(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 110167909 B
(45)授权公告日 2023.09.19

(21)申请号 201780072982.7
(22)申请日 2017.10.24
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110167909 A
(43)申请公布日 2019.08.23
(30)优先权数据
62/412,160 2016.10.24 US
15/452,137 2017.03.07 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.05.24
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2017/107436 2017.10.24
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/077157 EN 2018.05.03
(73)专利权人 心悦生医股份有限公司
地址 中国台湾新北市
(72)发明人 蔡果荃 王景正 谢天岚
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 曹立莉
(51)Int.Cl.
C07C 63/08(2006.01)
C30B 28/00(2006.01)
C30B 29/00(2006.01)
A61P 25/18(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 25/26(2006.01)
(56)对比文件
CN 102292094 A,2011.12.21
US 2016008476 A1,2016.01.14
林玉斌等.苯甲酸钠的合成与提纯.《山东科学》.1991,第4卷(第1期),第68-70页.
林玉斌等.苯甲酸钠的合成与提纯.《山东科学》.1991,第4卷(第1期),第68-70页.
审查员 吴燕
权利要求书2页 说明书35页 附图16页

(54)发明名称

苯甲酸钠之多晶型物及其用途

(57)摘要

本发明提供了苯甲酸钠的多晶型物,其X射线衍射谱于反射角2θ包含分别位于约为5.9、30.2及31.2度之位置的复数个特征峰;或者,其X射线衍射谱于反射角2θ包含分别位于约为3.7、5.9及26.6度之位置的复数个特征峰。本发明也提供用以制备苯甲酸钠多晶型物的方法,以及其用于治疗神经精神疾病(例如精神分裂症、精神疾病、忧郁症或阿兹海默症)及/或降低罹患该疾病之风险的用途。

CN 110167909 B

1.一种苯甲酸钠的多晶型物，其X射线衍射谱在以下反射角2θ包含特征峰：约4.3、5.9、7.1、8.6、10.1、10.7、12.9、13.8、14.4、17.2、17.7、18.5、21.5、22.0、22.6、23.7、25.1、25.9、26.2、26.9、27.9、28.2、28.8、29.1、29.7、30.2、31.2、33.2、34.9、35.8、36.1和39.3度的位置；其中X射线衍射谱由CuKα辐射测定。

2.一种组合物，包含(i)有效量的如权利要求1所述的苯甲酸钠的多晶型物，以及(ii)药学上可接受的载体、赋形剂、黏合剂、填充剂以及润滑剂或其混合物。

3.如权利要求2所述的组合物，还包含神经药物。

4.如权利要求3所述的组合物，其中该神经药物选自卡利拉嗪、依匹哌唑、伊潘立酮、匹莫范色林、鲁拉希酮、丁酰苯、吩噻嗪、氟奋乃静、奋乃静、丙氯拉嗪、硫利达嗪、三氟拉嗪、美索达嗪、普马嗪、三氟丙嗪、左美丙嗪、异丙嗪、硫杂蒽、氯丙硫蒽、氟哌噻吨、替沃噻吨、珠氯噻醇、氯氮平、奥氮平、利培酮、喹硫平、齐拉西酮、氨磺必利、阿塞那平、帕潘立酮、阿立哌唑、拉莫三嗪、丁苯那嗪、大麻二酚、LY2140023、达哌啶醇、哌咪清、布他哌嗪、卡奋乃静、瑞莫必利、哌西他嗪、舒必利、阿坎酸盐、丁苯那嗪、维拉佐酮、左米那普仑、沃替西汀、氟西汀、帕罗西汀、艾司西酞普兰、西酞普兰、舍曲林、氟伏沙明、文拉法辛、米那普仑、度洛西汀、米氮平、米塞林、瑞波西汀、安非他酮、阿米替林、去甲替林、普罗替林、地昔帕明、曲米帕明、阿莫沙平、氯丙咪嗪、地昔帕明、多虑平、异卡波肼、反苯环丙胺、司立吉林、曲唑酮、萘法唑酮、苯乙肼、拉莫三嗪、锂、托吡酯、加巴喷丁、卡马西平、奥卡西平、丙戊酸盐、马普替林、米氮平、溴法罗明、吉哌隆、吗氯贝胺、异烟肼、异丙烟肼、他汀类、安非他命、莫达非尼、右旋甲基苯丙胺、甲基安非他命、古柯碱、槟榔碱、右哌甲酯、右旋安非他命、哌甲酯、二甲磺酸赖右苯丙胺、安非他命混合盐、阿托西汀、盐酸可乐定、盐酸胍法辛、槟榔碱、匹莫林、多奈哌齐、他克林、卡巴拉汀、美金刚胺、毒扁豆碱、锂盐、烟碱、槟榔碱、石杉碱甲、司立吉林、利鲁唑、肌胺酸、维生素C、维生素E、类胡萝卜素、鞣酸以及银杏萃取物。

5.如权利要求3所述的组合物，其中该组合物中该苯甲酸钠的多晶型物与该神经药物的重量比介于1:1至100:1之间。

6.如权利要求5所述的组合物，其中该神经药物为氯氮平、多奈哌齐、肌胺酸或鞣酸。

7.如权利要求2所述的组合物，其中该组合物是药学组合物、营养组合物、保健食品或医疗食品。

8.权利要求1的多晶型物或权利要求2-7任一项的组合物在制备用于治疗受试者的神经精神疾病或降低其罹患该神经精神疾病的风险的药物中的用途。

9.如权利要求8所述的用途，其中该神经精神疾病选自精神分裂症、阿兹海默症、额颞叶痴呆、轻度认知障碍、良性健忘症、闭合性脑损伤、自闭谱系疾患、注意缺陷多动障碍、强迫症、抽搐症、儿童期学习障碍、经前综合征、忧郁症、自杀意念、自杀行为、躁郁症、焦虑症、创伤后精神压力障碍、慢性疼痛、饮食障碍、成瘾症、人格障碍、帕金森氏症、亨丁顿氏症、多发性硬化症以及肌肉萎缩性脊髓侧索硬化症。

10.一种用以制备权利要求1的苯甲酸钠的多晶型物的方法，包含：

(i)在由极性非质子性溶剂和水组成的混合溶剂中，制备苯甲酸钠浆体，其中在该混合溶剂中水的体积含量少于10％；

(ii)搅拌该浆体6小时至10日，藉以于该搅拌期间形成苯甲酸钠的多晶型物；以及

(iii)收集步骤(ii)中所形成的该苯甲酸钠的多晶型物。

11.如权利要求10所述的方法，其中所述极性非质子性溶剂为乙腈。

12.一种药学组合物，包含50至1000毫克的权利要求1的苯甲酸钠的多晶型物、25至300毫克的氯氮平、以及药学上可接受的赋形剂，其中该药学组合物是固体剂型。

13.如权利要求12所述的药学组合物，其中该药学组合物进一步包含非结晶形式、多晶型物形式或其组合的苯甲酸钠。

14.如权利要求12所述的药学组合物，其中该赋形剂选自硼酸、藻酸钠、柠檬酸钠、透明质酸钠、壳聚糖、硬脂酸镁、硬脂反丁烯二酸钠、胶体二氧化硅、滑石、淀粉羟乙酸钠、交联羧甲基纤维素、交联聚维酮以及鞣酸。

15.如权利要求12所述的药学组合物，其包含50至1000毫克的苯甲酸钠、25至300毫克的氯氮平、50至500毫克的藻酸钠、50至400毫克的柠檬酸钠、5至100毫克的硬脂酸镁以及80至200毫克的淀粉羟乙酸钠。

16.如权利要求12所述的药学组合物，其中该固体剂型选自片剂、糖衣锭、胶囊、丸剂、粉剂以及颗粒剂。

17.如权利要求16所述的药学组合物，其中该固体剂型还包含膜衣。

18.权利要求12-17任一项所述的药学组合物在制备用于治疗神经精神疾病及/或降低罹患该神经精神疾病风险的药物中的用途。

19.如权利要求18所述的用途，其中该神经精神疾病选自精神分裂症、阿兹海默症、额颞叶痴呆、轻度认知障碍、良性健忘症、闭合性脑损伤、自闭谱系疾患、注意缺陷多动障碍、强迫症、抽搐症、儿童期学习障碍、经前综合征、忧郁症、自杀意念及/或自杀行为、躁郁症、焦虑症、创伤后精神压力障碍、慢性疼痛、饮食障碍、成瘾症、人格障碍、帕金森氏症、亨丁顿氏症、多发性硬化症或肌肉萎缩性脊髓侧索硬化症。

20.如权利要求18或19所述的用途，其中该受试者为罹患该神经精神疾病、疑似罹患该神经精神疾病、或有罹患该神经精神疾病的风险的人类病患。

21.如权利要求18所述的用途，其中所述药学组合物用于全身性给药。

22.如权利要求21所述的用途，其中该全身性给药是经肠给药或不经肠胃道的给药。

23.如权利要求18所述的用途，其中所述药学组合物用于以一日四次至两月一次的频率对该受试者给药。

24.如权利要求18所述的用途，其中于该治疗之前、同时或之后，以一或多种额外治疗剂对该个体进行治疗，该额外治疗剂用以治疗该神经精神疾病及/或降低罹患该神经精神疾病的风险。

苯甲酸钠之多晶型物及其用途

技术领域

[0001] 本发明是关于一种新颖的苯甲酸钠多晶型物、用以制备该苯甲酸钠多晶型物的方法，以及该苯甲酸钠多晶型物于治疗神经精神疾病及/或降低罹患该神经精神疾病之风险的用途。

背景技术

[0002] 中枢神经系统(central nervous system、CNS)包括大脑以及脊髓。中枢神经系统易受到各种疾病的影响，特别是肇因于包括遗传、创伤、感染、变性、结构缺陷及/或损伤、肿瘤、血流中断、以及自体免疫疾病等因素的疾病。中枢神经系统疾病的症状会取决于所涉及的神经系统之区域以及该疾病的成因。

[0003] 由于中枢神经系统的复杂性以及缺乏可通过血脑障壁递送治疗剂的有效技术，针对这类疾病的有效疗法的发展已经落后其它治疗领域。因此，业界对于开发针对中枢神经系统疾病的新颖治疗方法具有相当大的兴趣。

发明内容

[0004] 本揭示内容提供一种新颖的苯甲酸钠的多晶型物、包含该苯甲酸钠多晶型物的组合物及套组、该苯甲酸钠多晶型物的制备方法，以及该苯甲酸钠多晶型物于治疗神经精神疾病及/或降低罹患该神经精神疾病之风险的用途，举例来说，该神经精神疾病可以是精神分裂症(schizophrenia)、精神疾病(psychotic disorder)、疼痛或阿兹海默症(Alzheimer's disease)。本揭示内容亦提供一种药学组合物，其包含一苯甲酸钠化合物及氯氮平(clozapine)；以及一种透过投予前述药学组合物来预防一神经精神疾病、治疗该神经精神疾病及/或降低罹患该神经精神疾病之风险的方法。

[0005] 在一态样中，本揭示内容提供一苯甲酸钠的多晶型物，其具有一X射线衍射谱，该X射线衍射谱于反射角2θ包含复数个特征峰，其分别位于约5.9、30.2及31.2度的位置。在特定实施方式中，该苯甲酸钠多晶型物的X射线衍射谱于反射角2θ更可包含复数个特征峰，其分别位于约3.6、7.2、7.5、14.9、15.9、16.6、17.6、18.8、20.4、22.9、23.7、25.1、25.8、26.6、28.1、29.1、29.4、29.7、31.5、32.9、34.2及35.7度的位置。在部分实施方式中，该苯甲酸钠多晶型物的X射线衍射谱于反射角2θ更可包含复数个特征峰，其分别位于约3.7、6.8、7.5、11.3、11.6、17.6、22.7、23.5、26.2、27.6、28.3、29.3、32.2、32.9、34.0及35.7度的位置。在部分实施方式中，该苯甲酸钠多晶型物的X射线衍射谱于反射角2θ更可包含复数个特征峰，其分别位于约3.7、6.3、6.8、7.5、11.7、17.7、23.6、24.5、26.5、27.0、27.7、28.4、29.0、31.0、32.3、34.2及35.9度的位置。在部分实施方式中，该苯甲酸钠多晶型物的X射线衍射谱于反射角2θ更可包含复数个特征峰，其分别位于约4.3、7.1、8.6、10.1、10.7、12.9、13.8、14.4、17.2、17.7、18.5、21.5、22.0、22.6、23.7、25.1、25.9、26.2、26.9、27.9、28.2、28.8、29.1、29.7、33.2、34.9、35.8、36.1及39.3度的位置。

[0006] 在另一态样中，本揭示内容提供一苯甲酸钠的多晶型物，其具有一X射线衍射谱，

该X射线衍射谱于反射角2θ包含复数个特征峰，其分别位于约为3.7、5.9及26.6度的位置。在部分实施方式中，该苯甲酸钠多晶型物的X射线衍射谱于反射角2θ更可包含复数个特征峰，其分别位于约为5.5、6.7、7.4、12.5、14.7、16.5、17.7、22.0、23.6、24.6、25.8、27.6、28.4、30.2、31.1、32.3、34.3及35.9度的位置。在部分实施方式中，该苯甲酸钠多晶型物的X射线衍射谱于反射角2θ更可包含复数个特征峰，其分别位于约为6.6、7.4、9.4、11.2、12.5、22.8、25.1、26.3、28.2、29.5、30.2、31.1、31.2、33.0及34.0度的位置。

[0007] 在另一态样中，本揭示内容提供多种组合物(例如：一药学组合物、一营养组合物、一保健食品或一医疗食品)，其包含(i)一有效量的本揭示内容之一或多种苯甲酸钠的多晶型物，以及(ii)一载体、赋形剂、稀释剂、黏合剂、添加剂、填充剂、润滑剂或其混合物。本揭示内容所述之一有效量可以是一治疗有效量或一预防有效量。

[0008] 在又另一态样中，本揭示内容提供一种用于治疗一神经精神疾病(例如：精神分裂症、精神疾病、忧郁症、疼痛、阿兹海默症或痴呆)及/或减低罹患该神经精神疾病之风险的方法，该方法包含对一亟需治疗之个体投予一有效量之任一种本揭示内容所述之组合物。

[0009] 标的神经精神疾病包含，但不限于：精神分裂症、精神疾病、阿兹海默症、痴呆(dementia)、额颞叶痴呆(frontotemporal dementia)、轻度认知障碍(mild cognitive impairment)、良性健忘症(benign forgetfulness)、闭合性脑损伤(closed head injury)、自闭谱系疾患(autistic spectrum disorder)、亚斯伯格症(Asperger's disorder)、注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorders)、强迫症(obsessive compulsive disorder)、抽搐症(tic disorder)、儿童期学习障碍(childhood learning disorder)、经前综合征(premenstrual syndrome)、忧郁症(depression)、自杀意念(suicidal ideation)、自杀行为(suicidal behavior)、躁郁症(bipolar disorder)、焦虑症(anxiety disorder)、创伤后精神压力障碍(post-traumatic stress disorder)、慢性疼痛(chronic pain)、饮食障碍(eating disorder)、成瘾症(addiction disorder)、人格障碍(personality disorder)、帕金森氏症(Parkinson's disorder)、亨丁顿氏症(Huntington's disorder)、多发性硬化症(multiple sclerosis)以及肌肉萎缩性脊髓侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis)。

[0010] 在本揭示内容所述之任一种治疗方法中，接受治疗的个体可以是一哺乳动物(例如：人类或非人类之哺乳动物)。举例来说，个体可以是罹患本文所述之标的疾病或疑似罹患该标的疾病的人类病患。

[0011] 本揭示内容的另一态样是关于包含一容器的套组，该容器中置有本文所述之苯甲酸钠多晶型物或其组合物。本揭示内容所述之套组可包含前述多晶型物或组合物的单一剂量或多剂量。套组可用于本揭示内容的方法中。在特定实施方式中，套组进一步包含使用多晶型物或组合物的使用说明。

[0012] 在又另一态样中，本揭示内容提供如前述的苯甲酸钠多晶型物及组合物，藉以用于治疗本文所述的神经精神疾病及/或降低罹患该神经精神疾病的风险。本揭示内容亦提供一或多种苯甲酸钠多晶型物的用途，其可用于制备一药物，以治疗本文所述之标的神经精神疾病。

[0013] 本揭示内容也提供用于制备本文所述新颖苯甲酸钠多晶型物的方法。

[0014] 在某些实施方式中，本揭示内容提供一种制备一苯甲酸钠的多晶型物的方法，该

方法包含:(i)于大气压力及室温下,以单一溶剂或混合溶剂溶解一过量苯甲酸钠,以形成一饱合溶液;(ii)过滤该饱和溶液以移除不溶成分;(iii)在大气压力或减压环境下,以约40-110℃的高温(elevated temperature)蒸发步骤(ii)获得的该饱和溶液,以形成一苯甲酸钠的多晶型物;以及(iv)收集步骤(iii)所形成的该苯甲酸钠的多晶型物。

[0015] 在其它实施方式中,本揭示内容提供一种制备一苯甲酸钠的多晶型物的方法,该方法包含:(i)于约50至110℃之温度下,以单一溶剂或混合溶剂溶解苯甲酸钠,以形成一溶液;(ii)搅拌该溶液,并使其冷却至室温;(iii)于室温下静置该经冷却的溶液,藉以形成一苯甲酸钠多晶型物;以及(iv)收集步骤(iii)所形成的该苯甲酸钠的多晶型物。

[0016] 在其它实施方式中,本揭示内容提供一种制备苯甲酸钠的多晶型物的方法,该方法包含:(i)将苯甲酸钠静置于一相对湿度(relative humidity,RH)高于约90%的环境约1至10日,藉以于该静置期间形成一苯甲酸钠的多晶型物;以及(ii)收集在步骤(i)中所形成的该苯甲酸钠的多晶型物。

[0017] 又,本揭示内容所述之一或多种苯甲酸钠的多晶型物也可透过下述方法制备,其包含:(i)在单一溶剂或混合溶剂中,制备一苯甲酸钠浆体;(ii)搅拌该浆体6小时至10日,藉以于该搅拌期间形成一苯甲酸钠的多晶型物;以及(iii)收集在步骤(ii)中所形成的该苯甲酸钠的多晶型物。

[0018] 在其它实施方式中,前述方法可包含:(i)以单一溶剂或混合溶剂溶解苯甲酸钠以形成一溶液;(ii)将步骤(i)获得的该溶液与一反溶剂(anti-solvent)混合,以形成一浆体,其中反溶剂与步骤(i)获得的溶液之体积比系介于约4:1至15:1之间;(iii)于大气压力及室温下搅拌该浆体约2至10日,藉以于搅拌期间形成苯甲酸钠的多晶型物;以及(iv)收集在步骤(iii)所形成的该苯甲酸钠的多晶型物。

[0019] 在其它实施方式中,制备方法可包含:(i)在含有约2至10%之水的单一溶剂或混合溶剂中,制备如本文所述之任一合适苯甲酸钠多晶型物之浆体;(ii)于大气压力及室温下搅拌该浆体约2至10日,藉以于搅拌期间形成苯甲酸钠的多晶型物;以及(iii)收集在步骤(ii)所形成的该苯甲酸钠的多晶型物。

[0020] 在又另一态样中,本揭示内容提供一药学组合物,其是包含50至1000毫克之苯甲酸钠化合物以及25至300毫克之氯氮平的固体剂型(例如:片剂、糖衣锭、胶囊、丸剂、粉剂或颗粒剂)。在某些实施方式中,固体剂量形式可更包含一膜衣。

[0021] 前述的苯甲酸钠化合物可以是非结晶形式、多晶型物或两者皆有。在某些实施方式中,苯甲酸钠化合物包含本文所述之任何苯甲酸钠的多晶型物(例如:多晶型物#4)。

[0022] 本揭示内容的任何药学组合物更可包含一药学上可接受的赋形剂,其可以是硼酸(boric acid)、藻酸钠(sodium alginate)、柠檬酸钠(sodium citrate)、透明质酸钠(sodium hyaluronate)、壳聚糖(chitosan)、硬脂酸镁(magnesium stearate)、硬脂反丁烯二酸钠(sodium stearyl fumarate)、胶体二氧化硅(colloidal silicon dioxide)、滑石(talc)、淀粉羟乙酸钠(sodium starch glycolate)、交联羧甲基纤维素(croscarmellose)、交联聚维酮(crospovidone)、鞣酸(tannic acid)或其组合。在某些实施方式中,药学组合物可包含50至1000毫克的苯甲酸钠、25至300毫克的氯氮平、50至500毫克的藻酸钠、50至400毫克的柠檬酸钠、5至100毫克的硬脂酸镁以及80至200毫克的淀粉羟乙酸钠。

[0023] 在另一态样中，本揭示内容提供一种用于治疗一神经精神疾病及/或降低罹患该神经精神疾病之风险的方法，其包含对一亟需该治疗之个体投予一有效量之任一种本揭示内容所述之药学组合物。标的神经精神疾病包含，但不限于：精神分裂症、精神疾病、阿兹海默症、痴呆、额颞叶痴呆、轻度认知障碍、良性健忘症、闭合性脑损伤、自闭谱系疾患、亚斯伯格症、注意缺陷多动障碍、强迫症、抽搐症、儿童期学习障碍、经前综合征、忧郁症、自杀意念及/或自杀行为、躁郁症、焦虑症、创伤后精神压力障碍、慢性疼痛、饮食障碍、成瘾症、人格障碍、帕金森氏症、亨丁顿氏症、多发性硬化症或肌肉萎缩性脊髓侧索硬化症。

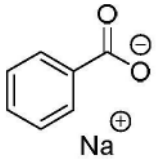
[0024] 在某些实施方式中，个体可以是罹患、疑似罹患该神经精神疾病或有罹患该神经精神疾病之风险的人类病患。药学组合物可透过一全身性途径投予该个体，例如，经肠道给药或不经肠胃道给药。在某些实施方式中，以一日四次至两月一次的频率对个体投予本发明之药学组合物。也可以于治疗之前、同时或之后，对该个体投予一或多种额外治疗剂，或者额外地于治疗之前、同时或之后，对该个体投予一或多种额外治疗剂，以治疗该神经精神疾病及/或降低罹患该神经精神疾病之风险。

[0025] 本揭示内容也包含本文所述之任一种用于治疗一神经精神疾病的药学组合物，以及前述药学组合物于制备治疗该标的疾病之药物的用途。

[0026] 以下说明将详细阐明本发明的一或多个实施方式。在参阅下文实施方式、实施例以及后附的申请专利范围之后，本发明所属技术领域中具有通常知识者当可轻易了解本发明的其它特征、目的及优势。

[0027] 定义

[0028] 以下详细说明本揭示内容特定官能基团以及化学用语之定义。根据化学教科书Handbook of Chemistry and Physics,CAS version,75th Ed.内页的元素周期表(Periodic Table of the Elements)界定化学元素，特定官能基团则采用该书的一般定义。此外，在参考文献：Thomas Sorrell,Organic Chemistry,University Science Books,Sausalito,1999;Smith and March,March's Advanced Organic Chemistry,5th Edition,John Wiley&Sons,Inc.,New York,2001;Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers,Inc.,New York,1989;and Carruthers,Some Modern Methods of Organic Synthesis,3rd Edition,Cambridge University Press,Cambridge,1987里定义了有机化学通用原则以及特定官能基团与反应性。本揭示内容非旨在以任何方式限制本说明书描述的取代基示例性清单。

[0029] 「苯甲酸钠」(Sodium benzoate)是一化合物，其化学式为：

。

[0030] 「氯氮平」(clozapine)一词是指依据国际纯化学和应用化学联合会(International Union of Pure and Applied Chemistry,IUPAC)命名为3-氯基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-5H-苯并[b][1,4]苯并二氮平(3-chloro-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-5H-benzo[b][1,4]benzodiazepine)之化合物。

[0031] 「市售苯甲酸钠」(commercially available sodium benzoate)一词是指从商业来源取得的苯甲酸钠(可能是非结晶形式)可包含已知的单一多晶型物，或可包含非晶质

及/或一或多种多晶型物之混合物。

[0032] 「药学上可接受的盐类」(pharmaceutically acceptable salt)一词是指在可靠的医学判断范围内,适合与人类及较为低等的动物的组织接触使用,不会造成不适当的毒性、刺激性、过敏性反应等的盐类,且符合合理的利益/风险比例。本发明所属技术领域具有通常知识者所熟知的药学上可接受的盐类。举例来说,Berge et al.于J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19中所描述的药学上可接受的盐类,在此并入本揭示内容做为参考。

[0033] 本发明化合物之药学上可接受的盐类包括该些自合适的无机和有机酸或碱衍生的盐类。药学上可接受的、无毒的酸之加成性盐的实例是胺基的盐类,其系由胺基与无机酸(如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸及过氯酸)或与有机酸(如乙酸、草酸、顺丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)或通过使用本领域中已知的其它方法(如离子交换法)而形成的盐类。其它药学上可接受的盐类包括,己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天门冬胺酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、反丁烯二酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、顺丁烯二酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟碱酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等等。从适当的碱中衍生出来的盐包括自碱金属、碱土金属、铵和$N^{+}(C_{1-4}$烷基$)_{4}^{-}$的盐。示例性之碱金属或碱土金属盐类包括钠、锂、钾、钙、镁盐等等。此外,药学上可接受的盐类包括,在合适的时候,由无毒的铵、四级铵和胺阳离子与相对离子(如卤化物(halide)、氢氧化物(hydroxide)、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根)所共同形成的盐类。

[0034] 「溶剂合物」(solvate)一词是指与一溶剂结合在一起的化合物形式,通常藉由一溶剂分解反应(solvolysis)达成。此物理性结合可包含氢键。常规的溶剂包含水、甲醇、乙醇、乙酸、二甲亚砜(dimethyl sulfoxide,DMSO)、四氢呋喃(tetrahydrofuran,THF)、二乙醚以及其它类似物。可将本揭示内容的化合物制备成晶体形式,也可将该化合物溶剂化。合适的溶剂合物包含药学上可接受的溶剂合物,且更包含化学计量溶剂合物及非化学计量溶剂合物两者。在某些情况下,举例来说,当一或多种溶剂分子被包含于晶形固体的晶格中时,可将溶剂合物分离。「溶剂合物」包含溶液相及可分离的溶剂合物。代表性溶剂合物包含水合物(hydrates)、乙醇合物(ethanolate)、以及甲醇合物(methanolate)。

[0035] 「晶体」(crystalline)或「晶体形式」(crystalline form)一词是指实质上展现三维排列的一固体形式。在特定实施方式中,固体的晶体形式是实质上非晶质的固体形式。在特定实施方式中,晶体形式的X射线粉末绕射(X-ray powder diffraction,XRPD)图谱包括一或多个明确定义的峰。

[0036] 「非晶质」(amorphous)或「非结晶形式」(amorphous form)一词是指实质上缺乏三维排列的固体形式(solid form)。在特定实施方式中,固体的非结晶形式是实质上不是晶体的固体形式。在特定实施方式中,在CuKα辐射下,非结晶形式的X射线衍射谱于2θ包含一高峰的宽散射带(例如介于20°及70°之间,包含端点值)。在特定实施方式中,非结晶形式的X射线衍射谱更包括对应于晶体结构的一或多个高峰。在特定实施方式中,任一个于2θ观察

到位于20°至70°之间(包含端点值)对应于晶体结构的一或多个高峰的最大强度不大于该宽散射带的最大强度300倍、100倍、30倍、10倍或3倍。在特定实施方式中,非结晶形式的X射线衍射谱不包括对应于晶体结构的高峰。

