



(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) 
1-0022590

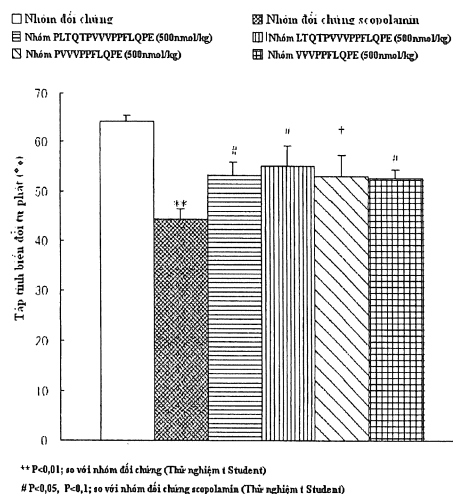
(51)⁷ **A61K 38/00, A61P 25/28, C07K 7/08**

(13) **B**

- (21) 1-2012-02190 (22) 09.09.2010
(86) PCT/JP2010/065483 09.09.2010 (87) WO2011/080947A1 07.07.2011
(30) 2009-297022 28.12.2009 JP
2010-147156 29.06.2010 JP
(45) 25.12.2019 381 (43) 25.01.2013 298
(73) ASAHI GROUP HOLDINGS, LTD. (JP)
23-1, Azumabashi 1-chome, Sumida-ku, Tokyo, Japan
(72) OHSAWA Kazuhito (JP), UCHIDA Naoto (JP), OHKI Kohji (JP), GOTO Hiroaki (JP)
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) **CHẾ PHẨM CÓ TÁC DỤNG TĂNG CƯỜNG CHỨC NĂNG NÃO**

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm có tác dụng tăng cường chức năng não, chế phẩm này có thể được dùng qua đường miệng với liều dùng thấp, và phương pháp sản xuất nó. Chế phẩm có tác dụng tăng cường chức năng não theo sáng chế chứa hợp chất X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu -Gln-Pro-Glu-Y (SEQ ID NO: 20) (trong đó X là nil hoặc là Ile hoặc Asn-Ile; và Y là nil hoặc là Val-Met), X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro -Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro hoặc Pro; và Y không có mặt hoặc là Val-Met), hoặc muối của chúng làm hoạt chất. Phương pháp tăng cường chức năng não bao gồm bước sử dụng peptit nêu trên hoặc muối của nó.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm có tác dụng tăng cường chức năng não và phương pháp tăng cường chức năng não.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các triệu chứng và bệnh lý gây ra do sự suy giảm chức năng của não bao gồm trầm cảm, tâm thần phân liệt, hoang tưởng, sa sút trí tuệ (sa sút trí tuệ não mạch, bệnh Alzheimer, và các bệnh lý tương tự), và các chứng bệnh tương tự. Với sự già hóa dân số trong xã hội hiện đại, sự gia tăng số lượng bệnh nhân sa sút trí tuệ đang là vấn đề đặc biệt nan giải của xã hội. Các triệu chứng của bệnh sa sút trí tuệ biến đổi tùy thuộc vào các bệnh nhân, nhưng các triệu chứng thường quan sát được bao gồm rối loạn trí nhớ, mất định hướng, suy giảm khả năng phán đoán và khả năng tư duy, và các triệu chứng tương tự. Các dạng của bệnh sa sút trí tuệ xuất hiện ở nhiều bệnh nhân là sa sút trí tuệ não mạch và bệnh Alzheimer. Ví dụ, ở bệnh sa sút trí tuệ não mạch, tổn thương tế bào thần kinh ở vỏ não và sừng Ammon gây ra do tắc mạch máu não dẫn đến sự suy giảm nhận thức và sa sút trí tuệ. Vì lý do này, bên cạnh việc điều trị các bệnh hiện có như huyết áp cao, bệnh đái tháo đường, và tăng cholesterol-huyết, mà chúng gây ra các rối loạn ở não-mạch thì các thuốc có tác dụng cải thiện sự lưu thông máu trong não và/hoặc các thuốc bảo vệ tế bào thần kinh não được sử dụng. Trong khi đó nguyên nhân của bệnh Alzheimer là chưa được giải thích một cách rõ ràng; tuy nhiên, do sự suy giảm mức axetylcholin mà là chất dẫn truyền thần kinh trong não, được quan sát ở bệnh nhân mắc bệnh này, nên sự suy giảm các tế bào thần kinh gây tiết cholin được cho là một trong các nguyên nhân gây ra bệnh này (ví dụ, ấn phẩm: Science, 217, 408-414 (1982)). Do đó, chiến lược điều trị nhằm mục đích ngăn ngừa sự suy giảm các tế bào thần kinh gây tiết cholin bằng cách làm tăng nồng độ axetylcholin là xu hướng chính để điều trị bệnh Alzheimer.

Hiện nay, các chất ức chế axetylcholinesteraza, ví dụ, như donepezil hydroclorua có bán trên thị trường dùng làm thuốc điều trị bệnh Alzheimer. Tuy

nhiên, các chất ức chế axetylcholinesteraza, như donepezil hydroclorua, có những nhược điểm mà làm cho chúng không được khuyến khích sử dụng trong thời gian dài do có thể gây tổn thương gan và tác dụng phụ mạnh, cũng như giá thành cao.

Trong khi đó, các peptit được báo cáo là có tác dụng chống giảm trí nhớ, ví dụ, đã báo cáo rằng XPLPR (X là L, I, M, F, hoặc W) (SEQ ID NO: 17) được chứng minh là có hiệu quả điều trị chứng mất trí nhớ do scopolamin gây ra khi được sử dụng qua mạch não hoặc qua đường miệng với lượng 300mg/kg, và sự giải phóng axetylcholin từ các thụ thể C3a trong não đã gợi ý rằng đó là một trong các cơ chế liên quan đến hiệu quả này (patent Nhật Bản số 3898389). Scopolamin được cho là có chức năng như một chất đối kháng thụ thể muscarin mà gây ra sự suy giảm chức năng của các tế bào thần kinh gây tiết cholin. Hoạt động như một tác nhân gây cảm ứng làm rối loạn chức năng não, scopolamin được sử dụng trong việc tạo ra động vật mẫu mà được dùng trong việc nghiên cứu các thuốc điều trị bệnh Alzheimer. Liên quan đến tác dụng phòng ngừa và/hoặc điều trị chống lại sự rối loạn chức năng não do tác dụng của scopolamin, tác dụng của chúng có thể được chứng minh trong các thử nghiệm được học tập tính, như thử nghiệm mê lộ dạng chữ Y, thử nghiệm mê lộ tám nhánh, thử nghiệm né tránh thụ động. Ngoài ra, các tác dụng cải thiện và/hoặc tăng cường chức năng não có thể được chứng minh trong các thử nghiệm được học tập tính với việc sử dụng động vật bình thường. Tuy nhiên, tất cả các peptit này cần phải được sử dụng ở liều cao qua đường miệng, trong bụng, trong mạch não, hoặc đường dùng tương tự để chứng minh tác dụng của chúng; do đó, chúng không thể được coi là chất có thể sử dụng qua đường miệng mà có khả năng chứng minh được một cách đầy đủ hiệu quả tác dụng. Ngoài ra, không có báo cáo về việc đánh giá các peptit theo sáng chế và các chất tương tự của chúng; do đó, cho đến nay các tác dụng của chúng đối với việc tăng cường chức năng não là chưa được biết đến.

Do đó, với sự gia tăng tốc độ già hóa trong xã hội thì ngày càng có nhu cầu để phát triển các thuốc phòng ngừa các triệu chứng và bệnh lý do sự suy giảm chức năng của não và thể hiện hơn nữa hiệu quả điều trị đối với các triệu chứng và bệnh lý, và phát triển hơn nữa các hợp chất an toàn hơn để có thể sử

dụng trong thực phẩm.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất chế phẩm dùng qua đường miệng với liều dùng thấp để tăng cường chức năng não. Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến phương pháp tăng cường chức năng não. Các phương án khác nhau của sáng chế là như sau:

(1) Một phương án của sáng chế đề xuất chế phẩm có tác dụng tăng cường chức năng não, chế phẩm này chứa X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (SEQ ID NO: 20) (trong đó X không có mặt hoặc là Ile hoặc Asn-Ile, và Y không có mặt hoặc là Val-Met) (SEQ ID NO: 1 đến 6) hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính.

(2) Một phương án của sáng chế là chế phẩm có tác dụng tăng cường chức năng não, chế phẩm này chứa Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID NO: 1) hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính.

(3) Một phương án của sáng chế là chế phẩm có tác dụng tăng cường chức năng não, chế phẩm này chứa Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID NO: 2) hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính.

(4) Một phương án của sáng chế là chế phẩm có tác dụng tăng cường chức năng não, chế phẩm này chứa Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID NO: 3) hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính.

(5) Một phương án của sáng chế là chế phẩm có tác dụng tăng cường chức năng não, chế phẩm này chứa Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met (SEQ ID NO: 6) hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính.

(6) Một phương án của sáng chế là chế phẩm có tác dụng tăng cường chức năng não, chế phẩm này chứa X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (SEQ ID NO: 21) (trong đó X không có mặt hoặc là hợp chất bất kỳ trong số Thr-Gln-Thr-Pro (SEQ ID NO: 22), Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro (SEQ ID

NO: 23), Leu-Thr-Gln-Thr-Pro (SEQ ID NO: 24), và Pro, và Y không có mặt hoặc là Val-Met) (SEQ ID NO: 7 đến 16) hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính.

(7) Một phương án của sáng chế là chế phẩm có tác dụng tăng cường chức năng não, chế phẩm này chứa Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID NO: 7) hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính.

(8) Một phương án của sáng chế là chế phẩm có tác dụng tăng cường chức năng não, chế phẩm này chứa Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID NO: 8) hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính.

(9) Một phương án của sáng chế là chế phẩm có tác dụng tăng cường chức năng não, chế phẩm này chứa Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID NO: 9) hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính.

(10) Một phương án của sáng chế là chế phẩm có tác dụng tăng cường chức năng não, chế phẩm này chứa Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID NO: 10) hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính.

(11) Một phương án của sáng chế là chế phẩm có tác dụng tăng cường chức năng não, chế phẩm này chứa Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID NO: 11) hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính.

(12) Một phương án của sáng chế là chế phẩm bất kỳ được mô tả trong mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (11), trong đó chế phẩm này được dùng qua đường miệng.

(13) Đặc biệt, theo một phương án của sáng chế, chế phẩm bất kỳ được mô tả trong mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (12), trong đó việc tăng cường chức năng não là phòng ngừa chứng mất trí nhớ hoặc tăng cường trí nhớ.

(14) Theo một phương án của sáng chế, sáng chế đề cập đến phương pháp tăng cường chức năng não, trong đó phương pháp này bao gồm bước sử dụng cho động vật không phải là người hợp chất X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-

Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (SEQ ID NO: 20) (trong đó X không có mặt hoặc là Ile hoặc Asn-Ile, và Y không có mặt hoặc là Val-Met) hoặc muối của nó.

(15) Một phương án của sáng chế là phương pháp tăng cường chức năng não, trong đó phương pháp này bao gồm bước sử dụng cho động vật không phải là người hợp chất Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu hoặc muối của nó.

(16) Theo một phương án của sáng chế, cụ thể là phương pháp tăng cường chức năng não, trong đó phương pháp này bao gồm bước sử dụng cho động vật không phải là người hợp chất Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu hoặc muối của nó.

