



(21)申請案號：104133902

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 10 月 15 日

(51)Int. Cl.：

C07D209/16 (2006.01)

A61K31/405 (2006.01)

A61P25/16 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2014/10/15 美國

62/063,983

2015/02/27 美國

62/121,711

(71)申請人：辛格納生物科學公司(美國) SIGNUM BIOSCIENCES, INC. (US)

美國

(72)發明人：史塔克 傑佛瑞 STOCK, JEFFRY (US)；史塔克 麥克斯威爾 STOCK, MAXWELL

(US)；沃朗克夫 麥可 VORONKOV, MICHAEL (US)；佛納戴茲 荷西

FERNANDEZ, JOSE (US)；胡柏 克里斯汀 HUBER, KRISTEN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：58 項 圖式數：4 共 34 頁

(54)名稱

色醯胺組合物及使用方法

TRYPTAMIDE COMPOSITIONS AND METHODS OF USE

(57)摘要

本發明係關於一種 EHT 提取物，其包含重量比率為至少約 7：1 後期溶析色醯胺：早期溶析色醯胺之後期溶析色醯胺及早期溶析色醯胺之混合物，其中該 EHT 提取物包含基於該 EHT 提取物中該等色醯胺總重量之至少 30% 之二十烷醯基-5-羥基色醯胺。

EHT extract including a mixture of late eluting tryptamides and early eluting tryptamides in a weight ratio of at least about 7:1 late eluting tryptamides:early eluting tryptamides, wherein the EHT extract includes at least 30% eicosanoyl-5-hydroxytryptamide, based on the total weight of the tryptamides in the EHT extract.

指定代表圖：

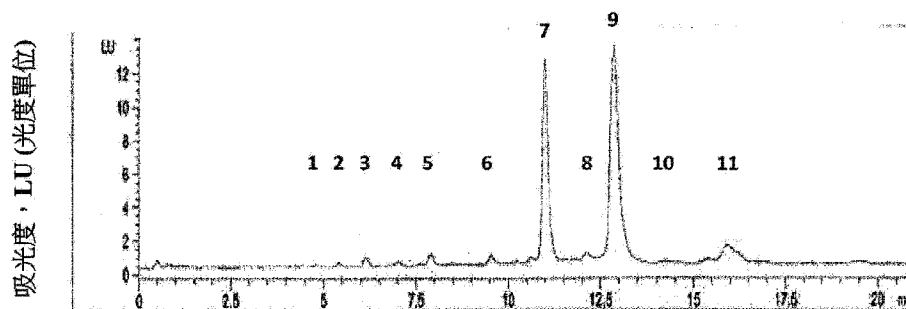
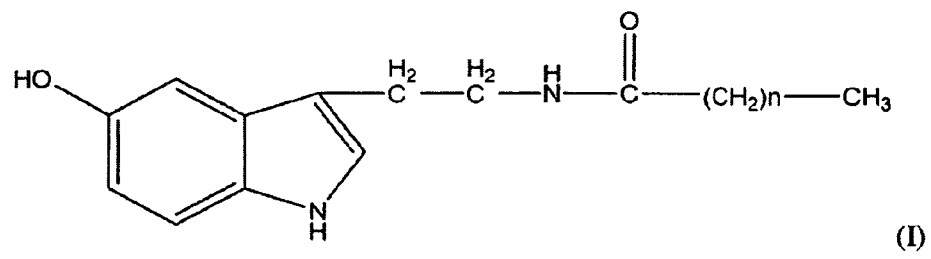


圖 1

特徵化學式：



發明摘要

※ 申請案號：| 0 4 1 3 3 9 0 2

※ 申請日： 104. 10. 15

※IPC 分類：

C07D209/16(2006.01)
A61K31/405(2006.01)
A61P25/16(2006.01)
A61P25/28(2006.01)

【發明名稱】

色醯胺組合物及使用方法

TRYPTAMIDE COMPOSITIONS AND METHODS OF USE

【中文】

● 本發明係關於一種EHT提取物，其包含重量比率為至少約7:1後期溶析色醯胺:早期溶析色醯胺之後期溶析色醯胺及早期溶析色醯胺之混合物，其中該EHT提取物包含基於該EHT提取物中該等色醯胺總重量之至少30%之二十烷醯基-5-羥基色醯胺。

【英文】

EHT extract including a mixture of late eluting tryptamides and early eluting tryptamides in a weight ratio of at least about 7:1 late eluting tryptamides:early eluting tryptamides, wherein the EHT extract includes at least 30% eicosanoyl-5-hydroxytryptamide, based on the total weight of the tryptamides in the EHT extract.

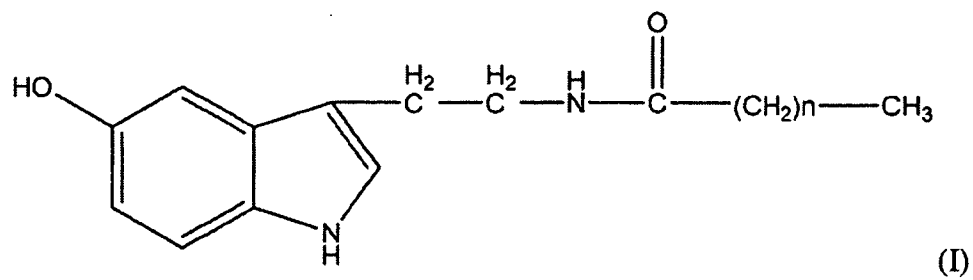
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(1)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

色醯胺組合物及使用方法

TRYPTAMIDE COMPOSITIONS AND METHODS OF USE

相關申請案的交叉參考

本申請案主張於2014年10月15日申請之美國臨時申請案第62/063,983號及於2015年2月27號申請之美國臨時申請案第62/121,711號之權益，二者皆以整體引用之方式併入本文中。

【技術領域】

本發明尤其係關於包含早期溶析及後期溶析色醯胺之混合物之提取物。

【先前技術】

色醯胺調節蛋白磷酸酶2A (PP2A)以增強大腦健康及其各種認知功能。目前，色醯胺、更特定而言二十烷醯基5-羥基色醯胺、二十二烷醯基5-羥基色醯胺及二十四烷醯基5-羥基色醯胺可用於以未分離形式併入人類飲食中，此乃因痕量可發現於咖啡及可可產品中。

更特定而言，羅布斯塔(Robusta)咖啡豆可含有565-1120 mg/kg且阿拉比卡(Arabica)咖啡豆可含有500-2370 mg/kg之總色醯胺(Maier, 1981)。然而，人類消耗之咖啡可呈水性提取物之形式實現，每份僅提供0.6-0.8 mg之總色醯胺。總色醯胺可包含13.26%早期溶析色醯胺及86.74%後期溶析色醯胺，其中相應地具有至少40%、41%及3%二十烷醯基色醯胺、二十二烷醯基色醯胺及二十四烷醯基色醯胺。

普通咖啡飲料中之二十烷醯基5-羥基色醯胺之含量係顯示於下表1中。消耗一份商業咖啡飲料可遞送介於0.6 mg至0.72 mg之間之二十

烷醯基5-羥基色醯胺。

表1

二十烷醯基5-羥基

咖啡飲料	色醯胺 (mg/mL)	每份之二十烷醯基 5-羥基色醯胺(mg)	份大小(mL)
Espresso	0.024	0.72	30
正規咖啡	0.004	0.8	200
即溶咖啡	0.003	0.6	200

另外，在投與受試者時，在咖啡中發現之某些二萜(例如咖啡油醇及咖啡白脂)與促進膽固醇含量升高相關，在男性中顯示至少8%增加且在女性中顯示10%增加。事實上，咖啡含有高達0.6-1%之二萜，其在沖煮咖啡中轉換為每份3-7 mg二萜。文獻論文提出每天消耗之每10 mg二萜可使血清膽固醇升高5 mg/dL。因此，一天3-5份咖啡(其顯示係長期神經保護所需之最小值)可具有一些心血管易患性，尤其對具有使得易發生高膽固醇及/或其他心血管病(malady)之潛在狀況(例如存在心血管疾病、吸煙、久坐生活方式及遺傳因素)之受試者而言。

另外，咖啡含有每份50-436 mg之量之顯著量咖啡因且去咖啡因咖啡為每份約2-25 mg(<http://www.cspinet.org/new/cafchart.htm>)。眾所周知咖啡因使已患有高血壓者之血壓升高，引起失眠、痛風發作、消化不良、頭痛、尿失禁且降低女性之生育力。咖啡因過量可導致不利症狀(包含死亡)，尤其在彼等具有潛在醫學病況者中(<http://www.caffeineinformer.com/harmful-effects-of-caffeine>)。

