoảng 125mg α -tocopherol hoặc dẫn xuất của nó, khoảng 200mg nhân sâm hoặc chất chiết xuất của nó, khoảng 0,025mg selenocystein và khoảng 76mg axit α -lipoic. Trong một phương án nữa, sáng chế dự tính chế phẩm bao gồm sự dao động $\pm 50\%$ theo khối lượng trong mỗi thành phần, ví dụ sự dao động 1, 2, 5, 7, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 hoặc 50% theo khối lượng.

Sẽ thấy rõ được rằng chế phẩm có thể ở dạng viên thuốc, viên nang, dạng lỏng, xi-rô, bột, kem, thuốc mỡ, gel, hoặc hồ bột hoặc công thức bất kỳ khác mà sẽ cho phép cung cấp chế phẩm ví dụ, nhưng không giới hạn bởi, vào cơ thể của đối tượng.

Trong một phương án, việc cho dùng chế phẩm theo liều lượng có thể được thực hiện một lần một ngày hoặc nhiều hơn, ví dụ, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 lần một ngày. Việc cho dùng chế phẩm theo liều lượng thực hiện vào các thời điểm khác nhau trong ngày có thể ở cùng một lượng hoặc khác nhau. Không phải để giới hạn, một ví dụ về lịch dùng thuốc theo liều lượng có thể là một liều 0,5g vào buổi sáng, một liều 0,25g vào buổi trưa và một liều 1g vào buổi tối. Trong một phương án được ưu tiên, mà không có ý nghĩa để giới hạn, chế phẩm được cho dùng hàng ngày.

Cũng được dự tính rằng thực phẩm hoặc sản phẩm đồ uống có thể chứa chế phẩm như được mô tả trong tài liệu này. Ví dụ, chế phẩm có thể được kết hợp vào, ví dụ, thanh chứa năng lượng, bột yến mạch, ngũ cốc hoặc sữa chua. Chế phẩm có thể cũng được kết hợp vào đồ uống, ví dụ, sản phẩm lắc chứa năng lượng, sinh tố, trà, cà phê, đồ uống trong thể thao hoặc nước có hương vị.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Hai công thức (công thức 1 và công thức 2) được thử nghiệm để đánh giá tác động của chúng trên các khía cạnh khác nhau của nhận thức của con người. Các thử nghiệm này được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật và được mô tả chung trong các tài liệu tham khảo 72-104, tất cả được kết hợp vào đây bằng cách tham chiếu. Những người trưởng thành khỏe mạnh trong độ tuổi từ 30 đến 80 được thực hiện nhiều thử nghiệm sau mỗi 8 tuần để đo sức khỏe nhận thức và hiệu suất tinh thần. Công thức 1 được dùng cho 15 người tham gia với độ tuổi trung bình 44. Công thức 2 được quản lý cho 26 người tham gia với độ tuổi trung bình 62. Các kết quả thử nghiệm của công thức 1 được thể hiện trong các Fig. 1-9. Các kết quả thử nghiệm của công thức 2 được thể hiện trong các Fig. 10-23.

Công thức 1: A) nồng độ Vitamin E (d-alpha-tocopherol succinat (1,210IU/g))/viên: 83mg (100IU); B) nồng độ axit Alpha-Lipoic (99%)/viên: 50 mg; C) nồng độ chất chiết xuất – toàn bộ cây *Centella asiatica*/viên: 200mg - (20% Asiaticoside ~40 mg); D) nồng độ chất chiết xuất rễ cây nhân sâm Panax/viên: 175mg - (Tiêu chuẩn đến 5% Ginsenoside ~8,75 mg); E) Selen (L-Selenomethionin) 0,5% Se, nồng độ/viên: 25 mcg. Liều lượng được đề xuất: 2 viên/viên nang mỗi ngày, tốt nhất là dùng cùng với thức ăn vào buổi sáng. Viên/viên nang có thể chứa các thành phần khác như được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, ví dụ, nhưng không giới hạn bởi xenluloza vi tinh thể, magie stearat, silicon dioxit và các chất tương tự.

Công thức 2: A) nồng độ Vitamin E (d-alpha-tocopherol succinat (1,210IU/g))/viên: 125mg (150IU); B) nồng độ axit Alpha-Lipoic (99%)/viên: 100 mg; C) nồng độ chất chiết xuất – toàn bộ cây *Centella asiatica* / viên: 175mg – (20% Asiaticoside ~35 mg); D) nồng độ chất chiết xuất từ thân và lá cây nhân sâm Panax/viên: 150mg – (Tiêu chuẩn đến 5% Ginsenoside ~7,5 mg); E) Selen (L-Selenomethionin) 0,5% Se, nồng độ/viên: 25 mcg. Liều lượng được đề xuất: 2 viên/viên nang mỗi ngày, tốt nhất là dùng cùng với thức ăn vào buổi sáng.

Kết quả của các thử nghiệm được thể hiện trong các Fig.1-23 đề xuất rằng các chế phẩm/công thức như được mô tả trong tài liệu này có thể được sử dụng để tăng cường và/hoặc tăng khả năng xử lý không gian và bộ nhớ, bộ nhớ làm việc, chức năng điều hành, đa tác vụ, học tập bằng lời nói, nhận dạng cảm xúc, xử lý trực quan hoặc sự kết hợp bất kỳ ở các đối tượng. Hơn nữa, kết quả của các thử nghiệm được thể hiện trong các Fig. 1-23 đề xuất rằng các chế phẩm/công thức như được mô tả trong tài liệu này có thể được sử dụng để ngăn chặn sự suy giảm trong xử lý không gian và bộ nhớ, trí nhớ làm việc, chức năng điều hành, đa tác vụ, học tập bằng lời nói, nhận dạng cảm xúc, xử lý trực quan hoặc bất kỳ sự kết hợp nào ở các đối tượng.

Ngoài các kết quả được trình bày trong Hình và như được mô tả ở trên, các đối tượng được dùng các công thức được ghi nhận tăng lên về hoặc nhiều hơn: trí nhớ ngắn và dài hạn, tăng khả năng học các nhiệm vụ mới, chất lượng giấc ngủ tốt hơn,

mức năng lượng cao hơn, tâm trạng được nâng cao, tăng khả năng tập trung, giảm mức độ căng thẳng, tăng sự tự tin, lái xe tốt hơn, giảm đau nửa đầu và giảm suy giảm nhận thức do thiếu ngủ.

Các công thức và chế phẩm cụ thể được mô tả trong tài liệu này cũng thể hiện các dấu hiệu và đặc điểm mới về các thành phần riêng lẻ trong chế phẩm, số lượng của chúng, quy trình mà chúng thu được và khuyến nghị về liều lượng của chúng. Ví dụ, nhưng không bị coi là giới hạn theo cách bất kỳ, chất chiết xuất từ rễ cây nhân sâm tốt hơn chất chiết xuất từ thân và lá cây nhân sâm đối với việc làm giảm tác dụng phụ, chẳng hạn, nhưng không giới hạn bởi sự khó tiêu ở các đối tượng. Tương tự, các công thức chứa nồng độ asiaticoside cao, ví dụ nồng độ asiaticoside 40% có liên quan đến tác dụng phụ về sự mơ tỉnh ở các đối tượng. Các công thức chứa nồng độ asiaticoside 20% w/w (hoặc ít hơn) có liên quan đến việc giảm đáng kể nguy cơ tác dụng phụ như vậy. Hơn nữa, Các công thức được cho dùng khi bụng đói dẫn đến tình trạng trào ngược axit và/hoặc khó tiêu trong quần thể đối tượng. Vì vậy, tốt hơn là các công thức được cho dùng với thực phẩm. Ngoài ra, khi dùng vào ban đêm, các công thức có thể gây ra sự tỉnh táo và không thể ngủ. Vì vậy, tốt nhất là các công thức chỉ được dùng vào buổi sáng.

