

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 242**

51 Int. Cl.:

A61K 38/04 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

C07K 7/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2010 E 10840806 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2016 EP 2520308**

54 Título: **Composición para mejorar la función cerebral y método para mejorar la función cerebral**

30 Prioridad:

29.06.2010 JP 2010147156

28.12.2009 JP 2009297022

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

02.09.2016

73 Titular/es:

ASAHI GROUP HOLDINGS, LTD. (100.0%)

**23-1, Azumabashi 1-chome
Sumida-ku, Tokyo 130-8602, JP**

72 Inventor/es:

OHSAWA KAZUHITO;

UCHIDA NAOTO;

OHKI KOHJI y

GOTO HIROAKI

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 581 242 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición para mejorar la función cerebral y método para mejorar la función cerebral

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones para su uso en un método de prevención de la amnesia, o al tratamiento o la prevención de la depresión, esquizofrenia, delirio o demencia producidos por el deterioro de la función cerebral. Además, la presente invención proporciona métodos no terapéuticos y usos para mejorar la función cerebral.

Técnica anterior

10 Los síntomas y las enfermedades producidas por un deterioro de la función cerebral incluyen la depresión, la esquizofrenia, el delirio, la demencia (demencia cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer, y similares) y similares. Con el envejecimiento de la población en la sociedad moderna, especialmente el aumento en el número de pacientes con demencia se está convirtiendo en un grave problema social. Los síntomas de demencia varían dependiendo de los pacientes, pero los síntomas frecuentemente observados incluyen la dismnesia, la desorientación, la disminución de juicio y la capacidad de pensar y similares. Las formas de demencia que tienen
15 especialmente un gran número de pacientes son la demencia cerebrovascular y la enfermedad de Alzheimer. Por ejemplo, en la demencia cerebrovascular, el daño a las células nerviosas de la corteza cerebral y el hipocampo producido por la obstrucción del flujo sanguíneo cerebral da lugar a un deterioro cognitivo y la dismnesia. Por esta razón, además de tratar enfermedades preexistentes tales como la presión arterial alta, diabetes e hipercolesterolemia, que pueden desencadenar trastornos cerebrovasculares, se administran fármacos para mejorar
20 el flujo sanguíneo cerebral y/o fármacos para proteger las células nerviosas del cerebro. Mientras tanto, las causas de la enfermedad de Alzheimer no han sido claramente dilucidadas; sin embargo, desde que se observa en los pacientes con esta enfermedad una disminución en la concentración de la acetilcolina, que es un neurotransmisor en el cerebro, se supone que una de las causas es una hipofunción de las neuronas colinérgicas (por ejemplo, *Science*, 217, 408 -414 (1982)). Por lo tanto, una estrategia terapéutica destinada a la prevención de la hipofunción de las
25 neuronas colinérgicas mediante el aumento de la concentración de acetilcolina ha sido la corriente principal para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Actualmente, como fármaco terapéutico contra la enfermedad de Alzheimer, están disponibles en el mercado los inhibidores de la acetilcolinesterasa, por ejemplo, tal como el hidrocloreuro de donepezil. Sin embargo, los inhibidores de la acetilcolinesterasa, tales como el hidrocloreuro de donepezilo, tienen sus inconvenientes que no deben
30 administrarse durante un período prolongado debido a su hepatotoxicidad y fuertes efectos secundarios, así como que son costosos.

Mientras tanto, en cuanto a un informe sobre péptidos que presenta efecto antiamnésico, por ejemplo, se ha informado que XPLPR (X representa L, I, M, F o W) (SEQ ID n°: 17) demostró efectos curativos sobre la amnesia provocada por escopolamina cuando se administra por vía intracerebroventricular o por vía oral a 300 mg/kg, y, una liberación de acetilcolina desde el receptor C3a intracerebral se ha sugerido como uno de los mecanismos implicados en este efecto (Patente japonesa n° 3898389). Se cree que la escopolamina funciona como un antagonista del receptor muscarínico que provoca la hipofunción de las neuronas colinérgicas. Trabajando como un inductor de la disfunción cerebral, la escopolamina se utiliza en la producción de animales modelo para ser utilizados en el desarrollo de fármacos terapéuticos contra la enfermedad de Alzheimer. En lo que respecta a las acciones profilácticas y/o curativas contra la disfunción cerebral por la acción de la escopolamina, sus efectos pueden demostrarse en las pruebas farmacológicas de comportamiento, tales como una prueba del laberinto en forma de Y, una prueba del laberinto de ocho brazos, una prueba de evitación pasiva. Además, los efectos de mejora y/o refuerzo de la función cerebral pueden demostrarse en las mismas pruebas farmacológicas de comportamiento mediante el empleo de animales normales. Sin embargo, todos estos péptidos deben administrarse a una dosis alta por vía oral, vía intraabdominal, intracerebroventricular o similares con el fin de demostrar sus acciones; por lo tanto, no se consideran que sean sustancias ingeribles por vía oral capaces de demostrar un nivel suficiente de efectos. Además, no ha habido ningún informe sobre la evaluación de péptidos de la presente invención y sus análogos; por lo tanto, sus acciones para la mejora de la función cerebral han sido hasta ahora desconocidas.

Por lo tanto, con el avance del envejecimiento de la sociedad, se ha ido aumentando fuertemente las exigencias para el desarrollo de agentes farmacéuticos, que previenen los síntomas y enfermedades debido a un deterioro de la función cerebral y demuestran además efectos curativos sobre los síntomas y enfermedades, y para un mayor desarrollo de los compuestos más seguros excelentes en la aplicación de alimentos.

Compendio de la invención

55 La presente invención proporciona péptidos, productos alimenticios y bebidas como se define en las reivindicaciones. La invención proporciona también composiciones y medicinas para su uso en un método de prevención de la amnesia, o de tratamiento o prevención de la depresión, esquizofrenia, delirio o demencia producidos por el deterioro de la función cerebral, como se define en las reivindicaciones. Además, la presente invención proporciona métodos no terapéuticos y usos para mejorar la función cerebral, una vez más como se define en las reivindicaciones. Varios aspectos de la presente invención son los siguientes.

- (1) Un aspecto de la presente invención es una composición para su uso en un método de prevención de la amnesia, o de tratamiento o prevención de la depresión, esquizofrenia, delirio o demencia producidos por el deterioro de la función cerebral, composición que comprende, como principio activo, X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (en donde X está ausente o representa ya sea Ile o Asn-Ile, e Y está ausente o representa Val-Met) (SEQ ID n°: 1 a 6) o una de sus sales.
- (2) Un aspecto de la presente invención es una composición para su uso en el método descrito en (1), composición que comprende, como principio activo, Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID n°: 1) o una de sus sales.
- (3) Un aspecto de la presente invención es una composición para su uso en el método descrito en (1), composición que comprende, como principio activo, Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID n°: 2) o una de sus sales.
- (4) Un aspecto de la presente invención es una composición para su uso en el método descrito en (1), composición que comprende, como principio activo, Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID n°: 3) o una de sus sales.
- (5) Un aspecto de la presente invención es una composición para su uso en el método descrito en (1), composición que comprende, como principio activo, Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met (SEQ ID n°: 6) o una de sus sales.
- (6) Un aspecto de la presente invención es una composición para su uso en el método descrito en (1), composición que comprende, como principio activo, X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (en donde X está ausente o representa cualquiera de los péptidos Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu Thr-Gln-Thr-Pro y Pro, e Y está ausente o representa Val-Met) (SEQ ID n°: 7 a 16) o una de sus sales.
- (7) Un aspecto de la presente invención es una composición para su uso en el método descrito en (1), composición que comprende, como principio activo, Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID n°: 7) o una de sus sales.
- (8) Un aspecto de la presente invención es una composición para su uso en el método descrito en (1), composición que comprende, como principio activo, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID n°: 8) o una de sus sales.
- (9) Un aspecto de la presente invención es una composición para su uso en el método descrito en (1), composición que comprende, como principio activo, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID n°: 9) o una de sus sales.
- (10) Un aspecto de la presente invención es una composición para su uso en el método descrito en (1), composición que comprende, como principio activo, Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID n°: 10) o una de sus sales.
- (11) Un aspecto de la presente invención es una composición para su uso en el método descrito en (1), composición que comprende, como principio activo, Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID n°: 11) o una de sus sales.
- (12) Un aspecto de la presente invención es también la composición para su uso descrita en uno cualquiera de (1) a (11), en los que la composición es para ingestión oral.
- (14) Un aspecto de la presente invención es también un método no terapéutico para mejorar la función cerebral, método que comprende administrar a un animal no humano X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (en donde X está ausente o representa ya sea Ile o Asn-Ile, e Y está ausente o representa Val-Met) o una de sus sales.
- (15) Un aspecto de la presente invención es también un método no terapéutico para mejorar la función cerebral, método que comprende administrar a un animal no humano Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu o una de sus sales.
- (16) Un aspecto de la presente invención es especialmente también un método no terapéutico para mejorar la función cerebral, método que comprende administrar a un animal no humano Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu o una de sus sales.
- (17) Un aspecto de la presente invención es también un método no terapéutico para mejorar la función cerebral, método que comprende administrar a un animal no humano Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu o una de sus sales.
- (18) Un aspecto de la presente invención es también un método para mejorar la función cerebral, método que comprende administrar a un animal no humano Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met o una de sus sales.
- (19) Un aspecto de la presente invención es también un método no terapéutico para mejorar la función cerebral, método que comprende administrar X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (en donde X está ausente o

representa cualquiera de Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro y Pro, e Y está ausente o representa Val-Met) o una de sus sales.

5 (20) Un aspecto de la presente invención es también un método no terapéutico para mejorar la función cerebral, método que comprende administrar a un animal no humano Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu o una de sus sales.

(21) Un aspecto de la presente invención es también un método no terapéutico para mejorar la función cerebral, método que comprende administrar a un animal no humano Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro Phe-Leu-Gln-Pro-Glu o una de sus sales.

10 (22) Un aspecto de la presente invención es también un método no terapéutico para mejorar la función cerebral, método que comprende administrar a un animal no humano Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu o una de sus sales.

(23) Un aspecto de la presente invención es también un método no terapéutico para mejorar la función cerebral, método que comprende administrar a un animal no humano Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu o una de sus sales.

