I784662

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I784662 B**

(45)公告日： 中華民國 111 (2022) 年 11 月 21 日

(21)申請案號：110129733 (22)申請日： 中華民國 106 (2017) 年 10 月 24 日

(51)Int. Cl.： *C07C63/08 (2006.01)* *C07C51/41 (2006.01)*
A61K31/192 (2006.01) *A61P25/18 (2006.01)*
A61P25/22 (2006.01) *A61P25/24 (2006.01)*
A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2016/10/24 美國 62412160
2017/03/07 美國 15452137

(71)申請人：心悅生醫股份有限公司 (中華民國) SYNEURX INTERNATIONAL (TAIWAN) CORP. (TW)
新北市汐止區新台五路一段 99 號 20 樓之 10

(72)發明人：蔡果荃 TSAI, GUO-CHUAN EMIL (TW)；王景正 WANG, CHING-CHENG (TW)；謝天嵐 HSIEH, TIEN-LAN (TW)

(74)代理人：何美瑩

(56)參考文獻：

WO 2010/085452A1

期刊 K. Hashimoto et al. Targeting of NMDA receptors in new treatments for schizophrenia. Expert Opin Ther Targets. 18(9) 2014 Sep p.1049-63.

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：22 項 圖式數：24 共 95 頁

(54)名稱

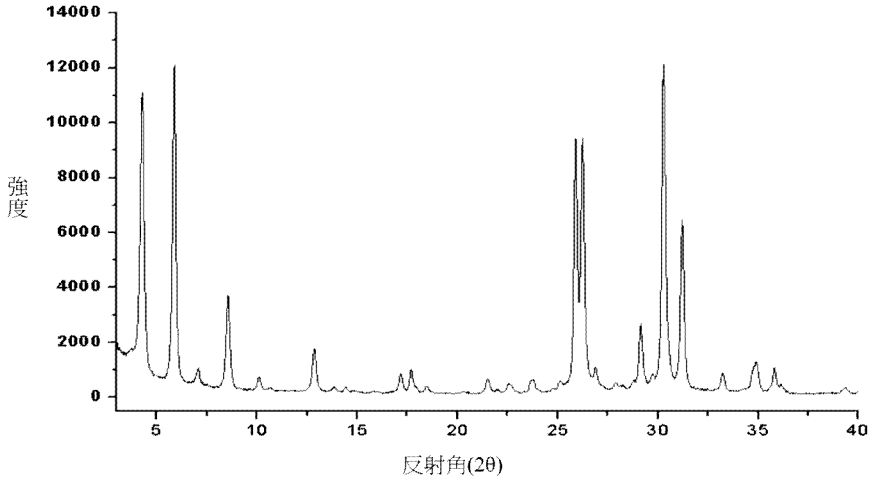
苯甲酸鈉之同素異形體形式及其用途

(57)摘要

本發明提供了苯甲酸鈉的同素異形體形式，其 X 射線粉末繞射圖譜於反射角 2θ 包含分別位於約為 5.9、30.2 及 31.2 度之位置的複數個特徵峰；或者，其 X 射線粉末繞射圖譜於反射角 2θ 包含分別位於約為 3.7、5.9 及 26.6 度之位置的複數個特徵峰。本發明也提供用以製備苯甲酸鈉同素異形體形式的方法，以及其用於治療神經精神疾病(例如精神分裂症、精神疾病、憂鬱症或阿茲海默症)及/或降低罹患該疾病之風險的用途。

The present disclosure provides polymorphic forms of sodium benzoate with a X-ray diffraction pattern comprising characteristic peaks at a reflection angle 2θ of approximately 5.9, 30.2, and 31.2 degrees; or a X-ray diffraction pattern comprising characteristic peaks at a reflection angle 2θ of approximately 3.7, 5.9, and 26.6 degrees. Also provided herein are methods of preparing the polymorphic forms of sodium benzoate and uses thereof in treating and/or reducing the risk for a neuropsychiatric disorder (e.g., schizophrenia, psychotic disorders, depressive disorders, or Alzheimer's disease).

指定代表圖：


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

第 10 圖

特徵化學式：


O
O
Na

專利案號：110129733
原申請案號：106136543
公告本
申請日： 106年10月24日
IPC 分類：
C07C 63/08 (2006.01)
C07C 51/41 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
I784662

【發明摘要】

【中文發明名稱】 苯甲酸鈉之同素異形體形式及其用途

【英文發明名稱】 POLYMORPHIC FORMS OF SODIUM BENZOATE AND USES THEREOF

【中文】

本發明提供了苯甲酸鈉的同素異形體形式，其X射線粉末繞射圖譜於反射角2θ包含分別位於約為5.9、30.2及31.2度之位置的複數個特徵峰；或者，其X射線粉末繞射圖譜於反射角2θ包含分別位於約為3.7、5.9及26.6度之位置的複數個特徵峰。本發明也提供用以製備苯甲酸鈉同素異形體形式的方法，以及其用於治療神經精神疾病(例如精神分裂症、精神疾病、憂鬱症或阿茲海默症)及/或降低罹患該疾病之風險的用途。

【英文】

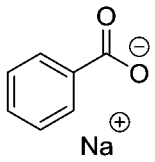
The present disclosure provides polymorphic forms of sodium benzoate with a X-ray diffraction pattern comprising characteristic peaks at a reflection angle 2θ of approximately 5.9, 30.2, and 31.2 degrees; or a X-ray diffraction pattern comprising characteristic peaks at a reflection angle 2θ of approximately 3.7, 5.9, and 26.6 degrees. Also provided herein are methods of preparing the polymorphic forms of sodium benzoate and uses thereof in treating and/or reducing the risk for a neuropsychiatric disorder (*e.g.*, schizophrenia, psychotic disorders, depressive disorders, or Alzheimer's disease).

【指定代表圖】 第10圖

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】　苯甲酸鈉之同素異形體形式及其用途

【英文發明名稱】　POLYMORPHIC FORMS OF SODIUM BENZOATE AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明是關於一種新穎的苯甲酸鈉同素異形體形式、用以製備該苯甲酸鈉同素異形體形式的方法，以及該苯甲酸鈉同素異形體形式於治療神經精神疾病及/或降低罹患該神經精神疾病之風險的用途。

【先前技術】

【0002】 中樞神經系統(central nervous system、CNS)包括大腦以及脊髓。中樞神經系統易受到各種疾病的影響，特別是肇因於包括遺傳、創傷、感染、變性、結構缺陷及/或損傷、腫瘤、血流中斷、以及自體免疫疾病等因素的疾病。中樞神經系統疾病的症狀會取決於所涉及的神經系統之區域以及該疾病的成因。

【0003】 由於中樞神經系統的複雜性以及缺乏可通過血腦障壁遞送治療劑的有效技術，針對這類疾病的有效療法的發展已經落後其他治療領域。因此，業界對於開發針對中樞神經系統疾病的新穎治療方法具有相當大的興趣。

【發明內容】

【0004】本揭示內容提供一種新穎的苯甲酸鈉的同素異形體形式、包含該苯甲酸鈉同素異形體形式的組合物及套組、該苯甲酸鈉同素異形體形式的製備方法，以及該苯甲酸鈉同素異形體形式於治療神經精神疾病及/或降低罹患該神經精神疾病之風險的用途，舉例來說，該神經精神疾病可以是精神分裂症(schizophrenia)、精神疾病(psychotic disorder)、疼痛或阿茲海默症(Alzheimer's disease)。本揭示內容亦提供一種藥學組合物，其包含一苯甲酸鈉化合物及氯氮平(clozapine)；以及一種透過投予前述藥學組合物來預防一神經精神疾病、治療該神經精神疾病及/或降低罹患該神經精神疾病之風險的方法。

【0005】在一態樣中，本揭示內容提供一苯甲酸鈉的同素異形體形式，其具有一X射線粉末繞射圖譜，該X射線粉末繞射圖譜於反射角2θ包含複數個特徵峰，其分別位於約5.9、30.2及31.2度的位置。在特定實施方式中，該苯甲酸鈉同素異形體形式的X射線粉末繞射圖譜於反射角2θ更可包含複數個特徵峰，其分別位於約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。在部分實施方式中，該苯甲酸鈉同素異形體形式的X射線粉末繞射圖譜於反射角2θ更可包含複數個特徵峰，其分別位於約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。在部分實施方式中，該苯甲酸鈉同素異形體形式的X射線粉末繞射圖譜於反射角2θ更可包含複數個特徵峰，其分別位於約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。在部分實施方式中，該苯甲酸鈉同素異形體形式的X射線粉末繞射圖譜於反射角2θ更可包含複數個特徵峰，其分別位於約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】在另一態樣中，本揭示內容提供一苯甲酸鈉的同素異形體形式，其具有一X射線粉末繞射圖譜，該X射線粉末繞射圖譜於反射角2θ包含複數個特徵峰，其分別位於約為3.7、5.9及26.6度的位置。在部分實施方式中，該苯甲酸鈉同素異形體形式的X射線粉末繞射圖譜於反射角2θ更可包含複數個特徵峰，其分別位於約為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。在部分實施方式中，該苯甲酸鈉同素異形體形式的X射線粉末繞射圖譜於反射角2θ更可包含複數個特徵峰，其分別位於約為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】在另一態樣中，本揭示內容提供多種組合物(例如：一藥學組合物、一營養組合物、一保健食品或一醫療食品)，其包含(i)一有效量的本揭示內容之一或多種苯甲酸鈉的同素異形體形式，以及(ii)一載體、賦形劑、稀釋劑、黏合劑、添加劑、填充劑、潤滑劑或其混合物。本揭示內容所述之一有效量可以是一治療有效量或一預防有效量。

【0008】在又另一態樣中，本揭示內容提供一種用於治療一神經精神疾病(例如：精神分裂症、精神疾病、憂鬱症、疼痛、阿茲海默症或失智症)及/或減低罹患該神經精神疾病之風險的方法，該方法包含對一亟需治療之個體投予一有效量之任一種本揭示內容所述之組合物。

【0009】標的神經精神疾病包含，但不限於：精神分裂症、精神疾病、阿茲海默症、失智症(dementia)、額顳葉失智症(frontotemporal dementia)、輕度知能障礙(mild cognitive impairment)、良性健忘症(benign forgetfulness)、顱內受傷(closed head injury)、自閉譜系疾患(autistic spectrum disorder)、亞斯伯格症(Asperger's disorder)、注意力缺失過動疾患(attention deficit hyperactivity disorders)、強迫症(obsessive compulsive disorder)、抽搐症(tic disorder)、兒童期

學習障礙(childhood learning disorder)、經前症候群(premenstrual syndrome)、憂鬱症(depression)、自殺意念(suicidal ideation)、自殺行為(suicidal behavior)、躁鬱症(bipolar disorder)、焦慮症(anxiety disorder)、創傷後精神壓力障礙 (post-traumatic stress disorder)、慢性疼痛(chronic pain)、飲食障礙(eating disorder)、成癮症(addiction disorder)、人格障礙(personality disorder)、帕金森氏症(Parkinson's disorder)、亨丁頓氏症(Huntington's disorder)、多發性硬化症(multiple sclerosis)以及肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis)。

【0010】 在本揭示內容所述之任一種治療方法中，接受治療的個體可以是一哺乳動物(例如：人類或非人類之哺乳動物)。舉例來說，個體可以是罹患本文所述之標的疾病或疑似罹患該標的疾病的人類病患。

【0011】 本揭示內容的另一態樣是關於包含一容器的套組，該容器中置有本文所述之苯甲酸鈉同素異形體形式或其組合物。本揭示內容所述之套組可包含前述同素異形體形式或組合物的單一劑量或多劑量。套組可用於本揭示內容的方法中。在特定實施方式中，套組進一步包含使用同素異形體形式或組合物的使用說明。

【0012】 在又另一態樣中，本揭示內容提供如前述的苯甲酸鈉同素異形體形式及組合物，藉以用於治療本文所述的神經精神疾病及/或降低罹患該神經精神疾病的風險。本揭示內容亦提供一或多種苯甲酸鈉同素異形體形式的用途，其可用於製備一藥物，以治療本文所述之標的神經精神疾病。

【0013】 本揭示內容也提供用於製備本文所述新穎苯甲酸鈉同素異形體形式的方法。

【0014】 在某些實施方式中，本揭示內容提供一種製備一苯甲酸鈉的同素異形體形式的方法，該方法包含：(i)於大氣壓力及室溫下，以單一溶劑或混合溶劑溶解一過量苯甲酸鈉，以形成一飽合溶液；(ii)過濾該飽和溶液以移除不溶

成分；(iii)在大氣壓力或減壓環境下，以約40-110℃的高溫(elevated temperature)蒸發步驟(ii)獲得的該飽和溶液，以形成一苯甲酸鈉的同素異形體形式；以及(iv)收集步驟(iii)所形成的該苯甲酸鈉的同素異形體形式。

【0015】 在其他實施方式中，本揭示內容提供一種製備一苯甲酸鈉的同素異形體形式的方法，該方法包含：(i)於約50至110℃之溫度下，以單一溶劑或混合溶劑溶解苯甲酸鈉，以形成一溶液；(ii)攪拌該溶液，並使其冷卻至室溫；(iii)於室溫下靜置該經冷卻的溶液，藉以形成一苯甲酸鈉同素異形體形式；以及(iv)收集步驟(iii)所形成的該苯甲酸鈉的同素異形體形式。

【0016】 在其他實施方式中，本揭示內容提供一種製備苯甲酸鈉的同素異形體形式的方法，該方法包含：(i)將苯甲酸鈉靜置於一相對濕度(relative humidity，RH)高於約90%的環境約1至10日，藉以於該靜置期間形成一苯甲酸鈉的同素異形體形式；以及(ii)收集在步驟(i)中所形成的該苯甲酸鈉的同素異形體形式。

【0017】 又，本揭示內容所述之一或多種苯甲酸鈉的同素異形體形式也可透過下述方法製備，其包含：(i)在單一溶劑或混合溶劑中，製備一苯甲酸鈉漿體；(ii)攪拌該漿體6小時至10日，藉以於該攪拌期間形成一苯甲酸鈉的同素異形體形式；以及(iii)收集在步驟(ii)中所形成的該苯甲酸鈉的同素異形體形式。

【0018】 在其他實施方式中，前述方法可包含：(i)以單一溶劑或混合溶劑溶解苯甲酸鈉以形成一溶液；(ii)將步驟(i)獲得的該溶液與一反溶劑(anti-solvent)混合，以形成一漿體，其中反溶劑與步驟(i)獲得的溶液之體積比係介於約4：1至15：1之間；(iii)於大氣壓力及室溫下攪拌該漿體約2至10日，藉以於攪拌期間形成苯甲酸鈉的同素異形體形式；以及(iv)收集在步驟(iii)所形成的該苯甲酸鈉的同素異形體形式。

【0019】 在其他實施方式中，製備方法可包含：(i)在含有約2至10%之水的單一溶劑或混合溶劑中，製備如本文所述之任一合適苯甲酸鈉同素異形體形式之漿體；(ii)於大氣壓力及室溫下攪拌該漿體約2至10日，藉以於攪拌期間形成苯甲酸鈉的同素異形體形式；以及(iii)收集在步驟(ii)所形成的該苯甲酸鈉的同素異形體形式。

【0020】 在又另一態樣中，本揭示內容提供一藥學組合物，其是包含50至1000毫克之苯甲酸鈉化合物以及25至300毫克之氯氮平的固體劑型(例如：錠劑、糖衣錠、膠囊、丸劑、粉劑或顆粒劑)。在某些實施方式中，固體劑量形式可更包含一膜衣。

【0021】 前述的苯甲酸鈉化合物可以是非晶質形式、同素異形體形式或兩者皆有。在某些實施方式中，苯甲酸鈉化合物包含本文所述之任何苯甲酸鈉的同素異形體形式(例如：同素異形體形式#4)。

【0022】 本揭示內容的任何藥學組合物更可包含一藥學上可接受的賦形劑，其可以是硼酸(boric acid)、藻酸鈉(sodium alginate)、檸檬酸鈉(sodium citrate)、透明質酸鈉(sodium hyaluronate)、殼聚糖(chitosan)、硬脂酸鎂(magnesium stearate)、硬脂反丁烯二酸鈉(sodium stearyl fumarate)、膠體二氧化矽(colloidal silicon dioxide)、滑石(talc)、澱粉羥乙酸鈉(sodium starch glycolate)、交聯羧甲基纖維素(croscarmellose)、交聯聚乙烯吡咯烷酮(crospovidone)、鞣酸(tannic acid)或其組合。在某些實施方式中，藥學組合物可包含50至1000毫克的苯甲酸鈉、25至300毫克的氯氮平、50至500 毫克的藻酸鈉、50至400毫克的檸檬酸鈉、5至100毫克的硬脂酸鎂以及80至200毫克的澱粉羥乙酸鈉。

【0023】 在另一態樣中，本揭示內容提供一種用於治療一神經精神疾病及/或降低罹患該神經精神疾病之風險的方法，其包含對一亟需該治療之個體投予一有效量之任一種本揭示內容所述之藥學組合物。標的神經精神疾病包含，但

不限於：精神分裂症、精神疾病、阿茲海默症、失智症、額顳葉失智症、輕度知能障礙、良性健忘症、顱內受傷、自閉譜系疾患、亞斯伯格症、注意力缺失過動疾患、強迫症、抽搐症、兒童期學習障礙、經前症候群、憂鬱症、自殺意念及/或自殺行為、躁鬱症、焦慮症、創傷後精神壓力障礙、慢性疼痛、飲食障礙、成癮症、人格障礙、帕金森氏症、亨丁頓氏症、多發性硬化症或肌肉萎縮性脊髓側索硬化症。

【0024】 在某些實施方式中，個體可以是罹患、疑似罹患該神經精神疾病或有罹患該神經精神疾病之風險的人類病患。藥學組合物可透過一全身性途徑投予該個體，例如，經腸道給藥或不經腸胃道給藥。在某些實施方式中，以一日四次至兩月一次的頻率對個體投予本發明之藥學組合物。也可以於治療之前、同時或之後，對該個體投予一或多種額外治療劑，或者額外地於治療之前、同時或之後，對該個體投予一或多種額外治療劑，以治療該神經精神疾病及/或降低罹患該神經精神疾病之風險。

【0025】 本揭示內容也包含本文所述之任一種用於治療一神經精神疾病的藥學組合物，以及前述藥學組合物於製備治療該標的疾病之藥物的用途。

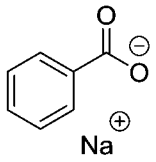
【0026】 以下說明將詳細闡明本發明的一或多個實施方式。在參閱下文實施方式、實施例以及後附的申請專利範圍之後，本發明所屬技術領域中具有通常知識者當可輕易瞭解本發明的其他特徵、目的及優勢。

【0027】 定義

【0028】 以下詳細說明本揭示內容特定官能基團以及化學用語之定義。根據化學教科書Handbook of Chemistry and Physics, CAS version, 75th Ed.內頁的元素週期表(Periodic Table of the Elements)界定化學元素，特定官能基團則採用該書的一般定義。此外，在參考文獻：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裡定義了有機化學通用原則以及特定官能基團與反應性。本揭示內容非旨在以任何方式限制本說明書描述的取代基示例性清單。

【0029】「苯甲酸鈉」(Sodium benzoate)是一化合物，其化學式為：



。

【0030】「氯氮平」(clozapine)一詞是指依據國際純化學和應用化學聯合會(International Union of Pure and Applied Chemistry, IUPAC)命名為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】「市售苯甲酸鈉」(commercially available sodium benzoate)一詞是指從商業來源取得的苯甲酸鈉(可能是非晶質形式)可包含已知的單一同素異形體形式，或可包含非晶質及/或一或多種同素異形體形式之混合物。

【0032】「藥學上可接受的鹽類」(pharmaceutically acceptable salt)一詞是指在可靠的醫學判斷範圍內，適合與人類及較為低等的動物的組織接觸使用，不會造成不適當的毒性、刺激性、過敏性反應等的鹽類，且符合合理的利益/風險比例。本發明所屬技術領域具有通常知識者所熟知的藥學上可接受的鹽類。

舉例來說，Berge et al.於J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1–19中所描述的藥學上可接受的鹽類，在此併入本揭示內容做為參考。

【0033】本發明化合物之藥學上可接受的鹽類包括該些自合適的無機和有機酸或鹼衍生的鹽類。藥學上可接受的、無毒的酸之加成性鹽的實例是胺基的鹽類，其係由胺基與無機酸(如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸)或與有機酸(如乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸)或通過使用本領域中已知的其它方法(如離子交換法)而形成的鹽類。其它藥學上可接受的鹽類包括，己二酸鹽、藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天門冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽等等。從適當的鹼中衍生出來的鹽包括自鹼金屬、鹼土金屬、銨和$N^+(C_{1-4}烷基)_4^-$的鹽。示例性之鹼金屬或鹼土金屬鹽類包括鈉、鋰、鉀、鈣、鎂鹽等等。此外，藥學上可接受的鹽類包括，在合適的時候，由無毒的銨、四級銨和胺陽離子與相對離子(如鹵化物(halide)、氫氧化物(hydroxide)、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低級烷基磺酸根和芳基磺酸根)所共同形成的鹽類。

【0034】「溶劑合物」(solvate)一詞是指與一溶劑結合在一起的化合物形式，通常藉由一溶劑分解反應(solvolysis)達成。此物理性結合可包含氫鍵。常規的溶劑包含水、甲醇、乙醇、乙酸、二甲亞碸(dimethyl sulfoxide，DMSO)、四

氫呋喃 (tetrahydrofuran，THF)、二乙醚以及其他類似物。可將本揭示內容的化合物製備成晶體形式，也可將該化合物溶劑化。合適的溶劑合物包含藥學上可接受的溶劑合物，且更包含化學計量溶劑合物及非化學計量溶劑合物兩者。在某些情況下，舉例來說，當一或多種溶劑分子被包含於晶形固體的晶格中時，可將溶劑合物分離。「溶劑合物」包含溶液相及可分離的溶劑合物。代表性溶劑合物包含水合物(hydrates)、乙醇合物(ethanolate)、以及甲醇合物(methanolate)。

【0035】「晶體」(crystalline)或「晶體形式」(crystalline form)一詞是指實質上展現三維排列的一固體形式。在特定實施方式中，固體的晶體形式是實質上非晶質的固體形式。在特定實施方式中，晶體形式的X射線粉末繞射(X-ray powder diffraction，XRPD)圖譜包括一或多個明確定義的峰。

【0036】「非晶質」(amorphous)或「非晶質形式」(amorphous form)一詞是指實質上缺乏三維排列的固體形式(solid form)。在特定實施方式中，固體的非晶質形式是實質上不是晶體的固體形式。在特定實施方式中，在Cu$K\alpha$輻射下，非晶質形式的X射線粉末繞射圖譜於2θ包含一高峰的寬散射帶(例如介於20°及70°之間，包含端點值)。在特定實施方式中，非晶質形式的X射線粉末繞射圖譜更包括對應於晶體結構的一或多個高峰。在特定實施方式中，任一個於2θ觀察到位於20°至70°之間(包含端點值)對應於晶體結構的一或多個高峰的最大強度不大於該寬散射帶的最大強度300倍、100倍、30倍、10倍或3倍。在特定實施方式中，非晶質形式的X射線粉末繞射圖譜不包括對應於晶體結構的高峰。

【0037】「同素異形體」(polymorph)或「同素異形體形式」(polymorphic form)一詞是指化合物(或其鹽、水合物或溶劑合物)的晶體形式。所有同素異形體形式具有相同元素組成。不同的晶體形式通常具有不同的X射線粉末繞射圖譜、紅外線頻譜、熔點、密度、硬度、晶型、光學和電性特質、安定性及溶解度。再結晶溶劑、結晶速度、儲存溫度以及其他因素均可導致一種晶體形式成

為優勢晶形。可在不同條件下以結晶作用來製備一化合物的各種同素異形體形式。

【0038】「抑制」(inhibition、inhibiting、inhibit)或「抑制劑」(inhibitor)是指相對於載體而言，一同素異形體形式減少、減緩、阻止或防止細胞中特定生物進程(biological process)的能力。

【0039】當描述一同素異形體形式、藥學組合物、方法、用途或套組是「選擇性地」(selectively)、「特異地」(specifically)、「競爭地」(competitively)結合至第一蛋白時，該同素異形體形式結合至第一蛋白的結合親和力高於結合至第二蛋白或非第一蛋白之蛋白的結合親和力(例如：不少於約2倍、不少於約5倍、不少於約10倍、不少於約30倍、不少於約100倍、不少於約1000倍、或不少於約10000倍)。當描述一同素異形體形式是「選擇性地」、「特異地」、「競爭地」調控(例如：增加或抑制)第一蛋白的活性時，其意是指，相較於至少一種與第一蛋白相異的蛋白的活性，同素異形體形式可更大程度地(例如：不少於約2倍、不少於約5倍、不少於約10倍、不少於約30倍、不少於約100倍、不少於約1000倍、或不少於約10000倍)調控第一蛋白活性。

【0040】「異常活性」(aberrant activity)一詞是指偏離正常活性的活性。「增加的活性」(increased activity)是指高於正常活性的活性。

【0041】「組合物」(composition)及「製劑」(formulation)在本揭示內容為可互換的詞彙。

【0042】「溶劑」(solvent)以及「反溶劑」(anti-solvent)一詞可指常規或非常規溶劑，其包含但不限於：水、丙酮、乙腈、丁醇、二噁烷、乙醇、乙酸乙酯、異丁醇、異丙醇、甲醇、甲乙酮、甲基-1-丁醇、甲基三級丁基醚(methyl t-butyl ether)、四氫呋喃以及甲苯(toluene)。「溶劑」(solvent)一詞是一種物質，可添加

該物質(例如：液體)以溶解溶質(另一物質(例如：固體))藉此形成一溶液。「反溶劑」(anti-solvent)一詞是指溶質溶解性較差的溶劑。

【0043】 可投予本發明治療的「個體」(subject)是指一人類個體(即任何年齡的男性或女性，例如嬰兒、幼兒或青少年之小兒科個體，或是青年、中年或老年的成人個體)或非人類動物。一「病患」(patient)是指有需要治療一疾病的人類個體。舉例來說，個體可以是罹患本文所述之標的疾病、疑似罹患該標的疾病，或有罹患該標的疾病之風險的人類病患。

【0044】 「投予」或「給藥」(administer, administering, administration)一詞是指植入、吸收、攝入、注入、吸入或其他可將本發明苯甲酸鈉之同素異形體或其組合物導入至一個體體內的方式。

【0045】 「治療」(treatment, treat, treating)一詞是指反轉、減緩或延遲本揭示內容所述之疾病的發生或抑制該疾病之進程。在某些實施方式中，可於疾病一或多種徵狀或病徵發生後，或是觀察到疾病一或多種徵狀或病徵後，投予治療。在其他實施方式中，可於疾病之徵狀或病徵尚未出現前，投予治療。舉例來說，可在病徵發生前，對有罹患風險的個體投予治療(例如基於病徵的病史及/或基於病原體的接觸)，藉以延緩或預防疾病的發生。亦可於病徵消除後持續投予治療，舉例來說，藉以延緩或預防復發。

【0046】 「病狀」(condition)、「疾病」(disease)及「病症」(disorder)在本揭示內容為可互換的詞彙。

【0047】 本文所述之任意活性成分(例如苯甲酸鈉化合物及/或氯氮平的任一種)的「有效量」(effective amount)是指一足以產生特定所需生物反應(亦即治療病狀)的量。本發明所屬技術領域具有通常知識者當可想見，本發明任何活性成分之有效量可依據特定因素而有所調整，例如特定的生理終點、同素異形體形式的藥物動力學、欲治療的病狀、投予模式，以及個體的年齡及健康狀況。