Tất cả các tài liệu tham khảo được kết hợp vào đây bằng cách tham chiếu với tính toàn vẹn của chúng.

Tài liệu tham khảo

1. Choi, D. W. Calcium-mediated neurotoxicity: relationship to specific channel types and role in ischemic damage. *Trends in neurosciences* 11, 465-469 (1988).
2. Choi, J. H. & Yu, B. P. Brain synaptosomal aging: free radicals and membrane fluidity. *Free radical biology & medicine* 18, 133-139 (1995).
3. Mattson, M. P. Calcium and neurodegeneration. *Aging cell* 6, 337-350, doi:10.1111/j.1474-9726.2007.00275.x (2007).
4. Lopez, N., Tormo, C., De Blas, I., Llinares, I. & Alom, J. Oxidative stress in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment with high sensitivity and

- specificity. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 33, 823-829, doi:10.3233/JAD-2012-121528 (2013).
5. Sanchez-Mejia, R. O. & Mucke, L. Phospholipase A2 and arachidonic acid in Alzheimer's disease. *Biochimica et biophysica acta* 1801, 784-790, doi:10.1016/j.bbalip.2010.05.013 (2010).
 6. Sanchez-Mejia, R. O. et al. Phospholipase A2 reduction ameliorates cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nature neuroscience* 11, 1311-1318, doi:10.1038/nn.2213 (2008).
 7. Watson, S. N., Lee, J. R., Risling, T. E., Hermann, P. M. & Wildering, W. C. Diminishing glutathion availability and age-associated decline in neuronal excitability. *Neurobiology of aging* 35, 1074-1085, doi:10.1016/j.neurobiolaging.2013.11.007 (2014).
 8. Watson, S. N., Nelson, M. A. & Wildering, W. C. Redox agents modulate neuronal activity and reproduce physiological aspects of neuronal aging. *Neurobiology of aging* 33, 149-161, doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.01.017 (2012).
 9. Watson, S. N., Risling, T. E., Hermann, P. M. & Wildering, W. C. Failure of delayed nonsynaptic neuronal plasticity underlies age-associated long-term associative memory impairment. *BMC neuroscience* 13.
 10. Watson, S. N., Wright, N., Hermann, P. M. & Wildering, W. C. Phospholipase A(2): the key to reversing long-term memory impairment in a gastropod model of aging. *Neurobiology of aging* 34, 610-620, doi:10.1016/j.neurobiolaging.2012.02.028 (2013).
 11. Sultana, R. & Butterfield, D. A. Role of oxidative stress in the progression of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 19, 341-353, doi:10.1007/s12065-008-9156-6 (2008).
 12. Whalley, L. J., Deary, I. J., Appleton, C. L. & Starr, J. M. Cognitive reserve and the neurobiology of cognitive aging. *Ageing research reviews* 3, 369-382, doi:10.1016/j.arr.2004.05.001 (2004).
 13. Cini, M. & Moretti, A. Studies on lipid peroxidation and protein oxidation in the aging brain. *Neurobiology of aging* 16, 53-57 (1995).

14. Gamper, N. et al. Oxidative modification of M-type K(+) channels as a mechanism of cytoprotective neuronal silencing. *The EMBO journal* 25, 4996-5004, doi:10.1038/sj.emboj.7601374 (2006).
15. Hool, L. C. & Corry, B. Redox control of calcium channels: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants & redox signaling* 9, 409-435, doi:10.1089/ars.2006.1446 (2007).
16. Spiteller, G. The important role of lipid peroxidation processes in aging and age dependent diseases. *Molecular biotechnology* 37, 5-12 (2007).
17. Lee, J. C., Simonyi, A., Sun, A. Y. & Sun, G. Y. Phospholipases A2 and neural membrane dynamics: implications for Alzheimer's disease. *Journal of neurochemistry* 116, 813-819, doi:10.1111/j.1471-4159.2010.07033.x (2011).
18. Choe, M., Jackson, C. & Yu, B. P. Lipid peroxidation contributes to age-related membrane rigidity. *Free radical biology & medicine* 18, 977-984 (1995).
19. Yu, B. P., Suescun, E. A. & Yang, S. Y. Effect of age-related lipid peroxidation on membrane fluidity and phospholipase A2: modulation by dietary restriction. *Mechanisms of ageing and development* 65, 17-33 (1992).
20. Greilberger, J. et al. Malondialdehyt, carbonyl proteins and albumin-disulphide as useful oxidative markers in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Free radical research* 42, 633-638, doi:10.1080/10715760802255764 (2008).
21. Jain, S. K., Ross, J. D., Levy, G. J., Little, R. L. & Duett, J. The accumulation of malonyldialdehyt, an end product of membrane lipid peroxidation, can cause potassium leak in normal and sickle red blood cells. *Biochemical medicine and metabolic biology* 42, 60-65 (1989).
22. Keller, J. N. et al. Evidence of increased oxidative damage in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology* 64, 1152-1156, doi:10.1212/01.WNL.0000156156.13641.BA (2005).
23. Butterfield, D. A., Bader Lange, M. L. & Sultana, R. Involvements of the lipid peroxidation product, HNE, in the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease. *Biochimica et biophysica acta* 1801, 924-929, doi:10.1016/j.bbalip.2010.02.005 (2010).

24. Butterfield, D. A. & Lauderback, C. M. Lipid peroxidation and protein oxidation in Alzheimer's disease brain: potential causes and consequences involving amyloid beta-peptide-associated free radical oxidative stress. *Free radical biology & medicine* 32, 1050-1060 (2002).
25. Gray, D. A. & Woulfe, J. Lipofuscin and aging: a matter of toxic waste. *Sci Aging Knowledge Environ* 2005, re1, doi:2005/5/re1.
26. Markesbery, W. R. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Free radical biology & medicine* 23, 134-147 (1997).
27. Terman, A. Garbage catastrophe theory of aging: imperfect removal of oxidative damage? *Redox report : communications in free radical research* 6, 15-26 (2001).
28. Terman, A. & Brunk, U. T. Oxidative stress, accumulation of biological 'garbage', and aging. *Antioxidants & redox signaling* 8, 197-204, doi:10.1089/ars.2006.8.197 (2006).
29. Muralikrishna Adibhatla, R. & Hatcher, J. F. Phospholipase A2, reactive oxygen species, and lipid peroxidation in cerebral ischemia. *Free radical biology & medicine* 40, 376-387, doi:S0891-5849(05)00521-6.
30. Nigam, S. & Schewe, T. Phospholipase A(2)s and lipid peroxidation. *Biochimica et biophysica acta* 1488, 167-181 (2000).
31. Hermann, P. M., Watson, S. N. & Wildering, W. C. Phospholipase A2 - nexus of aging, oxidative stress, neuronal excitability, and functional decline of the aging nervous system? Insights from a snail model system of neuronal aging and age-associated memory impairment. *Front Genet* 5, 419, doi:10.3389/fgene.2014.00419 (2014).
32. Villarroel, A. & Schwarz, T. L. Inhibition of the Kv4 (Shal) family of transient K⁺ currents by arachidonic acid. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 16, 2522-2532 (1996).
33. Angelova, P. & Muller, W. Oxidative modulation of the transient potassium current I_A by intracellular arachidonic acid in rat CA1 pyramidal neurons. *The European journal of neuroscience* 23, 2375-2384, doi:10.1111/j.1460-9568.2006.04767.x (2006).