[0037] 「同素异形体」(polymorph)或「多晶型物」(polymorphic form)一词是指化合物(或其盐、水合物或溶剂合物)的晶体形式。所有多晶型物具有相同元素组成。不同的晶体形式通常具有不同的X射线衍射谱、红外线频谱、熔点、密度、硬度、晶型、光学和电性特质、安定性及溶解度。再结晶溶剂、结晶速度、储存温度以及其它因素均可导致一种晶体形式成为优势晶形。可在不同条件下以结晶作用来制备一化合物的各种多晶型物。

[0038] 「抑制」(inhibition、inhibiting、inhibit)或「抑制剂」(inhibitor)是指相对于载体而言,一多晶型物减少、减缓、阻止或防止细胞中特定生物进程(biological process)的能力。

[0039] 当描述一多晶型物、药学组合物、方法、用途或套组是「选择性地」(selectively)、「特异地」(specifically)、「竞争地」(competitively)结合至第一蛋白时,该多晶型物结合至第一蛋白的结合亲和力高于结合至第二蛋白或非第一蛋白之蛋白的结合亲和力(例如:不少于约2倍、不少于约5倍、不少于约10倍、不少于约30倍、不少于约100倍、不少于约1000倍、或不少于约10000倍)。当描述一多晶型物是「选择性地」、「特异地」、「竞争地」调控(例如:增加或抑制)第一蛋白的活性时,其意是指,相较于至少一种与第一蛋白相异的蛋白的活性,多晶型物可更大程度地(例如:不少于约2倍、不少于约5倍、不少于约10倍、不少于约30倍、不少于约100倍、不少于约1000倍、或不少于约10000倍)调控第一蛋白活性。

[0040] 「异常活性」(aberrant activity)一词是指偏离正常活性的活性。「增加的活性」(increased activity)是指高于正常活性的活性。

[0041] 「组合物」(composition)及「制剂」(formulation)在本揭示内容为可互换的词汇。

[0042] 「溶剂」(solvent)以及「反溶剂」(anti-solvent)一词可指常规或非常规溶剂,其包含但不限于:水、丙酮、乙腈、丁醇、二噁烷、乙醇、乙酸乙酯、异丁醇、异丙醇、甲醇、甲乙酮、甲基-1-丁醇、甲基三级丁基醚(methyl t-butyl ether)、四氢呋喃以及甲苯(toluene)。「溶剂」(solvent)一词是一种物质,可添加该物质(例如:液体)以溶解溶质(另一物质(例如:固体))藉此形成一溶液。「反溶剂」(anti-solvent)一词是指溶质溶解性较差的溶剂。

[0043] 可投予本发明治疗的「个体」(subject)是指一人类个体(即任何年龄的男性或女性,例如婴儿、幼儿或青少年之小儿科个体,或是青年、中年或老年的成人个体)或非人类动物。一「病患」(patient)是指有需要治疗一疾病的人类个体。举例来说,个体可以是罹患本文所述之标的疾病、疑似罹患该标的疾病,或有罹患该标的疾病之风险的人类病患。

[0044] 「投予」或「给药」(administer,administering,administration)一词是指植入、吸收、摄入、注入、吸入或其它可将本发明苯甲酸钠之同素异形体或其组合物导入至一个体体内的方式。

[0045] 「治疗」(treatment,treat,treating)一词是指反转、减缓或延迟本揭示内容所述之疾病的发生或抑制该疾病之进程。在某些实施方式中,可于疾病一或多种征状或病征发生后,或是观察到疾病一或多种征状或病征后,投予治疗。在其它实施方式中,可于疾病之

征状或病征尚未出现前，投予治疗。举例来说，可在病征发生前，对有罹患风险的个体投予治疗(例如基于病征的病史及/或基于病原体的接触)，藉以延缓或预防疾病的发生。亦可于病征消除后持续投予治疗，举例来说，藉以延缓或预防复发。

[0046] 「病状」(condition)、「疾病」(disease)及「病症」(disorder)在本揭示内容为可互换的词汇。

[0047] 本文所述之任意活性成分(例如苯甲酸钠化合物及/或氯氮平的任一种)的「有效量」(effective amount)是指一足以产生特定所需生物反应(亦即治疗病状)的量。本发明所属技术领域具有通常知识者当可想见，本发明任何活性成分之有效量可依据特定因素而有所调整，例如特定的生理终点、多晶型物的药物动力学、欲治疗的病状、投予模式，以及个体的年龄及健康状况。在特定实施方式中，一有效量是指一治疗有效量。在特定实施方式中，一有效量是指一预防有效量。在特性实施方式中，有效量是指本揭示内容任何活性成分之单一剂量的量。在特定实施方式中，一有效量是指本发明活性成分之多重剂量的合并剂量。

[0048] 本揭示内容任一活性成分的一「治疗有效量」(therapeutically effective amount)是指在治疗一病状时，或是延缓或减少与该病状相关之一或多种病征时，足以产生治疗效益的剂量。任一活性成分的治疗有效量是指治疗药剂的剂量，其不论是单独投予或与其它治疗合并投予，皆能对该病状产生治疗效益。「治疗有效量」一词可包含能够改善整体治疗、减少或避免该病状之病征、征兆或病因，及/或提高另一种治疗药剂之治疗功效的剂量。

[0049] 本发明任何活性成分的一「预防有效量」(prophylactically effective amount)是指一足以预防一病状、一或多种与该病状相关之病征或预防其复发的剂量。任何活性成分的预防有效量是指治疗药剂的剂量，其不论是单独投予或与其它治疗合并投予，皆能对预防该病状产生预防效益。「预防有效量」一词可包含能够改善整体预防或提高另一种预防药剂之预防功效的剂量。

[0050] 在本文中，「约」(about)或「大约」(approximately)之词汇可互换使用，其指在所属技术领域中具有通常知识者测定之特定数值的可接受误差范围内，其部分取决于测量或测定该数值的方法(亦即测量系统的局限性)。举例来说，「约」或「大约」可以是小于给定值的正负10％范围内、较佳地是小于给定值的正负5％，更佳地是小于给定值的正负1％，在更佳的是小于给定值的正负0.5％。除非另有说明，否则在申请案和申请专利范围中描述的特定值隐含「约」的意思，且在本文中表示是在特定值的可接受误差范围内。

[0051] 「神经疾病」(neurological disease)一词是指神经系统的任何疾病，其包括涉及中枢神经系统(脑、脑干、脊髓及小脑)、周边神经系统(包含脑神经)、以及自律神经系统(部分位在中枢神经系统及周边神经系统中)的疾病。神经退化性疾病(neurodegenerative disease)是指由于神经细胞损失所导致的神经疾病类型，其包含但不限于：阿兹海默症、帕金森氏症、额颞叶痴呆、多发性硬化症、肌肉萎缩性脊髓侧索硬化症、Tau蛋白病变(tauopathies)(包括额颞叶痴呆)、多重系统萎缩(multiple system atrophy)以及亨丁顿氏症。神经疾病的实例包括但不限于：头痛、木僵(stupor)和昏迷、痴呆、癫痫发作(seizure)、睡眠障碍、创伤、感染、瘤(neoplasm)、神经性眼病(neuro-ophthalmopathy)、运动障碍、髓鞘脱失病(demyelinating disease)、脊髓障碍以及周边神经、肌肉及神经肌肉

会合处之病症。成瘾和精神疾病也被涵盖在中枢神经系统疾病的定义里，其包括但不限于，躁郁症、忧郁症及精神分裂症。神经疾病的更多例子包含后天癫痫性失语症(acquired epileptiformaphasia)、急性弥漫性脑脊髓炎(acute disseminated encephalomyelitis)、肾上腺脑白质失养症(adrenoleukodystrophy)、胼胝体发育不全(agenesis of the corpus callosum)、失认症(agnosia)、爱卡第症候群(Aicardi syndrome)、亚历山大症(Alexander disease)、阿尔珀斯病(Alpers'disease)、交替性偏瘫(alternating hemiplegia)、阿兹海默症、肌肉萎缩性脊髓侧索硬化症、无脑症(anencephaly)、天使人症候群(Angelman syndrome)、血管瘤病(angiomatosis)、缺氧症(anoxia)、失语症(aphasia)、失用症(apraxia)、蜘蛛膜囊肿(arachnoid cysts)、蛛网膜炎(arachnoiditis)、阿-基氏脑畸形(Arnold-Chiari malformation)、动静脉畸形(arteriovenous malformation)、亚斯伯格症(Asperger syndrome)、共济失调毛细血管扩张(ataxia telangiectasia)、注意力缺失过动症(attention deficit hyperactivity disorder)、自闭症(autism)、自律神经机能异常(autonomic dysfunction)、背痛(back pain)、巴登氏病(Batten disease)、贝赛特氏病(Behcet's disease)、贝尔氏麻痹(Bell's palsy)、良性自发性眼睑痉挛症(benign essential blepharospasm)、良性局限性肌萎缩症(benign focal amyotrophy)、良性颅内高压(benign intracranial hypertension)、宾斯旺格病(Binswanger's disease)、眼睑痉挛(blepharospasm)、布洛克-苏兹贝格综合征(Bloch Sulzberger syndrome)、臂神经丛损伤(brachial plexus injury)、脑脓疡(brain abscess)、脑损伤(brain injury)、脑肿瘤(brain tumors,包含多形性神经胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme))、脊髓肿瘤(spinal cord tumor)、布朗-斯夸氏症候群(Brown-Sequard syndrome)、康纳丸氏病(Canavan disease)、腕隧道症候群(carpal tunnel syndrome,CTS)、灼痛(causalgia)、中枢神经痛症候群(central painsyndrome)、脑桥中央髓鞘溶解症(central pontine myelinolysis)、头部发展疾病(cephalic disorder)、脑动脉瘤(cerebral aneurysm)、脑动脉硬化(cerebral arteriosclerosis)、脑萎缩(cerebral atrophy)、脑性巨大畸形(cerebral gigantism)、大脑性麻痹(cerebral palsy)、恰克-马利-杜斯氏症(Charcot-Marie-Toothdisease)、化学治疗引起的神经病变与神经性病变疼痛(chemotherapy-induced neuropathy and neuropathic pain)、基氏脑畸形(Chiari malformation)、舞蹈病(chorea)、慢性发炎脱髓鞘型多发性神经病变(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy,CIDP)、慢性疼痛(chronic pain)、慢性局部疼痛综合征(chronic regional pain syndrome)、科芬-劳里症候群(Coffin Lowry syndrome)、昏迷(coma,包含持续性植物人状态(persistent vegetative state))、先天性两侧面瘫症候群(congenital facial diplegia)、皮质基底核退化症(corticobasal degeneration)、颅动脉炎(cranial arteritis)、颅缝线封闭过早(craniosynostosis)、库贾氏症(Creutzfeldt-Jakob disease)、累积创伤病变(cumulative trauma disorder)、库欣氏症(Cushing's syndrome)、巨细胞包涵体病(cytomegalic inclusionbody disease,CIBD)、巨细胞病毒感染(cytomegalovirus infection)、眼足舞蹈症候群(dancing eyes-dancing feet syndrome)、丹迪-沃克症候群(Dandy-Walker syndrome)、道森病(Dawson disease)、狄莫西亚氏症候群(De Morsier's syndrome)、德热里纳-克隆普克氏麻痹(Dejerine-Klumpke palsy)、痴呆(dementia)、皮肌

炎(dermatomyositis)、糖尿病性神经病变(diabetic neuropathy)、弥漫性硬化(diffuse sclerosis)、自律神经失调(dysautonomia)、书写障碍(dysgraphia)、阅读障碍(dyslexia)、肌张力不全症(dystonias)、早期婴儿癫痫性脑病(early infantile epileptic encephalopathy)、空蝶鞍症候群(empty sella syndrome)、脑炎(encephalitis)、脑膨出(encephaloceles)、大脑三叉神经性血管瘤病(encephalotrigeminal angiomatosis)、癫痫(epilepsy)、厄尔布氏麻痹(Erb's palsy)、自发性震颤(essential tremor)、法布瑞氏病(Fabry's disease)、法尔氏症候群(Fahr's syndrome)、昏倒(fainting)、家族性痉挛性截瘫(familial spastic paralysis)、热性痉挛(febrile seizures)、费雪症候群(Fisher syndrome)、弗里德希氏共济失调(Friedreich's ataxia)、额颞叶痴呆(frontotemporal dementia)及其它「Tau蛋白病变」(tauopathies)、高雪氏病(Gaucher's disease)、格斯特曼症候群(Gerstmann's syndrome)、巨细胞动脉炎(giant cell arteritis)、巨细胞包涵体病(giant cell inclusiondisease)、球细胞脑白质失养症(globoid cell leukodystrophy)、格林-巴利症候群(Guillain-Barre syndrome)、HTLV-1相关的脊髓病(HTLV-1associated myelopathy)、哈勒沃登-施帕茨病(Hallervorden-Spatz disease)、头部损伤(head injury)、头痛(headache)、半面痉挛(hemifacial spasm)、遗传痉挛性截瘫(hereditary spastic paraplegia)、多神经炎型遗传性运动失调(heredopathia atactica polyneuritiformis)、耳部带状疱疹(herpes zoster oticus)、带状疱疹(herpes zoster)、平山症(Hirayama syndrome)、HIV相关的痴呆及神经病变(HIV-associated dementia and neuropathy)(也可参考AIDS的神经征状(neurological manifestation))、前脑无裂畸形(holoprosencephaly)、亨丁顿氏症以及其它多麸酰胺酸重复疾病(polyglutamine repeat diseases)、脑内积水(hydranencephaly)、水脑(hydrocephalus)、高皮质醇症(hypercortisolism)、缺氧(hypoxia)、免疫介导性脊髓炎(immune-mediated encephalomyelitis)、包涵体肌炎(inclusionbody myositis)、色素失调症(incontinentia pigmenti)、婴儿植烷酸贮积病(infantile phytanic acid storage disease)、婴儿雷夫叙姆病(Infantile Refsum disease)、婴儿痉挛(infantile spasms)、发炎性肌病变(inflammatory myopathy)、颅内囊肿(intracranial cyst)、颅内高压(intracranial hypertension)、朱伯特症候群(Joubert syndrome)、卡恩斯-塞尔症侯群(Kearns-Sayre syndrome)、肯尼迪氏症(Kennedy disease)、金斯伯恩症候群(Kinsbourne syndrome)、小儿颈椎融合症候群(Klippel Feil syndrome)、克拉伯病(Krabbe disease)、脊髓性肌肉萎缩症(Kugelberg-Welander disease)、库鲁病(kuru)、拉福拉病(Lafora disease)、蓝伯-伊顿肌无力症(Lambert-Eaton myasthenic syndrome)、蓝道-克里夫那症候群(Landau-Kleffner syndrome)、外侧延髓(瓦伦伯格氏)症候群(lateral medullary (Wallenberg) syndrome)、学习障碍(learning disabilities)、莱氏症(Leigh's disease)、雷葛氏症候群(Lennox-Gastaut syndrome)、尼氏乃罕症候群(Lesch-Nyhan syndrome)、脑白质失养症(leukodystrophy)、路易氏体痴呆(Lewy body dementia)、无脑回症(lissencephaly)、闭锁症候群(locked-in syndrome)、路格里克氏病(Lou Gehrig's disease,也称为运动神经元疾病(motor neuron disease)或肌肉萎缩性脊髓侧索硬化症)、腰椎间盘疾病(lumbar disc disease)、莱姆病-神经后遗症(lyme disease-

neurological sequelae)、马查多-约瑟夫病(Machado-Joseph disease)、巨脑畸形(macrencephaly)、巨脑症(megalencephaly)、梅尔柯森-罗森索症候群(Melkersson-Rosenthal syndrome)、梅尼尔氏症(Menieres disease)、脑膜炎(meningitis)、门克斯病(Menkes disease)、异染性脑白质失养症(metachromatic leukodystrophy)、小头畸形(microcephaly)、偏头痛(migraine)、米勒费雪症候群(Miller Fisher syndrome)、小中风(mini-stroke)、粒线体肌病(mitochondrial myopathies)、莫比乌斯症候群(Mobius syndrome)、单体肌萎缩(monomelic amyotrophy)、运动神经元疾病(motor neurone disease)、毛毛样脑血管疾病(moyamoya disease)、黏多醣症(mucopolysaccharidoses)、多发性梗塞失智(multi-infarct dementia)、多发性运动神经病变(multifocal motor neuropathy)、多发性硬化症及其它脱髓鞘疾病(demyelinating disorder)、有姿势性低血压(postural hypotension)的多重系统萎缩(multiple systematrophy)、肌肉萎缩症(muscular dystrophy)、重症肌无力(myasthenia gravis)、弥漫性脱髓鞘硬化(myelinoclastic diffuse sclerosis)、婴儿的肌阵挛性脑病变(myoclonicencephalopathy of infants)、肌阵挛(myoclonus)、肌病变(myopathy)、先天性肌强直(myotonia congenital)、嗜睡症(narcolepsy)、神经纤维瘤病(neurofibromatosis)、抗精神病药物恶性症侯群(neuroleptic malignant syndrome)、AIDS的神经征状(neurological manifestations of AIDS)、狼疮的神经后遗症(neurological sequelae of lupus)、神经性肌强直(neuromyotonia)、神经性类蜡脂褐质病(neuronal ceroid lipofuscinosis)、神经元移行异常(neuronal migration disorders)、尼曼匹克症(Niemann-Pick disease)、奥沙利文-麦克劳德症候群(O'Sullivan-McLeod syndrome)、枕骨神经痛(occipital neuralgia)、隐性脊管闭合不全序列征(occult spinal dysraphismsequence)、大田原症候群(Ohtahara syndrome)、橄榄体桥脑小脑萎缩(olivopontocerebellar atrophy)、眼阵挛-肌阵挛(opsoclonus myoclonus)、视神经炎(optic neuritis)、起立性低血压(orthostatic hypotension)、过度使用症候群(overuse syndrome)、感觉异常(paresthesia)、帕金森氏症、先天性副肌强直(paramyotonia congenita)、副肿瘤病(paraneoplastic diseases)、阵发性发作(paroxysmal attacks)、帕-罗二氏症候群(Parry Romberg syndrome)、佩-梅二氏病(Pelizaeus-Merzbacher disease)、周期性瘫痪(periodic paralyses)、周边神经病变(peripheral neuropathy)、疼痛性神经病变(painful neuropathy)及神经病变性疼痛(neuropathic pain)、持续性植物人状态(persistent vegetative state)、广泛性发展障碍(pervasive developmental disorders)、光喷嚏反射(photic sneeze reflex)、植烷酸贮积病(phytanic acid storage disease)、皮克氏病(Pick's disease)、神经压迫(pinched nerve)、脑下垂体肿瘤(pituitary tumors)、多发性肌炎(polymyositis)、脑穿通畸形(porencephaly)、脊髓灰质炎后遗症(Post-Polio syndrome)、带状疱疹后神经痛(postherpetic neuralgia,PHN)、感染后脑脊髓炎(postinfectious encephalomyelitis)、姿势性低血压(postural hypotension)、普瑞德-威利症候群(Prader-Willi syndrome)、原发性侧索硬化(primary lateral sclerosis)、普里昂蛋白疾病(prion diseases)、进行性半侧颜面萎缩(progressivehemifacial atrophy)、进行性多发性脑白质病变(progressive multifocal leukoencephalopathy)、进行性硬化性灰质

萎缩(progressive sclerosing poliodystrophy)、进行性核上眼神经麻痹症(progressive supranuclear palsy)、脑假瘤(pseudotumor cerebri)、仑谢亨特氏症候群(Ramsay-Hunt syndrome,第I型及第II型)、拉斯穆森脑炎(Rasmussen's Encephalitis)、反射性交感神经失养症(reflex sympatheticdystrophy syndrome)、雷夫叙姆病(Refsumdisease)、重复性运动损伤(repetitive motion disorders)、重复使力伤害(repetitive stress injuries)、不宁腿症候群(restless legs syndrome)、逆转录病毒相关的脊髓病变(retrovirus-associated myelopathy)、雷特氏症候群(Rett syndrome)、雷伊氏症候群(Reye's syndrome)、圣维特斯舞蹈病(Saint Vitus Dance)、山德霍夫氏病(Sandhoff disease)、希尔逗病(Schilder's disease)、脑裂畸形(schizencephaly)、脑室中隔缺损合并视神经发育不全(septo-optic dysplasia)、婴儿摇晃症候群(shaken baby syndrome)、带状疱疹(shingles)、直立性低血压症候群(Shy-Drager syndrome)、休格兰氏症候群(Sjogren's syndrome)、睡眠呼吸中止(sleep apnea)、索托氏症(Soto's syndrome)、痉挛(spasticity)、脊柱裂(spina bifida)、脊髓损伤(spinal cord injury)、脊髓肿瘤(spinal cord tumors)、脊髓性肌萎症(spinal muscular atrophy)、僵体症候群(stiff-person syndrome)、中风(stroke)、史德格-韦伯症候群(Sturge-Weber syndrome)、亚急性硬化性泛脑炎(subacute sclerosing panencephalitis)、蜘蛛膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage)、皮层下动脉硬化性脑病变(subcortical arteriosclerotic encephalopathy)、辛登南氏舞蹈病(sydenhamchorea)、晕厥(syncope)、脊髓空洞病(syringomyelia)、迟发性运动障碍(tardive dyskinesia)、戴萨克斯病(Tay-Sachs disease)、颞动脉炎(temporal arteritis)、骨髓栓系症候群(tethered spinal cord syndrome)、汤姆森氏病(Thomsen disease)、胸廓出口症候群(thoracic outlet syndrome)、痛性抽搐(tic douloureux)、托德氏麻痹(Todd's paralysis)、妥瑞氏症(Tourette syndrome)、短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack)、传染性海绵状脑病变(transmissible spongiformencephalopathies)、横贯性脊髓炎(transverse myelitis)、创伤性脑损伤(traumatic brain injury)、震颤(tremor)、三叉神经痛(trigeminal neuralgia)、热带痉挛性下肢轻瘫(tropical spastic paraparesis)、结节性硬化症(tuberous sclerosis)、血管型痴呆(vascular dementia,例如多发性梗塞痴呆)、血管炎(包含颞动脉炎)、逢希伯-林道症候群(Von Hippel-Lindau Disease,VHL)、外侧延髓症候群(Wallenberg's syndrome)、沃德尼格-霍夫曼病(Werdnig-Hoffman disease)、韦氏症候群(West syndrome)、挥鞭式创伤症候群(whiplash)、威廉斯氏症候群(Williams syndrome)、威尔森氏病(Wilson's disease)、以及齐威格氏病(Zellweger syndrome)。

[0052] 「精神疾病」(psychiatric disorder)一词是有关于心理疾病(mental disorder),且包含在由美国精神医学学会(American Psychiatric Association)出版的《精神疾病诊断与统计手册》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,第四版及第五版(DSM-IV,DSM-V),Washington D.C.(1994,2013))中所表列的疾病与病状。精神疾病包含但不限于,焦虑症(anxiety disorder,例如:急性压力疾患(acute stress disorder)、广场恐惧症(agoraphobia)、广泛性焦虑症(generalized anxiety disorder)、强迫症(obsessive-compulsive disorder)、恐慌症(panic

disorder)、创伤后压力疾患(posttraumatic stress disorder)、分离焦虑症(separation anxiety disorder)、社交恐惧症(social phobia)以及特定对象畏惧症(specific phobia))、儿童期疾患(childhood disorder,例如:注意力缺失/过动症(attention-deficit/hyperactivity disorder)、品行疾患(conduct disorder)以及对立性反抗疾患(oppositional defiant disorder))、饮食障碍(eating disorders,例如:神经性厌食症(anorexia nervosa)及心因性暴食症(bulimia nervosa))、情感疾患(mood disorders,例如:忧郁症、第一型及第二型躁郁症、循环性情感疾患(cyclothymic disorder)、低落性情感疾患(dysthymic disorder)以及重度忧郁症(major depressive disorder))、人格障碍(personality disorder,例如:反社会人格疾患(antisocial personality disorder)、回避性人格疾患(avoidant personality disorder)、边缘性人格疾患(borderline personality disorder)、依赖性人格疾患(dependent personality disorder)、做作型人格疾患(histrionic personality disorder)、自恋型人格疾患(narcissistic personality disorder)、强迫性人格疾患(obsessive-compulsive personality disorder)、妄想性人格疾患(paranoid personality disorder)、类分裂性人格疾患(schizoid personality disorder)以及分裂病性人格疾患(schizotypal personality disorder))、精神疾病(psychotic disorders,例如:短期精神病性疾患(brief psychotic disorder)、妄想症(delusional disorder)、分裂情感性疾患(schizoaffective disorder)、类精神性分裂性疾患(schizophreniform disorder)、精神分裂症、以及共有型精神病性疾患(shared psychotic disorder))、物质关联疾病(substance-related disorder,例如:酒精依赖或酒精滥用(abuse)、安非他命依赖或安非他命滥用、大麻依赖或大麻滥用、古柯碱依赖或古柯碱滥用、致幻剂依赖或致幻剂滥用、吸入剂依赖或吸入剂滥用、尼古丁依赖或尼古丁滥用、类鸦片依赖或类鸦片滥用、苯环己呱啶(phencyclidine)依赖或苯环己呱啶滥用、以及镇定剂依赖或镇定剂滥用)、适应障碍症(adjustment disorder)、自闭症、亚斯伯格症、谵妄(delirium)、痴呆、多发性梗塞痴呆(multi-infarct dementia)、学习及记忆障碍(learning and memory disorders,例如:失忆症(amnesia)及年龄相关的记忆丧失)、抽搐症(tic disorder)以及妥瑞氏症(Tourette's disorder)。

[0053] 本文使用的「人格障碍」(personality disorders)一词是指以行为、认知以及内在体验的持续不良适应模式,该持续不良适应模式在许多情境下展现并明显地偏离个体所属文化所接受为特性的心理疾病。该些模式发展得早、难以改变且与极大痛苦或残疾有关。举例来说,人格障碍可包含但不限于:妄想性人格疾患、类分裂性人格疾患、分裂病性人格疾患、反社会人格疾患、边缘型人格疾患、做作型人格疾患、自恋型人格疾患、回避性人格疾患、依赖性人格疾患以及强迫性人格疾患。

[0054] 本文使用的「神经精神疾病」(neuropsychiatric disorder)一词(其包含神经疾病(neurological diseases)或精神疾病(psychiatric disorder)或中枢神经系统疾病(central nervous system disorders)),是指涉及由有机体中枢神经系统异常造成的精神症状或症候群的一疾病。神经精神症状的主要特征包括发生各种精神症状、认知损伤(cognitive impairment)、神经症状或早期脑发育症状的可能性。

[0055] 本文使用的「保健食品」(health food)或「保健食品产物」(health food product)一词是指任何可滋补人类及动物的液体与固体/半固体材料,藉以改善基础行为

功能、过动、情绪、焦虑、忧郁、感官知觉(sensory perception)、感觉运动门控(sensorimotor gating)、疼痛阈值(pain threshold)、记忆及/或认知功能(cognitive functioning)、体重,或藉以促进本揭示内容提及任何标的疾病的治疗。「营养组合物」(nutraceutical composition)是指包含源自食物来源的组成分,可提供食物基本营养价值外的额外健康效益。

