

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090666** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.08.05

(22) Дата подачи заявки
2018.09.26

(51) Int. Cl. *A61K 31/235* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/21 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(54) **ПРИМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАЩЕЙ БЕНЗОАТ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ГЛИЦИНОВОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ**

(31) **62/569,251**

(32) **2017.10.06**

(33) **US**

(86) **PCT/US2018/052879**

(87) **WO 2019/070478 2019.04.11**

(71) Заявитель:
**РАШ ЮНИВЕРСИТИ МЕДИКАЛ
СЕНТЕР (US)**

(72) Изобретатель:
Пахан Калипада (US)

(74) Представитель:
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В. (RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям и препаратам, пригодным для ингибирования прогрессирования глициновой энцефалопатии. Эти фармацевтические композиции и препараты могут включать глицерилтрибензоат; могут включать глицерилдibenзоат; их можно вводить пациенту перорально.

A1

202090666

202090666

A1

PCT/US2018/052879

МПК: А61К 31/235 (2006.01) А61К 31/21 (2006.01)

А61К 9/00 (2006.01) А61Р 3/10 (2006.01)

ПРИМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАЩЕЙ БЕНЗОАТ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЛИЦИНОВОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

1. ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Настоящее описание в целом относится к фармацевтическим композициям и/или препаратам, применимым для лечения заболеваний и расстройств. Более конкретно, описание относится к фармацевтическим композициям и/или препаратам, содержащим глицерилтрибензоат и/или глицерилдибензоат, для лечения глициновой энцефалопатии.

2. ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Корица, коричневая кора коричневого дерева, является широко используемой пряностью и ароматическим материалом для десертов, конфет, шоколада и т.д. Она также имеет долгую историю использования в качестве лекарства. Средневековые врачи использовали корицу в лекарствах для лечения различных заболеваний, в том числе артрита, кашля, хрипоты, боли в горле и т.д. Помимо содержания марганца, пищевых волокон, железа и кальция, корица содержит три основных соединения - коричный альдегид, коричный ацетат и коричный спирт. После приема эти три активных соединения превращаются в коричную кислоту путем окисления и гидролиза, соответственно. Затем коричная кислота подвергается β -окислению до бензоата в печени. Этот бензоат существует в виде натриевой соли (бензоат натрия) или бензоил-КоА.

[0003] Бензоат натрия широко используют в качестве пищевого консерванта благодаря его антимикробным свойствам. Он также имеет медицинское значение в качестве компонента препарата Ucerphan TM, одобренного Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA), используемого в лечении метаболических нарушений печени, связанных с гипераммониемией, таких как нарушение цикла мочевины. Автор настоящего изобретения исследовал новое применение бензоата натрия в лечении болезненного процесса рецидивирующего экспериментального аллергического энцефаломиелита (ЕАЕ) у самок мышей SJL/J (см. Brahmachari and Pahan, «Sodium benzoate, a food additive and a metabolite of cinnamon, modifies T cells at multiple steps and

inhibits adoptive transfer of experimental allergic encephalomyelitis», J. Immunol., 2007, Jul 1; 179 (1): 275-83, содержание данного документа включено во всей полноте посредством ссылки).

[0004] Автор настоящего изобретения также обнаружил, что бензоат натрия подавляет процесс заболевания рассеянным склерозом (MS) у мышей. Автор изобретения также обнаружил, что бензоат натрия активирует белок DJ-1, который представляет собой полезный нейропротекторный белок, имеющий значение в нейродегенеративных расстройствах, таких как болезнь Паркинсона (PD) и болезнь Альцгеймера (AD) (см. Khasnavis and Pahan, «Sodium Benzoate, a Metabolite of Cinnamon and a Food Additive, Upregulates Neuroprotective Parkinson Disease Protein DJ-1 in Astrocytes and Neurons», Journal of Neuroimmune Pharmacology, June 2012, Volume 7, Issue 2, pp 424-435, содержание данного документа включено во всей полноте посредством ссылки).

[0005] Кроме того, было обнаружено, что уровень нейротрофических факторов, таких как нейротрофический фактор мозга (BDNF) и нейротрофин-3 (NT-3), снижается в мозге пациентов с различными нейродегенеративными нарушениями, такими как болезнь Альцгеймера (AD) и болезнь Паркинсона (PD). Недавно автор настоящего изобретения установил, что бензоат натрия увеличивает выработку BDNF и NT-3 в клетках головного мозга, что означает, что он может быть полезен при нейродегенеративных расстройствах (см. Jana et al., «Up-regulation of neurotrophic factors by cinnamon and its metabolite sodium benzoate: therapeutic implications for neurodegenerative disorders,» J. Neuroimmune Pharmacol., 2013 Jun; 8(3):739-55, содержание данного документа включено во всей полноте посредством ссылки).