15 (24) Un aspecto de la presente invención es también un método no terapéutico para mejorar la función cerebral, método que comprende administrar a un animal no humano Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu o una de sus sales.

(25) Un aspecto de la presente invención es también el método descrito en uno cualquiera de (14) a (24), en el que la administración es por vía oral.

20 (26) Especialmente, un aspecto de la presente invención es también el método descrito en uno cualquiera de (14) a (25), en el que la mejora de la función cerebral es el fortalecimiento de la memoria.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra un efecto profiláctico de un péptido Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (NIPPLTQTPVVPPFLQPE) contra la amnesia provocada por escopolamina. Agua (referencia),
 25 escopolamina sola, o 0,05 nmol/kg peso, 0,5 nmol/kg peso, 1,5 nmol/kg peso, 5 nmol/kg peso, 50 nmol/kg peso o 500 nmol/kg peso de NIPPLTQTPVVPPFLQPE junto con la escopolamina se administró a los ratones, y se evaluaron sus respectivos efectos profilácticos contra la amnesia de acuerdo con un método descrito en el ejemplo 1. El eje vertical en la Fig. 1 muestra el porcentaje de comportamiento de alternancia espontánea. El porcentaje de comportamiento de alternancia espontánea mostrado en el gráfico es el del grupo de referencia, el grupo de
 30 referencia de escopolamina, y los grupos administrados con NIPPLTQTPVVPPFLQPE a 0,05 nmol/kg peso, 0,5 nmol/kg peso, 1,5 nmol/kg peso, 5 nmol/kg peso, 50 nmol/kg peso y 500 nmol/kg peso en este orden de izquierda a derecha. Con el fin de confirmar si se provocó amnesia, se calculó una diferencia significativa entre el grupo de referencia de escopolamina en el que se administró escopolamina sola y el grupo de referencia administrado con agua empleando la prueba de la t de Student. ** indica $P < 0,01$ con respecto al grupo de referencia al que se administró agua. Una diferencia significativa entre los grupos administrados con NIPPLTQTPVVPPFLQPE y el
 35 grupo de referencia con escopolamina se calculó mediante la prueba de comparación múltiple de Dunnett. ## Indica $P < 0,01$ con respecto al grupo de referencia de escopolamina.

La Fig. 2 muestra un efecto profiláctico de cada uno de los péptidos Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (NIPPLTQTPVVPPFLQPE), Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met (NIPPLTQTPVVPPFLQPEVM), Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (IPPLTQTPVVPPFLQPE), Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro (NIPPLTQTPVVPPFLQP) contra amnesia provocada por escopolamina. Se administró a los
 40 ratones agua (referencia), escopolamina sola, o 50 nmol/kg peso de NIPPLTQTPVVPPFLQPE, 50 nmol/kg peso de NIPPLTQTPVVPPFLQPEVM, 50 nmol/kg peso de IPPLTQTPVVPPFLQPE o 50 nmol/kg peso de NIPPLTQTPVVPPFLQP junto con escopolamina, y se evaluaron sus respectivos efectos profilácticos contra la amnesia de acuerdo con un método descrito en el ejemplo 2. El eje vertical en la Fig. 2 muestra el porcentaje de comportamiento de alternancia espontánea. Con el fin de confirmar si la amnesia fue provocada o no, se calculó una diferencia significativa entre el grupo de referencia al que se administró agua y el grupo de referencia al que se administró escopolamina solo, empleando la prueba de la t de Student. ** indica $P < 0,01$ con respecto al grupo de referencia al que se administró agua. Se calculó una diferencia significativa entre los grupos a los que se administran péptidos y el grupo de referencia de escopolamina utilizando la prueba de comparación múltiple de Dunnett. ##
 45 indica $P < 0,01$ con respecto al grupo de referencia de escopolamina.

La Fig. 3 muestra un efecto profiláctico de cada uno de los péptidos Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (NIPPLTQTPVVPPFLQPE) y Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met (PPLTQTPVVPPFLQPE) contra la amnesia provocada por escopolamina. Se administró a ratones agua (referencia), escopolamina sola, o 500 nmol/kg peso de NIPPLTQTPVVPPFLQPE o 500 nmol/kg de PPLTQTPVVPPFLQPE junto con escopolamina, y se evaluaron sus respectivos efectos profilácticos
 50 contra la amnesia de acuerdo con un método descrito en el Ejemplo 3. El eje vertical en la Fig. 3 muestra el porcentaje de comportamiento de alternancia espontánea. Con el fin de confirmar si la amnesia fue provocada o no,

se calculó una diferencia significativa entre el grupo de referencia al que se administró agua y el grupo de referencia al que se administró escopolamina sola empleando la prueba de la t de Student. ** indica $P < 0,01$ con respecto al grupo de referencia al que se administró agua. Se calculó una diferencia significativa entre los grupos administrados con péptidos y el grupo de referencia de escopolamina empleando la prueba de comparación múltiple de Dunnett. # indica $P < 0,05$ con respecto al grupo de referencia de escopolamina.

La Fig. 4 muestra un efecto de fortalecimiento de la memoria de un péptido Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (NIPPLTQTPVVPPFLQPE). Se administró a los ratones agua (referencia) o 500 nmol/kg de NIPPLTQTPVVPPFLQPE, y se evaluaron sus respectivos efectos de fortalecimiento de memoria de acuerdo con un método descrito en el ejemplo 4. El eje vertical en la Fig. 4 muestra la relación del tiempo de exploración. Una diferencia significativa entre el grupo referencia y el grupo de péptidos se calculó empleando la prueba de la t de Student, en cuanto a la relación del tiempo de exploración. * indica $P < 0,05$ con respecto al grupo de referencia al que se administró agua.

La Fig. 5 muestra un efecto profiláctico de un péptido Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (TQTPVVPPFLQPE) contra la amnesia provocada por escopolamina. Se administró a ratones agua (referencia), escopolamina sola, o 50 nmol/kg peso de TQTPVVPPFLQPE junto con escopolamina, y se evaluaron sus respectivos efectos profilácticos contra la amnesia de acuerdo con un método descrito en el ejemplo 5. El eje vertical en la Fig. 5 muestra el porcentaje de comportamiento de alternancia espontánea. Con el fin de confirmar si la amnesia fue provocada o no, se calculó una diferencia significativa entre el grupo de referencia al que se administró agua y el grupo de referencia al que se administró escopolamina sola, mediante la prueba de la t de Student. ** indica $P < 0,01$ con respecto al grupo de referencia al que se administró agua. Se calculó una diferencia significativa entre el grupo al que se administró TQTPVVPPFLQPE y el grupo de referencia de escopolamina empleando la prueba de la t de Student. # indica $P < 0,05$ con respecto al grupo de referencia de escopolamina.

La Fig. 6 muestra un efecto profiláctico de cada uno de los péptidos Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (PLTQTPVVPPFLQPE), Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (LTQTPVVPPFLQPE), Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (PVVPPFLQPE), y Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (VVVPPFLQPE) contra la amnesia provocada por escopolamina. Se administró a ratones agua (referencia), escopolamina sola, o 500 nmol/kg peso de PLTQTPVVPPFLQPE, 500 nmol/kg peso de LTQTPVVPPFLQPE, 500 nmol/kg peso de PVVPPFLQPE o 500 nmol/kg peso de VVVPPFLQPE junto con escopolamina, y se evaluaron sus respectivos efectos profilácticos contra la amnesia de acuerdo con un método descrito en el ejemplo 6. El eje vertical en la Fig. 6 muestra el porcentaje de comportamiento de alternancia espontánea. Con el fin de confirmar si la amnesia fue provocada o no, se calculó una diferencia significativa entre el grupo de referencia al que se administró agua y el grupo de referencia al que se administró escopolamina sola empleando la prueba de la t de Student. ** indica $P < 0,01$ con respecto al grupo de referencia al que se administró agua. se calculó una diferencia significativa entre cada uno de los grupos a los que se administró péptidos y el grupo de referencia de escopolamina usando la prueba de la t de Student. # indica $P < 0,05$ con respecto al grupo de referencia de escopolamina, y † indica $P < 0,1$ con respecto al grupo de referencia de escopolamina.

Descripción de realizaciones

Una composición de la presente invención comprende, como principio activo, un péptido X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (donde X está ausente o representa ya sea Ile o Asn-Ile, e Y está ausente o representa Val-Met) o un péptido X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (donde X está ausente o representa cualquiera de Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, y Pro, e Y está ausente o representa Val-Met), en particular un péptido Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, un péptido Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met, un péptido Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, un péptido Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, un péptido Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, un péptido Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, un péptido Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, un péptido Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, o un péptido Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu. El péptido X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (donde X está ausente o representa o bien Ile o Asn-Ile, e Y está ausente o representa Val-Met) y el péptido X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (donde X está ausente o representa cualquiera de Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, y Pro, e Y está ausente o representa Val-Met), en particular el péptido Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met, el péptido Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, y el péptido Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, que son los principios activos, pueden ser un péptido sintetizado químicamente o un péptido obtenido de un producto natural. Para la síntesis química de estos péptidos, puede emplearse un método utilizado normalmente, tal como una síntesis en fase sólida (química de t-Boc o química de Fmoc) y una síntesis en fase líquida. Por ejemplo, estos péptidos se pueden sintetizar utilizando un sintetizador de péptidos automatizado, tal como el sintetizador de péptidos (PSSM-8) disponible de Shimadzu. Un método para la síntesis de péptidos, condiciones de reacción apropiadas, y similares puede seleccionarse basado en el conocimiento técnico general

común de un experto en la técnica a discreción de las personas. Un método para purificar un péptido sintetizado químicamente también es bien conocido para los expertos en la técnica.