34. Colbert, C. M. & Pan, E. Arachidonic acid reciprocally alters the availability of transient and sustained dendritic K(+) channels in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 19, 8163-8171 (1999).
35. Boland, L. M. & Drzewiecki, M. M. Polyunsaturated fatty acid modulation of voltage-gated ion channels. *Cell biochemistry and biophysics* 52, 59-84, doi:10.1007/s12013-008-9027-2 (2008).
36. Denson, D. D., Wang, X., Worrell, R. T. & Eaton, D. C. Effects of fatty acids on BK channels in GH(3) cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 279, C1211-1219 (2000).
37. Holmqvist, M. H. et al. Kinetic modulation of Kv4-mediated A-current by arachidonic acid is dependent on potassium channel interacting proteins. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 21, 4154-4161 (2001).
38. Ruppersberg, J. P., Frank, R., Pongs, O. & Stocker, M. Cloned neuronal IK(A) channels reopen during recovery from inactivation. *Nature* 353, 657-660, doi:10.1038/353657a0 (1991).
39. Danthi, S. J., Enyeart, J. A. & Enyeart, J. J. Modulation of native T-type calcium channels by omega-3 fatty acids. *Biochemical and biophysical research communications* 327, 485-493, doi:10.1016/j.bbrc.2004.12.033 (2005).
40. Schmitt, H. & Meves, H. Modulation of neuronal calcium channels by arachidonic acid and related substances. *The Journal of membrane biology* 145, 233-244 (1995).
41. Liu, L. & Rittenhouse, A. R. Effects of arachidonic acid on unitary calcium currents in rat sympathetic neurons. *The Journal of physiology* 525 Pt 2, 391-404 (2000).
42. Atkinson, J., Epand, R. F. & Epand, R. M. Tocopherols and tocotrienols in membranes: a critical review. *Free radical biology & medicine* 44, 739-764, doi:10.1016/j.freeradbiomed.2007.11.010 (2008).
43. Kagan, V. E. Tocopherol Stabilizes Membrane against Phospholipase-a, Free Fatty-Acids, and Lysophospholipids. *Annals of the New York Academy of Sciences* 570, 121-135, doi:DOI 10.1111/j.1749-6632.1989.tb14913.x (1989).

44. Erin, A. N., Skrypin, V. V. & Kagan, V. E. Formation of alpha-tocopherol complexes with fatty acids. Nature of complexes. *Biochimica et biophysica acta* 815, 209-214 (1985).
45. Erin, A. N., Spirin, M. M., Tabidze, L. V. & Kagan, V. E. Formation of alpha-tocopherol complexes with fatty acids. A hypothetical mechanism of stabilization of biomembranes by vitamin E. *Biochimica et biophysica acta* 774, 96-102 (1984).
46. Mukherjee, A. K., Ghosal, S. K. & Maity, C. R. Lysosomal membrane stabilization by alpha-tocopherol against the damaging action of Vipera russelli venom phospholipase A2. *Cellular and molecular life sciences : CMLS* 53, 152-155 (1997).
47. Sevanian, A. & Kim, E. Phospholipase A2 dependent release of fatty acids from peroxidized membranes. *Journal of free radicals in biology & medicine* 1, 263-271 (1985).
48. Sevanian, A., Muakkassah-Kelly, S. F. & Montestruque, S. The influence of phospholipase A2 and peroxidaza glutathion on the elimination of membrane lipid peroxits. *Archives of biochemistry and biophysics* 223, 441-452 (1983).
49. Tan, K. H., Meyer, D. J., Belin, J. & Ketterer, B. Inhibition of microsomal lipid peroxidation by glutathion and glutathion transferases B and AA. Role of endogenous phospholipase A2. *The Biochemical journal* 220, 243-252 (1984).
50. Espinoza, S. E. et al. Peroxidaza glutathion enzyme activity in aging. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 63, 505-509 (2008).
51. Zhu, Y., Carvey, P. M. & Ling, Z. Age-related changes in glutathion and glutathion-related enzymes in rat brain. *Brain research* 1090, 35-44, doi:10.1016/j.brainres.2006.03.063 (2006).
52. Xia, X. et al. Anti-tumor activity of three novel a derivative of ginsenoside on colorectal cancer cells. *Steroids* 80, 24-29, doi:10.1016/j.steroids.2013.11.018 (2014).
53. Rastogi, V., Santiago-Moreno, J. & Dore, S. Nhân sâm: a promising neuroprotective strategy in stroke. *Frontiers in cellular neuroscience* 8, 457, doi:10.3389/fncel.2014.00457 (2014).

54. Uzayisenga, R., Ayeka, P. A. & Wang, Y. Anti-diabetic potential of Panax notonhân sâm saponins (PNS): a review. *Phytotherapy research* : PTR 28, 510-516, doi:10.1002/ptr.5026 (2014).
55. Yu, J. et al. Antioxidative effect of nhân sâm stem-leaf saponins on oxidative stress induced by cyclophosphamide in chickens. *Poultry science*, doi:10.3382/ps/pev055 (2015).
56. Bak, M. J., Jeong, W. S. & Kim, K. B. Detoxifying effect of fermented black nhân sâm on H₂O₂-induced oxidative stress in HepG2 cells. *International journal of molecular medicine* 34, 1516-1522, doi:10.3892/ijmm.2014.1972 (2014).
57. Choi HJ, H. H., Park JH, Son JH, Bae JH, Seung TS. Antioxidantive, phospholipase A2 inhibiting, and anticancer effect of polyphenol rich fractions from Panax nhân sâm C. A. Meyer. *J Korean Soc Agric Chem Biotechnol* 46, 251-256 (2003).
58. Aoyama, K., Watabe, M. & Nakaki, T. Regulation of neuronal glutathion synthesis. *Journal of pharmacological sciences* 108, 227-238 (2008).
59. Vaillancourt, F. et al. 4-Hydroxynonenal induces apoptosis in human osteoarthritic chondrocytes: the protective role of glutathion-S-transferase. *Arthritis research & therapy* 10, R107, doi:10.1186/ar2503 (2008).
60. Xie, C., Lovell, M. A. & Markesbery, W. R. Glutathion transferase protects neuronal cultures against four hydroxynonenal toxicity. *Free radical biology & medicine* 25, 979-988 (1998).
61. Ruffmann, R. & Wendel, A. GSH rescue by N-acetylcystein. *Klinische Wochenschrift* 69, 857-862 (1991).
62. Kumar, P., Taha, A., Kale, R. K., Cowsik, S. M. & Baquer, N. Z. Physiological and biochemical effects of 17 β estradiol in aging female rat brain. *Experimental gerontology* 46, 597-605, doi:10.1016/j.exger.2011.02.008 (2011).
63. Liebler, D. C., Kling, D. S. & Reed, D. J. Antioxidant protection of phospholipid bilayers by alpha-tocopherol. Control of alpha-tocopherol status and lipid peroxidation by ascorbic acid and glutathion. *The Journal of biological chemistry* 261, 12114-12119 (1986).