(17) Một phương án của sáng chế là phương pháp tăng cường chức năng não, trong đó phương pháp này bao gồm bước sử dụng cho động vật không phải là người hợp chất Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu hoặc muối của nó.

(18) Một phương án của sáng chế là phương pháp tăng cường chức năng não, trong đó phương pháp này bao gồm bước sử dụng cho động vật không phải là người hợp chất Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met hoặc muối của nó.

(19) Một phương án của sáng chế là phương pháp tăng cường chức năng não, phương pháp này bao gồm bước sử dụng hợp chất X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là hợp chất bất kỳ trong số Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, và Pro, và Y không có mặt hoặc là Val-Met) hoặc muối của nó.

(20) Một phương án của sáng chế là phương pháp tăng cường chức năng não, trong đó phương pháp này bao gồm bước sử dụng cho động vật không phải là người hợp chất Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu hoặc muối của nó.

(21) Một phương án của sáng chế là phương pháp tăng cường chức năng não, trong đó phương pháp này bao gồm bước sử dụng cho động vật không phải

là người hợp chất Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu hoặc muối của nó.

(22) Một phương án của sáng chế là phương pháp tăng cường chức năng não, trong đó phương pháp này bao gồm bước sử dụng cho động vật không phải là người hợp chất Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu hoặc muối của nó.

(23) Một phương án của sáng chế là phương pháp tăng cường chức năng não, trong đó phương pháp này bao gồm bước sử dụng cho động vật không phải là người hợp chất Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu hoặc muối của nó.

(24) Một phương án của sáng chế là phương pháp tăng cường chức năng não, trong đó phương pháp này bao gồm bước sử dụng cho động vật không phải là người hợp chất Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu hoặc muối của nó.

(25) Một phương án của sáng chế là phương pháp được mô tả theo mục bất kỳ trong số các mục từ (14) đến (24), trong đó phương pháp sử dụng là dùng qua đường miệng.

(26) Cụ thể, một phương án của sáng chế là phương pháp được mô tả theo mục bất kỳ trong số các mục từ (14) đến (25), trong đó việc tăng cường chức năng não là phòng ngừa chứng mất trí nhớ hoặc tăng cường trí nhớ.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 mô tả hiệu quả phòng ngừa của peptit Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (NIPPLTQTPVVV PPFLQ PE) (SEQ ID NO: 3) chống lại chứng mất trí nhớ do scopolamin gây ra. Nước (đối chứng), scopolamin riêng rẽ, hoặc 0,05nmol/kg trọng lượng, 0,5nmol/kg trọng lượng, 1,5nmol/kg trọng lượng, 5nmol/kg trọng lượng, 50nmol/kg trọng lượng, hoặc 500nmol/kg trọng lượng của NIPPLTQTPVVVPPFLQPE (SEQ ID NO: 3) cùng với scopolamin được dùng cho chuột nhắt, và tác dụng phòng ngừa tương ứng của chúng chống lại chứng mất trí nhớ được đánh giá theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 1. Trục thẳng đứng trong Fig.1 chỉ ra tỷ lệ phần trăm của tập tính biến đổi tự phát. Phần

trăm tập tính biến đổi tự phát được chỉ ra trong đồ thị là của nhóm đối chứng, nhóm đối chứng scopolamin, và các nhóm được sử dụng NIPPLTQTPVVPPFLQPE với lượng 0,05nmol/kg trọng lượng, 0,5nmol/kg trọng lượng, 1,5nmol/kg trọng lượng, 5nmol/kg trọng lượng, 50nmol/kg trọng lượng, và 500nmol/kg trọng lượng theo trật tự từ trái sang phải này. Để khẳng định xem liệu chứng mất trí nhớ có bị cảm ứng hay không, sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa nhóm đối chứng scopolamin mà trong đó scopolamin được sử dụng riêng rẽ và nhóm đối chứng sử dụng nước được tính toán sử dụng thử nghiệm t-Student. ** chỉ ra $P < 0,01$ so với nhóm đối chứng sử dụng nước. Sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm được sử dụng NIPPLTQTPVVPPFLQPE và nhóm đối chứng scopolamin được tính toán sử dụng thử nghiệm đa so sánh của Dunnett. ## chỉ ra $P < 0,01$ so với nhóm đối chứng scopolamin.

Fig.2 mô tả tác dụng phòng ngừa của mỗi trong số các peptit Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (NIPPLTQTP VVVPPFLQPE) (SEQ ID NO: 3), Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met (NIPPLTQTP VVVPPFLQPEVM) (SEQ ID NO: 6), Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (IPPLTQTPVVPPFLQPE) (SEQ ID NO: 2),

Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro (NIPPLTQTPVVPPFLQP) (SEQ ID NO: 18) chống lại chứng mất trí nhớ do scopolamin gây ra. Nước (đối chứng), scopolamin riêng rẽ, hoặc 50nmol/kg trọng lượng NIPPLTQTPVVPPFLQPE (SEQ ID NO: 3), 50nmol/kg trọng lượng NIPPLTQTPVVPPFLQPEVM (SEQ ID NO: 6), 50nmol/kg trọng lượng IPPLTQTPVVPPFLQPE (SEQ ID NO: 2), hoặc 50nmol/kg trọng lượng NIPPLTQTPVVPPFLQP (SEQ ID NO: 18) cùng với scopolamin được dùng cho chuột nhắt, và tác dụng phòng ngừa tương ứng của chúng chống lại chứng mất trí nhớ được đánh giá theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 2. Trực thăng đứng trong Fig.2 chỉ ra phần trăm tập tính biến đổi tự phát. Để khẳng định xem chứng mất trí nhớ có bị cảm ứng hay không, sự khác nhau có ý nghĩa thống

kê giữa nhóm đối chứng sử dụng nước và nhóm đối chứng scopolamin mà scopolamin được sử dụng riêng rẽ được tính toán sử dụng thử nghiệm t-Student. ** chỉ ra $P < 0,01$ so với nhóm đối chứng sử dụng nước. Sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm đối chứng sử dụng peptit và nhóm đối chứng scopolamin được tính toán sử dụng thử nghiệm đa so sánh Dunnett. ## chỉ ra $P < 0,01$ so với nhóm đối chứng scopolamin .

Fig.3 mô tả tác dụng phòng ngừa của mỗi peptit Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (NIPPLTQTPVVVPPFLQPE) (SEQ ID NO: 3) và Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met (PPLTQTPVVVPPFLQPE) (SEQ ID NO: 1) chống lại chứng mất trí nhớ do scopolamin gây ra. Nước (đối chứng), scopolamin riêng rẽ, hoặc 500nmol/kg trọng lượng NIPPLTQTPVVVPPFLQPE (SEQ ID NO: 3) hoặc 500nmol/kg PPLTQTPVVVPPFLQPE cùng với scopolamin được dùng cho chuột nhắt, và tác dụng phòng ngừa tương ứng của chúng chống lại chứng mất trí nhớ được đánh giá theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 3. Trục thẳng đứng trong Fig.3 mô tả phần trăm tập tính biến đổi tự phát. Để khẳng định xem chứng mất trí nhớ có bị cảm ứng hay không, sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa nhóm đối chứng sử dụng nước và nhóm đối chứng scopolamin mà scopolamin được sử dụng riêng rẽ được tính toán sử dụng thử nghiệm t-Student. ** chỉ ra $P < 0,01$ so với nhóm đối chứng sử dụng nước. Sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm đối chứng sử dụng peptit và nhóm đối chứng scopolamin được tính toán sử dụng thử nghiệm đa so sánh Dunnett. # chỉ ra $P < 0,05$ so với nhóm đối chứng scopolamin .

Fig.4 mô tả tác dụng tăng cường trí nhớ của peptit Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (NIPPLTQTPVVVPPFLQPE) (SEQ ID NO: 3). Nước (đối chứng) hoặc 500nmol/kg NIPPLTQTPVVVPPFLQPE (SEQ ID NO: 3) được sử dụng cho chuột nhắt, và tác dụng tăng cường trí nhớ tương ứng của chúng được đánh giá theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 4. Trục thẳng đứng trong Fig.4 mô tả tỷ lệ thời gian khám phá. Sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa nhóm đối chứng và nhóm peptit được tính toán sử dụng thử nghiệm t-Student, dưới dạng tỷ lệ thời gian khám phá. *

chỉ ra $P < 0,05$ so với nhóm đối chứng sử dụng nước.

Fig.5 mô tả tác dụng phòng ngừa của peptit Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (TQTPVVVPPFLQPE) (SEQ ID NO: 7) chống lại chứng mất trí nhớ do scopolamin gây ra. Nước (đối chứng), scopolamin riêng rẽ, hoặc 50nmol/kg trọng lượng TQTPVVVPPFLQPE (SEQ ID NO: 7) cùng với scopolamin được dùng cho chuột nhắt, và tác dụng phòng ngừa tương ứng của chúng chống lại chứng mất trí nhớ được đánh giá theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 5. Trục thẳng đứng trong Fig.5 thể hiện phần trăm tập tính biến đổi tự phát. Để khẳng định xem chứng mất trí nhớ có bị cảm ứng hay không, sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa nhóm đối chứng sử dụng nước và nhóm đối chứng scopolamin mà scopolamin được sử dụng riêng rẽ được tính toán sử dụng thử nghiệm t-Student. ** chỉ ra $P < 0,01$ so với nhóm đối chứng sử dụng nước. Sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa nhóm sử dụng TQTPVVVPPFLQPE và nhóm đối chứng scopolamin được tính toán sử dụng thử nghiệm t-Student. # chỉ ra $P < 0,05$ so với nhóm đối chứng scopolamin.

Fig.6 mô tả tác dụng phòng ngừa của mỗi peptit

Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (PLTQTPVVVPPFLQPE) (SEQ ID NO: 8), Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (LTQTPVVVPPFLQPE) (SEQ ID NO: 9),

Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (PVVPPFLQPE) (SEQ ID NO: 10), và Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (VVVPPFLQPE) (SEQ ID NO: 11) chống lại chứng mất trí nhớ do scopolamin gây ra. Nước (đối chứng), scopolamin riêng rẽ, hoặc 500nmol/kg trọng lượng PLTQTPVVVPPFLQPE (SEQ ID NO: 8), 500nmol/kg trọng lượng LTQTPVVVPPFLQPE (SEQ ID NO: 9), 500nmol/kg trọng lượng PVVPPFLQPE (SEQ ID NO: 10), hoặc 500nmol/kg trọng lượng VVVPPFLQPE (SEQ ID NO: 11) cùng với scopolamin được dùng cho chuột nhắt, và tác dụng phòng ngừa tương ứng của chúng chống lại chứng mất trí nhớ được đánh giá theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 6. Trục thẳng đứng trong Fig.6 thể hiện phần trăm tập tính biến đổi tự phát. Để khẳng định xem chứng mất trí nhớ có bị cảm ứng hay không, sự khác nhau có ý nghĩa thống kê

giữa nhóm đối chứng sử dụng nước và nhóm đối chứng scopolamin mà scopolamin được sử dụng riêng rẽ được tính toán sử dụng thử nghiệm t-Student. ** chỉ ra $P < 0,01$ so với nhóm đối chứng sử dụng nước. Sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa mỗi nhóm đối chứng sử dụng peptit và nhóm đối chứng scopolamin được tính toán sử dụng thử nghiệm t-Student. # chỉ ra $P < 0,05$ so với nhóm đối chứng scopolamin, và † chỉ ra $P < 0,1$ so với nhóm đối chứng scopolamin.