[0056] 「医疗食品产物」(medical food product)一词是指一种配制为可经肠内消耗或投予的食物产品,包含通常在医护人员监控下针对标的疾病(例如本揭示内容所述之疾病)投予的特定饮食管理中被使用的食物产品。一「医疗食品产物」(medical food product)组合物可指一种针对极需治疗之病患(例如罹患疾病之人类病患,或需要该产品作为主要活性剂、藉由特定饮食管理来减缓疾病或病状之人类个体)所配制及加工(相对于天然状态下使用的天然食物)的组成物。

附图说明

[0057] 第1图绘示来自实施例1之苯甲酸钠的多晶型物#1的X射线衍射谱,其特征峰是位于3.6、5.9、7.2、7.5、14.9、15.9、16.6、17.6、18.8、20.4、22.9、23.7、25.1、25.8、26.6、28.1、29.1、29.4、29.7、30.2、31.2、31.5、32.9、34.2及35.7度(°)的位置。

[0058] 第2图绘示来自实施例1之苯甲酸钠多晶型物#1的热重分析(Thermogravimetric Analysis,TGA)结果。

[0059] 第3图绘示以示差扫瞄卡计(differential scanning calorimeter,DSC)方法测定来自实施例1之苯甲酸钠多晶型物#1之分析结果。

[0060] 第4图绘示来自实施例2之苯甲酸钠多晶型物#2的X射线衍射谱,其特征峰是位于3.7、5.9、6.8、7.5、11.3、11.6、17.6、22.7、23.5、26.2、27.6、28.3、29.3、30.2、31.2、32.2、32.9、34.0及35.7度(°)的位置。

[0061] 第5图绘示来自实施例2之苯甲酸钠多晶型物#2的热重分析(TGA)结果。

[0062] 第6图绘示以示差扫瞄卡计方法测定来自实施例2之苯甲酸钠多晶型物#2之分析结果。

[0063] 第7图绘示来自实施例3之苯甲酸钠多晶型物#3的X射线粉末绕射(XRPD)图谱,其特征峰是位于3.7、5.9、6.3、6.8、7.5、11.7、17.7、23.6、24.5、26.5、27.0、27.7、28.4、29.0、30.2、31.0、31.2、32.3、34.2及35.9度(°)的位置。

[0064] 第8图绘示来自实施例3之苯甲酸钠多晶型物#3的热重分析结果。

[0065] 第9图绘示以示差扫瞄卡计方法测定来自实施例3之苯甲酸钠多晶型物#3之分析结果。

[0066] 第10图绘示来自实施例4之苯甲酸钠多晶型物#4的X射线衍射谱,其特征峰是位于4.3、5.9、7.1、8.6、10.1、10.7、12.9、13.8、14.4、17.2、17.7、18.5、21.5、22.0、22.6、23.7、25.1、25.9、26.2、26.9、27.9、28.2、28.8、29.1、29.7、30.2、31.2、33.2、34.9、35.8、36.1及39.3度(°)的位置。

[0067] 第11图绘示来自实施例4之苯甲酸钠多晶型物#4的热重分析结果。

[0068] 第12图绘示以示差扫瞄卡计(DSC)方法测定来自实施例4之苯甲酸钠多晶型物#4之分析结果。

[0069] 第13图绘示来自实施例5之苯甲酸钠多晶型物#5的X射线衍射谱，其特征峰是位于3.7、5.5、5.9、6.7、7.4、12.5、14.7、16.5、17.7、22.0、23.6、24.6、25.8、26.6、27.6、28.4、30.2、31.1、32.3、34.3及35.9度(°)的位置。

[0070] 第14图绘示来自实施例5之苯甲酸钠多晶型物#5的热重分析结果。

[0071] 第15图绘示以示差扫瞄卡计方法测定来自实施例5之苯甲酸钠多晶型物#5之分析结果。

[0072] 第16图绘示来自实施例6之苯甲酸钠多晶型物#6的X射线衍射谱，其特征峰是位于3.7、5.9、6.6、7.4、9.4、11.2、12.5、22.8、25.1、26.3、28.2、29.5、30.2、31.1、31.2、33.0及34.0度(°)的位置。

[0073] 第17图绘示来自实施例6之苯甲酸钠多晶型物#6的热重分析结果。

[0074] 第18图绘示以示差扫瞄卡计方法测定来自实施例6之苯甲酸钠多晶型物#6之分析结果。

[0075] 第19图绘示将市售(默克(Merck)、台耀化学(Formosa Laboratories)之苯甲酸钠(NaBen)以及苯甲酸钠多晶型物#4于超过90％相对湿度的高湿度条件下放置5日的X射线衍射谱结果。购自默克及台耀化学的苯甲酸钠之X射线衍射谱在前述高湿度条件下呈现变化，但来自实施例7的苯甲酸钠多晶型物#4之X射线衍射谱则没有呈现类似的变化。

[0076] 第20图绘示在高湿度条件下(超过90％的相对湿度)，将购自默克之苯甲酸钠(NaBen)与氯氮平(300毫克)的组合放置5日的X射线衍射谱变化。

[0077] 第21图绘示在高湿度条件下(超过90％的相对湿度)，将本揭示内容之新颖苯甲酸钠多晶型物#4与氯氮平(300毫克)的组合放置5日的X射线衍射谱结果，显示为无变化。

[0078] 第22图绘示本揭示内容之新颖苯甲酸钠多晶型物#4、购自默克的苯甲酸钠(NaBen)以及购自西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)之苯甲酸钠(NaBen)三者之X射线衍射谱结果。

[0079] 第23图绘示在高湿度条件下(相对湿度(RH)>90％，室温)，将购自默克之苯甲酸钠(NaBen)与氯氮平(100毫克)的组合放置8日的X射线衍射谱变化。

[0080] 第24图绘示在高湿度条件下(相对湿度(RH)>90％，室温)，将本揭示内容之苯甲酸钠多晶型物#4与氯氮平(100毫克)的组合放置8日后的X射线衍射谱结果，显示为无变化。

具体实施方案

[0081] 本揭示内容提供一新颖的苯甲酸钠多晶型物。该多晶型物相较于非晶质及其它已知的多晶型物更安定，且可对一个体用于治疗各种疾病及病症(包含神经精神疾病)及/或降低该个体罹患该疾病及病症之风险。据此，本揭示内容亦提供制备该多晶型物之方法、组合物、套组、以及使用本文所述之苯甲酸钠多晶型物治疗本文所述之任何标的疾病及/或降低罹患该些疾病之风险的方法。

[0082] 本揭示内容更提供包含一有效量之苯甲酸钠化合物及一有效量之氯氮平的一药学组合物。相较于苯甲酸钠的非晶质及其它已知多晶型物或其组合，本发明的晶体苯甲酸钠(即：苯甲酸钠的多晶型物)更为安定。此外，本文所述之药学组合物所包含的赋形剂会增进苯甲酸钠化合物与氯氮平组合的安定性。本揭示内容的药学组合物适合用于预防、治疗一个体之各种疾病及病症(其包含神经精神疾病)及/或降低该个体罹患该些疾病及病症之

风险。据此，本揭示内容也提供藉由投予本文的药学组合物以预防、治疗本文所述任何标的疾病及/或降低罹患该疾病之风险的方法。

[0083] 新颖的苯甲酸钠多晶型物

[0084] 本揭示内容的一态样关于本文所述之苯甲酸钠多晶型物。该些多晶型物适用于治疗一个体之神经精神疾病及/或降低该个体罹患该神经精神疾病之风险。

[0085] 在一态样中，本揭示内容提供一苯甲酸钠的多晶型物，其X射线衍射谱于反射角2θ包含复数个特征峰，其中该复数个特征峰分别位于约为5.9、30.2及31.2度的位置。在某些实施方式中，苯甲酸钠的多晶型物的X射线衍射谱于反射角2θ更包含复数个特征峰，该复数个特征峰分别位于约为3.6、7.2、7.5、14.9、15.9、16.6、17.6、18.8、20.4、22.9、23.7、25.1、25.8、26.6、28.1、29.1、29.4、29.7、31.5、32.9、34.2、及35.7度的位置。在某些实施方式中，该多晶型物具有实质上如第1图绘示的X射线衍射谱。在某些实施方式中，该多晶型物具有实质上如第2图绘示的热重分析图谱。在某些实施方式中，该多晶型物具有实质上如第3图绘示的示差扫瞄卡计图谱。在某些实施方式中，苯甲酸钠多晶型物具有实质上如第1图所绘示的X射线衍射谱、如第2图绘示的热重分析图谱、如第3图绘式的示差扫瞄卡计图谱。

[0086] 在某些实施方式中，苯甲酸钠的多晶型物的X射线衍射谱于反射角2θ更包含复数个特征峰，其中该些特征峰分别位于约3.7、6.8、7.5、11.3、11.6、17.6、22.7、23.5、26.2、27.6、28.3、29.3、32.2、32.9、34.0及35.7度的位置。在某些实施方式中，该多晶型物具有实质上如第4图绘示的X射线衍射谱。在某些实施方式中，该多晶型物具有实质上如第5图绘示的热重分析图谱。在某些实施方式中，该多晶型物具有实质上如第6图绘示的示差扫瞄卡计图谱。在某些实施方式中，苯甲酸钠多晶型物具有实质上如第4图所绘示的X射线衍射谱、如第5图所绘示的热重分析图谱、以及如第6图所绘式的示差扫瞄卡计图谱。

[0087] 在某些实施方式中，苯甲酸钠的多晶型物的X射线衍射谱于反射角2θ更包含复数个特征峰，其中该些特征峰分别位于约3.7、6.3、6.8、7.5、11.7、17.7、23.6、24.5、26.5、27.0、27.7、28.4、29.0、30.2、31.0、31.2、32.3、34.2及35.9度的位置。在某些实施方式中，该多晶型物具有实质上如第7图绘示的X射线衍射谱。在某些实施方式中，该多晶型物具有实质上如第8图绘示的热重分析图谱。在某些实施方式中，该多晶型物具有实质上如第9图绘示的示差扫瞄卡计图谱。在某些实施方式中，苯甲酸钠多晶型物具有实质上如第7图所绘示的X射线衍射谱、如第8图所绘示的热重分析图谱、以及如第9图所绘式的示差扫瞄卡计图谱。

[0088] 在某些实施方式中，苯甲酸钠的多晶型物的X射线衍射谱于反射角2θ更包含复数个特征峰，该些特征峰分别位于约为4.3、7.1、8.6、10.1、10.7、12.9、13.8、14.4、17.2、17.7、18.5、21.5、22.0、22.6、23.7、25.1、25.9、26.2、26.9、27.9、28.2、28.8、29.1、29.7、33.2、34.9、35.8、36.1及39.3度的位置。在某些实施方式中，该多晶型物具有实质上如第10图绘示的X射线衍射谱。在某些实施方式中，该多晶型物具有实质上如第11图绘示的热重分析图谱。在某些实施方式中，该多晶型物具有实质上如第12图绘示的示差扫瞄卡计图谱。在某些实施方式中，苯甲酸钠多晶型物具有实质上如第10图所绘示的X射线衍射谱、实质上如第11图所绘示的热重分析图谱、以及实质上如第12图所绘式的示差扫瞄卡计图谱。

[0089] 在一态样中，本揭示内容提供一苯甲酸钠之多晶型物，其X射线衍射谱于反射角2θ包含复数个特征峰，该些特征峰分别位于约为3.7、5.9及26.6度的位置。在某些实施方式

中，苯甲酸钠多晶型物具的X射线衍射谱于反射角2θ更包含复数个特征峰，该些特征峰分别位于约5.5、6.7、7.4、12.5、14.7、16.5、17.7、22.0、23.6、24.6、25.8、27.6、28.4、30.2、31.1、32.3、34.3及35.9度的位置。在某些实施方式中，该多晶型物具有实质上如第13图绘示的X射线衍射谱。在某些实施方式中，该多晶型物具有实质上如第14图绘示的热重分析图谱。在某些实施方式中，该多晶型物具有实质上如第15图绘示的示差扫瞄卡计图谱。在某些实施方式中，苯甲酸钠多晶型物具有实质上如第13图所绘示的X射线衍射谱、实质上如第14图所绘示的热重分析图谱、以及实质上如第15图所绘式的示差扫瞄卡计图谱。

[0090] 在某些实施方式中，苯甲酸钠的多晶型物的X射线衍射谱于反射角2θ更包含复数个特征峰，该些特征峰分别位于约6.6、7.4、9.4、11.2、12.5、22.8、25.1、26.3、28.2、29.5、30.2、31.1、31.2、33.0及34.0度的位置。在某些实施方式中，该多晶型物具有实质上如第16图绘示的X射线衍射谱。在某些实施方式中，该多晶型物具有实质上如第17图绘示的热重分析图谱。在某些实施方式中，该多晶型物具有实质上如第18图绘示的示差扫瞄卡计图谱。在某些实施方式中，苯甲酸钠多晶型物具有实质上如第16图所绘示的X射线衍射谱、实质上如第17图所绘示的热重分析图谱、以及实质上如第18图所绘式的示差扫瞄卡计图谱。

[0091] 本文所述的任何苯甲酸钠多晶型物具有约95％、97％、98％、99％、99.5％、99.9％或更高的化学纯度，而化学纯度可藉由常规方法(举例来说，HPLC或1H-核磁共振(1H Nuclear Magnetic Resonance，1H-NMR)光谱学)来测定。在某些实施方式中，本揭示内容的苯甲酸钠多晶型物含有少于10％、较佳是少于5％、较佳是少于1％、较佳是少于0.5％、更佳是少于0.1％的苯甲酸钠其它多晶型物或非结晶形式(以XRPD或DSC测定)。

[0092] 组合物

[0093] 本揭示内容提供包含一有效量之苯甲酸钠化合物及一有效量之氯氮平的一药学组合物。在特定实施方式中，药学组合物包含50至1000毫克的苯甲酸钠化合物(例如：100至800毫克、200至600毫克、或300至500毫克)以及25至300毫克的氯氮平(例如：50至250毫克、100至200毫克、或150至300毫克)。在特定实施方式中，该药学组合物包含500毫克的苯甲酸钠化合物以及200至300毫克的氯氮平。

[0094] 在某些实施方式中，苯甲酸钠化合物(例如：苯甲酸钠)可为非结晶形式、或可为一或多种多晶型物。在某些实施例中，苯甲酸钠可以为非结晶形式及一或多种多晶型物之混合物。在某些实施例中，苯甲酸钠化合物可以是一市售苯甲酸钠，其可包含苯甲酸钠的非结晶形式及多种多晶型物(例如从默克、台耀化学、西格玛奥德里奇等公司购得的苯甲酸钠)、以及本发明经纯化的苯甲酸钠多晶型物。在某些实施方式中，苯甲酸钠化合物包含本文所述之一苯甲酸钠多晶型物。

[0095] 本揭示内容亦提供一组合物，其含有本文所述之一苯甲酸钠多晶型物，以及一载体、赋形剂、稀释剂、黏合剂、添加剂、填充剂、以及润滑剂或其混合物。在特定实施方式中，该组合物包含本文所述的苯甲酸钠多晶型物以及一药学上可接受的载体。在特定实施方式中，该组合物包含本文所述的苯甲酸钠多晶型物以及一药学上可接受的赋形剂。在特定实施方式中，该组合物包含本文所述的苯甲酸钠多晶型物以及一药学上可接受的稀释剂。在特定实施方式中，该组合物包含本文所述的苯甲酸钠多晶型物以及一药学上可接受的黏合剂。在特定实施方式中，该组合物包含本文所述的苯甲酸钠多晶型物以及一药学上可接受的添加剂。在特定实施方式中，该组合物包含本文所述的苯甲酸钠多晶型物以及一药学上

可接受的填充剂。在特定实施方式中，该组合物包含本文所述的苯甲酸钠多晶型物以及一药学上可接受的润滑剂。

[0096] 在特定实施方式中，本文所述之药学组合物更包含一或多种药学上可接受的赋形剂。在特定实施方式中，该药学组合物包含50至1000毫克的苯甲酸钠化合物、25至300毫克的氯氮平、以及一或多种药学上可接受的赋形剂。在特定实施方式中，该药学组合物包含500毫克的苯甲酸钠化合物、200至300毫克的氯氮平、以及一或多种药学上可接受的赋形剂。

[0097] 在特定实施方式中，苯甲酸钠化合物与氯氮平之重量比例是约1:10至约1000:1、约1:10至约900:1、约1:10至约800:1、约1:10至约600:1、约1:10至约500:1、约1:10至约400:1、约1:10至约200:1、约1:10至约100:1、约1:10至约75:1、约1:10至约50:1、约1:10至约25:1、约1:10至约10:1、约1:10至约5:1、约1:10至约1:2、约1:10至约1:5、或约1:10至约1:8。在特定实施方式中，苯甲酸钠化合物与氯氮平之重量比例为约20:1、约5:1、约2.5:1、或约1.67:1。

[0098] 在某些实施方式中，药学组成物包含一有效量之本发明的苯甲酸钠化合物。在特定实施方式中，药学组合物包含一有效量之氯氮平。在特定实施方式中，有效量是治疗有效量(例如，用以治疗一有需要之个体之神经精神疾病的剂量及/或降低一有需要之个体罹患神经精神疾病之风险的剂量)。在特定实施方式中，有效量是预防有效量(例如，用以预防一有需要之个体免于罹患神经精神疾病的剂量)。

[0099] 在特定实施方式中，本揭示内容的药学组合物包含50至1000毫克的苯甲酸钠(例如:100至800毫克、200至600毫克、或300至500毫克)、25至300毫克的氯氮平(例如:50至200毫克、100至150毫克、或150至300毫克)、50至500毫克的藻酸钠(例如:100至400毫克、200至300毫克、或250至400毫克)、50至400毫克的柠檬酸钠(例如:100-300毫克、150-250毫克、或200-300毫克)、5至100毫克的硬脂酸镁(例如:10至80毫克、25至70毫克、40至60毫克、或50至100毫克)以及80至200毫克的淀粉羟乙酸钠(例如100至150毫克)。在某些实施方式中，本揭示内容之药学组合物包含125至500毫克的苯甲酸钠、25至300毫克的氯氮平、50至500毫克的藻酸钠、50至400毫克的柠檬酸钠、5至100毫克的硬脂酸镁以及80至200毫克的淀粉羟乙酸钠。

[0100] 在某些实施方式中，本揭示内容之药学组合物包含50至1000毫克的苯甲酸钠、25至300毫克的氯氮平、50至200毫克的藻酸钠、50至400毫克的柠檬酸钠、5至100毫克的硬脂酸镁以及80至200毫克的淀粉羟乙酸钠。在某些实施方式中，本揭示内容之药学组合物包含125至500毫克的苯甲酸钠、25至300毫克的氯氮平、50至200毫克的藻酸钠、50至400毫克的柠檬酸钠、5至100毫克的硬脂酸镁以及80至200毫克的淀粉羟乙酸钠。

[0101] 在某些实施方式中，本揭示内容之药学组合物包含50至1000毫克的苯甲酸钠、25至300毫克的氯氮平、50至70毫克的藻酸钠、50至70毫克的柠檬酸钠、5至15毫克的硬脂酸镁以及80至100毫克的淀粉羟乙酸钠。在某些实施方式中，本揭示内容之药学组合物包含125至500毫克的苯甲酸钠、25至300毫克的氯氮平、50至70毫克的藻酸钠、50至70毫克的柠檬酸钠、5至15毫克的硬脂酸镁以及80至100毫克的淀粉羟乙酸钠。

[0102] 在某些实施方式中，该组合物更包含一神经药物。在特定实施方式中，神经药物系选自由丁酰苯(butyrophenone)、吩噻嗪(phenothiazine)、氟奋乃静(fluphenazine)、奋乃

静(perphenazine)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、硫利达嗪(thioridazine)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、美索达嗪(mesoridazine)、普马嗪(promazine)、三氟丙嗪(triflupromazine)、左美丙嗪(levomepromazine)、异丙嗪(promethazine)、硫杂蒽(thioxanthene)、氯丙硫蒽(chlorprothixene)、氟哌噻吨(flupenthixol)、替沃噻吨(thiothixene)、珠氯噻醇(zuclopenthixol)、氯氮平(clozapine)、奥氮平(olanzapine)、利培酮(risperidone)、喹硫平(quetiapine)、齐拉西酮(ziprasidone)、氨磺必利(amisulpride)、阿塞那平(asenapine)、帕潘立酮(paliperidone)、阿立哌唑(aripiprazole)、卡利拉嗪(cariprazine)、依匹哌唑(brexpiprazole)、拉莫三嗪(lamotrigine)、丁苯那嗪(tetrabenazine)、大麻二酚(cannabidiol)、LY2140023、达哌啶醇(droperidol)、哌咪清(pimozide)、布他哌嗪(butaperazine)、卡奋乃静(carphenazine)、瑞莫必利(eemoxipride)、哌西他嗪(piperacetazine)、舒必利(sulpiride)、阿坎酸盐(acamprosate)、丁苯那嗪(tetrabenazine)、维拉佐酮(vilazodone)、左米那普仑(levomilnacipran)、以及沃替西汀(vortioxetine)、氟西汀(fluoxetine)、帕罗西汀(paroxetine)、艾司西酞普兰(escitalopram)、西酞普兰(citalopram)、舍曲林(sertraline)、氟伏沙明(fluvoxamine)、文拉法辛(venlafaxine)、米那普仑(milnacipran)、度洛西汀(duloxetine)、米氮平(mirtazapine)、米塞林(mianserin)、瑞波西汀(reboxetine)、安非他酮(bupropion)、阿米替林(amitriptyline)、去甲替林(nortriptyline)、普罗替林(protriptyline)、地昔帕明(desipramine)、曲米帕明(trimipramine)、阿莫沙平(amoxapine)、氯丙咪嗪(clomipramine)、地昔帕明(desipramine)、多虑平(doxepin)、异卡波肼(isocarboxazid)、反苯环丙胺(tranylcypromine)、曲唑酮(trazodone)、萘法唑酮(nefazodone)、拉莫三嗪(lamatrogine)、锂、托吡酯(topiramate)、加巴喷丁(gabapentin)、卡马西平(carbamazepine)、奥卡西平(oxcarbazepine)、丙戊酸盐(valproate)、马普替林(maprotiline)、米氮平(mirtazapine)、溴法罗明(brofaromine)、吉哌隆(gepirone)、吗氯贝胺(moclobemide)、异烟肼(isoniazid)、异丙烟肼(iproniazid)、苯乙肼(phenelzine)、司立吉林(selegiline)、他汀类(statin)、安非他命(amphetamine)、莫达非尼(modafinil)、右旋甲基苯丙胺(desoxyn)、甲基安非他命(methamphetamine)、古柯碱(cocaine)、槟榔碱(arecoline)、右哌甲酯(dextromethylphenidate)、右旋安非他命(dextroamphetamine)、哌甲酯(methylphenidate)、二甲磺酸赖右苯丙胺(lisdexamfetamine dimesylate)、安非他命混合盐(mixed salts amphetamine)、阿托西汀(atomoxetine)、盐酸可乐定(clonidine hydrochloride)、盐酸胍法辛(guanfacine hydrochloride)、槟榔碱、匹莫林(pemoline)、多奈哌齐(donepezil)、他克林(tacrine)、卡巴拉汀(rivastigmine)、美金刚胺(memantine)、毒扁豆碱(physostigmine)、锂盐(lithium salt)、烟碱(nicotine)、槟榔碱、石杉碱甲(huperzinealpha)、利鲁唑(riluzole)、肌胺酸(sarcosine)、维生素C、维生素E、类胡萝卜素、鞣酸(tannic acid)以及银杏萃取物所组成之群组。本揭示内容的组合物可用于治疗一神经精神疾病及/或降低罹患该神经精神疾病之风险。在特定实施方式中，苯甲酸钠多晶型物与前述神经药物之重量比例是约1:10至约1000:1、约1:10至约900:1、约1:10至约800:1、约1:10至约600:1、约1:10至约500:1、约1:10至约400:1、约1:10至约200:1、约1:10至约100:1、约1:10至约75:1、约1:10至约50:1、约1:

10至约25:1、约1:10至约10:1、约1:10至约5:1、约1:10至约1:2、约1:10至约1:5、或约1:10至约1:8。

[0103] 在某些实施方式中，组成物是一药学组成物。在某些实施方式中，组成物是一营养组成物。在某些实施方式中，组成物是一保健食品。在某些实施方式中，本揭示内容组合物可为保健食品或保健食品产物，其可为任何可滋补人类及动物的液体及固体/半固体材料，藉以改善基础行为功能、过动、情绪、焦虑、忧郁、感知、感觉运动门控、疼痛阈值、记忆及/或认知功能、或用于增进本文所述任何标的疾病(例如，包含本文描述之病症的神经精神疾病)的治疗。保健食品产物可为食品产物(例如:茶基底的饮料、果汁、软性饮料、咖啡、奶类、果冻、饼干、谷物、巧克力、营养棒、草药萃取物、乳制品(例如冰淇淋和优格))、食品/饮食补充品、或营养制剂。

[0104] 本揭示内容的保健食品产物可包含一或多个可食用载体，其授予本揭示内容的产物一或多种益处。可食用载体包括淀粉、环糊精(cyclodextrin)、麦芽糊精(maltodextrin)、甲基纤维素(methylcellulose)、羧甲基纤维素(carbonmethoxy cellulose)、黄原胶(xanthan gum)以及其水性溶液。如本发明所述技术领域中具有通常知识者所知，其它实施例包含溶剂、分散介质、涂料、界面活性剂、抗氧化剂、防腐剂(例如抗菌剂及抗真菌剂)、等张剂、吸收延迟剂、安定剂、凝胶、结合剂、赋形剂、崩解剂、润滑剂、甜味剂、调味剂、染剂等相关材料及其组合。在某些实施例中，本揭示内容所述之保健食品产物可更包含神经保护食品，例如鱼油、亚麻仁油及/或苯甲酸盐。

[0105] 在某些实施例中，保健食品产物是营养组成物，其指包含源自食物来源的成分且提供食物内基本营养价值外的额外健康效益的组成物。本揭示内容的营养组合物包含本文所述之多晶型物(例如:本文所述之苯甲酸钠化合物及其多晶型物)以及其它成分及补充剂，藉以促进健康及/或增进多晶型物的安定性及生物活性。

[0106] 本揭示内容的营养组合物可以是快速或短期性的，亦可在罹患神经精神疾病或是有罹患该神经精神疾病风险的人类个体中，长期性地达到本文所述之目的，例如改善基础行为功能、过动、情绪、焦虑、忧郁、感知、感觉运动门控、疼痛阈值、记忆及/或认知功能。营养组合物可包含于可食用材料中，举例来说，膳食补充剂或药物制剂。膳食补充剂可包含其它营养物质，例如维生素、矿物质或胺基酸。组合物亦可是饮品或食物产品，例如茶、汽水、果汁、牛奶、咖啡、饼干、谷物、巧克力及营养棒。若有需要，可于组合物中加入诸如山梨糖醇(sorbitol)、麦芽糖醇(maltitol)、氢化葡萄糖浆(hydrogenated glucose syrup)、氢化淀粉水解物(hydrogenated starch hydrolysate)、高果糖玉米糖浆(high fructose corn syrup)、蔗糖(cane sugar)、甜菜糖(beet sugar)、果胶(pectin)或蔗糖素(sucralose)等甜味剂。

[0107] 可将本揭示内容所述之营养组合物制备为溶液形式。举例来说，可将营养组成物配制于介质中，例如缓冲液、溶剂、稀释剂、惰性载体、油或霜剂。在某些实施例中，是将制剂配制于水性溶液中，其可非必要性地包含一非液体之共溶剂，例如酒精。亦可将营养组成物制备为粉末、糊剂、胶冻、胶囊或片剂等形式。乳糖及玉米淀粉为制备胶囊时常见的稀释剂，亦为制备片剂时常见的载体。通常会添加润滑剂，像是硬脂酸镁来形成片剂。