64. Akiba, S. & Sato, T. Cellular function of calcium-independent phospholipase A2. *Biological & pharmaceutical bulletin* 27, 1174-1178 (2004).
65. McLean, L. R., Hagaman, K. A. & Davidson, W. S. Role of lipid structure in the activation of phospholipase A2 by peroxidized phospholipids. *Lipids* 28, 505-509 (1993).
66. Kim, S. S., Kim, D. K. & Suh, Y. H. Cerebral cortical phospholipase A2 activity of senescence-accelerated mouse is increased in an age-dependent manner. *Neuroscience research* 29, 269-272 (1997).
67. Stevens, J. F. & Maier, C. S. Acrolein: sources, metabolism, and biomolecular interactions relevant to human health and disease. *Molecular nutrition & food research* 52, 7-25, doi:10.1002/mnfr.200700412 (2008).
68. Veerendra Kumar, M. H. & Gupta, Y. K. Effect of *Centella asiatica* on cognition and oxidative stress in an intracerebroventricular streptozotocin model of Alzheimer's disease in rats. *Clinical and experimental pharmacology & physiology* 30, 336-342 (2003).
69. Defillipo, P. P. et al. Inhibition of cPLA2 and sPLA2 activities in primary cultures of rat cortical neurons by *Centella asiatica* water extract. *Natural product communications* 7, 841-843 (2012).
70. Watson, Shawn N., (2013). Lipid Peroxidation as an Exponent of Neuronal Senescence. Ph.D. Thesis. University of Calgary: Canada.
71. Defillipo, P. P., Raposo, A. H., Fedoce, A. G., Ferreira, A. S., Polonini, H. C., Gattaz, W. F., & Raposo, N. R. Inhibition of cPLA2 and sPLA2 activities in primary cultures of rat cortical neurons by *Centella asiatica* water extract. *Nat. Prod. Comm.*, 7(7), 841-843, (2012).
72. Boake, C. (2000). Edouard Claparede and the auditory verbal learning test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22(2), 286-292.
73. Delaney, R. C., Prevey, M. L., Cramer, J., Mattson, R. H., & VA Epilepsy Cooperative Study #264 Research Group. (1992). Test-retest comparability and control subject data for the rey auditory verbal learning test and rey-osterrieth/taylor complex Fig. s. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 7(6), 523-528.

74. Powell, J. B., Cripe, L. I., & Dodrill, C. B. (1991). Assessment of brain impairment with the Rey Auditory Verbal Learning Test: A comparison with other neuropsychological measures. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 6(4), 241-249.
75. Rey, A. (1964). *L'examen clinique en psychologie* [The clinical examination in psychology]. Oxford, England: Presses Universitaires De France.
76. Schmidt, M. (1996). *Rey auditory verbal learning test: A handbook* (p. 1996). Los Angeles, CA: Western Psychological Services.
77. Luria, A. R. (2012). *Higher cortical functions in man*. Springer Science & Business Media.
78. Dodrill, C. B. (1978). A neuropsychological battery for epilepsy, *Epilepsia*, 19, 611-623.
79. Everatt, J., Warner, J., Miles, T. R., & Thomson, M. E. (1997). The incidence of Stroop interference in dyslexia. *Dyslexia*, 3(4), 222-228.
80. Klein, G. S. (1964). Semantic power measured through the interference of words with colornaming. *The American journal of psychology*, 77(4), 576-588.
81. Mishra, J., Sagar, R., Joseph, A. A., Gazzaley, A., & Merzenich, M. M. (2016). Training sensory signal-to-noise resolution in children with ADHD in a global mental health setting. *Translational psychiatry*, 6(4), e781.
82. Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology*, 18(6), 643.
83. Lezak, M. D. (2004). *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press, USA.
84. Dobbs, A. R., & Rule, B. G. (1989). Adult age differences in working memory. *Psychology and Aging*, 4, 500–503.
85. Sweet, L. H. (2011). N-Back Paradigm. In *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology* (pp. 1718-1719). Springer New York.
86. Jaeggi, S. M., Buschkuhl, M., Jonides, J., & Perrig, W. J. (2008). Improving fluid intelligence with training on working memory. *Proceedings of the National*

- Academy of Sciences, 105(19), 6829-6833.
87. Ekman, P., & Friesen, W. V. (1975). Unmasking the face: A guide to recognizing emotions from facial cues.
 88. Hornak, J., Rolls, E. T., & Wade, D. (1996). Face and voice expression identification in patients with emotional and behavioural changes following ventral frontal lobe damage. *Neuropsychologia*, 34(4), 247-261.
 89. Meyers, J. E. (2011). Trail Making Test. *Encyclopedia of clinical neuropsychology*, 2537-2538.
 90. Reitan, R. M. (1986). Trail Making Test: Manual for administration and scoring. Reitan Neuropsychology Laboratory.
 91. Snyder, H. R. (2013). Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: A meta-analysis and review.
 92. Milner, B. (1965). Visually-guided maze learning in man: Effects of bilateral hippocampal, bilateral frontal, and unilateral cerebral lesions. *Neuropsychologia*, 3(4), 317-338.
 93. Porteus, S. D. (1965). Porteus Maze Tests: Fifty years' application.
 94. Stern, R. A., & White, T. (2003). Neuropsychological Assessment Battery. Psychological Assessment Resources, Inc: Lutz, FL, USA.
 95. Anderson, P. (2002). Assessment and development of executive function (EF) during childhood. *Child neuropsychology*, 8(2), 71-82.
 96. Berry, D. T. R., Allen, R. S., & Schmitt, F. A. (1991). Rey-Osterrieth complex Fig. : Psychometric characteristics in a geriatric sample. *The Clinical Neuropsychologist*, 5(2), 143-153.
 97. Bigler, E. D., Rosa, L., Schultz, F., Hall, S., & Harris, J. (1989). Rey- Auditory Verbal Learning and Rey- Osterrieth Complex Fig. Design performance in Alzheimer's disease and closed head injury. *Journal of clinical psychology*, 45(2), 277-280.

98. Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une Fig. complexe; contribution a l'etude de la perception et de la memoire. *Archives de psychologie*.
99. Rey, A. (1964). *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presses Univeritaires de France.
- Topiwala, A., Allan, C. L., Valkanova, V., Zsoldos, E., Filippini, N., Sexton, C. & Kivimäki, M. (2017). Moderate alcohol consumption as risk factor for adverse brain outcomes and cognitive decline: longitudinal cohort study. *bmj*, 357, j2353.
100. Etherton, J. L., Bianchini, K. J., Greve, K. W., & Heinly, M. T. (2005). Sensitivity and specificity of reliable digit span in malingered pain-related disability. *Assessment*, 12(2), 130-136.
101. Low, M., Farrell, A., Biggs, B. A., & Pasricha, S. R. (2013). Effects of daily iron supplementation in primary-school-aged children: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Canadian Medical Association Journal*, cmaj-130628.
102. Rudel, R. G., & Denckla, M. B. (1974). Relation of forward and backward digit repetition to neurological impairment in children with learning disabilities. *Neuropsychologia*, 12, 109–118.
103. Wechsler, D. (2014). *Wechsler Adult Intelligence Scale–Fourth Edition (WAIS–IV)*.
104. Zuk, J., Benjamin, C., Kenyon, A., & Gaab, N. (2014). Behavioral and neural correlates of executive functioning in musicians and non-musicians. *PloS one*, 9(6), e99868.

Yêu cầu bảo hộ

1. Chế phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa sự suy giảm nhận thức hoặc bảo tồn chức năng thần kinh ở dạng liều đơn vị chứa:

chất chiết xuất *Centella asiatica*, chất chiết xuất này chứa khoảng 20-80mg asiaticoside;

d- α -tocopherol succinat với lượng nằm trong khoảng 40-200 mg;

chất chiết xuất rễ cây nhân sâm, chất chiết xuất này chứa khoảng 4-20mg ginsenoside;

L-selenomethionin với lượng nằm trong khoảng 10-50 mcg, và;

axit α -lipoic với lượng nằm trong khoảng 25-200 mg;

trong đó asiaticoside có mặt với lượng bằng 20% w/w hoặc ít hơn của chế phẩm và ginsenoside có mặt với lượng bằng 5% w/w hoặc ít hơn của chế phẩm

2. Chế phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa sự suy giảm nhận thức hoặc bảo tồn chức năng thần kinh theo điểm 1 chứa khoảng 50mg hoặc 100mg axit lipoic, khoảng 25 mcg L-selenomethionin, khoảng 83mg hoặc 125mg d- α -tocopherol succinat, khoảng 200mg hoặc 175mg chất chiết xuất toàn bộ cây *Centella asiatica* cung cấp khoảng 40mg hoặc 35mg asiaticoside, tương ứng; và 175mg hoặc 150mg chất chiết xuất nhân sâm *Panax* chứa khoảng 8,75mg và 7,5mg ginsenoside, tương ứng.