Mô tả chi tiết sáng chế

Chế phẩm theo sáng chế chứa peptit

X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là Ile hoặc Asn-Ile, và Y không có mặt hoặc là Val-Met) hoặc peptit X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là hợp chất bất kỳ trong số Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, và Pro, và Y không có mặt hoặc là Val-Met) làm thành phần hoạt tính, peptit cụ thể Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met, peptit Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, hoặc peptit Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu. Peptit X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là Ile hoặc Asn-Ile, và Y không có mặt hoặc là Val-Met) và peptit X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là hợp chất bất kỳ trong số Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, và Pro, và Y không có mặt hoặc là Val-Met), peptit cụ thể Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met, peptit Ile-Pro

-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, và peptit Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu là các thành phần hoạt tính, có thể các peptit được tổng hợp bằng con đường hóa học hoặc peptit có nguồn gốc từ các sản phẩm tự nhiên. Đối với phương pháp tổng hợp các peptit này, phương pháp thông dụng, như tổng hợp pha rắn (hóa học t-Boc hoặc Fmoc) và tổng hợp pha lỏng, có thể được sử dụng. Ví dụ, các peptit này có thể được tổng hợp nhờ sử dụng thiết bị tổng hợp peptit tự động, như thiết bị tổng hợp peptit (PSSM-8) do Shimadzu sản xuất. Phương pháp tổng hợp peptit, các điều kiện phản ứng thích hợp, và các điều kiện tương tự có thể được chọn trên cơ sở kiến thức kỹ thuật thông thường của người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Phương pháp tinh chế peptit tổng hợp được bằng con đường hóa học cũng được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, khi đề cập đến peptit X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là Ile hoặc Asn-Ile, và Y không có mặt hoặc là Val-Met) hoặc peptit X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là hợp chất bất kỳ trong số Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, và Pro, và Y không có mặt hoặc là Val-Met), peptit cụ thể Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met, peptit Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, hoặc peptit Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-

Pro-Glu,

“X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là Ile hoặc Asn-Ile, và Y không có mặt hoặc là Val-Met) hoặc X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là hợp chất bất kỳ trong số Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, và Pro, và Y không có mặt hoặc là Val-Met), Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met, Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu cụ thể, hoặc Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, hoặc Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu” và “peptit X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là Ile hoặc Asn-Ile, và Y không có mặt hoặc là Val-Met) hoặc peptit X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là hợp chất bất kỳ trong số Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, và Pro, và Y không có mặt hoặc là Val-Met), peptit cụ thể

Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met, peptit Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, hoặc peptit Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu” bao gồm các muối của chúng trừ phi được chỉ dẫn rõ ràng khác hoặc hiểu một cách hiển nhiên khác trong bối cảnh mà chúng nên bao gồm. Các ví dụ về các muối này bao gồm các muối, như muối natri, muối kali, và muối hydroclorua, mà chúng tồn tại trong

điều kiện sinh lý. Trong khi đó, chế phẩm theo sáng chế có thể chứa peptit khác và axit amin tự do hoặc muối của nó, bên cạnh peptit X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là Ile hoặc Asn-Ile, và Y không có mặt hoặc là Val-Met) hoặc peptit X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là hợp chất bất kỳ trong số Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, và Pro, và Y không có mặt hoặc là Val-Met), peptit cụ thể Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met, peptit Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, hoặc peptit Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu là thành phần hoạt tính của chế phẩm theo sáng chế. Liên quan đến sáng chế, các mã gồm ba chữ cái, các mã gồm một chữ cái, và ký hiệu peptit theo quy tắc chung đã biết đối trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Tác dụng tăng cường chức năng não của chế phẩm theo sáng chế, hoặc peptit X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là Ile hoặc Asn-Ile, và Y không có mặt hoặc là Val-Met) hoặc peptit X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là hợp chất bất kỳ trong số Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, và Pro, và Y không có mặt hoặc là Val-Met), peptit cụ thể Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met, peptit Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Leu-Thr

-Gln- Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, hoặc peptit Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu có thể được khẳng định sử dụng hệ mà trên cơ sở hệ đánh giá đối với các hoạt chất điều trị chống lại bệnh Alzheimer, hệ sử dụng thử nghiệm mê lộ dạng chữ Y, ví dụ. Cụ thể, chất đối kháng thụ thể muscarin, như scopolamin, có thể được sử dụng trên chuột đồng hoặc chuột cống sao cho gây ra sự suy giảm chức năng các tế bào thần kinh tiết cholin. Sau đó, hoặc là chuột đồng hoặc là chuột cống có thể được cho dùng bản thân hoạt chất, chúng gây ra chứng mất trí nhớ bằng cách gây ra rối loạn chức năng não hoặc chế phẩm theo sáng chế, hoặc X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là Ile hoặc Asn-Ile, và Y không có mặt hoặc là Val-Met) hoặc X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là hợp chất bất kỳ trong số Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, và Pro, và Y không có mặt hoặc là Val-Met), Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met, Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu cụ thể hoặc Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu cùng với hoạt chất này; hoặc, chuột đồng hoặc chuột cống có thể được cho dùng, trước khi cho dùng hoạt chất này, chế phẩm theo sáng chế, hoặc X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là Ile hoặc Asn-Ile, và Y không có mặt hoặc là Val-Met) hoặc X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là hợp chất bất kỳ trong số Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, và Pro, và Y không có mặt hoặc là Val-Met),

Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-G

lu, Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met, Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu cụ thể hoặc Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu. Sau đó, chuột đồng hoặc chuột cống được đưa vào thử nghiệm sử dụng mê lộ dạng chữ Y sao cho tác dụng phòng ngừa chứng mất trí nhớ của chế phẩm theo sáng chế có thể được khẳng định bằng cách sử dụng phần trăm tập tính biến đổi tự phát đối với các nhánh khác nhau và tổng số lần đi vào trong mê lộ làm chỉ dẫn.

Trong các thử nghiệm này, đối chứng âm có thể là, ví dụ, động vật chỉ dùng nước. Trong thử nghiệm để khẳng định tác dụng phòng ngừa chứng mất trí nhớ do dược phẩm gây ra của hợp chất X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là Ile hoặc Asn-Ile, và Y không có mặt hoặc là Val-Met) hoặc X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là hợp chất bất kỳ trong số Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, và Pro, và Y không có mặt hoặc là Val-Met),

Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met, Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu cụ thể, hoặc Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, động vật chỉ dùng dược chất, mà gây ra chứng mất trí nhớ bằng cách gây ra rối loạn chức năng não, như scopolamin, có thể được bao gồm để được sử dụng làm đối chứng.

Tác dụng tăng cường chức năng não của chế phẩm theo sáng chế, hoặc peptit X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là Ile hoặc Asn-Ile, và Y không có mặt hoặc là Val-Met) hoặc peptit X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là hợp chất bất kỳ trong số Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, và Pro, và Y không có mặt hoặc là Val-Met), peptit cụ thể Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met, peptit Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, hoặc peptit Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu có thể được khẳng định bằng thử nghiệm nhận biết đồ vật mới, ví dụ, sử dụng chuột đồng hoặc chuột cống. Cụ thể, hoặc là chuột đồng hoặc chuột cống có thể được cho dùng chế phẩm theo sáng chế, hoặc peptit X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là Ile hoặc Asn-Ile, và Y không có mặt hoặc là Val-Met) hoặc peptit X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là hợp chất bất kỳ trong số Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, và Pro, và Y không có mặt hoặc là Val-Met), peptit cụ thể Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met, peptit Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, hoặc peptit Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro

-Glu. Sau đó, chuột đồng hoặc chuột cống được tiến hành thử nghiệm sử dụng hộp thử nghiệm. Trong thử nghiệm này, thử nghiệm huấn luyện được tiến hành mà trong đó chuột đồng hoặc chuột cống được cho nhận biết hai đồ vật. Sau đó, sau khoảng thời gian xóa trí nhớ, một trong hai đồ vật được thay thế bằng một vật mới. Trong trường hợp này, nếu chuột đồng hoặc chuột cống ghi nhớ đồ vật mà đã được thay thế, thì tác dụng tăng cường trí nhớ của chế phẩm theo sáng chế có thể được khẳng định bằng cách sử dụng sự gia tăng thời gian thử nghiệm dùng cho đồ vật mới làm chỉ thị. Trong các thử nghiệm này, ví dụ, động vật chỉ sử dụng nước có thể được bao gồm để sử dụng làm đối chứng âm.

Chế phẩm theo sáng chế bao gồm peptit X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là Ile hoặc Asn-Ile, và Y không có mặt hoặc là Val-Met) hoặc peptit X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là hợp chất bất kỳ trong số Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, và Pro, và Y không có mặt hoặc là Val-Met) làm thành phần hoạt tính, peptit cụ thể Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met, peptit Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, hoặc peptit Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu. Việc sử dụng qua đường miệng hoặc tiêu hóa qua đường miệng cho phép đạt được các tác dụng mong muốn như được mô tả trên đây. Thời gian sử dụng hoặc tiêu hóa chế phẩm theo sáng chế có thể được điều chỉnh khác nhau dựa trên việc xem xét đến độ tuổi của đối tượng đích sử dụng hoặc tiêu hóa, như người hoặc động vật không phải là người, và điều kiện sức khỏe và các yếu tố tương tự của đối tượng đích. Các ví dụ về động vật không phải là người bao gồm động vật có xương sống bậc cao không phải là người, các động vật có vú không phải là người cụ thể, bao gồm vật nuôi, như chó và mèo, và vật nuôi trong gia đình,

như trâu-bò, ngựa, lợn, và cừu; tuy nhiên, động vật không phải là người là không bị giới hạn. Việc sử dụng một lần chế phẩm theo sáng chế là đủ để chứng minh hiệu quả của nó; tuy nhiên, tác dụng liên tục có thể được mong đợi bằng cách sử dụng liên tục, đó là một lần hoặc nhiều lần trong ngày. Chế phẩm theo sáng chế khi được sử dụng làm dược phẩm có thể ở dạng thuốc dùng qua đường miệng. Ví dụ, ở dạng viên nén, viên tròn, viên nang cứng, viên nang mềm, vi nang, bột, hạt, dung dịch, hoặc các dạng tương tự. Khi được bào chế thành dược phẩm, chế phẩm theo sáng chế có thể được bào chế ở dạng liều đơn vị cần sử dụng thuốc phổ biến được chấp nhận thông thường, ví dụ, bao gồm chất được chấp nhận dùng làm dược phẩm, như chất mang, tá dược, chất độn, chất khử khuẩn, chất làm ổn định, chất kết dính, chất điều chỉnh pH, chất đệm, chất làm đặc, chất tạo đông, chất bảo quản, và chất chống oxi hóa, nếu cần.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được dùng làm nguyên liệu cho thực phẩm và đồ uống hoặc nguyên liệu làm thức ăn chăn nuôi. Ví dụ, chế phẩm theo sáng chế, hoặc peptit X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là Ile hoặc Asn-Ile, và Y không có mặt hoặc là Val-Met) hoặc peptit X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là hợp chất bất kỳ trong số Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, và Pro, và Y không có mặt hoặc là Val-Met), peptit cụ thể Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met, peptit Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, hoặc peptit Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, mà là thành phần có hoạt tính của chế phẩm theo sáng chế, có thể được coi như là thực phẩm chức năng, như thực phẩm đặc hiệu tăng cường sức khỏe, mà có hiệu quả trong việc tăng cường chức năng não.