在特定實施方式中，一有效量是指一治療有效量。在特定實施方式中，一有效量是指一預防有效量。在特性實施方式中，有效量是指本揭示內容任何活性成分之單一劑量的量。在特定實施方式中，一有效量是指本發明活性成分之多重劑量的合併劑量。

【0048】本揭示內容任一活性成分的一「治療有效量」(therapeutically effective amount)是指在治療一病狀時，或是延緩或減少與該病狀相關之一或多種病徵時，足以產生治療效益的劑量。任一活性成分的治療有效量是指治療藥劑的劑量，其不論是單獨投予或與其他治療合併投予，皆能對該病狀產生治療效益。「治療有效量」一詞可包含能夠改善整體治療、減少或避免該病狀之病徵、徵兆或病因，及/或提高另一種治療藥劑之治療功效的劑量。

【0049】本發明任何活性成分的一「預防有效量」(prophylactically effective amount)是指一足以預防一病狀、一或多種與該病狀相關之病徵或預防其復發的劑量。任何活性成分的預防有效量是指治療藥劑的劑量，其不論是單獨投予或與其他治療合併投予，皆能對預防該病狀產生預防效益。「預防有效量」一詞可包含能夠改善整體預防或提高另一種預防藥劑之預防功效的劑量。

【0050】在本文中，「約」(about)或「大約」(approximately)之詞彙可互換使用，其指在所屬技術領域中具有通常知識者測定之特定數值的可接受誤差範圍內，其部分取決於測量或測定該數值的方法(亦即測量系統的侷限性)。舉例來說，「約」或「大約」可以是小於給定值的正負10%範圍內、較佳地是小於給定值的正負5%，更佳地是小於給定值的正負1%，在更佳的是小於給定值的正負0.5%。除非另有說明，否則在申請案和申請專利範圍中描述的特定值隱含「約」的意思，且在本文中表示是在特定值的可接受誤差範圍內。

【0051】「神經疾病」(neurological disease)一詞是指神經系統的任何疾病，其包括涉及中樞神經系統(腦、腦幹、脊髓及小腦)、周邊神經系統(包含腦

神經)、以及自律神經系統(部分位在中樞神經系統及周邊神經系統中)的疾病。神經退化性疾病(neurodegenerative disease)是指由於神經細胞損失所導致的神經疾病類型，其包含但不限於：阿茲海默症、帕金森氏症、額顳葉失智症、多發性硬化症、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、Tau蛋白病變(tauopathies)(包括額顳葉失智症)、多重系統萎縮(multiple system atrophy)以及亨丁頓氏症。神經疾病的實例包括但不限於：頭痛、木僵(stupor)和昏迷、失智症、癲癇發作(seizure)、睡眠障礙、創傷、感染、瘤(neoplasm)、神經性眼病(neuro- ophthalmopathy)、運動障礙、髓鞘脫失病(demyelinating disease)、脊髓障礙以及周邊神經、肌肉及神經肌肉會合處之病症。成癮和心理疾病(mental illness)也被涵蓋在中樞神經系統疾病的定義裡，其包括但不限於，躁鬱症、憂鬱症及精神分裂症。神經疾病的更多例子包含後天癲癇性失語症(acquired epileptiform aphasia)、急性瀰漫性腦脊髓炎(acute disseminated encephalomyelitis)、腎上腺腦白質失養症(adrenoleukodystrophy)、胼胝體發育不全(agenesis of the corpus callosum)、失認症(agnosia)、愛卡第症候群(Aicardi syndrome)、亞歷山大症(Alexander disease)、阿爾珀斯病(Alpers' disease)、交替性偏癱(alternating hemiplegia)、阿茲海默症、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、無腦症(anencephaly)、天使人症候群(Angelman syndrome)、血管瘤病(angiomatosis)、缺氧症(anoxia)、失語症(aphasia)、失用症(apraxia)、蜘蛛膜囊腫(arachnoid cysts)、蛛網膜炎(arachnoiditis)、阿-基氏腦畸形(Arnold-Chiari malformation)、動靜脈畸形(arteriovenous malformation)、亞斯伯格症(Asperger syndrome)、共濟失調毛細血管擴張(ataxia telangiectasia)、注意力缺失過動症(attention deficit hyperactivity disorder)、自閉症(autism)、自律神經機能異常(autonomic dysfunction)、背痛(back pain)、巴登氏病(Batten disease)、貝賽特氏病(Behcet's disease)、貝爾氏麻痺(Bell's palsy)、良性自發性眼瞼痙攣症(benign essential blepharospasm)、良性侷限性肌萎縮症(benign focal amyotrophy)、良性顱

內高壓(benign intracranial hypertension)、賓斯旺格病(Binswanger's disease)、眼瞼痙攣(blepharospasm)、布洛克-蘇茲貝格綜合徵(Bloch Sulzberger syndrome)、臂神經叢損傷(brachial plexus injury)、腦膿瘍(brain abscess)、腦損傷(brain injury)、腦腫瘤(brain tumors，包含多形性神經膠質母細胞瘤(glioblastoma multiforme))、脊髓腫瘤(spinal cord tumor)、布朗-斯夸氏症候群(Brown-Sequard syndrome)、康納丸氏病(Canavan disease)、腕隧道症候群(carpal tunnel syndrome，CTS)、灼痛(causalgia)、中樞神經痛症候群(central pain syndrome)、腦橋中央髓鞘溶解症(central pontine myelinolysis)、頭部發展疾病(cephalic disorder)、腦動脈瘤(cerebral aneurysm)、腦動脈硬化(cerebral arteriosclerosis)、腦萎縮(cerebral atrophy)、腦性巨大畸形(cerebral gigantism)、大腦性麻痺(cerebral palsy)、恰克-馬利-杜斯氏症(Charcot-Marie-Tooth disease)、化學治療引起的神經病變與神經性病變疼痛(chemotherapy-induced neuropathy and neuropathic pain)、基氏腦畸形(Chiari malformation)、舞蹈病(chorea)、慢性發炎脫髓鞘型多發性神經病變(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy，CIDP)、慢性疼痛(chronic pain)、慢性局部疼痛綜合徵(chronic regional pain syndrome)、科芬-勞里症候群(Coffin Lowry syndrome)、昏迷(coma，包含持續性植物人狀態(persistent vegetative state))、先天性兩側面癱症候群(congenital facial diplegia)、皮質基底核退化症(corticobasal degeneration)、顱動脈炎(cranial arteritis)、顱縫線封閉過早(craniosynostosis)、庫賈氏症(Creutzfeldt-Jakob disease)、累積創傷病變(cumulative trauma disorder)、庫欣氏症(Cushing's syndrome)、巨細胞包涵體病(cytomegalic inclusion body disease，CIBD)、巨細胞病毒感染(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)、狄莫西亞氏症候群(De Morsier's syndrome)、德熱裡納-克隆普克氏麻痺(Dejerine- Klumpke palsy)、失智症(dementia)、皮肌炎

(dermatomyositis)、糖尿病性神經病變(diabetic neuropathy)、瀰漫性硬化(diffuse sclerosis)、自律神經失調(dysautonomia)、書寫障礙(dysgraphia)、閱讀障礙(dyslexia)、肌張力不全症(dystonias)、早期嬰兒癲癇性腦病(early infantile epileptic encephalopathy)、空蝶鞍症候群(empty sella syndrome)、腦炎(encephalitis)、腦膨出(encephaloceles)、大腦三叉神經性血管瘤病(encephalotrigeminal angiomatosis)、癲癇(epilepsy)、厄爾布氏麻痺(Erb's palsy)、自發性震顫(essential tremor)、法布瑞氏病(Fabry's disease)、法爾氏症候群(Fahr's syndrome)、昏倒(fainting)、家族性痙攣性截癱(familial spastic paralysis)、熱性痙攣(febrile seizures)、費雪症候群(Fisher syndrome)、弗里德希氏共濟失調(Friedreich's ataxia)、額顳葉失智症(frontotemporal dementia)及其他「Tau蛋白病變」(tauopathies)、高雪氏病(Gaucher's disease)、格斯特曼症候群(Gerstmann's syndrome)、巨細胞動脈炎(giant cell arteritis)、巨細胞包涵體病(giant cell inclusion disease)、球細胞腦白質失養症(globoid cell leukodystrophy)、格林-巴利症候群(Guillain-Barre syndrome)、HTLV-1相關的脊髓病(HTLV-1 associated myelopathy)、哈勒沃登-施帕茨病(Hallervorden-Spatz disease)、頭部損傷(head injury)、頭痛(headache)、半面痙攣(hemifacial spasm)、遺傳痙攣性截癱(hereditary spastic paraplegia)、多神經炎型遺傳性運動失調(heredopathia atactica polyneuritiformis)、耳部帶狀皰疹(herpes zoster oticus)、帶狀皰疹(herpes zoster)、平山症(Hirayama syndrome)、HIV相關的失智症及神經病變(HIV-associated dementia and neuropathy)(也可參考AIDS的神經徵狀(neurological manifestation))、前腦無裂畸形(holoprosencephaly)、亨丁頓氏症以及其他多麩醯胺酸重覆疾病(polyglutamine repeat diseases)、腦內積水(hydranencephaly)、水腦(hydrocephalus)、高皮質醇症(hypercortisolism)、缺氧(hypoxia)、免疫介導性脊髓炎(immune-mediated encephalomyelitis)、包涵體肌炎(inclusion body myositis)、色

素失調症(incontinentia pigmenti)、嬰兒植烷酸貯積病(infantile phytanic acid storage disease)、嬰兒雷夫敘姆病(Infantile Refsum disease)、嬰兒痙攣(infantile spasms)、發炎性肌病變(inflammatory myopathy)、顱內囊腫(intracranial cyst)、顱內高壓(intracranial hypertension)、朱伯特症候群(Joubert syndrome)、卡恩斯-塞爾症侯群(Kearns-Sayre syndrome)、甘迺迪氏症(Kennedy disease)、金斯伯恩症候群(Kinsbourne syndrome)、小兒頸椎融合症候群(Klippel Feil syndrome)、克拉伯病(Krabbe disease)、脊髓性肌肉萎縮症(Kugelberg-Welander disease)、庫魯病(kuru)、拉福拉病(Lafora disease)、藍伯-伊頓肌無力症(Lambert-Eaton myasthenic syndrome)、藍道-克里夫那症候群(Landau-Kleffner syndrome)、外側延髓(瓦倫伯格氏)症候群(lateral medullary (Wallenberg) syndrome)、學習障礙(learning disabilities)、萊氏症(Leigh's disease)、雷葛氏症候群(Lennox-Gastaut syndrome)、尼氏乃罕症候群(Lesch-Nyhan syndrome)、腦白質失養症(leukodystrophy)、路易氏體失智症(Lewy body dementia)、無腦迴症(lissencephaly)、閉鎖症候群(locked-in syndrome)、路格里克氏病(Lou Gehrig's disease，也稱為運動神經元疾病(motor neuron disease)或肌肉萎縮性脊髓側索硬化症)、腰椎間盤疾病(lumbar disc disease)、萊姆病-神經後遺症(lyme disease-neurological sequelae)、馬查多-約瑟夫病(Machado-Joseph disease)、巨腦畸形(macrencephaly)、巨腦症(megalencephaly)、梅爾柯森-羅森索症候群(Melkersson-Rosenthal syndrome)、梅尼爾氏症(Menieres disease)、腦膜炎(meningitis)、門克斯病(Menkes disease)、異染性腦白質失養症(metachromatic leukodystrophy)、小頭畸形(microcephaly)、偏頭痛(migraine)、米勒費雪症候群(Miller Fisher syndrome)、小中風(mini-stroke)、粒線體肌病(mitochondrial myopathies)、莫比烏斯症候群(Mobius syndrome)、單體肌萎縮(monomelic amyotrophy)、運動神經元疾病(motor neurone disease)、毛毛樣腦血管疾病(moyamoya disease)、黏多醣症(mucopolysaccharidoses)、多發性梗塞失智

(multi-infarct dementia)、多發性運動神經病變(multifocal motor neuropathy)、多發性硬化症及其他脫髓鞘疾病(demyelinating disorder)、有姿勢性低血壓(postural hypotension)的多重系統萎縮(multiple system atrophy)、肌肉萎縮症(muscular dystrophy)、重症肌無力(myasthenia gravis)、瀰漫性脫髓鞘硬化(myelinoclastic diffuse sclerosis)、嬰兒的肌陣攣性腦病變(myoclonic encephalopathy of infants)、肌陣攣(myoclonus)、肌病變(myopathy)、先天性肌強直(myotonia congenital)、嗜睡症(narcolepsy)、神經纖維瘤病(neurofibromatosis)、抗精神病藥物惡性症侯群(neuroleptic malignant syndrome)、AIDS的神經徵狀(neurological manifestations of AIDS)、狼瘡的神經後遺症(neurological sequelae of lupus)、神經性肌強直(neuromyotonia)、神經性類蠟脂褐質病(neuronal ceroid lipofuscinosis)、神經元移行異常(neuronal migration disorders)、尼曼匹克症(Niemann-Pick disease)、奧沙利文-麥克勞德症候群(O'Sullivan-McLeod syndrome)、枕骨神經痛(occipital neuralgia)、隱性脊管閉合不全序列徵(occult spinal dysraphism sequence)、大田原症候群(Ohtahara syndrome)、橄欖體橋腦小腦萎縮(olivopontocerebellar atrophy)、眼陣攣-肌陣攣(opsoclonus myoclonus)、視神經炎(optic neuritis)、起立性低血壓(orthostatic hypotension)、過度使用症候群(overuse syndrome)、感覺異常(paresthesia)、帕金森氏症、先天性副肌強直(paramyotonia congenita)、副腫瘤病(paraneoplastic diseases)、陣發性發作(paroxysmal attacks)、帕-羅二氏症候群(Parry Romberg syndrome)、佩-梅二氏病(Pelizaeus-Merzbacher disease)、週期性癱瘓(periodic paralyses)、周邊神經病變(peripheral neuropathy)、疼痛性神經病變(painful neuropathy)及神經病變性疼痛(neuropathic pain)、持續性植物人狀態(persistent vegetative state)、廣泛性發展障礙(pervasive developmental disorders)、光噴嚏反射(photic sneeze reflex)、植烷酸貯積病(phytanic acid storage disease)、皮克氏病(Pick's disease)、神經壓迫(pinched nerve)、腦下垂體腫瘤(pituitary

tumors)、多發性肌炎(polymyositis)、腦穿通畸形(porencephaly)、脊髓灰質炎後遺症(Post-Polio syndrome)、帶狀皰疹後神經痛(postherpetic neuralgia，PHN)、感染後腦脊髓炎(postinfectious encephalomyelitis)、姿勢性低血壓(postural hypotension)、普瑞德-威利症候群(Prader-Willi syndrome)、原發性側索硬化(primary lateral sclerosis)、普里昂蛋白疾病(prion diseases)、進行性半側顏面萎縮(progressive hemifacial atrophy)、進行性多發性腦白質病變(progressive multifocal leukoencephalopathy)、進行性硬化性灰質萎縮(progressive sclerosing poliodystrophy)、進行性核上眼神經麻痺症(progressive supranuclear palsy)、腦假瘤(pseudotumor cerebri)、侖謝亨特氏症候群(Ramsay-Hunt syndrome，第I型及第II型)、拉斯穆森腦炎(Rasmussen's Encephalitis)、反射性交感神經失養症(reflex sympathetic dystrophy syndrome)、雷夫敘姆病(Refsum disease)、重複性運動損傷(repetitive motion disorders)、重複使力傷害(repetitive stress injuries)、不寧腿症候群(restless legs syndrome)、逆轉錄病毒相關的脊髓病變(retrovirus-associated myelopathy)、雷特氏症候群(Rett syndrome)、雷伊氏症候群(Reye's syndrome)、聖維特斯舞蹈病(Saint Vitus Dance)、山德霍夫氏病(Sandhoff disease)、希爾逗病(Schilder's disease)、腦裂畸形(schizencephaly)、腦室中隔缺損合併視神經發育不全(septo-optic dysplasia)、嬰兒搖晃症候群(shaken baby syndrome)、帶狀皰疹(shingles)、直立性低血壓症候群(Shy-Drager syndrome)、休格蘭氏症候群(Sjogren's syndrome)、睡眠呼吸中止(sleep apnea)、索托氏症(Soto's syndrome)、痙攣(spasticity)、脊柱裂(spina bifida)、脊髓損傷(spinal cord injury)、脊髓腫瘤(spinal cord tumors)、脊髓性肌萎症(spinal muscular atrophy)、僵體症候群(stiff-person syndrome)、中風(stroke)、史德格-韋伯症候群(Sturge-Weber syndrome)、亞急性硬化性泛腦炎(subacute sclerosing panencephalitis)、蜘蛛膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage)、皮層下動脈硬化性腦病變(subcortical

arteriosclerotic encephalopathy)、辛登南氏舞蹈病(sydenham chorea)、暈厥(syncope)、脊髓空洞病(syringomyelia)、遲發性運動障礙(tardive dyskinesia)、戴薩克斯病(Tay-Sachs disease)、顳動脈炎(temporal arteritis)、骨髓栓系症候群(tethered spinal cord syndrome)、湯姆森氏病(Thomsen disease)、胸廓出口症候群(thoracic outlet syndrome)、痛性抽搐(tic douloureux)、托德氏麻痺 (Todd's paralysis)、妥瑞氏症(Tourette syndrome)、短暫性腦缺血發作(transient ischemic attack)、傳染性海綿狀腦病變(transmissible spongiform encephalopathies)、橫貫性脊髓炎(transverse myelitis)、創傷性腦損傷(traumatic brain injury)、震顫(tremor)、三叉神經痛(trigeminal neuralgia)、熱帶痙攣性下肢輕癱(tropical spastic paraparesis)、結節性硬化症(tuberous sclerosis)、血管型失智症(vascular dementia，例如多發性梗塞失智症)、血管炎(包含顳動脈炎)、逢希伯-林道症候群(Von Hippel-Lindau Disease，VHL)、外側延髓症候群(Wallenberg's syndrome)、沃德尼格-霍夫曼病(Werdnig-Hoffman disease)、韋氏症候群(West syndrome)、揮鞭式創傷症候群(whiplash)、威廉斯氏症候群(Williams syndrome)、威爾森氏病(Wilson's disease)、以及齊威格氏病(Zellweger syndrome)。

【0052】「精神異常」(psychiatric disorder)一詞是有關於心理疾病(mental disorder)，且包含在由美國精神醫學學會(American Psychiatric Association)出版的《心理疾病診斷與統計手冊》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders，第四版及第五版(DSM-IV, DSM-V)，Washington D. C. (1994, 2013))中所表列的疾病與病狀。精神異常包含但不限於，焦慮症(anxiety disorder，例如：急性壓力疾患(acute stress disorder)、廣場恐懼症(agoraphobia)、廣泛性焦慮症(generalized anxiety disorder)、強迫症(obsessive-compulsive disorder)、恐慌症(panic disorder)、創傷後壓力疾患(posttraumatic stress disorder)、分離焦慮症(separation anxiety disorder)、社交恐懼症(social phobia)以及特定對象畏懼症(specific

phobia))、兒童期疾患(childhood disorder，例如：注意力缺失/過動症(attention-deficit/hyperactivity disorder)、品行疾患(conduct disorder)以及對立性反抗疾患(oppositional defiant disorder))、飲食障礙(eating disorders，例如：神經性厭食症(anorexia nervosa)及心因性暴食症(bulimia nervosa))、情感疾患(mood disorders，例如：憂鬱症、第一型及第二型躁鬱症、循環性情感疾患(cyclothymic disorder)、低落性情感疾患(dysthymic disorder)以及重度憂鬱症(major depressive disorder))、人格障礙(personality disorder，例如：反社會人格疾患(antisocial personality disorder)、迴避性人格疾患(avoidant personality disorder)、邊緣性人格疾患(borderline personality disorder)、依賴性人格疾患(dependent personality disorder)、做作型人格疾患(histrionic personality disorder)、自戀型人格疾患(narcissistic personality disorder)、強迫性人格疾患(obsessive-compulsive personality disorder)、妄想性人格疾患(paranoid personality disorder)、類分裂性人格疾患(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)、類精神性分裂性疾患(schizophreniform disorder)、精神分裂症、以及共有型精神病性疾患(shared psychotic disorder))、物質關聯疾病(substance-related disorder，例如：酒精依賴或酒精濫用(abuse)、安非他命依賴或安非他命濫用、大麻依賴或大麻濫用、古柯鹼依賴或古柯鹼濫用、致幻劑依賴或致幻劑濫用、吸入劑依賴或吸入劑濫用、尼古丁依賴或尼古丁濫用、類鴉片依賴或類鴉片濫用、苯環己呱啶(phencyclidine)依賴或苯環己呱啶濫用、以及鎮定劑依賴或鎮定劑濫用)、適應障礙症(adjustment disorder)、自閉症、亞斯伯格症、譫妄(delirium)、失智症、多發性梗塞失智症(multi-infarct dementia)、學習及記憶障礙(learning and

memory disorders，例如：失憶症(amnesia)及年齡相關的記憶喪失)、抽搐症(tic disorder)以及妥瑞氏症(Tourette's disorder)。

【0053】本文使用的「人格障礙」(personality disorders)一詞是指以行為、認知以及內在體驗的持續不良適應模式，該持續不良適應模式在許多情境下展現並明顯地偏離個體所屬文化所接受為特性的心理疾病。該些模式發展得早、難以改變且與極大痛苦或殘疾有關。舉例來說，人格障礙可包含但不限於：妄想性人格疾患、類分裂性人格疾患、分裂病性人格疾患、反社會人格疾患、邊緣型人格疾患、做作型人格疾患、自戀型人格疾患、迴避性人格疾患、依賴性人格疾患以及強迫性人格疾患。

【0054】本文使用的「神經精神疾病」(neuropsychiatric disorder)一詞(其包含神經疾病(neurological diseases)或精神異常(psychiatric disorder)或中樞神經系統疾病(central nervous system disorders))，是指涉及由有機體中樞神經系統異常造成的精神症狀或症候群的一疾病。神經精神症狀的主要特徵包括發生各種精神症狀、認知損傷(cognitive impairment)、神經症狀或早期腦發育症狀的可能性。

【0055】本文使用的「保健食品」(health food)或「保健食品產物」(health food product)一詞是指任何可滋補人類及動物的液體與固體/半固體材料，藉以改善基礎行為功能、過動、情緒、焦慮、憂鬱、感官知覺(sensory perception)、感覺運動門控(sensorimotor gating)、疼痛閾值(pain threshold)、記憶及/或認知功能(cognitive functioning)、體重，或藉以促進本揭示內容提及任何標的疾病的治療。「營養組合物」(nutraceutical composition)是指包含源自食物來源的組成分，可提供食物基本營養價值外的額外健康效益。

【0056】「醫療食品產物」(medical food product)一詞是指一種配製為可經腸內消耗或投予的食物產品，包含通常在醫護人員監控下針對標的疾病(例如本揭示內容所述之疾病)投予的特定飲食管理中被使用的食物產品。一「醫療食品

產物」(medical food product)組合物可指一種針對極需治療之病患(例如罹患疾病之人類病患，或需要該產品作為主要活性劑、藉由特定飲食管理來減緩疾病或病狀之人類個體)所配製及加工(相對於天然狀態下使用的天然食物)的組成物。

【圖式簡單說明】

【0057】 第1圖繪示來自實施例1之苯甲酸鈉的同素異形體形式#1的X射線粉末繞射圖譜，其特徵峰是位於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圖繪示來自實施例1之苯甲酸鈉同素異形體形式#1的熱重分析(Thermogravimetric Analysis，TGA)結果。

【0059】 第3圖繪示以示差掃瞄卡計(differential scanning calorimeter，DSC)方法測定來自實施例1之苯甲酸鈉同素異形體形式#1之分析結果。

【0060】 第4圖繪示來自實施例2之苯甲酸鈉同素異形體形式#2的X射線粉末繞射圖譜，其特徵峰是位於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圖繪示來自實施例2之苯甲酸鈉同素異形體形式#2的熱重分析(TGA)結果。

【0062】 第6圖繪示以示差掃瞄卡計方法測定來自實施例2之苯甲酸鈉同素異形體形式#2之分析結果。

【0063】 第7圖繪示來自實施例3之苯甲酸鈉同素異形體形式#3的X射線粉末繞射(XRPD)圖譜，其特徵峰是位於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圖繪示來自實施例3之苯甲酸鈉同素異形體形式#3的熱重分析結果。

【0065】 第9圖繪示以示差掃瞄卡計方法測定來自實施例3之苯甲酸鈉同素異形體形式#3之分析結果。

【0066】 第10圖繪示來自實施例4之苯甲酸鈉同素異形體形式#4的X射線粉末繞射圖譜，其特徵峰是位於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圖繪示來自實施例4之苯甲酸鈉同素異形體形式#4的熱重分析結果。

【0068】 第12圖繪示以示差掃瞄卡計(DSC)方法測定來自實施例4之苯甲酸鈉同素異形體形式#4之分析結果。

【0069】 第13圖繪示來自實施例5之苯甲酸鈉同素異形體形式#5的X射線粉末繞射圖譜，其特徵峰是位於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圖繪示來自實施例5之苯甲酸鈉同素異形體形式#5的熱重分析結果。

【0071】 第15圖繪示以示差掃瞄卡計方法測定來自實施例5之苯甲酸鈉同素異形體形式#5之分析結果。

【0072】 第16圖繪示來自實施例6之苯甲酸鈉同素異形體形式#6的X射線粉末繞射圖譜，其特徵峰是位於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圖繪示來自實施例6之苯甲酸鈉同素異形體形式#6的熱重分析結果。

【0074】 第18圖繪示以示差掃瞄卡計方法測定來自實施例6之苯甲酸鈉同素異形體形式#6之分析結果。

【0075】 第19圖繪示將市售(默克(Merck)、台耀化學(Formosa Laboratories)之苯甲酸鈉(NaBen)以及苯甲酸鈉同素異形體形式#4於超過90%相對濕度的高濕度條件下放置5日的X射線粉末繞射圖譜結果。購自默克及台耀化學的苯甲酸鈉之X射線粉末繞射圖譜在前述高濕度條件下呈現變化，但來自實施例7的苯甲酸鈉同素異形體形式#4之X射線粉末繞射圖譜則沒有呈現類似的變化。

【0076】 第20圖繪示在高濕度條件下(超過90%的相對濕度)，將購自默克之苯甲酸鈉(NaBen)與氯氮平(300 毫克)的組合放置5日的X射線粉末繞射圖譜變化。

【0077】 第21圖繪示在高濕度條件下(超過90%的相對濕度)，將本揭示內容之新穎苯甲酸鈉同素異形體形式#4與氯氮平(300 毫克)的組合放置5日的X射線粉末繞射圖譜結果，顯示為無變化。

【0078】 第22圖繪示本揭示內容之新穎苯甲酸鈉同素異形體形式#4、購自默克的苯甲酸鈉(NaBen)以及購自西格瑪奧德里奇(Sigma-Aldrich)之苯甲酸鈉(NaBen)三者之X射線粉末繞射圖譜結果。

【0079】 第23圖繪示在高濕度條件下(相對濕度(RH)>90%，室溫)，將購自默克之苯甲酸鈉(NaBen)與氯氮平(100 毫克)的組合放置8日的X射線粉末繞射圖譜變化。

【0080】 第24圖繪示在高濕度條件下(相對濕度(RH)>90%，室溫)，將本揭示內容之苯甲酸鈉同素異形體形式#4與氯氮平(100毫克)的組合放置8日後的X射線粉末繞射圖譜結果，顯示為無變化。