[0006] Однако, бензоат натрия быстро метаболизируется и выводится из организма. Поэтому бензоат натрия обычно вводят по меньшей мере три-четыре раза в день, в связи с нарушениями цикла мочевины, чтобы обеспечить постоянное удаление токсического аммиака из кровотока.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] Данное описание относится к композициям и способам лечения глициновой энцефалопатии. В одном аспекте раскрыт способ ингибирования прогрессирования глициновой энцефалопатии. Этот способ включает введение пациенту, которому это необходимо, эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей глицерилтрибензоат и/или глицерилдибензоат.

[0008] Настоящее изобретение также относится к изготовлению лекарственных средств,

фармацевтических композиций и/или препаратов. В одном аспекте настоящее описание относится к применению соединения глицерилтрибензоата и/или глицерилдибензоата для изготовления лекарственного средства, фармацевтической композиции и/или препарата для лечения глициновой энцефалопатии.

[0009] В дополнительных воплощениях настоящее изобретение относится к способу применения композиции для ингибирования прогрессирования глициновой энцефалопатии. Этот способ включает введение пациенту, которому это необходимо, эффективного количества композиции, которая содержит приблизительно 1 г/мл глицерилтрибензоата.

[0010] Выше приведено общее изложение характеристик и технических преимуществ данного изобретения, чтобы можно было лучше понять последующее подробное описание. Ниже описаны дополнительные признаки и преимущества изобретения, которые являются объектами формулы изобретения данной заявки. Специалистам в данной области должно быть понятно, что концепция и раскрытые конкретные варианты осуществления изобретения могут быть легко использованы в качестве основы для модификации или разработки других воплощений для осуществления данного изобретения с теми же целями. Специалистам в данной области также должно быть понятно, что такие эквивалентные варианты осуществления не отклоняются от сущности и объема раскрытия, изложенных в прилагаемой формуле изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0011] Ниже описаны различные варианты осуществления изобретения. Взаимосвязь и функционирование различных элементов вариантов осуществления можно лучше понять, обратившись к следующему подробному описанию. Тем не менее, варианты осуществления не ограничиваются теми, которые явно раскрыты в данном документе. Следует понимать, что в некоторых случаях могут быть опущены подробности, которые не являются необходимыми для понимания вариантов осуществления, раскрытых в настоящем документе.

[0012] Хотя бензоат натрия может быть полезен для лечения определенных заболеваний или расстройств, он быстро метаболизируется и выводится из организма. Таким образом, автор настоящего изобретения открыл форму бензоата натрия с пролонгированным и замедленным высвобождением, которая позволяет сократить введение и улучшить комплаентность пациентов.

[0013] Настоящее изобретение обеспечивает лечение глициновой энцефалопатии,

которое требует введения фармацевтической композиции только один раз в сутки. В некоторых аспектах лечение глициновой энцефалопатии может включать введение фармацевтической композиции два раза в сутки. В определенных аспектах фармацевтические композиции (и/или препараты), раскрытые в данном документе, содержат глицерилтрибензоат (также известный как трибензоин). В других аспектах фармацевтические композиции (и/или препараты), раскрытые в данном документе, содержат глицерилдибензоат. В некоторых аспектах фармацевтические композиции (и/или препараты), раскрытые в данном документе, содержат как глицерилтрибензоат, так и глицерилдибензоат.

[0014] Глицерилди- и трибензоаты будут медленно образовывать бензоат натрия в организме, так как эти молекулы будут расщепляться в кишечнике разными липазами. Таким образом, предполагается, что глицерилди- и трибензоат будут демонстрировать гораздо лучшую терапевтическую эффективность по сравнению с бензоатом натрия.

[0015] В некоторых воплощениях раскрыто лечение для ингибирования прогрессирования глициновой энцефалопатии. При глициновой энцефалопатии уровни глицина в организме повышены. Повышенные уровни глицина приводят к многочисленным вредным состояниям. Известно, что глицин реагирует с бензоатом с образованием гиппуровой кислоты. Гиппуровая кислота может затем выводиться с мочой.