類似地，可可液塊(cocoa liquor)產品含有40.1 mg/kg之總色醯胺或每份約1.6 mg。不幸地，大部分色醯胺係由二十二烷醯基及二十四烷醯基衍生物組成，而可可產品不含生物學上顯著量之二十烷醯基5-羥基色醯胺，二十烷醯基5-羥基色醯胺已在神經變性、帕金森氏

(Parkinson)及阿茲海默氏(Alzheimer)疾病之各種模型中證明效能。

需要包含色醯胺之所有益處、而無負面結果(例如，升高之膽固醇含量及血壓)之組合物。

亦需要可保護免於興奮性毒化細胞死亡之額外治療劑。僅在美國每年有超過170萬個體遭受創傷性腦損傷(TBI) (Faul 2010)。TBI之風險群組包含但不限於士兵、運動員、車禍受害者及家庭暴力受害者。(Hoge 2008 ; DeKosky 2010 ; McKee 2009 ; Valera 2003)。其已與例如以下疾病相關聯：慢性創傷性腦病變、阿茲海默氏疾病、帕金森氏疾病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、運動神經元疾病及癡呆(Mortimer 1991 ; Flemming 2000 ; Goldman 2006 ; Ben-Shlomo 1997 ; Chen 2007 ; Schmidt 2010)。損傷後觀測顯示麩胺酸鹽含量增加2.8倍(Faden 1989 , Globus , 1995)。過度麩胺酸鹽暴露之下游效應係AMPA (α -胺基-3-羥基-5-甲基-4-異噁唑丙酸)受體、NMDA (N-甲基-D-天冬胺酸鹽)受體及麩胺酸鹽受體之過活化，此導致 Ca^{2+} 之流入、氧化壓力及細胞損害，最終導致興奮性毒化細胞死亡。此類型之二次損傷已成疾病幹預之目標。舉例而言，美金剛(memantine) (一種無毒、無致幻覺之NMDA受體拮抗劑)具有神經保護性且已用作阿茲海默氏及帕金森氏疾病之治療(Kornhuber 1994 ; Emre 2010 ; Merello 1999 ; Reisberg 2003)。然而，額外療法將係有幫助的。

本發明努力解決此等未滿足之需要。

【發明內容】

本發明之一態樣提供EHT提取物，其中該EHT提取物包含重量比率為至少約7:1後期溶析色醯胺:早期溶析色醯胺之後期溶析色醯胺及早期溶析色醯胺之混合物，其中該EHT提取物包含基於該EHT提取物中色醯胺總重量之至少30%之二十烷醯基-5-羥基色醯胺。在某些實施例中，EHT提取物中咖啡因之量基於提取物總重量不超過約15%，及/s

或提取物中二萜之量少於約1 mg/kg。

亦提供包含EHT提取物之組合物(亦稱為EHT提取物組合物)。
EHT提取物組合物可進一步包含維生素、微量元素、食品或保健補充劑、草藥提取物及藥物中之一或多者。在某些實施例中，EHT提取物組合物包含維生素、微量元素及食品或保健補充劑。在其他實施例中，EHT提取物組合物包含維生素、微量元素、食品或保健補充劑及草藥提取物。

在一實施例中，本發明提供包括1.4-1.8 mg維生素B₆ (吡哆醇HCl)、380-420 mcg葉酸鹽(葉酸)、8-12 mcg維生素B₁₂ (氰鈷胺素)、14-18 mg鎂及70-80 mg EHT提取物之調配物(例如，固體單位劑型，例如錠劑)。在另一實施例中，調配物包括1.6 mg維生素B₆ (吡哆醇HCl)、400 mcg葉酸鹽(葉酸)、10 mcg維生素B₁₂ (氰鈷胺素)、16mg鎂及75 mg EHT提取物。在替代實施例中，調配物基本上由維生素B₆(吡哆醇HCl)、葉酸鹽(葉酸)、維生素B₁₂(氰鈷胺素)、鎂及EHT提取物組成或由其組成。

在另一實施例中，本發明提供包括1800-2200 IU維生素D (膽鈣化醇)、1.4-1.8 mg維生素B₆ (吡哆醇HCl)、8-12 mcg維生素B₁₂ (甲基鈷胺素)、14-18 mg鎂、68-72 mcg硒(硒代甲硫胺酸)、48-52 mg α 類脂酸、48-52 mcg石杉鹼A及30-40 mg EHT提取物之調配物(例如，固體單位劑型，例如錠劑)。在另一實施例中，調配物包括2000 IU維生素D (膽鈣化醇)、1.6 mg維生素B₆ (吡哆醇HCl)、10 mcg維生素B₁₂ (甲基鈷胺素)、16 mg鎂、70 mcg硒(硒代甲硫胺酸)、50 mg α 類脂酸、50 mcg石杉鹼A及35 mg EHT提取物。在替代實施例中，調配物基本上由維生素D (膽鈣化醇)、維生素B₆ (吡哆醇HCl)、維生素B₁₂ (甲基鈷胺素)、鎂、硒(作為硒代甲硫胺酸)、 α 類脂酸、石杉鹼A及EHT提取物組成或由其組成。

在另一實施例中，本發明提供包括1800-2200 IU維生素D (膽鈣化醇)、1.4-1.8 mg維生素B₆ (吡哆醇HCl)、380-420 mcg葉酸鹽(葉酸)、8-12 mcg維生素B₁₂ (氰鈷胺素)、14-18 mg鎂、68-72 mcg硒(硒代甲硫胺酸)、48-52 mg α類脂酸、48-52 mcg石杉鹼A及30-40 mg EHT提取物之調配物(例如固體單位劑型，例如錠劑)。在另一實施例中，調配物包括2000 IU維生素D (膽鈣化醇)、1.6 mg維生素B₆ (吡哆醇HCl)、400 mcg葉酸鹽(葉酸)、10 mcg維生素B₁₂ (氰鈷胺素)、16 mg鎂、70 mcg硒(硒代甲硫胺酸)、50 mg α類脂酸、50 mcg石杉鹼A及35 mg EHT提取物。在替代實施例中，調配物基本上由維生素D (膽鈣化醇)、維生素B₆ (吡哆醇HCl)、葉酸鹽(葉酸)、維生素B₁₂ (甲基鈷胺素)、鎂、硒(硒代甲硫胺酸)、α類脂酸、石杉鹼A及EHT提取物組成或由其組成。

在另一實施例中，本發明提供包括800-1000 IU維生素D (膽鈣化醇)、1.4-1.8 mg維生素B₆ (吡哆醇HCl)、8-12 mcg維生素B₁₂ (甲基鈷胺素)、14-18 mg鎂、68-72 mcg硒(硒代甲硫胺酸)、98-102 mg銀杏提取物粉末、48-52 mg α類脂酸及30-40 mg EHT提取物之調配物(例如，固體單位劑型，例如錠劑)。在另一實施例中，調配物包括1000 IU維生素D (膽鈣化醇)、1.6 mg維生素B₆ (吡哆醇HCl)、10 mcg維生素B₁₂ (甲基鈷胺素)、16 mg鎂、70 mcg硒(硒代甲硫胺酸)、100 mg銀杏提取物粉末、50 mg α類脂酸及35 mg EHT提取物。在替代實施例中，調配物基本上由維生素D (膽鈣化醇)、維生素B₆ (作為吡哆醇HCl)、維生素B₁₂ (甲基鈷胺素)、鎂、硒(硒代甲硫胺酸)、銀杏提取物粉末、α類脂酸及EHT提取物組成或由其組成。

在另一實施例中，本發明提供包括800-1000 IU維生素D (膽鈣化醇)、1.4-1.8 mg維生素B₆ (吡哆醇HCl)、8-12 mcg維生素B₁₂ (甲基鈷胺素)、14-18 mg鎂、68-72 mcg硒(硒代甲硫胺酸)、48-52 mg α類脂酸

及30-40 mg EHT提取物之調配物(例如，固體單位劑型，例如錠劑)。在另一實施例中，調配物包括1000 IU維生素D (膽鈣化醇)、1.6 mg維生素B₆ (作為吡哆醇HCl)、10 mcg維生素B₁₂ (作為甲基鈷胺素)、16 mg鎂、70 mcg硒(硒代甲硫胺酸)、50 mg α 類脂酸及35 mg EHT提取物。在替代實施例中，調配物基本上由維生素D (膽鈣化醇)、維生素B₆ (吡哆醇HCl)、維生素B₁₂ (甲基鈷胺素)、鎂、硒(硒代甲硫胺酸)、 α 類脂酸及EHT提取物組成或由其組成。