【實施方式】

【0081】 本揭示內容提供一新穎的苯甲酸鈉同素異形體形式。該同素異形體形式相較於非晶質及其他已知的同素異形體形式更安定，且可對一個體用於治療各種疾病及病症(包含神經精神疾病)及/或降低該個體罹患該疾病及病症之風險。據此，本揭示內容亦提供製備該同素異形體形式之方法、組合物、套組、以及使用本文所述之苯甲酸鈉同素異形體形式治療本文所述之任何標的疾病及/或降低罹患該些疾病之風險的方法。

【0082】 本揭示內容更提供包含一有效量之苯甲酸鈉化合物及一有效量之氯氮平的一藥學組合物。相較於苯甲酸鈉的非晶質及其它已知同素異形體形式或其組合，本發明的晶體苯甲酸鈉(即：苯甲酸鈉的同素異形體形式)更為安定。此外，本文所述之藥學組合物所包含的賦形劑會增進苯甲酸鈉化合物與氯氮平組合的安定性。本揭示內容的藥學組合物適合用於預防、治療一個體之各種疾病及病症(其包含神經精神疾病)及/或降低該個體罹患該些疾病及病症之風險。據此，本揭示內容也提供藉由投予本文的藥學組合物以預防、治療本文所述任何標的疾病及/或降低罹患該疾病之風險的方法。

【0083】 新穎的苯甲酸鈉同素異形體形式

【0084】本揭示內容的一態樣關於本文所述之苯甲酸鈉同素異形體形式。該些同素異形體形式適用於治療一個體之神經精神疾病及/或降低該個體罹患該神經精神疾病之風險。

【0085】在一態樣中，本揭示內容提供一苯甲酸鈉的同素異形體形式，其X射線粉末繞射圖譜於反射角2θ包含複數個特徵峰，其中該複數個特徵峰分別位於約為5.9、30.2及31.2度的位置。在某些實施方式中，苯甲酸鈉的同素異形體形式的X射線粉末繞射圖譜於反射角2θ更包含複數個特徵峰，該複數個特徵峰分別位於約為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。在某些實施方式中，該同素異形體形式具有實質上如第1圖繪示的X射線粉末繞射圖譜。在某些實施方式中，該同素異形體形式具有實質上如第2圖繪示的熱重分析圖譜。在某些實施方式中，該同素異形體形式具有實質上如第3圖繪示的示差掃瞄卡計圖譜。在某些實施方式中，苯甲酸鈉同素異形體形式具有實質上如第1圖所繪示的X射線粉末繞射圖譜、如第2圖繪示的熱重分析圖譜、如第3圖繪式的示差掃瞄卡計圖譜。

【0086】在某些實施方式中，苯甲酸鈉的同素異形體形式的X射線粉末繞射圖譜於反射角2θ更包含複數個特徵峰，其中該些特徵峰分別位於約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。在某些實施方式中，該同素異形體形式具有實質上如第4圖繪示的X射線粉末繞射圖譜。在某些實施方式中，該同素異形體形式具有實質上如第5圖繪示的熱重分析圖譜。在某些實施方式中，該同素異形體形式具有實質上如第6圖繪示的示差掃瞄卡計圖譜。在某些實施方式中，苯甲酸鈉同素異形體形

式具有實質上如第4圖所繪示的X射線粉末繞射圖譜、如第5圖所繪示的熱重分析圖譜、以及如第6圖所繪式的示差掃瞄卡計圖譜。

【0087】 在某些實施方式中，苯甲酸鈉的同素異形體形式的X射線粉末繞射圖譜於反射角2θ更包含複數個特徵峰，其中該些特徵峰分別位於約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。在某些實施方式中，該同素異形體形式具有實質上如第7圖繪示的X射線粉末繞射圖譜。在某些實施方式中，該同素異形體形式具有實質上如第8圖繪示的熱重分析圖譜。在某些實施方式中，該同素異形體形式具有實質上如第9圖繪示的示差掃瞄卡計圖譜。在某些實施方式中，苯甲酸鈉同素異形體形式具有實質上如第7圖所繪示的X射線粉末繞射圖譜、如第8圖所繪示的熱重分析圖譜、以及如第9圖所繪式的示差掃瞄卡計圖譜。

【0088】 在某些實施方式中，苯甲酸鈉的同素異形體形式的X射線粉末繞射圖譜於反射角2θ更包含複數個特徵峰，該些特徵峰分別位於約為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。在某些實施方式中，該同素異形體形式具有實質上如第10圖繪示的X射線粉末繞射圖譜。在某些實施方式中，該同素異形體形式具有實質上如第11圖繪示的熱重分析圖譜。在某些實施方式中，該同素異形體形式具有實質上如第12圖繪示的示差掃瞄卡計圖譜。在某些實施方式中，苯甲酸鈉同素異形體形式具有實質上如第10圖所繪示的X射線粉末繞射圖譜、實質上如第11圖所繪示的熱重分析圖譜、以及實質上如第12圖所繪式的示差掃瞄卡計圖譜。

【0089】 在一態樣中，本揭示內容提供一苯甲酸鈉之同素異形體形式，其X射線粉末繞射圖譜於反射角2θ包含複數個特徵峰，該些特徵峰分別位於約為3.7、5.9及26.6度的位置。在某些實施方式中，苯甲酸鈉同素異形體形式具的X

射線粉末繞射圖譜於反射角2θ更包含複數個特徵峰，該些特徵峰分別位於約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。在某些實施方式中，該同素異形體形式具有實質上如第13圖繪示的X射線粉末繞射圖譜。在某些實施方式中，該同素異形體形式具有實質上如第14圖繪示的熱重分析圖譜。在某些實施方式中，該同素異形體形式具有實質上如第15圖繪示的示差掃瞄卡計圖譜。在某些實施方式中，苯甲酸鈉同素異形體形式具有實質上如第13圖所繪示的X射線粉末繞射圖譜、實質上如第14圖所繪示的熱重分析圖譜、以及實質上如第15圖所繪式的示差掃瞄卡計圖譜。

【0090】 在某些實施方式中，苯甲酸鈉的同素異形體形式的X射線粉末繞射圖譜於反射角2θ更包含複數個特徵峰，該些特徵峰分別位於約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。在某些實施方式中，該同素異形體形式具有實質上如第16圖繪示的X射線粉末繞射圖譜。在某些實施方式中，該同素異形體形式具有實質上如第17圖繪示的熱重分析圖譜。在某些實施方式中，該同素異形體形式具有實質上如第18圖繪示的示差掃瞄卡計圖譜。在某些實施方式中，苯甲酸鈉同素異形體形式具有實質上如第16圖所繪示的X射線粉末繞射圖譜、實質上如第17圖所繪示的熱重分析圖譜、以及實質上如第18圖所繪式的示差掃瞄卡計圖譜。

【0091】 本文所述的任何苯甲酸鈉同素異形體形式具有約95%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%或更高的化學純度，而化學純度可藉由常規方法(舉例來說，HPLC或1H-核磁共振(1H Nuclear Magnetic Resonance，1H-NMR)光譜學)來測定。在某些實施方式中，本揭示內容的苯甲酸鈉同素異形體形式含有少於

10%、較佳是少於5%、較佳是少於1%、較佳是少於0.5%、更佳是少於0.1%的苯甲酸鈉其他同素異形體形式或非晶質形式(以XRPD或DSC測定)。

【0092】 組合物

【0093】 本揭示內容提供包含一有效量之苯甲酸鈉化合物及一有效量之氯氮平的一藥學組合物。在特定實施方式中，藥學組合物包含50至1000毫克的苯甲酸鈉化合物(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)。在特定實施方式中，該藥學組合物包含500毫克的苯甲酸鈉化合物以及200至300毫克的氯氮平。

【0094】 在某些實施方式中，苯甲酸鈉化合物(例如：苯甲酸鈉)可為非晶質形式、或可為一或多種同素異形體形式。在某些實施例中，苯甲酸鈉可以為非晶質形式及一或多種同素異形體形式之混合物。在某些實施例中，苯甲酸鈉化合物可以是一市售苯甲酸鈉，其可包含苯甲酸鈉的非晶質形式及多種同素異形體形式(例如從默克、台耀化學、西格瑪奧德里奇等公司購得的苯甲酸鈉)、以及本發明經純化的苯甲酸鈉同素異形體形式。在某些實施方式中，苯甲酸鈉化合物包含本文所述之一苯甲酸鈉同素異形體形式。

【0095】 本揭示內容亦提供一組合物，其含有本文所述之一苯甲酸鈉同素異形體形式，以及一載體、賦形劑、稀釋劑、黏合劑、添加劑、填充劑、以及潤滑劑或其混合物。在特定實施方式中，該組合物包含本文所述的苯甲酸鈉同素異形體形式以及一藥學上可接受的載體。在特定實施方式中，該組合物包含本文所述的苯甲酸鈉同素異形體形式以及一藥學上可接受的賦形劑。在特定實施方式中，該組合物包含本文所述的苯甲酸鈉同素異形體形式以及一藥學上可接受的稀釋劑。在特定實施方式中，該組合物包含本文所述的苯甲酸鈉同素異

形體形式以及一藥學上可接受的黏合劑。在特定實施方式中，該組合物包含本文所述的苯甲酸鈉同素異形體形式以及一藥學上可接受的添加劑。在特定實施方式中，該組合物包含本文所述的苯甲酸鈉同素異形體形式以及一藥學上可接受的填充劑。在特定實施方式中，該組合物包含本文所述的苯甲酸鈉同素異形體形式以及一藥學上可接受的潤滑劑。

【0096】在特定實施方式中，本文所述之藥學組合物更包含一或多種藥學上可接受的賦形劑。在特定實施方式中，該藥學組合物包含50至1000毫克的苯甲酸鈉化合物、25至300毫克的氯氮平、以及一或多種藥學上可接受的賦形劑。在特定實施方式中，該藥學組合物包含500毫克的苯甲酸鈉化合物、200至300毫克的氯氮平、以及一或多種藥學上可接受的賦形劑。

【0097】在特定實施方式中，苯甲酸鈉化合物與氯氮平之重量比例是約1：10至約1000：1、約1：10至約900：1、約1：10至約800：1、約1：10至約600：1、約1：10至約500：1、約1：10至約400：1、約1：10至約200：1、約1：10至約100：1、約1：10至約75：1、約1：10至約50：1、約1：10至約25：1、約1：10至約10：1、約1：10至約5：1、約1：10至約1：2、約1：10至約1：5、或約1：10至約1：8。在特定實施方式中，苯甲酸鈉化合物與氯氮平之重量比例為約20：1、約5：1、約2.5：1、或約1.67：1。

【0098】在某些實施方式中，藥學組成物包含一有效量之本發明的苯甲酸鈉化合物。在特定實施方式中，藥學組合物包含一有效量之氯氮平。在特定實施方式中，有效量是治療有效量(例如，用以治療一有需要之個體之神經精神疾病的劑量及/或降低一有需要之個體罹患神經精神疾病之風險的劑量)。在特定實施方式中，有效量是預防有效量(例如，用以預防一有需要之個體免於罹患神經精神疾病的劑量)。

【0099】 在特定實施方式中，本揭示內容的藥學組合物包含50至1000毫克的苯甲酸鈉(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毫克的藻酸鈉(例如：100至400毫克、200至300毫克、或250至400毫克)、50至400毫克的檸檬酸鈉(例如：100-300毫克、150-250毫克、或200-300毫克)、5至100毫克的硬脂酸鎂(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毫克的澱粉羥乙酸鈉(例如100至150毫克)。在某些實施方式中，本揭示內容之藥學組合物包含125至500毫克的苯甲酸鈉、25至300毫克的氯氮平、50至500毫克的藻酸鈉、50至400毫克的檸檬酸鈉、5至100毫克的硬脂酸鎂以及80至200毫克的澱粉羥乙酸鈉。

【0100】 在某些實施方式中，本揭示內容之藥學組合物包含50至1000毫克的苯甲酸鈉、25至300毫克的氯氮平、50至200毫克的藻酸鈉、50至400毫克的檸檬酸鈉、5至100毫克的硬脂酸鎂以及80至200毫克的澱粉羥乙酸鈉。在某些實施方式中，本揭示內容之藥學組合物包含125至500毫克的苯甲酸鈉、25至300毫克的氯氮平、50至200 毫克的藻酸鈉、50至400毫克的檸檬酸鈉、5至100毫克的硬脂酸鎂以及80至200毫克的澱粉羥乙酸鈉。

【0101】 在某些實施方式中，本揭示內容之藥學組合物包含50至1000毫克的苯甲酸鈉、25至300毫克的氯氮平、50至70毫克的藻酸鈉、50至70毫克的檸檬酸鈉、5至15毫克的硬脂酸鎂以及80至100毫克的澱粉羥乙酸鈉。在某些實施方式中，本揭示內容之藥學組合物包含125至500毫克的苯甲酸鈉、25至300毫克的氯氮平、50至70毫克的藻酸鈉、50至70毫克的檸檬酸鈉、5至15毫克的硬脂酸鎂以及80至100毫克的澱粉羥乙酸鈉。

【0102】 在某些實施方式中，該組合物更包含一神經藥物。在特定實施方式中，神經藥物係選自由丁醯苯(butyrophenone)、吩噻嗪(phenothiazine)、氟奮

乃靜(fluphenazine)、奮乃靜(perphenazine)、普氯拉嗪(prochlorperazine)、硫利達嗪(thioridazine)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、美索達嗪(mesoridazine)、普馬嗪(promazine)、三氟丙嗪(triflupromazine)、左美丙嗪(levomepromazine)、異丙嗪(promethazine)、硫雜蒽(thioxanthene)、氯丙硫蒽(chlorprothixene)、氟哌噻噸(flupenthixol)、替沃噻噸(thiothixene)、珠氯噻噸(zuclopenthixol)、氯氮平(clozapine)、奧氮平(olanzapine)、利培酮(risperidone)、喹硫平(quetiapine)、齊拉西酮(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、達哌啶醇(droperidol)、吡咪清(pimozide)、布他哌嗪(butaperazine)、卡奮乃靜(carphenazine)、瑞莫必利(eemoxipride)、哌西他嗪(piperacetazine)、舒必利(sulpiride)、阿坎酸鹽(acamprosate)、丁苯那嗪(tetrabenazine)、維拉佐酮(vilazodone)、左米那普侖(levomilnacipran)、以及沃替西汀(vortioxetine)、氟西汀(fluoxetine)、帕羅西汀(paroxetine)、艾司西酞普蘭(escitalopram)、西酞普蘭(citalopram)、舍曲林(sertraline)、氟伏沙明(fluvoxamine)、萬拉法辛(venlafaxine)、米那普侖(milnacipran)、度洛西汀(duloxetine)、米達紗賓(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)、普羅替林(protriptyline)、地昔帕明(desipramine)、曲米帕明(trimipramine)、安莫散平(amoxapine)、可洛米普明(clomipramine)、地昔帕明(desipramine)、多慮平(doxepin)、異卡波肼(isocarboxazid)、反苯環丙胺(tranylcypromine)、曲唑酮(trazodone)、萘法唑酮(nefazodone)、拉莫三嗪(lamatrogine)、鋰、托比拉邁(topiramate)、加巴噴丁(gabapentin)、卡巴馬平(carbamazepine)、奧卡西平(oxcarbazepine)、丙戊酸鹽(valproate)、馬普替林(maprotiline)、米達紗賓(mirtazapine)、溴法羅明

(brofaromine)、吉哌隆(gepirone)、嗎氯苯甲醯胺(moclobemide)、異菸肼(isoniazid)、異丙菸肼(iproniazid)、苯乙肼(phenelzine)、希利治林(selegiline)、司他汀(statin)、安非他命(amphetamine)、莫達非尼(modafinil)、右旋甲基苯丙胺(desoxyn)、甲基安非他命(methamphetamine)、古柯鹼(cocaine)、檳榔鹼(arecoline)、右哌甲酯(dextromethylphenidate)、右旋安非他命(dextroamphetamine)、甲基芬尼特(methylphenidate)、二甲磺酸賴右苯丙胺(lisdexamfetamine dimesylate)、安非他命混合鹽(mixed salts amphetamine)、阿托西汀(atomoxetine)、鹽酸克氯尼定(clonidine hydrochloride)、鹽酸胍法辛(guanfacine hydrochloride)、檳榔鹼、匹莫林(pemoline)、多奈哌齊(donepezil)、他克林(tacrine)、卡巴拉汀(rivastigmine)、美金胺(memantine)、毒扁豆鹼(physostigmine)、鋰鹽(lithium salt)、菸鹼(nicotine)、檳榔鹼、石杉鹼甲(huperzine alpha)、利魯唑(riluzole)、肌胺酸(sarcosine)、維生素C、維生素E、類胡蘿蔔素、鞣酸(tannic acid)以及銀杏萃取物所組成之群組。 本揭示內容的組合物可用於治療一神經精神疾病及/或降低罹患該神經精神疾病之風險。在特定實施方式中，苯甲酸鈉同素異形體形式與前述神經藥物之重量比例是約1：10至約1000：1、約1：10至約900：1、約1：10至約800：1、約1：10至約600：1、約1：10至約500：1、約1：10至約400：1、約1：10至約200：1、約1：10至約100：1、約1：10至約75：1、約1：10至約50：1、約1：10至約25：1、約1：10至約10：1、約1：10至約5：1、約1：10至約1：2、約1：10至約1：5、或約1：10至約1：8。

【0103】在某些實施方式中，組成物是一藥學組成物。在某些實施方式中，組成物是一營養組成物。在某些實施方式中，組成物是一保健食品。在某些實施方式中，本揭示內容組合物可為保健食品或保健食品產物，其可為任何可滋補人類及動物的液體及固體/半固體材料，藉以改善基礎行為功能、過動、情緒、焦慮、憂鬱、感知、感覺運動門控、疼痛閾值、記憶及/或認知功能、或

用於增進本文所述任何標的疾病(例如，包含本文描述之病症的神經精神疾病)的治療。保健食品產物可為食品產物(例如：茶基底的飲料、果汁、軟性飲料、咖啡、奶類、果凍、餅乾、穀物、巧克力、營養棒、草藥萃取物、乳製品(例如冰淇淋和優格))、食品/飲食補充品、或營養製劑。

【0104】本揭示內容的保健食品產物可包含一或多個可食用載體，其授予本揭示內容的產物一或多種益處。可食用載體包括澱粉、環糊精(cyclodextrin)、麥芽糊精(maltodextrin)、甲基纖維素(methylcellulose)、羧甲基纖維素(carbonmethoxy cellulose)、黃原膠(xanthan gum)以及其水性溶液。如本發明所述技術領域中具有通常知識者所知，其他實施例包含溶劑、分散介質、塗料、界面活性劑、抗氧化劑、防腐劑(例如抗菌劑及抗真菌劑)、等張劑、吸收延遲劑、安定劑、凝膠、結合劑、賦形劑、崩解劑、潤滑劑、甜味劑、調味劑、染劑等相關材料及其組合。在某些實施例中，本揭示內容所述之保健食品產物可更包含神經保護食品，例如魚油、亞麻仁油及/或苯甲酸鹽。

【0105】在某些實施例中，保健食品產物是營養組成物，其指包含源自食物來源的成分且提供食物內基本營養價值外的額外健康效益的組成物。本揭示內容的營養組合物包含本文所述之同素異形體形式(例如：本文所述之苯甲酸鈉化合物及其同素異形體形式)以及其他成分及補充劑，藉以促進健康及/或增進同素異形體形式的安定性及生物活性。

【0106】本揭示內容的營養組合物可以是快速或短期性的，亦可在罹患神經精神疾病或是有罹患該神經精神疾病風險的人類個體中，長期性地達到本文所述之目的，例如改善基礎行為功能、過動、情緒、焦慮、憂鬱、感知、感覺運動門控、疼痛閾值、記憶及/或認知功能。營養組合物可包含於可食用材料中，舉例來說，膳食補充劑或藥物製劑。膳食補充劑可包含其他營養物質，例如維生素、礦物質或胺基酸。組合物亦可是飲品或食物產品，例如茶、汽水、果汁、

牛奶、咖啡、餅乾、穀物、巧克力及營養棒。若有需要，可於組合物中加入諸如山梨糖醇(sorbitol)、麥芽糖醇(maltitol)、氫化葡萄糖漿(hydrogenated glucose syrup)、氫化澱粉水解物(hydrogenated starch hydrolysate)、高果糖玉米糖漿(high fructose corn syrup)、蔗糖(cane sugar)、甜菜糖(beet sugar)、果膠(pectin)或蔗糖素(sucralose)等甜味劑。

【0107】 可將本揭示內容所述之營養組合物製備為溶液形式。舉例來說，可將營養組成物配製於介質中，例如緩衝液、溶劑、稀釋劑、惰性載體、油或霜劑。在某些實施例中，是將製劑配製於水性溶液中，其可非必要性地包含一非液體之共溶劑，例如酒精。亦可將營養組成物製備為粉末、糊劑、膠凍、膠囊或錠劑等形式。乳糖及玉米澱粉為製備膠囊時常見的稀釋劑，亦為製備錠劑時常見的載體。通常會添加潤滑劑，像是硬脂酸鎂來形成錠劑。

【0108】 可依適當的投予路徑(舉例來說，口服給藥)來配製保健食品產物。若為口服給藥，可以習知方法及可接受的賦形劑，將組合物配製為錠劑或膠囊；其中該可接受的賦形劑可以是結合劑(舉例來說，預膠化之玉米澱粉、聚乙烯吡咯烷酮或羥丙基甲基纖維素)、填充劑(舉例來說，乳糖、微晶質纖維素或磷酸氫鈣)、潤滑劑(舉例來說，硬脂酸鎂、滑石或二氧化矽)、崩解劑(舉例來說，馬鈴薯澱粉或澱粉羥乙酸鈉)或潤溼劑(舉例來說，硫酸月桂酸鈉)。可以習知方法來包覆錠劑。本揭示內容亦包含條棒及其他可咀嚼的製劑。

【0109】 在某些實施例中，可將保健食品產物配製為液體形式，且一或多種可食用之載體可以是溶劑或分散介質，其包含，但不限於，乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、液體聚乙二醇)、脂質(例如三酸甘油酯、植物油或微脂體)或其組合。可維持適當的流動性，舉例來說，藉由使用卵磷脂等包衣、藉由分散於液體多元醇或脂質等載體來維持特定的顆粒大小、藉由使用羥丙基纖維素等

界面活性劑，或是其組合。在許多例子中，較佳是包含等張劑，舉例來說，糖、氯化鈉或其組合。

【0110】用以口服給藥的液體劑型可以是，舉例來說，溶液、糖漿或懸浮液，或是可將其配製為使用前以水或其他適合之載體重組的乾燥產物。在一實施方式中，可將液體製劑配製為以果汁給藥的劑型。可以習知方法用藥學上可接受之添加物來配製液體製劑，其中該添加物可以是懸浮劑(舉例來說，山梨糖醇糖漿、纖維素衍生物或氫化食用脂肪)、乳化劑(舉例來說，卵磷脂或阿拉伯膠)、非水性載體(舉例來說，杏仁油、油酯、乙醇或經分餾之植物油)，以及防腐劑(舉例來說，對羥苯甲酸甲酯或對羥苯甲酸丙酯、苯甲酸酯或山梨酸酯)。

【0111】在某些實施方式中，組合物是一種醫療食品。醫療食品是一種配製為可經腸內消耗或給藥的食物產品。該種食物產品通常可在醫護人員監控下針對標的疾病(例如本揭示內容所述之疾病)進行特定的飲食管理。在某些情況下，該醫療食品組合物是針對極需治療之病患(例如罹患疾病之人類病患，或需要產品作為主要活性劑、藉由特定飲食管理來減緩疾病或病狀之人類個體)所特別配製及加工(相對於天然狀態下使用的天然食物)的組合物。在某些實施例中，本揭示內容所述之醫療食品組成物不是醫護人員為管理症狀或減少罹患疾病或病症而簡單推薦之整體飲食的一部分。

【0112】本揭示內容所述之任何醫療食品組合物(包含苯甲酸鈉同素異形體形式及至少一載體(例如本揭示內容所述之該些載體))可配製為液體溶液、粉末、條棒、薄片或懸浮於適當液體或適當乳化劑中的懸浮物形式。該至少一載體可以是天然或合成(非天然)的載體，可賦予組合物中的苯甲酸鈉化合物及共形物(co-former)一或多種效益，舉例來說，安定性、生物利用性及/或生物活性。可利用本揭示內容所述之任一種載體來製備本發明醫療食品組合物。在某些實施方式中，醫療食品組合物更包含一或多種額外添加的成分，其係選自包含有(但

不限於)天然香料、人造香料、主要微量及超微量礦物質、礦物質、維生素、燕麥、堅果、香料、牛奶、蛋、鹽、麵粉、卵磷脂、黃原膠及/或甜味劑所組成的群組。可將醫療食品組成物置於適當的容器中，其可更包含至少一種額外的治療劑(例如本揭示內容所述之治療劑)。

【0113】 在特定實施方式中，在藥學組合物中包含一有效量的本揭示內容之苯甲酸鈉同素異形體。在特定實施方式中，有效量是治療有效量(例如，用以治療一有需要之個體之神經精神疾病的劑量及/或降低一有需要之個體罹患神經精神疾病之風險的劑量)。在特定實施方式中，神經精神疾病為一神經疾病，例如阿茲海默症。在特定實施方式中，有效量是預防有效量(例如，用以預防一有需要之個體免於罹患神經精神疾病的劑量)。

【0114】 可以任何已知藥學方法來配製本發明藥學組合物。一般來說，該些配製方法包含將本發明苯甲酸鈉同素異形體形式(即「活性成分」)與載體或賦形劑、及/或一或多種其他輔助成分結合，接著，若必要及/或需要，將產品塑造及/或包裝為單一劑量或多劑量單位。

【0115】 可將藥學組成物以單一單位劑量及/或複數個單一單位劑量大量進行製備、包裝及/或販售。一「單位劑量」(unit dose)是指藥學組成物的個別量(discrete amount)，包含預定劑量之活性成分。活性成分的劑量通常等於投予至個體的活性成分之劑量，及/或此一劑量使用上方便的等分量，像是此一劑量的二分之一或三分之一。

【0116】 依據欲投予治療之病患個體、體型及/或狀況，以及投予組成物之路徑的不同，可調整本發明藥學組合物中活性成分、藥學上可接受之賦形劑、及/或任何其他成分的的相對劑量。組合物可包含介於0.1%到100% (重量比w/w)之間的活性成分。

【0117】用以製備藥學組合物之藥學上可接受的賦形劑包含惰性稀釋劑、分散劑及/或粒化劑、界面活性劑及/或乳化劑、崩解劑、結合劑、防腐劑、緩衝劑、潤滑劑及/或油。本發明組合物亦可包含可可脂(cocoa butter)及栓劑蠟(suppository wax)等賦形劑、著色劑、包衣、甜味劑、調味劑及香味劑。

【0118】用以口服及不經腸胃道(parenteral)給藥之液體劑型包含藥學上可接受的乳劑、微乳劑、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除了活性成分，液體劑型亦可包含相關領域慣用之惰性稀釋劑，舉例來說，水或溶劑；亦可包含增溶劑及乳化劑，例如乙醇(ethyl alcohol)、異丙醇(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)、二甲基甲醯胺(dimethylformamide)、油(例如棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇(tetrahydrofurfuryl alcohol)、聚乙二醇(polyethylene glycol)、脫水山梨醇之脂肪酸酯，以及其組合。除了惰性稀釋劑，口服組成物可包含佐劑，例如潤溼劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及香味劑。在某些非口服給藥的實施方式中，是將本揭示內容所述之共軛物與增溶劑混合，例如Cremophor®、酒精、油、改性油、二醇、聚山梨醇酯、環糊精、聚合物及其組合。