3. Chế phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa sự suy giảm nhận thức hoặc bảo tồn chức năng thần kinh theo điểm 1 còn chứa một hoặc nhiều tá dược được dụng.

4. Chế phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa sự suy giảm nhận thức hoặc bảo tồn chức năng thần kinh theo điểm 3 trong đó một hoặc nhiều tá dược được dụng được lựa chọn từ nhóm gồm có xenluloza vi tinh thể, magie stearat, silicon dioxit hoặc hỗn hợp của chúng.

5. Phương pháp chế tạo chế phẩm được xác định theo điểm 1 bao gồm,

kết hợp d-alpha-tocopherol succinat, axit alpha-lipoic, chất chiết xuất *centella asiatica*, chất chiết xuất rễ cây nhân sâm panax và L-selenomethionin, trong đó chất chiết xuất *centella asiatica* và chất chiết xuất rễ cây nhân sâm panax có nguồn gốc từ các chiết xuất nước-etanol.

6. Phương pháp theo điểm 5, còn bao gồm việc đóng gói chế phẩm ở dạng viên nang với xenluloza vi tinh thể, magie stearat và silicon dioxit.

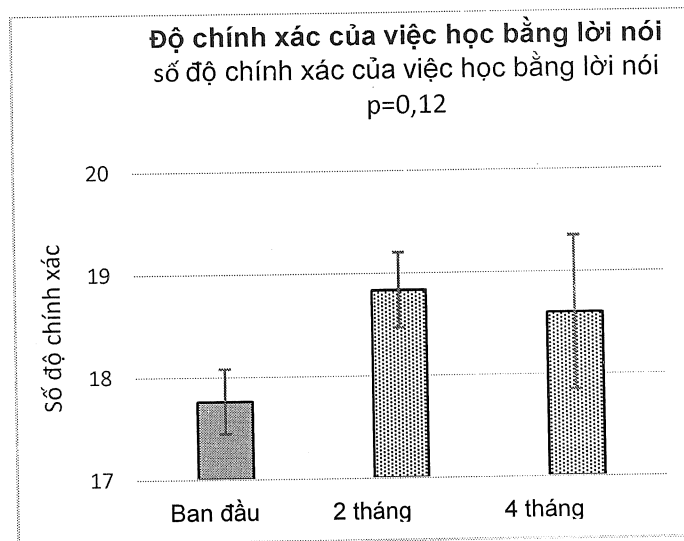


Fig. 1

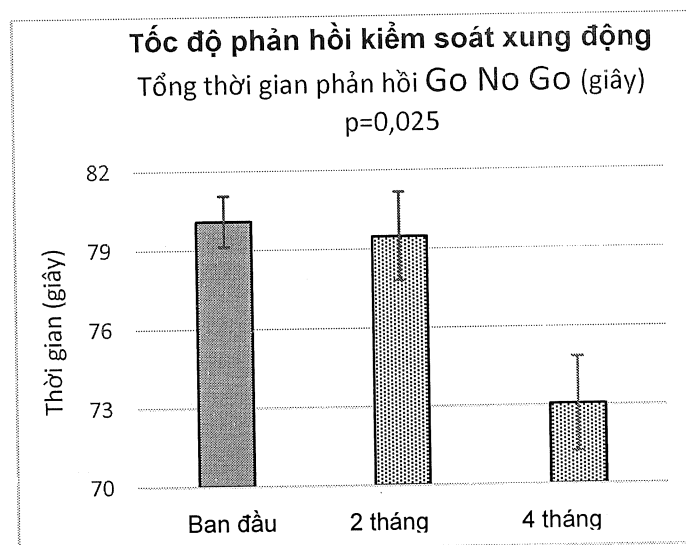


Fig. 2