Tal como se utiliza en la memoria descriptiva, cuando se hace referencia al péptido X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (donde X está ausente o representa ya sea Ile o Asn-Ile, e Y está ausente o representa Val-Met) o el péptido X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (donde X está ausente o representa cualquiera de los péptidos Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, y Pro, e Y está ausente o representa Val-Met), en particular el péptido Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met, el péptido Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, o el péptido 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 (donde X está ausente o representa o bien Ile o Asn-Ile, e Y está ausente o representa Val-Met) o X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (donde X está ausente o representa cualquiera de los péptidos Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, y Pro, e Y está ausente o representa Val-Met), en particular 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 o Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, o Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu" y "el péptido X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (donde X está ausente o representa ya sea Ile o Asn-Ile, e Y está ausente o representa Val-Met) o el péptido X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (donde X está ausente o representa cualquiera de los péptidos Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, y Pro, e Y está ausente o representa Val-Met), en particular el péptido Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met, el péptido Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, o el péptido Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu" incluyen una de sus sales a no ser que claramente indique otra cosa o de otra manera evidente en el contexto de que deben ser excluidos. Ejemplos de dichas sales incluyen sales, tales como sales de sodio, sales de potasio, y sales de hidrócloruro, que pueden existir en condiciones fisiológicas. Mientras tanto, la composición de la presente invención puede incluir otro péptido y un aminoácido libre o una de sus sales, además del péptido X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (donde X está ausente o representa ya sea Ile o Asn-Ile, e Y está ausente o representa Val-Met) o el péptido X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (donde X está ausente o representa cualquiera de los péptidos Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, y Pro, e Y está ausente o representa Val-Met), en particular el péptido Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met, el péptido Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, que es el principio activo de la composición de la presente invención. En relación con la presente invención, los códigos de tres letras, códigos de una sola letra, y la notación de péptidos siguen las reglas generales bien conocidas por los expertos en la técnica.

El efecto en la mejora de la función cerebral de la composición de la presente invención, o el péptido X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (donde X está ausente o representa ya sea Ile o Asn-Ile, e Y está ausente o representa Val-Met) o el péptido X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (donde X está ausente o representa cualquiera de los péptidos Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, y Pro, e Y está ausente o representa Val-Met), en particular el péptido Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met, el péptido Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, o el péptido Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu puede confirmarse usando un sistema basado en un sistema de evaluación de fármacos terapéuticos contra la enfermedad de Alzheimer, el sistema que utiliza una prueba del laberinto en forma de Y, por ejemplo. Específicamente, un antagonista del receptor muscarínico, tal como escopolamina, se puede utilizar en una rata o un ratón con el fin de provocar una hipofunción de las neuronas colinérgicas. Entonces, bien a la rata o al ratón se les puede administrar un fármaco, que provoca amnesia al producir disfunción cerebral, por sí mismo, o la composición de la presente invención, o X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (donde X está ausente o representa ya sea Ile o Asn-Ile, e Y está

ausente o representa Val-Met) o X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (donde X está ausente o representa cualquiera de los péptidos Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro y Pro, e Y está ausente o representa Val-Met), en particular 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 o Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, junto con un medicamento de este tipo; o, la rata o el ratón se pueden administrar, antes de la administración de dicho fármaco, la composición de la presente invención, o X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (donde X está ausente o representa ya sea Ile o Asn-Ile, e Y está ausente o representa Val-Met) o X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (donde X está ausente o representa cualquiera de los péptidos Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro y Pro, e Y está ausente o representa Val-Met), en particular 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 o Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu. A continuación, la rata o el ratón pueden someterse a una prueba utilizando un laberinto en forma de Y de modo que las acciones profilácticas contra la amnesia de la composición de la presente invención se pueden confirmar utilizando el porcentaje de comportamiento de alternancia espontánea para diferentes brazos y el número total de entradas en el laberinto como indicadores.

En las pruebas, la referencia negativa puede ser, por ejemplo, un animal que recibe sólo agua. En un experimento para confirmar la acción profiláctica contra la amnesia provocada por fármacos de X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (donde X está ausente o representa ya sea Ile o Asn-Ile, e Y está ausente o representa Val-Met) o X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (donde X está ausente o representa cualquiera de los péptidos Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, y Pro, e Y está ausente o representa Val-Met), en particular 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 o Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, un animal que recibe sólo un fármaco, que provoca amnesia causando disfunción cerebral, tal como escopolamina, puede incluirse para ser utilizado como referencia.

El efecto en la mejora de la función cerebral de la composición de la presente invención, o el péptido X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (donde X está ausente o representa ya sea Ile o Asn-Ile, e Y está ausente o representa Val-Met) o el péptido X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (donde X está ausente o representa cualquiera de los péptidos Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, y Pro, e Y está ausente o representa Val-Met), en particular el péptido Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met, el péptido Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, el péptido Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, o el péptido Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu puede confirmarse mediante un nuevo ensayo de reconocimiento de objetos utilizando una rata o un ratón, por ejemplo. En concreto, ya sea a la rata o al ratón se puede administrar la composición de la presente invención, o el péptido X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (donde X está ausente o representa ya sea Ile o Asn-Ile, e Y está ausente o representa Val-Met) o el péptido X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (donde X está ausente o representa cualquiera de los péptidos Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, y Pro, e Y está ausente o representa Val-Met), en particular el péptido Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met, el péptido Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu o el péptido Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu. A continuación, la rata o el ratón se somete a una prueba utilizando una caja experimental. En la prueba, se lleva a cabo un ensayo de adiestramiento en el se deja que la rata o el ratón reconozca dos objetos. A continuación, después de un lapso de tiempo para despejar la memoria, uno de los dos objetos se sustituye por uno nuevo. En esta situación, si la rata o el ratón recuerda el objeto que ha sido reemplazado, la acción de fortalecimiento de la memoria de la composición de la presente invención puede confirmarse utilizando como indicador un aumento en el tiempo de exploración empleado en el nuevo objeto. En las pruebas, por ejemplo, puede incluirse un animal que recibe sólo agua para ser utilizado como referencia negativa.

La composición de la presente invención incluye, como principio activo, el péptido X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (donde X está ausente o representa ya sea Ile o Asn-Ile, e Y está ausente o representa Val-Met) o el péptido X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (donde X está ausente o representa cualquiera de los péptidos Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, y Pro, e Y está ausente o representa Val-Met), en particular el péptido Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met, el péptido Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu o el péptido Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu. La administración oral o la ingestión oral de los mismos permite la consecución de los efectos deseados descritos anteriormente. El período de administración o ingestión de la composición de la presente invención puede ajustarse de diversas maneras en consideración de la edad del destinatario de la administración o la ingestión, tal como una persona o un animal no humano, y las condiciones de salud y similares del destinatario. Ejemplos del animal no humano incluyen los animales vertebrados superiores no humanos, en especial los mamíferos no humanos, incluidos los animales de compañía, tales como perros y gatos, y animales domésticos, tales como vacas, caballos, cerdos y ovejas; sin embargo, los animales no humanos no se limitan a éstos. Una única administración de la composición de la presente invención es suficiente para demostrar sus efectos; sin embargo, cabe esperar un efecto continuo por ingestión continua, que es una vez o más al día. La composición de la presente invención cuando se utiliza como medicamento puede estar en forma de fármacos para administración oral. Por ejemplo, la forma puede ser un comprimido, una píldora, una cápsula dura, una cápsula blanda, una microcápsula, un polvo, un gránulo, un líquido o similares. Cuando se produce como medicina, la composición de la presente invención se puede producir en una dosis unitaria requerida para la administración del fármaco frecuentemente aprobada, por ejemplo, incluido un material farmacéuticamente aprobado, tal como un vehículo, un excipiente, una carga, un antiséptico, un estabilizante, un aglutinante, un modificador del pH, un tampón, un espesante, un gelificante, un conservante y un antioxidante, según sea necesario.

La composición de la presente invención también puede utilizarse como un material para alimentos y bebidas o un material para alimentación animal. Por ejemplo, la composición de la presente invención, o el péptido X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (donde X está ausente o representa ya sea Ile o Asn-Ile, e Y está ausente o representa Val-Met) o el péptido X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (donde X está ausente o representa cualquiera de los péptidos Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, y Pro, e Y está ausente o representa Val-Met), en particular el péptido Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met, el péptido Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu o el péptido Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, que es el principio activo de la composición de la presente invención, puede considerarse un alimento funcional, tal como un alimento para uso sanitario específico, que es eficaz en la mejora de la función cerebral.

La dosis de administración o ingestión de la presente composición, o el péptido X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (donde X está ausente o representa ya sea Ile o Asn-Ile, e Y está ausente o representa Val-Met) o el péptido X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (donde X está ausente o representa cualquiera de los péptidos Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, y Pro, e Y está ausente o representa Val-Met), en particular el péptido Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met, el péptido Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu o el péptido Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu a fin de obtener los efectos deseados es preferiblemente 0,1 µg/kg peso a 1 mg/kg peso por administración o ingestión en general, en cuanto a la cantidad del péptido X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (donde X está ausente o representaya sea Ile o Asn-Ile, e Y está ausente o representa Val-Met) o el péptido X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (donde X está ausente o representa cualquiera de los péptidos Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, y Pro, e Y está ausente o representa Val-Met), en particular el péptido Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met, el péptido Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu o el péptido Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, que es el principio activo. La dosis por la ingestión de un alimento, que es, por ejemplo, un alimento funcional, también se puede reducir más del nivel descrito anteriormente, en función del número de ingestiones al día. Una dosis adecuada de ingestión se puede ajustar más en consideración de varios factores como se describió anteriormente.

El equilibrio nutritivo, los sabores y similares de un alimento, tal como un alimento funcional, incluida la composición de la presente invención, o el péptido X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (donde X está ausente o representa ya sea Ile o Asn-Ile, e Y está ausente o representa Val-Met) o el péptido X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (donde X está ausente o representa cualquiera de los péptidos Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, y Pro, e Y está ausente o representa Val-Met), en particular el péptido Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met, el péptido Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu o el péptido Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, que es el principio activo de la composición, puede mejorarse, cuando sea necesario, mediante la adición de un aditivo ya sea: hecho de otro ingrediente utilizado en los alimentos, tales como un sacárido, una proteína, un lípido, una vitamina, un mineral, y un aromatizante, que incluyen diversos hidratos de carbono, lípidos, vitaminas, minerales, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, potenciadores de textura y similares, por ejemplo; o hecho de una de sus mezclas. El alimento para animales que contiene la composición de la presente invención, o el péptido X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (donde X está ausente o representa ya sea Ile o Asn-Ile, e Y está ausente o representa Val-Met) o el péptido X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (donde X está ausente o representa cualquiera de los péptidos Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, y Pro, e Y está ausente o representa Val-Met), en particular el péptido Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met, el péptido Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu o el péptido Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, que es el principio activo de la composición, se puede preparar de manera similar a los alimentos para el consumo humano.