在另一實施例中，本發明提供包括1800-2200 IU維生素D (膽鈣化醇)、34-39 mg維生素C、1.4-1.8 mg維生素B₆ (吡哆醇HCl)、8-12 mcg維生素B₁₂ (氰鈷胺素)、14-18 mg鎂、82-86 mcg硒(硒酵母)、135-139 mg銀杏提取物粉末及30-40 mg EHT提取物之調配物(例如，固體單位劑型，例如錠劑)。在另一實施例中，調配物包括2000 IU維生素D (膽鈣化醇)、36.36 mg維生素C、1.6 mg維生素B₆ (作為吡哆醇HCl)、10 mcg維生素B₁₂ (氰鈷胺素)、16 mg鎂、84 mcg硒(硒酵母)、137.50 mg銀杏提取物粉末及35 mg EHT提取物。在替代實施例中，調配物基本上由維生素D (膽鈣化醇)、維生素C、維生素B₆ (吡哆醇HCl)、維生素B₁₂ (氰鈷胺素)、鎂、硒(硒酵母)、銀杏提取物粉末及EHT提取物組成或由其組成。

本發明之另一態樣提供治療需要其之受試者之創傷性腦損傷或腦病變之方法，其包含將有效量之本文所述組合物投與受試者。

【圖式簡單說明】

圖1描繪本發明組合物之HPLC分析。量化相應色醯胺之含量並列示於表2中。

圖2描繪短期TBI引起pTau含量增加且較長期TBI引起PP2A脫甲基。

圖3展示GFAP作為針對TBI及CTE之生物標誌物且將EHT作為飲

食投與動物出乎意料地降低TBI後小鼠大腦中之GFAP。

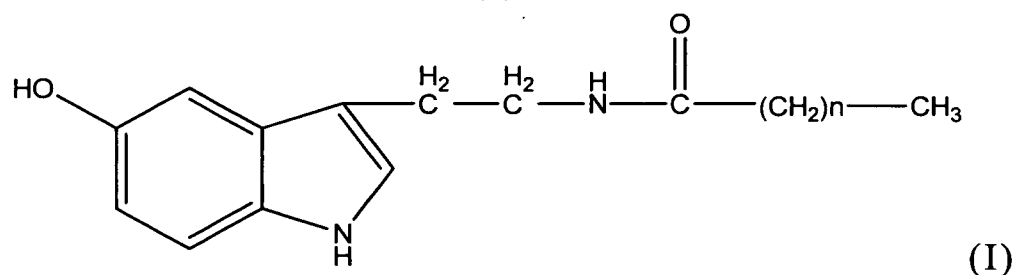
圖4展示用EHT提取物以劑量依賴方式治療之後所觀測到之由麩胺酸鹽誘導之神經性細胞毒性降低。

【實施方式】

在此部分(或此申請案之任何其他部分)中使用標題及副標題僅用於方便參考且並不意欲限制。

定義

如本文所用，色醯胺係指式(I)內所涵蓋之化合物：



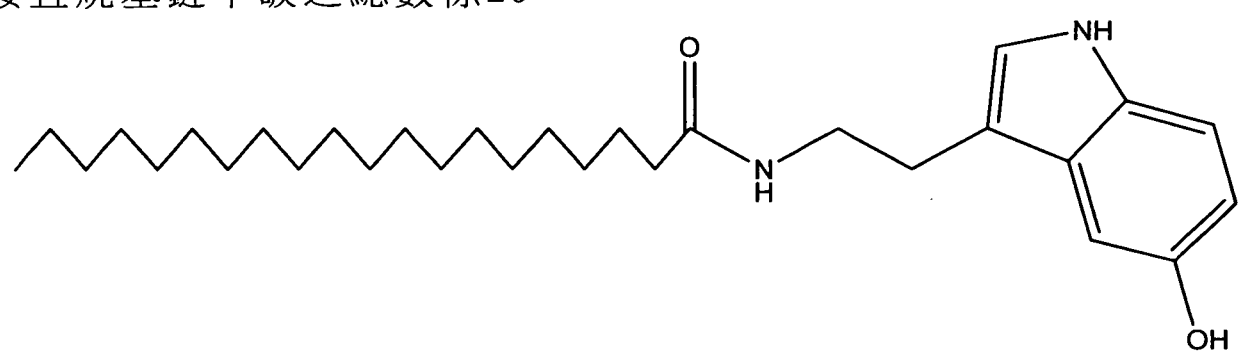
其中n係14-22，且(CH₂)_n群中之CH₂基團中之一或多者可視情況由CH替代以提供一或多個雙鍵。

如本文所用之早期溶析色醯胺係指在反相柱上在二十烷醯基5-羥基色醯胺之前溶析出之色醯胺(如上文所定義)。烷基鏈上具有少於20個總碳(即，式(I)中之n係小於18)之色醯胺係早期溶析色醯胺。通常，早期溶析色醯胺具有<40°C熔點且具有類似黃油之稠度。

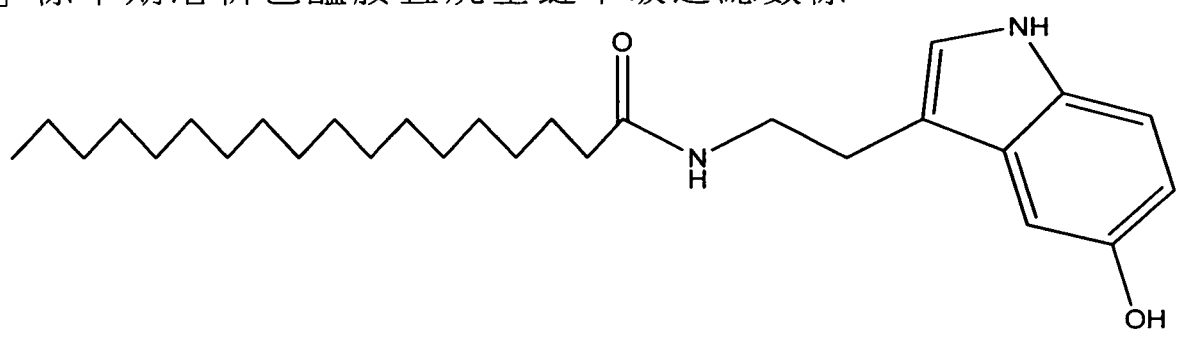
如本文所用之後期溶析色醯胺係指在反相柱上在二十烷醯基5-羥基色醯胺之後溶析出之色醯胺(如上文所定義)且包含二十烷醯基5-羥基色醯胺自身。烷基鏈上具有20或更多個總碳(即，式(I)中之n係18或更多)之色醯胺係後期溶析色醯胺。二十烷醯基5-羥基色醯胺、二十二烷醯基5-羥基色醯胺及二十四烷醯基5-羥基色醯胺(所有皆係後期溶析色醯胺之實例)均係在反相柱上在早期溶析色醯胺之後溶析出。通常，後期溶析色醯胺具有>40°C熔點且係固體。

舉例而言，下文所顯示之二十烷醯基5-羥基色醯胺係後期溶析色

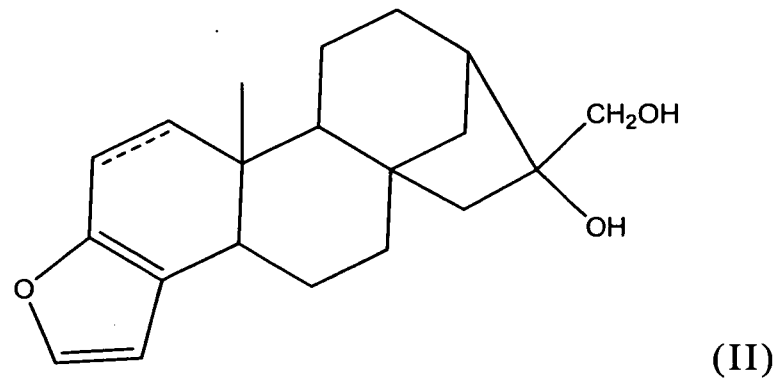
醯胺且烷基鏈中碳之總數係20：



下文所顯示之N-(2-(5-羥基-1H-吲哚-3-基)乙基)硬脂醯胺或「18-5HT」係早期溶析色醯胺且烷基鏈中碳之總數係18：



如本文所用，「二萜」係指式(II)內所涵蓋之化合物：



其中虛線可存在或不存在。

如本文所用，術語「EHT提取物」係指包括早期溶析及後期溶析色醯胺之混合物之咖啡提取物。在某些實施例中，EHT提取物係指早期溶析與後期溶析咖啡色醯胺以至少約1:7、1:8、1:9、1:10、1:25、1:50、1:75及高達1:100之比率的混合物，其中基於組合物中所有色醯胺之重量具有至少30%、或35%、40%、45%或50%之二十烷醯基-5-羥基色醯胺。另外，出於簡潔之目的，如本文所用之EHT提取物亦可理解為係指替代實施例，其中EHT提取物係指包含二十烷醯基-5-羥基