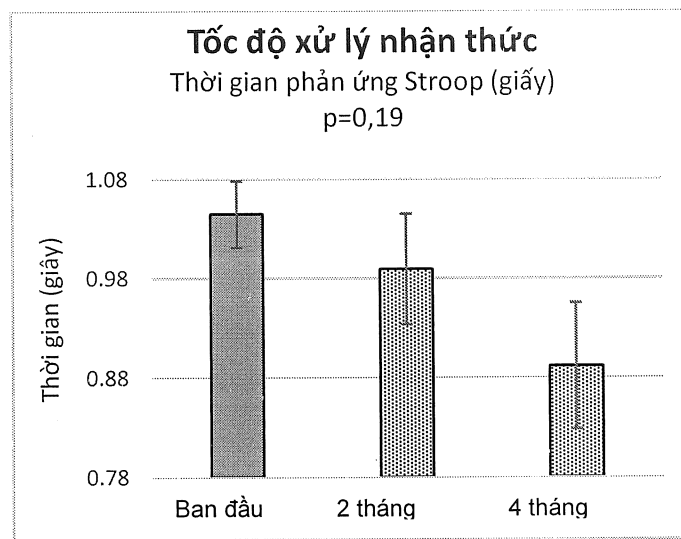


Fig. 3

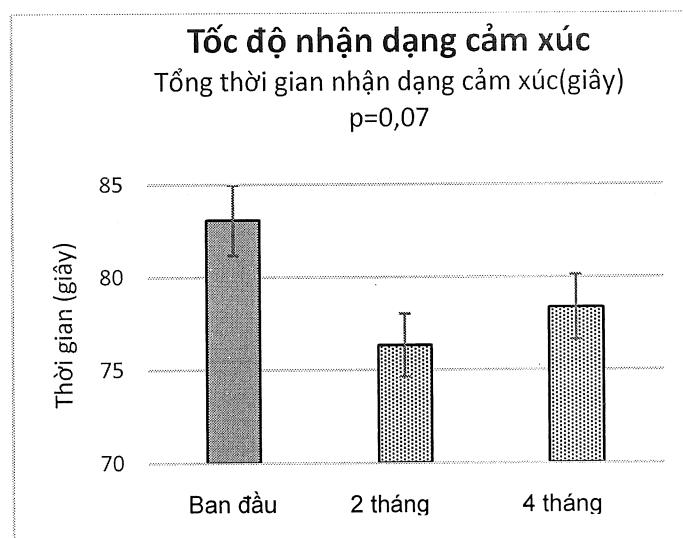


Fig. 4

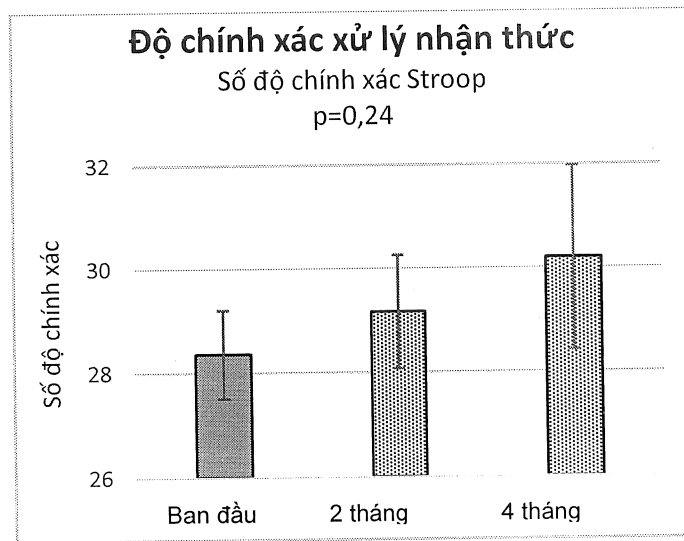


Fig. 5

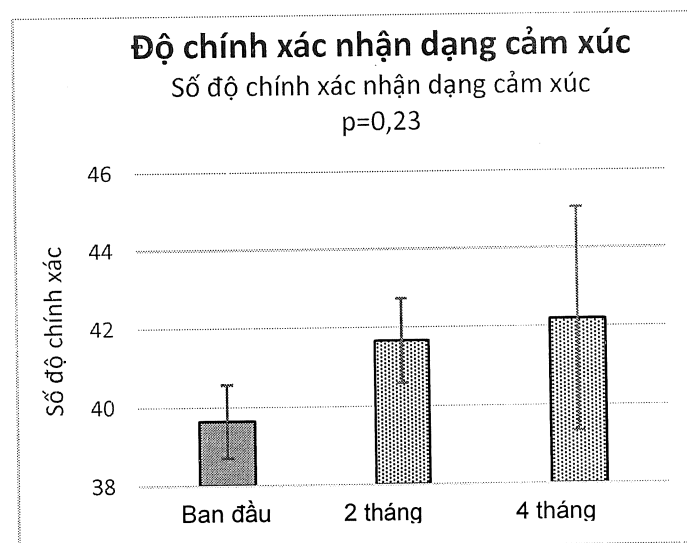


Fig. 6

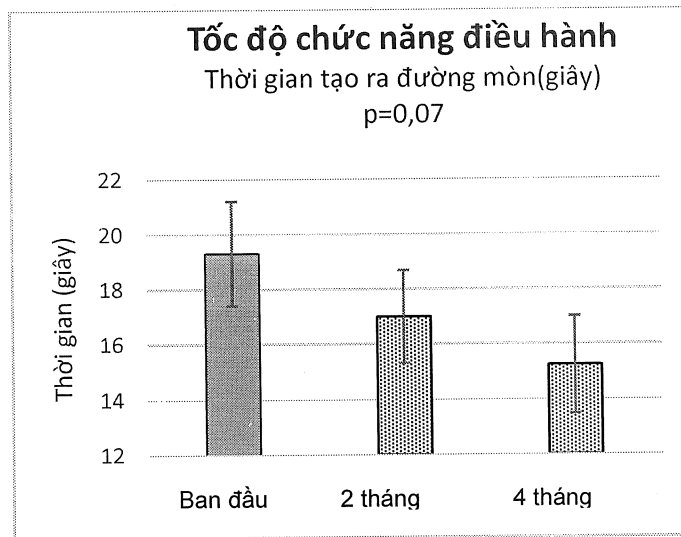


Fig. 7

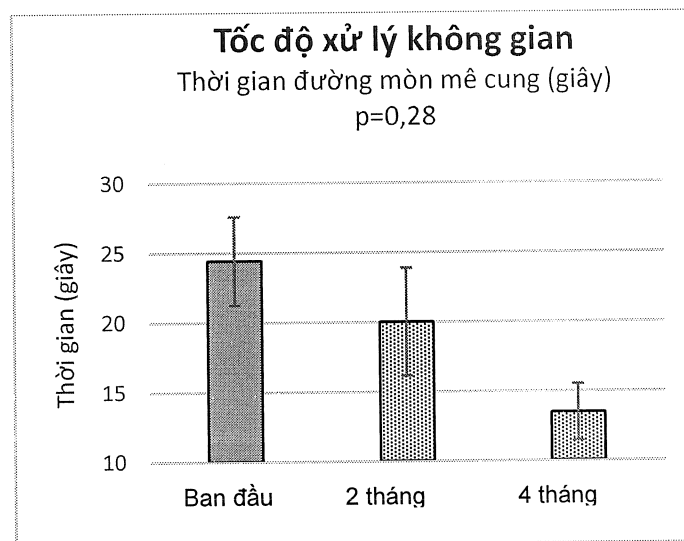


Fig. 8

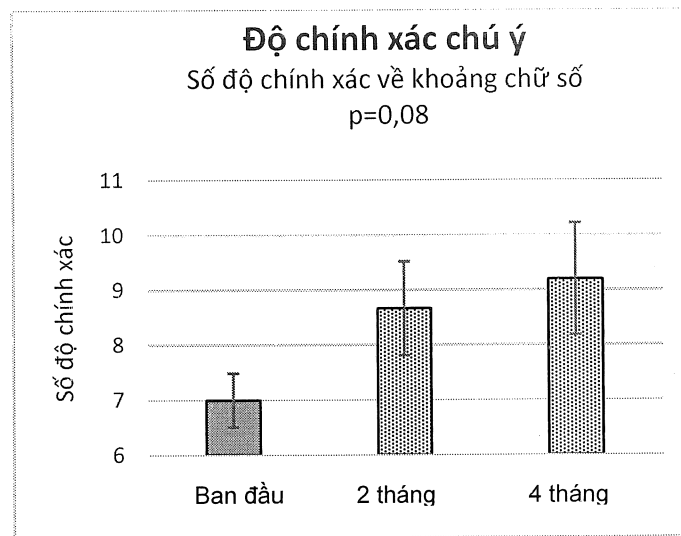


Fig. 9

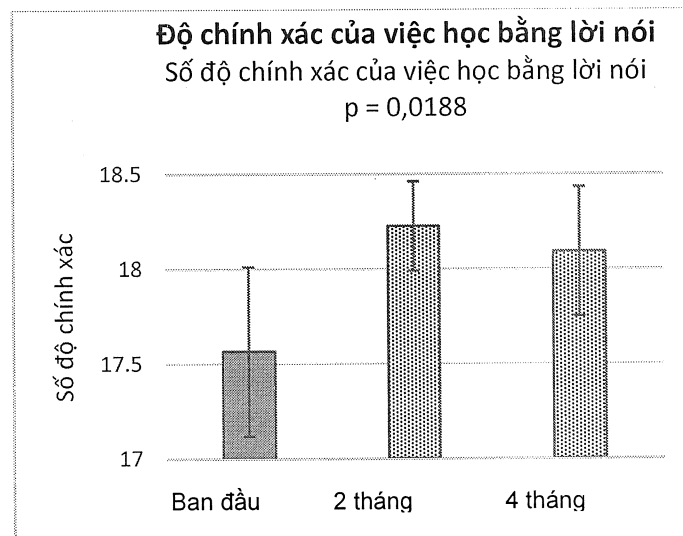


Fig. 10

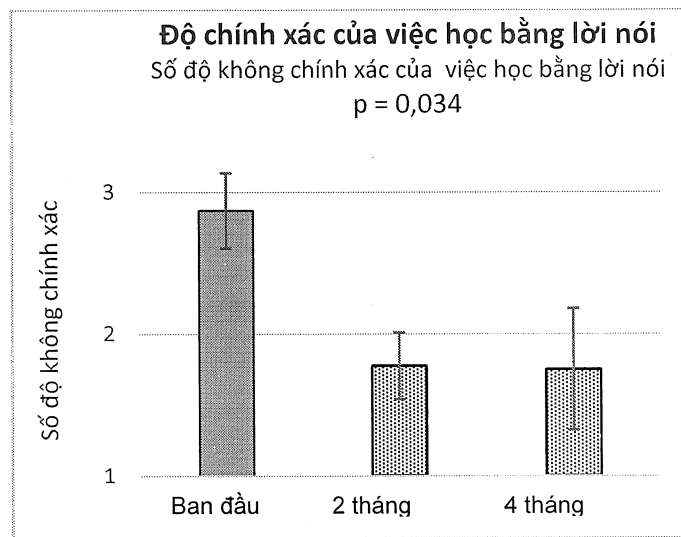


Fig. 11

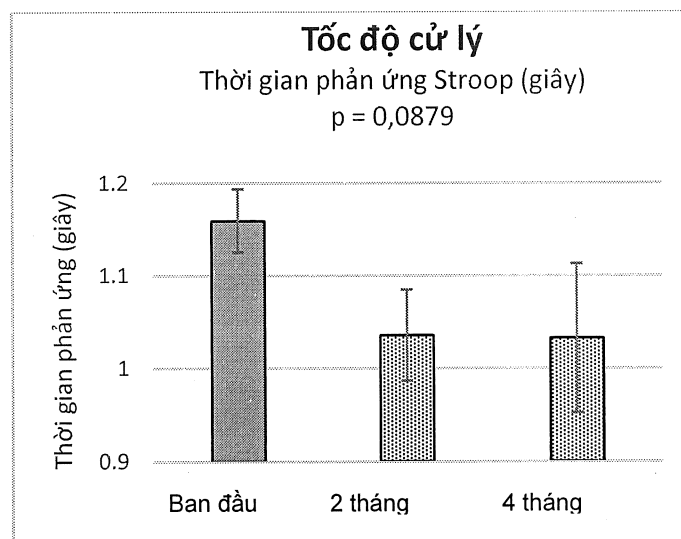


Fig. 12

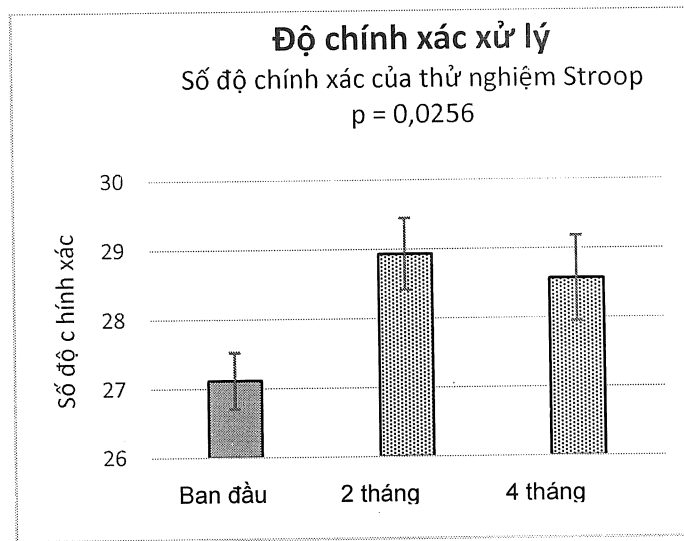