Liều dùng hoặc việc tiêu hóa chế phẩm theo sáng chế, hoặc peptit

X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là Ile hoặc Asn-Ile, và Y không có mặt hoặc là Val-Met) hoặc peptit X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là hợp chất bất kỳ trong số Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, và Pro, và Y không có mặt hoặc là Val-Met), peptit cụ thể Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met, peptit Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, hoặc peptit Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu để thu được hiệu quả mong muốn tốt hơn là tốt hơn là 0,1µg/kg trọng lượng đến 1mg/kg trọng lượng trên mỗi lần sử dụng hoặc tiêu hóa nói chung, lượng của peptit X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là Ile hoặc Asn-Ile, và Y không có mặt hoặc là Val-Met) hoặc peptit X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là hợp chất bất kỳ trong số Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, và Pro, và Y không có mặt hoặc là Val-Met), peptit cụ thể Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met, peptit Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, hoặc peptit Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, mà là thành phần hoạt tính. Liều dùng trên mỗi lần tiêu hóa trong thực phẩm, mà là, ví dụ, thực phẩm chức

năng, cũng có thể thấp hơn so với lượng được mô tả trên đây, phụ thuộc vào số lần dùng trong ngày. Liều dùng thích hợp có thể được điều chỉnh tiếp khi tính đến các yếu tố khác nhau như được mô tả trên đây.

Sự cân bằng dinh dưỡng, hương vị, và các yếu tố tương tự của thực phẩm, như thực phẩm chức năng, chứa chế phẩm theo sáng chế, hoặc peptit X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là Ile hoặc Asn-Ile, và Y không có mặt hoặc là Val-Met) hoặc peptit X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là hợp chất bất kỳ trong số Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, và Pro, và Y không có mặt hoặc là Val-Met), peptit cụ thể Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met, peptit Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, hoặc peptit Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu là thành phần có hoạt tính của chế phẩm, có thể được tăng cường, nếu cần, bằng cách bổ sung chất phụ gia hoặc là: được làm từ thành phần khác được sử dụng trong thực phẩm, như sacarit, protein, lipid, vitamin, chất khoáng, và hương liệu, mà bao gồm các carbohydrat khác nhau, lipid, vitamin, chất khoáng, chất làm ngọt, chất tạo hương, chất tạo màu, chất tăng cường kết cấu, và các chất tương tự, ví dụ; hoặc được làm từ hỗn hợp của chúng. Thức ăn chăn nuôi chứa chế phẩm theo sáng chế, hoặc peptit X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là Ile hoặc Asn-Ile, và Y không có mặt hoặc là Val-Met) hoặc peptit X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là hợp chất bất kỳ trong số Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, và Pro, và Y không có mặt hoặc là Val-Met), peptit cụ thể Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-G

lu, peptit Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met, peptit Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, hoặc peptit Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu là thành phần có hoạt tính của chế phẩm, có thể được tạo ra tương tự với thực phẩm dùng cho người.

Ví dụ, thực phẩm chức năng được mô tả trên đây có thể ở dạng rắn, gel hoặc dung dịch, có thể ở dạng, ví dụ, dạng thực phẩm và đồ uống bất kỳ được xử lý, dạng bột khô, viên nén, viên nang, hạt và các dạng tương tự, và, ngoài ra, có thể là nhiều loại đồ uống bất kỳ, sữa chua, thực phẩm dạng lỏng, thạch, kẹo cứng, thực phẩm cắt miếng đựng trong túi nhỏ, kẹo viên, bánh quy, bánh xốp, bánh mì, bánh quy mặn, sôcôla, và các dạng tương tự.

Khi thực phẩm chức năng, như thực phẩm sử dụng đặc hiệu để tăng cường sức khỏe, chứa chế phẩm theo sáng chế được sản xuất, mặc dù phụ thuộc việc làm sao chế phẩm được bổ sung và làm sao thực phẩm chứa chế phẩm được dùng làm sản phẩm, thực phẩm chức năng được tạo ra sao cho lượng peptit X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là Ile hoặc Asn-Ile, và Y không có mặt hoặc là Val-Met) hoặc peptit X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là hợp chất bất kỳ trong số Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, và Pro, và Y không có mặt hoặc là Val-Met), peptit cụ thể Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met, peptit Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Leu-Thr-Gln-

Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, hoặc peptit Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, mà là thành phần có hoạt tính của chế phẩm, được chứa trong 100g thành phẩm có thể là từ 1 μ g đến 10g, tốt hơn là từ 10 μ g đến 1g, tốt hơn nữa là từ 100 μ g đến 100mg.

Chế phẩm theo sáng chế, hoặc peptit X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là Ile hoặc Asn-Ile, và Y không có mặt hoặc là Val-Met) hoặc peptit X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (trong đó X không có mặt hoặc là hợp chất bất kỳ trong số Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, và Pro, và Y không có mặt hoặc là Val-Met), peptit cụ thể Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met, peptit Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, peptit Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, hoặc peptit Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, mà là thành phần có hoạt tính của chế phẩm, có thể tăng cường chức năng não, nhờ đó có thể phòng ngừa chứng mất trí nhớ và tăng cường trí nhớ. Ngoài ra, chế phẩm theo sáng chế hoặc peptit bất kỳ như được mô tả trên đây, mà là thành phần có hoạt tính của chế phẩm, có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa các triệu chứng hoặc bệnh lý do sự suy giảm chức năng của não gây ra, các triệu chứng và bệnh lý bao gồm trầm cảm, tâm thần phân liệt, hoang tưởng, sa sút trí tuệ (sa sút trí tuệ não mạch, bệnh Alzheimer, và các bệnh tương tự), và các bệnh tương tự.

Dưới đây, sáng chế sẽ được mô tả một cách cụ thể bằng các ví dụ; tuy nhiên, phạm vi của sáng chế sẽ không chỉ giới hạn ở các ví dụ này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Tác dụng phòng ngừa của hợp chất Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (NIPPLTQTPVVVPPFLQPE) chống lại chứng mất trí nhớ

Chuột nhắt đực (n =15 đến 75) thuộc chủng ddY (xấp xỉ 7 tuần tuổi) được sử dụng, và chúng được ăn và uống nước một cách tự do. Các hợp chất thử nghiệm được sử dụng với lượng 0,05nmol/kg trọng lượng (0,1µg/kg trọng lượng), 0,5nmol/kg trọng lượng (1µg/kg trọng lượng), 1,5nmol/kg trọng lượng (3µg/kg trọng lượng), 5nmol/kg trọng lượng (10µg/kg trọng lượng), 50nmol/kg trọng lượng (100µg/kg trọng lượng), và 500nmol/kg trọng lượng (1000µg/kg trọng lượng) của hợp chất Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu. Các hợp chất thử nghiệm này được sử dụng qua đường miệng cho chuột 60 phút một lần trước khi tiến hành thử nghiệm mê lộ dạng chữ Y để đánh giá tập tính biến đổi tự phát. Ngoài ra, 30 phút trước khi tiến hành thử nghiệm mê lộ dạng chữ Y, 1mg/kg trọng lượng scopolamin được cho dùng dưới da trên lưng của chuột để gây ra rối loạn chức năng não (chứng mất trí nhớ và/hoặc suy giảm nhận thức) ở chuột. Trong thử nghiệm mê lộ dạng chữ Y, một mê lộ dạng chữ Y được sử dụng làm thiết bị thử nghiệm, mà trong đó độ dài của mỗi nhánh là 40 cm, chiều cao của thành là 12 cm, chiều rộng của sàn là 3 cm, và chiều rộng của phần trên là 10 cm, và ba nhánh được nối với nhau ở góc 120 độ. Mỗi con chuột được đặt vào đầu của mỗi nhánh của mê lộ dạng chữ Y, và sau đó để chúng tự do khám phá trong 8 phút. Trình tự của các nhánh mà mỗi con chuột đi vào được ghi lại. Số lần đi vào mỗi nhánh trong thời gian đánh giá của mỗi con chuột được đếm là tổng số lần đi vào. Theo trình tự, sự kết hợp mà trong đó ba nhánh khác nhau được lựa chọn liên tiếp (ví dụ, ba nhánh lần lượt được gọi là A, B, và C, nếu trình tự của các nhánh đi vào là ABCBACACB, số đếm là 4 bao gồm các những lần trùng lặp) được kiểm tra, và số đếm này được sử dụng làm số tập tính biến đổi tự phát. Phần trăm tập tính biến đổi tự phát được tính bằng cách chia số tập tính biến đổi tự phát cho số thu được bằng cách trừ đi hai từ tổng số lần đi vào, và nhân số thu được với 100. Phần trăm tập tính biến đổi tự phát được sử dụng làm chỉ dẫn. Giá trị chỉ dẫn cao hơn cho thấy sự duy trì khả năng nhớ trong thời gian ngắn tốt hơn. Các giá trị đo được được thể hiện dưới dạng trung bình $\pm$ sai số chuẩn của mỗi nhóm. Sự khác nhau có ý

nghĩa thống kê giữa nhóm đối chứng và nhóm đối chứng scopolamin được tính toán sử dụng thử nghiệm t-Student. Ngoài ra, sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa nhóm đối chứng scopolamin và các nhóm được sử dụng NIPPLTQTPVVPPFLQPE được tính toán sử dụng thử nghiệm đa so sánh Dunnett sau phép phân tích một chiều phương sai. Các kết quả được chỉ ra trong Fig.1. Điều này cho thấy rằng NIPPLTQTPVVPPFLQPE có tác dụng phòng ngừa chứng mất trí nhớ khi được sử dụng liều nằm trong khoảng từ 0,05nmol/kg trọng lượng đến 500nmol/kg trọng lượng (0,1µg/kg trọng lượng đến 1000µg/kg trọng lượng).

Ví dụ 2

Tác dụng phòng ngừa của hợp chất peptit liên quan đến Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (NIPPLTQTPVVPPFLQPE) chống lại chứng mất trí nhớ

Chuột nhắt đực (n=15 đến 45) thuộc chủng ddY (xấp xỉ 7 tuần tuổi) được sử dụng, và chúng được cho ăn và uống nước tự do. Các hợp chất thử nghiệm được sử dụng là: 50nmol/kg trọng lượng (100µg/kg trọng lượng) của Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu; 50nmol/kg trọng lượng (120µg/kg trọng lượng) của Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met (NIPPLTQTPVVPPFLQPEVM) (SEQ ID NO: 6); 50nmol/kg trọng lượng (100µg/kg trọng lượng) của Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (IPPLTQTPVVPPFLQPE); 50nmol/kg trọng lượng (100µg/kg trọng lượng) Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro (NIPPLTQTPVVPPFLQP) (SEQ ID NO: 18); và 50nmol/kg trọng lượng (50µg/kg trọng lượng) Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe (TQTPVVPPF) (SEQ ID NO: 19). Các hợp chất thử nghiệm được sử dụng qua đường miệng cho chuột 60 phút một lần trước khi tiến hành thử nghiệm mê lộ dạng chữ Y để đánh giá tập tính biến đổi tự phát. Ngoài ra, 30 phút trước khi tiến hành thử nghiệm mê lộ dạng chữ Y, 1mg/kg trọng lượng scopolamin được cho dùng dưới da trên lưng của chuột để gây ra rối loạn chức năng não (chứng mất trí nhớ và/hoặc suy giảm nhận thức) ở chuột. Trong thử