【0119】可依據習知方法，利用適當的分散劑或潤溼劑及懸浮劑來製備注射劑，舉例來說，無菌可注射之水性或油質懸浮液。可利用無毒性之非口服可接受的稀釋劑或溶劑，將無菌注射劑可以是製備為無菌的注射溶液、懸浮液或乳劑(舉例來說，1,3-丁二醇的溶液)。可接受的載體及溶劑可以是水、林格氏液(Ringer's solution, U.S.P.)，以及等張氯化鈉溶液。此外，通常可以無菌之固定油作為溶劑或懸浮介質。據此，可使用合成單-或雙-甘油酯等任何溫和的固定油。此外，亦可以油酸等脂肪酸來製備注射劑。

【0120】 舉例來說，可利用細菌截留過濾器進行過濾，或於無菌固體組成物(其在使用前可溶解或分散於無菌水或其他無菌注射介質中)中加入殺菌劑，藉以製備無菌注射劑型。

【0121】 為了延長藥物的作用時間，可減緩經由皮下或肌內注射之藥物的吸收。前述目的可利用晶質或非晶質之水溶性不佳的材料製備液體懸浮液來實現。如此一來，藥物的吸收率將取決於其溶離率，而其溶離率則取決於結晶的大小及晶形。或者是，可將藥物溶解或懸浮於油性載體中，藉以減緩非口服給藥之藥物的吸收。

【0122】 適用於口服給藥的固體劑型包含膠囊、錠劑、丸劑、粉末及顆粒。固體劑型是將活性成分與至少一種惰性、藥學上可接受賦形劑或載體混合，例如檸檬酸鈉或磷酸氫鈣及/或(a)填充劑或延伸劑，例如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及矽酸，(b)結合劑，例如，羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖及阿拉伯膠，(c)保濕劑，例如甘油，(d)崩解劑，例如洋菜、碳酸鈣、馬鈴薯或樹薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽、澱粉羥乙酸鈉(sodium starch glycolate，SSG)、交聯羧甲基纖維素、交聯聚乙烯吡咯烷酮以及碳酸鈉，(e)溶液阻滯劑，例如石蠟，(f)吸收促進劑，例如季銨化合物，(g)潤溼劑，例如鯨蠟醇及甘油單硬脂酸酯，(h)高嶺土及皂土等吸收劑，以及(i)潤滑劑，例如膠體二氧化矽、滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物。當為膠囊、錠劑及丸劑時，劑型可包含緩衝劑，像是檸檬酸鈉及殼聚糖。此外，本揭示內容藥學上可接受的賦形劑可以是單一種鞣酸或多種鞣酸之混合、或其藥學上可接受的鹽。

【0123】 在相似類型的固體組合物可作為軟式及硬式填充明膠膠囊中的填充物，其係利用乳糖及高分子量聚乙二醇等物質作為賦形劑。可以腸溶包衣及其他藥學領域習知的包衣來製備錠劑、糖衣錠、膠囊、丸劑及顆粒的固體劑

型。可非必要性地包含失透劑，且可非必要性地以延緩釋放的方式，僅於，或較佳於，消化道的某些部分釋放活性成分。包覆組成物的實施例可包含聚合物質及蠟。相似類型的固體組合物可作為軟式及硬式填充明膠膠囊中的填充物，其係利用乳糖及高分子量聚乙二醇等物質作為賦形劑。

【0124】 活性成分可與一或多種上述賦形劑共同配製於微包覆劑型中。可以腸溶包衣、控制釋放包衣及製藥領域習知之其他包衣等包衣及殼層來製備錠劑、糖衣錠、膠囊、丸劑及顆粒的固體劑型。固體劑型可將活性成分與至少一種諸如蔗糖、乳糖或澱粉等惰性稀釋劑混合。如一般製劑，該種劑型可包含惰性稀釋劑以外的其他物質，例如壓錠潤滑劑及諸如硬脂酸鎂及微晶質纖維素等其他壓錠輔助物質。當為膠囊、錠劑及丸劑時，劑型可包含緩衝劑。可非必要性地包含失透劑，且可非必要性地以延緩釋放的方式，僅於，或較佳於，消化道的某些部分釋放活性成分。包覆劑的實施例包含，但不限於，聚合物質及蠟。

【0125】 即使本揭示內容所述之藥學組成物主要是關於適用於人類的藥學組成物，該些組成物亦適用於投予至各種動物。習知技藝人士可修改適用於人類的藥學組成物，藉以將組成物投予至不同動物體內；具有通常知識之獸醫藥理學家可以慣常實驗設計及/或進行該些修改。

【0126】 通常是以劑量單位形式配製本發明苯甲酸鈉同素異形體形式，以方便給藥及使劑量具有一致性。然而，當可想見，醫護人員可在合理的醫學判斷範圍內，決定本揭示內容所述之組合物的總每日用量。對特定個體或生物的特定治療有效量將依不同因素而有所調整，包含所治療的疾病；疾病的嚴重程度；所使用特定活性成分的活性；使用的組成物；個體的年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食習慣；給藥時間、給藥路徑及活性成分的排出速度；治療的持續時間；與活性成分合併或共同使用的藥物；以及醫藥領域習知的其他因素。

【0127】 本揭示內容亦包含套組(例如藥品包裝)。該套組可包含本發明藥學組合物或苯甲酸鈉同素異形體形式，以及一容器(例如小瓶、安瓿、瓶罐、注射器及/或分配器包裝，或是其他適當的容器)。在特定實施方式中，本揭示內容之套組可非必要地包含第二容器，其包含一藥學賦形劑，用以稀釋或懸浮本發明之藥學組合物或苯甲酸鈉同素異形體形式。在某些實施方式中，第一容器中的本文所述藥學組成物或苯甲酸鈉同素異形體形式可以與第二容器合併，以形成一單位劑型。

【0128】 在特定實施方式中，本揭示內容之套組包含一第一容器，其包含本文所述之苯甲酸鈉同素異形體形式或組合物。在某些實施方式中，本揭示內容所述之套組可用以治療一有需要之個體之神經精神疾病及/或減少一有需要之個體罹患該神經精神疾病之風險。

【0129】 在特定實施方式中，本揭示內容所述之套組更包含使用說明，以告知使用者如何使用套組中的苯甲酸鈉同素異形體形式或組合物。本發明套組亦可包含美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)等監管機構要求的資訊。在某些實施方式中，套組中的資訊為處方資訊。在某些實施方式中，套組及使用說明可用以治療一個體之神經精神疾病及/或減少該個體罹患該神經精神疾病的風險。本發明套組可包含一或多種本揭示內容所述之其他種藥劑，其係作為獨立的組成物。

【0130】 合成方法

【0131】 本文在此描述製備本揭示內容之苯甲酸鈉同素異形體形式的一些例示性方法：

【0132】 普通方法1：蒸發飽和溶液以形成結晶。

【0133】藉由蒸發飽和溶液來形成結晶。以溶劑溶解過量的苯甲酸鈉。過濾該溶液，並蒸發該濾液至乾燥，以提供新的苯甲酸鈉同素異形體形式。

【0134】在一態樣中，苯甲酸鈉的同素異形體形式之合成包含：第一步驟，係在大氣壓力及室溫下，以合適的單一或混合溶劑溶解過量的苯甲酸鈉，藉以形成一飽和溶液。接著可利用具有介於5至100微米之間孔徑的濾網過濾該飽和溶液，以移除不溶成分。在合適條件下，蒸發所獲得的溶液適當的一段時間，以使苯甲酸鈉同素異形體形式(例如：如以下所述之實施例1的同素異形體形式#1)形成。在特定實施方式中，是在大氣壓力或減壓及/或高溫(elevated temperature)環境(例如約40-110℃)下蒸發該溶液。在特定實施方式中，高溫範圍可從約40至90℃、約40至80℃、約40至70℃或約40至60℃。接著可收集經蒸發溶液而形成的苯甲酸鈉同素異形體形式。

【0135】本文所述合成方法所使用的合適溶劑包含，但不限於：極性質子性溶劑(例如：甲醇、乙醇、異丙醇、水)、極性非質子性溶劑(例如：乙腈、乙酸乙酯)或其混合物。在特定實施方式中，溶劑為甲醇、乙醇、異丙醇、乙腈、乙酸乙酯、水或其混合物。

【0136】普通方法2：冷卻飽和溶液以形成結晶。

【0137】在高溫(50-110℃)環境下，將單一溶劑或混合溶劑加入苯甲酸鈉並同時攪拌。當溶液變清之後立即中止添加溶劑。持續攪拌使溶液降溫。過濾該懸浮液並收取晶體，以提供新的苯甲酸鈉同素異形體形式。

【0138】舉例來說，苯甲酸鈉同素異形體形式的合成包含：第一步驟，係在介於50至110℃之溫度範圍下，以單一溶劑或混合溶劑溶解苯甲酸鈉，以形成一溶液。本文所述合成方法所使用的合適溶劑包含，但不限於：極性質子性溶劑(例如：甲醇、乙醇、異丙醇、水)、極性非質子性溶劑(例如：乙腈、乙酸乙

酯)或其混合物。在特定實施方式中，溶劑為甲醇、乙醇、異丙醇、乙腈、乙酸乙酯、水或其混合物。在特定實施方式中，苯甲酸鈉同素異形體形式的合成包含第一步驟，係在50至110℃、50-100℃、50-90℃、50-80℃、50-70℃或 60-70℃的溫度下，以單一或混合溶劑溶解苯甲酸鈉以形成一溶液。在特定實施方式中，苯甲酸鈉同素異形體形式的合成包含第一步驟，係在50℃、60℃、70℃、80℃、90℃、100℃、或110℃的溫度下，以單一或混合溶劑溶解苯甲酸鈉以形成一溶液。

【0139】 在特定實施方式中，接著攪拌經加熱溶解的苯甲酸鈉溶液並使其冷卻至室溫(例如，約20至25℃)。在特定實施方式中，將冷卻的溶液靜置於室溫，以使一苯甲酸鈉同素異形體形式形成。在特定實施方式中，收集在第三步驟中透過靜置於室溫環境下所形成的苯甲酸鈉同素異形體形式。在特定實施方式中，是利用具有孔徑範圍為5至100微米的濾網過濾，藉以收集經靜置於室溫下所形成的苯甲酸鈉同素異形體形式。

【0140】 普通方法3：在高濕度條件下進行轉型(transformation)

【0141】 將苯甲酸鈉儲存於相對濕度高於90%的條件下，以提供一新的苯甲酸鈉同素異形體形式。

【0142】 舉例來說，苯甲酸鈉同素異形體形式的合成包含第一步驟，係將苯甲酸鈉靜置於一相對濕度高於90%之環境約1至10日，在該靜置期間形成一苯甲酸鈉同素異形體形式。在特定實施方式中，第一步驟包含將苯甲酸鈉靜置於相對濕度為約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、或約100%之環境下。在特定實施方式中，第一步驟包含將苯甲酸鈉靜置於相對濕度高於約 90%之環境下約1至10日、約1至9日、約1至8日、

約1至7日、約1至6日、約1至5日、約1至4日、約1至3日或約1至2日。接著收集在第一步驟中形成的苯甲酸鈉同素異形體形式。

【0143】 普通方法4：在漿體溶液中進行轉型

【0144】 將溶劑中的苯甲酸鈉漿體溶液混合一段時間，以得到新的苯甲酸鈉同素異形體形式。

【0145】 舉例來說，苯甲酸鈉同素異形體形式的合成包含第一步驟，係在單一或混合溶劑中製備第一苯甲酸鈉同素異形體形式的漿體。本文所述合成方法所使用的合適溶劑包含，但不限於：極性質子性溶劑(例如：甲醇、乙醇、異丙醇、丁醇、異丁醇、甲基-1-丁醇、或水)、極性非質子性溶劑(例如：乙腈、乙酸乙酯、二噁烷、甲乙酮、甲基三級丁基醚、甲苯、或四氫呋喃)、或其混合物。在特定實施方式中，溶劑為甲醇、乙醇、異丙醇、丁醇、乙腈、乙酸乙酯、甲乙酮、四氫呋喃、水或其混合物。在特定實施方式中，苯甲酸鈉同素異形體形式的合成包含第二步驟，係攪拌該漿體6小時至10日、6小時至9日、6小時至8日、6小時至7日、6小時至6日、6小時至5日、6小時至4日、6小時至3日、6小時至2日、6小時至1日、6小時至20小時、6小時至15小時、6小時至10小時或6小時至8小時，苯甲酸鈉同素異形體形式在該攪拌期間形成。在特定實施方式中，在第二步驟中，可攪拌漿體6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、12小時、14小時、15小時、18 小時、20小時、22小時、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、或9日。在特定實施方式中，苯甲酸鈉同素異形體形式的合成包含第三步驟：收集在第二步驟形成的苯甲酸鈉同素異形體形式。可藉由使用具有孔徑範圍為5至100微米的濾網過濾以收集苯甲酸鈉同素異形體形式。

【0146】 普通方法5：透過反溶劑沉澱進行結晶

【0147】以一溶劑完全溶解苯甲酸鈉，接著逐漸加入一反溶劑。攪拌該漿體一特定時間，並收取晶體以提供新的苯甲酸鈉同素異形體形式。

【0148】舉例來說，苯甲酸鈉同素異形體形式的合成包含第一步驟：以單一溶劑或混合溶劑溶解苯甲酸鈉，以形成一溶液。本文所述合成方法所使用的合適溶劑包含但不限於：極性質子性溶劑(例如：甲醇、乙醇、異丙醇、水)、極性非質子性溶劑(例如：乙腈、乙酸乙酯)或其混合物。在特定實施方式中，溶劑為甲醇、乙醇、異丙醇、乙腈、乙酸乙酯、水或其混合物。接著，可將溶有苯甲酸鈉的溶液與一反溶劑混合以形成漿體，其中反溶劑與該溶液的體積比例係介於約4：1至15：1。本文所述合成方法中，使用的合適溶劑包含但不限於：極性質子性溶劑(例如：甲醇、乙醇、異丙醇、丁醇、水)、極性非質子性溶劑(例如：乙腈、丙酮、乙酸乙酯、四氫呋喃、甲乙酮)、非極性溶劑(甲苯、四氫呋喃、甲基三級丁基醚)、或其混合物。在特定實施方式中，反溶劑為丙酮、乙腈、丁醇、二甲基甲醯胺、二甲亞碸、二噁烷、乙酸乙酯、異丁醇、異丙醇、甲乙酮、甲基-1-丁醇、甲基三級丁基醚、四氫呋喃、甲苯或其混合物。在特定實施方式中，於第二步驟混合溶有苯甲酸鈉溶液與反溶劑以形成漿體時，反溶劑與第一步驟之溶液兩者的體積比例係約4：1至15：1、約4：1至13：1、約4：1至11：1、約4：1至9：1、約4：1至7：1、或約4：1至5：1。在特定實施方式，第二步驟中，反溶劑與第一步驟之溶液兩者的體積比例係約4：1、約5：1、約6：1、約7：1、約8：1、約9：1、或約10：1。

【0149】在特定實施方式中，接著可於大氣壓力及室溫下攪拌漿體約2至10日，在該期間形成苯甲酸鈉同素異形體形式。在特定實施方式中，在大氣壓力及室溫下攪拌漿體約2至8日、約2至7日、約2至6日、約2至5日、約2至4日、或約2至3日。在特定實施方式中，在大氣壓力及室溫下攪拌漿體約2日、約3日、約4日、約5日、約6日、約7日、約8日、約9日或約10日。接著，收集在第三步

驟中藉由攪拌該苯甲酸鈉溶液漿體所形成的苯甲酸鈉同素異形體形式。在特定實施方式中，使用具有孔徑範圍為5至100微米的濾網過濾以收集苯甲酸鈉同素異形體形式。

【0150】 或是，苯甲酸鈉同素異形體形式的合成包含第一步驟，其在含有體積約2至10%的水的單一溶劑或混合溶劑中，製備苯甲酸鈉同素異形體形式之漿體。本文所述合成方法所使用的合適溶劑包含但不限於：極性質子性溶劑(例如：甲醇、乙醇、異丙醇、或丁醇)、極性非質子性溶劑(例如：乙腈、乙酸乙酯、二噁烷、甲乙酮、甲基三級丁基醚、甲苯、或四氫呋喃)、或其混合物。在特定實施方式中，溶劑為甲醇、乙醇、異丙醇、乙腈、乙酸乙酯、或其混合物。在特定實施方式中，第一步驟包含：在水體積含量少於約10%、少於約9%、少於約8%、少於約7%、少於約6%、少於約5%、少於約4%、少於約3%、或少於約2%的情況下，製備苯甲酸鈉同素異形體形式的漿體。在特定實施方式中，苯甲酸鈉同素異形體形式的合成包含第二步驟，係在大氣壓力及室溫下攪拌該漿體約2至10日，在該攪拌期間形成苯甲酸鈉同素異形體形式。在特定實施方式中，第二步驟包含在大氣壓力及室溫下攪拌該漿體約2至10日、約2至8日、約2至7日、約2至6日、約2至5日、約2至4日或約2至3日。在特定實施方式中，第二步驟包含在大氣壓力及室溫下攪拌該漿體約2日、約3日、約4日、約5日、約6日、約7日、約8日、約9日或約10日。在特定實施方式中，苯甲酸鈉同素異形體形式的合成包含第三步驟，收集藉由攪拌苯甲酸鈉之漿體所形成的苯甲酸鈉同素異形體形式。在特定實施方式中，使用具有孔徑範圍為5至100微米的濾網過濾以收集苯甲酸鈉同素異形體形式。

【0151】 以下將以實施例說明本文所述苯甲酸鈉同素異形體形式的例示性製備方法。

【0152】 治療方法

【0153】本揭示內容提供一種用以治療一亟需之個體之神經精神疾病及/或降低一亟需之個體罹患神經精神疾病之風險的方法，該方法包含對該個體投予一有效量(例如治療有效量)之任一種本揭示內容所述之同素異形體或組合物(例如包含苯甲酸鈉同質異形體形式或苯甲酸鈉與氯氮平之組合的組合物)。

【0154】本揭示內容的另一態樣是關於一種用以預防一亟需之個體免於罹患神經精神疾病之方法，該方法包含對該個體投予一有效量(例如：預防有效量)之本揭示內容所述的同素異形體形式或其組合物。

【0155】本文所述之同素異形體形式及組合物可用於治療及/或預防神經精神疾病。在特定實施方式中，神經精神疾病是精神分裂症。在特定實施方式中，神經精神疾病是精神疾病。在特定實施方式中，神經精神疾病是阿茲海默症。在特定實施方式中，神經精神疾病是失智症，其包含額顳葉失智症。在特定實施方式中，神經精神疾病是輕微認知損傷。在特定實施方式中，神經精神疾病是良性健忘症。在特定實施方式中，神經精神疾病是顱內受傷。在特定實施方式中，神經精神疾病是自閉譜系疾患，其包含亞斯伯格症。在特定實施方式中，神經精神疾病是注意力缺失過動疾患。在特定實施方式中，神經精神疾病是強迫症。在特定實施方式中，神經精神疾病是一抽搐症。在特定實施方式中，神經精神疾病是兒童期學習障礙。在特定實施方式中，神經精神疾病是經前症候群。在特定實施方式中，神經精神疾病是憂鬱症，其包含輕鬱症(dysthymia)及傷慟(bereavement)。在特定實施方式中，神經精神疾病是躁鬱症，其包含第一型躁鬱症以及第二型躁鬱症。在特定實施方式中，神經精神疾病是焦慮症，其包含恐慌症及恐懼症。在特定實施方式中，神經精神疾病是創傷後精神壓力障礙。在特定實施方式中，神經精神疾病是慢性疼痛。在特定實施方式中，神經精神疾病是飲食障礙症，其包含暴食症(bulimia)及厭食症(anorexia)。在特定實施方式中，神經精神疾病是包含成癮症，其包含物質依賴或濫用。在特定實施方

式中，神經精神疾病是人格障礙。在特定實施方式中，神經精神疾病是帕金森氏症。在特定實施方式中，神經精神疾病是亨丁頓氏症。在特定實施方式中，神經精神疾病是多發性硬化症。在特定實施方式中，神經精神疾病是肌肉萎縮性脊髓側索硬化症。

【0156】在特定實施方式中，本文所述之方法更包含對個體投予一額外添加藥劑。在特定實施方式中，本文所述之方法更包含使生物檢體與一額外添加藥劑接觸。在特定實施方式中，本文所述之方法更包含使組織與一額外添加藥劑接觸。在特定實施方式中，本文所述之方法更包含使細胞與一額外添加藥劑接觸。

【0157】本文所述的苯甲酸鈉同素異形體形式以及組合物可藉由任何頭予路徑以粉末、軟膏、乳膏、及/或滴劑來投予，投予路徑包含經腸胃道(例如口服)、不經腸胃道的、靜脈內、肌肉內、動脈內、髓內、鞘內、皮下、 腔室內(intraventricular)、經皮、皮間(interdermal)、皮下、皮內(intradermal)、直腸的、陰道內、腹腔、局部的投予路徑。具體而言，實際所使用的路徑是口服給藥、靜脈給藥(例如：全身靜脈注射)、透過血液及/或淋巴供給的局部給藥、以及/或在受影響的位置直接給藥。通常最合適的給藥路徑會取決於各種因素，像是藥劑的本質(例如其在胃腸道環境中的安定性)、及/或個體的病症(例如該個體是否能夠忍受口服給藥)。

【0158】達到有效量所需的苯甲酸鈉同素異形體形式的精確量隨著不同個體而有所差異，舉例來說，其取決於人種、年紀、以及個體的一般狀況、副作用或疾病的嚴重程度、特定同素異形體的特性、給藥的模式等。有效量可被包含在單一劑量(例如單一口服劑量)或多劑量(例如口服多劑量)中。在特定實施方式中，當對個體、生物檢體、組織或細胞投予多劑量時，任二劑可包含不同或實質相同劑量之本發明苯甲酸鈉同素異形體形式。在特定實施方式中，當對

個體、生物檢體、組織或細胞投予多劑量時，多劑量的投予或施用頻率可以是每天3劑、每天2劑、每天1劑、每隔一天1劑、每三天1劑、每週1劑、每兩週1劑、每個月1劑或每隔一個月1劑。在特定實施方式中，對個體、組織或細胞投予多劑量的頻率是每天1劑。在特定實施方式中，對個體、組織或細胞投予多劑量的頻率是每天2劑。在特定實施方式中，當對個體、生物檢體、組織或細胞投予多劑量時，第一劑與最後一劑的間隔時間為1天、2天、4天、1週、2週、3週、1個月、2個月、3個月、4個月、6個月、9個月、1年、2年、3年、4年、5年、7年、10年、15年、20年或個體、生物檢體、組織或細胞的存活期。在特定實施方式中，多劑量之第一劑與最後一劑的間隔時間為3個月、6個月或1年。在特定實施方式中，多劑量之第一劑與最後一劑的間隔時間為個體、生物檢體、組織或細胞的存活期。在特定實施方式中，本揭示內容所述之一劑(例如單一劑量或多劑量中的任一劑)可分別包含介於1毫克及3毫克、介於3毫克及10毫克、介於10毫克及30毫克、介於30毫克及100毫克、介於100毫克及300毫克、介於300毫克及1,000毫克，或介於1公克及10公克(包含各數值本身)之本發明苯甲酸鈉同素異形體形式。在特定實施方式中，本揭示內容所述之一劑量可分別包含介於3毫克及10 毫克之間(包含各數值本身)的本發明苯甲酸鈉同素異形體形式。在特定實施方式中，本揭示內容所述之一劑量可分別包含介於10毫克及30毫克之間(包含各數值本身)的本發明苯甲酸鈉同素異形體形式。在特定實施方式中，本揭示內容所述之一劑量可分別包含介於30毫克及100毫克之間(包含各數值本身)的本發明苯甲酸鈉同素異形體形式。在特定實施方式中，本揭示內容所述之一劑量可分別包含介於100毫克及300毫克之間(包含各數值本身)的本發明苯甲酸鈉同素異形體形式。在特定實施方式中，本揭示內容所述之一劑量可分別包含介於300毫克及1000毫克之間(包含各數值本身)的本發明苯甲酸鈉同素異形體形式。

【0159】本揭示內容所述之劑量範圍提供了對成人投予本發明藥學組成物的導引。舉例來說，相較於成人的投予劑量，醫護從業人員或本發明所屬領域具有通常知識者可對孩童或青少年投予較少或相同的劑量。

【0160】本揭示內容所述之苯甲酸鈉同素異形體形式或組合物可與一或多種額外添加藥劑(例如治療及/或預防活性劑)合併投予，該種藥劑可用以治療神經精神疾病及/或減少罹患該神經精神疾病的風險。本揭示內容的苯甲酸鈉同素異形體形式或其組合物亦可與其他額外添加藥劑共同投予，藉以改善其活性(例如用於治療一有需要之個體之神經精神疾病及/或減少該有需要之個體罹患該神經精神疾病之風險的活性(例如潛力及/或功效))、改善生物利用性、改善安全性、減少藥物抗性、減少及/或改變代謝、抑制排出、及/或改善個體、生物檢體、組織或細胞中的分佈。當可想見，採用的治療可對相同疾病達到期望的功效，及/或可產生不同的功效。在特定實施方式中，相較於僅包含苯甲酸鈉同素異形體形式或一額外添加藥劑、而非同時包含二者的藥學組合物，包含本發明苯甲酸鈉同素異形體形式及一額外添加藥劑的藥學組合物可產生協同功效(synergistic effect)。

【0161】可在投予一或多種額外添加藥劑之前、同時或之後，投予本發明苯甲酸鈉同素異形體形式或其組合物，例如合併投予以治療個體之神經精神疾病及/或減少該個體罹患神經精神疾病的風險。藥劑包含治療活性成分。藥劑亦包含預防活性成分。藥劑包含有機小分子，例如藥物化合物或其同素異形體形式(例如美國聯邦法規(Code of Federal Regulations，CFR)規定而經美國食品藥物管理局核准可供人類或動物使用的化合物)、胜肽、蛋白、碳水化合物、單醣、寡醣、多醣、核蛋白、黏蛋白、脂蛋白、合成多肽或蛋白、抗體、連接至蛋白(如抗體)、醣蛋白、類固醇、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡核苷酸、反義寡核苷酸、脂質、荷爾蒙、維生素及細胞等的小分子。在某些實施方式中，額