Por ejemplo, el alimento funcional descrito anteriormente puede tener la forma de un sólido, un gel o un líquido, puede estar en forma de, por ejemplo, uno cualquiera de los diversos alimentos y bebidas procesados, de polvo seco, un comprimido, una cápsula, un gránulo y similares, y, además, pueden ser cualquiera de diversas bebidas, yogur, un alimento líquido, mermelada, un caramelo, un alimento en bolsas de esterilización, dulces en tableta, una galleta, un bizcocho, pan, una magdalena, un chocolate y similares.

Cuando se fabrica un alimento funcional, tal como un alimento para uso sanitario específico, que contiene la composición de la presente invención, aunque dependiendo de cómo se ha añadido la composición y cómo el alimento que contiene la composición se sirve como producto, el alimento funcional se prepara de forma que la cantidad de péptido X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (donde X está ausente o representa ya sea Ile o Asn-Ile, e Y está ausente o representa Val-Met) o el péptido X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (donde X está ausente o representa cualquiera de los péptidos Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, y Pro, e Y está ausente o representa Val-Met), en particular el péptido Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met, el péptido Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu o el péptido Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, que es el principio activo de la composición, que debe estar contenido en 100 g del producto final puede ser de 1 µg a 10 g, preferiblemente 10 µg a 1 g, más preferiblemente de 100 µg a 100 mg.

La composición de la presente invención, o el péptido X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (donde X está ausente o representa ya sea Ile o Asn-Ile, e Y está ausente o representa Val-Met) o el péptido X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y (en donde X está ausente o representa cualquiera de los péptidos Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, y Pro, e Y está ausente o representa Val-Met), en particular el péptido Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met, el péptido Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, el péptido Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu o el péptido Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu, que es el principio activo de la composición, puede mejorar la función cerebral, siendo de ese modo capaz de prevenir la amnesia y fortalecer la memoria. Además, la composición de la presente invención o uno cualquiera de los péptidos descritos anteriormente, que es el principio activo de la composición, se puede usar también para el tratamiento o la prevención de los síntomas y las enfermedades producidas por un deterioro de la función cerebral, los síntomas y enfermedades incluidas la depresión, la esquizofrenia, el delirio, la demencia (demencia cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer y similares) y similares.

En lo sucesivo, la presente invención se describirá específicamente por medio de ejemplos; sin embargo, el alcance de la invención no se limita a los ejemplos.

Ejemplo 1

Actividad profiláctica de Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (NIPPLTQTPVVPPFLQPE) contra la amnesia

Se utilizaron ratones machos (n = 15 a 75) de la cepa ddY (aproximadamente de 7 semanas de edad), y recibieron comida y agua a discreción. Las sustancias de prueba utilizadas fueron 0,05 nmol/kg peso (0,1 µg/kg peso), 0,5 nmol/kg peso (1 µg/kg peso), 1,5 nmol/kg peso (3 µg/kg peso), 5 nmol/kg peso (10 µg/kg peso), 50 nmol/kg peso (100 µg/kg peso), y 500 nmol/kg peso (1.000 µg/kg peso) de Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu. Las sustancias de ensayo se administraron a los ratones una vez por vía oral 60 minutos antes de la ejecución de una prueba del laberinto en forma de Y para la evaluación del comportamiento de alternancia espontánea. Además, 30 minutos antes de la ejecución de la prueba del laberinto en forma de Y, se administró por vía subcutánea 1 mg/kg peso de escopolamina en los lomos de los ratones con el fin de provocar disfunción cerebral (dismnesia y/o deterioro cognitivo) en los ratones. En la prueba del laberinto en forma de Y, se utilizó un laberinto en forma de Y como dispositivo experimental, en el que la longitud de cada brazo era de 40 cm, la altura de la pared era de 12 cm, la anchura del suelo era de 3 cm, y la anchura de la parte superior era de 10 cm, y tres brazos estaban conectados entre sí en un ángulo de 120 grados. Cada uno de los ratones se colocó en la punta de cualquiera de los brazos del laberinto en forma de Y, y luego fue a explorar libremente el laberinto durante 8 minutos. Se registró la secuencia con que entraban en los brazos cada uno de los ratones. Se contó el número de entradas por cada uno de los ratones para cada uno de los brazos durante el tiempo de medición resultando el número total de entradas. En la secuencia, se investigó la combinación en la que se seleccionaron tres brazos diferentes en la serie (por ejemplo, con los tres brazos denominados, respectivamente, A, B, y C, si la secuencia de los brazos entrados es ABCBACACB, el recuento es 4, inclusive de la superposición), y el número del recuento se utilizó como número de comportamiento de alternancia espontánea. El porcentaje de comportamiento de alternancia espontánea se calculó dividiendo el número de comportamiento de alternancia espontánea por un número obtenido restando 2 del número total de entradas, y multiplicando el número resultante por 100. El porcentaje de comportamiento de alternancia espontánea se utilizó como indicador. Un valor más alto del indicador sugirió un mejor mantenimiento de la memoria a corto plazo. Los valores medidos se expresaron en forma de media ± desviación típica para cada grupo. Una diferencia significativa entre el grupo de referencia y el grupo de referencia de escopolamina se calculó utilizando la prueba de la t de Student. Además, se calculó una diferencia significativa entre el grupo de referencia de escopolamina y los grupos administrados con NIPPLTQTPVVPPFLQPE utilizando la prueba de comparación múltiple de Dunnett después del análisis de la variancia de una vía. Los resultados se muestran en la Fig. 1. Se sugirió que NIPPLTQTPVVPPFLQPE tenía una actividad profiláctica contra la amnesia cuando se administraba a una dosis que varía de 0,05 nmol/kg peso a 500 nmol/kg peso (0,1 µg/kg peso a 1.000 µg/kg peso).

Ejemplo 2

Actividad profiláctica de péptidos relacionados con Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (NIPPLTQTPVVPPFLQPE) contra la amnesia

Se utilizaron ratones macho (n = 15 a 45) de la cepa ddY (aproximadamente 7 semanas de edad), y recibieron comida y agua a discreción. Las sustancias de ensayo utilizados fueron: 50 nmol/kg peso (100 µg/kg peso) de Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu; 50 nmol/kg peso (120 µg/kg peso) de Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Val-Met (NIPPLTQTPVVPPFLQPEVM); 50 nmol/kg peso (100 µg/kg peso) de Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (IPPLTQTPVVPPFLQPE); 50 nmol/kg peso (100 µg/kg peso) de Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Glu-Pro (NIPPLTQTPVVPPFLQP) (SEQ ID n°: 18); y 50 nmol/kg peso (50 µg/kg peso) de Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe (TQTPVVPPF) (SEQ ID n°: 19). Las sustancias de ensayo se administraron a los ratones una vez por vía oral 60 minutos antes de la ejecución de una prueba del laberinto en forma de Y para la evaluación del comportamiento de alternancia espontánea. Además, 30 minutos antes de la ejecución de la prueba del laberinto en forma de Y, se administró por vía subcutánea 1 mg/kg peso de escopolamina en los lomos de los ratones a fin de provocar disfunción cerebral (dismnesia y/o deterioro cognitivo) en los ratones. En la prueba del laberinto en forma de Y, se utilizó un laberinto en forma de Y como dispositivo experimental, en el que la longitud de cada brazo era de 40 cm, la altura de la pared era de 12 cm, la anchura del suelo era de 3 cm, y la anchura de la parte superior era de 10 cm, y los tres brazos estaban conectados entre sí en un ángulo de 120 grados. Cada uno de los ratones se colocó en la punta de cualquiera de los brazos del laberinto en forma de Y, y a continuación se fueron a explorar libremente el laberinto durante 8 minutos. Se registró la secuencia con que cada uno de los ratones entraban en los brazos. Se contó el número de entradas por cada uno de los ratones para cada uno de los brazos durante el tiempo de medición resultando el número total de entradas. En la secuencia, se investigó la combinación en la que se seleccionaron tres brazos diferentes en la serie (por ejemplo, con los tres brazos denominados, respectivamente, A, B, y C, si la secuencia de entrada en los brazos es ABCBACACB, el recuento es 4, inclusive de superposición) y se usó el número de la cuenta como número de comportamiento de alternancia espontánea. El porcentaje de comportamiento de alternancia espontánea se calculó dividiendo el número de comportamiento de alternancia espontánea por un número obtenido restando 2 al número

total de entradas, y multiplicando el número resultante por 100. El porcentaje de comportamiento de alternancia espontánea fue utilizado como indicador. Un valor mayor del indicador sugería mejor mantenimiento de la memoria a corto plazo. Los valores medidos se expresaron en forma de media \pm desviación típica para cada grupo. Se calculó una diferencia significativa entre el grupo de referencia y el grupo de referencia de escopolamina mediante la prueba de la t de Student. Además, se calculó una diferencia significativa entre el grupo de referencia de escopolamina y los grupos administrados con péptidos mediante la prueba de comparación múltiple de Dunnett después del análisis de una vía de la variancia. Los resultados se muestran en la Fig. 2. Se sugirió que 50 nmol/kg peso (100 μ g/kg peso) de NIPPLTQTPVVVPPFLQPE, 50 nmol/kg peso (120 μ g/kg peso) de NIPPLTQTPVVVPPFLQPEVM, y 50 nmol/kg peso (100 g/kg peso) de IPPLTQTPVVVPPFLQPE tenía una actividad profiláctica contra la amnesia. En cuanto a 50 nmol/kg peso (100 μ g/kg peso) de NIPPLTQTPVVVPPFLQP y 50 nmol/kg peso (50 μ g/kg peso) de TQTPVVVPPF, no se observó diferencia significativa en comparación con el grupo de referencia de escopolamina, y no mostró ninguna actividad profiláctica contra la amnesia.