[0016] Бензоат натрия является единственным современным препаратом для глициновой энцефалопатии, однако, поскольку он очень быстро выводится из организма, пациенту необходимо часто (несколько раз в день) вводить высокие дозы этого соединения. Например, ребенку может потребоваться введение каждые 6 часов дозы, составляющей приблизительно 2,8 г/сут. Из-за таких высоких доз пациенты, получающие лечение, часто испытывают сонливость и другие проблемы.

[0017] Однако автор настоящего изобретения обнаружил, что соединения глицерилтрибензоат и/или глицерилдибензоат могут выполнять функцию лекарственного средства с замедленным высвобождением бензоата натрия, поскольку эти соединения должны расщепляться липазами для высвобождения бензоата.

[0018] Некоторые способы лечения, рассматриваемые в данном документе, включают введение эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей глицерилтрибензоат и/или глицерилдибензоат, пациенту, которому это необходимо. Согласно данному описанию, введение может осуществляться один раз в сутки. В некоторых аспектах лечение может включать введение два раза в сутки.

[0019] В способах лечения, предусмотренных данным описанием, глицерилтрибензоат и/или глицерилдибензоат можно использовать отдельно или в композициях вместе с фармацевтически приемлемым носителем или эксципиентом. Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемый носитель» означает нетоксичный, инертный твердый, полутвердый или жидкий наполнитель, разбавитель, инкапсулирующий материал или вспомогательное вещество любого типа. Некоторыми примерами материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, являются сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал, целлюлоза и ее производные, такие как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; эксципиенты, такие как масло какао и воски для суппозиториев; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло; сафлоровое масло; кунжутное масло; оливковое масло; кукурузное масло и соевое масло; гликоли; такие как пропиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновая кислота; апирогенная вода; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт и фосфатные буферные растворы, а также другие нетоксичные совместимые смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, высвобождающие вещества, покрывающие вещества, подсластители, корригенты и ароматизирующие вещества, консерванты и антиоксиданты также могут присутствовать в композиции, в соответствии с мнением разработчика состава. Другие подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты описаны в "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Pub. Co., New Jersey, 1991, содержание данного документа напрямую включено посредством ссылки.

[0020] В некоторых воплощениях глицерилтрибензоат и/или глицерилдибензоат можно вводить перорально людям и другим животным. Глицерилтрибензоат и/или глицерилдибензоат могут быть приготовлены в виде композиции для введения, и способы приготовления композиций хорошо известны в данной области техники (см., Например, Remington: Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19th Edition (1995)).

[0021] Любая из композиций, раскрытых в данном описании, может быть использована для лечения/ингибирования прогрессирующей глициновой энцефалопатии. В некоторых воплощениях данное описание относится к способу применения композиции для ингибирования прогрессирующей глициновой энцефалопатии. Способ включает

введение пациенту, которому это необходимо, эффективного количества композиции. В некоторых воплощениях композиция содержит 1 г/мл глицерилтрибензоата. В некоторых воплощениях композиция может содержать глицерилдибензоат вместо или в дополнение к глицерилтрибензоату.

[0022] В некоторых воплощениях композиции могут представлять собой композиции с пролонгированным высвобождением, что означает, что они высвобождают глицерилтрибензоат (и/или глицерилдибензоат) стабильно в течение продолжительного периода времени. В других воплощениях композиции могут представлять собой композиции с отсроченным высвобождением, что означает, что они высвобождают глицерилтрибензоат (и/или глицерилдибензоат) во время, более позднее, чем сразу после его введения.

[0023] В некоторых воплощениях композиции вводят пациенту перорально. В некоторых воплощениях общая суточная доза может быть разделена на несколько доз, таких как две или три по существу равные дозы, и введена в разное время в течение дня. В некоторых воплощениях пациенту можно вводить от приблизительно 1,25 до приблизительно 15 г глицерилтрибензоата в сутки из расчета на массу тела пациента 50 кг.

[0024] Фармацевтические композиции для использования в соответствии с настоящим изобретением могут быть в форме стерильных апиrogenных жидких растворов или суспензий, капсул с покрытием, лиофилизированных порошков или других форм, известных в данной области.