[0108] 可依适当的投予路径(举例来说，口服给药)来配制保健食品产物。若为口服给药，可以习知方法及可接受的赋形剂，将组合物配制为片剂或胶囊;其中该可接受的赋形剂可

以是结合剂(举例来说,预胶化之玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素)、填充剂(举例来说,乳糖、微晶质纤维素或磷酸氢钙)、润滑剂(举例来说,硬脂酸镁、滑石或二氧化硅)、崩解剂(举例来说,马铃薯淀粉或淀粉羟乙酸钠)或润湿剂(举例来说,硫酸月桂酸钠)。可以习知方法来包覆片剂。本揭示内容亦包含条棒及其它可咀嚼的制剂。

[0109] 在某些实施例中,可将保健食品产物配制为液体形式,且一或多种可食用之载体可以是溶剂或分散介质,其包含,但不限于,乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、液体聚乙二醇)、脂质(例如三酸甘油酯、植物油或微脂体)或其组合。可维持适当的流动性,举例来说,藉由使用卵磷脂等包衣、藉由分散于液体多元醇或脂质等载体来维持特定的颗粒大小、藉由使用羟丙基纤维素等界面活性剂,或是其组合。在许多例子中,较佳是包含等张剂,举例来说,糖、氯化钠或其组合。

[0110] 用以口服给药的液体剂型可以是,举例来说,溶液、糖浆或悬浮液,或是可将其配制为使用前以水或其它适合之载体重组的干燥产物。在一实施方式中,可将液体制剂配制为以果汁给药的剂型。可以习知方法用药学上可接受之添加物来配制液体制剂,其中该添加物可以是悬浮剂(举例来说,山梨糖醇糖浆、纤维素衍生物或氢化食用脂肪)、乳化剂(举例来说,卵磷脂或阿拉伯胶)、非水性载体(举例来说,杏仁油、油酯、乙醇或经分馏之植物油),以及防腐剂(举例来说,对羟苯甲酸甲酯或对羟苯甲酸丙酯、苯甲酸酯或山梨酸酯)。

[0111] 在某些实施方式中,组合物是一种医疗食品。医疗食品是一种配制为可经肠内消耗或给药的食物产品。该种食物产品通常可在医护人员监控下针对标的疾病(例如本揭示内容所述之疾病)进行特定的饮食管理。在某些情况下,该医疗食品组合物是针对极需治疗之病患(例如罹患疾病之人类病患,或需要产品作为主要活性剂、藉由特定饮食管理来减缓疾病或病状之人类个体)所特别配制及加工(相对于天然状态下使用的天然食物)的组合物。在某些实施例中,本揭示内容所述之医疗食品组成物不是医护人员为管理症状或减少罹患疾病或病症而简单推荐之整体饮食的一部分。

[0112] 本揭示内容所述之任何医疗食品组合物(包含苯甲酸钠多晶型物及至少一载体(例如本揭示内容所述之该些载体))可配制为液体溶液、粉末、条棒、薄片或悬浮于适当液体或适当乳化剂中的悬浮物形式。该至少一载体可以是天然或合成(非天然)的载体,可赋予组合物中的苯甲酸钠化合物及共形物(co-former)一或多种效益,举例来说,安定性、生物利用性及/或生物活性。可利用本揭示内容所述之任一种载体来制备本发明医疗食品组合物。在某些实施方式中,医疗食品组合物更包含一或多种额外添加的成分,其系选自包含有(但不限于)天然香料、人造香料、主要微量及超微量矿物质、矿物质、维生素、燕麦、坚果、香料、牛奶、蛋、盐、面粉、卵磷脂、黄原胶及/或甜味剂所组成的群组。可将医疗食品组成物置于适当的容器中,其可更包含至少一种额外的治疗剂(例如本揭示内容所述之治疗剂)。

[0113] 在特定实施方式中,在药学组合物中包含一有效量的本揭示内容之苯甲酸钠同素异形体。在特定实施方式中,有效量是治疗有效量(例如,用以治疗一有需要之个体之神经精神疾病的剂量及/或降低一有需要之个体罹患神经精神疾病之风险的剂量)。在特定实施方式中,神经精神疾病为一神经疾病,例如阿兹海默症。在特定实施方式中,有效量是预防有效量(例如,用以预防一有需要之个体免于罹患神经精神疾病的剂量)。

[0114] 可以任何已知药学方法来配制本发明药学组合物。一般来说,该些配制方法包含将本发明苯甲酸钠多晶型物(即「活性成分」)与载体或赋形剂、及/或一或多种其它辅助成

分结合，接着，若必要及/或需要，将产品塑造及/或包装为单一剂量或多剂量单位。

[0115] 可将药学组成物以单一单位剂量及/或复数个单一单位剂量大量进行制备、包装及/或贩卖。一「单位剂量」(unit dose)是指药学组成物的个别量(discrete amount)，包含预定剂量之活性成分。活性成分的剂量通常等于投予至个体的活性成分之剂量，及/或此一剂量使用上方便的等分量，像是此一剂量的二分之一或三分之一。

[0116] 依据欲投予治疗之病患个体、体型及/或状况，以及投予组成物之路径的不同，可调整本发明药学组合物中活性成分、药学上可接受之赋形剂、及/或任何其它成分的的相对剂量。组合物可包含介于0.1％到100％(重量比w/w)之间的活性成分。

[0117] 用以制备药学组合物之药学上可接受的赋形剂包含惰性稀释剂、分散剂及/或粒化剂、界面活性剂及/或乳化剂、崩解剂、结合剂、防腐剂、缓冲剂、润滑剂及/或油。本发明组合物亦可包含可可脂(cocoa butter)及栓剂蜡(suppository wax)等赋形剂、着色剂、包衣、甜味剂、调味剂及香味剂。

[0118] 用以口服及不经肠胃道(parenteral)给药之液体剂型包含药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、悬浮液、糖浆及酏剂。除了活性成分，液体剂型亦可包含相关领域惯用之惰性稀释剂，举例来说，水或溶剂；亦可包含增溶剂及乳化剂，例如乙醇(ethyl alcohol)、异丙醇(isopropyl alcohol)、碳酸乙酯(ethyl carbonate)、乙酸乙酯(ethyl acetate)、苄醇(benzyl alcohol)、苯甲酸苄酯(benzyl benzoate)、丙二醇(propylene glycol)、1,3-丁二醇(1,3-butylene glycol)、二甲基甲酰胺(dimethylformamide)、油(例如棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氢糠醇(tetrahydrofurfuryl alcohol)、聚乙二醇(polyethylene glycol)、脱水山梨醇之脂肪酸酯，以及其组合。除了惰性稀释剂，口服组成物可包含佐剂，例如润湿剂、乳化剂及悬浮剂、甜味剂、调味剂及香味剂。在某些非口服给药的实施方式中，是将本揭示内容所述之共轭物与增溶剂混合，例如Cremophor®、酒精、油、改性油、二醇、聚山梨醇酯、环糊精、聚合物及其组合。

[0119] 可依据习知方法，利用适当的分散剂或润湿剂及悬浮剂来制备注射剂，举例来说，无菌可注射之水性或油质悬浮液。可利用无毒性之非口服可接受的稀释剂或溶剂，将无菌注射剂可以是制备为无菌的注射溶液、悬浮液或乳剂(举例来说，1,3-丁二醇的溶液)。可接受的载体及溶剂可以是水、林格氏液(Ringer's solution,U.S.P.)，以及等张氯化钠溶液。此外，通常可以无菌之固定油作为溶剂或悬浮介质。据此，可使用合成单-或双-甘油酯等任何温和的固定油。此外，亦可以油酸等脂肪酸来制备注射剂。

[0120] 举例来说，可利用细菌截留过滤器进行过滤，或于无菌固体组成物(其在使用前可溶解或分散于无菌水或其它无菌注射介质中)中加入杀菌剂，藉以制备无菌注射剂型。

[0121] 为了延长药物的作用时间，可减缓经由皮下或肌内注射之药物的吸收。前述目的可利用晶质或非晶质之水溶性不佳的材料制备液体悬浮液来实现。如此一来，药物的吸收率将取决于其溶离率，而其溶离率则取决于结晶的大小及晶形。或者是，可将药物溶解或悬浮于油性载体中，藉以减缓非口服给药之药物的吸收。

[0122] 适用于口服给药的固体剂型包含胶囊、片剂、丸剂、粉末及颗粒。固体剂型是将活性成分与至少一种惰性、药学上可接受赋形剂或载体混合，例如柠檬酸钠或磷酸氢钙及/或(a)填充剂或延伸剂，例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及硅酸，(b)结合剂，例如，羧甲

基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖及阿拉伯胶，(c)保湿剂，例如甘油，(d)崩解剂，例如洋菜、碳酸钙、马铃薯或树薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐、淀粉羟乙酸钠(sodium starch glycolate，SSG)、交联羧甲基纤维素、交联聚维酮以及碳酸钠，(e)溶液阻滞剂，例如石蜡，(f)吸收促进剂，例如季铵化合物，(g)润湿剂，例如鲸蜡醇及甘油单硬脂酸酯，(h)高岭土及皂土等吸收剂，以及(i)润滑剂，例如胶体二氧化硅、滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物。当为胶囊、片剂及丸剂时，剂型可包含缓冲剂，像是柠檬酸钠及壳聚糖。此外，本揭示内容药学上可接受的赋形剂可以是单一种鞣酸或多种鞣酸之混合、或其药学上可接受的盐。

[0123] 在相似类型的固体组合物可作为软式及硬式填充明胶胶囊中的填充物，其系利用乳糖及高分子量聚乙二醇等物质作为赋形剂。可以肠溶包衣及其它药学领域习知的包衣来制备片剂、糖衣锭、胶囊、丸剂及颗粒的固体剂型。可非必要性地包含失透剂，且可非必要性地以延缓释放的方式，仅于，或较佳于，消化道的某些部分释放活性成分。包覆组成物的实施例可包含聚合物质及蜡。相似类型的固体组合物可作为软式及硬式填充明胶胶囊中的填充物，其系利用乳糖及高分子量聚乙二醇等物质作为赋形剂。

[0124] 活性成分可与一或多种上述赋形剂共同配制于微包覆剂型中。可以肠溶包衣、控制释放包衣及制药领域习知之其它包衣等包衣及壳层来制备片剂、糖衣锭、胶囊、丸剂及颗粒的固体剂型。固体剂型可将活性成分与至少一种诸如蔗糖、乳糖或淀粉等惰性稀释剂混合。如一般制剂，该种剂型可包含惰性稀释剂以外的其它物质，例如压锭润滑剂及诸如硬脂酸镁及微晶质纤维素等其它压锭辅助物质。当为胶囊、片剂及丸剂时，剂型可包含缓冲剂。可非必要性地包含失透剂，且可非必要性地以延缓释放的方式，仅于，或较佳于，消化道的某些部分释放活性成分。包覆剂的实施例包含，但不限于，聚合物质及蜡。

[0125] 即使本揭示内容所述之药学组成物主要是关于适用于人类的药学组成物，该些组成物亦适用于投予至各种动物。习知技艺人士可修改适用于人类的药学组成物，藉以将组成物投予至不同动物体内；具有通常知识之兽医药理学家可以惯常实验设计及/或进行该些修改。

[0126] 通常是以剂量单位形式配制本发明苯甲酸钠多晶型物，以方便给药及使剂量具有一致性。然而，当可想见，医护人员可在合理的医学判断范围内，决定本揭示内容所述之组合物的总每日用量。对特定个体或生物的特定治疗有效量将依不同因素而有所调整，包含所治疗的疾病；疾病的严重程度；所使用特定活性成分的活性；使用的组成物；个体的年龄、体重、一般健康状况、性别及饮食习惯；给药时间、给药路径及活性成分的排出速度；治疗的持续时间；与活性成分合并或共同使用的药物；以及医药领域习知的其它因素。

[0127] 本揭示内容亦包含套组(例如药品包装)。该套组可包含本发明药学组合物或苯甲酸钠多晶型物，以及一容器(例如小瓶、安瓶、瓶罐、注射器及/或分配器包装，或是其它适当的容器)。在特定实施方式中，本揭示内容之套组可非必要地包含第二容器，其包含一药学赋形剂，用以稀释或悬浮本发明之药学组合物或苯甲酸钠多晶型物。在某些实施方式中，第一容器中的本文所述药学组成物或苯甲酸钠多晶型物可以与第二容器合并，以形成一单位剂型。

[0128] 在特定实施方式中，本揭示内容之套组包含一第一容器，其包含本文所述之苯甲酸钠多晶型物或组合物。在某些实施方式中，本揭示内容所述之套组可用以治疗一有需要

之个体之神经精神疾病及/或减少一有需要之个体罹患该神经精神疾病之风险。

[0129] 在特定实施方式中，本揭示内容所述之套组更包含使用说明，以告知使用者如何使用套组中的苯甲酸钠多晶型物或组合物。本发明套组亦可包含美国食品药物管理局(U.S.Food and Drug Administration,FDA)等监管机构要求的信息。在某些实施方式中，套组中的信息为处方信息。在某些实施方式中，套组及使用说明可用以治疗一个体之神经精神疾病及/或减少该个体罹患该神经精神疾病的风险。本发明套组可包含一或多种本揭示内容所述之其它种药剂，其系作为独立的组成物。

[0130] 合成方法

[0131] 本文在此描述制备本揭示内容之苯甲酸钠多晶型物的一些例示性方法：

[0132] 普通方法1：蒸发饱和溶液以形成结晶。

[0133] 藉由蒸发饱和溶液来形成结晶。以溶剂溶解过量的苯甲酸钠。过滤该溶液，并蒸发该滤液至干燥，以提供新的苯甲酸钠多晶型物。

[0134] 在一态样中，苯甲酸钠的多晶型物之合成包含：第一步骤，系在大气压力及室温下，以合适的单一或混合溶剂溶解过量的苯甲酸钠，藉以形成一饱和溶液。接着可利用具有介于5至100微米之间孔径的滤网过滤该饱和溶液，以移除不溶成分。在合适条件下，蒸发所获得的溶液适当的一段时间，以使苯甲酸钠多晶型物(例如：如以下所述之实施例1的多晶型物#1)形成。在特定实施方式中，是在大气压力或减压及/或高温(elevated temperature)环境(例如约40-110℃)下蒸发该溶液。在特定实施方式中，高温范围可从约40至90℃、约40至80℃、约40至70℃或约40至60℃。接着可收集经蒸发溶液而形成的苯甲酸钠多晶型物。

[0135] 本文所述合成方法所使用的合适溶剂包含，但不限于：极性质子性溶剂(例如：甲醇、乙醇、异丙醇、水)、极性非质子性溶剂(例如：乙腈、乙酸乙酯)或其混合物。在特定实施方式中，溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、乙腈、乙酸乙酯、水或其混合物。

[0136] 普通方法2：冷却饱和溶液以形成结晶。

[0137] 在高温(50-110℃)环境下，将单一溶剂或混合溶剂加入苯甲酸钠并同时搅拌。当溶液变清之后立即中止添加溶剂。持续搅拌使溶液降温。过滤该悬浮液并收取晶体，以提供新的苯甲酸钠多晶型物。

[0138] 举例来说，苯甲酸钠多晶型物的合成包含：第一步骤，系在介于50至110℃之温度范围下，以单一溶剂或混合溶剂溶解苯甲酸钠，以形成一溶液。本文所述合成方法所使用的合适溶剂包含，但不限于：极性质子性溶剂(例如：甲醇、乙醇、异丙醇、水)、极性非质子性溶剂(例如：乙腈、乙酸乙酯)或其混合物。在特定实施方式中，溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、乙腈、乙酸乙酯、水或其混合物。在特定实施方式中，苯甲酸钠多晶型物的合成包含第一步骤，系在50至110℃、50-100℃、50-90℃、50-80℃、50-70℃或60-70℃的温度下，以单一或混合溶剂溶解苯甲酸钠以形成一溶液。在特定实施方式中，苯甲酸钠多晶型物的合成包含第一步骤，系在50℃、60℃、70℃、80℃、90℃、100℃、或110℃的温度下，以单一或混合溶剂溶解苯甲酸钠以形成一溶液。

[0139] 在特定实施方式中，接着搅拌经加热溶解的苯甲酸钠溶液并使其冷却至室温(例如，约20至25℃)。在特定实施方式中，将冷却的溶液静置于室温，以使一苯甲酸钠多晶型物形成。在特定实施方式中，收集在第三步骤中透过静置于室温环境下所形成的苯甲酸钠多

晶型物。在特定实施方式中，是利用具有孔径范围为5至100微米的滤网过滤，藉以收集经静置于室温下所形成的苯甲酸钠多晶型物。

[0140] 普通方法3：在高湿度条件下进行转型(transformation)

[0141] 将苯甲酸钠储存于相对湿度高于90％的条件下，以提供一新的苯甲酸钠多晶型物。

[0142] 举例来说，苯甲酸钠多晶型物的合成包含第一步骤，系将苯甲酸钠静置于一相对湿度高于90％之环境约1至10日，在该静置期间形成一苯甲酸钠多晶型物。在特定实施方式中，第一步骤包含将苯甲酸钠静置于相对湿度为约90％、约91％、约92％、约93％、约94％、约95％、约96％、约97％、约98％、约99％、或约100％之环境下。在特定实施方式中，第一步骤包含将苯甲酸钠静置于相对湿度高于约90％之环境下约1至10日、约1至9日、约1至8日、约1至7日、约1至6日、约1至5日、约1至4日、约1至3日或约1至2日。接着收集在第一步骤中形成的苯甲酸钠多晶型物。

[0143] 普通方法4：在浆体溶液中进行转型

[0144] 将溶剂中的苯甲酸钠浆体溶液混合一段时间，以得到新的苯甲酸钠多晶型物。

[0145] 举例来说，苯甲酸钠多晶型物的合成包含第一步骤，系在单一或混合溶剂中制备第一苯甲酸钠多晶型物的浆体。本文所述合成方法所使用的合适溶剂包含，但不限于：极性质子性溶剂(例如：甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、异丁醇、甲基-1-丁醇、或水)、极性非质子性溶剂(例如：乙腈、乙酸乙酯、二噁烷、甲乙酮、甲基三级丁基醚、甲苯、或四氢呋喃)、或其混合物。在特定实施方式中，溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、乙腈、乙酸乙酯、甲乙酮、四氢呋喃、水或其混合物。在特定实施方式中，苯甲酸钠多晶型物的合成包含第二步骤，系搅拌该浆体6小时至10日、6小时至9日、6小时至8日、6小时至7日、6小时至6日、6小时至5日、6小时至4日、6小时至3日、6小时至2日、6小时至1日、6小时至20小时、6小时至15小时、6小时至10小时或6小时至8小时，苯甲酸钠多晶型物在该搅拌期间形成。在特定实施方式中，在第二步骤中，可搅拌浆体6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、12小时、14小时、15小时、18小时、20小时、22小时、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、或9日。在特定实施方式中，苯甲酸钠多晶型物的合成包含第三步骤：收集在第二步骤形成的苯甲酸钠多晶型物。可藉由使用具有孔径范围为5至100微米的滤网过滤以收集苯甲酸钠多晶型物。

[0146] 普通方法5：透过反溶剂沉淀进行结晶

[0147] 以一溶剂完全溶解苯甲酸钠，接着逐渐加入一反溶剂。搅拌该浆体一特定时间，并收取晶体以提供新的苯甲酸钠多晶型物。

[0148] 举例来说，苯甲酸钠多晶型物的合成包含第一步骤：以单一溶剂或混合溶剂溶解苯甲酸钠，以形成一溶液。本文所述合成方法所使用的合适溶剂包含但不限于：极性质子性溶剂(例如：甲醇、乙醇、异丙醇、水)、极性非质子性溶剂(例如：乙腈、乙酸乙酯)或其混合物。在特定实施方式中，溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、乙腈、乙酸乙酯、水或其混合物。接着，可将溶有苯甲酸钠的溶液与一反溶剂混合以形成浆体，其中反溶剂与该溶液的体积比例系介于约4:1至15:1。本文所述合成方法中，使用的合适溶剂包含但不限于：极性质子性溶剂(例如：甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、水)、极性非质子性溶剂(例如：乙腈、丙酮、乙酸乙酯、四氢呋喃、甲乙酮)、非极性溶剂(甲苯、四氢呋喃、甲基三级丁基醚)、或其混合物。在特定实施方式

中，反溶剂为丙酮、乙腈、丁醇、二甲基甲酰胺、二甲亚砜、二噁烷、乙酸乙酯、异丁醇、异丙醇、甲乙酮、甲基-1-丁醇、甲基三级丁基醚、四氢呋喃、甲苯或其混合物。在特定实施方式中，于第二步骤混合溶有苯甲酸钠溶液与反溶剂以形成浆体时，反溶剂与第一步骤之溶液两者的体积比例系约4:1至15:1、约4:1至13:1、约4:1至11:1、约4:1至9:1、约4:1至7:1、或约4:1至5:1。在特定实施方式，第二步骤中，反溶剂与第一步骤之溶液两者的体积比例系约4:1、约5:1、约6:1、约7:1、约8:1、约9:1、或约10:1。

[0149] 在特定实施方式中，接着可于大气压力及室温下搅拌浆体约2至10日，在该期间形成苯甲酸钠多晶型物。在特定实施方式中，在大气压力及室温下搅拌浆体约2至8日、约2至7日、约2至6日、约2至5日、约2至4日、或约2至3日。在特定实施方式中，在大气压力及室温下搅拌浆体约2日、约3日、约4日、约5日、约6日、约7日、约8日、约9日或约10日。接着，收集在第三步骤中藉由搅拌该苯甲酸钠溶液浆体所形成的苯甲酸钠多晶型物。在特定实施方式中，使用具有孔径范围为5至100微米的滤网过滤以收集苯甲酸钠多晶型物。

[0150] 或是，苯甲酸钠多晶型物的合成包含第一步骤，其在含有体积约2至10％的水的单一溶剂或混合溶剂中，制备苯甲酸钠多晶型物之浆体。本文所述合成方法所使用的合适溶剂包含但不限于：极性质子性溶剂(例如：甲醇、乙醇、异丙醇、或丁醇)、极性非质子性溶剂(例如：乙腈、乙酸乙酯、二噁烷、甲乙酮、甲基三级丁基醚、甲苯、或四氢呋喃)、或其混合物。在特定实施方式中，溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、乙腈、乙酸乙酯、或其混合物。在特定实施方式中，第一步骤包含：在水体积含量少于约10％、少于约9％、少于约8％、少于约7％、少于约6％、少于约5％、少于约4％、少于约3％、或少于约2％的情况下，制备苯甲酸钠多晶型物的浆体。在特定实施方式中，苯甲酸钠多晶型物的合成包含第二步骤，系在大气压力及室温下搅拌该浆体约2至10日，在该搅拌期间形成苯甲酸钠多晶型物。在特定实施方式中，第二步骤包含在大气压力及室温下搅拌该浆体约2至10日、约2至8日、约2至7日、约2至6日、约2至5日、约2至4日或约2至3日。在特定实施方式中，第二步骤包含在大气压力及室温下搅拌该浆体约2日、约3日、约4日、约5日、约6日、约7日、约8日、约9日或约10日。在特定实施方式中，苯甲酸钠多晶型物的合成包含第三步骤，收集藉由搅拌苯甲酸钠之浆体所形成的苯甲酸钠多晶型物。在特定实施方式中，使用具有孔径范围为5至100微米的滤网过滤以收集苯甲酸钠多晶型物。

[0151] 以下将以实施例说明本文所述苯甲酸钠多晶型物的例示性制备方法。

[0152] 治疗方法

[0153] 本揭示内容提供一种用以治疗一亟需之个体之神经精神疾病及/或降低一亟需之个体罹患神经精神疾病之风险的方法，该方法包含对该个体投予一有效量(例如治疗有效量)之任一种本揭示内容所述之同素异形体或组合物(例如包含苯甲酸钠同质异形体形式或苯甲酸钠与氯氮平之组合的组合物)。

[0154] 本揭示内容的另一态样是关于一种用以预防一亟需之个体免于罹患神经精神疾病之方法，该方法包含对该个体投予一有效量(例如：预防有效量)之本揭示内容所述的多晶型物或其组合物。

[0155] 本文所述之多晶型物及组合物可用于治疗及/或预防神经精神疾病。在特定实施方式中，神经精神疾病是精神分裂症。在特定实施方式中，神经精神疾病是精神疾病。在特

定实施方式中，神经精神疾病是阿兹海默症。在特定实施方式中，神经精神疾病是痴呆，其包含额颞叶痴呆。在特定实施方式中，神经精神疾病是轻微认知损伤。在特定实施方式中，神经精神疾病是良性健忘症。在特定实施方式中，神经精神疾病是闭合性脑损伤。在特定实施方式中，神经精神疾病是自闭谱系疾患，其包含亚斯伯格症。在特定实施方式中，神经精神疾病是注意缺陷多动障碍。在特定实施方式中，神经精神疾病是强迫症。在特定实施方式中，神经精神疾病是一抽搐症。在特定实施方式中，神经精神疾病是儿童期学习障碍。在特定实施方式中，神经精神疾病是经前综合征。在特定实施方式中，神经精神疾病是忧郁症，其包含轻郁症(dysthymia)及伤恸(bereavement)。在特定实施方式中，神经精神疾病是躁郁症，其包含第一型躁郁症以及第二型躁郁症。在特定实施方式中，神经精神疾病是焦虑症，其包含恐慌症及恐惧症。在特定实施方式中，神经精神疾病是创伤后精神压力障碍。在特定实施方式中，神经精神疾病是慢性疼痛。在特定实施方式中，神经精神疾病是饮食障碍症，其包含暴食症(bulimia)及厌食症(anorexia)。在特定实施方式中，神经精神疾病是包含成瘾症，其包含物质依赖或滥用。在特定实施方式中，神经精神疾病是人格障碍。在特定实施方式中，神经精神疾病是帕金森氏症。在特定实施方式中，神经精神疾病是亨丁顿氏症。在特定实施方式中，神经精神疾病是多发性硬化症。在特定实施方式中，神经精神疾病是肌肉萎缩性脊髓侧索硬化症。

[0156] 在特定实施方式中，本文所述之方法更包含对个体投予一额外添加药剂。在特定实施方式中，本文所述之方法更包含使生物检体与一额外添加药剂接触。在特定实施方式中，本文所述之方法更包含使组织与一额外添加药剂接触。在特定实施方式中，本文所述之方法更包含使细胞与一额外添加药剂接触。

[0157] 本文所述的苯甲酸钠多晶型物以及组合物可藉由任何头予路径以粉末、软膏、乳膏、及/或滴剂来投予，投予路径包含经肠胃道(例如口服)、不经肠胃道的、静脉内、肌肉内、动脉内、髓内、鞘内、皮下、腔室内(intraventricular)、经皮、皮间(interdermal)、皮下、皮内(intradermal)、直肠的、阴道内、腹腔、局部的投予路径。具体而言，实际所使用的路径是口服给药、静脉给药(例如:全身静脉注射)、透过血液及/或淋巴供给的局部给药、以及/或在受影响的位置直接给药。通常最合适的给药路径会取决于各种因素，像是药剂的本质(例如其在胃肠道环境中的安定性)、及/或个体的病症(例如该个体是否能够忍受口服给药)。