Ejemplo 3

Actividad profiláctica de péptidos relacionados con Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (NIPPLTQTPVVVPPFLQPE) contra la amnesia

Se utilizaron ratones machos (n = 14 a 15) de la cepa ddY (aproximadamente de 7 semanas de edad), y recibieron comida y agua a discreción. Las sustancias de ensayo utilizadas fueron: 500 nmol/kg peso (1.000 μ g/kg peso) de Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu; y 500 nmol/kg peso (1.000 μ g/kg peso) de Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (PPLTQTPVVVPPFLQPE). Las sustancias de ensayo se administraron a los ratones una vez por vía oral 60 minutos antes de la ejecución de una prueba del laberinto en forma de Y para la evaluación del comportamiento de alternancia espontánea. Además, 30 minutos antes de la ejecución de la prueba del laberinto en forma de Y, se administró por vía subcutánea 1 mg/kg peso de escopolamina en los lomos de los ratones con el fin de provocar disfunción cerebral (dismnesia y/o deterioro cognitivo) en los ratones. En la prueba del laberinto en forma de Y, se utilizó un laberinto en forma de Y como dispositivo experimental, en el que la longitud de cada brazo era de 40 cm, la altura de la pared era de 12 cm, la anchura del suelo era de 3 cm y la anchura de la parte superior era de 10 cm, y tres brazos estaban conectados entre sí en un ángulo de 120 grados. Cada uno de los ratones se colocó en la punta de cualquiera de los brazos del laberinto en forma de Y, y luego se fueron a explorar libremente en el laberinto durante 8 minutos. Se registró la secuencia de la entrada en los brazos de cada uno de los ratones. Se contó el número de entradas por cada uno de los ratones para cada uno de los brazos durante el tiempo de medición resultando el número total de entradas. En la secuencia, se investigó la combinación en la que se seleccionaron tres brazos diferentes en la serie (por ejemplo, con los tres brazos denominados, respectivamente, A, B, y C, si la secuencia de entrada en los brazos es ABCBACACB, el recuento es 4 inclusive de superposición) y el número de recuento se usó como número de comportamiento de alternancia espontánea. El porcentaje de comportamiento de alternancia espontánea se calculó dividiendo el número de comportamiento de alternancia espontánea por un número obtenido restando 2 del número total de entradas, y multiplicando un número resultante por 100. El porcentaje de comportamiento de alternancia espontánea se utilizó como indicador. Un valor mayor del indicador sugiere un mejor mantenimiento de la memoria a corto plazo. Los valores medidos se expresaron en forma de media \pm desviación típica para cada grupo. Se calculó una diferencia significativa entre el grupo de referencia y el grupo de referencia de escopolamina mediante la prueba de la t de Student. Además, se calculó una diferencia significativa entre el grupo de referencia de escopolamina y los grupos administrados con péptidos mediante la prueba de comparación múltiple de Dunnett después del análisis de variancia de una vía. Los resultados se muestran en la Fig. 3. Se sugirió que 500 nmol/kg peso (1.000 μ g/kg peso) de NIPPLTQTPVVVPPFLQPE y 500 nmol/kg peso (1.000 μ g/kg peso) de PPLTQTPVVVPPFLQPE tenían una actividad profiláctica contra la amnesia.

Ejemplo 4

Actividad de fortalecimiento de la memoria de Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (NIPPLTQTPVVVPPFLQPE)

Se utilizaron ratones machos (n = 14 a 15) de la cepa ddY (aproximadamente de 7 semanas de edad), y recibieron comida y agua a discreción. Una sustancia de ensayo utilizada fue 500 nmol/kg peso (1.000 μ g/kg peso) de Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu. La sustancia de ensayo se administró a los ratones una vez por vía oral 60 minutos antes de la ejecución de una nueva prueba de reconocimiento de objetos para la evaluación de mantenimiento de la memoria. En la nueva prueba de reconocimiento de objetos, se utilizó como dispositivo experimental una caja de 30 cm x 30 cm x 30 cm. Para la aclimatación, cada uno de los ratones se colocó en el dispositivo experimental con lecho de paja en el suelo durante 5 minutos, y a continuación se deja que los animales vayan libremente en el dispositivo. Al día siguiente del tratamiento de aclimatación, se realizó un ensayo de adiestramiento. En el ensayo de adiestramiento, se seleccionaron dos entre tres tipos de objetos y se colocaron en el dispositivo experimental (los objetos se dispusieron a lo largo de la línea central del suelo en posiciones a 8 cm separados de las paredes en los dos lados y las posiciones se diseñaron como X1 y X2). Téngase en cuenta que los objetos que han de colocarse se seleccionaron al azar de antemano de tal manera que se eviten variaciones entre los animales y entre los grupos. La sustancia de ensayo o el agua se administró por vía oral a los ratones, y 60 minutos después, cada uno de los ratones se colocó en el dispositivo experimental durante 5 minutos para medir el tiempo (segundos) que cada uno de los ratones pasó explorando cada objeto acercándose a 1 cm del

mismo. Se realizó un ensayo de retención 48 horas después del ensayo de adiestramiento. En el ensayo de retención, se colocaron dos objetos en el dispositivo experimental como en el ensayo de adiestramiento, pero uno de los dos objetos se sustituyó por un objeto diferente (nuevo objeto) de los objetos utilizados en el ensayo de adiestramiento, y la posición del nuevo objeto se denominó Y (por ejemplo, en un caso en el que un objeto A se coloca en X1 y un objeto B se coloca en X2 en el ensayo de adiestramiento, un objeto C se coloca como nuevo objeto en lugar del objeto A en el ensayo de retención, y la posición del objeto C se denomina Y). En el ensayo de adiestramiento y el ensayo de retención, se midió el tiempo (segundos) que los ratones pasaron explorando cada objeto acercándose a 1 cm del mismo (excepto el tiempo en que los ratones estaban montados en el objeto). Para cada ensayo de adiestramiento y ensayo de retención, se calculó la relación de tiempo de exploración entre los dos objetos. La relación de tiempo de búsqueda (%) entre los objetos se expresó en forma de media \pm desviación típica para cada grupo. Se calculó una diferencia significativa entre el grupo de referencia y el grupo con péptido utilizando la prueba de la t de Student, por lo que respecta a la relación de tiempo de exploración del nuevo objeto (objeto colocado en Y) en el ensayo de retención y la relación de tiempo de exploración del objeto que se ha colocado en el lugar donde estaba colocado el nuevo objeto (es decir, el objeto colocado en X1 o X2) en el ensayo de adiestramiento. Los resultados se muestran en la Fig. 4. Se sugirió que NIPPLTQTPVVPPFLQPE tenía una actividad de fortalecimiento de memoria a 500 nmol/kg peso (1.000 μ g/kg peso).

Ejemplo 5

Actividad profiláctica de péptidos relacionados con Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (NIPPLTQTPVVPPFLQPE) contra la amnesia

Se utilizaron ratones machos (n = 27 a 40) de la cepa ddY (aproximadamente de 7 semanas de edad), y recibieron comida y agua a discreción. Una sustancia de ensayo utilizada fue 50 nmol/kg peso (80 μ g/kg peso) de Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (TQTPVVPPFLQPE). La sustancia de ensayo se administró a los ratones una vez por vía oral 60 minutos antes de la ejecución de una prueba del laberinto en forma de Y para la evaluación del comportamiento de alternancia espontánea. Además, 30 minutos antes de la ejecución de la prueba del laberinto en forma de Y, se administró por vía subcutánea 1 mg/kg peso de escopolamina en los lomos de los ratones con el fin de provocar disfunción cerebral (dismnesia y/o deterioro cognitivo) en los ratones. En la prueba del laberinto en forma de Y, se utilizó un laberinto en forma de Y como dispositivo experimental, en el que la longitud de cada brazo era de 40 cm, la altura de la pared era de 12 cm, la anchura del suelo era de 3 cm, y la anchura de la parte superior era de 10 cm, y los tres brazos estaban conectados entre sí en un ángulo de 120 grados. Cada uno de los ratones se colocó en la punta de cualquiera de los brazos del laberinto en forma de Y, y a continuación se les dejó ir a explorar libremente el laberinto durante 8 minutos. Se registró la secuencia con que cada uno de los ratones entraban en los brazos. Se contó el número de entradas por cada uno de los ratones para cada uno de los brazos durante el tiempo de medición resultando el número total de entradas. En la secuencia, se investigó la combinación en la que se seleccionaron tres brazos diferentes en la serie (por ejemplo, con los tres brazos denominados, respectivamente, A, B, y C, si la secuencia de los brazos en los que entraron es ABCBACACB, el recuento es 4, inclusive de superposición) y se usó el número de recuento como número de comportamiento de alternancia espontánea. El porcentaje de comportamiento de alternancia espontánea se calculó dividiendo el número de comportamiento de alternancia espontánea por un número obtenido restando 2 del número total de entradas y multiplicando el número resultante por 100. El porcentaje de comportamiento de alternancia espontánea se utilizó como indicador. Un valor mayor del indicador sugería un mejor mantenimiento de la memoria a corto plazo. Los valores medidos se expresaron en forma de media \pm desviación típica para cada grupo. Se calculó una diferencia significativa entre el grupo de referencia y el grupo de referencia con escopolamina mediante la prueba de la t de Student. Además, se calculó una diferencia significativa entre el grupo de referencia con escopolamina y el grupo administrado con TQTPVVPPFLQPE utilizando la prueba de la t de Student. Los resultados se muestran en la Fig. 1. Se sugirió que TQTPVVPPFLQPE tenía una actividad profiláctica contra la amnesia a 50 nmol/kg peso (80 μ g/kg peso).