thử nghiệm mê lộ dạng chữ Y, một mê lộ dạng chữ Y được sử dụng làm thiết bị thử nghiệm, mà trong đó độ dài của mỗi nhánh là 40 cm, chiều cao của thành là 12 cm, chiều rộng của sàn là 3 cm, và chiều rộng của phần trên là 10 cm, và ba nhánh được nối với nhau ở góc 120 độ. Mỗi con chuột được đặt vào đầu của mỗi nhánh của mê lộ dạng chữ Y, và sau đó để chúng tự do khám phá trong 8 phút. Trình tự của các nhánh mà mỗi con chuột đi vào được ghi lại. Số lần đi vào các nhánh của mỗi con chuột trong thời gian đánh giá được đếm là tổng số lần đi vào. Theo trình tự, sự kết hợp mà trong đó ba nhánh khác nhau được lựa chọn liên tiếp (ví dụ, ba nhánh lần lượt được gọi là A, B, và C, nếu trình tự của các nhánh đi vào là ABCBACACB, thì số đếm là 4 bao gồm cả những lần trùng lặp) được đánh giá, và số đếm này được sử dụng làm số tập tính biến đổi tự phát. Phần trăm tập tính biến đổi tự phát được tính bằng cách chia số tập tính biến đổi tự phát cho số thu được bằng cách trừ đi hai từ tổng số lần đi vào, và nhân số thu được với 100. Phần trăm tập tính biến đổi tự phát được sử dụng làm chỉ dẫn. Giá trị chỉ dẫn cao hơn cho thấy sự duy trì khả năng nhớ trong thời gian ngắn tốt hơn. Các giá trị đo được được thể hiện dưới dạng trung bình $\pm$ sai số chuẩn của mỗi nhóm. Sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa nhóm đối chứng và nhóm đối chứng scopolamin được tính toán sử dụng thử nghiệm t-Student. Ngoài ra, sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa nhóm đối chứng scopolamin và các nhóm đối chứng sử dụng peptit được tính toán sử dụng thử nghiệm đa so sánh Dunnett sau khi phân tích một chiều phương sai. Các kết quả được chỉ ra trong Fig.2. Điều này cho thấy rằng 50nmol/kg trọng lượng (100 μ g/kg trọng lượng) NIPPLTQTPVVPPFLQPE, 50nmol/kg trọng lượng (120 μ g/kg trọng lượng) NIPPLTQTPVVPPFLQPEVM, và 50nmol/kg trọng lượng (100 μ g/kg trọng lượng) IPPLTQTPVVPPFLQPE có tác dụng phòng ngừa chứng mất trí nhớ. Đối với 50nmol/kg trọng lượng (100 μ g/kg trọng lượng) NIPPLTQTPVV VPPFLQP và 50nmol/kg trọng lượng (50 μ g/kg trọng lượng) TQTPVVVPPF, không có sự khác nhau đáng kể quan sát được khi so sánh với nhóm đối chứng scopolamin, và không cho thấy tác dụng bất kỳ phòng ngừa chứng mất trí nhớ.

Ví dụ 3

Tác dụng phòng ngừa của các peptit liên quan đến Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu(NIPPLTQTPVVPP

FLQPE) chống lại chứng mất trí nhớ

Chuột nhắt đực (n=14 đến 15) thuộc chủng ddY (xấp xỉ 7 tuần tuổi) được sử dụng, và chúng được cho ăn và uống nước tự do. Các hợp chất thử nghiệm được sử dụng là: 500nmol/kg trọng lượng (1000 μ g/kg trọng lượng) Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu; và 500nmol/kg trọng lượng (1000 μ g/kg trọng lượng) Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (PPLTQTPVVVPPFLQPE). Các hợp chất thử nghiệm được sử dụng qua đường miệng cho chuột 60 phút một lần trước khi tiến hành thử nghiệm mê lộ dạng chữ Y để đánh giá tập tính biến đổi tự phát. Ngoài ra, 30 phút trước khi tiến hành thử nghiệm mê lộ dạng chữ Y, 1mg/kg trọng lượng scopolamin được cho dùng dưới da trên lưng của chuột để gây ra rối loạn chức năng não (chứng mất trí nhớ và/hoặc suy giảm nhận thức) ở chuột. Trong thử nghiệm mê lộ dạng chữ Y, một mê lộ dạng chữ Y được sử dụng làm thiết bị thử nghiệm, mà trong đó độ dài của mỗi nhánh là 40 cm, chiều cao của thành là 12 cm, chiều rộng của sàn là 3 cm, và chiều rộng của phần trên là 10 cm, và ba nhánh được nối với nhau ở góc 120 độ. Mỗi con chuột được đặt vào đầu của mỗi nhánh của mê lộ dạng chữ Y, và sau đó để chúng tự do khám phá trong 8 phút. Trình tự của các nhánh mà mỗi con chuột đi vào được ghi lại. Số lần đi vào các nhánh của mỗi con chuột trong thời gian đánh giá được đếm là tổng số lần đi vào. Theo trình tự, sự kết hợp mà trong đó ba nhánh khác nhau được lựa chọn liên tiếp (ví dụ, ba nhánh lần lượt được gọi là A, B, và C, nếu trình tự của các nhánh đi vào là ABCBACACB, thì số đếm là 4 bao gồm cả những lần trùng lặp) được đánh giá, và số đếm này được sử dụng làm số tập tính biến đổi tự phát. Phần trăm tập tính biến đổi tự phát được tính bằng cách chia số tập tính biến đổi tự phát cho số thu được bằng cách trừ đi hai từ tổng số lần đi vào, và nhân số thu được với 100. Phần trăm tập tính biến đổi tự phát được sử dụng làm chỉ dẫn. Giá trị chỉ dẫn cao hơn cho thấy sự duy trì khả năng nhớ trong thời gian ngắn tốt hơn. Các giá trị đo được được thể hiện dưới dạng trung bình $\pm$ sai số chuẩn của mỗi nhóm. Sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa nhóm đối chứng và nhóm đối chứng scopolamin được tính toán sử dụng thử nghiệm t-Student. Ngoài ra, sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa nhóm đối chứng scopolamin và các nhóm đối chứng sử dụng peptit được

tính toán sử dụng thử nghiệm đa so sánh Dunnett sau khi phân tích một chiều phương sai. Các kết quả được chỉ ra trong Fig.3. Điều này cho thấy rằng 500nmol/kg trọng lượng (1000µg/kg trọng lượng) NIPPLTQTPVVVPPFLQPE và 500nmol/kg trọng lượng (1000µg/kg trọng lượng) PPLTQTPVVVPPFLQPE có tác dụng phòng ngừa chứng mất trí nhớ.

Ví dụ 4

Tác dụng tăng cường trí nhớ của hợp chất Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (NIPPLTQTPVVVPPFLQPE)

Chuột nhắt đực (n=14 đến 15) thuộc chủng ddY (xấp xỉ 7 tuần tuổi) được sử dụng, và chúng được cho ăn và uống nước tự do. Hợp chất thử nghiệm được sử dụng là 500nmol/kg trọng lượng (1000µg/kg trọng lượng) Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu. Hợp chất thử nghiệm được sử dụng qua đường miệng mỗi 60 phút một lần trước khi tiến hành thử nghiệm nhận biết đồ vật mới để đánh giá khả năng duy trì trí nhớ. Thử nghiệm nhận biết đồ vật mới, một hộp có kích thước 30 cm × 30 cm × 30 cm được sử dụng làm thiết bị thử nghiệm. Để làm quen, mỗi con chuột được đặt vào trong thiết bị thử nghiệm có miếng lót sàn trong 5 phút, và sau đó các con động vật được cho đi lại tự do vòng quanh trong thiết bị này. Vào ngày tiếp theo trong quá trình làm quen, thử nghiệm huấn luyện được tiến hành. Trong thử nghiệm huấn luyện này, hai trong số ba loại đồ vật được chọn và được đặt vào trong thiết bị thử nghiệm (các đồ vật được bố trí dọc theo đường trung tâm của sàn ở vị trí 8cm tính từ các thành trên hai mặt, và các vị trí này được ký hiệu là X1 và X2). Lưu ý rằng các vật này được chọn trước một cách ngẫu nhiên sao cho tránh được sự hoán đổi trong số các con vật và giữa các nhóm. Hợp chất thử nghiệm hoặc nước được cho các con chuột này sử dụng qua đường miệng, và 60 phút sau đó, mỗi con chuột được đặt trong thiết bị thử nghiệm trong 5 phút để đo thời gian (giây) mà mỗi con vật dùng để khám phá đồ vật bằng cách tiếp cận ở khoảng cách 1 cm. Thử nghiệm ghi nhớ được tiến hành 48 giờ sau khi thử nghiệm huấn luyện. Trong thử nghiệm ghi nhớ này, hai vật được đặt vào trong thiết bị thử nghiệm như trong thử nghiệm huấn luyện này, nhưng một trong hai vật được thay thế bằng vật khác (vật mới) so với vật đã được dùng trong thử

nghiệm huấn luyện này, và vị trí đồ vật mới được chỉ định là Y (ví dụ, trong trường hợp vật A được bố trí ở vị trí X1 và vật B được bố trí ở vị trí X2 trong thử nghiệm huấn luyện này, vật C được bố trí làm vật mới thay thế cho vật A trong thử nghiệm ghi nhớ, và vị trí của vật C được chỉ định là Y). Trong thử nghiệm huấn luyện và thử nghiệm ghi nhớ này, thời gian (giây) chuột có thời gian khám phá mỗi vật bằng cách tiếp cận trong khoảng cách 1cm được đánh giá (ngoại trừ thời gian khi chuột cưỡi lên đồ vật). Đối với mỗi thử nghiệm huấn luyện và thử nghiệm ghi nhớ, tỷ lệ thời gian khám phá giữa hai vật đã được tính. Tỷ lệ thời gian khám phá (%) giữa các vật được thể hiện dưới dạng trung bình $\pm$ sai số chuẩn đối với mỗi nhóm. Sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa nhóm đối chứng và nhóm peptit được tính toán sử dụng thử nghiệm t-Student, dưới dạng tỷ lệ thời gian khám phá đồ vật mới (đồ vật được bố trí ở vị trí Y) trong thử nghiệm ghi nhớ và tỷ lệ thời gian khám phá vật được bố trí ở vị trí đồ vật mới được bố trí (có nghĩa là, đồ vật ở vị trí X1 hoặc X2) trong thử nghiệm huấn luyện này. Các kết quả được chỉ ra trong Fig.4. Điều này cho thấy rằng NIPPLTQTPVVPPFLQPE có tác dụng tăng cường trí nhớ ở nồng độ 500nmol/kg trọng lượng (1000 μ g/kg trọng lượng).