外添加藥劑是可用以治療個體之神經精神疾病及/或減少個體罹患神經精神疾病的風險之一藥劑。在某些實施方式中，額外添加的藥劑是經管制機關(例如美國FDA、EMA、中國FDA)許可的藥劑，可用以治療個體之神經精神疾病及/或減少個體罹患神經精神疾病的風險。在特定實施方式中，額外添加藥劑是一神經藥物，其選自由卡利拉嗪(cariprazine)、依匹哌唑(brexpiprazole)、伊潘立酮(iloperidone)、匹莫范色林(pimavanserin)、魯拉希酮(luradisone)、丁醯苯(butyrophenone)、吩噻嗪(phenothiazine)、氟奮乃靜(fluphenazine)、奮乃靜(perphenazine)、普氯拉嗪(prochlorperazine)、硫利達嗪(thioridazine)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、美索達嗪(mesoridazine)、普馬嗪(promazine)、三氟丙嗪(triflupromazine)、左美丙嗪(levomepromazine)、異丙嗪(promethazine)、硫雜蒽(thioxanthene)、氯丙硫蒽(chlorprothixene)、氟哌噻噸(flupenthixol)、替沃噻噸(thiothixene)、珠氯噻噸(zuclopenthixol)、氯氮平(clozapine)、奧氮平(olanzapine)、利培酮(risperidone)、喹硫平(quetiapine)、齊拉西酮(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、達哌啶醇(droperidol)、呱咪清(pimozide)、布他哌嗪(butaperazine)、卡奮乃靜(carphenazine)、瑞莫必利(eemoxipride)、哌西他嗪(piperacetazine)、舒必利(sulpiride)、阿坎酸鹽(acamprosate)、丁苯那嗪(tetrabenazine)、維拉佐酮(vilazodone)、左米那普侖(levomilnacipran)、沃替西汀(vortioxetine)、氟西汀(fluoxetine)、帕羅西汀(paroxetine)、艾司西酞普蘭(escitalopram)、西酞普蘭(citalopram)、舍曲林(sertraline)、氟伏沙明(fluvoxamine)、萬拉法辛(venlafaxine)、米那普侖(milnacipran)、度洛西汀(duloxetine)、米達紗賓(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)、普羅替林(protriptyline)、地昔

帕明(desipramine)、曲米帕明(trimipramine)、安莫散平(amoxapine)、可洛米普明(clomipramine)、地昔帕明(desipramine)、多慮平(doxepin)、異卡波肼(isocarboxazid)、反苯環丙胺(tranylcypromine)、希利治林(selegiline)、曲唑酮(trazodone)、萘法唑酮(nefazodone)、苯乙肼(phenelzine)、拉莫三嗪(lamatrogine)、鋰、托比拉邁(topiramate)、加巴噴丁(gabapentin)、卡巴馬平(carbamazepine)、奧卡西平(oxcarbazepine)、丙戊酸鹽(valproate)、馬普替林(maprotiline)、米達紗賓(mirtazapine)、溴法羅明(brofaromine)、吉哌隆(gepirone)、嗎氯苯甲醯胺(moclobemide)、異菸肼(isoniazid)、異丙菸肼(iproniazid)、司他汀(statin)、安非他命(amphetamine)、莫達非尼(modafinil)、右旋甲基苯丙胺(desoxyn)、甲基安非他命(methamphetamine)、古柯鹼(cocaine)、檳榔鹼(arecoline)、右哌甲酯(dextromethylphenidate)、右旋安非他命(dextroamphetamine)、甲基芬尼特(methylphenidate)、二甲磺酸賴右苯丙胺(lisdexamfetamine dimesylate)、安非他命混合鹽(mixed salts amphetamine)、阿托西汀(atomoxetine)、鹽酸克氯尼定(clonidine hydrochloride)、鹽酸胍法辛(guanfacine hydrochloride)、檳榔鹼、匹莫林(pemoline)、多奈哌齊(donepezil)、他克林(tacrine)、卡巴拉汀(rivastigmine)、美金胺(memantine)、毒扁豆鹼(physostigmine)、鋰鹽(lithium salt)、菸鹼(nicotine)、檳榔鹼、石杉鹼甲(huperzine alpha)、希利治林(selegiline)、利魯唑(riluzole)、肌胺酸(sarcosine)、維生素C、維生素E、類胡蘿蔔素、鞣酸(tannic acid)以及銀杏萃取物所組成之群組。

【0162】每種額外添加藥劑可投予一劑及/或依該藥劑之投藥時間表給予。額外添加藥劑可以單一劑量與其他多種額外添加藥劑合併投予、及/或與本發明苯甲酸鈉同素異形體形式或其組合物合併投予，也可以不同劑量獨立投予。在療程中採取合併投予治療時，需考量到本發明苯甲酸鈉同素異形體與額外添加藥劑之間的相容性，及/或所欲達成的治療及/或預防功效。一般來說，可

預期額外添加藥劑在合併治療所使用的劑量不會超過其單獨使用時的劑量。在某些實施方式中，合併使用的劑量是低於單獨使用時的劑量。

【0163】 在某些實施方式中，額外添加藥劑是用以治療個體之神經精神疾病及/或減少個體罹患神經精神疾病的風險的藥劑。在特定實施方式中，本發明苯甲酸鈉同素異形體形式或其藥學組合物可與治療神經精神疾病及/或降低罹患該神經精神疾病之風險的療程合併投予。

【0164】 無須進一步說明，據信所屬技術領域中具有通常知識者可根據上述描述，最大限度地利用本發明。下文特定實驗例僅用來說明本發明，不應將這些實驗例視為對本發明範圍的限制。此處所引用的所有公開文獻，其全文皆視為本說明書的一部分作為參考文獻。

【0165】 實施例

【0166】 下文提出多個實驗例來說明本發明的某些態樣，以利本發明所屬技術領域中具有通常知識者更加了解本發明。本揭示內容所述之合成實施例及生物實施例皆是用以闡述本發明苯甲酸鈉同素異形體形式、其化合物、其組合物及方法，不應將這些實施例視為對本發明範圍的限制。

【0167】 實施例1：製備苯甲酸鈉同素異形體形式#1

【0168】 將199.93毫克的苯甲酸鈉置於燒杯中，添加4毫升的甲醇以溶解苯甲酸鈉。除非本文另有說明，市售苯甲酸鈉是購自默克(Merck)、台耀化學或西格瑪奧德里奇(Sigma Aldrich)，而各種溶劑是購自於如Acros公司、默克及西格瑪奧德里奇等供應商。持續攪拌前述形成的溶液10分鐘，並過濾以移除不溶成分。經旋轉蒸發作用蒸發濾液，以形成苯甲酸鈉的同素異形體形式。以下述X射線粉末繞射、熱重分析及示差掃瞄卡計分析所獲得的固體。

【0169】 -熱重分析(Thermogravimetric Analysis, TGA)

【0170】 以熱重分析儀(型號Q500，購自TA Instrument)取得總重量損失資訊。將樣品於一開放鋁盤上，以每分鐘升溫10℃的速率加熱至最終溫度。

【0171】 -示差掃瞄卡計(Differential Scanning Calorimetry, DSC)

【0172】 以示差掃瞄卡計分析儀(型號：Q200，供應商：TA Instrument)執行熱分析。將樣品製於鋁盤上，以每分鐘50毫升的氮氣沖洗(purge)、並以每分鐘升溫10℃的速率加熱至最終溫度。

【0173】 -X射線粉末繞射(X-Ray Powder Diffractometry, XRPD)

【0174】 以裝配有LynxEye偵測儀的X射線粉末繞射儀(型號：D8 advance，供應商：Bruker)測定固體樣品。以下列出儀器設定參數。掃瞄：3˚(2θ)至40˚(2θ)；掃描步長(increment)：0.02˚(2θ)；掃瞄速度：每步0.1至0.3秒；電壓：40 KV；電流：40 mA；旋轉：開啟；樣品架：零背景值樣品架。

【0175】 第1圖至第3圖則分別提供XRPD、TGA、DSC之測定結果。

【0176】 實施例2：製備苯甲酸鈉同素異形體形式#2

【0177】 將2.005毫克的市售苯甲酸鈉置於一圓底燒瓶中，接著添加150毫升的乙腈。持續攪拌前述形成的懸浮液2天，並過濾以收集所形成的苯甲酸鈉固體。相同地，也透過XRPD、TGA及DSC分析該固體的苯甲酸鈉同素異形體形式，且其分析結果則如第4圖至第6圖所示。

【0178】 實施例3：製備苯甲酸鈉同素異形體形式#3

【0179】 取2.006克的市售苯甲酸鈉置於一圓底燒瓶中，並加入150毫升的異丁醇。持續攪拌前述所形成的懸浮液6天，接著過濾該懸浮液。收集前述形成

的苯甲酸鈉固體並透過XRPD、TGA以及DSC分析。第7圖至第9圖顯示其分析結果。

【0180】 實施例4：製備苯甲酸鈉同素異形體形式#4

【0181】 將2.182克的市售苯甲酸鈉置於一圓底燒瓶中，接著添加4毫升的水。逐漸加入20毫升的異丙醇，持續攪拌所形成的懸浮液3天，並過濾以收集所形成的苯甲酸鈉固體。以XRPD、TGA及DSC分析所收集到的固體。第10圖至第12圖顯示其分析結果。

【0182】 實施例5：製備苯甲酸鈉同素異形體形式#5

【0183】 將106.6毫克的市售苯甲酸鈉置於一圓底燒瓶中，並於70℃加入70毫升的混合溶劑(含有乙醇及乙酸乙酯(1：1))。持續攪拌前述所形成的溶液10分鐘，接著將它冷卻至室溫並攪拌隔夜，以使固體的苯甲酸鈉同素異形體形式形成，隨後藉由過濾收集該同素異形體形式，並以XRPD、TGA及DSC進行分析。第13圖至第15圖顯示其分析結果。

【0184】 實施例6：製備苯甲酸鈉同素異形體形式#6

【0185】 將2.006克的市售苯甲酸鈉放置於圓底燒瓶中，並添加40毫升的甲醇以溶解苯甲酸鈉。逐漸加入120毫升的乙腈並持續攪拌所形成的懸浮液。兩天後，過濾懸浮液並收集所形成的固體，以XRPD、TGA及 DSC進行分析。第16圖至第18圖顯示其分析結果。

【0186】 實施例 7：苯甲酸鈉同素異形體形式#4的備選製備方法

【0187】 將1至2毫克的任一前述新穎同素異形體形式#1至#3、#5或#6於0.5毫升的乙腈(含有約6%的水)中漿體化，以形成新的同素異形體形式#4。因此證明，在本發明提供的所有新穎同素異形體形式中，同素異形體形式#4最具熱力學安定性。

【0188】 實施例8：同素異形體形式#4的按比例放大製備方法

【0189】 將50克的市售苯甲酸鈉(購自默克)置於一圓底燒瓶中，接著添加92毫升的水。緩慢加入688毫升的異丙醇，並以頂置式攪拌器持續攪拌所形成的懸浮液4天，並過濾以收集22.3克的固體。

【0190】 實施例9：同素異形體形式#4在高濕度條件下的安定性測試

【0191】 分別將500毫克購自默克及台耀化學的之苯甲酸鈉、以及本發明之苯甲酸鈉同素異形體形式#4，儲存於高濕度條件下(相對濕度>90%)5天並以XRPD分析。分析結果指出，5天之後，XRPD圖譜於反射角2θ呈現顯著的峰型變化，特別是在約為6.2、16.5及24.5度之處，且從默克及台耀化學購得的苯甲酸鈉在22.9度出現新的特徵峰，而本發明的新穎同素異形體形式#4之XRPD圖譜則沒有出現變化。第19圖顯示其分析結果。結果呈現，在高濕度條件下，相較於測試的市售苯甲酸鈉產物，本發明之同素異形體形式#4更為安定。

【0192】 實施例10：苯甲酸鈉同素異形體形式#4與氯氮平的組合在高濕度條件下的安定性測試

【0193】 將500毫克的市售苯甲酸鈉(默克)及本發明之同素異形體形式#4分別與300毫克的氯氮平組合，於高濕度條件下(>90%的相對濕度)儲存5天，並以XRPD分析。結果顯示，5天之後，XRPD圖譜於反射角2θ呈現顯著的峰型變化，特別是在約為6.2、14.9、15.9、16.5、20.5、22.6及25.1度之處，且市售苯甲酸鈉(默克)與氯氮平的組合則在22.9度出現新的特徵峰。新穎同素異形體形式#4與氯氯平的組合的XRPD圖譜則沒有觀察到任何變化。第20圖至第21圖顯示其分析結果。其結果說明了，相較於被測試的市售苯甲酸鈉產物，同素異形體形式#4更適合與第二治療劑組合使用。

【0194】 實施例11：比較本發明之苯甲酸鈉同素異形體形式#4與購自默克及西格瑪奧德里奇之苯甲酸鈉

【0195】 以XRPD分析及比較新穎同素異形體形式#4、購自默克的苯甲酸鈉、與購自西格瑪奧德里奇的苯甲酸鈉。第22圖之結果呈現出，這兩種市售的苯甲酸鈉(購自默克及西格瑪奧德里奇)樣品的XRPD圖譜多相互重疊。同時，相較於熱力學安定性較低的市售苯甲酸鈉(默克、台耀化學及西格瑪奧德里奇) 的同素異形體形式，本發明的苯甲酸鈉新穎同素異形體形式#4則被認為是最具熱力學安定性的同素異形體形式。

【0196】 實施例12：苯甲酸鈉同素異形體形式#4在水中的溶解度

【0197】 各取約1克的新穎同素異形體形式#4、購自默克的苯甲酸鈉以及購自西格瑪奧德里奇的苯甲酸鈉置於試管中，加水直到達到各自最大溶解度。結果顯示，新穎苯甲酸鈉同素異形體形式#4的最大水溶解度(每毫升666毫克)高於其餘兩者市售苯甲酸鈉的最大水溶解度(默克：每毫升500毫克；西格瑪奧德里奇：每毫升454毫克)。因此，本發明的苯甲酸鈉同素異形體形式#4之溶解度是市售苯甲酸鈉產品溶解度的約1.3至1.5倍。

【0198】 實施例13：苯甲酸鈉同素異形體形式#4與市售苯甲酸鈉之安定性測試

【0199】 1. 在高濕度條件下的壓力測試

【0200】 各取500毫克的市售苯甲酸鈉(購自默克)及本發明之苯甲酸鈉同素異形體形式#4，分別與100毫克的氯氮平組合，並於室溫儲存於高濕度條件中(>90% RH) 8天，以進行另一項安定性測試。在第8天，市售苯甲酸鈉與氮氯平組合的XRPD圖譜在11度出現新的特徵峰(如第23及24圖所示)。然而，在本發明的苯甲酸鈉同素異形體形式#4與氯氮平組合的XRPD圖譜中，11度處沒有出現這

個新的特徵峰。在後續實驗中，在11度出現特徵峰被視為氯氮平與市售苯甲酸鈉之組合中有氯氮平同素異形體變質的情況。

【0201】 2. 本發明之苯甲酸鈉同素異形體形式#4與氯氮平、以及其他賦形劑之組合的安定性

【0202】 既然濕度會影響苯甲酸鈉化合物與氯氮平組合之安定性，發明人挑選幾種賦形劑以測試其在高濕度條件(>90% RH，室溫)下對前述組合安定性的影響。表1及表2列出相關結果。

【0203】 與硼酸相比，藻酸鈉對於苯甲酸鈉(購自默克)及氯氮平組合的安定效果更好(請參閱表1)。此外，將高劑量的殼聚糖(60毫克)或檸檬酸鈉(60毫克)進一步加至該組合物時，11度的特徵峰(其表示市售苯甲酸鈉(購自默克)及氯氮平組合的變質)直到第30天都並未出現(請參閱表2)。

表1：在高濕度條件(>90% RH，室溫)下，苯甲酸鈉與氯氮平混合不同賦形劑的安定性測試

樣品	1	2	3	4
苯甲酸鈉(默克)(毫克)	500	500	500	500
氯氮平(毫克)	300	300	300	300
硼酸(毫克)	20	40	-	-
藻酸鈉(毫克)	-	-	20	40
總重(毫克)	820	840	820	840
11 度特徵峰出現時間	第 5 天	第 5 天	第 11 天	第 11 天

表2：在高濕度條件(>90% RH，室溫)下，苯甲酸鈉與氯氮平混合不同賦形劑的安定性測試

樣品	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
苯甲酸鈉(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
藻酸鈉(毫克)	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40

殼聚糖(毫克)	30	60	-	-	-	-	-	-	-	-
透明質酸鈉(毫克)	-	-	7.5	15	-	-	-	-	-	-
硬脂反丁烯二酸鈉(毫克)	-	-	-	-	7.5	15	-	-	-	-
檸檬酸鈉(毫克)	-	-	-	-	-	-	30	60	-	-
澱粉羥乙酸鈉(毫克)	-	-	-	-	-	-	-	-	30	60
總重(毫克)	870	900	847.5	855	847.5	855	870	900	870	900
11度特徵峰出現時間	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

【0204】 實施例14：製備包含苯甲酸鈉化合物及氯氮平之錠劑

【0205】 1. 濕式造粒法

【0206】 將有效成分(例如：任一苯甲酸鈉化合物與氯氮平)與賦形劑分別研磨並用40目篩網篩分。將研磨及篩分的粉末在研缽中混合。在該研缽中緩慢地加入作為黏合劑的75%乙醇，以執行濕式造粒。獲得的濕質量以以20目篩網進行粗篩。於50℃乾燥濕顆粒3小時。乾燥顆粒再次過篩兩次：(1)以一40目篩網篩選，保留大於40目的顆粒；以及(2)以一20目篩網篩選，而保留通過該篩網的顆粒。以40目及20目的篩網過篩之後，可獲得具有介於20目及40目之間之粒徑的顆粒。接著以硬脂酸鎂作為潤滑劑摻合(blend)前述得到的顆粒約3分鐘，且藉由壓錠機(型號：ZP01 Single punch tablet press，供應商：Taizhou Liming Pharmaceutical Machinery Co., Ltd.)將摻合物壓製成錠劑。秤量前述獲得的錠劑之重量、並測試其硬度、脆度、崩散時間以及溶離時間。

【0207】 2. 硬度測試

【0208】 前述獲得的錠劑接受一硬度測試，並記錄破壞該測試錠劑所需的力(公斤)。錠劑的硬度則控制在5至10公斤之間。

【0209】 3. 脆度測試

【0210】 將十個錠劑放置於錠劑脆度儀中，且以25±1 rpm之轉速旋轉100圈。若有任何的測試錠劑損壞則判定該測試失敗。當不再有錠劑損壞時，將對該些錠劑秤重以計算其重量損失(%)。重量損失(%)應少於1%。

【0211】 4. 崩散測試

【0212】 將六個錠劑放置於37±2℃的水中。若該些錠劑沒有在30分鐘之內崩散即判定該測試失敗。紀錄該些錠劑的崩散時間(分鐘)。

【0213】 5. 溶離測試

【0214】 基於美國藥典(USP)中用於氯氮平的溶離測試的方法執行本溶離測試。將六個錠劑加入溶離介質(醋酸鹽緩衝液，pH 4.0)中，並接受溶離測試。溶離介質的體積為500毫升，轉速為100 rpm。若該些錠劑沒有在30分鐘之內溶離即判定該測試失敗。紀錄該些錠劑的溶離時間(分鐘)。

【0215】 藻酸鈉及檸檬酸鈉可增進速釋效果，但錠劑的製劑1及製劑2(包含藻酸鈉及檸檬酸鈉)在溶離測試中有片狀剝離現象，而添加作為崩散劑的澱粉羥乙酸鈉(SSG)會改善這個缺點，如表3所示。

表3：錠劑製劑

製劑	1	2	3
苯甲酸鈉(默克)(毫克)	500	500	500
氯氮平(毫克)	300	200	300
藻酸鈉(毫克)	60	60	60
檸檬酸鈉(毫克)	60	60	60
硬脂酸鎂(毫克)	10	10	10
澱粉羥乙酸鈉(毫克)	-	-	90
總重(毫克)	930	830	1020
硬度測試(公斤)	7~8	13-14	10
脆度(%)	0.73	0.51	0.6
崩散時間(分鐘)	20	19	13
溶離時間(分鐘)	<30	<30	15

【0216】 如表4及表5所示，檢測含有氯氮平及市售苯甲酸鈉(購自默克)或從本發明實施例4獲得的苯甲酸鈉同素異形體形式#4之組合的錠劑製劑。結果顯

示含有本發明苯甲酸鈉同素異形體形式#4的錠劑具有較短的崩散時間及溶離時間，此特質則有益於製備藥物的速釋劑型。

表4：包含市售苯甲酸鈉及氯氮平的錠劑製劑

製劑	4	5	6	7	8	9	10	11
苯甲酸鈉(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
藻酸鈉(毫克)	50	70	50	70	50	70	50	70
檸檬酸鈉(毫克)	50	70	60	60	50	70	60	60
硬脂酸鎂(毫克)	5	15	10	10	5	15	10	10
澱粉羥乙酸鈉(毫克)	80	100	100	80	80	100	100	80
總重(毫克)	985	1055	1020	1020	885	955	920	920
硬度測試(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
崩散時間(分鐘)	16~17	16~18	13~14	15~16	11~12	11~12	11~12	13~14
溶離時間(分鐘)	14~15	15~16	13~14	15~16	11~12	12~13	11~12	13~14

表5：包含本發明苯甲酸鈉同素異形體形式#4及氯氮平的錠劑製劑

製劑	12	13	14	15	16	17	18	19
苯甲酸鈉同素異形體形式#4(毫克)	500	500	500	500	500	500	500	500
氯氮平(毫克)	300	300	300	300	200	200	200	200
藻酸鈉(毫克)	50	70	50	70	50	70	50	70
檸檬酸鈉(毫克)	50	70	60	60	50	70	60	60
硬脂酸鎂(毫克)	5	15	10	10	5	15	10	10
澱粉羥乙酸鈉(毫克)	80	100	100	80	80	100	100	80
總重(毫克)	985	1055	1020	1020	885	955	920	920
硬度測試(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
崩散時間(分鐘)	5~6	6~7	5~6	6~7	5~6	6~7	5~6	5~6
溶離時間(分鐘)	8~9	8~9	8~9	8~9	7~8	8~9	8~9	8~9

【0217】 均等範圍

【0218】 除非另有所指，否則在本文及申請專利範圍中，諸如「一」(a、an)及「該」(the)等詞彙所述及之單數型式詞均涵蓋其複數形式。除非另有所指，

否則當一個、一個以上或所有的群組元件皆包含於、使用於一特定產物或方法或與該特定產物或方法相關時，可於本文及申請範圍所述之群組的一或多個元件間使用「或」(or)一詞。本發明包含確實只有一個群組元件包含於、使用於一特定產物或方法、或與該特定產物或方法相關的實施方式。本發明包含一個以上或所有的群組元件皆包含於、使用於一特定產物或方法、或與該特定產物或方法相關的實施方式。

【0219】 此外，本發明包含所有變異、組合及排列，其中一或多個請求項所述之限制、元件、字詞及敍述性詞彙皆可引用至另一請求項中。舉例來說，可將任何依附於另一請求項的請求項修飾為包含依附於相同請求基礎之任何其他請求項所述的一或多個限制條件。當以馬庫西群組形式(Markush group format)等方式條列元件時，亦包含這些元件的各個次群組，且可將任何元件由該群組中移除。當可想見，一般來說，當發明或發明態樣是指包含特定元件及/或特徵時，發明或發明態樣的某些實施方式是由該些元件及/或特徵所組成，或是主要是由該些元件及/或特徵所組成。為求簡潔，本揭示內容不再具體闡述該些實施例。「包含」(comprising、containing)應當被理解為開放式的詞彙，且允許包含額外的元件或步驟。當給予一數值範圍時，該數值範圍應包含其端點值。此外，除非另有所指、且為本發明所屬技術領域具有通常知識者可以理解，否則以範圍表示之數值可以是本發明不同實施方式中所稱範圍內的任何特定數值或次範圍，至該範圍下限單位的十分之一。

【0220】 本申請案包含不同的核准專利、公開專利申請案、期刊文獻及其他公開文件，該些文件在此一併納入全文以供參照。若參照文獻及本案說明書有任何衝突矛盾之處，應以本案說明書揭示內容為準。此外，若本發明之特定實施方式落入前案的揭示範圍，可由一或多項請求項中明確排除。基於該些實施方式被視為本發明所屬技術領域具有通常知識者所熟知的內容，即使本文未

明確闡述，亦可排除該些內容。無論是否與前案的揭示內容相關，本案請求項可基於任何理由排除本發明的特定實施方式。

【0221】 本發明所屬技術領域中具有通常知識者僅使用常規的實驗，即可理解或者能夠確定本揭示內容描述的具體實施例的許多同等方案。本揭示內容的實施例範圍不受前述說明書內容限制，而是由後附的申請專利範圍所闡述的範疇來界定。本發明所屬技術領域中具有通常知識者應當理解到，在不悖離本發明之原理與精神的情形下，當可對其進行各種更動與修飾，因此本發明之保護範圍當以附隨申請專利範圍所界定者為準。

【符號說明】

【0222】 無

公告本　　111年8月19日修正本

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種苯甲酸鈉的同素異形體形式，其X射線粉末繞射圖譜如第4圖所示，於反射角2θ包含複數個特徵峰，其分別位於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。

【請求項2】 一種組合物，包含(i)一有效量之如請求項1所述之苯甲酸鈉的同素異形體形式，以及(ii)一藥學上可接受的載體、賦形劑、稀釋劑、黏合劑、添加劑、填充劑以及潤滑劑或其混合物。

【請求項3】 如請求項2所述之組合物，更包含一神經藥物。

【請求項4】 如請求項3所述之組合物，其中該神經藥物係選自由卡利拉嗪、依匹哌唑、伊潘立酮、匹莫范色林、魯拉希酮、丁醯苯、吩噻嗪、氟奮乃靜、奮乃靜、普氯拉嗪、硫利達嗪、三氟拉嗪、美索達嗪、普馬嗪、三氟丙嗪、左美丙嗪、異丙嗪、硫雜蒽、氯丙硫蒽、氟哌噻噸、替沃噻噸、珠氯噻噸、氯氮平、奧氮平、利培酮、喹硫平、齊拉西酮、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、達哌啶醇、呱咪清、布他哌嗪、卡奮乃靜、瑞莫必利、哌西他嗪、舒必利、阿坎酸鹽、丁苯那嗪、維拉佐酮、左米那普侖、沃替西汀、氟西汀、帕羅西汀、艾司西酞普蘭、西酞普蘭、舍曲林、氟伏沙明、萬拉法辛、米那普侖、度洛西汀、米達紗賓、米塞林、瑞波西汀、安非他酮、阿米替林、去甲替林、普羅替林、地昔帕明、曲米帕明、安莫散平、可洛米普明、地昔帕明、多慮平、異卡波肼、反苯環丙胺、希利治林、曲唑酮、萘法唑酮、苯乙肼、拉莫三嗪、鋰、托比拉邁、加巴噴丁、卡巴馬平、奧卡西平、丙戊酸鹽、馬普替林、米達紗賓、溴法羅明、吉哌隆、

嗎氯苯甲醯胺、異菸肼、異丙菸肼、司他汀、安非他命、莫達非尼、右旋甲基苯丙胺、甲基安非他命、古柯鹼、檳榔鹼、右哌甲酯、右旋安非他命、甲基芬尼特、二甲磺酸賴右苯丙胺、安非他命混合鹽、阿托西汀、鹽酸克氯尼定、鹽酸胍法辛、檳榔鹼、匹莫林、多奈哌齊、他克林、卡巴拉汀、美金胺、毒扁豆鹼、鋰鹽、菸鹼、檳榔鹼、石杉鹼甲、希利治林、利魯唑、肌胺酸、維生素C、維生素E、類胡蘿蔔素、鞣酸以及銀杏萃取物所組成之群組。