色醯胺之任何組份(例如源自咖啡豆或含有二十烷醯基-5-羥基色醯胺之咖啡之提取物)或二十烷醯基-5-羥基色醯胺自身，無論該等係自有機原材料分離還是以合成方式製備。

當外力創傷性地損傷大腦時發生創傷性腦損傷(TBI)(亦稱為顱內損傷)。TBI可基於嚴重性、機制(閉鎖性或穿透性頭部損傷)或其他特徵(例如發生在特定位置中或遍及一廣泛區域)來分類。頭部損傷通常係指TBI，但由於其可涉及對除大腦外之結構(例如頭皮及頭骨)之損害而係較寬分類。TBI可與在戰鬥、馬術、軍事訓練、跌落、運動(接觸性及單人)、衝擊波暴露(單次或多次小型)、自行車及機動車輛事故中遭受之頭部損傷相關。

慢性創傷性腦病變(CTE)係在具有多次震盪及其他形式頭部損傷病史之個體中之漸進退行性疾病之腦病變之形式，其目前僅可在死後明確地診斷出。

如本揭示內容所用，術語「有效量」可與「治療有效量」互換且意指有效治療本文所揭示特定疾病、病況或病症之化合物或組合物之量或劑量，且因此「治療」包含產生期望之預防、抑制、緩解或改善效應。在本發明之治療方法中，將「有效量」之至少一種化合物投與受試者(例如，哺乳動物)。如熟習此項技術者所瞭解，「有效量」將端視化合物或組合物、疾病(及其嚴重性)、期望之治療、受試者之年齡及重量等而變。

在某些實施例中，EHT提取物可具有基於提取物總重量不超過約15%、或10%、或5%之降低量之咖啡因。在某些實施例中，EHT提取物中咖啡因之量每份或單位劑型不超過2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg或10 mg。

在又一實施例中，EHT提取物(例如上文所述EHT提取物中之任一者)具有降低量之二萜。舉例而言，在一實施例中，EHT提取物具

有每kg EHT提取物不多於約2 mg二萜。在一實施例中，EHT提取物具有每kg EHT提取物不多於約1 mg咖啡油醇，或每份或單位劑型EHT提取物少於約0.12 mg咖啡油醇。

在又一實施例中，EHT提取物係作為組合物之一部分以固體劑型投與。舉例而言，該固體劑型可係錠劑、膠囊、囊劑、粉末或呈固體食品之形式。在某些實施例中，所投與EHT提取物(例如呈固體劑型)之量可介於每日份或單位劑型1 mg與2克之間(例如，1 mg、5 mg、10 mg、25 mg、50 mg、75 mg、100 mg、250 mg、500 mg、1 g、1.5 g或2 g)。

在再又一實施例中，EHT提取物係以液體劑型作為飲料、糖漿、懸浮液、乳液、酏劑、酞劑、茶、發泡性調配物及諸如此類來投與。舉例而言，EHT提取物可以液體劑型來投與，且在某些實施例中組合物中EHT提取物之量可以提供每日份或單位劑型不少於1 mg及不多於約2克。

無論EHT提取物係作為固體還是液體劑型投與，其均可與以下一起投與：維生素(例如，維生素A、維生素B₁、維生素B₂、維生素B₃、維生素B₅、維生素B₆、維生素B₇、維生素B₉ (葉酸或葉酸鹽)、維生素B₁₂、維生素C、維生素D、維生素E、維生素K)、微量元素(例如，碘、鐵、鎂、鉻、鈣、硒、鋅、錳、鉀)、食品及保健補充劑(例如，N-乙醯基L-半胱胺酸、乙醯基L-肉毒鹼、S-腺苷基甲硫胺酸、長春西汀(vinpocetine)、石杉鹼A、L-茶胺酸、磷脂醯絲胺酸、過長沙(bacopa)、紫檀芪(pterostilbene)、L-酪胺酸、L-麩醯胺酸、巴戟天(bacopin)、L-焦麩胺酸、磷脂醯絲胺酸、二十二碳六烯酸、膽鹼、肌醇、N-乙醯基酪胺酸、 γ -胺基丁酸、活化素、L- α 甘油基磷酸膽鹼、胞磷膽鹼)、草藥部分(例如，葉、根、芽、花、莖或諸如此類)或草藥、果實或植物提取物(例如，綠茶提取物、山桑果實標準提取物、

葡萄皮提取物、瓜拉那(guarana)提取物、可樂果(kola nut)提取物、薄荷油、羅勒(tulsi)提取物(聖羅勒(holy basil))、綠茶提取物、銀杏果提取物、紅景天(rhodiola)提取物、白茶提取物、紅茶提取物、人參)、醫藥上可接受之賦形劑(例如，微晶纖維素、磷酸二鈣、硬脂酸、硬脂酸鎂、交聯羧甲纖維素鈉、二氧化矽、腸衣、天然香料、明膠、二氧化鈦、白米粉、鹽、乙酸、EDTA二鈉、米糠油、植物蠟、明膠、甘油、水、顏料(例如，果紅、洋紅、刺槐)、纖維素、水、磷酸二鈣、醫藥用油、澱粉、麥芽糊精、植物纖維素、向日葵卵磷脂、紅花油、甘油、向日葵卵磷脂、山梨醇、改質食物澱粉)及藥物(例如，吡拉西坦(piracetam)、ADHD醫藥、黃嘌呤、尼古丁(nicotine)、噻奈普汀(tianeptine)、膽能鹼劑、丙戊酸鹽、普拉西坦(pramiracetam)、奧拉西坦(oxiracetam)、考拉西坦(coluracetam)及茴拉西坦(aniracetam))。

在某些實施例中，EHT提取物係包含於組合物(即EHT提取物組合物)中，該組合物進一步包含選自維生素D、維生素B₆、維生素B₉、維生素B₁₂及維生素C之至少一種維生素。或者，EHT提取物組合物可包含選自維生素D、維生素B₆、維生素B₉、維生素B₁₂及維生素C之至少兩種或至少三種維生素。在一實施例中，EHT提取物組合物包含維生素D、維生素B₆及維生素B₁₂。在又一實施例中，EHT提取物組合物包含維生素D、維生素B₆、維生素B₁₂及維生素C。在再又一實施例中，提取物組合物包含維生素D、維生素B₆、維生素B₉及維生素B₁₂。

在一實施例中，維生素D係作為膽鈣化醇(維生素D₃)包含。類似地，維生素B₆可作為吡哆醇HCl包含，且維生素B₁₂可作為甲基鈷胺素包含。或者，除上述形式外或在其位置中，亦可包含其他形式之此等維生素。

在包含維生素B₆之EHT提取物組合物中，維生素B₆可以使得在單位劑型或每份中提供約250微克至約5 mg、或約750微克至約3 mg、或 5

約1 mg至約2 mg (例如，約1.6 mg)維生素B₆之量提供於組合物中。或者，可包含其他量之維生素B₆。

在包含維生素B₉之EHT提取物組合物中，維生素B₉可以使得在單位劑型或每份中提供約50微克至約1 mg、或約100微克至約750微克、或約200微克至約600微克(例如，約400微克)維生素B₉之量提供於組合物中。或者，可包含其他量之維生素B₉。

在包含維生素B₁₂之EHT提取物組合物中，維生素B₁₂可以使得在單位劑型或每份中提供約1微克至約100微克、或約2.5微克至約25微克、或約5微克至約15微克(例如，約10微克)維生素B₁₂之量提供於組合物中。或者，可包含其他量之維生素B₁₂。