Ejemplo 6

Actividad profiláctica de péptidos relacionados con Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (NIPPLTQTPVVPPFLQPE) contra la amnesia

Se utilizaron ratones machos (n = 11 a 40) de la cepa ddY (aproximadamente de 7 semanas de edad) y recibieron comida y agua a discreción. Las sustancias de ensayo utilizadas fueron: 500 nmol/kg peso (900 μ g/kg peso) de Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (PLTQTPVVPPFLQPE); 500 nmol/kg peso (850 mg/kg peso) de Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (LTQTPVVPPFLQPE); 500 nmol/kg peso (630 μ g/kg peso) de Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (PVVVPPFLQPE) y 500 nmol/kg peso (580 μ g/kg peso) de Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (VVVPPFLQPE). Las sustancias de ensayo se administraron a los ratones una vez por vía oral 60 minutos antes de la ejecución de una prueba del laberinto en forma de Y para la evaluación del comportamiento de alternancia espontánea. Además, 30 minutos antes de la ejecución de la prueba del laberinto en forma de Y, se administró por vía subcutánea 1 mg/kg peso de escopolamina en los lomos de los ratones con el fin de provocar disfunción cerebral (dismnesia y/o deterioro cognitivo) en los ratones. En la prueba del laberinto en forma de Y se utilizó como dispositivo experimental un laberinto en forma de Y, en el que la longitud de cada brazo era de 40 cm, la altura de la pared era de 12 cm, la anchura del suelo era de 3 cm y la anchura de la parte superior era de 10 cm, y tres brazos estaban conectados entre sí en un ángulo de 120

grados. Cada uno de los ratones se colocó en la punta de cualquiera de los brazos del laberinto en forma de Y, y a continuación se les dejó ir a explorar libremente el laberinto durante 8 minutos. Se registró la secuencia de entrada en los brazos de cada uno de los ratones. Se contó el número de entradas por cada uno de los ratones en cada uno de los brazos durante el tiempo de medición resultando el número total de entradas. En la secuencia, se investigó la combinación en la que se seleccionaron tres brazos diferentes en la serie (por ejemplo, con los tres brazos denominados, respectivamente, A, B, y C, si la secuencia de entrada en los brazos es ABCBACACB, el recuento es 4, inclusive de superposición), y el número del recuento se utilizó como número de comportamiento de alternancia espontánea. Se calculó el porcentaje de comportamiento de alternancia espontánea dividiendo el número de comportamiento de alternancia espontánea por un número obtenido restando 2 a partir del número total de entradas y multiplicando el número resultante por 100. El porcentaje de comportamiento de alternancia espontánea se utilizó como indicador. Un valor mayor del indicador sugirió un mejor mantenimiento de la memoria a corto plazo. Los valores medidos se expresaron en forma de media \pm desviación típica para cada grupo. Se calculó una diferencia significativa entre el grupo de referencia y el grupo de referencia con escopolamina mediante la prueba de la t de Student. Además, se calculó una diferencia significativa entre el grupo de referencia con escopolamina y cada uno de los grupos a los que se administraron péptidos mediante la prueba de la t de Student. Los resultados se muestran en la Fig. 6. Se sugirió que 500 nmol/kg peso (900 μ g/kg peso) de PLTQTPVVPPFLQPE, 500 nmol/kg peso (850 μ g/kg) de LTQTPVVPPFLQPE, 500 nmol/kg peso (630 μ g/kg) de PVVPPFLQPE y 500 nmol/kg peso (580 μ g/kg) de VVPPFLQPE tenían una actividad profiláctica contra la amnesia.

Referencias

- 20 1. Patente Japonesa nº 3898389
2. *Science*, 217, 408-414 (1982)

Listado de secuencias

<110> Calpis Co., Ltd.

<120> Composición para mejorar la función cerebral y método para mejorar la función cerebral

- 25 <130> CMD/FP6833834

<140> EP 10840806.3

<141> 2010-09-09

<150> PCT/JP2010/065483

<151> 2010-09-09

- 30 <150> JP 2009-297022

<151> 2009-12-28

<150> JP 2010-147156

<151> 2010-06-29

<160> 19

- 35 <170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

- 40 <220>

<223> péptido funcional

<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

- 45 <211> 18

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> péptido funcional

ES 2 581 242 T3

<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
5 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> péptido funcional

<400> 3
Asn Ile Pro Pro Leu Thr Gln Thr Pro Val Val Val Pro Pro Phe Leu
1 5 10 15

10 Gln Pro Glu

<210> 4
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> péptido funcional

<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
20 <211> 20
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> péptido funcional

25 <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
30 <213> Artificial

<220>
<223> péptido funcional

<400> 6
Asn Ile Pro Pro Leu Thr Gln Thr Pro Val Val Val Pro Pro Phe Leu
1 5 10 15

35 Gln Pro Glu Val Met

20

<210> 7
<211> 14

<212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> péptido funcional
 5 <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
 10 <213> Artificial
 <220>
 <223> péptido funcional
 <400> 8
 Pro Leu Thr Gln Thr Pro Val Val Val Pro Pro Phe Leu Gln Pro Glu
 1 5 10 15
 15 <210> 9
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 20 <223> péptido funcional
 <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
 25 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> péptido funcional
 <400> 10
 Pro Val Val Val Pro Pro Phe Leu Gln Pro Glu
 30 1 5 10
 <210> 11
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial
 35 <220>
 <223> péptido funcional
 <400> 11
 Val Val Val Pro Pro Phe Leu Gln Pro Glu
 1 5 10
 <210> 12
 40 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> péptido funcional
 45 <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
 50 <213> Artificial

<220>
 <223> péptido funcional

<400> 13
 Pro Leu Thr Gln Thr Pro Val Val Val Pro Pro Phe Leu Gln Pro Glu
 1 5 10 15

Val Met

5 <210> 14
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 10 <223> péptido funcional

<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
 15 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> péptido funcional

<400> 15
 Pro Val Val Val Pro Pro Phe Leu Gln Pro Glu Val Met
 20 1 5 10

<210> 16
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

25 <220>
 <223> péptido funcional

<400> 16
 Val Val Val Pro Pro Phe Leu Gln Pro Glu Val Met
 1 5 10

<210> 17
 30 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> péptido funcional

35 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

<400> 17
 Xaa Pro Leu Pro Arg
 40 1 5

<210> 18
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial

45 <220>
 <223> ejemplo comparativo

ES 2 581 242 T3

<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

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> ejemplo comparativo

<400> 19

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

REIVINDICACIONES

1. Un péptido que consiste en

X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y o una de sus sales, en donde

(i) Y está ausente o X representa

- 5 Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro (SEQ ID nº: 3);
 Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro (SEQ ID nº: 2);
 Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro (SEQ ID nº: 1);
 Leu-Thr-Gln-Thr-Pro (SEQ ID nº: 9); o
 Pro (SEQ ID nº: 10); o

10 (ii) Y representa Val-Met y X está ausente (SEQ ID nº: 16) o representa

- Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro (SEQ ID nº: 6);
 Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro (SEQ ID nº: 5);
 Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro (SEQ ID nº: 4);
 Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro (SEQ ID nº: 13); o

- 15 Leu-Thr-Gln-Thr-Pro (SEQ ID nº: 14); o
 Pro (SEQ ID nº: 15).

2. El péptido de la reivindicación 1, que consiste en:

(i) Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID nº: 1) o una de sus sales; o

20 (ii) Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID nº: 2) o una de sus sales; o

(iii) Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID nº: 3) o una de sus sales; o

(iv) 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) o una de sus sales; o

25 (v) Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID nº: 9) o una de sus sales; o

(vi) Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID nº: 10) o una de sus sales.

3. Una composición para su uso en un método de prevención de la amnesia, o el tratamiento o la prevención de la depresión, esquizofrenia, delirio o demencia producidos por el deterioro de la función cerebral, que comprende:

30 (i) X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y o una de sus sales, en donde X está ausente o representa ya sea Ile o Asn-Ile, e Y está ausente o representa Val-Met (SEQ ID nº: 1 a 6); o

(ii) X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y o una de sus sales, en donde

X está ausente o representa cualquiera de los péptidos Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu Thr-Gln-Thr-Pro y Pro, e

35 Y está ausente o representa Val-Met (SEQ ID nº: 7 a 16).

4. Una composición para su uso según la reivindicación 3 que comprende, como principio activo:

(i) Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID nº: 1) o una de sus sales; o

(ii) Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID nº: 2) o una de sus sales; o

40 (iii) Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID nº: 3) o una de sus sales; o

(iv) 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) o una de sus sales; o

(v) Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID nº: 7) o una de sus sales; o

45 (vi) Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID nº: 8) o una de sus sales; o

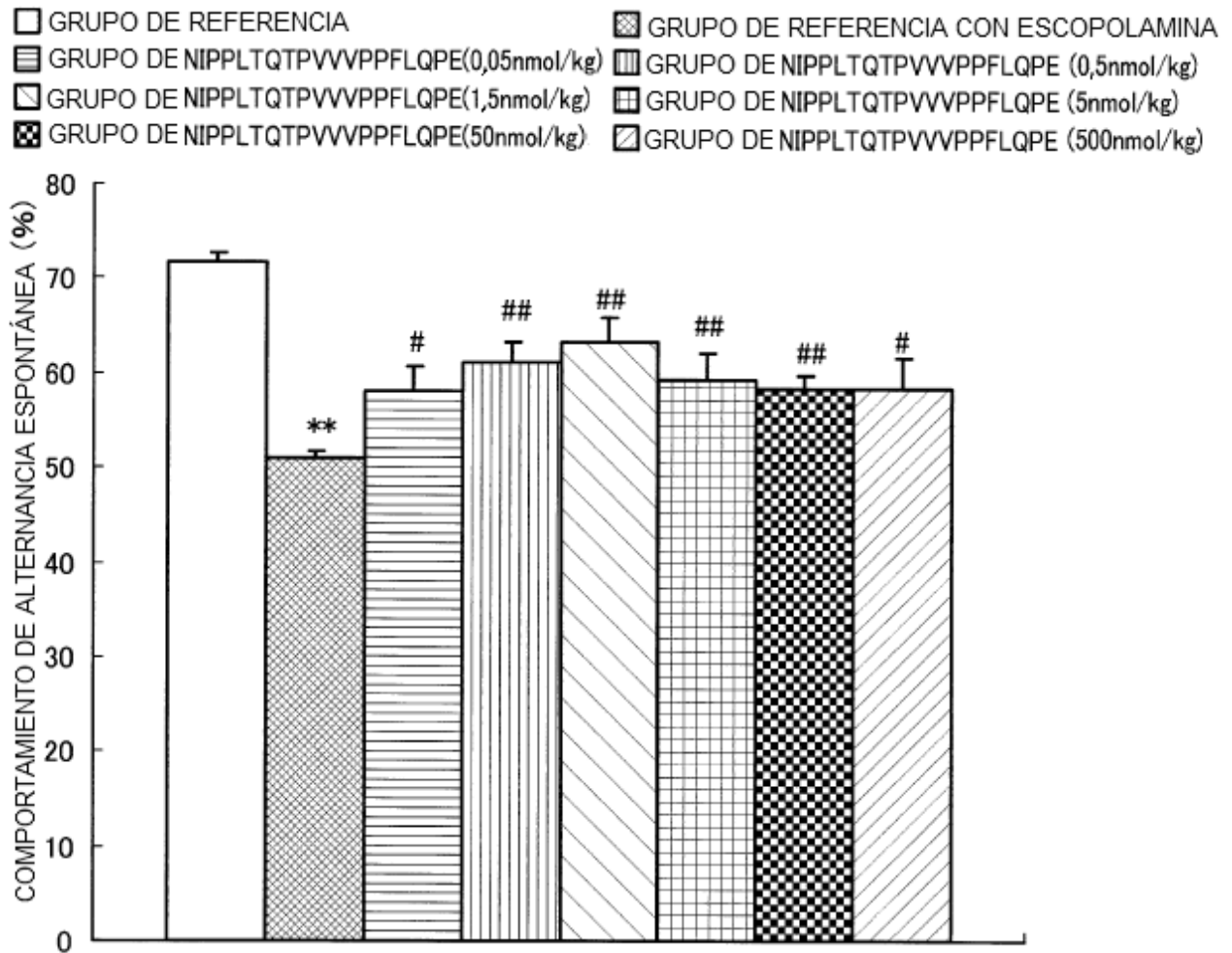
(vii) Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID nº: 9) o una de sus sales; o