[0158] 达到有效量所需的苯甲酸钠多晶型物的精确量随着不同个体而有所差异，举例来说，其取决于人种、年纪、以及个体的一般状况、副作用或疾病的严重程度、特定同素异形体的特性、给药的模式等。有效量可被包含在单一剂量(例如单一口服剂量)或多剂量(例如口服多剂量)中。在特定实施方式中，当对个体、生物检体、组织或细胞投予多剂量时，任二剂可包含不同或实质相同剂量之本发明苯甲酸钠多晶型物。在特定实施方式中，当对个体、生物检体、组织或细胞投予多剂量时，多剂量的投予或施用频率可以是每天3剂、每天2剂、每天1剂、每隔一天1剂、每三天1剂、每周1剂、每两周1剂、每个月1剂或每隔一个月1剂。在特定实施方式中，对个体、组织或细胞投予多剂量的频率是每天1剂。在特定实施方式中，对个体、组织或细胞投予多剂量的频率是每天2剂。在特定实施方式中，当对个体、生物检体、组织或细胞投予多剂量时，第一剂与最后一剂的间隔时间为1天、2天、4天、1周、2周、3周、1个月、2个月、3个月、4个月、6个月、9个月、1年、2年、3年、4年、5年、7年、10年、15年、20年或个体、生物检体、组织或细胞的存活期。在特定实施方式中，多剂量之第一剂与最后一剂的间

隔时间为3个月、6个月或1年。在特定实施方式中，多剂量之第一剂与最后一剂的间隔时间为个体、生物检体、组织或细胞的存活期。在特定实施方式中，本揭示内容所述之一剂(例如单一剂量或多剂量中的任一剂)可分别包含介于1毫克及3毫克、介于3毫克及10毫克、介于10毫克及30毫克、介于30毫克及100毫克、介于100毫克及300毫克、介于300毫克及1,000毫克，或介于1公克及10公克(包含各数值本身)之本发明苯甲酸钠多晶型物。在特定实施方式中，本揭示内容所述之一剂量可分别包含介于3毫克及10毫克之间(包含各数值本身)的本发明苯甲酸钠多晶型物。在特定实施方式中，本揭示内容所述之一剂量可分别包含介于10毫克及30毫克之间(包含各数值本身)的本发明苯甲酸钠多晶型物。在特定实施方式中，本揭示内容所述之一剂量可分别包含介于30毫克及100毫克之间(包含各数值本身)的本发明苯甲酸钠多晶型物。在特定实施方式中，本揭示内容所述之一剂量可分别包含介于100毫克及300毫克之间(包含各数值本身)的本发明苯甲酸钠多晶型物。在特定实施方式中，本揭示内容所述之一剂量可分别包含介于300毫克及1000毫克之间(包含各数值本身)的本发明苯甲酸钠多晶型物。

[0159] 本揭示内容所述之剂量范围提供了对成人投予本发明药学组成物的导引。举例来说，相较于成人的投予剂量，医护从业人员或本发明所属领域具有通常知识者可对孩童或青少年投予较少或相同的剂量。

[0160] 本揭示内容所述之苯甲酸钠多晶型物或组合物可与一或多种额外添加药剂(例如治疗及/或预防活性剂)合并投予，该种药剂可用以治疗神经精神疾病及/或减少罹患该神经精神疾病的风险。本揭示内容的苯甲酸钠多晶型物或其组合物亦可与其它额外添加药剂共同投予，藉以改善其活性(例如用于治疗一有需要之个体之神经精神疾病及/或减少该有需要之个体罹患该神经精神疾病之风险的活性(例如潜力及/或功效))、改善生物利用性、改善安全性、减少药物抗性、减少及/或改变代谢、抑制排出、及/或改善个体、生物检体、组织或细胞中的分布。当可想见，采用的治疗可对相同疾病达到期望的功效，及/或可产生不同的功效。在特定实施方式中，相较于仅包含苯甲酸钠多晶型物或一额外添加药剂、而非同时包含二者的药学组合物，包含本发明苯甲酸钠多晶型物及一额外添加药剂的药学组合物可产生协同功效(synergistic effect)。

[0161] 可在投予一或多种额外添加药剂之前、同时或之后，投予本发明苯甲酸钠多晶型物或其组合物，例如合并投予以治疗个体之神经精神疾病及/或减少该个体罹患神经精神疾病的风险。药剂包含治疗活性成分。药剂亦包含预防活性成分。药剂包含有机小分子，例如药物化合物或其多晶型物(例如美国联邦法规(Code of Federal Regulations，CFR)规定而经美国食品药物管理局核准可供人类或动物使用的化合物)、胜肽、蛋白、碳水化合物、单醣、寡醣、多醣、核蛋白、黏蛋白、脂蛋白、合成多肽或蛋白、抗体、连接至蛋白(如抗体)、醣蛋白、类固醇、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡核苷酸、反义寡核苷酸、脂质、荷尔蒙、维生素及细胞等的小分子。在某些实施方式中，额外添加药剂是可用以治疗个体之神经精神疾病及/或减少个体罹患神经精神疾病的风险之一药剂。在某些实施方式中，额外添加的药剂是经管制机关(例如美国FDA、EMA、中国FDA)许可的药剂，可用以治疗个体之神经精神疾病及/或减少个体罹患神经精神疾病的风险。在特定实施方式中，额外添加药剂是一神经药物，其选自由卡利拉嗪(cariprazine)、依匹哌唑(brexpiprazole)、伊潘立酮(iloperidone)、匹莫范色林(pimavanserin)、鲁拉希酮(luradisone)、丁酰苯(butyrophenone)、吩噻嗪

(phenothiazine)、氟奋乃静(fluphenazine)、奋乃静(perphenazine)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、硫利达嗪(thioridazine)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、美索达嗪(mesoridazine)、普马嗪(promazine)、三氟丙嗪(triflupromazine)、左美丙嗪(levomepromazine)、异丙嗪(promethazine)、硫杂蒽(thioxanthene)、氯丙硫蒽(chlorprothixene)、氟哌噻吨(flupenthixol)、替沃噻吨(thiothixene)、珠氯噻醇(zuclopenthixol)、氯氮平(clozapine)、奥氮平(olanzapine)、利培酮(risperidone)、喹硫平(quetiapine)、齐拉西酮(ziprasidone)、氨磺必利(amisulpride)、阿塞那平(asenapine)、帕潘立酮(paliperidone)、阿立哌唑(aripiprazole)、拉莫三嗪(lamotrigine)、丁苯那嗪(tetrabenazine)、大麻二酚(cannabidiol)、LY2140023、达哌啶醇(droperidol)、哌咪清(pimozide)、布他哌嗪(butaperazine)、卡奋乃静(carphenazine)、瑞莫必利(eemoxipride)、哌西他嗪(piperacetazine)、舒必利(sulpiride)、阿坎酸盐(acamprosate)、丁苯那嗪(tetrabenazine)、维拉佐酮(vilazodone)、左米那普仑(levomilnacipran)、沃替西汀(vortioxetine)、氟西汀(fluoxetine)、帕罗西汀(paroxetine)、艾司西酞普兰(escitalopram)、西酞普兰(citalopram)、舍曲林(sertraline)、氟伏沙明(fluvoxamine)、文拉法辛(venlafaxine)、米那普仑(milnacipran)、度洛西汀(duloxetine)、米氮平(mirtazapine)、米塞林(mianserin)、瑞波西汀(reboxetine)、安非他酮(bupropion)、阿米替林(amitriptyline)、去甲替林(nortriptyline)、普罗替林(protriptyline)、地昔帕明(desipramine)、曲米帕明(trimipramine)、阿莫沙平(amoxapine)、氯丙咪嗪(clomipramine)、地昔帕明(desipramine)、多虑平(doxepin)、异卡波肼(isocarboxazid)、反苯环丙胺(tranylcypromine)、司立吉林(selegiline)、曲唑酮(trazodone)、萘法唑酮(nefazodone)、苯乙肼(phenelzine)、拉莫三嗪(lamatrogine)、锂、托吡酯(topiramate)、加巴喷丁(gabapentin)、卡马西平(carbamazepine)、奥卡西平(oxcarbazepine)、丙戊酸盐(valproate)、马普替林(maprotiline)、米氮平(mirtazapine)、溴法罗明(brofaromine)、吉哌隆(gepirone)、吗氯贝胺(moclobemide)、异烟肼(isoniazid)、异丙烟肼(iproniazid)、他汀类(statin)、安非他命(amphetamine)、莫达非尼(modafinil)、右旋甲基苯丙胺(desoxyn)、甲基安非他命(methamphetamine)、古柯碱(cocaine)、槟榔碱(arecoline)、右哌甲酯(dextromethylphenidate)、右旋安非他命(dextroamphetamine)、哌甲酯(methylphenidate)、二甲磺酸赖右苯丙胺(lisdexamfetamine dimesylate)、安非他命混合盐(mixed salts amphetamine)、阿托西汀(atomoxetine)、盐酸可乐定(clonidine hydrochloride)、盐酸胍法辛(guanfacine hydrochloride)、槟榔碱、匹莫林(pemoline)、多奈哌齐(donepezil)、他克林(tacrine)、卡巴拉汀(rivastigmine)、美金刚胺(memantine)、毒扁豆碱(physostigmine)、锂盐(lithium salt)、烟碱(nicotine)、槟榔碱、石杉碱甲(huperzine alpha)、司立吉林(selegiline)、利鲁唑(riluzole)、肌胺酸(sarcosine)、维生素C、维生素E、类胡萝卜素、鞣酸(tannic acid)以及银杏萃取物所组成之群组。

[0162] 每种额外添加药剂可投予一剂及/或依该药剂之投药时间表给予。额外添加药剂可以单一剂量与其它多种额外添加药剂合并投予、及/或与本发明苯甲酸钠多晶型物或其组合物合并投予，也可以不同剂量独立投予。在疗程中采取合并投予治疗时，需考虑到本发

明苯甲酸钠同素异形体与额外添加药剂之间的兼容性，及/或所欲达成的治疗及/或预防功效。一般来说，可预期额外添加药剂在合并治疗所使用的剂量不会超过其单独使用时的剂量。在某些实施方式中，合并使用的剂量是低于单独使用时的剂量。

[0163] 在某些实施方式中，额外添加药剂是用以治疗个体之神经精神疾病及/或减少个体罹患神经精神疾病的风险的药剂。在特定实施方式中，本发明苯甲酸钠多晶型物或其药学组合物可与治疗神经精神疾病及/或降低罹患该神经精神疾病之风险的疗程合并投予。

[0164] 无须进一步说明，据信所属技术领域中具有通常知识者可根据上述描述，最大限度地利用本发明。下文特定实验例仅用来说明本发明，不应将这些实验例视为对本发明范围的限制。此处所引用的所有公开文献，其全文皆视为本说明书的一部分作为参考文献。

[0165] 实施例

[0166] 下文提出多个实验例来说明本发明的某些态样，以利本发明所属技术领域中具有通常知识者更加了解本发明。本揭示内容所述之合成实施例及生物实施例皆是用以阐述本发明苯甲酸钠多晶型物、其化合物、其组合物及方法，不应将这些实施例视为对本发明范围的限制。

[0167] 实施例1：制备苯甲酸钠多晶型物#1

[0168] 将199.93毫克的苯甲酸钠置于烧杯中，添加4毫升的甲醇以溶解苯甲酸钠。除非本文另有说明，市售苯甲酸钠是购自默克(Merck)、台耀化学或西格玛奥德里奇(Sigma Aldrich)，而各种溶剂是购自于如Acros公司、默克及西格玛奥德里奇等供货商。持续搅拌前述形成的溶液10分钟，并过滤以移除不溶成分。经旋转蒸发作用蒸发滤液，以形成苯甲酸钠的多晶型物。以下述X射线粉末绕射、热重分析及示差扫瞄卡计分析所获得的固体。

[0169] -热重分析(Thermogravimetric Analysis,TGA)

[0170] 以热重分析仪(型号Q500，购自TA Instrument)取得总重量损失信息。将样品于一开放铝盘上，以每分钟升温10℃的速率加热至最终温度。

[0171] -示差扫瞄卡计(Differential Scanning Calorimetry,DSC)

[0172] 以示差扫瞄卡计分析仪(型号：Q200，供货商：TA Instrument)执行热分析。将样品制于铝盘上，以每分钟50毫升的氮气冲洗(purge)、并以每分钟升温10℃的速率加热至最终温度。

[0173] -X射线粉末绕射(X-Ray Powder Diffractometry,XRPD)

[0174] 以装配有LynxEye侦测仪的X射线粉末绕射仪(型号：D8 advance，供货商：Bruker)测定固体样品。以下列出仪器设定参数。扫瞄：3°(2θ)至40°(2θ)；扫描步长(increment)：0.02°(2θ)；扫瞄速度：每步0.1至0.3秒；电压：40KV；电流：40mA；旋转：开启；样品架：零背景值样品架。

[0175] 第1图至第3图则分别提供XRPD、TGA、DSC之测定结果。

[0176] 实施例2：制备苯甲酸钠多晶型物#2

[0177] 将2.005毫克的市售苯甲酸钠置于一圆底烧瓶中，接着添加150毫升的乙腈。持续搅拌前述形成的悬浮液2天，并过滤以收集所形成的苯甲酸钠固体。相同地，也透过XRPD、TGA及DSC分析该固体的苯甲酸钠多晶型物，且其分析结果则如第4图至第6图所示。

[0178] 实施例3：制备苯甲酸钠多晶型物#3

[0179] 取2.006克的市售苯甲酸钠置于一圆底烧瓶中，并加入150毫升的异丁醇。持续搅

拌前述所形成的悬浮液6天，接着过滤该悬浮液。收集前述形成的苯甲酸钠固体并透过XRPD、TGA以及DSC分析。第7图至第9图显示其分析结果。

[0180] 实施例4：制备苯甲酸钠多晶型物#4

[0181] 将2.182克的市售苯甲酸钠置于一圆底烧瓶中，接着添加4毫升的水。逐渐加入20毫升的异丙醇，持续搅拌所形成的悬浮液3天，并过滤以收集所形成的苯甲酸钠固体。以XRPD、TGA及DSC分析所收集到的固体。第10图至第12图显示其分析结果。

[0182] 实施例5：制备苯甲酸钠多晶型物#5

[0183] 将106.6毫克的市售苯甲酸钠置于一圆底烧瓶中，并于70℃加入70毫升的混合溶剂(含有乙醇及乙酸乙酯(1:1))。持续搅拌前述所形成的溶液10分钟，接着将它冷却至室温并搅拌隔夜，以使固体的苯甲酸钠多晶型物形成，随后藉由过滤收集该多晶型物，并以XRPD、TGA及DSC进行分析。第13图至第15图显示其分析结果。

[0184] 实施例6：制备苯甲酸钠多晶型物#6

[0185] 将2.006克的市售苯甲酸钠放置于圆底烧瓶中，并添加40毫升的甲醇以溶解苯甲酸钠。逐渐加入120毫升的乙腈并持续搅拌所形成的悬浮液。两天后，过滤悬浮液并收集所形成的固体，以XRPD、TGA及DSC进行分析。第16图至第18图显示其分析结果。

[0186] 实施例7：苯甲酸钠多晶型物#4的备选制备方法

[0187] 将1至2毫克的任一前述新颖多晶型物#1至#3、#5或#6于0.5毫升的乙腈(含有约6％的水)中浆体化，以形成新的多晶型物#4。因此证明，在本发明提供的所有新颖多晶型物中，多晶型物#4最具热力学安定性。

[0188] 实施例8：多晶型物#4的按比例放大制备方法

[0189] 将50克的市售苯甲酸钠(购自默克)置于一圆底烧瓶中，接着添加92毫升的水。缓慢加入688毫升的异丙醇，并以顶置式搅拌器持续搅拌所形成的悬浮液4天，并过滤以收集22.3克的固体。

[0190] 实施例9：多晶型物#4在高湿度条件下的安定性测试

[0191] 分别将500毫克购自默克及台耀化学的之苯甲酸钠、以及本发明之苯甲酸钠多晶型物#4，储存于高湿度条件下(相对湿度>90％)5天并以XRPD分析。分析结果指出，5天之后，XRPD图谱于反射角2θ呈现显著的峰型变化，特别是在约为6.2、16.5及24.5度之处，且从默克及台耀化学购得的苯甲酸钠在22.9度出现新的特征峰，而本发明的新颖多晶型物#4之XRPD图谱则没有出现变化。第19图显示其分析结果。结果呈现，在高湿度条件下，相较于测试的市售苯甲酸钠产物，本发明之多晶型物#4更为安定。

[0192] 实施例10：苯甲酸钠多晶型物#4与氯氮平的组合在高湿度条件下的安定性测试

[0193] 将500毫克的市售苯甲酸钠(默克)及本发明之多晶型物#4分别与300毫克的氯氮平组合，于高湿度条件下(>90％的相对湿度)储存5天，并以XRPD分析。结果显示，5天之后，XRPD图谱于反射角2θ呈现显著的峰型变化，特别是在约为6.2、14.9、15.9、16.5、20.5、22.6及25.1度之处，且市售苯甲酸钠(默克)与氯氮平的组合则在22.9度出现新的特征峰。新颖多晶型物#4与氮氯平的组合的XRPD图谱则没有观察到任何变化。第20图至第21图显示其分析结果。其结果说明了，相较于被测试的市售苯甲酸钠产物，多晶型物#4更适合与第二治疗剂组合使用。

[0194] 实施例11：比较本发明之苯甲酸钠多晶型物#4与购自默克及西格玛奥德里奇之苯

甲酸钠

[0195] 以XRPD分析及比较新颖多晶型物#4、购自默克的苯甲酸钠、与购自西格玛奥德里奇的苯甲酸钠。第22图之结果呈现出，这两种市售的苯甲酸钠(购自默克及西格玛奥德里奇)样品的XRPD图谱多相互重迭。同时，相较于热力学安定性较低的市售苯甲酸钠(默克、台耀化学及西格玛奥德里奇)的多晶型物，本发明的苯甲酸钠新颖多晶型物#4则被认为是最具热力学安定性的多晶型物。

[0196] 实施例12：苯甲酸钠多晶型物#4在水中的溶解度

[0197] 各取约1克的新颖多晶型物#4、购自默克的苯甲酸钠以及购自西格玛奥德里奇的苯甲酸钠置于试管中，加水直到达到各自最大溶解度。结果显示，新颖苯甲酸钠多晶型物#4的最大水溶解度(每毫升666毫克)高于其余两者市售苯甲酸钠的最大水溶解度(默克：每毫升500毫克；西格玛奥德里奇：每毫升454毫克)。因此，本发明的苯甲酸钠多晶型物#4之溶解度是市售苯甲酸钠产品溶解度的约1.3至1.5倍。

[0198] 实施例13：苯甲酸钠多晶型物#4与市售苯甲酸钠之安定性测试

[0199] 1.在高湿度条件下的压力测试

[0200] 各取500毫克的市售苯甲酸钠(购自默克)及本发明之苯甲酸钠多晶型物#4，分别与100毫克的氯氮平组合，并于室温储存于高湿度条件中(>90％RH)8天，以进行另一项安定性测试。在第8天，市售苯甲酸钠与氮氯平组合的XRPD图谱在11度出现新的特征峰(如第23及24图所示)。然而，在本发明的苯甲酸钠多晶型物#4与氯氮平组合的XRPD图谱中，11度处没有出现这个新的特征峰。在后续实验中，在11度出现特征峰被视为氯氮平与市售苯甲酸钠之组合中有氯氮平同素异形体变质的情况。

[0201] 2.本发明之苯甲酸钠多晶型物#4与氯氮平、以及其它赋形剂之组合的安定性

[0202] 既然湿度会影响苯甲酸钠化合物与氯氮平组合之安定性，发明人挑选几种赋形剂以测试其在高湿度条件(>90％RH，室温)下对前述组合安定性的影响。表1及表2列出相关结果。

[0203] 与硼酸相比，藻酸钠对于苯甲酸钠(购自默克)及氯氮平组合的安定效果更好(请参阅表1)。此外，将高剂量的壳聚糖(60毫克)或柠檬酸钠(60毫克)进一步加至该组合物时，11度的特征峰(其表示市售苯甲酸钠(购自默克)及氯氮平组合的变质)直到第30天都并未出现(请参阅表2)。

[0204] 表1：在高湿度条件(>90％RH，室温)下，苯甲酸钠与氯氮平混合不同赋形剂的安定性测试

[0205]

样品	1	2	3	4
苯甲酸钠(默克)(毫克)	500	500	500	500
氯氮平(毫克)	300	300	300	300
硼酸(毫克)	20	40	-	-
藻酸钠(毫克)	-	-	20	40
总重(毫克)	820	840	820	840
11度特征峰出现时间	第5天	第5天	第11天	第11天

[0206] 表2：在高湿度条件(>90％RH，室温)下，苯甲酸钠与氯氮平混合不同赋形剂的安定性测试

[0207]

样品	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
苯甲酸钠(默克)(毫克)	500	500	500	500	500	500	500	500	500	500
氯氮平(毫克)	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300
藻酸钠(毫克)	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
壳聚糖(毫克)	30	60	-	-	-	-	-	-	-	-
透明质酸钠(毫克)	-	-	7.5	15	-	-	-	-	-	-
硬脂反丁烯二酸钠(毫克)	-	-	-	-	7.5	15	-	-	-	-
柠檬酸钠(毫克)	-	-	-	-	-	-	30	60	-	-
淀粉羟乙酸钠(毫克)	-	-	-	-	-	-	-	-	30	60
总重(毫克)	870	900	847.5	855	847.5	855	870	900	870	900
11 度特征峰出现时间	第 20 天	第 30 天	第 20 天	第 13 天	第 11 天	第 11 天	第 20 天	第 30 天	第 11 天	第 11 天

[0208] 实施例14:制备包含苯甲酸钠化合物及氯氮平之片剂

[0209] 1.湿式造粒法

[0210] 将有效成分(例如:任一苯甲酸钠化合物与氯氮平)与赋形剂分别研磨并用40目筛网筛分。将研磨及筛分的粉末在研钵中混合。在该研钵中缓慢地加入作为黏合剂的75%乙醇,以执行湿式造粒。获得的湿质量以以20目筛网进行粗筛。于50℃干燥湿颗粒3小时。干燥颗粒再次过筛两次:(1)以一40目筛网筛选,保留大于40目的颗粒;以及(2)以一20目筛网筛选,而保留通过该筛网的颗粒。以40目及20目的筛网过筛之后,可获得具有介于20目及40目之间之粒径的颗粒。接着以硬脂酸镁作为润滑剂掺合(blend)前述得到的颗粒约3分钟,且藉由压锭机(型号:ZP01 Single punch tablet press,供货商:Taizhou Liming Pharmaceutical Machinery Co.,Ltd.)将掺合物压制成片剂。秤量前述获得的片剂之重量、并测试其硬度、脆度、崩散时间以及溶离时间。

[0211] 2.硬度测试

[0212] 前述获得的片剂接受一硬度测试,并记录破坏该测试片剂所需的力(公斤)。片剂的硬度则控制在5至10公斤之间。

[0213] 3.脆度测试

[0214] 将十个片剂放置于片剂脆度仪中,且以25±1rpm之转速旋转100圈。若有任何的测试片剂损坏则判定该测试失败。当不再有片剂损坏时,将对该些片剂秤重以计算其重量损失(%)。重量损失(%)应少于1%。

[0215] 4.崩散测试

[0216] 将六个片剂放置于37±2℃的水中。若该些片剂没有在30分钟之内崩散即判定该测试失败。纪录该些片剂的崩散时间(分钟)。

[0217] 5.溶离测试

[0218] 基于美国药典(USP)中用于氯氮平的溶离测试的方法执行本溶离测试。将六个片剂加入溶离介质(醋酸盐缓冲液,pH 4.0)中,并接受溶离测试。溶离介质的体积为500毫升,转速为100rpm。若该些片剂没有在30分钟之内溶离即判定该测试失败。纪录该些片剂的溶离时间(分钟)。

[0219] 藻酸钠及柠檬酸钠可增进速释效果,但片剂的制剂1及制剂2(包含藻酸钠及柠檬

酸钠)在溶离测试中有片状剥离现象,而添加作为崩散剂的淀粉羟乙酸钠(SSG)会改善这个缺点,如表3所示。

[0220] 表3:片剂制剂

[0221]

制剂	1	2	3
苯甲酸钠(默克)(毫克)	500	500	500
氯氮平(毫克)	300	200	300
藻酸钠(毫克)	60	60	60
柠檬酸钠(毫克)	60	60	60
硬脂酸镁(毫克)	10	10	10
淀粉羟乙酸钠(毫克)	-	-	90
总重(毫克)	930	830	1020
硬度测试(公斤)	7~8	13-14	10
脆度(%)	0.73	0.51	0.6
崩散时间(分钟)	20	19	13
溶离时间(分钟)	<30	<30	15

[0222] 如表4及表5所示,检测含有氯氮平及市售苯甲酸钠(购自默克)或从本发明实施例4获得的苯甲酸钠多晶型物#4之组合的片剂制剂。结果显示含有本发明苯甲酸钠多晶型物#4的片剂具有较短的崩散时间及溶离时间,此特质则有益于制备药物的速释剂型。

[0223] 表4:包含市售苯甲酸钠及氯氮平的片剂制剂

[0224]

制剂	4	5	6	7	8	9	10	11
苯甲酸钠(默克)(毫克)	500	500	500	500	500	500	500	500
氯氮平(毫克)	300	300	300	300	200	200	200	200
藻酸钠(毫克)	50	70	50	70	50	70	50	70
柠檬酸钠(毫克)	50	70	60	60	50	70	60	60
硬脂酸镁(毫克)	5	15	10	10	5	15	10	10
淀粉羟乙酸钠(毫克)	80	100	100	80	80	100	100	80
总重(毫克)	985	1055	1020	1020	885	955	920	920

[0225]

硬度测试(公斤)	9~10	9~10	9~10	9~10	10~11	10~11	10~11	10~11
脆度(%)	0.42	0.50	0.76	0.53	0.36	0.38	0.40	0.34
崩散时间(分钟)	16~17	16~18	13~14	15~16	11~12	11~12	11~12	13~14
溶离时间(分钟)	14~15	15~16	13~14	15~16	11~12	12~13	11~12	13~14

[0226] 表5:包含本发明苯甲酸钠多晶型物#4及氯氮平的片剂制剂

[0227]

制剂	12	13	14	15	16	17	18	19
苯甲酸钠多晶型物#4(毫克)	500	500	500	500	500	500	500	500
氯氮平(毫克)	300	300	300	300	200	200	200	200
藻酸钠(毫克)	50	70	50	70	50	70	50	70
柠檬酸钠(毫克)	50	70	60	60	50	70	60	60
硬脂酸镁(毫克)	5	15	10	10	5	15	10	10
淀粉羟乙酸钠(毫克)	80	100	100	80	80	100	100	80
总重(毫克)	985	1055	1020	1020	885	955	920	920
硬度测试(公斤)	6~7	6~7	6~7	6~7	6~7	6~7	6~7	6~7
脆度(%)	0.68	0.71	0.67	0.63	0.52	0.69	0.66	0.78
崩散时间(分钟)	5~6	6~7	5~6	6~7	5~6	6~7	5~6	5~6
溶离时间(分钟)	8~9	8~9	8~9	8~9	7~8	8~9	8~9	8~9