在包含維生素D之EHT提取物組合物中，維生素D可以使得在單位劑型或每份中提供約250 IU至約6000 IU、或約500 IU至約5000 IU、或約750 IU至約2500 IU (例如，約1000 IU、約2000 IU)維生素D之量提供於組合物中。或者，可包含其他量之維生素D。

在某些實施例中，EHT提取物組合物包含選自鎂及硒之至少一種微量元素。舉例而言，EHT提取物組合物可包含鎂及硒二者。鎂可作為檸檬酸鎂包含，或可包含其他醫藥上可接受之鎂鹽。類似地，硒可作為硒代甲硫胺酸包含，但亦可包含硒之無機形式(亞硒酸鹽)。硒亦可作為硒酵母包含。

在包含鎂之EHT提取物組合物中，鎂可以使得在單位劑型或每份中提供約500微克至約100 mg、或約1 mg至約30 mg、或約8 mg至約24 mg (例如，約16 mg)鎂之量提供於組合物中。或者，可包含其他量之鎂。如熟習此項技術者將瞭解，當鎂作為醫藥上可接受之鎂鹽(例如，檸檬酸鎂)包含時，需根據化學計量(例如，100 mg檸檬酸鎂產生16 mg鎂)調整劑量。

在包含硒之EHT提取物組合物中，可以使得在單位劑型或每份中

提供約1微克至約500 mg、或約10微克至約400微克、或約40微克至約100微克(例如，約70微克或約84微克)硒之量提供於組合物中。或者，可包含其他量之硒。

在某些實施例中，EHT提取物組合物包含銀杏，例如銀杏提取物粉末。舉例而言，可包含約1 mg至約750 mg、或約10 mg至約400 mg、或約100 mg至約170 mg (例如，約137.50 mg)銀杏。或者，可包含其他量之銀杏。

在某些實施例中，EHT提取物組合物包含選自 α 類脂酸及石杉鹼A之至少一種保健補充劑。舉例而言，EHT提取物組合物可包含 α 類脂酸及石杉鹼A二者。

在包含 α 類脂酸之EHT提取物組合物中， α 類脂酸可以使得在單位劑型或每份中提供約1 mg至約1.3 mg、或約2.5 mg至約500 mg、或約25 mg至約75 mg (例如，約50 mg) α 類脂酸之量提供於組合物中。或者，可包含其他量之 α 類脂酸。

在包含石杉鹼A之EHT提取物組合物中，石杉鹼A可以使得在單位劑型或每份中提供約1 mg至約1 g、或約2.5 mg至約500 mg、或約25 mg至約75 mg (例如，約50 mg)石杉鹼A之量提供於組合物中。或者，可包含其他量之石杉鹼A。

在某些實施例中，EHT提取物可以每kg組合物1 mg至1克之量存在。在某些實施例中，組合物中所提供之EHT提取物係使得在單位劑型或每份中提供約1 mg至約150 mg、或約5 mg至約75 mg、或約10 mg至約60 mg (例如，35 mg) EHT提取物之量。

如所提及，EHT提取物可與(例如) B維生素(例如，維生素B₆、維生素B₉ (葉酸)、維生素B₁₂)一起投與。在一些實施例中，B維生素可共同地以每單位劑型或份中約1微克至10 mg或約50微克至約5 mg之量存在。EHT提取物可進一步包含鎂及硒中之一或多者或鎂及硒二者， 5

且視情況仍可進一步包含草藥、果實或植物提取物(例如銀杏、及千層塔提取物(*huperizia serrate*), 例如石杉鹼A)中之一或多者。

在一實施例中, 將包括有效量之EHT提取物之組合物投與患有創傷性腦損傷(TBI)之受試者以治療創傷性大腦損傷。在一實施例中, 將有效量之二十烷醯基5-羥基色醯胺投與患有創傷性腦損傷(TBI)之受試者以治療創傷性大腦損傷。EHT提取物或二十烷醯基5-羥基色醯胺可(例如)經口或非經腸(例如, IV)投與。

在另一實施例中, 將包括有效量之EHT提取物之組合物投與患有腦病變或處於發展腦病變風險之受試者以治療腦病變。在一實施例中, 將有效量之二十烷醯基5-羥基色醯胺投與患有腦病變之受試者以治療腦病變。腦病變可係(例如)慢性創傷性腦病變(CTE)。EHT提取物或二十烷醯基5-羥基色醯胺可(例如)經口或非經腸(例如, IV)投與。

在另一實施例中, 將EHT提取物投與因發炎、感染、血管不規則、自體免疫病症、代謝病症及遺傳因素而處於發展TBI風險或處於發展腦病變(例如, CTE)風險之受試者。

在又一實施例中, 將EHT提取物投與處於以下風險之受試者: 心血管疾病、代謝症候群、肺病症、內分泌病症、自體免疫病症、發炎、感染、肝病症、腎病症、腫瘤病症、肌肉骨骼病症、胃腸病症、泌尿道病症、性病症、機能病症、遺傳易患性、營養不足、環境及毒素暴露及藥物反應/暴露。

有效量之EHT提取物可由熟習此項技術者部分地基於EHT提取物中含有之二十烷醯基5-羥基色醯胺之量來確定。然而, 應注意由於EHT提取物可含有其他活性組份(例如二十二烷醯基5-羥基色醯胺及二十四烷醯基5-羥基色醯胺), 因此與當僅投與二十烷醯基5-羥基色醯胺時相比可需要較低量之二十烷醯基5-羥基色醯胺。

舉例而言，有效量之EHT提取物可係提供0.1 mg/天或更多二十烷醯基5-羥基色醯胺之EHT之量。在某些實施例中，投與EHT提取物以使得提供(例如) 0.1 mg/天、5 mg/天、10 mg/天、20 mg/天、25 mg/天、50 mg/天或100 mg/天之二十烷醯基5-羥基色醯胺。舉例而言，可根據本文所述之治療方法將3 mg/kg體重至120 mg/kg體重之EHT提取物經口或非經腸(例如，IV)投與受試者。

實例1. 製備EHT提取物

將市售咖啡蠟(7kg)裝填至配備有機械攪拌器及熱電偶之20 L夾套玻璃反應器中。添加熱水(10 L，75°C)且將溫度維持在70°C至75°C下達2小時。一旦觀測到形成兩層，藉助底部閥排放水層。將熱水洗滌再重複一次，且此時將異丙醇(16 L，99.9%)裝填至反應器中。然後將混合物加熱至75°C，同時劇烈攪拌2小時。將攪拌器停止且將混合物冷卻至4°C過夜，然後在玻璃過濾器上收集粗產物，將其乾燥且然後轉移至真空烘箱達36小時(或直至恒重為止)以獲得粗咖啡提取物(1.2 kg；10%色醯胺)。

藉助加載閥將粗咖啡提取物(5 kg，來自以上)添加至配備有攪拌器之20 L夾套玻璃反應器中，隨後添加異丙醇(10 L，99%)且將其加熱至75°C。在攪拌的同時將溫度再維持1 hr以確保咖啡提取物完全溶解。然後將異丙醇溶液經由底部閥分配至結晶器皿中並冷卻至室溫過夜。藉由在玻璃過濾器(5 L，Chemglass)上過濾分三批收集產物且在真空烘箱中將其乾燥至恒重(約36小時)。將最終產物(3.4 kg，68%產率)包裝(研磨係可選的)於塑料容器中之雙層聚乙烯袋中。

實例2. EHT提取物之HPLC分析

圖1描繪如實例1中所述製備之本發明EHT提取物之HPLC分析。HPLC分析係如由Karl Speer等人在Braz. J. Plant Physiol., 18(1):201-216 (2006)中通常闡述來實施且以引用之方式併入本文中，其中利用 5

在280 nm激發波長及330 nm發射波長下之螢光檢測。將相應色醯胺之含量量化並列示於表2中。色醯胺1-6係早期溶析色醯胺且7-11 (在EHT提取物中未發現可量化量之12及13)係後期溶析色醯胺。

表2

		咖啡(已公佈)			可可(已公佈)			EHT提取物		
		面積	%	%	面積	%	%	面積	%	%
早期色醯胺	1 18:2-5HT	1	0.23		-	-		1	0.25	
	2 16-5HT	1	0.23					2.99	0.76	
	3 20(OH)-5HT	17	3.95					5.24	1.34	
	4 20:1-5HT	14	3.26	13.26			0.00			3.97
	5 18-5HT	17	3.95					6.36	1.62	
	6 22(OH)-5HT	7	1.63					5.19	1.32	
後期色醯胺	7 20-5HT	173	40.23		-	-		125.72	32.03	
	8 21-5HT	3	0.70		0.3	0.15		5.6	1.43	
	9 22-5HT	179	41.63		61	30.61		212.41	54.12	
	10 23-5HT	2	0.47	86.74	5	2.51	96.99	1.88	0.48	94.71
	11 24-5HT	16	3.72		125	62.72		26.1	6.65	
	12 25-5HT	-	-		2	1.00		-	-	
	13 25-5HT	-	-		6	3.01		-	-	

咖啡、可可及如實例1中所述製備之本發明EHT提取物中之色醯胺之含量。在EHT提取物中未檢測到可量化量之色醯胺4、12及13。

實例3. EHT提取物中咖啡油醇及咖啡白脂含量之確定。

HPLC方法.