(viii) Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID nº: 10) o una de sus sales; o

- (ix) Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID nº: 11) o una de sus sales.
5. La composición para su uso según la reivindicación 3 o 4, en donde la composición es para ingestión oral.
6. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, que es para su uso en un método de tratamiento o prevención de la demencia cerebrovascular o de la enfermedad de Alzheimer.
- 5 7. Un método no terapéutico para mejorar la función cerebral, que comprende tomar o administrar una composición que comprende:
- (i) X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y o una de sus sales, en donde X está ausente o representa ya sea Ile o Asn-Ile, e Y está ausente o representa Val-Met (SEC. ID. nº: 1 a 6); o
- 10 (ii) X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y o una de sus sales, en donde X está ausente o representa cualquiera de los péptidos Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu Thr-Gln-Thr-Pro y Pro, e Y está ausente o representa Val-Met (SEQ ID nº: 7 a 16).
8. Utilización no terapéutica de una composición que comprende:
- 15 (i) X-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y o una de sus sales, en donde X está ausente o representa ya sea Ile o Asn-Ile, e Y está ausente o representa Val-Met (SEC. ID. nº: 1 a 6); o
- (ii) X-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu-Y o una de sus sales, en donde X está ausente o representa cualquiera de los péptidos Thr-Gln-Thr-Pro, Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro, Leu Thr-Gln-Thr-Pro y Pro, e
- 20 Y está ausente o representa Val-Met (SEQ ID nº: 7 a 16) para mejorar la función cerebral.
9. El método no terapéutico según la reivindicación 7 o la utilización no terapéutica de la reivindicación 8, en donde la composición comprende, como principio activo:
- 25 (i) Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID nº: 1) o una de sus sales; o
- (ii) Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID nº: 2) o una de sus sales; o
- (iii) Asn-Ile-Pro-Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID nº: 3) o una de sus sales; o
- 30 (iv) 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) o una de sus sales; o
- (v) Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID nº: 7) o una de sus sales; o
- (vi) Pro-Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID nº: 8) o una de sus sales; o
- (vii) Leu-Thr-Gln-Thr-Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID nº: 9) o una de sus sales; o
- 35 (viii) Pro-Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID nº: 10) o una de sus sales; o
- (ix) Val-Val-Val-Pro-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Glu (SEQ ID nº: 11) o una de sus sales.
10. El método no terapéutico o la utilización no terapéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde la composición se ingiere por vía oral.
11. El método no terapéutico o la utilización no terapéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, que es para el fortalecimiento de la memoria.
- 40 12. Un alimento, bebida o pienso que comprende el péptido o la sal como se define en la reivindicación 1 o 2.
13. El alimento o bebida según la reivindicación 12, que es un alimento funcional o un alimento para uso sanitario especificado.
14. El alimento o bebida según la reivindicación 13, en donde el uso sanitario especificado está mejorando la función cerebral o el fortalecimiento de la memoria.
- 45

15. Una medicina para su uso en un método de prevención de la amnesia, o tratamiento o prevención de la depresión, esquizofrenia, delirio o demencia producidos por el deterioro de la función cerebral, que comprende el péptido según la reivindicación 1 o 2.

FIG.1



** P<0,01 ; frente al GRUPO DE REFERENCIA (PRUEBA DE LA t DE STUDENT)
 # P<0,05, ## P<0,01 ; frente al GRUPO DE REFERENCIA CON ESCOPOLAMINA
 (PRUEBA DE COMPARACIÓN MÚLTIPLE DE DUNNETT)

FIG.2

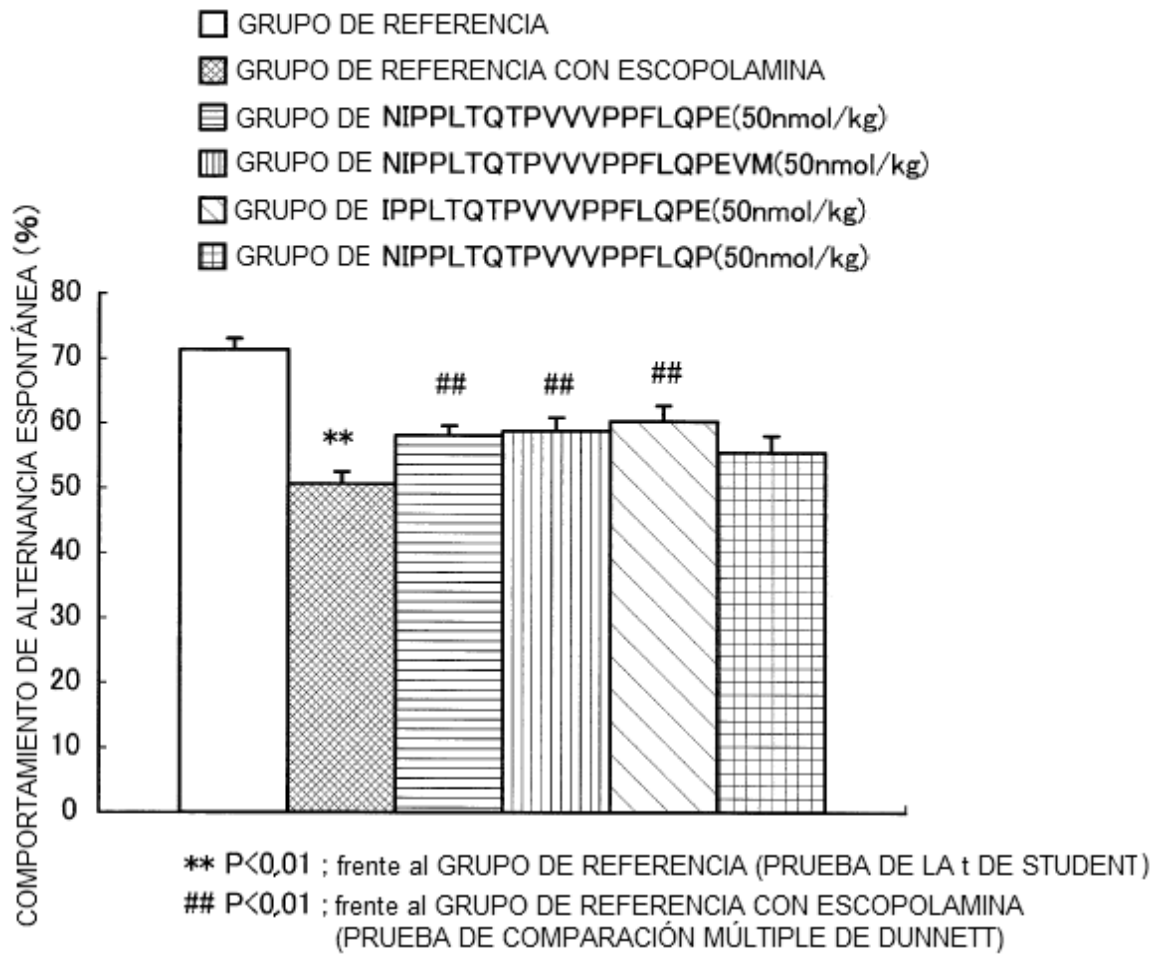
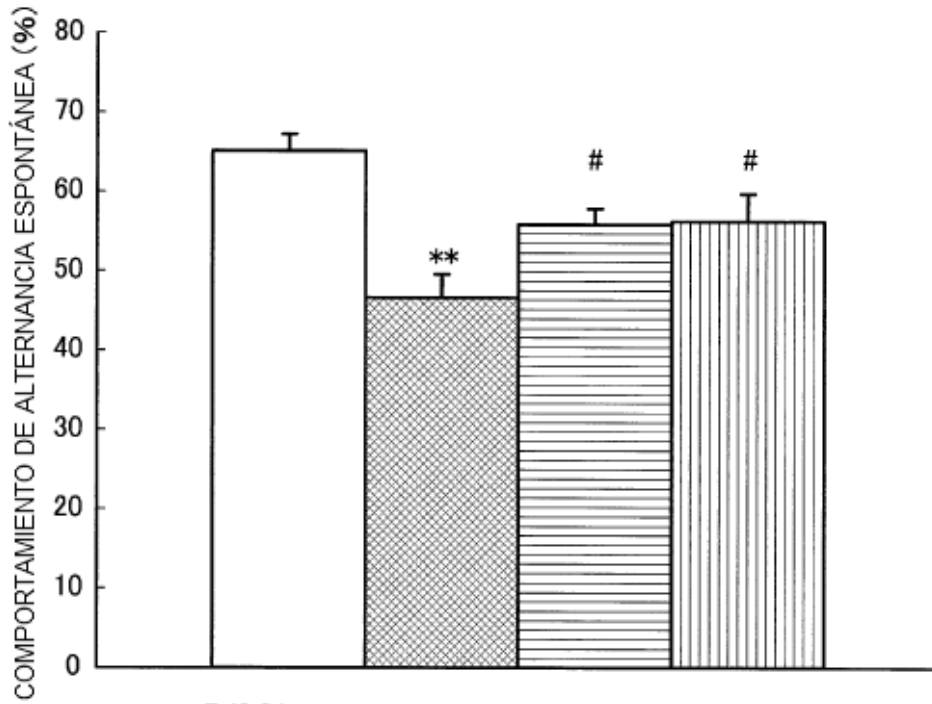