Ví dụ 5

Tác dụng phòng ngừa chống lại chứng mất trí nhớ của peptit liên quan đến Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (NIPPLTQTPVVPPFLQPE)

Chuột nhắt đực (n=27 đến 40) thuộc chủng ddY (xấp xỉ 7 tuần tuổi) được sử dụng, và chúng được cho ăn và uống nước tự do. Hợp chất thử nghiệm được sử dụng là 50nmol/kg trọng lượng (80 μ g/kg trọng lượng) Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (TQTPVVPPFLQPE). Hợp chất thử nghiệm được sử dụng qua đường miệng cho chuột mỗi 60 phút một lần trước khi tiến hành thử nghiệm mê lộ dạng chữ Y để đánh giá tập tính biến đổi tự phát. Ngoài ra, 30 phút trước khi tiến hành thử nghiệm mê lộ dạng chữ Y, 1mg/kg trọng lượng scopolamin được cho dùng dưới da trên lưng của chuột để gây ra rối loạn chức năng não (chứng mất trí nhớ và/hoặc suy giảm nhận thức) ở chuột. Trong thử nghiệm mê lộ dạng chữ Y, một

mê lộ dạng chữ Y được sử dụng làm thiết bị thử nghiệm, mà trong đó độ dài của mỗi nhánh là 40 cm, chiều cao của thành là 12 cm, chiều rộng của sàn là 3 cm, và chiều rộng của phần trên là 10 cm, và ba nhánh được nối với nhau ở góc 120 độ. Mỗi con chuột được đặt vào đầu của mỗi nhánh của mê lộ dạng chữ Y, và sau đó để chúng tự do khám phá trong 8 phút. Trình tự của các nhánh mà mỗi con chuột đi vào được ghi lại. Số lần đi vào các nhánh của mỗi con chuột trong thời gian đánh giá được đếm là tổng số lần đi vào. Theo trình tự, sự kết hợp mà trong đó ba nhánh khác nhau được lựa chọn liên tiếp (ví dụ, ba nhánh lần lượt được gọi là A, B, và C, nếu trình tự của các nhánh đi vào là ABCBACACB, thì số đếm là 4 bao gồm cả những lần trùng lặp) được đánh giá, và số đếm này được sử dụng làm số tập tính biến đổi tự phát. Phần trăm tập tính biến đổi tự phát được tính bằng cách chia số tập tính biến đổi tự phát cho số thu được bằng cách trừ đi hai từ tổng số lần đi vào, và nhân số thu được với 100. Phần trăm tập tính biến đổi tự phát được sử dụng làm chỉ dẫn. Giá trị chỉ dẫn cao hơn cho thấy sự duy trì khả năng nhớ trong thời gian ngắn tốt hơn. Các giá trị đo được được thể hiện dưới dạng trung bình $\pm$ sai số chuẩn của mỗi nhóm. Sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa nhóm đối chứng và nhóm đối chứng scopolamin được tính toán sử dụng thử nghiệm t-Student. Ngoài ra, sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa nhóm đối chứng scopolamin và nhóm sử dụng TQTPVVPPFLQPE được tính toán sử dụng thử nghiệm t-Student. Các kết quả được chỉ ra trong Fig.5. Điều này cho thấy rằng TQTPVVPPFLQPE có tác dụng phòng ngừa chứng mất trí nhớ ở hàm lượng 50nmol/kg trọng lượng (80 μ g/kg trọng lượng).

Ví dụ 6

Tác dụng phòng ngừa chống lại chứng mất trí nhớ của peptit liên quan đến Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (NIPPLTQTPVVPPFLQPE)

Chuột nhắt đực (n=11 đến 40) thuộc chủng ddY (xấp xỉ 7 tuần tuổi) được sử dụng, và chúng được cho ăn và uống nước tự do. Các hợp chất thử nghiệm được sử dụng là: 500nmol/kg trọng lượng (900 μ g/kg trọng lượng) Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (PLTQTPVVPPFLQPE); 500nmol/kg trọng lượng (850 μ g/kg trọng lượng) Leu-Thr-Gln

-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu(LTQTPVVVPPFLQPE); 500nmol/kg trọng lượng (630 μ g/kg trọng lượng) Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (PVVVPPFLQPE); và 500nmol/kg trọng lượng (580 μ g/kg trọng lượng) Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (VVVPPFLQPE). Các hợp chất thử nghiệm được sử dụng qua đường miệng cho chuột 60 phút một lần trước khi tiến hành thử nghiệm mê lộ dạng chữ Y để đánh giá tập tính biến đổi tự phát. Ngoài ra, 30 phút trước khi tiến hành thử nghiệm mê lộ dạng chữ Y, 1mg/kg trọng lượng scopolamin được cho dùng dưới da trên lưng của chuột để gây ra rối loạn chức năng não (chứng mất trí nhớ và/hoặc suy giảm nhận thức) ở chuột. Trong thử nghiệm mê lộ dạng chữ Y, một mê lộ dạng chữ Y được sử dụng làm thiết bị thử nghiệm, mà trong đó độ dài của mỗi nhánh là 40 cm, chiều cao của thành là 12 cm, chiều rộng của sàn là 3 cm, và chiều rộng của phần trên là 10 cm, và ba nhánh được nối với nhau ở góc 120 độ. Mỗi con chuột được đặt vào đầu của mỗi nhánh của mê lộ dạng chữ Y, và sau đó để chúng tự do khám phá trong 8 phút. Trình tự của các nhánh mà mỗi con chuột đi vào được ghi lại. Số lần đi vào các nhánh của mỗi con chuột trong thời gian đánh giá được đếm là tổng số lần đi vào. Theo trình tự, sự kết hợp mà trong đó ba nhánh khác nhau được lựa chọn liên tiếp (ví dụ, ba nhánh lần lượt được gọi là A, B, và C, nếu trình tự của các nhánh đi vào là ABCBACACB, thì số đếm là 4 bao gồm cả những lần trùng lặp) được đánh giá, và số đếm này được sử dụng làm số tập tính biến đổi tự phát. Phần trăm tập tính biến đổi tự phát được tính bằng cách chia số tập tính biến đổi tự phát cho số thu được bằng cách trừ đi hai từ tổng số lần đi vào, và nhân số thu được với 100. Phần trăm tập tính biến đổi tự phát được sử dụng làm chỉ dẫn. Giá trị chỉ dẫn cao hơn cho thấy sự duy trì khả năng nhớ trong thời gian ngắn tốt hơn. Các giá trị đo được được thể hiện dưới dạng trung bình $\pm$ sai số chuẩn của mỗi nhóm. Sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa nhóm đối chứng và nhóm đối chứng scopolamin được tính toán sử dụng thử nghiệm t-Student. Ngoài ra, sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa nhóm đối chứng scopolamin và mỗi nhóm đối chứng sử dụng peptit được tính toán sử dụng thử nghiệm t-Student. Các kết quả được chỉ ra trong Fig.6. Điều này cho thấy rằng 500nmol/kg trọng lượng (900 μ g/kg trọng lượng) PLTQTPVVVPPFLQPE, 500nmol/kg trọng lượng (850 μ g/kg) của LTQTPVVVPPFLQPE, 500nmol/kg

trọng lượng (630 μ g/kg) của PVVPPFLQPE, và 500nmol/kg trọng lượng (580 μ g/kg) của VVVPPFLQPE có tác dụng phòng ngừa chứng mất trí nhớ.

Tài liệu tham khảo

1. Patent Nhật Bản số 3898389
2. Science, 217, 408-414 (1982)

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm có tác dụng tăng cường chức năng não chứa peptit có trình tự axit amin X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (SEQ ID NO: 20) hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính, trong đó

i) X là Asn-Ile, Y không có mặt hoặc là Val-Met, hoặc

ii) X không có mặt hoặc là Ile và Y không có mặt

2. Chế phẩm có tác dụng tăng cường chức năng não theo điểm 1, trong đó thành phần hoạt tính là peptit có trình tự axit amin Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID NO: 1) hoặc muối của nó.

3. Chế phẩm có tác dụng tăng cường chức năng não theo điểm 1, trong đó thành phần hoạt tính là peptit có trình tự axit amin Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID NO: 2) hoặc muối của nó.

4. Chế phẩm có tác dụng tăng cường chức năng não theo điểm 1, trong đó thành phần hoạt tính là peptit có trình tự axit amin Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID NO: 3) hoặc muối của nó.

5. Chế phẩm có tác dụng tăng cường chức năng não theo điểm 1, trong đó thành phần hoạt tính là peptit có trình tự axit amin Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met (SEQ ID NO: 6) hoặc muối của nó.

6. Chế phẩm có tác dụng tăng cường chức năng não chứa peptit có trình tự axit amin X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (SEQ ID NO: 21) hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính, trong đó

X không có mặt hoặc là Leu-Thr-Gln-Thr-Pro (SEQ ID NO: 24) hoặc Pro

Y không có mặt.

7. Chế phẩm có tác dụng tăng cường chức năng não theo điểm 6, trong đó thành phần hoạt tính là peptit có trình tự axit amin Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID NO: 9) hoặc muối của nó.

8. Chế phẩm có tác dụng tăng cường chức năng não theo điểm 6, trong đó thành phần hoạt tính là peptit có trình tự axit amin Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID NO: 10) hoặc muối của nó.
9. Chế phẩm có tác dụng tăng cường chức năng não theo điểm 6, trong đó thành phần hoạt tính là peptit có trình tự axit amin Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID NO: 11) hoặc muối của nó.
10. Polypeptit được phân lập có trình tự axit amin X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (SEQ ID NO: 20) hoặc muối của nó, trong đó
- i) X là Asn-Ile và Y không có mặt hoặc là Val-Met hoặc
 - ii) X không có mặt hoặc là Ile và Y không có mặt.
11. Polypeptit được phân lập theo điểm 10, trong đó polypeptit này có trình tự axit amin Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID NO: 3) hoặc muối của nó.
12. Polypeptit được phân lập theo điểm 10, trong đó polypeptit này có trình tự axit amin Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met (SEQ ID NO: 6) hoặc muối của nó.
13. Polypeptit được phân lập theo điểm 10, trong đó polypeptit này có trình tự axit amin Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID NO: 1) hoặc muối của nó.
14. Polypeptit được phân lập theo điểm 10, trong đó polypeptit này có trình tự axit amin Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID NO: 2) hoặc muối của nó.
15. Polypeptit được phân lập có trình tự axit amin X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID NO: 25) hoặc muối của nó, trong đó X không có mặt hoặc là Leu-Thr-Gln-Thr-Pro (SEQ ID NO: 24) hoặc Pro.
16. Polypeptit được phân lập theo điểm 15, trong đó polypeptit này có trình tự axit amin Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID NO: 9) hoặc muối của nó.

17. Polypeptit được phân lập theo điểm 15, trong đó polypeptit này có trình tự axit amin Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID NO: 10) hoặc muối của nó.

18. Polypeptit được phân lập theo điểm 15, trong đó polypeptit này có trình tự axit amin Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID NO: 11) hoặc muối của nó.

Danh mục trình tự

<110> Calpis Co., Ltd.