[0228] 均等范围

[0229] 除非另有所指，否则在本文及申请专利范围中，诸如「一」(a、an)及「该」(the)等词汇所述及之单数型式词均涵盖其复数形式。除非另有所指，否则当一个、一个以上或所有的群组组件皆包含于、使用于一特定产物或方法或与该特定产物或方法相关时，可于本文及申请范围所述之群组的一或多个组件间使用「或」(or)一词。本发明包含确实只有一个群组组件包含于、使用于一特定产物或方法、或与该特定产物或方法相关的实施方式。本发明包含一个以上或所有的群组组件皆包含于、使用于一特定产物或方法、或与该特定产物或方法相关的实施方式。

[0230] 此外，本发明包含所有变异、组合及排列，其中一或多个权利要求所述之限制、组件、字词及叙述性词汇皆可引用至另一权利要求中。举例来说，可将任何依附于另一权利要求的权利要求修饰为包含依附于相同请求基础之任何其它权利要求所述的一或多个限制条件。当以马库西群组形式(Markush group format)等方式条列组件时，亦包含这些组件的各个次群组，且可将任何组件由该群组中移除。当可想见，一般来说，当发明或发明态样是指包含特定组件及/或特征时，发明或发明态样的某些实施方式是由该些组件及/或特征所组成，或是主要是由该些组件及/或特征所组成。为求简洁，本揭示内容不再具体阐述该些实施例。「包含」(comprising、containing)应当被理解为开放式的词汇，且允许包含额外的组件或步骤。当给予一数值范围时，该数值范围应包含其端点值。此外，除非另有所指、且为本发明所属技术领域具有通常知识者可以理解，否则以范围表示之数值可以是本发明不同实施方式中所称范围内的任何特定数值或次范围，至该范围下限单位的十分之一。

[0231] 本申请案包含不同的核准专利、公开专利申请案、期刊文献及其它公开文件，该些文件在此一并纳入全文以供参照。若参照文献及本案说明书有任何冲突矛盾之处，应以本案说明书揭示内容为准。此外，若本发明之特定实施方式落入前案的揭示范围，可由一或多项权利要求中明确排除。基于该些实施方式被视为本发明所属技术领域具有通常知识者所熟知的内容，即使本文未明确阐述，亦可排除该些内容。无论是否与前案的揭示内容相关，本案权利要求可基于任何理由排除本发明的特定实施方式。

[0232] 本发明所属技术领域中具有通常知识者仅使用常规的实验，即可理解或者能够确定本揭示内容描述的具体实施例的许多同等方案。本揭示内容的实施例范围不受前述说明书内容限制，而是由后附的申请专利范围所阐述的范畴来界定。本发明所属技术领域中具

有通常知识者应当理解到,在不悖离本发明之原理与精神的情形下,当可对其进行各种更动与修饰,因此本发明之保护范围当以附随申请专利范围所界定者为准。

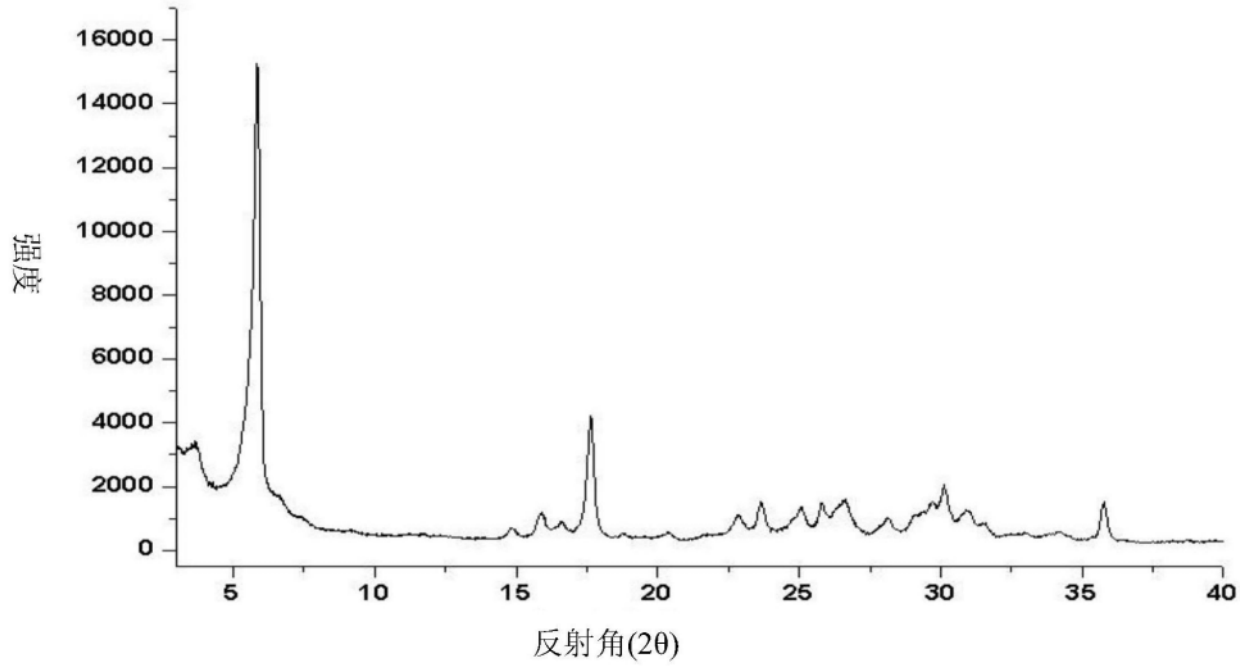

16000
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
强度
5
10
15
20
25
30
35
40
反射角(2θ)

图1

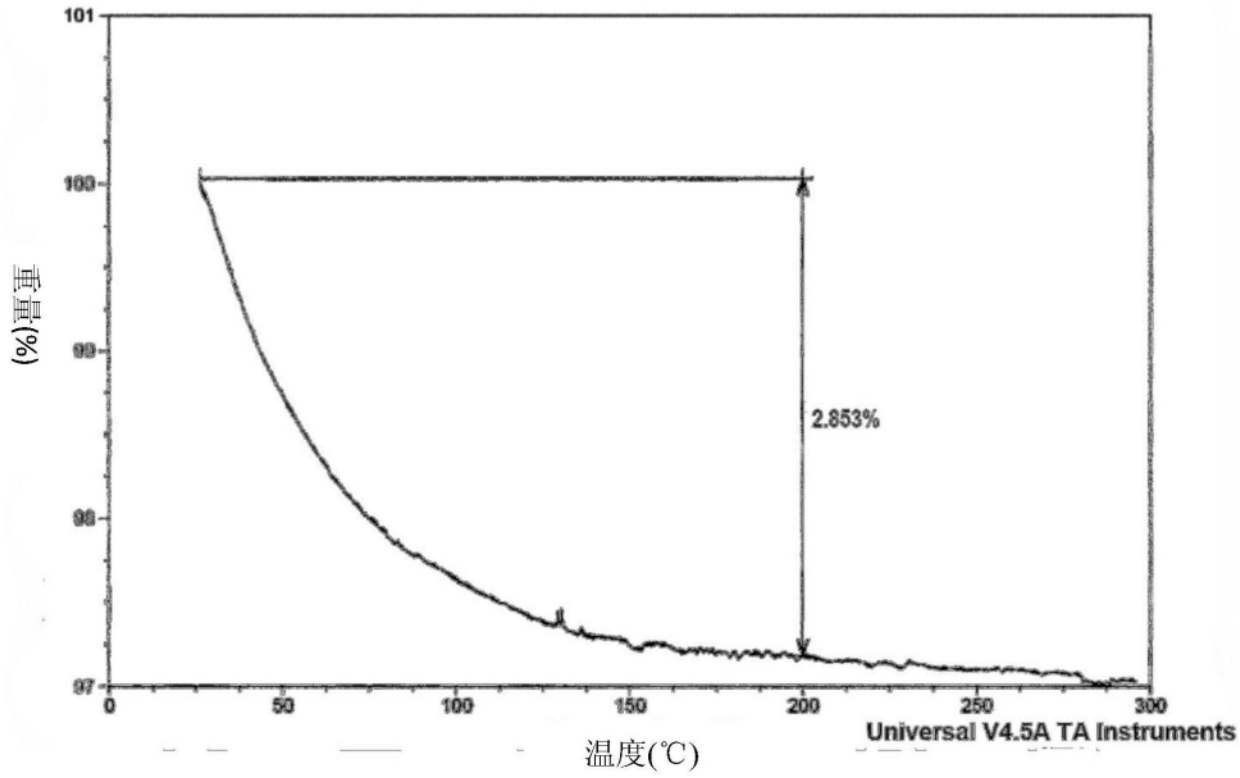

101
100
99
98
97
重量(%)
2.853%
0
50
100
150
200
250
300
Universal V4.5A TA Instruments
温度(℃)

图2

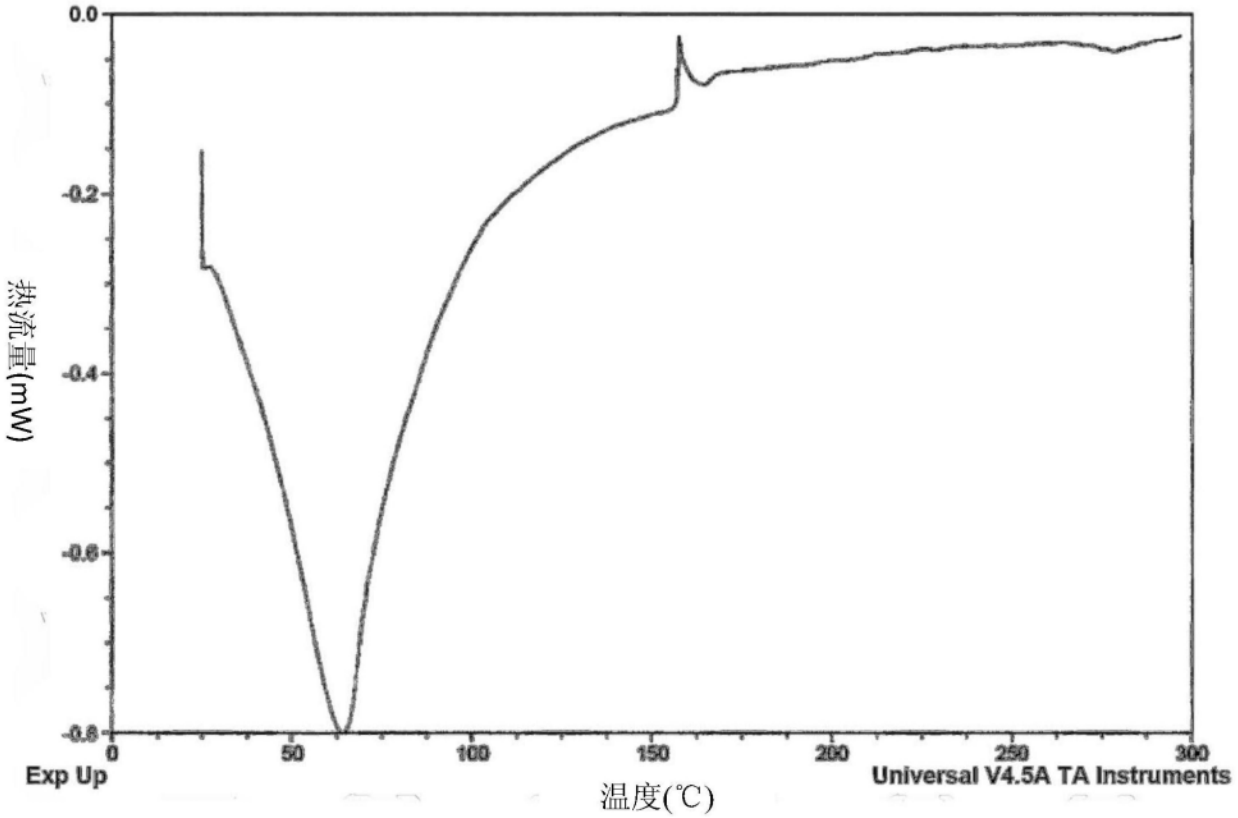

0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
热流量(mW)
0
50
100
150
200
250
300
Exp Up
Universal V4.5A TA Instruments
温度(℃)

图3

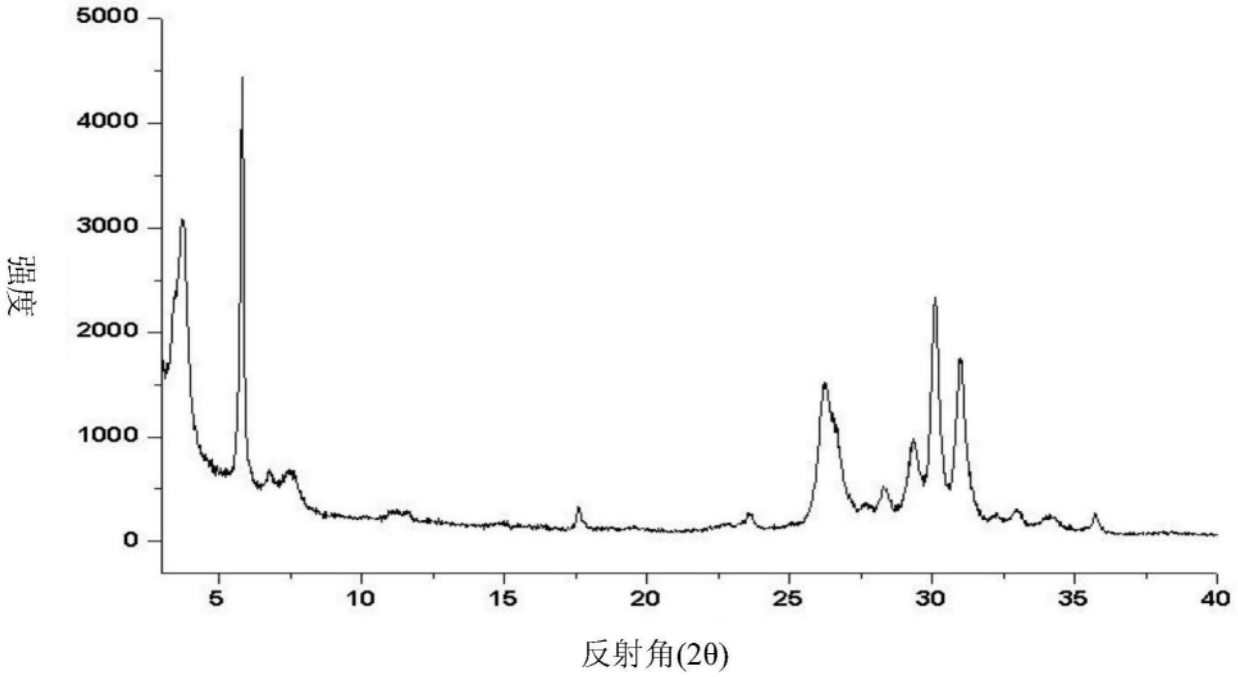

5000
4000
3000
2000
1000
0
强度
5
10
15
20
25
30
35
40
反射角(2θ)

图4

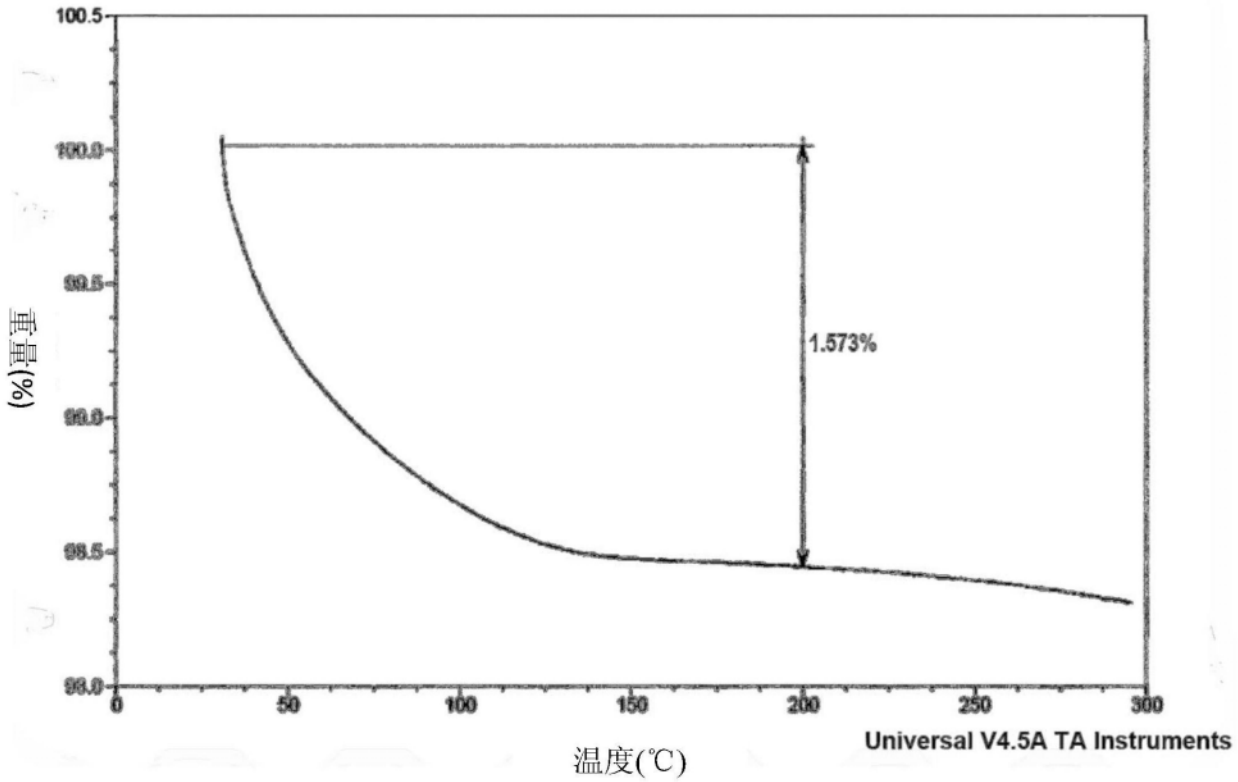

100.5
100.0
99.5
99.0
98.5
98.0
重量(%)
1.573%
0
50
100
150
200
250
300
温度(℃)
Universal V4.5A TA Instruments

图5

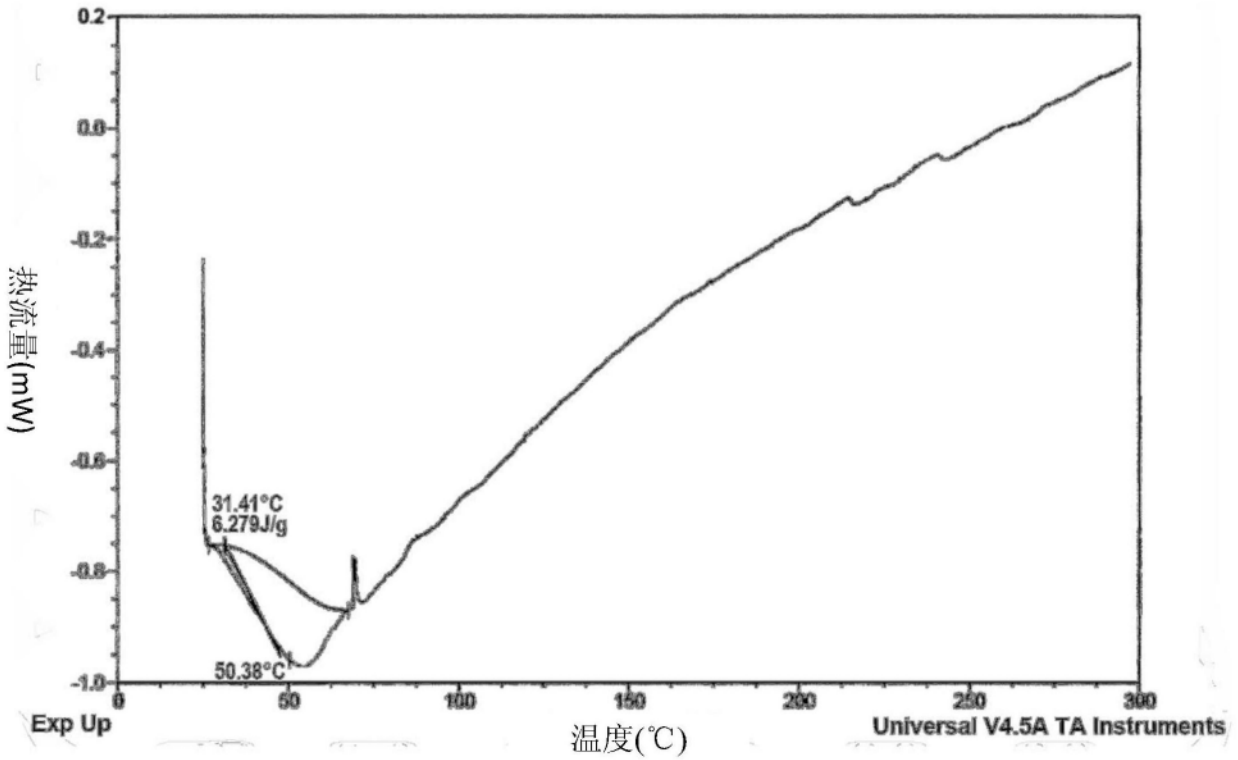

0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1.0
热流量(mW)
31.41°C
6.279J/g
50.38°C
0
50
100
150
200
250
300
Exp Up
温度(℃)
Universal V4.5A TA Instruments

图6

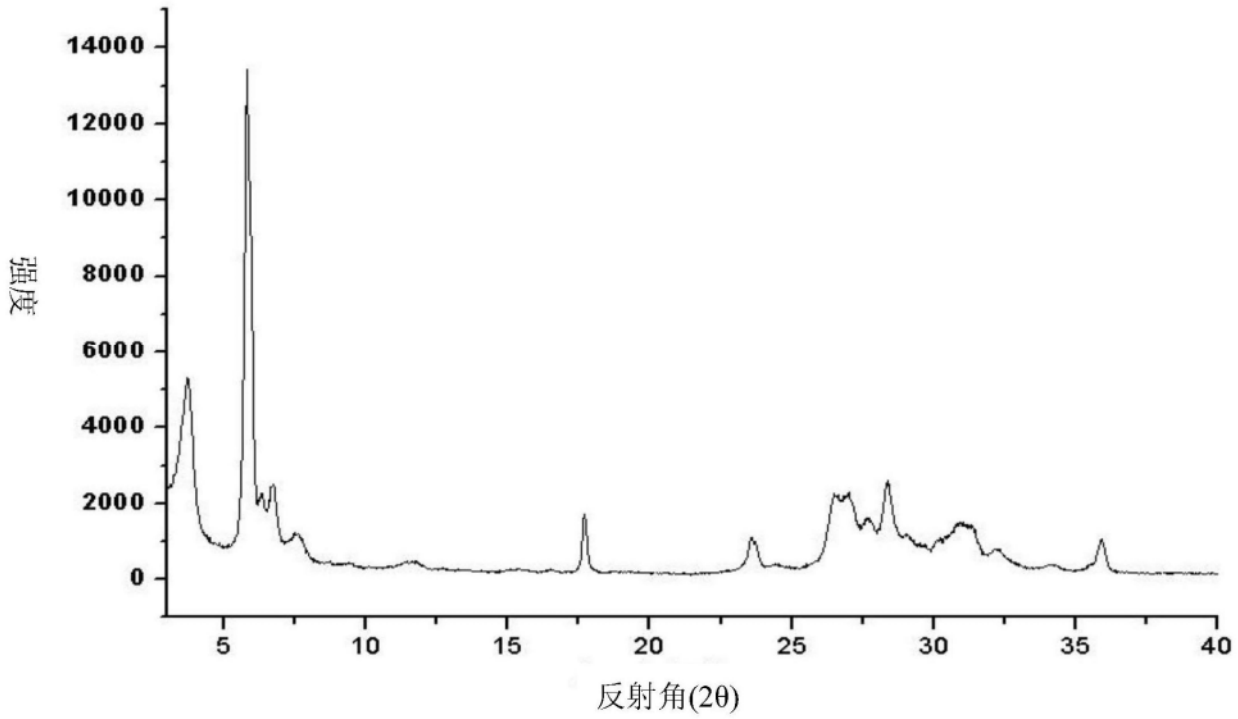

14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
强度
5
10
15
20
25
30
35
40
反射角(2θ)

图7

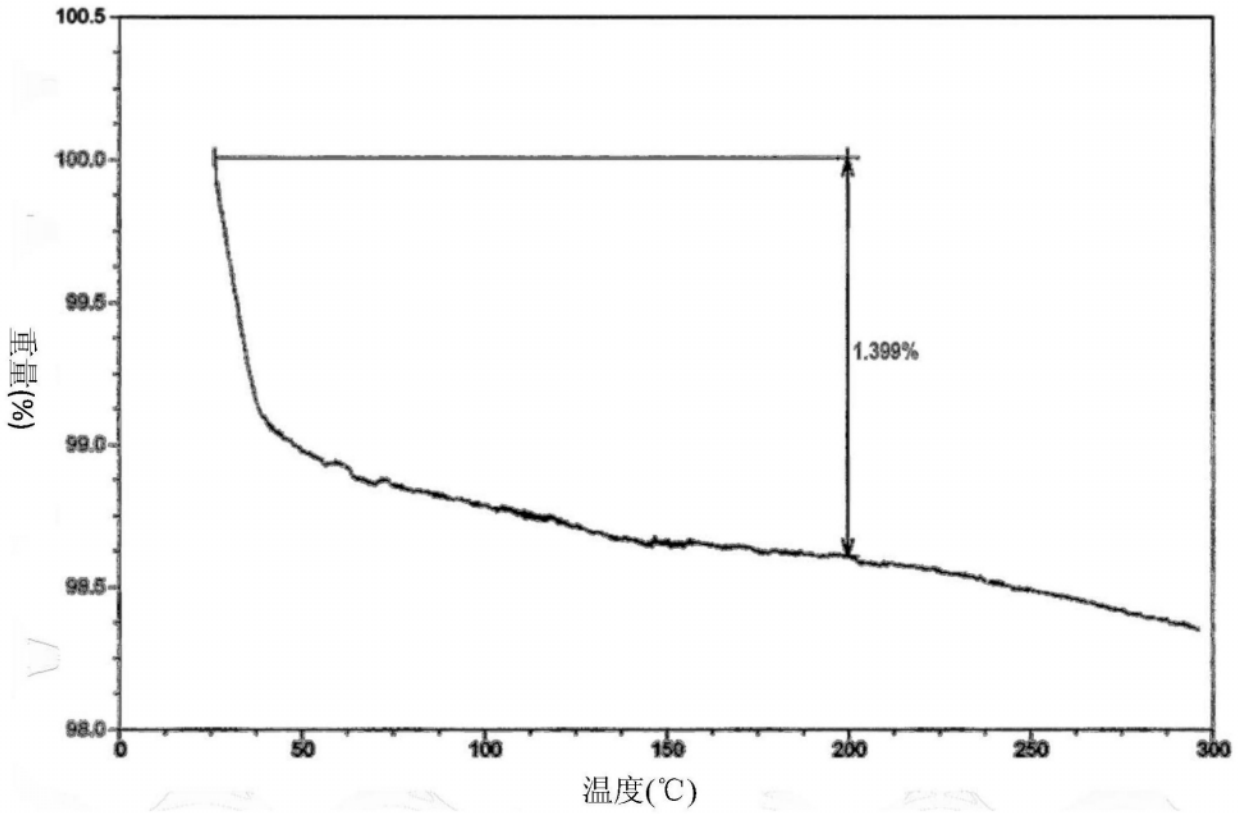

100.5
100.0
99.5
99.0
98.5
98.0
重量(%)
1.399%
0
50
100
150
200
250
300
温度(℃)