Fig. 13

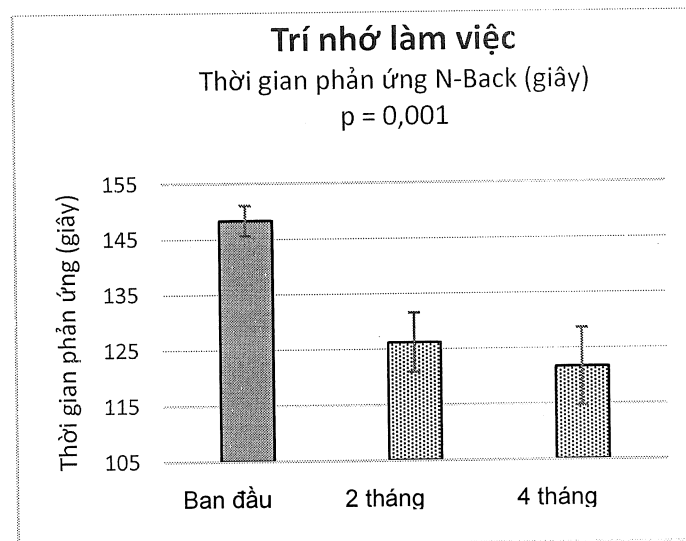


Fig. 14

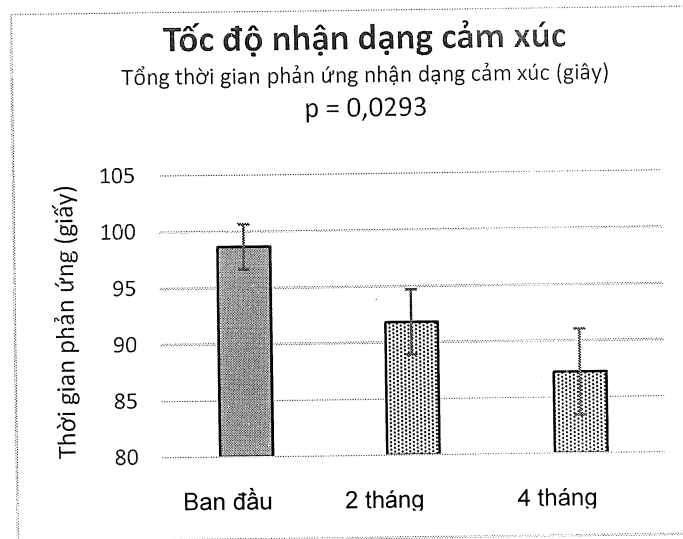


Fig. 15

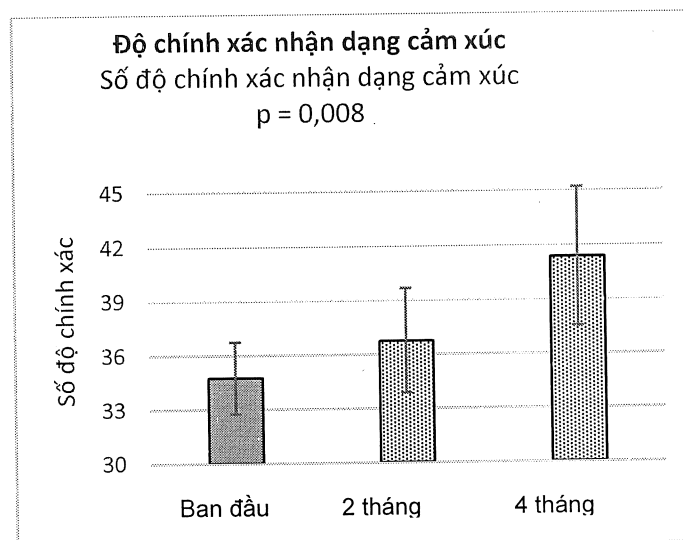


Fig. 16

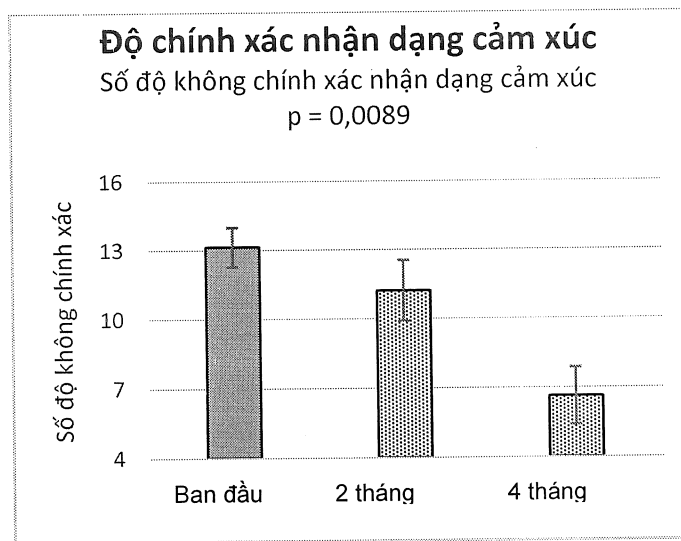


Fig. 17

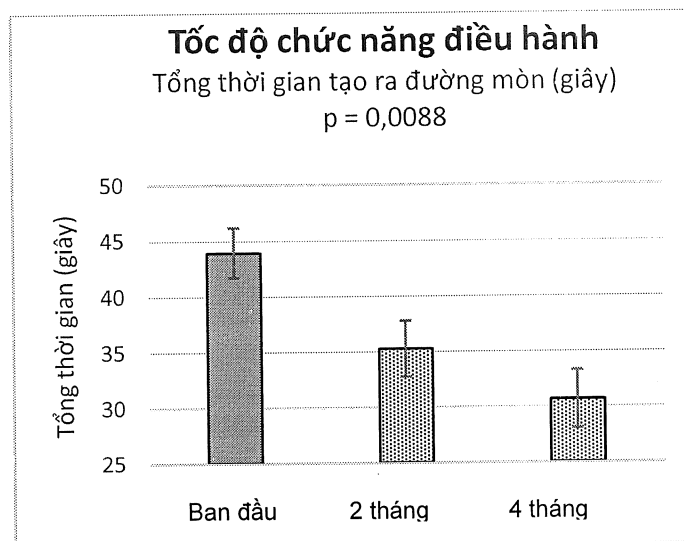


Fig. 18

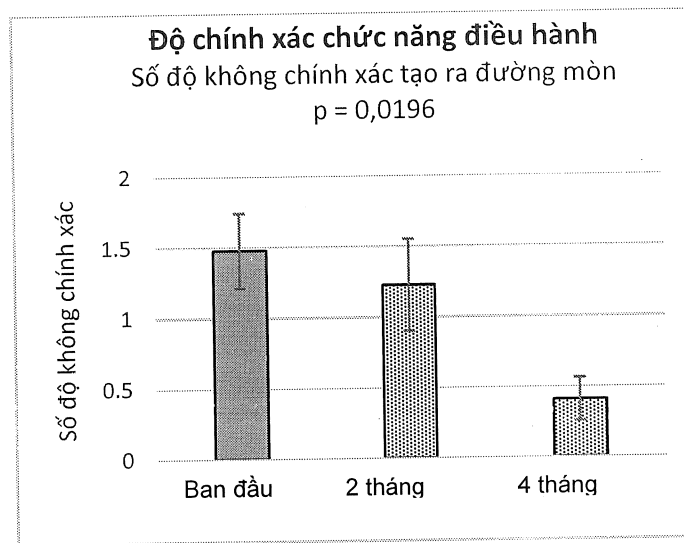


Fig. 19

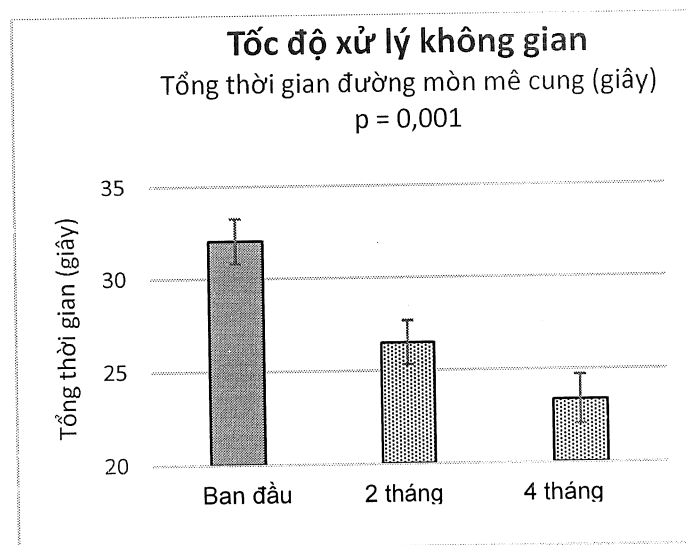


Fig. 20

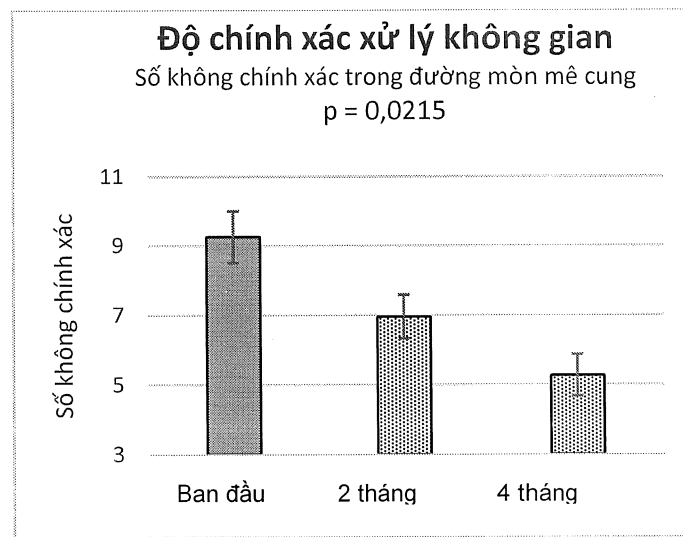


Fig. 21

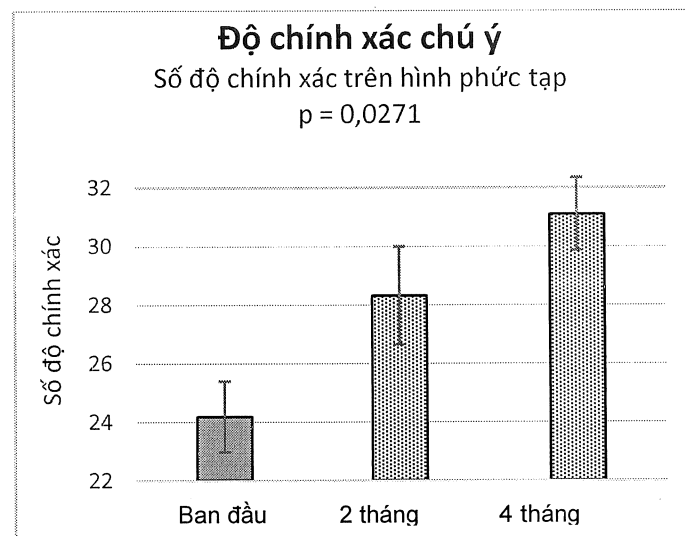


Fig. 22

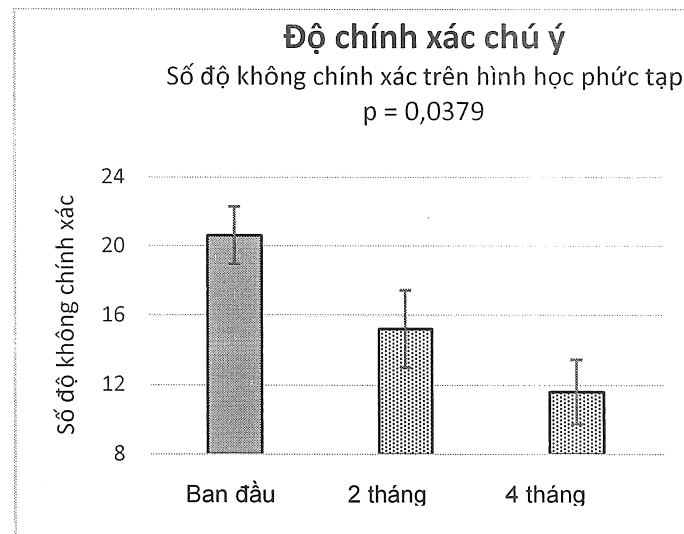


Fig. 23