<120> Chế phẩm có tác dụng tăng cường chức năng não

<130> OP10086

<150> JP 2009-297022

<151> 2009-12-28

<150> JP 2010-147156

<151> 2010-06-29

<160> 19

<170> PatentIn phiên bản 3.3

<210> 1

<211> 17

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> peptit chức năng

<400> 1

Pro Pro Leu Thr Gln Thr Pro Val Val Val Pro Pro Phe Leu Gln Pro

1 5 10 15

Glu

<210> 2

<211> 18

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> peptit chức năng

<400> 2

Ile Pro Pro Leu Thr Gln Thr Pro Val Val Val Pro Pro Phe Leu Gln

1 5 10 15

Pro Glu

<210> 3

<211> 19

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> peptit chức năng

<400> 3

Asn Ile Pro Pro Leu Thr Gln Thr Pro Val Val Val Pro Pro Phe Leu

1 5 10 15

Gln Pro Glu

<210> 4

<211> 19

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> peptit chức năng

<400> 4

Pro Pro Leu Thr Gln Thr Pro Val Val Val Pro Pro Phe Leu Gln Pro

1 5 10 15

Glu Val Met

<210> 5

<211> 20

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> peptit chức năng

<400> 5

Ile Pro Pro Leu Thr Gln Thr Pro Val Val Val Pro Pro Phe Leu Gln
 1 5 10 15

Pro Glu Val Met
 20

<210> 6

<211> 21

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> peptit chức năng

<400> 6

Asn Ile Pro Pro Leu Thr Gln Thr Pro Val Val Val Pro Pro Phe Leu
 1 5 10 15

Gln Pro Glu Val Met
 20

<210> 7

<211> 14

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> peptit chức năng

<400> 7

Thr Gln Thr Pro Val Val Val Pro Pro Phe Leu Gln Pro Glu
 1 5 10

<210> 8

<211> 16
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> peptit chức năng

<400> 8

Pro Leu Thr Gln Thr Pro Val Val Val Pro Pro Phe Leu Gln Pro Glu
 1 5 10 15

<210> 9
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> peptit chức năng

<400> 9

Leu Thr Gln Thr Pro Val Val Val Pro Pro Phe Leu Gln Pro Glu
 1 5 10 15

<210> 10
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> peptit chức năng

<400> 10

Pro Val Val Val Pro Pro Phe Leu Gln Pro Glu
 1 5 10

<210> 11
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>

<223> peptit chức năng

<400> 11

Val Val Val Pro Pro Phe Leu Gln Pro Glu
1 5 10

<210> 12

<211> 16

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> peptit chức năng

<400> 12

Thr Gln Thr Pro Val Val Val Pro Pro Phe Leu Gln Pro Glu Val Met
1 5 10 15

<210> 13

<211> 18

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> peptit chức năng

<400> 13

Pro Leu Thr Gln Thr Pro Val Val Val Pro Pro Phe Leu Gln Pro Glu
1 5 10 15

Val Met

<210> 14

<211> 17

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> peptit chức năng

<400> 14

Leu Thr Gln Thr Pro Val Val Val Pro Pro Phe Leu Gln Pro Glu Val
1 5 10 15

Met

<210> 15

<211> 13

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> peptit chức năng

<400> 15

Pro Val Val Val Pro Pro Phe Leu Gln Pro Glu Val Met
1 5 10

<210> 16

<211> 12

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> peptit chức năng

<400> 16

Val Val Val Pro Pro Phe Leu Gln Pro Glu Val Met
1 5 10

<210> 17

<211> 5

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> peptit chức năng

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa có thể là axit amin bất kỳ có trong tự nhiên

<400> 17

Xaa Pro Leu Pro Arg

1 5

<210> 18

<211> 18

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> ví dụ so sánh

<400> 18

Asn Ile Pro Pro Leu Thr Gln Thr Pro Val Val Val Pro Pro Phe Leu

1 5 10 15

Gln Pro

<210> 19

<211> 10

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

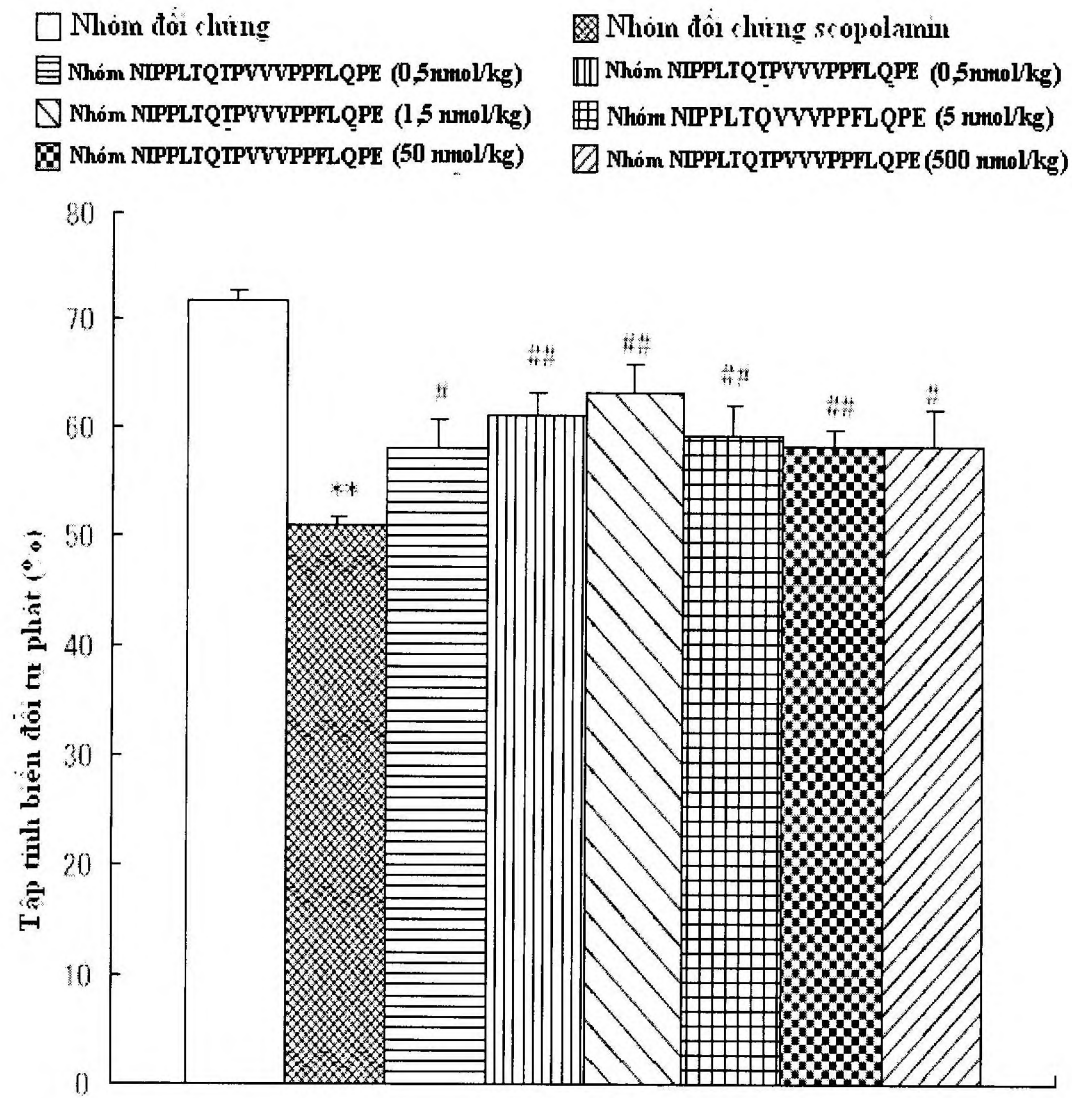
<223> ví dụ so sánh

<400> 19

Thr Gln Thr Pro Val Val Val Pro Pro Phe

1 5 10

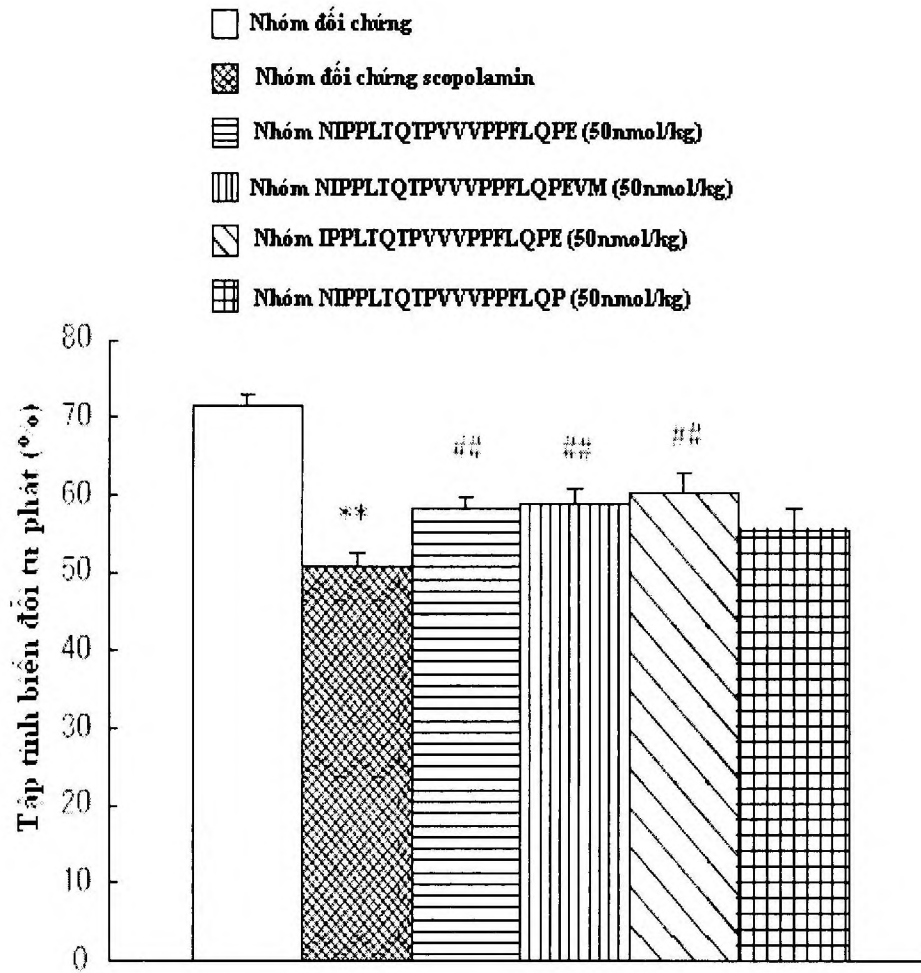
FIG.1



** $P < 0,01$; so với nhóm đối chứng (thử nghiệm t Student)

$P < 0,05$, ## $P < 0,01$; so với nhóm đối chứng (Thử nghiệm đa so sánh của Dunnett)

FIG.2



** $P < 0,01$; so với nhóm đối chứng (thử nghiệm t Student)

$p < 0,01$; so với nhóm đối chứng scopolamin
(Thử nghiệm đa so sánh Dunnett)