在室溫下在 Agilent 1200 儀器上使用具有 C18 Guard 柱之 Phenomenex Luna C18 3u 50mm x 4.6 mm來實施高效液相層析分析。流動相係溶劑A：具有0.05% TFA之HPLC級水(在下文中「溶劑A」)及溶劑B：具有0.05% TFA及1 mL/分鐘流速之HPLC級乙腈(在下文中



「溶劑B」)。梯度係設定如下：以0%溶劑B開始，然後在16 min時99%溶劑B，隨後99%溶劑B保持10 min。藉由針對咖啡油醇使用214 nm且針對咖啡白脂使用254 nm之螢光來量化峰，將峰面積與預先前測定之相應標準曲線進行比較。咖啡油醇之保留時間係11.77 min且咖啡白脂之保留時間係11.67 min。

使用合成咖啡油醇(Aldrich)及咖啡白脂(Aldrich)運行標準曲線。咖啡油醇之檢測下限經確定為0.5 µg/mL。咖啡油醇之量化下限經確定為1 µg/mL。咖啡白脂之檢測下限經確定為1 µg/mL。咖啡白脂之量化下限(LLOQ)經確定為2 µg/mL。

樣品製備及計算：

將EHT提取物樣品(1.1 mg，如實例1中所述製備)溶解於DMSO (1 mL)中，升溫至40°C且渦旋5 min。將10 µL此溶液注射於HPLC中。在三次連續運行中在11.67 min處未觀測到峰且在11.77 min處觀測到一個小峰(6.2iu)。為證實11.77 min峰為咖啡油醇，將其分析標準物摻加於EHT樣品中並再次運行。再次，在11.77 min處觀測到單峰且將其識別為咖啡油醇。使用衍生自咖啡油醇標準曲線之方程式，經確定1 mg EHT提取物中含有約1.58 µg咖啡油醇。EHT提取物中之咖啡白脂之量低於LLOD。

實例4. EHT提取物錠劑

將來自實例1之EHT提取物與吡哆醇HCl、葉酸、氰鈷胺素及檸檬酸鎂組合並放置於摻合器中並摻合直至混合均勻為止。未觀測到粒化作用。然後將經摻合調配物放置於標準壓錠機中並壓縮成錠劑。主體調配物中維生素B₆、葉酸、氰鈷胺素及檸檬酸鎂之量經選擇以產生如下表3中所述作為由受試者經口投與之單位劑型之錠劑。

表3

補充品標示		
份大小：1錠劑(例如，一個錠劑/天)		
	量/份	%每日值
維生素B ₆ (作為吡哆醇HCl)	1.6 mg	80%
葉酸鹽(作為葉酸)	400 mcg	100%
維生素B ₁₂ (作為氰鈷胺素)	10 mcg	4%
鎂(來自100 mg檸檬酸鎂)	16 mg	4%
EHT提取物	75 mg	*
*未確立每日值。		

將下述包衣溶液利用熱空氣引入以形成包衣混合物以將其施加至錠劑包衣機中之新鮮經壓製錠劑。在受控制條件下乾燥經包衣錠劑以製備最終單位劑型。

僅香草包衣： 磷酸二鈣、微晶纖維素、交聯羧甲纖維素鈉、硬脂酸、包衣(羥丙甲纖維素、滑石、二氧化鈦、聚乙二醇、糖精鈉、天然香料、蔗糖素)、硬脂酸鎂及二氧化矽。

僅紅色包衣： 磷酸二鈣、微晶纖維素、交聯羧甲纖維素鈉、硬脂酸、包衣(聚乙烯醇、聚乙二醇、FD&CF#40、滑石及二氧化鈦)、硬脂酸鎂及二氧化矽。

香草及紅色包衣： 磷酸二鈣、微晶纖維素、交聯羧甲纖維素鈉、硬脂酸、包衣(聚乙烯醇、聚乙二醇、FD&C red#40lake、滑石、二氧化鈦、香草精)、硬脂酸鎂及二氧化矽。

藉由相同方法，亦製備下表4-8中列示之錠劑調配物。在此等表格之每一者中，一份係一個錠劑，經指示每天投與一次。

表4

	量/份	%每日值
維生素D (作為膽鈣化醇)	2000 IU	500%
維生素B ₆ (作為吡哆醇HCl)	1.6 mg	80%
維生素B ₁₂ (作為甲基鈷胺素)	10 mcg	167%
鎂(來自100 mg檸檬酸鎂)	16 mg	4%
硒(作為硒代甲硫胺酸)	70 mcg	100%
α類脂酸	50 mg	*
石杉鹼A (來自千層塔全植物提取物)	50 mcg	*
EHT提取物	35 mg	*
*未確立每日值。		

表5

	量/份	%每日值
維生素D (作為膽鈣化醇)	2000 IU	500%
維生素B ₆ (作為吡哆醇HCl)	1.6 mg	80%
葉酸鹽(作為葉酸)	400 mcg	100%
維生素B ₁₂ (作為氰鈷胺素)	10 mcg	167%
鎂(來自100 mg檸檬酸鎂)	16 mg	4%
硒(作為硒代甲硫胺酸)	70 mcg	100%
α類脂酸	50 mg	*
石杉鹼A (來自千層塔全部植物提取物)	50 mcg	*
EHT提取物	35 mg	*
*未確立每日值。		

表6

	量/份	%每日值
維生素D (作為膽鈣化醇)	1,000 IU	500%
維生素B ₆ (作為吡哆醇HCl)	1.6 mg	80%
維生素B ₁₂ (作為甲基鈷胺素)	10 mcg	167%
鎂(來自100 mg檸檬酸鎂)	16 mg	4%
硒(作為硒代甲硫胺酸)	70 mcg	100%
銀杏提取物粉末	100 mg	*
α類脂酸	50 mg	*
EHT提取物	35 mg	*
*未確立每日值。		

表7

	量/份	%每日值
維生素D (作為膽鈣化醇)	1,000 IU	500%
維生素B ₆ (作為吡哆醇HCl)	1.6 mg	80%
維生素B ₁₂ (作為甲基鈷胺素)	10 mcg	167%
鎂(來自100 mg檸檬酸鎂)	16 mg	4%
硒(作為硒代甲硫胺酸)	70 mcg	100%
α類脂酸	50 mg	*
EHT提取物	35 mg	*
*未確立每日值。		

表8

	量/份	%每日值
維生素D (作為膽鈣化醇)	2000 IU	500%
維生素C	36.36 mg	4.85%
維生素B ₆ (作為吡哆醇HCl)	1.6 mg	80%
維生素B ₁₂ (作為氰鈷胺素)	10 mcg	167%
鎂(來自100 mg檸檬酸鎂)	16 mg	4%
硒(作為硒酵母)	84 mcg	100%
銀杏提取物粉末	137.50 mg	*
EHT提取物	35 mg	*
*未確立每日值。		

實例5. EHT提取物水性調配物

在70°C下在劇烈攪拌下將2克如實例1中所述製備之EHT提取物與3克12-羥基十八烷酸2-羥乙基酯(Solutol HS15)及2克聚氧化乙烯(20)去水山梨醇單油酸酯(Tween-80)一起溶化以產生極黏深棕色糖漿。將該糖漿進一步與少量熱水混合並攪拌直至均勻為止。冷卻後，將此糖漿進一步用水稀釋至所需濃度。出乎意料地，由此產生之水性EHT提取物可改良其經口生物利用度。

下表9提供此水性EHT提取物之藥物動力學描述。如所注意，其顯示與基於用DMSO提取且不用12-羥基十八烷酸2-羥乙基酯及聚氧化乙烯(20)去水山梨醇單油酸處理製備之非水性EHT調配物相比，如此實例中所述之水性調配物出乎意料地提供經口生物利用度之改良。

表9.