图8

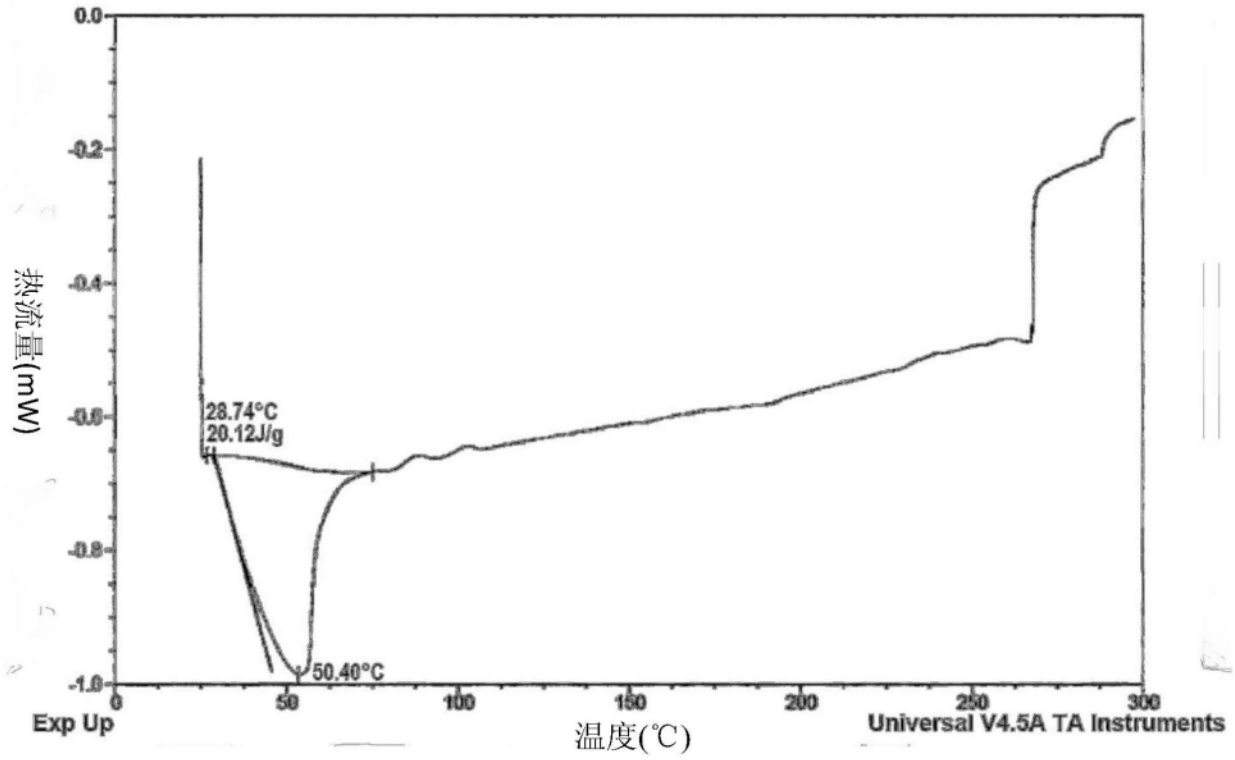

0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1.0
热流量(mW)
28.74°C
20.12J/g
50.40°C
0
50
100
150
200
250
300
Exp Up
温度(℃)
Universal V4.5A TA Instruments

图9

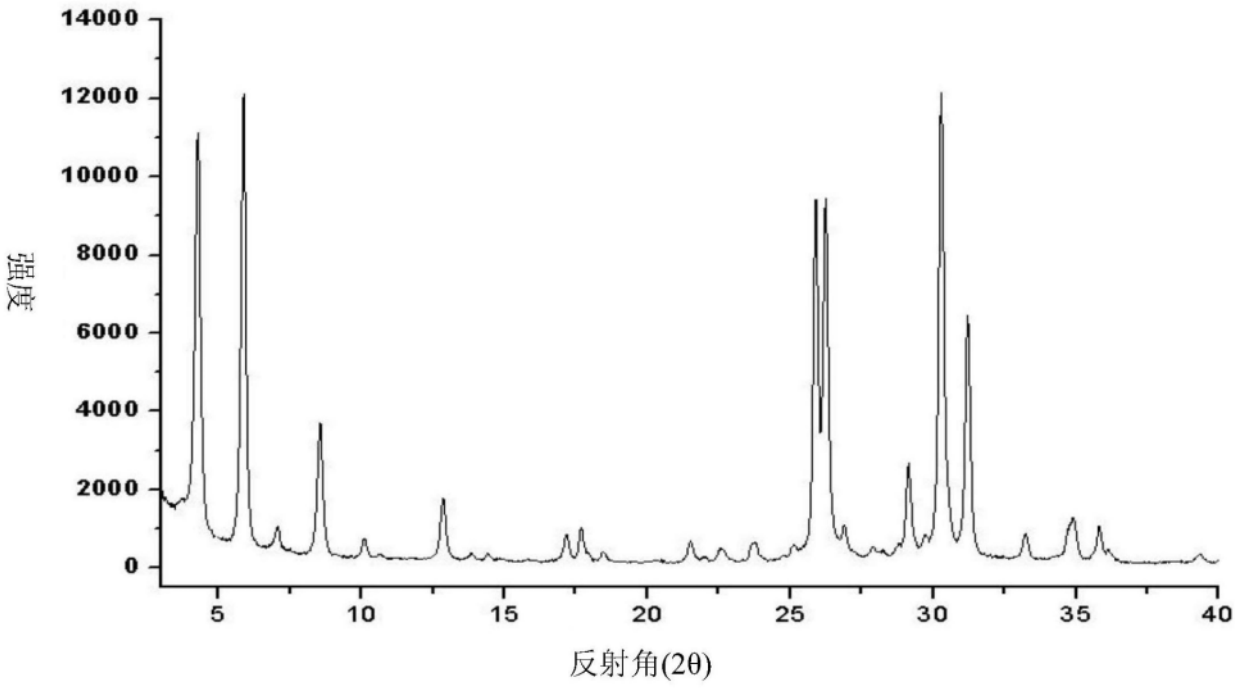

14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
强度
5
10
15
20
25
30
35
40
反射角(2θ)

图10

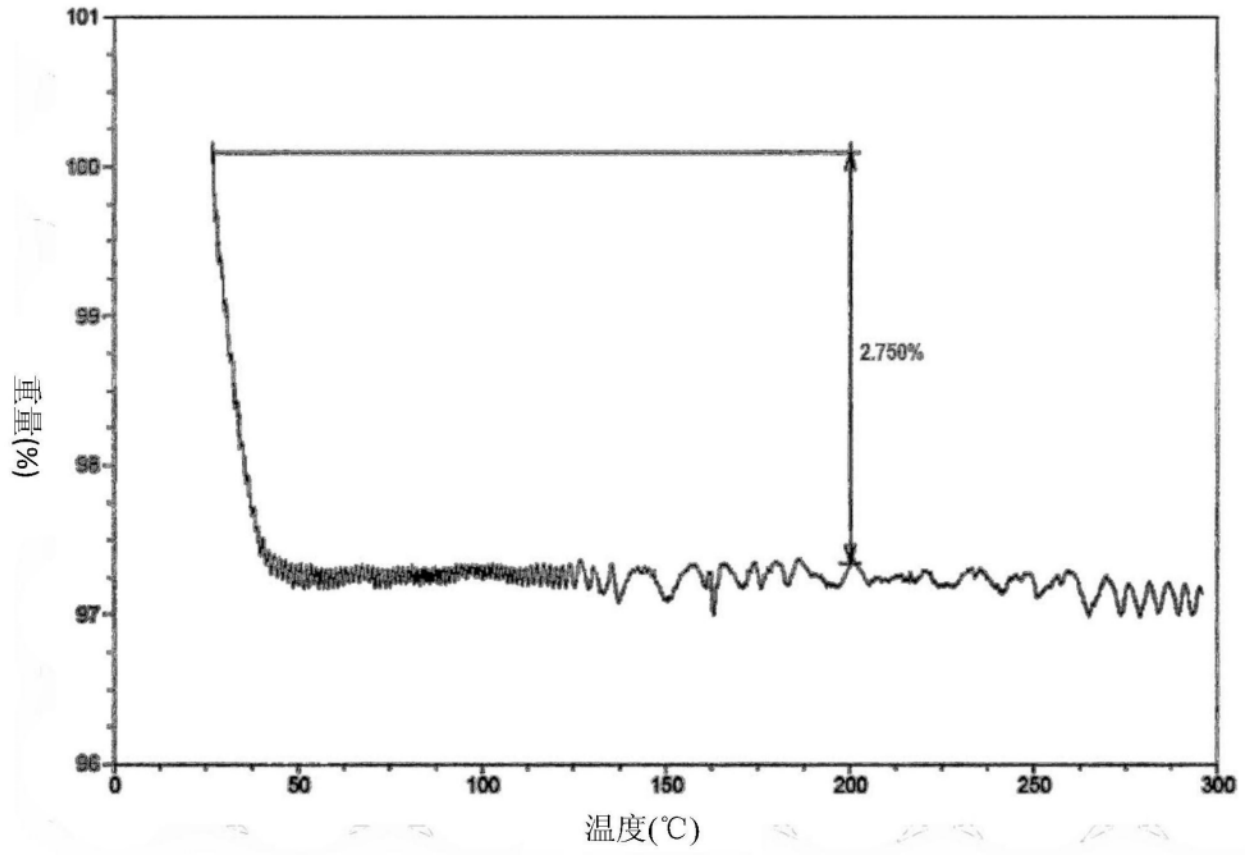


图11

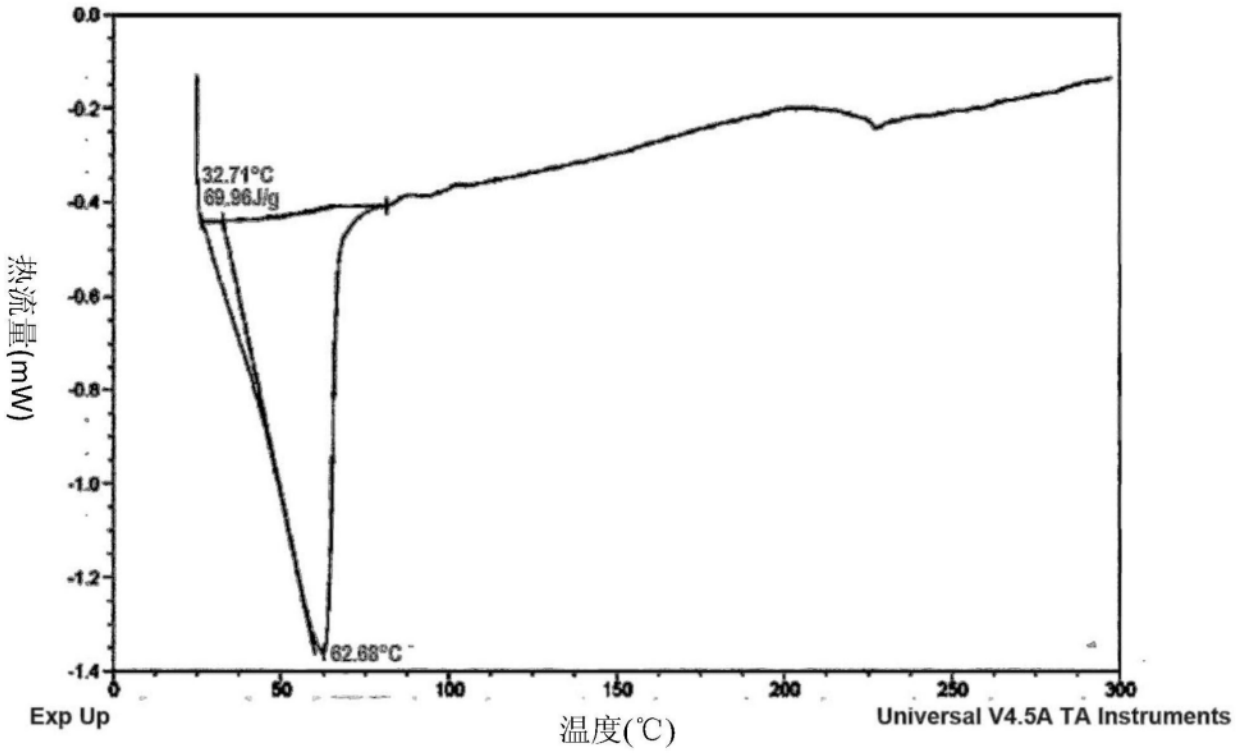

0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1.0
-1.2
-1.4
32.71°C
69.96J/g
62.68°C
热流量(mW)
0
50
100
150
200
250
300
Exp Up
温度(℃)
Universal V4.5A TA Instruments

图12

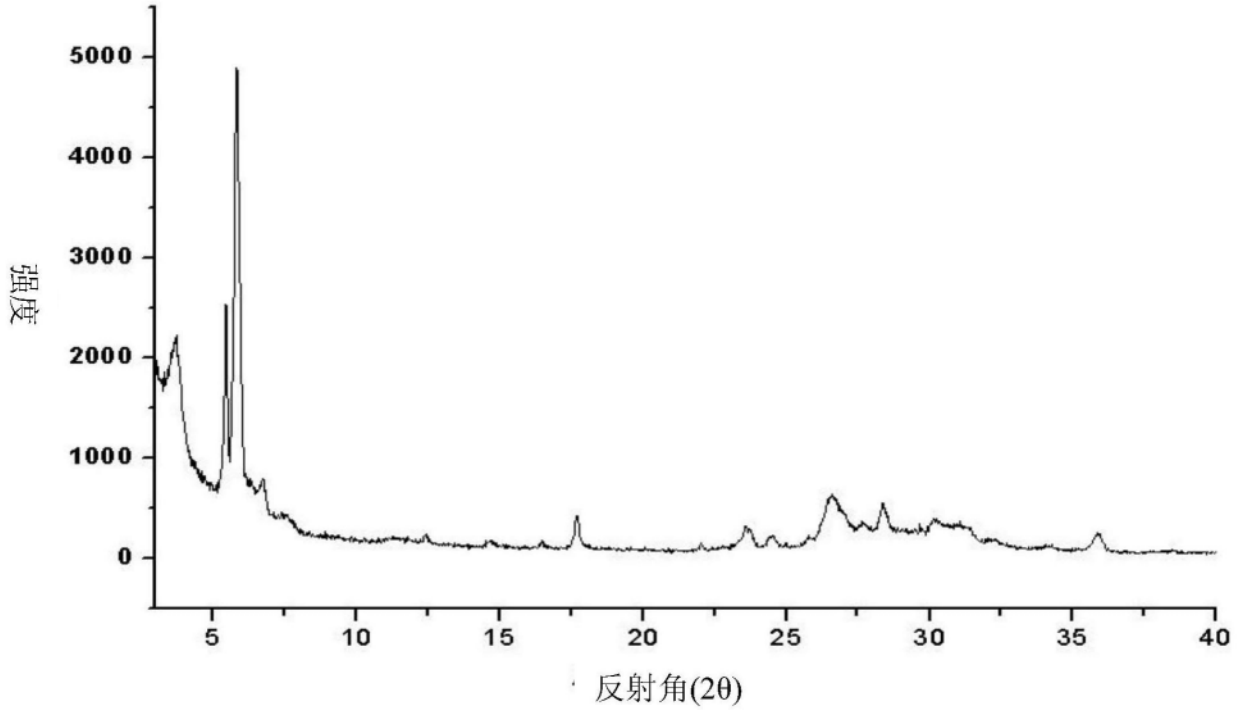

5000
4000
3000
2000
1000
0
强度
5
10
15
20
25
30
35
40
反射角(2θ)

图13

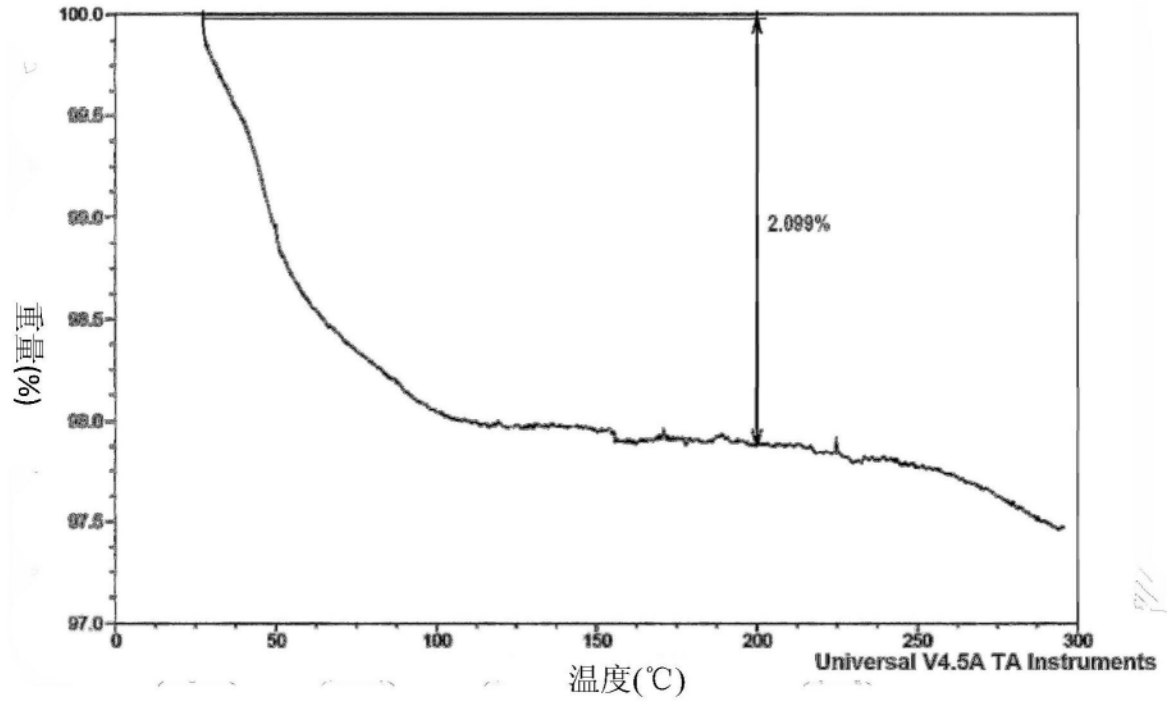

100.0
99.5
99.0
98.5
98.0
97.5
97.0
重量(%)
2.099%
0
50
100
150
200
250
300
温度(℃)
Universal V4.5A TA Instruments

图14

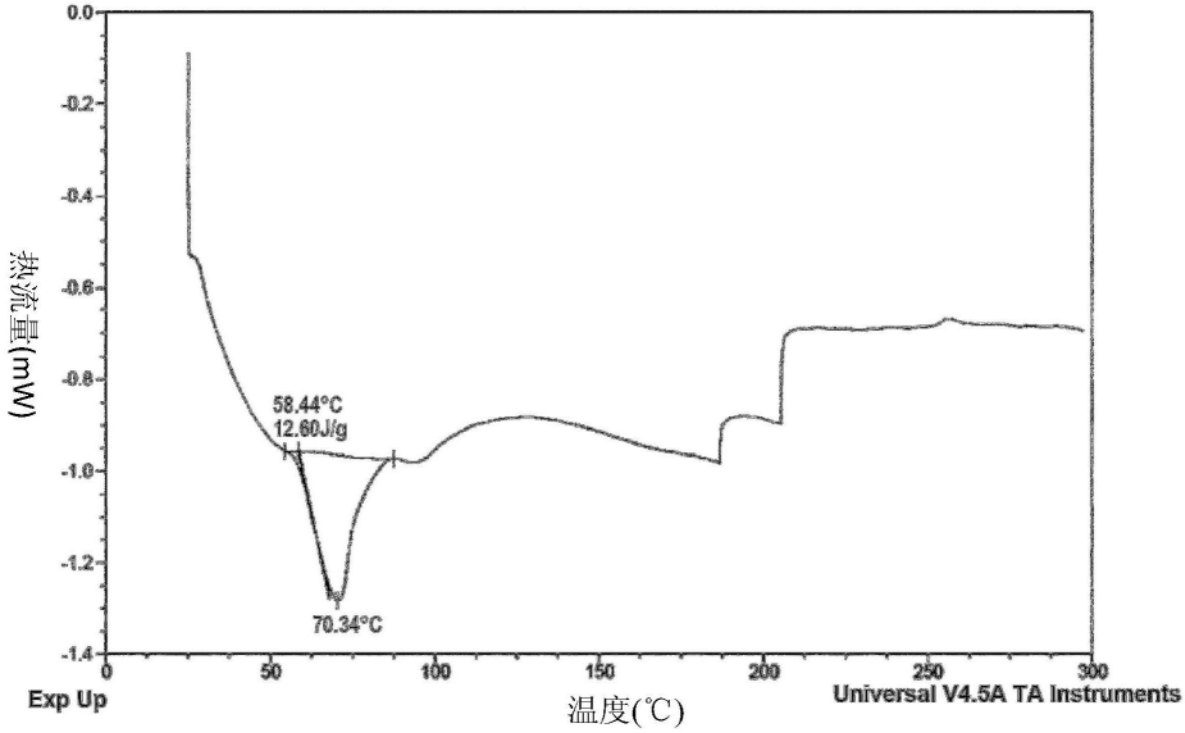

0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1.0
-1.2
-1.4
热流量(mW)
58.44°C
12.60J/g
70.34°C
0
50
100
150
200
250
300
Exp Up
温度(℃)
Universal V4.5A TA Instruments

图15

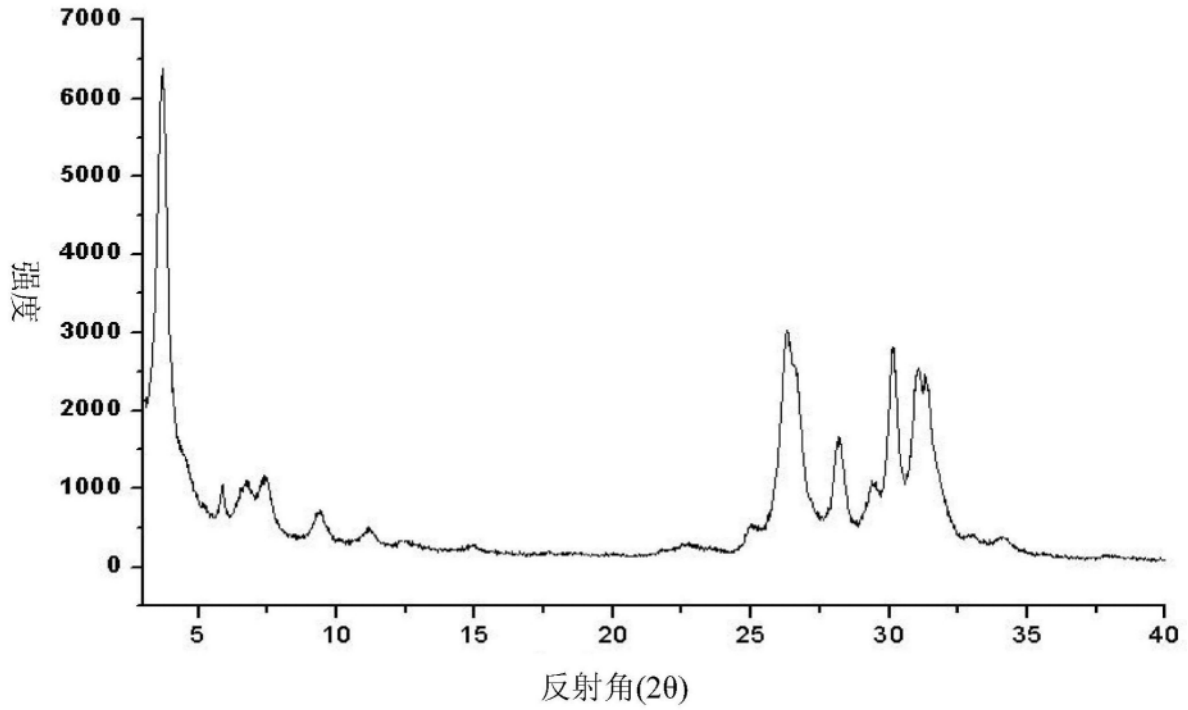

7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
强度
5
10
15
20
25
30
35
40
反射角(2θ)

图16

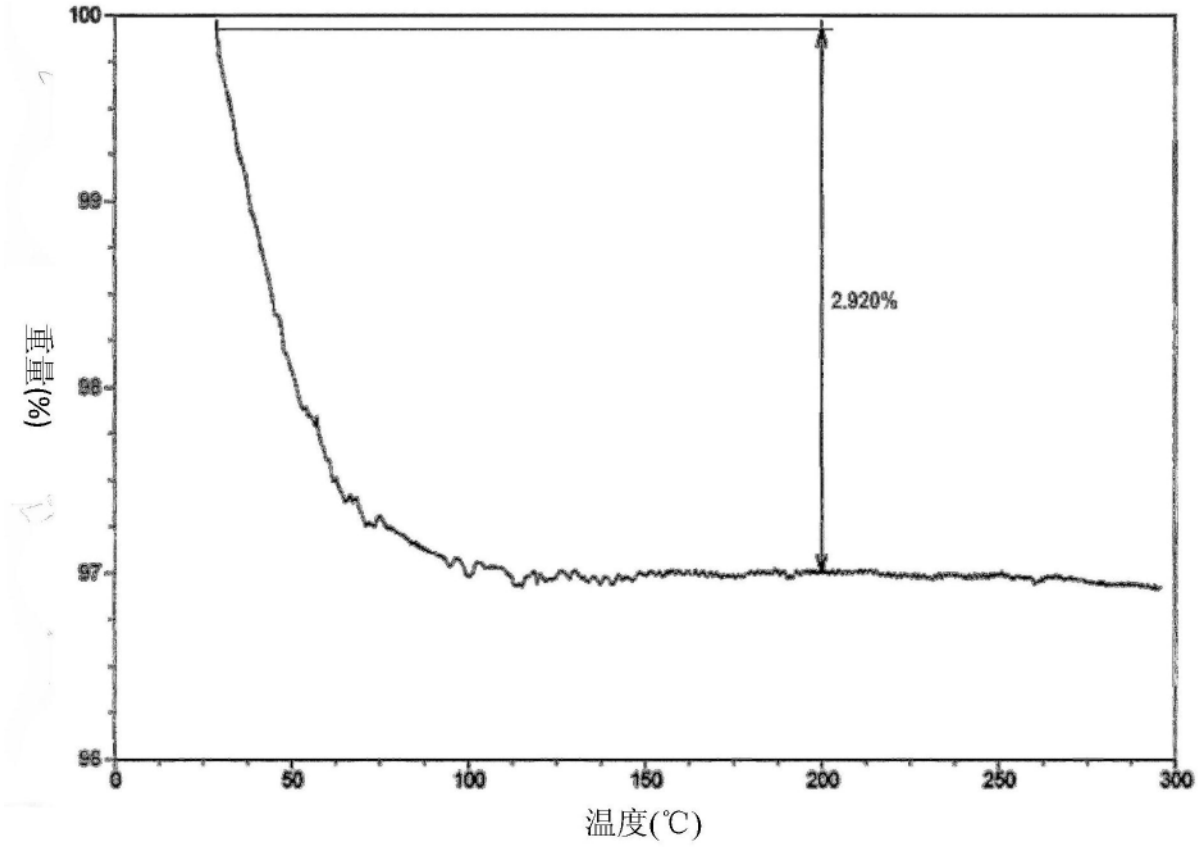

100
99
98
97
96
重量(%)
2.920%
0
50
100
150
200
250
300
温度(℃)