FIG.3

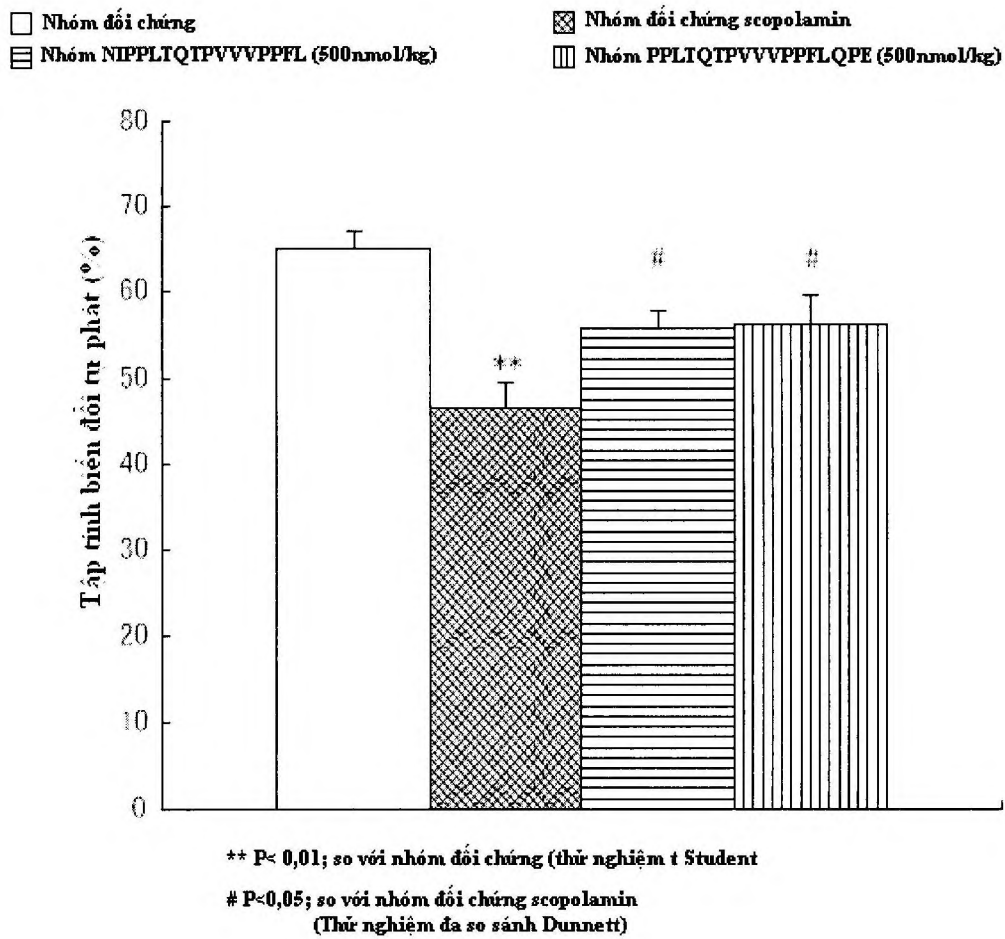


FIG.4

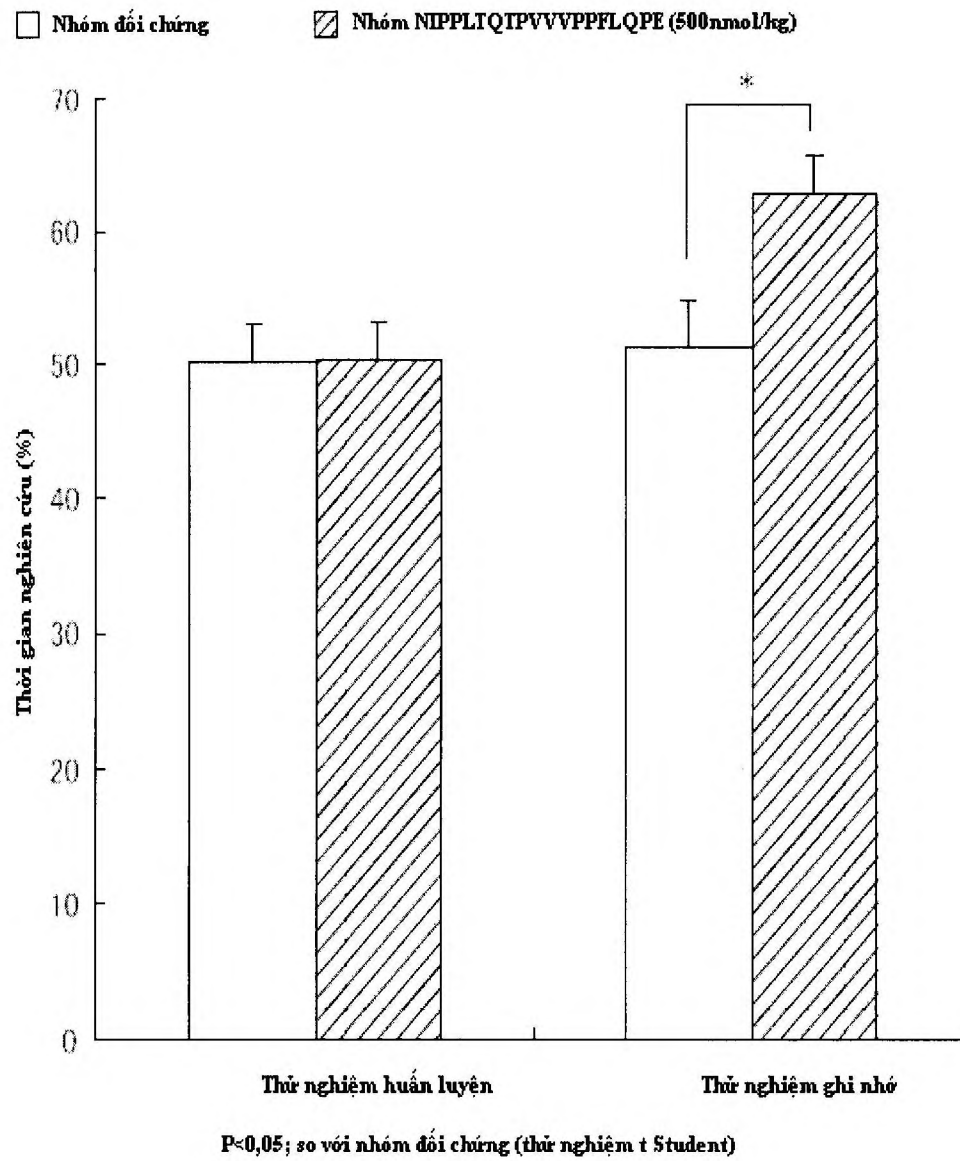
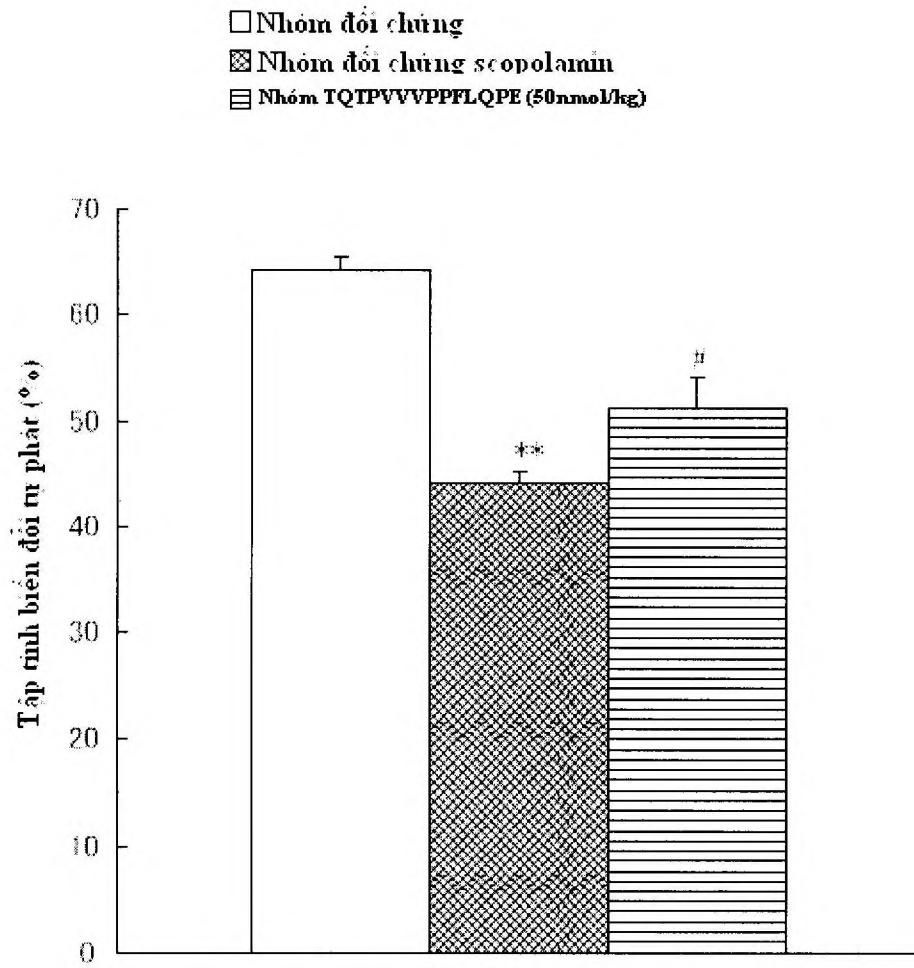


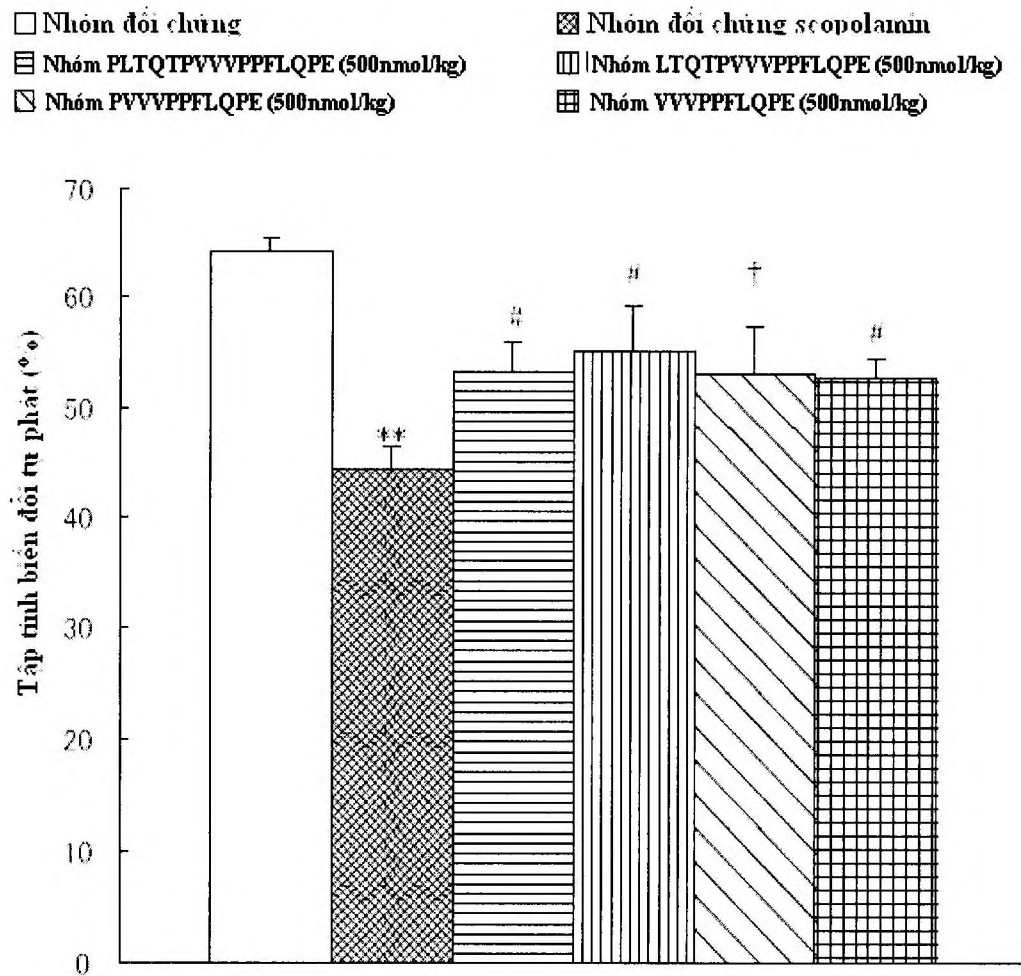
FIG.5



** $P < 0,01$; so với nhóm đối chứng (Thử nghiệm t Student)

$P < 0,05$; so với nhóm đối chứng scopolamin (Thử nghiệm t Student)

FIG.6



** $P < 0,01$; so với nhóm đối chứng (Thử nghiệm t Student)

$P < 0,05$, $P < 0,1$; so với nhóm đối chứng scopolamin (Thử nghiệm t Student)