【請求項5】 如請求項3所述之組合物，其中該組合物中該苯甲酸鈉的同素異形體形式與該神經藥物的重量比係介於1：1至100：1之間。

【請求項6】 如請求項5所述之組合物，其中該神經藥物為氯氮平、多奈哌齊、肌胺酸或鞣酸。

【請求項7】 如請求項2至6所述之任一種組合物，其中該組合物是一藥學組合物、一營養組合物、一保健食品或一醫療食品。

【請求項8】 一種如請求項1所述之苯甲酸鈉的同素異形體形式用於製備藥物的用途，其中該藥物可用於治療一個體之神經精神疾病或降低其罹患該神經精神疾病之風險。

【請求項9】 如請求項8所述之用途，其中該神經精神疾病係選自由精神分裂症、精神疾病(psychotic disorders)、阿茲海默症、失智症、額顳葉失智症、輕度知能障礙、良性健忘症、顱內受傷、自閉譜系疾患(包含亞斯伯格症)、注意力缺失過動疾患、強迫症、抽搐症、兒童期學習障礙、經前症候群、憂鬱症、自殺意念、自殺行為、躁鬱症、焦慮症、創傷後精神壓力障礙、慢性疼痛、飲食障礙、成癮症、人格障礙、帕金森氏症、亨丁頓氏症、多發性硬化症以及肌肉萎縮性脊髓側索硬化症所組成之群組。

【請求項10】 一種用以製備如請求項1所述之苯甲酸鈉的同素異形體形式的方法，包含：

(i) 在單一極性非質子性溶劑中，製備一苯甲酸鈉溶液；

(ii) 攪拌該溶液6小時至10日，藉以於該攪拌期間形成一苯甲酸鈉的同素異形體形式；以及

(iii) 收集步驟(ii)所形成的該苯甲酸鈉的同素異形體形式，即得該請求項1所述之苯甲酸鈉的同素異形體形式，

其中，該極性非質子性溶劑係選自由乙腈、乙酸乙酯、二噁烷、丙酮、甲乙酮、甲基三級丁基醚、甲苯及四氫呋喃所組成之群組。

【請求項11】 一種藥學組合物，包含50至1000毫克的一如請求項1所述之苯甲酸鈉的同素異形體形式、25至300毫克的氯氮平、以及一藥學上可接受的賦形劑，其中該藥學組合物是一固體劑型。

【請求項12】 如請求項11所述之藥學組合物，其中該賦形劑係選自由硼酸、藻酸鈉、檸檬酸鈉、透明質酸鈉、殼聚糖、硬脂酸鎂、硬脂反丁烯二酸鈉、膠體二氧化矽、滑石、澱粉羥乙酸鈉、交聯羧甲基纖維素、交聯聚乙烯吡咯烷酮以及鞣酸所組成之群組。

【請求項13】 如請求項12所述之藥學組合物，其包含50至1000毫克的苯甲酸鈉、25至300毫克的氯氮平、50至500毫克的藻酸鈉、50至400毫克的檸檬酸鈉、5至100毫克的硬脂酸鎂以及80至200毫克的澱粉羥乙酸鈉。

【請求項14】 如請求項11所述之藥學組合物，其中該固體劑型係選自由錠劑、糖衣錠、膠囊、丸劑、粉劑以及顆粒劑所組成之群組。

【請求項15】 如請求項14所述之藥學組合物，其中該固體劑型更包含一膜衣。

【請求項16】 一種如請求項11至15任一項所述之藥學組合物用於製備藥物的用途，其中該藥物可用以治療一個體之一神經精神疾病及/或降低該個體罹患該神經精神疾病風險。

【請求項17】 如請求項16所述之用途，其中該神經精神疾病係選自精神分裂症、精神疾病(psychotic disorders)、阿茲海默症、失智症、額顳葉失智症、輕度知能障礙、良性健忘症、顱內受傷、自閉譜系疾患、亞斯伯格症、注意力缺失過動疾患、強迫症、抽搐症、兒童期學習障礙、經前症候群、憂鬱症、自殺意念及/或自殺行為、躁鬱症、焦慮症、創傷後精神壓力障礙、慢性疼痛、飲食障礙、成癮症、人格障礙、帕金森氏症、亨丁頓氏症、多發性硬化症或肌肉萎縮性脊髓側索硬化症。

【請求項18】 如請求項16所述之用途，其中該個體為罹患該神經精神疾病、疑似罹患該神經精神疾病、或有罹患該神經精神疾病之風險的一人類病患。

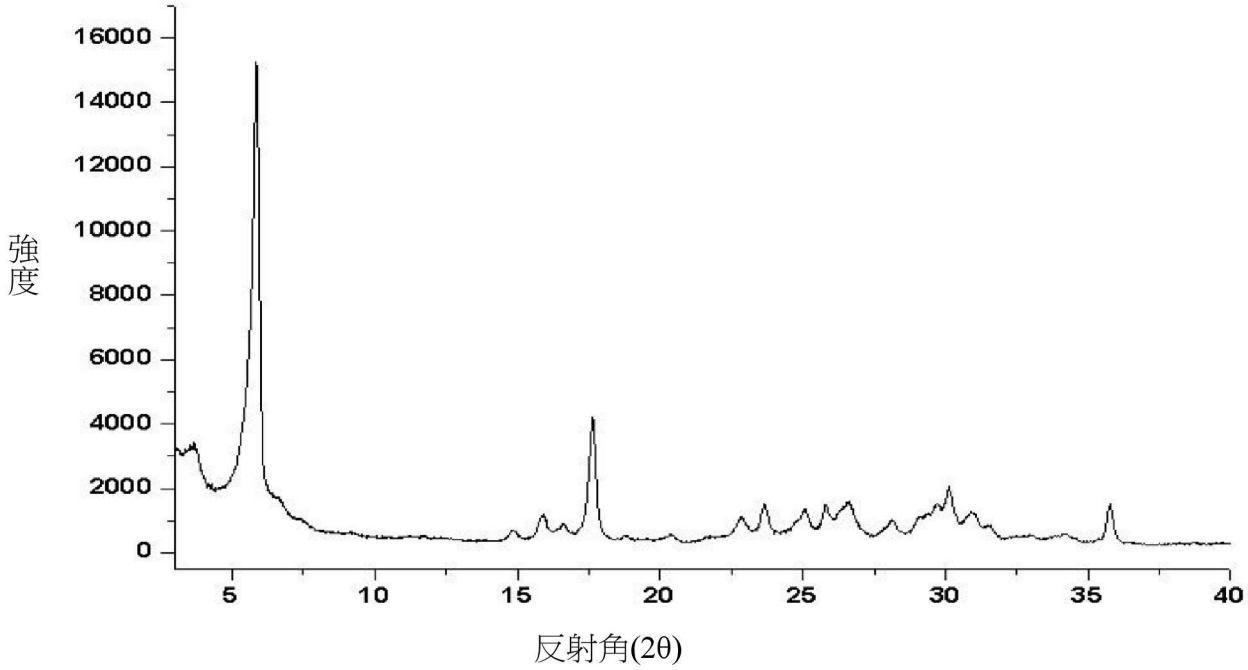
【請求項19】 如請求項16至18任一項所述之用途，其中該藥物係透過一全身性途徑投予至該個體。

【請求項20】 如請求項19所述之用途，其中該全身性途徑是口服給藥或不經腸胃道的給藥。

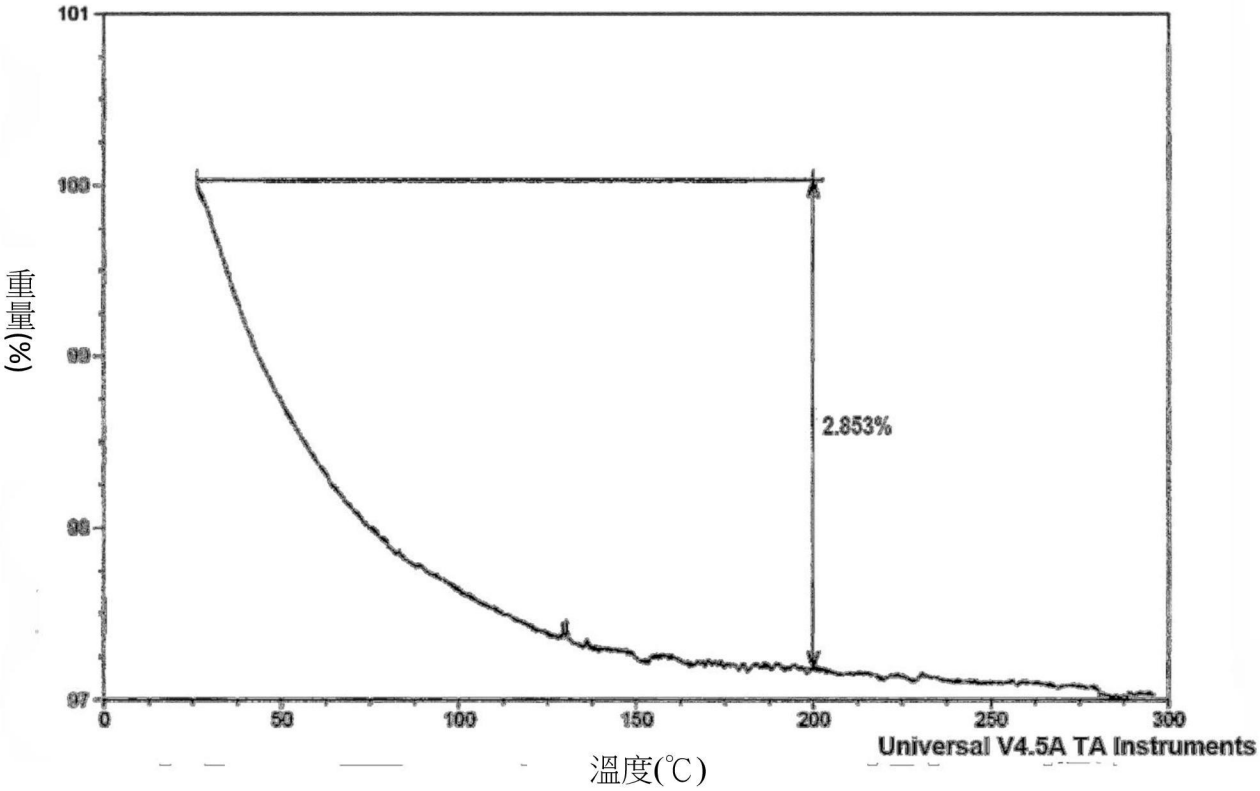
【請求項21】 如請求項16所述之用途，其中係以一日四次至兩月一次的頻率對該個體投予該藥學組合物。

【請求項22】 如請求項16所述之用途，其中於該治療之前、同時或之後，以一或多種額外治療劑投予該個體，該額外治療劑係用以治療該神經精神疾病及/或降低罹患該神經精神疾病之風險。