FIG.3

GRUPO DE REFERENCIA
 GRUPO DE REFERENCIA CON ESCOPOLAMINA

GRUPO DE NIPPLTQTPVVVPPFLQPE(500nmol/kg)

GRUPO DE PPLTQTPVVVPPFLQPE(500nmol/kg)

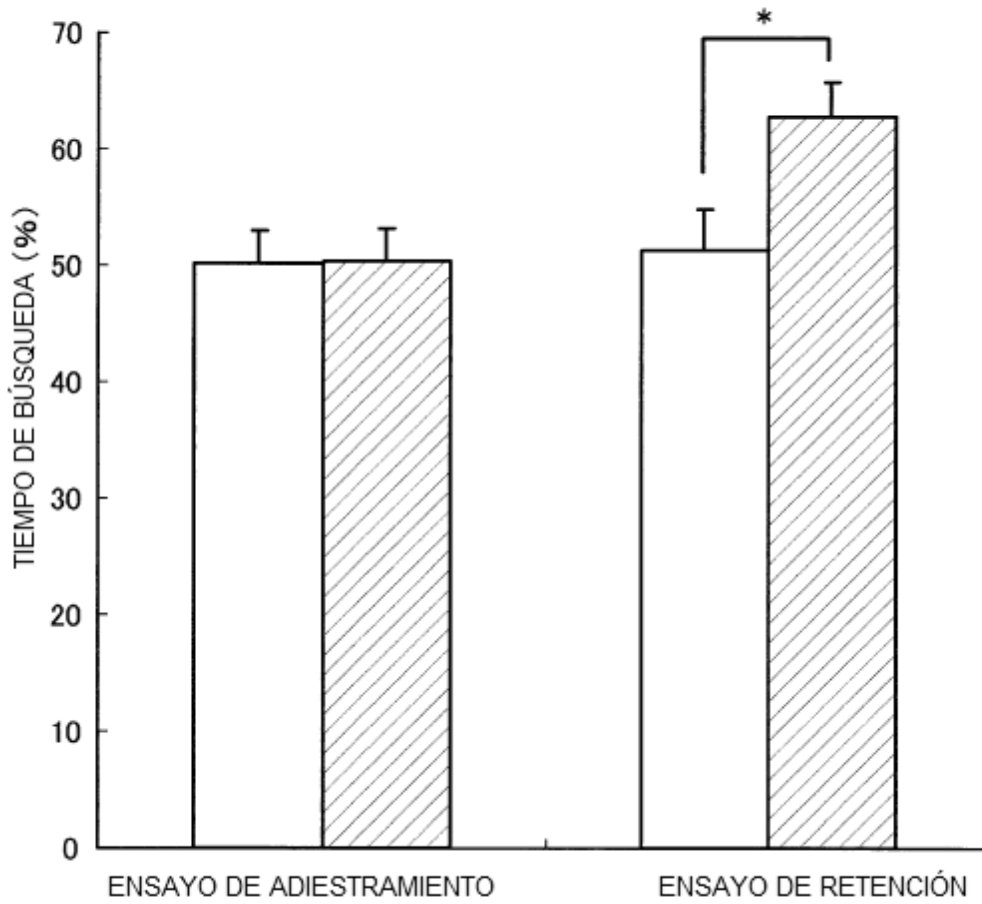


** P<0,01 ; frente al GRUPO DE REFERENCIA (PRUEBA DE LA t DE STUDENT)

P<0,05 ; frente al GRUPO DE REFERENCIA CON ESCOPOLAMINA (PRUEBA DE COMPARACIÓN MÚLTIPLE DE DUNNETT)

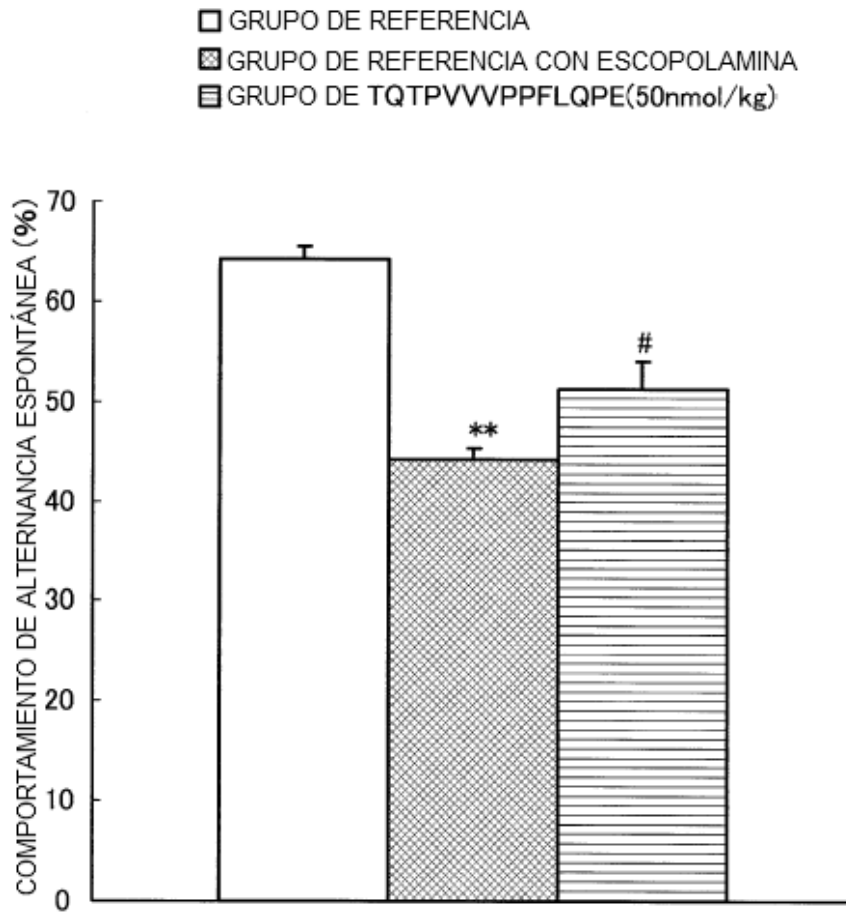
FIG.4

□ GRUPO DE REFERENCIA ▨ GRUPO DE NIPPLTQTPVVVPPFLQPE(500nmol/kg)



* $P < 0,05$; frente al GRUPO DE REFERENCIA (PRUEBA DE LA t DE STUDENT)

FIG.5

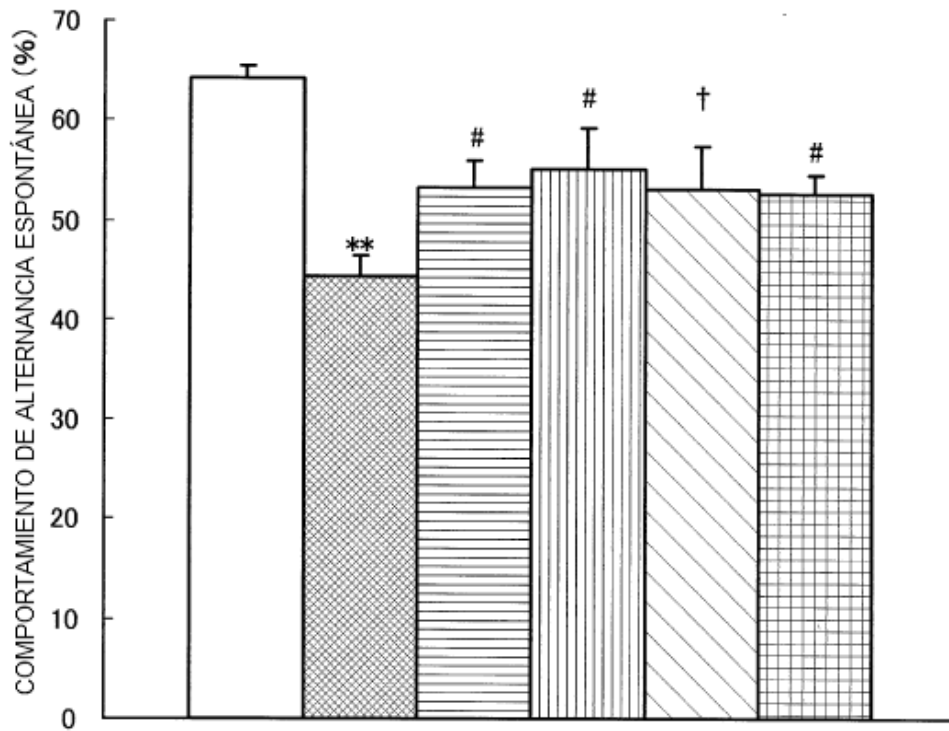


** P<0,01 ; frente al GRUPO DE REFERENCIA (PRUEBA DE LA t DE STUDENT)

P<0,05 ; frente al GRUPO DE REFERENCIA CON ESCOPOLAMINA (PRUEBA DE LA t DE STUDENT)

FIG.6

- GRUPO DE REFERENCIA
- ▨ GRUPO DE PLTQTPVVVPPFLQPE(500nmol/kg)
- ▩ GRUPO DE PVVPPFLQPE(500nmol/kg)
- ▧ GRUPO DE REFERENCIA CON ESCOPOLAMINA
- ▦ GRUPO DE LTQTPVVVPPFLQPE(500nmol/kg)
- ▥ GRUPO DE VVVPPFLQPE(500nmol/kg)



** P<0,01 ; frente al GRUPO DE REFERENCIA (PRUEBA DE LA t DE STUDENT)

P<0,05, † P<0,1 ; frente al GRUPO DE REFERENCIA CON ESCOPOLAMINA (PRUEBA DE LA t DE STUDENT)