图17

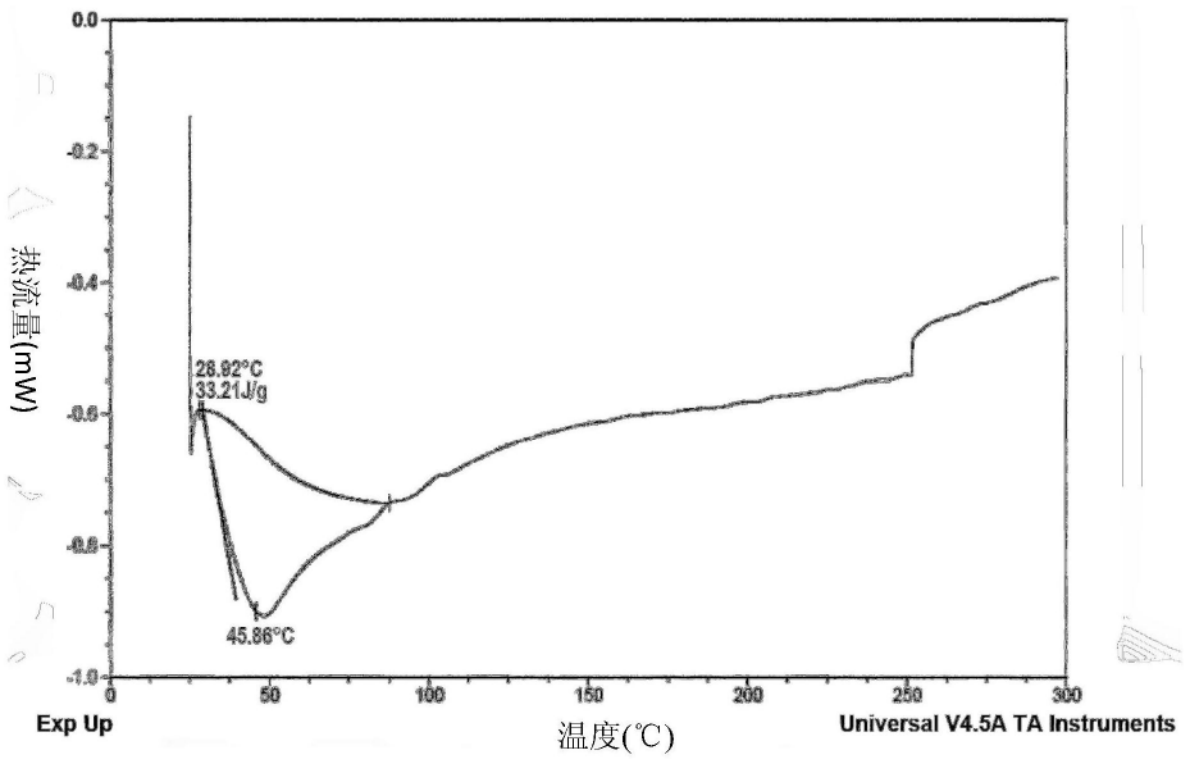

0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1.0
热流量(mW)
28.92°C
33.21J/g
45.86°C
0
50
100
150
200
250
300
Exp Up
温度(℃)
Universal V4.5A TA Instruments

图18

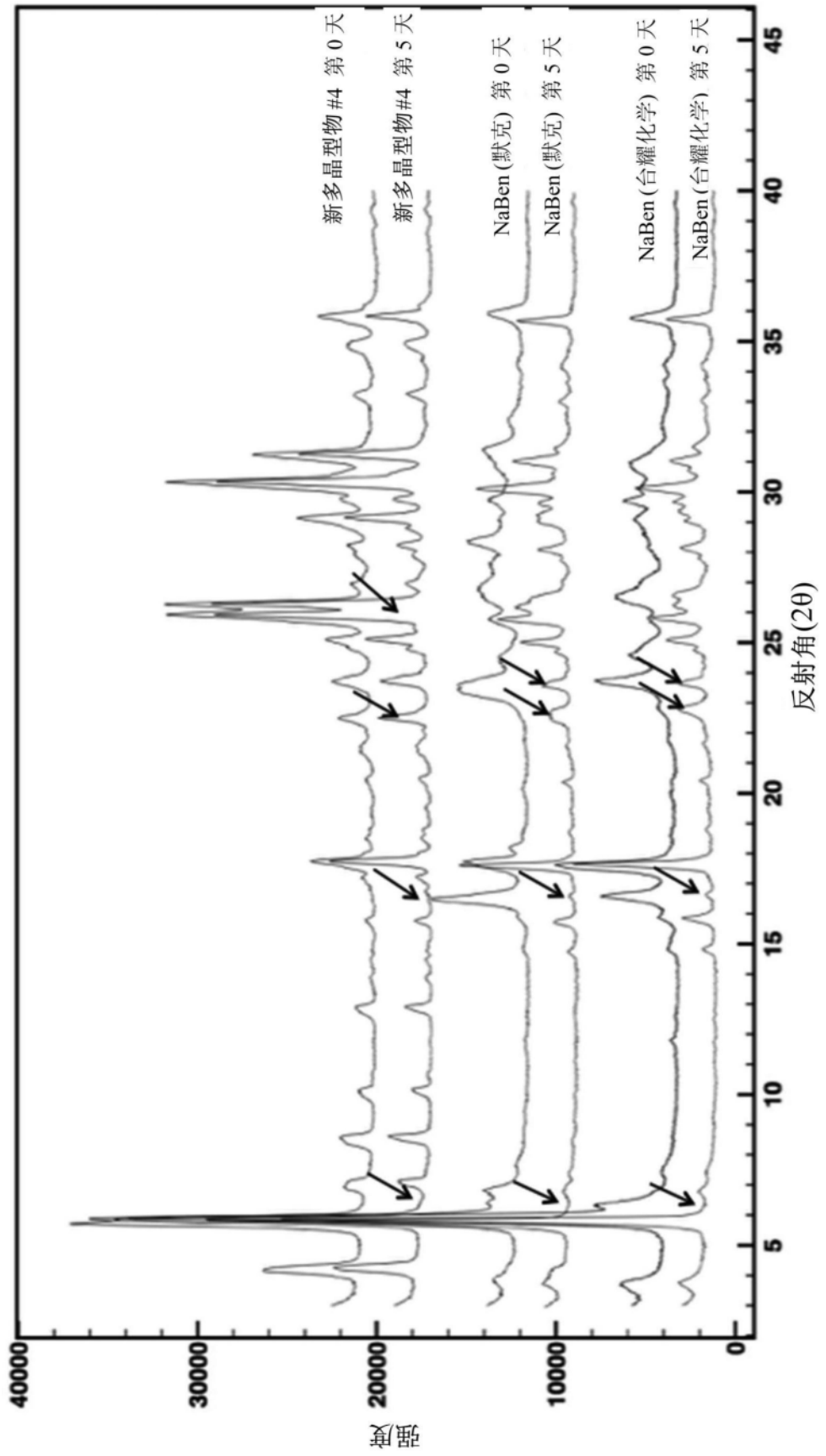

新多晶型物 #4 第 0 天
新多晶型物#4 第 5 天
NaBen (默克) 第 0 天
NaBen (默克) 第 5 天
NaBen (台耀化学) 第 0 天
NaBen (台耀化学) 第 5 天
强度
反射角(2θ)
0
10000
20000
30000
40000
5
10
15
20
25
30
35
40
45

图19

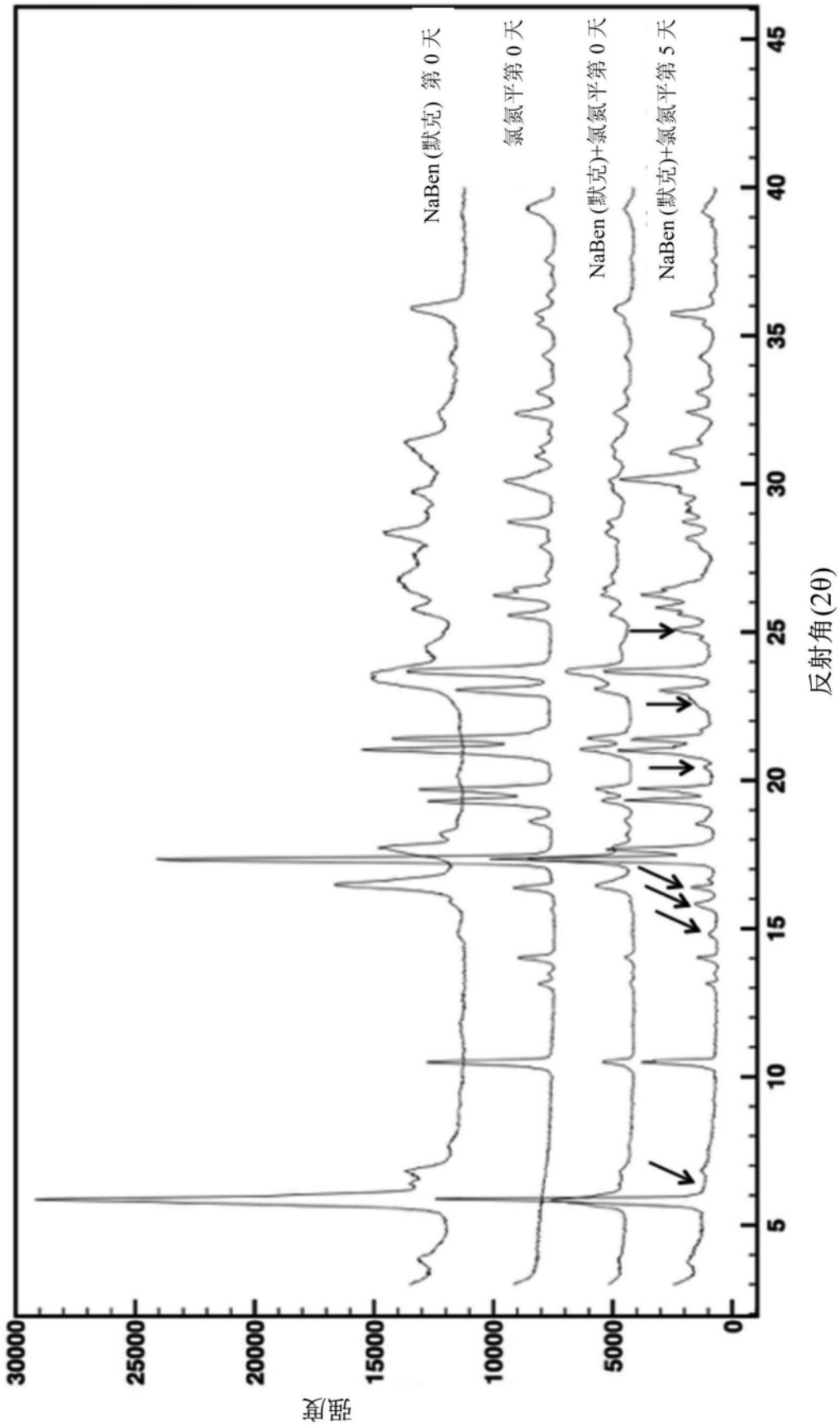

NaBen (默克) 第 0 天
氯氮平第 0 天
NaBen (默克)+氯氮平第 0 天
NaBen (默克)+氯氮平第 5 天
强度
反射角(2θ)
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45

图20

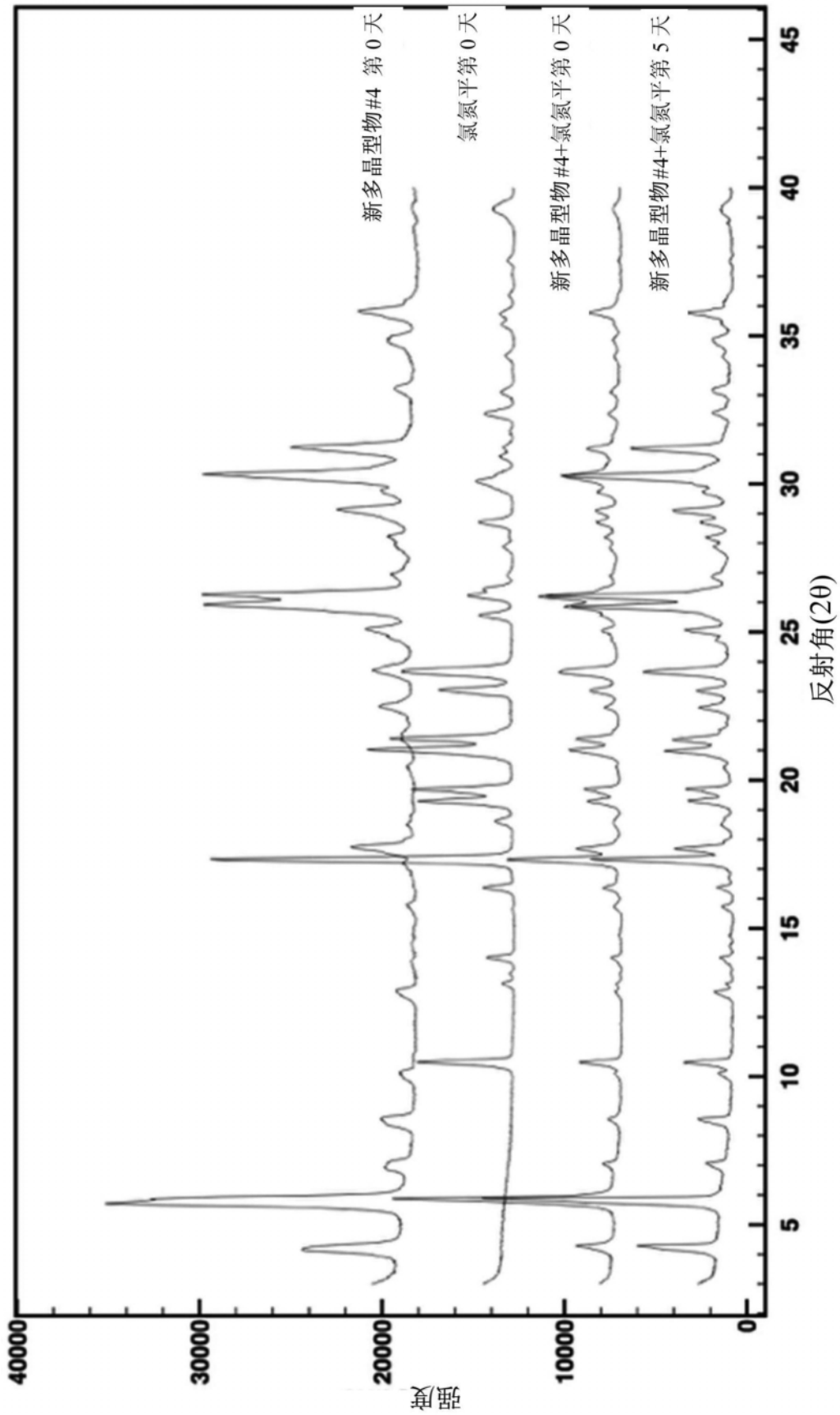

新多晶型物#4 第0天
氯氮平第0天
新多晶型物#4+氯氮平第0天
新多晶型物#4+氯氮平第5天
强度
反射角(2θ)
0
10000
20000
30000
40000
5
10
15
20
25
30
35
40
45

图21

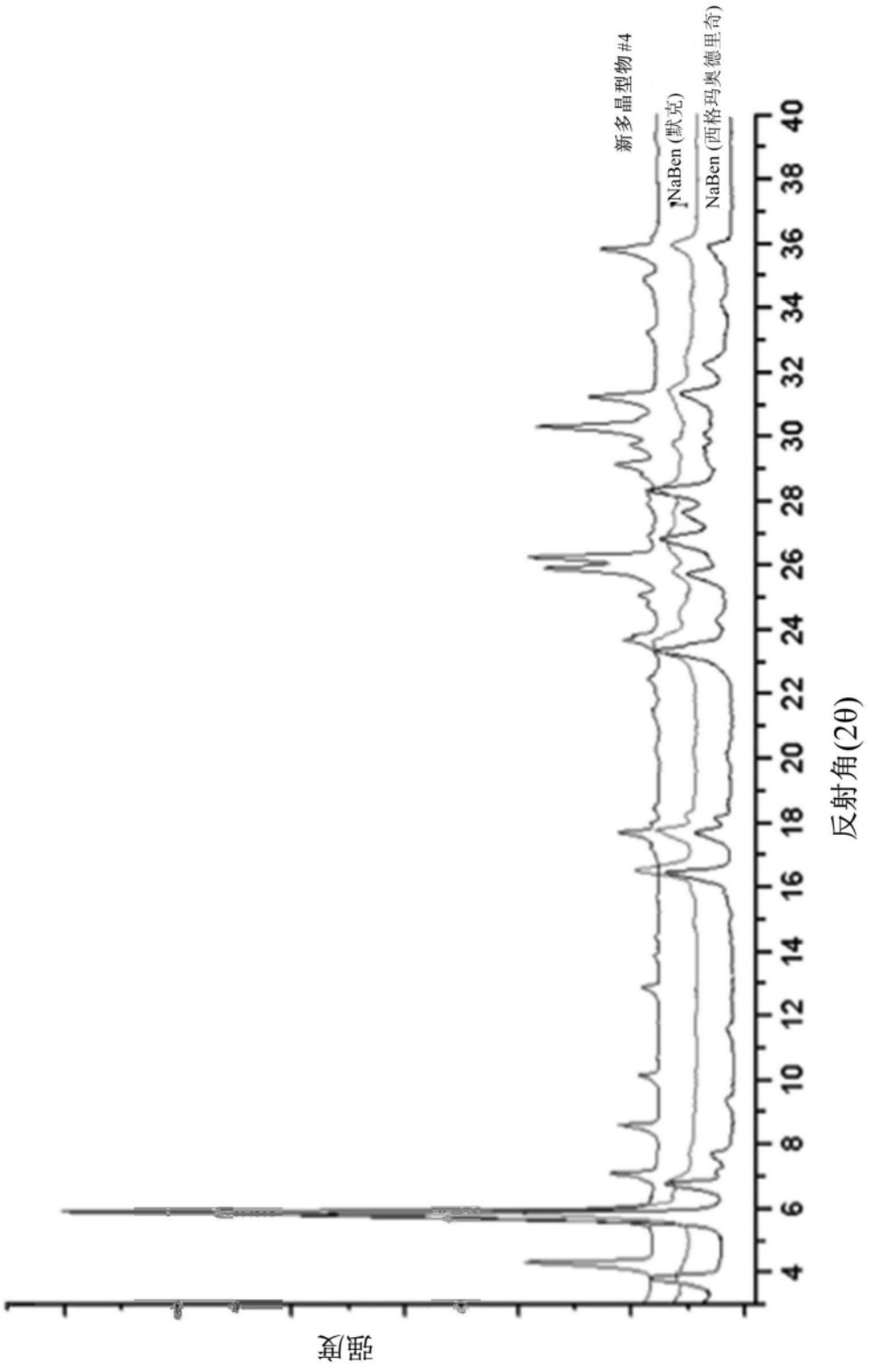

新多晶型物#4
NaBen (默克)
NaBen (西格玛奥德里奇)
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
34
36
38
40
反射角(2θ)
强度

图22

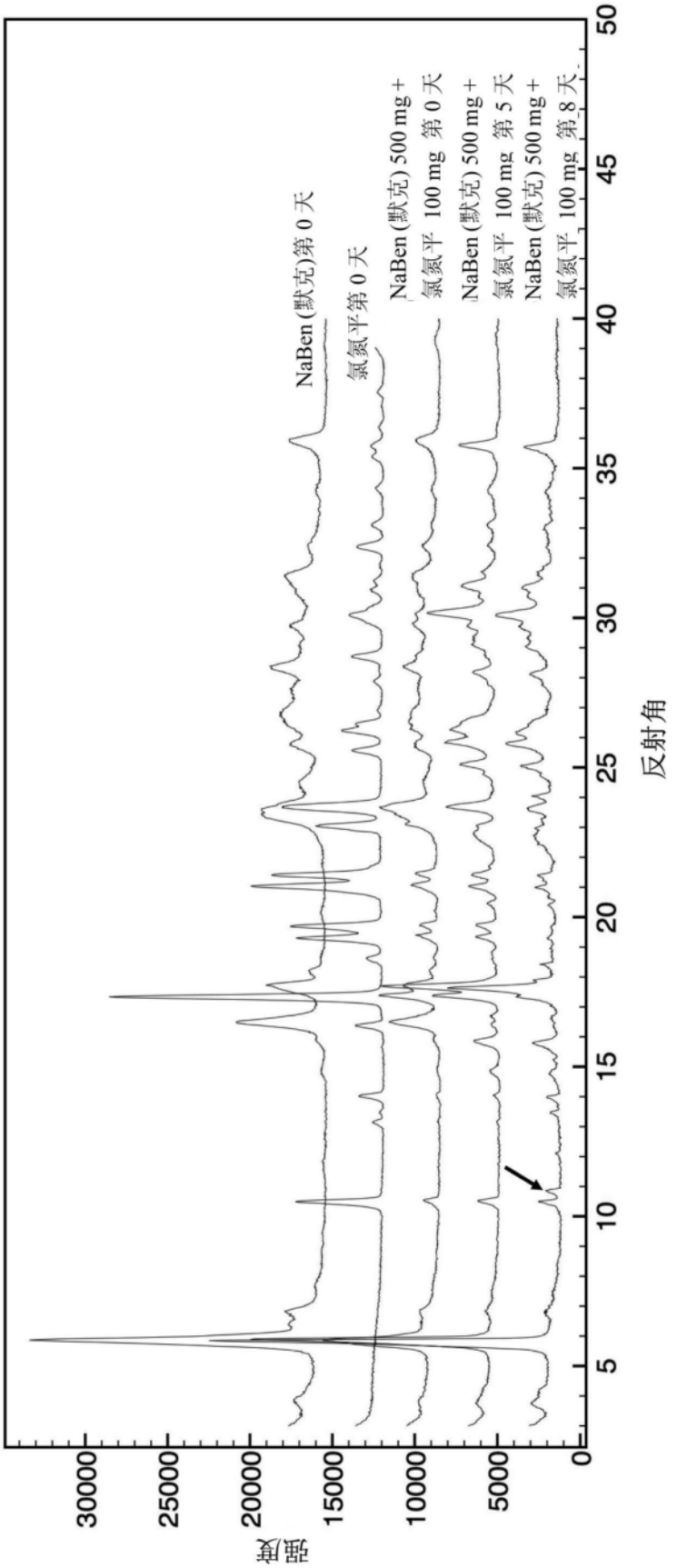

NaBen (默克)第 0 天
氯氮平第 0 天
NaBen (默克) 500 mg + 氯氮平 100 mg 第 0 天
NaBen (默克) 500 mg + 氯氮平 100 mg 第 5 天
NaBen (默克) 500 mg + 氯氮平 100 mg 第 8 天
强度
反射角
0
5000
10000
15000
20000
25000
30000
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

图23

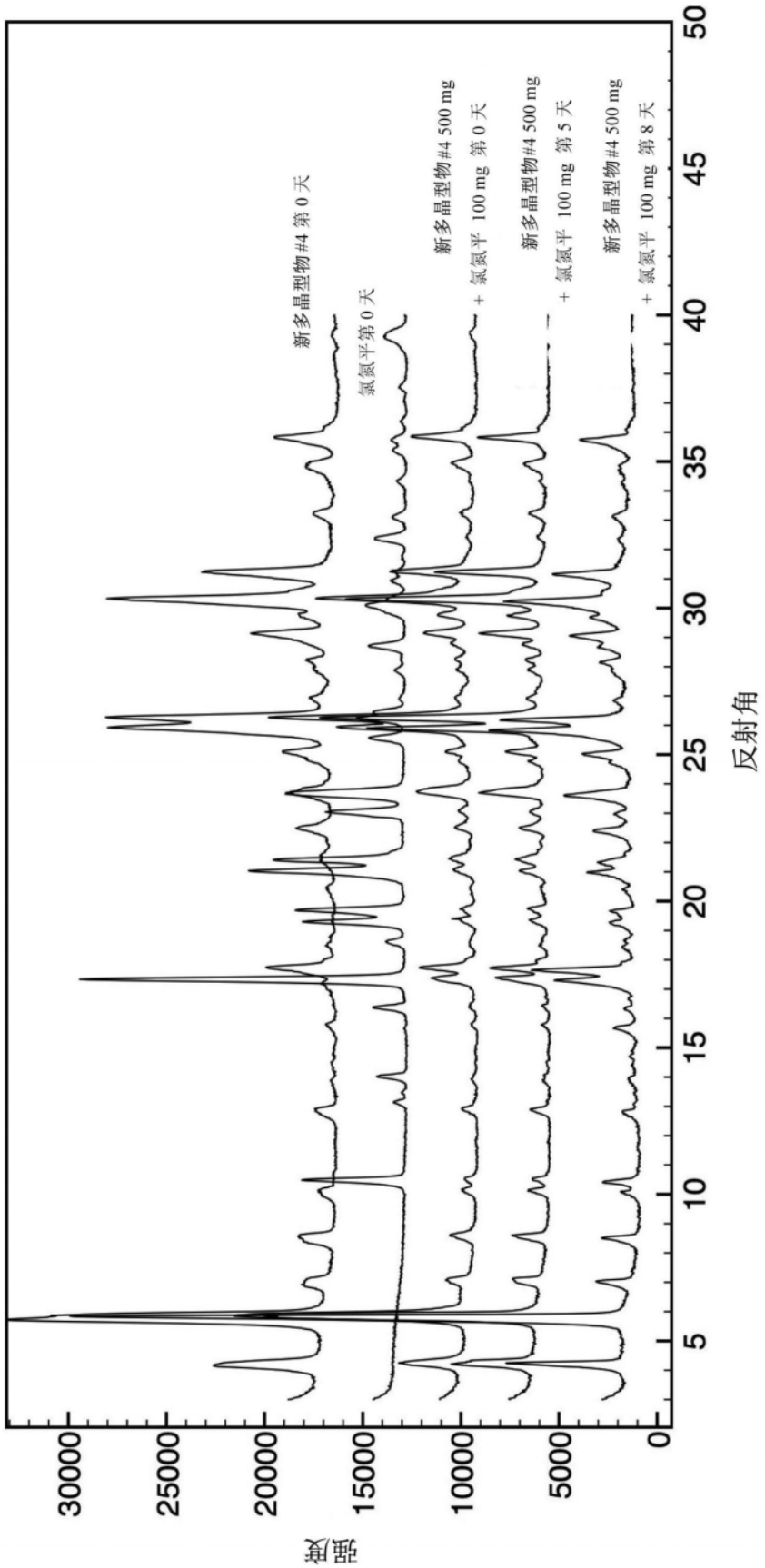

新多晶型物#4 第 0 天
氯氮平第 0 天
新多晶型物#4 500 mg
+ 氯氮平 100 mg 第 0 天
新多晶型物#4 500 mg
+ 氯氮平 100 mg 第 5 天
新多晶型物#4 500 mg
+ 氯氮平 100 mg 第 8 天
强度
反射角
0
5000
10000
15000
20000
25000
30000
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

图24