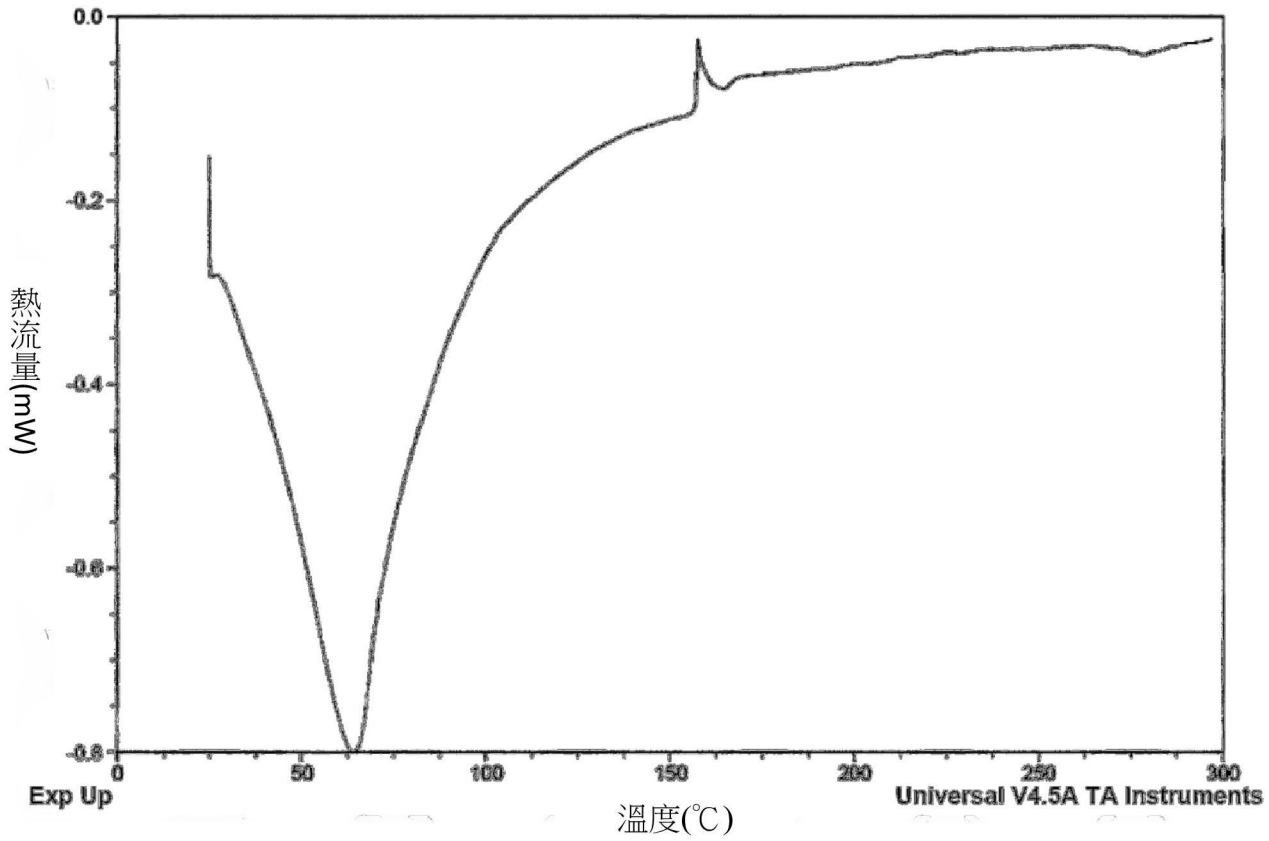
【發明圖式】


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

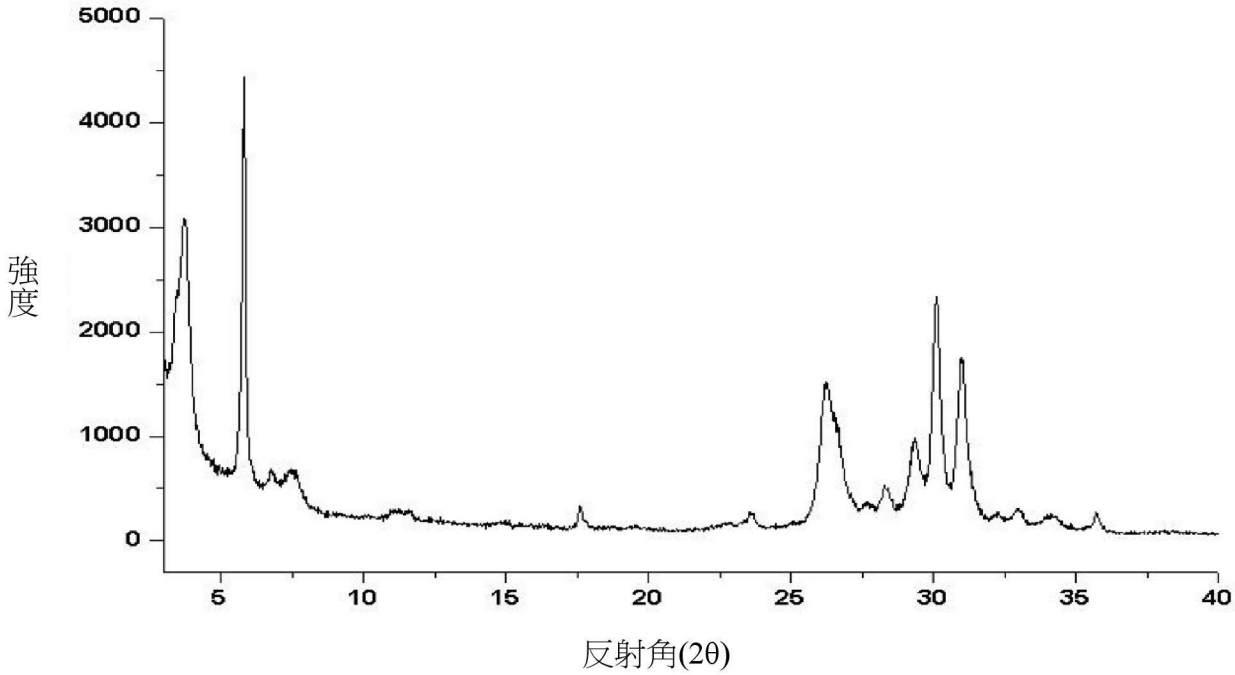
第 1 圖


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

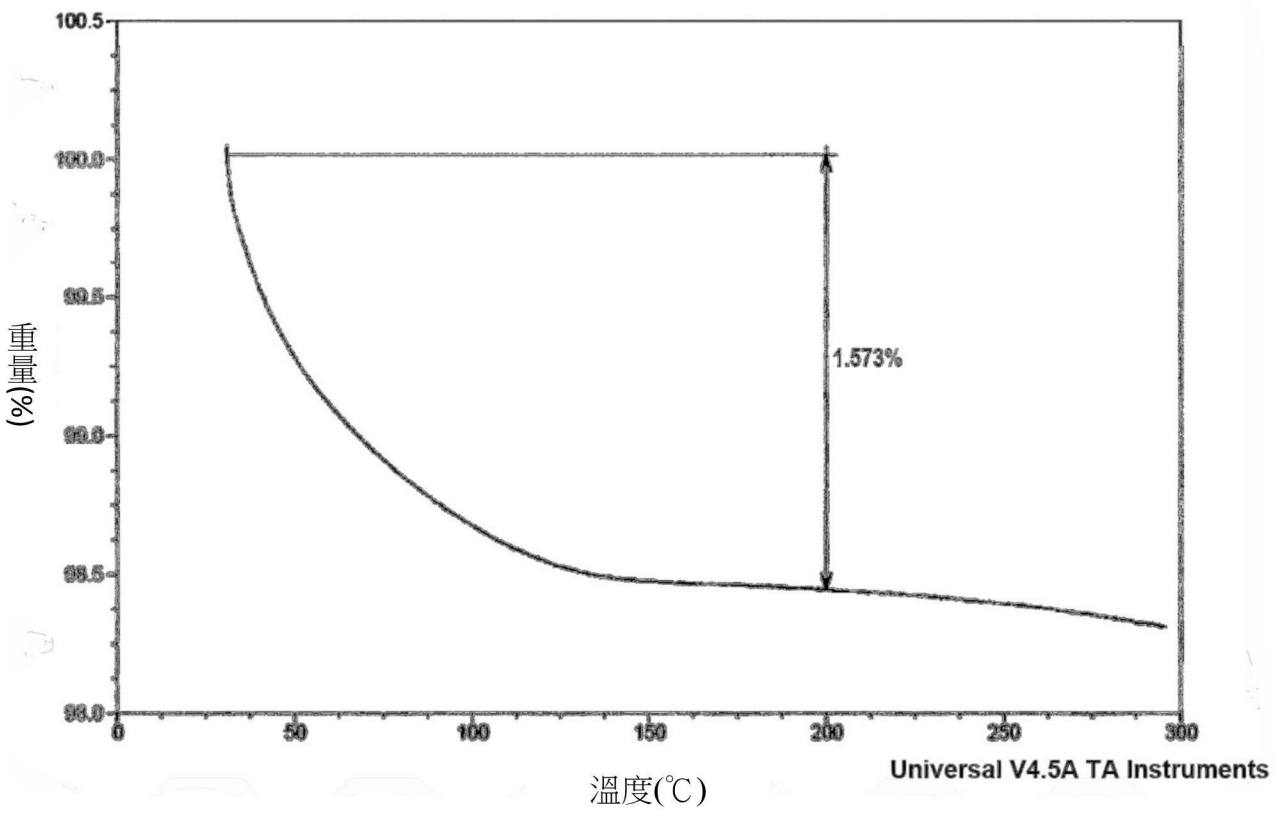
第 2 圖


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

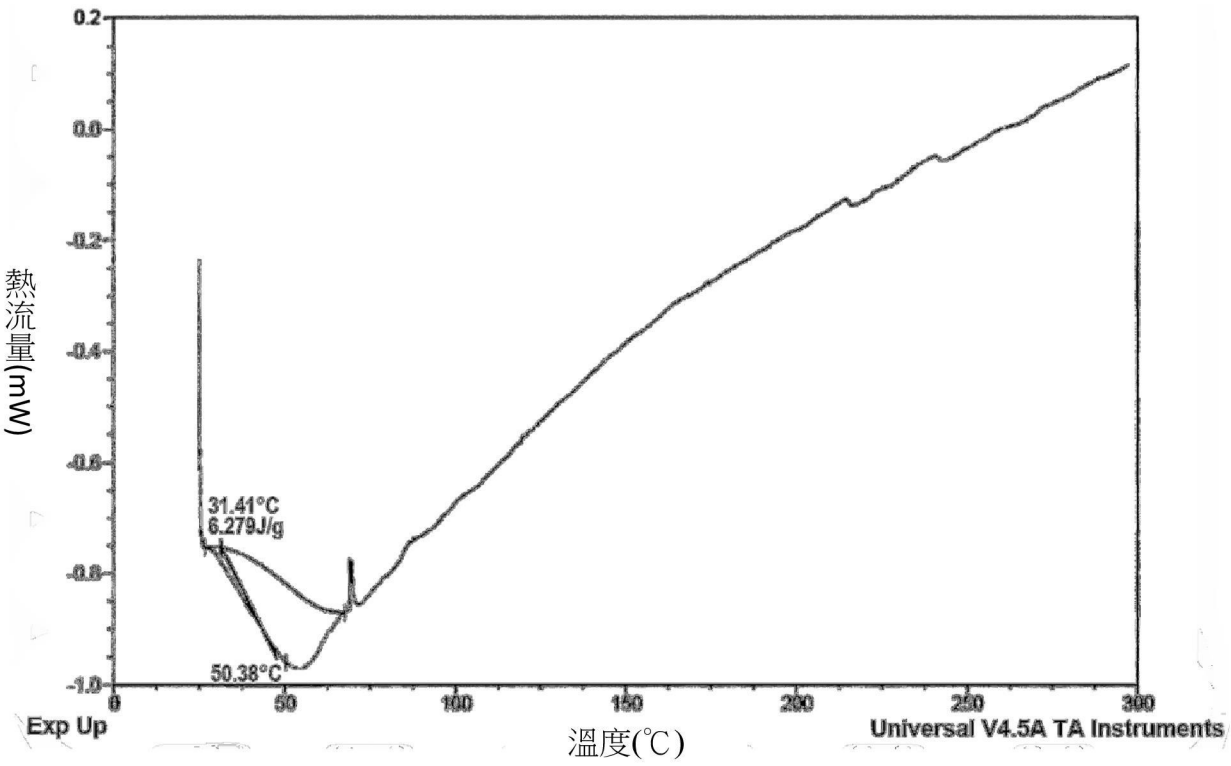
第 3 圖



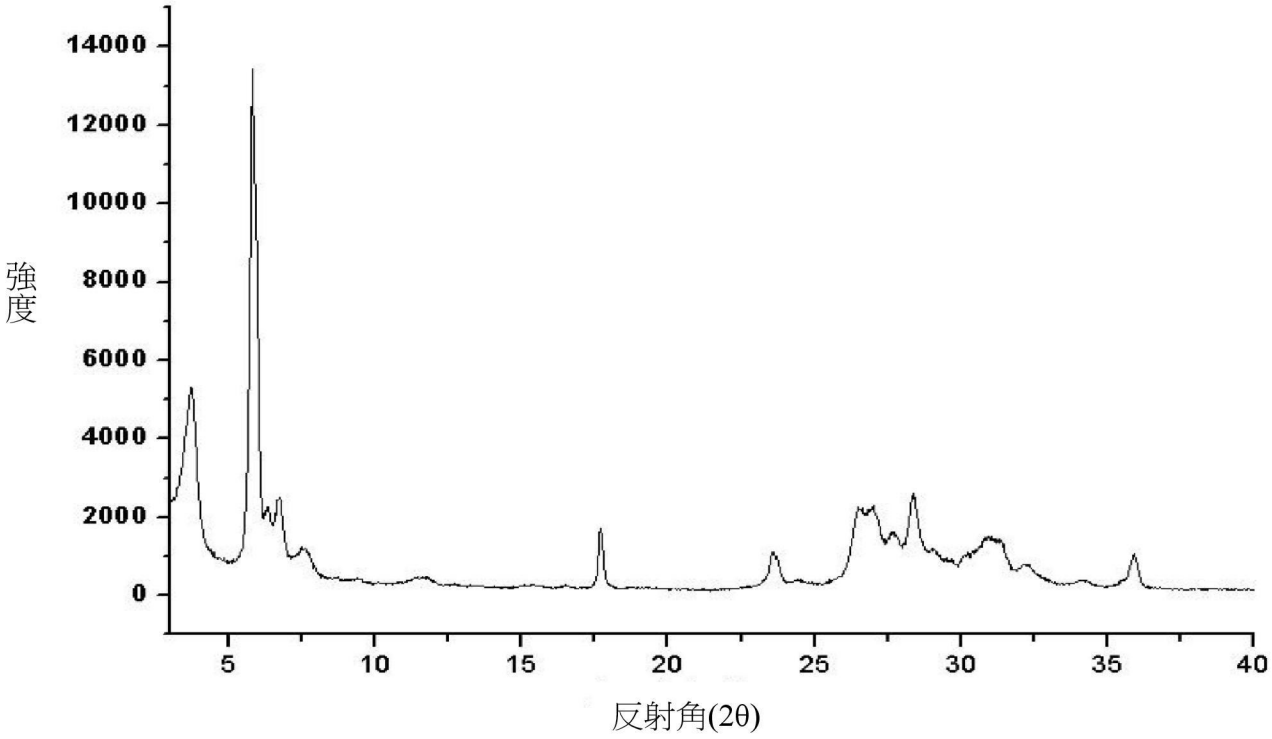
第 4 圖


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

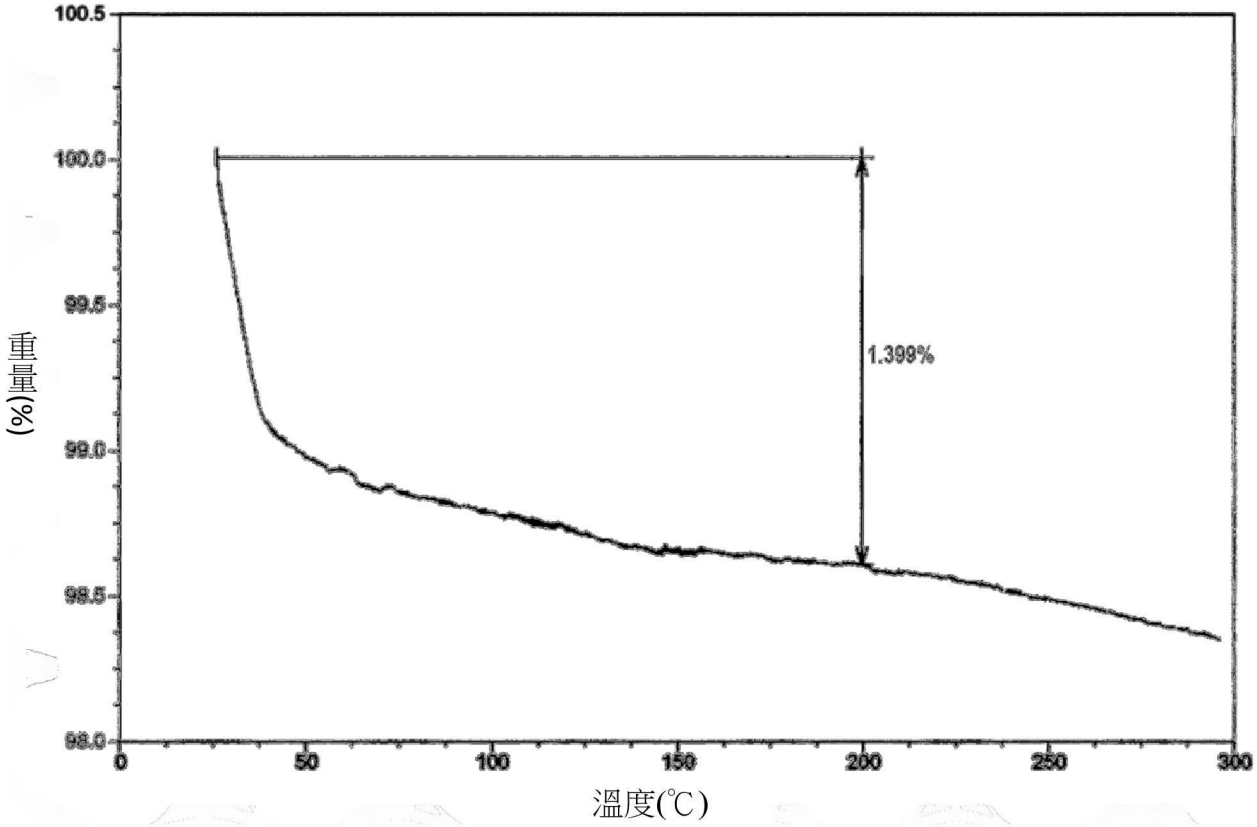
第 5 圖


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

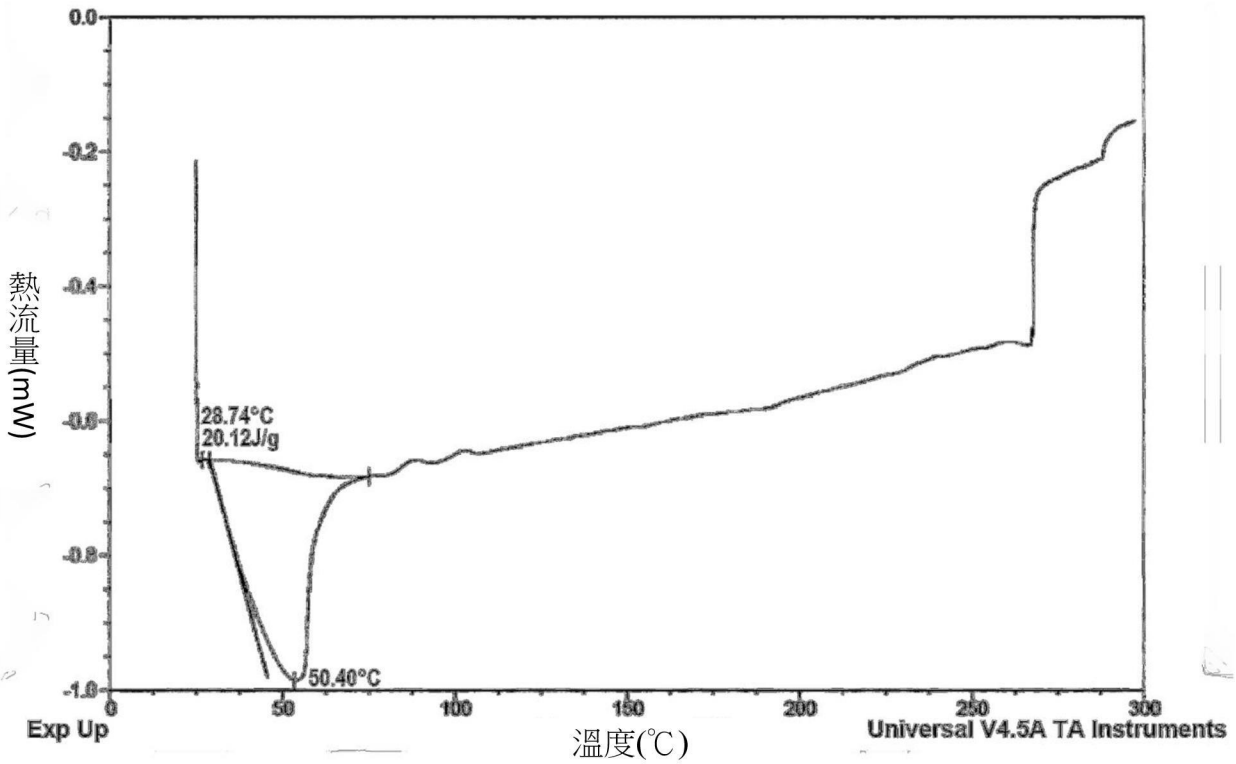
第 6 圖


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

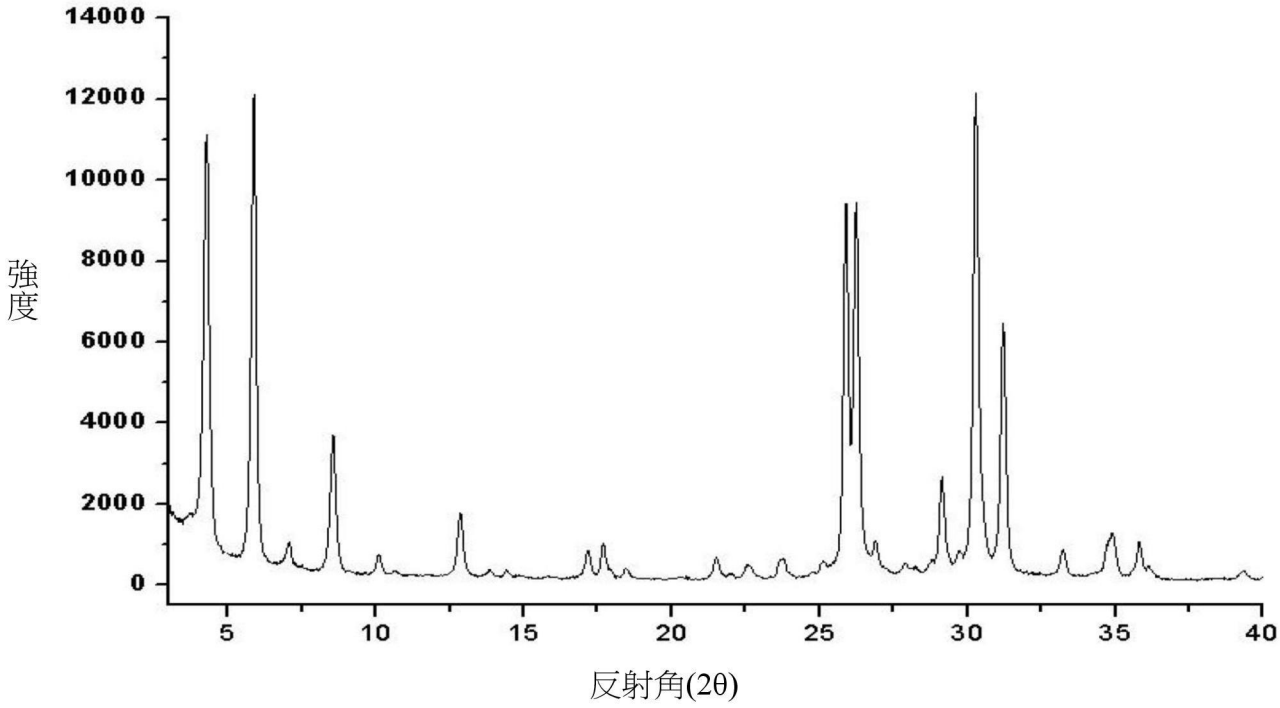
第 7 圖



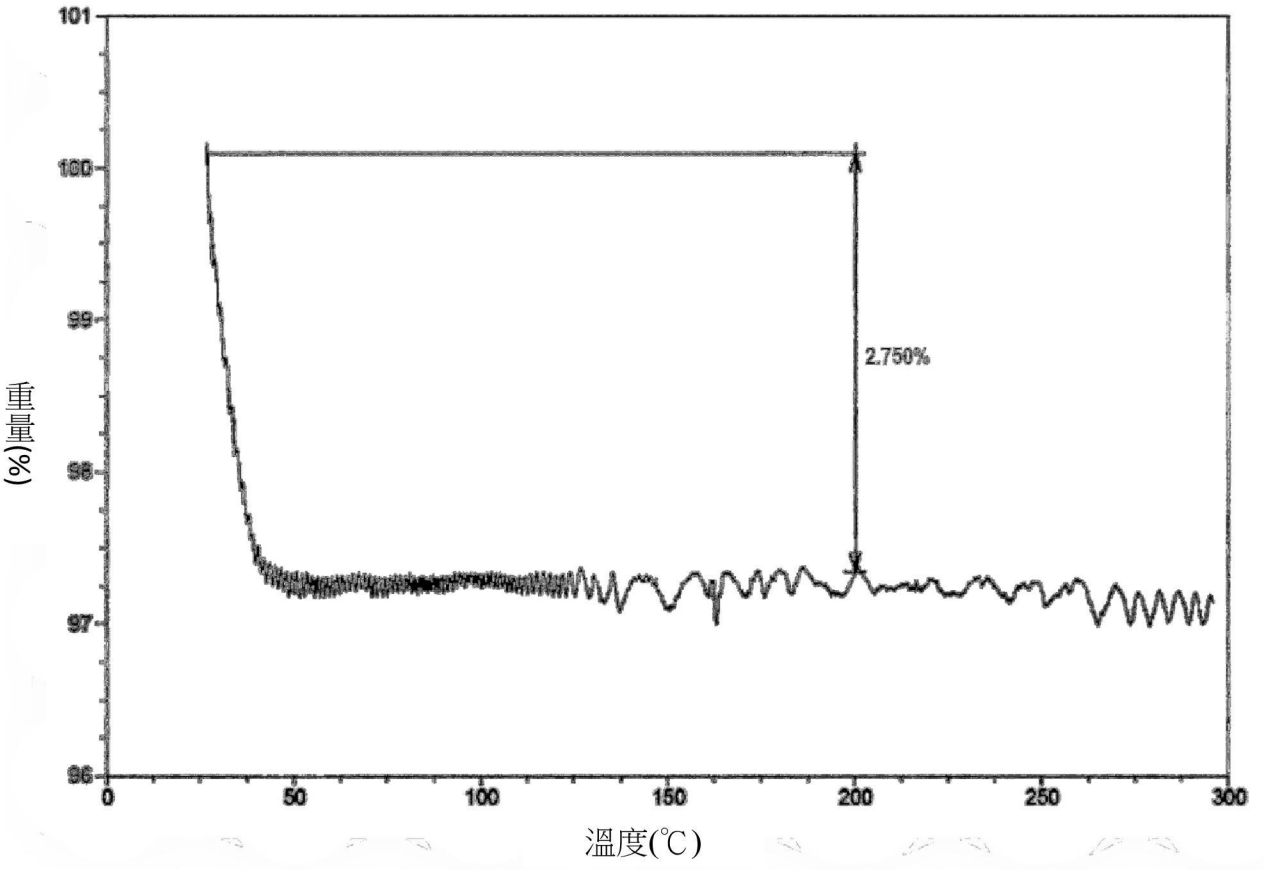
第 8 圖


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

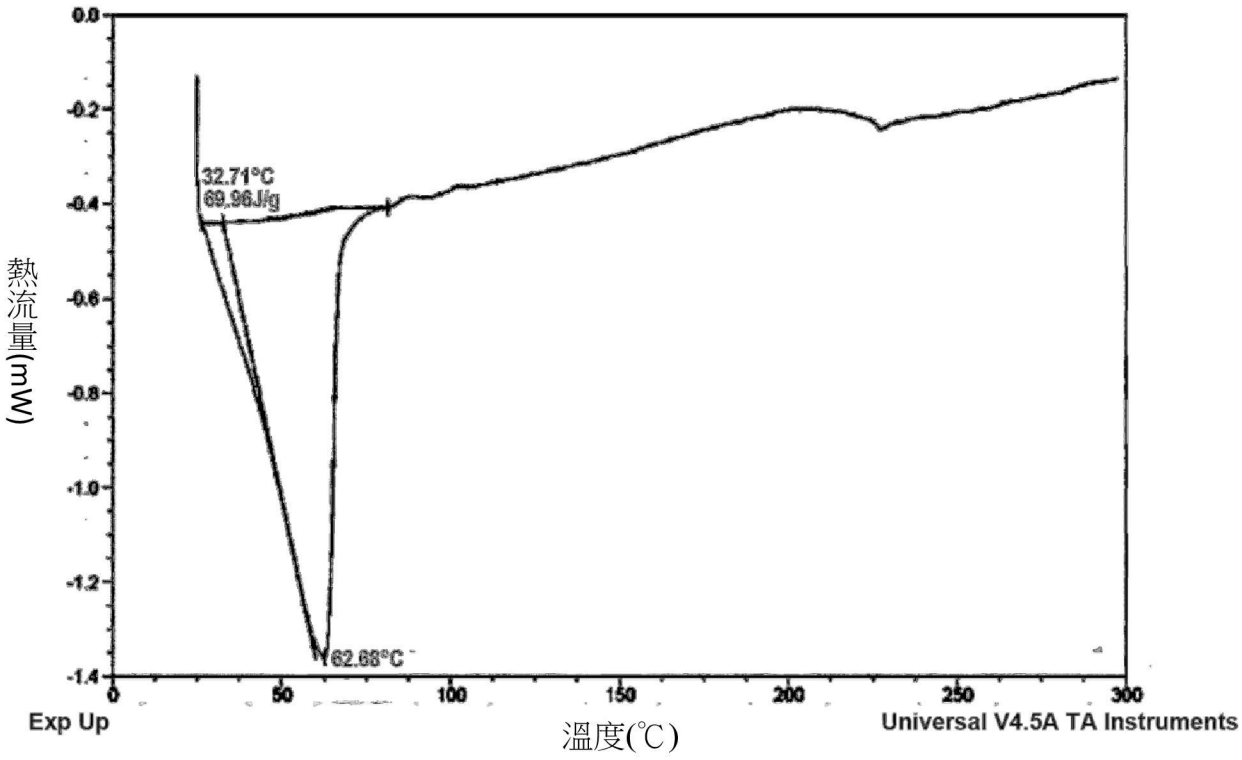
第 9 圖


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

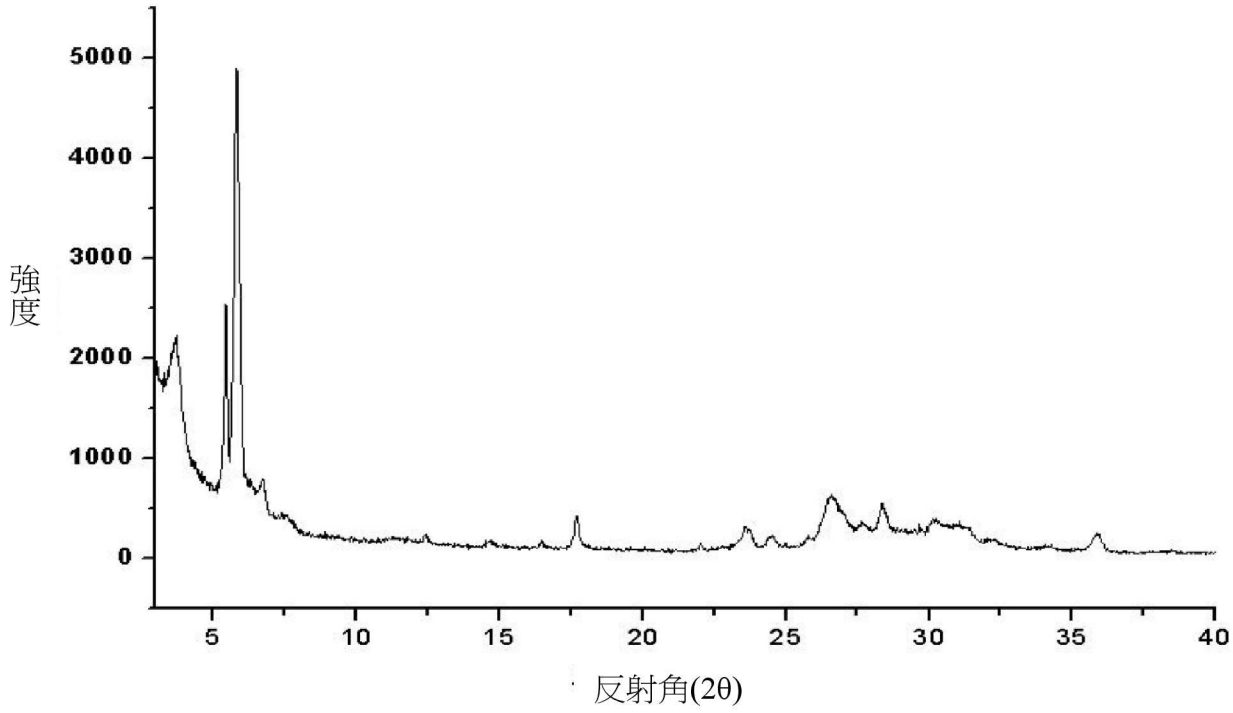
第 10 圖



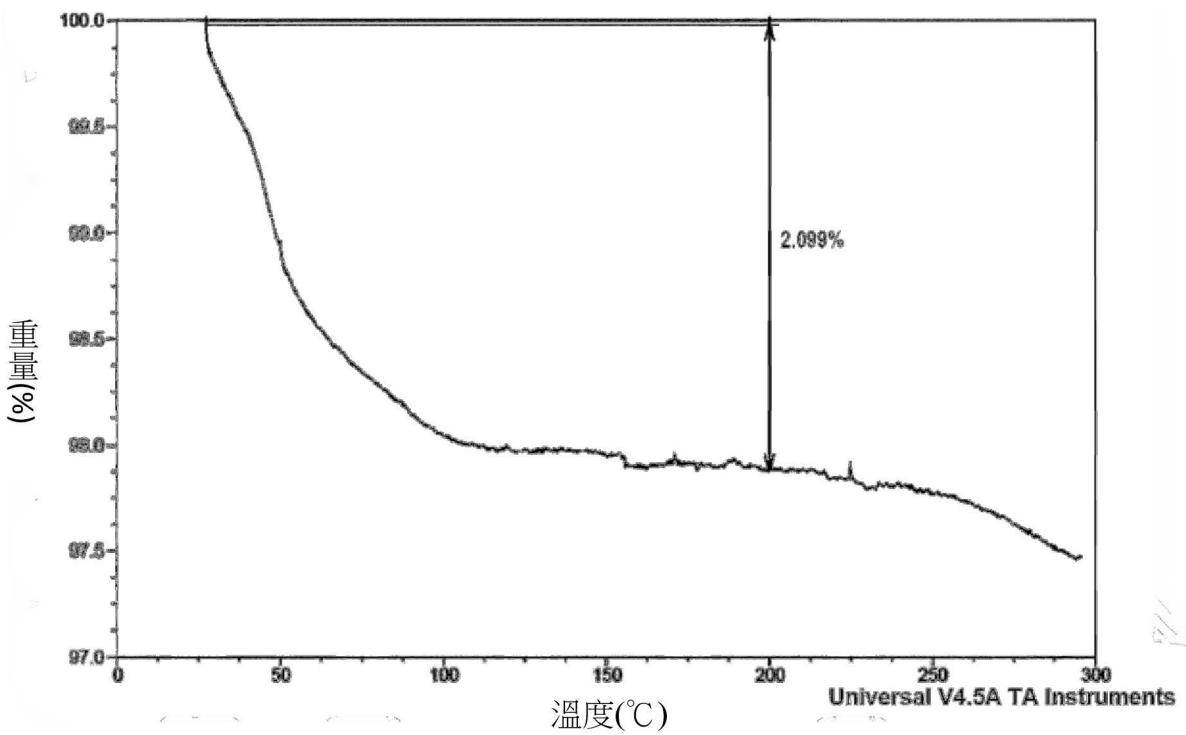
第 11 圖


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
0
50
100
150
200
250
300
熱流量(mW)
溫度(℃)
Exp Up
Universal V4.5A TA Instruments

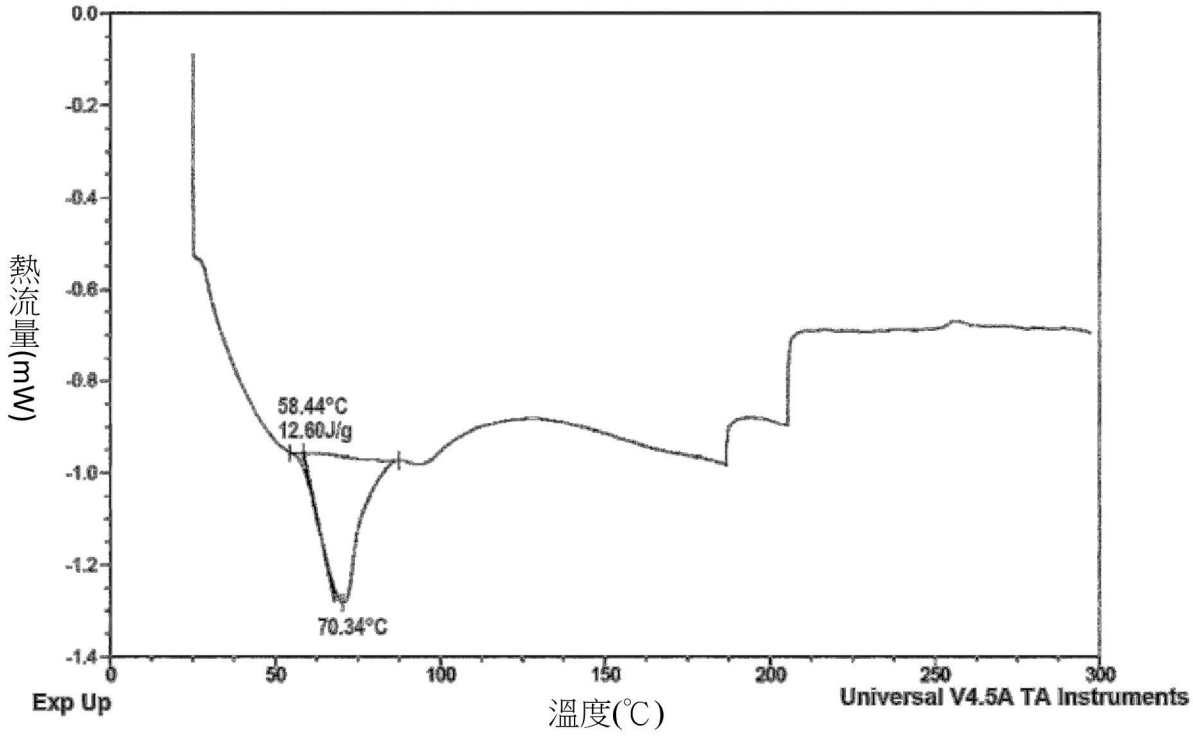
第 12 圖



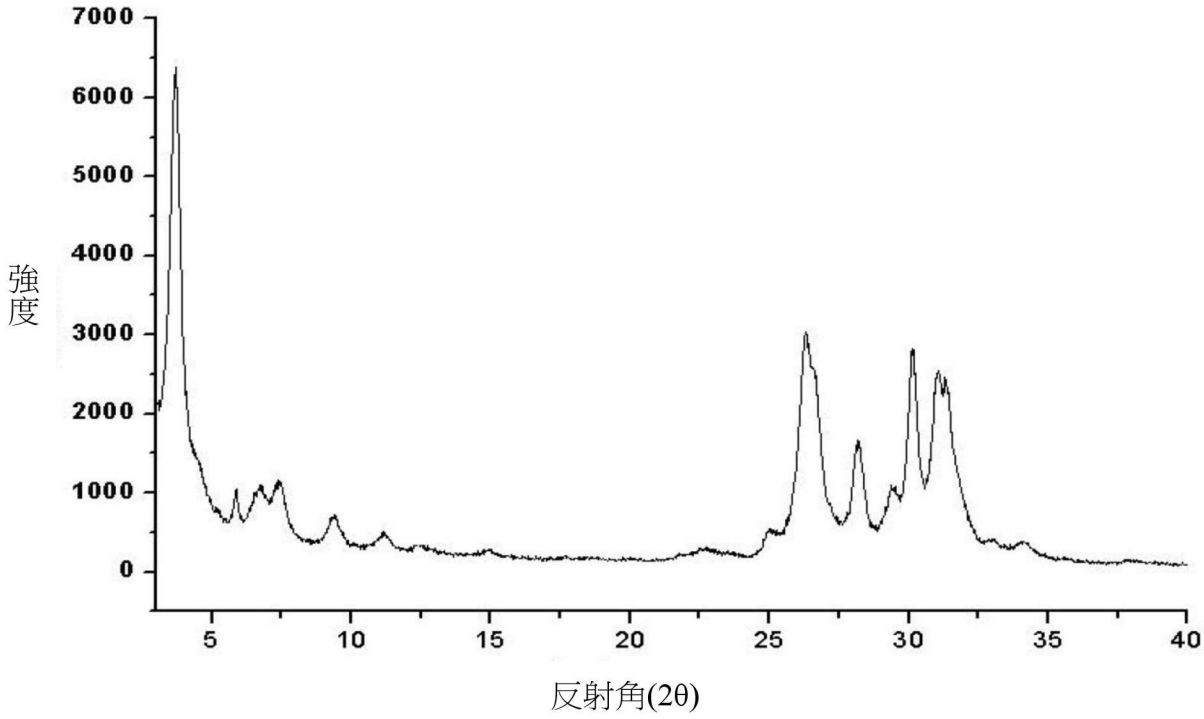
第 13 圖


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
溫度(℃)
Universal V4.5A TA Instruments