測試物品	投與方法	劑量 (mg/kg)	受試者	T1/2 (min)	Tmax (min)	Cmax (ng/mL)	AUCINF (min*ng/mL)	F(%)
EHT (DMSO)	IV	1	小鼠	106	-	-	66371	-
EHT (DMSO)	PO	5	小鼠	75	60	67	5074	2
水性EHT	IV	5	大鼠	451	-	-	30322	-
水性EHT	PO	5	大鼠	762	30	104	4664	15%
Espresso	PO	0.12	人類	188	248	2	3751	-

實例6.使用EHT提取物以治療TBI及CTE

圖2.展示短期TBI引起pTau含量增加且較長期TBI引起PP2A脫甲基。Papa教示膠質原纖維酸性蛋白質(GFAP)在創傷性腦損傷(TBI)後釋放至血清中，且可用於檢測顱內CT病灶、尤其在顱外破裂之情形中(J. Neurotrauma. 2014 Nov 15;31(22):1815-22. PMID 24903744)。

因此，GFAP係用作TBI及CTE之生物標誌物。圖2顯示如實例1中所述製備且投與患有TBI之小鼠之EHT提取物。估計小鼠每天經由其齧齒動物食物接受約5克.1% EHT提取物持續約3週。發現與未投與EHT提取物之對照飲食組相比，接受EHT提取物之此組小鼠出乎意料地在TBI後在小鼠大腦中顯示較低GFAP。

實例7：原代神經性細胞培養

大腦皮質之原代神經培養物係根據Brewer 1995自大鼠胚胎(E17)獲得。將在補充有2% B27、麩醯胺酸及青黴素-鏈黴素(pen-strep)抗生素之Neurobasal®培養基中之細胞以1x10⁴個細胞/cm²之濃度平鋪於經聚離胺酸預塗佈之培養板上。將培養物保持在37℃且5% CO₂下。

麩胺酸鹽興奮性毒化

利用10 uM麩胺酸鹽在存在或不存在根據實例1所製備之EHT提

取物之情況下共同處理原代皮質神經元；使用去甲丙咪嗪作為正對照。在37℃及5% CO₂下24小時後，根據製造商之方案(Roche)藉由量測培養上清液中之乳酸鹽脫氫酶之活性來確定細胞活力。圖4展示用EHT提取物以劑量依賴方式治療之後所觀測到之由麩胺酸鹽誘導之神經性細胞毒性降低。

關於係EHT提取物還是二十烷醯基-5-羥基色醯胺針對興奮性毒化細胞死亡展現神經保護性性質尚未得知。當與先前在麩胺酸鹽興奮性毒化之類似實驗格式所報導之美金剛劑量反應曲線比較時，EHT提取物針對大鼠皮質神經元之神經保護展現優異效力。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種EHT提取物，其中該EHT提取物包含重量比率為至少約7:1後期溶析色醯胺:早期溶析色醯胺之後期溶析色醯胺及早期溶析色醯胺之混合物，其中該EHT提取物包含基於該EHT提取物中該等色醯胺總重量之至少30%之二十烷醯基-5-羥基色醯胺。
2. 如請求項1之EHT提取物，其具有至少約8:1後期溶析色醯胺:早期溶析色醯胺之重量比率。
3. 如請求項1之EHT提取物，其具有至少約9:1後期溶析色醯胺:早期溶析色醯胺之重量比率。
4. 如請求項1之EHT提取物，其具有至少約10:1後期溶析色醯胺:早期溶析色醯胺之重量比率。
5. 如請求項1之EHT提取物，其具有至少約25:1後期溶析色醯胺:早期溶析色醯胺之重量比率。
6. 如請求項1之EHT提取物，其具有至少約50:1後期溶析色醯胺:早期溶析色醯胺之重量比率。
7. 如請求項1之EHT提取物，其具有至少約75:1後期溶析色醯胺:早期溶析色醯胺之重量比率。
8. 如請求項1之EHT提取物，其具有至少約100:1後期溶析色醯胺:早期溶析色醯胺之重量比率。
9. 如請求項1至8中任一項之EHT提取物，其包含基於該EHT提取物中該等色醯胺總重量之至少35%之二十烷醯基-5-羥基色醯胺。
10. 如請求項1至8中任一項之EHT提取物，其包含基於該EHT提取物中該等色醯胺總重量之至少40%之二十烷醯基-5-羥基色醯胺。
11. 如請求項1至8中任一項之EHT提取物，其包含基於該EHT提取物中該等色醯胺總重量之至少45%之二十烷醯基-5-羥基色醯胺。

12. 如請求項1至8中任一項之EHT提取物，其包含基於該EHT提取物中該等色醯胺總重量之至少50%之二十烷醯基-5-羥基色醯胺。
13. 如請求項1至8中任一項之EHT提取物，其中咖啡因之量基於該提取物之總重量不超過約15%。
14. 如請求項1至8中任一項之EHT提取物，其中咖啡因之量基於該提取物之總重量不超過約10%。
15. 如請求項1至8中任一項之EHT提取物，其中咖啡因之量基於該提取物之總重量不超過約5%。
16. 如請求項1至8中任一項之EHT提取物，其中該提取物中二萜之量係少於約2 mg/kg EHT提取物。
17. 如請求項16之EHT提取物，該提取物中二萜之量係少於約1 mg/kg EHT提取物。
18. 一種組合物，其包括如請求項1至17中任一項之EHT提取物。
19. 如請求項18之組合物，其中該組合物含有每份或單位劑型該組合物少於10 mg咖啡因。
20. 如請求項19之組合物，其中該組合物含有每份或單位劑型該組合物少於2 mg咖啡因。
21. 如請求項18至20中任一項之組合物，其中該組合物含有每份或單位劑型該組合物少於約0.12 mg咖啡油醇。
22. 如請求項18至20中任一項之組合物，其中該組合物含有每份或單位劑型該組合物少於約0.06 mg咖啡白脂。
23. 如請求項18至20中任一項之組合物，其中該組合物係固體劑型。
24. 如請求項23之組合物，其中該固體劑型係選自由以下組成之群：錠劑、膠囊、囊劑、粉末及呈固體食品形式。
25. 如請求項18至20中任一項之組合物，其中該組合物係液體劑

型。

26. 如請求項25之組合物，其中該液體劑型係選自由以下組成之群：飲料、糖漿、懸浮液、乳液、酏劑、酞劑、茶及發泡性調配物。
27. 如請求項18至20中任一項之組合物，其進一步包括維生素、微量元素、食品或保健補充劑、草藥提取物及藥物中之一或多者。
28. 如請求項27之組合物，其中該組合物包括選自以下之一或多種維生素：維生素D、維生素B₆、維生素B₉、維生素B₁₂及維生素C。
29. 如請求項28之組合物，其中該組合物包括維生素D、維生素B₆及維生素B₁₂。
30. 如請求項27之組合物，其中該組合物包括選自鎂及硒之一或多種微量元素。
31. 如請求項27之組合物，其中該組合物包括選自 α 類脂酸及石杉鹼A之一或多種保健補充劑。
32. 如請求項27之組合物，其中該組合物包括銀杏(ginko biloba)。
33. 如請求項18至20中任一項之組合物，其中該組合物係呈單位劑型形式。
34. 如請求項33之組合物，其中該單位劑型包括約250微克至約5 mg維生素B₆。
35. 如請求項34之組合物，其中該單位劑型包括約1 mg至約2 mg維生素B₆。
36. 如請求項33之組合物，其中該單位劑型包括約50微克至約1 mg維生素B₉。
37. 如請求項36之組合物，其中該單位劑型包括約200微克至約600 s

微克維生素B₉。

38. 如請求項33之組合物，其中該單位劑型包括約1微克至約100微克維生素B₁₂。
39. 如請求項38之組合物，其中該單位劑型包括約5微克至約15微克維生素B₁₂。
40. 如請求項33之組合物，其中該單位劑型包括約250 IU至約6000 IU維生素D。
41. 如請求項40之組合物，其中該單位劑型包括約750 IU至約2500 IU維生素D。
42. 如請求項33之組合物，其中該單位劑型包括約500微克至約100 mg鎂。
43. 如請求項42之組合物，其中該單位劑型包括約8 mg至約24 mg鎂。
44. 如請求項33之組合物，其中該單位劑型包括約1微克至約500 mg硒。
45. 如請求項44之組合物，其中該單位劑型包括約40微克至約100微克硒。
46. 如請求項33之組合物，其中該單位劑型包括約1 mg至約1.3 g α 類脂酸。
47. 如請求項46之組合物，其中該單位劑型包括約25 mg至約75 mg α 類脂酸。
48. 如請求項33之組合物，其中該單位劑型包括約1 mg至約1 g 石杉鹼A。
49. 如請求項48之組合物，其中該單位劑型包括約25 mg至約75 mg 石杉鹼A。
50. 如請求項33之組合物，其中該單位劑型包括約1 mg至約100 mg