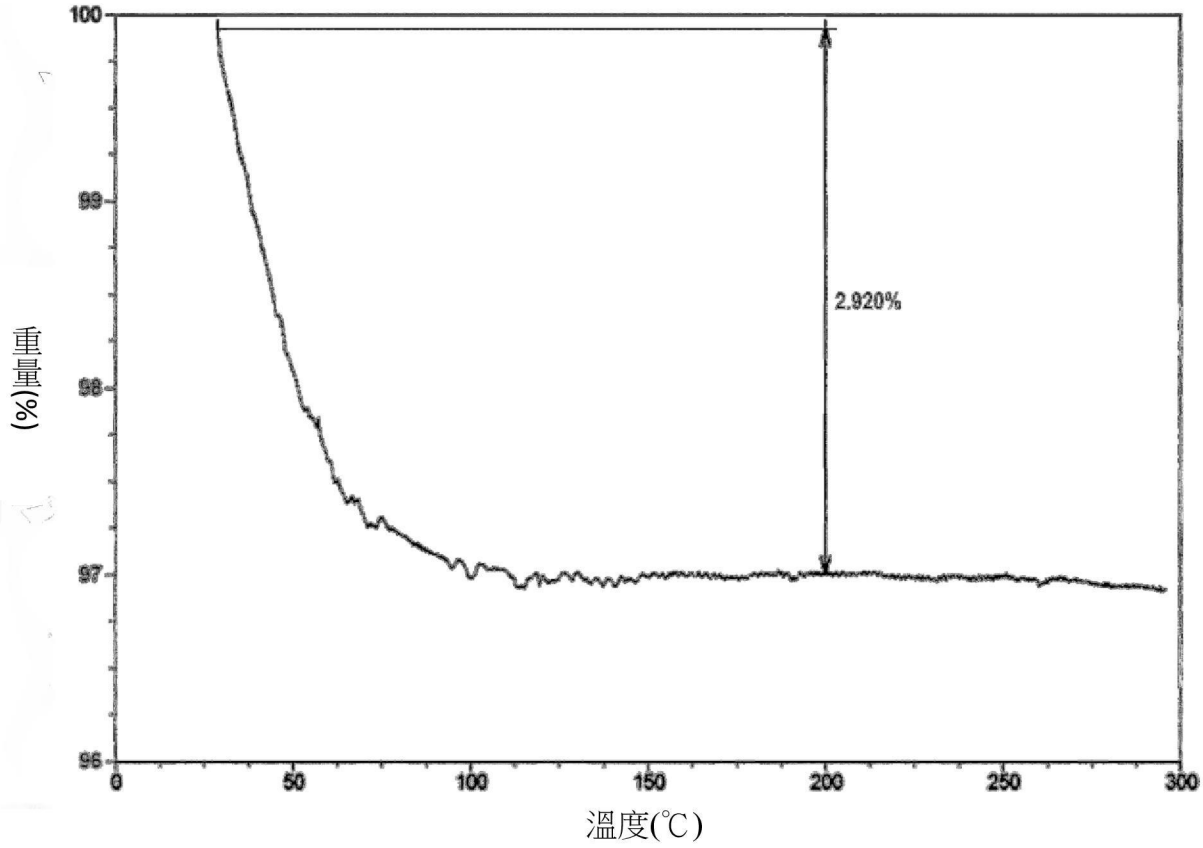
第 14 圖


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

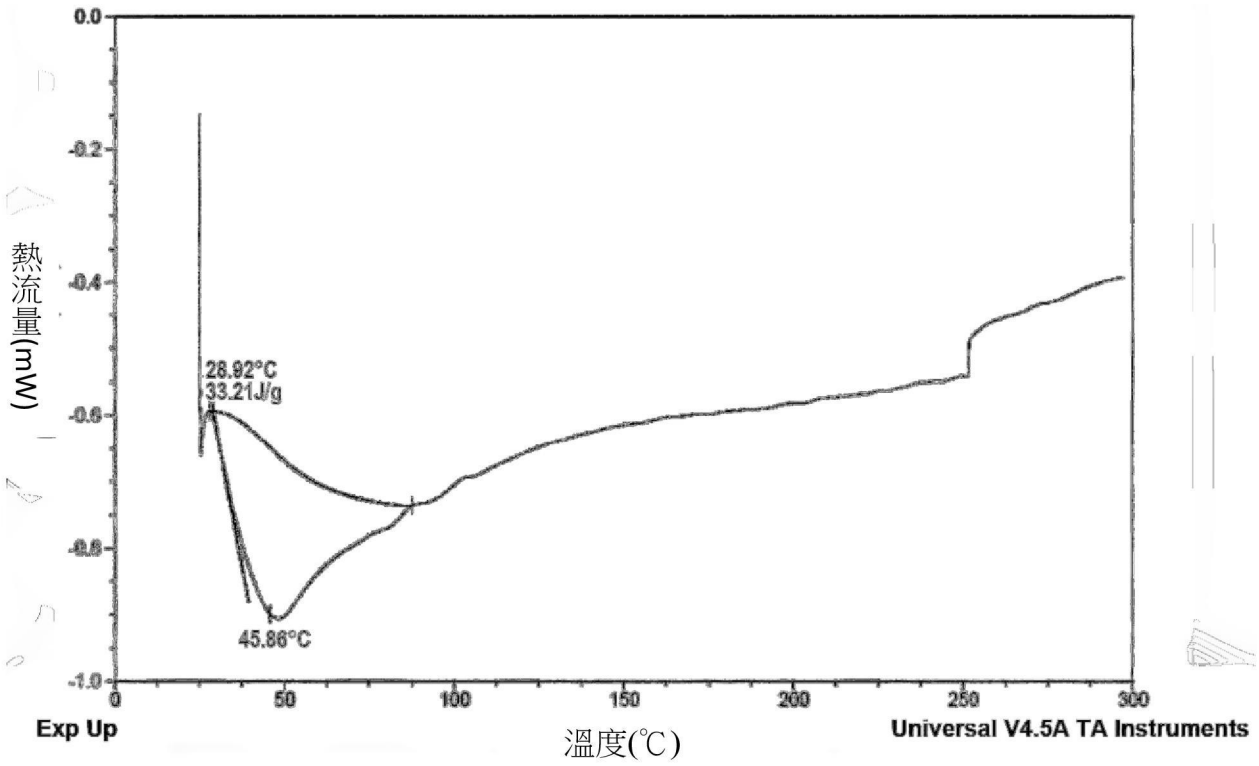
第 15 圖


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

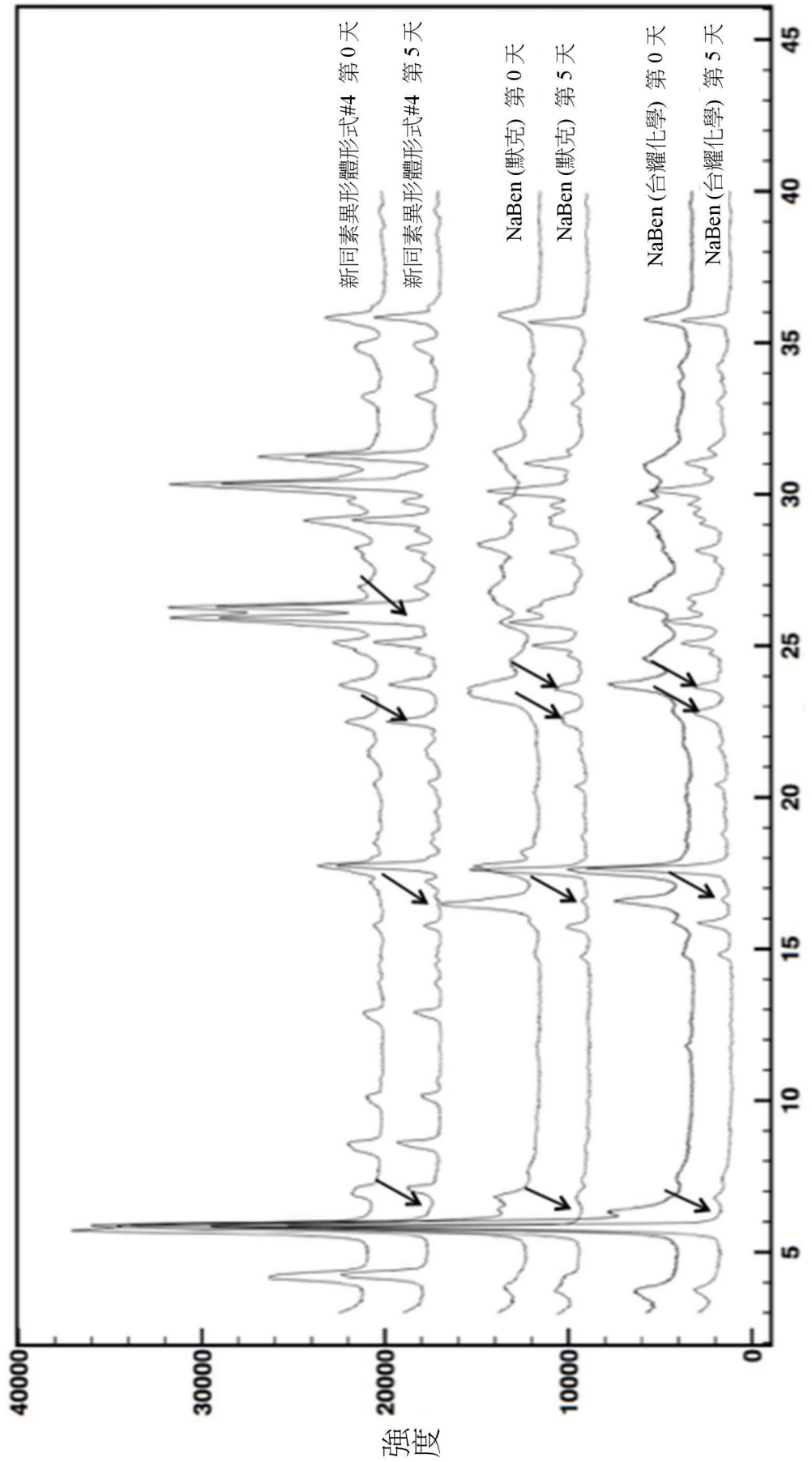
第 16 圖



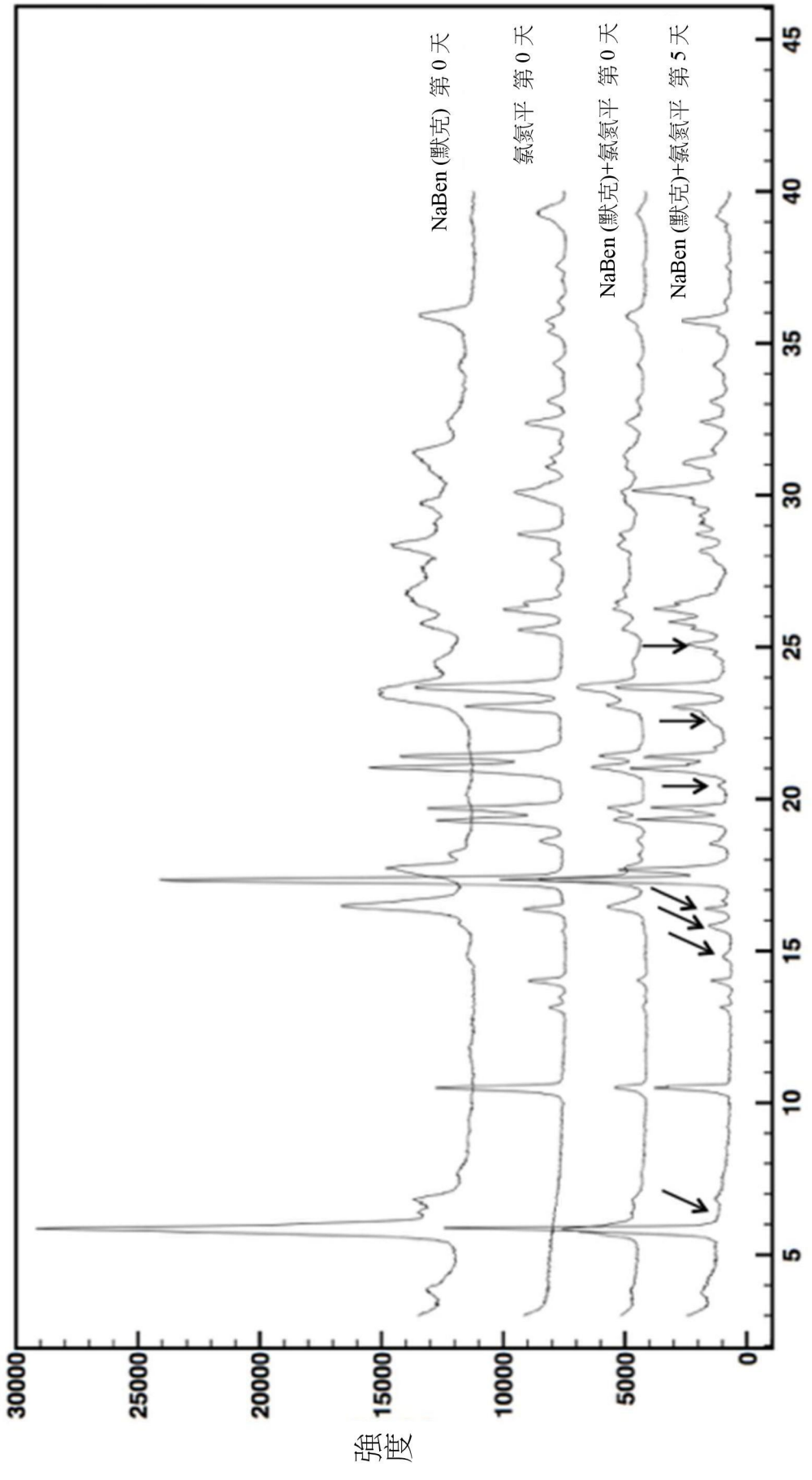
第 17 圖


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

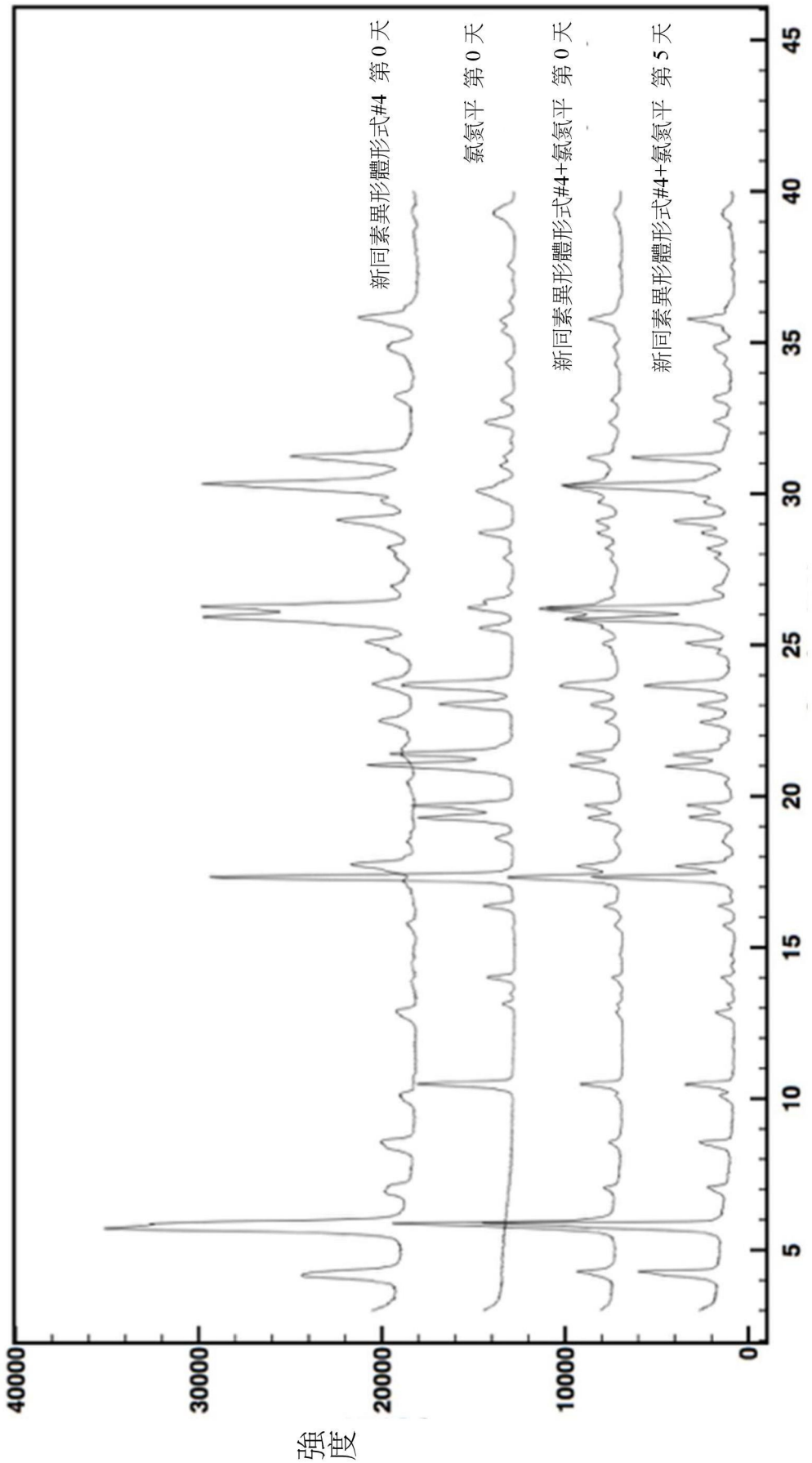
第 18 圖


新同素異形體形式#4 第 0 天
新同素異形體形式#4 第 5 天
NaBen (默克) 第 0 天
NaBen (默克) 第 5 天
NaBen (台耀化學) 第 0 天
NaBen (台耀化學) 第 5 天
強度
反射角(2θ)
40000
30000
20000
10000
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45

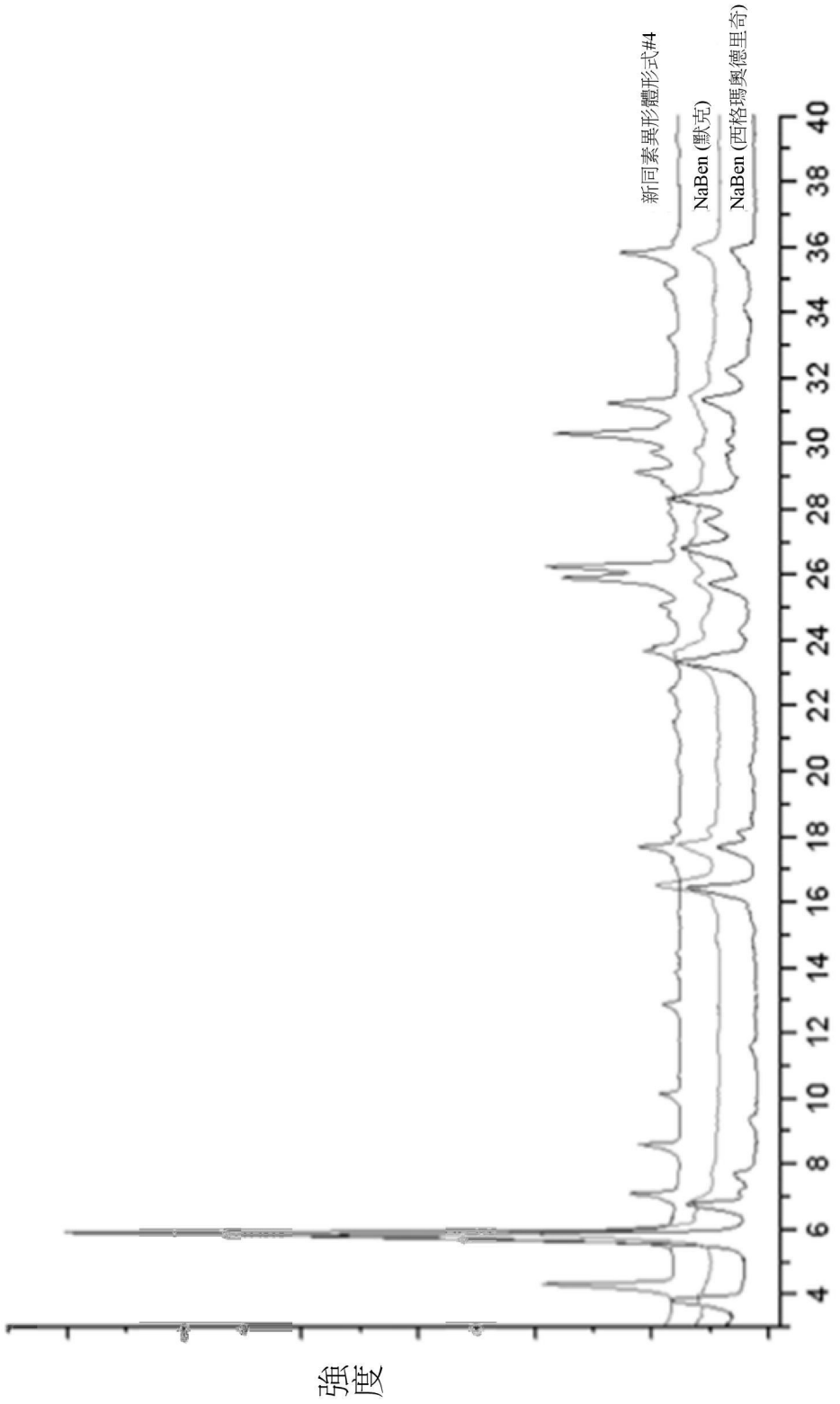
第 19 圖


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
強度
反射角(2θ)
0
5000
10000
15000
20000
25000
30000
5
10
15
20
25
30
35
40
45

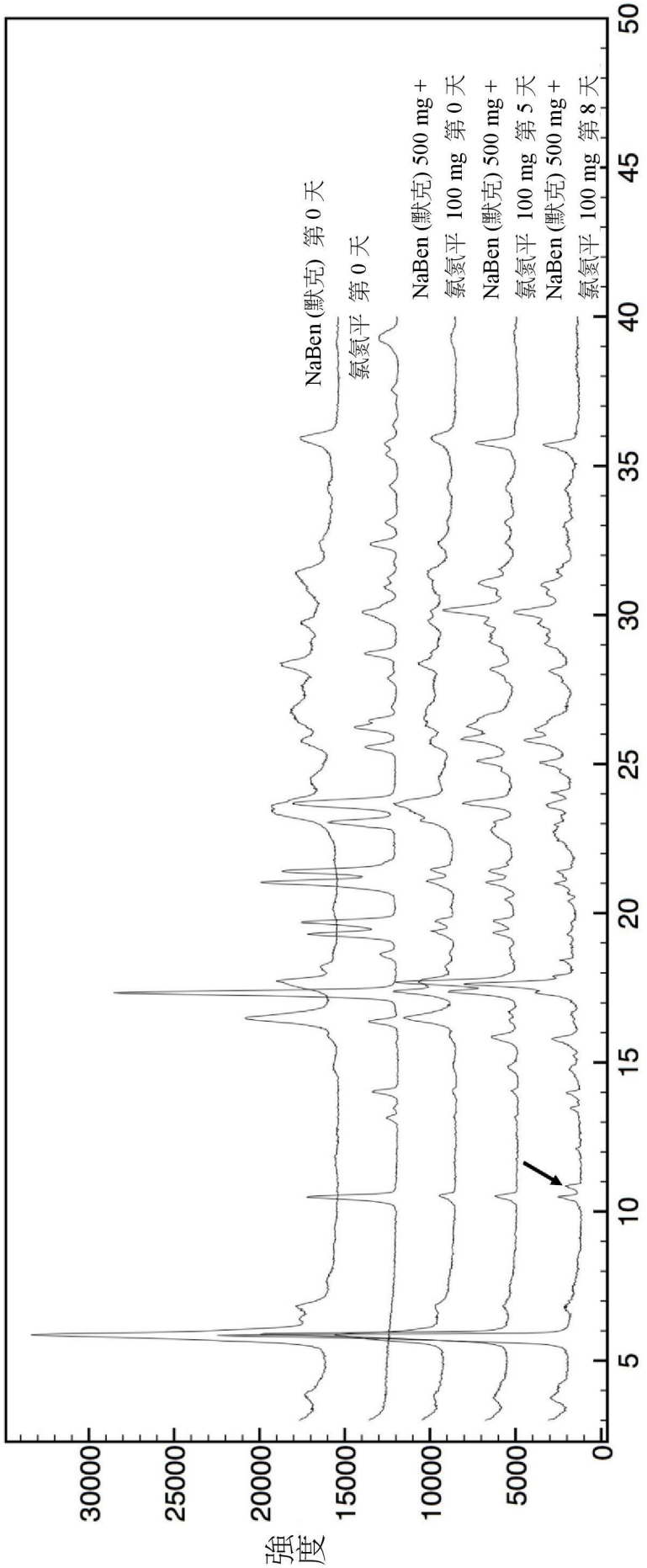
第 20 圖


新同素異形體形式#4 第 0 天
氯氦平 第 0 天
新同素異形體形式#4+氯氦平 第 0 天
新同素異形體形式#4+氯氦平 第 5 天
強度
反射角(2θ)
40000
30000
20000
10000
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45

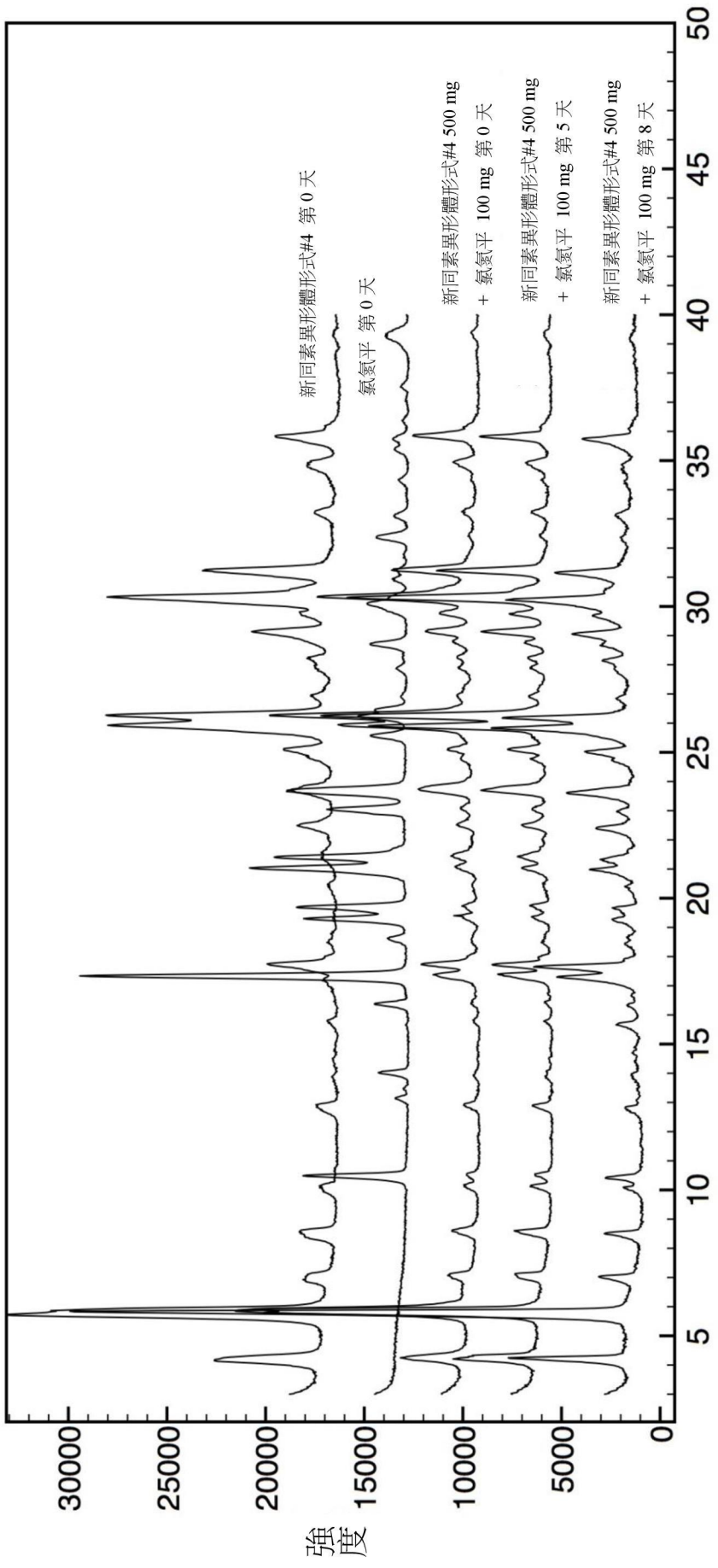
第 21 圖


新同素異形體形式#4
NaBen (默克)
NaBen (西格瑪奧德里奇)
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
34
36
38
40
反射角(2θ)
強度

第 22 圖


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
強度
反射角
0
5000
10000
15000
20000
25000
30000
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

第 23 圖


新同素異形體形式#4 第 0 天
氯氮平 第 0 天
新同素異形體形式#4 500 mg
+ 氯氮平 100 mg 第 0 天
新同素異形體形式#4 500 mg
+ 氯氮平 100 mg 第 5 天
新同素異形體形式#4 500 mg
+ 氯氮平 100 mg 第 8 天
強度
反射角
0
5000
10000
15000
20000
25000
30000
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

第 24 圖