EHT提取物。

51. 如請求項50之組合物，其中該單位劑型包括約10 mg至約60 mg EHT提取物。
52. 一種組合物，其包括維生素D、維生素B6、維生素B12、鎂、硒、石杉鹼A及二十烷醯基5-羥基色醯胺。
53. 如請求項52之組合物，其進一步包括維生素B9。
54. 如請求項52至53中任一項之組合物，其進一步包括銀杏。
55. 一種如請求項18至54中任一項之組合物之用途，其用於製造用於治療需要其之受試者之創傷性腦損傷之藥劑。
56. 一種如請求項18至54中任一項之組合物之用途，其用於製造用於治療需要其之受試者之慢性創傷性腦病變之藥劑。
57. 一種二十烷醯基5-羥基色醯胺之用途，其用於製造用於治療需要其之受試者之創傷性腦損傷之藥劑。
58. 一種二十烷醯基5-羥基色醯胺之用途，其用於製造用於治療需要其之受試者之慢性創傷性腦病變之藥劑。

圖式

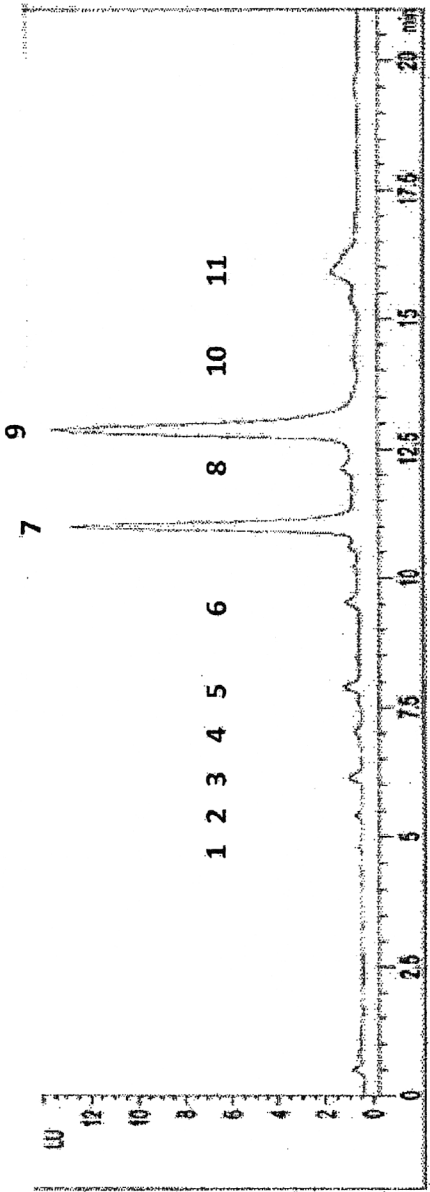


圖 1

吸光度，LU (光度單位)

C57BL/6 小鼠大腦皮質蛋白質樣品
5-10 天重複性輕度創傷性腦損傷(5X-10X rmTBI)

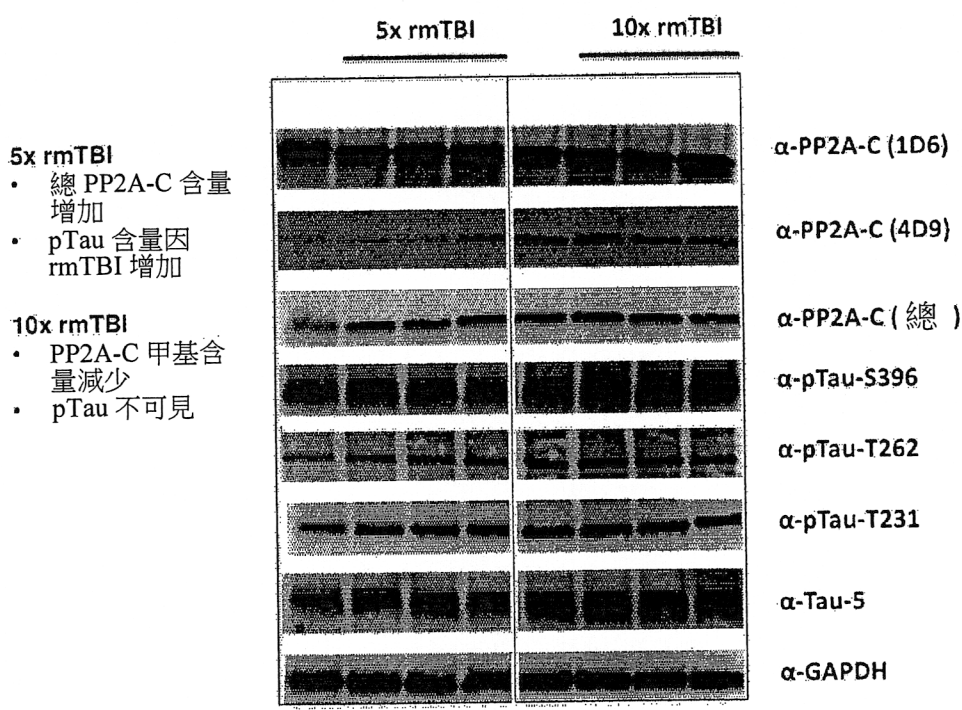


圖 2

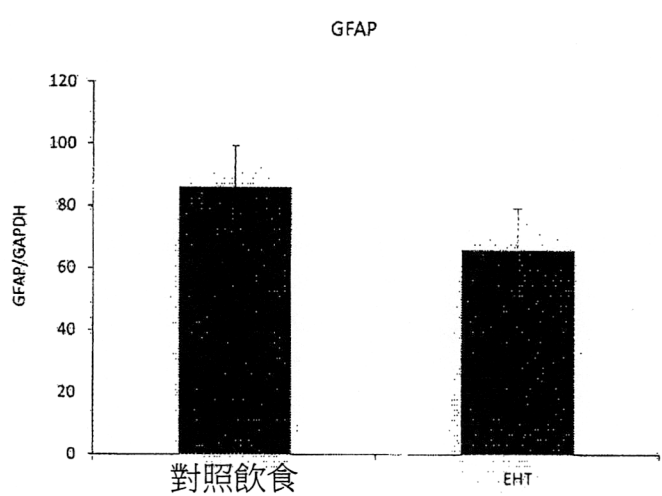


圖 3

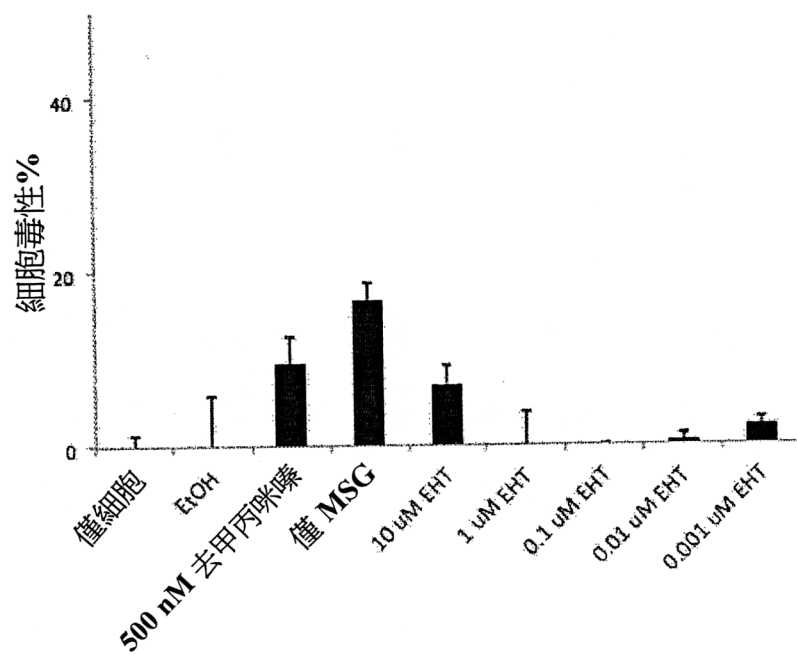


圖 4