[0025] Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешивают по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым наполнителем или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или а) наполнителями или наполнителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, b) связывающими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и гуммиарабик, c) увлажняющими веществами, такими как глицерин, d) разрыхляющими веществами, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) замедляющими растворение веществами, такими как парафин, f) ускорителями абсорбции, такими как четвертичные аммониевые соединения, g) смачивающими веществами, такими как, например, ацетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолиновая и бентонитовая глина и i)

смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма также может содержать буферные агенты.

[0026] Твердые композиции подобного типа также могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких наполнителей, как лактоза или молочный сахар, а также полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой и тому подобное.

[0027] Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области приготовления фармацевтических препаратов. Они могут, необязательно, содержать замутняющие вещества, а также могут представлять собой композицию, которая высвобождает активный(е) ингредиент(ы) исключительно или предпочтительно в определенной части кишечного тракта, возможно, с задержкой. Примеры инкапсулирующих композиций, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски.

[0028] Активные соединения также могут быть в микроинкапсулированной форме с одним или несколькими эксципиентами, как указано выше. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия, покрытия, контролирующее высвобождение, и другими покрытиями, хорошо известными в области фармацевтики. В таких твердых лекарственных средствах активное соединение может быть смешано по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы могут также содержать, как это обычно бывает, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например, смазки для таблеток и другие вспомогательные средства для таблетирования, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль дозированные формы также могут содержать буферные агенты. Они могут, необязательно, содержать замутняющие вещества, а также могут представлять собой композицию, которая высвобождает активный(е) ингредиент(ы) исключительно или предпочтительно, в определенной части кишечного тракта, возможно, с задержкой. Примеры инкапсулирующих композиций, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски.

[0029] Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и

эликсиры. В дополнение к активным соединениям жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие вещества и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, EtOAc, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот с сорбитаном и их смеси. Помимо инертных разбавителей композиции для перорального введения могут также включать вспомогательные вещества, такие как смачивающие вещества, эмульгирующие и суспендирующие вещества, подсластители, корригенты и ароматизирующие вещества.

[0030] Эффективные количества композиций по данному изобретению обычно включают любое количество, достаточное для ингибирования (например, замедления или остановки) прогрессирования глициновой энцефалопатии. Количество активного ингредиента (глицерилтрибензоат и/или глицерилдибензоат), которое можно комбинировать с материалами носителя для получения единичной лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от организма, которого лечат, и конкретного способа введения. Однако следует понимать, что конкретный уровень дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола, диеты, времени введения, способа введения, скорости экскреции, комбинации с лекарственными средствами и тяжести конкретного расстройства или заболевания, терапию которого осуществляют. Терапевтически эффективное количество для данной ситуации может быть легко определено обычными экспериментами и находится в пределах компетенции обычного врача.

[0031] В соответствии со способами лечения по настоящему изобретению прогрессирование расстройства замедляют или останавливают у пациента, такого как человек или низшее млекопитающее, путем введения пациенту эффективного количества глицерилтрибензоата и/или глицерилдибензоата в таком количестве, и в течение такого времени, которые необходимы для достижения желаемого результата. Количество соединения, которое эффективно для замедления или остановки прогрессирования заболевания или расстройства, может относиться к достаточному количеству соединения для лечения заболевания или расстройства при разумном соотношении польза/риск, применимом к любому медицинскому лечению.

[0032] При этом следует понимать, что общее ежедневное использование соединений и композиций по данному изобретению будет решаться лечащим врачом в рамках здорового медицинского заключения. Конкретный терапевтически эффективный уровень дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая заболевание или расстройство, лечение которого осуществляют, и тяжесть расстройства; активность конкретного используемого соединения; конкретная используемая композиция; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и диету пациента; время введения, способ введения и скорость выведения конкретного используемого соединения; продолжительность лечения; лекарства, используемые в комбинации или одновременно с конкретным применяемым соединением; и подобные факторы, хорошо известные в медицине.

[0033] «Эффективное количество» или доза соединения по данному изобретению, такого как глицерилтрибензоат и/или глицерилдибензоат, для введения теплокровным животным, таким как человек, может варьироваться в зависимости от расстройства, лечение которого осуществляют. Для глициновой энцефалопатии эффективное количество глицерилтрибензоата (и/или глицерилдибензоата) может составлять от приблизительно 1,25 г до приблизительно 15 г в сутки из расчета на массу тела пациента 50 кг. Например, эффективное количество может составлять приблизительно 1,25 г, приблизительно 2,5 г, приблизительно 4 г, приблизительно 5 г, приблизительно 7,5 г, приблизительно 10 г или приблизительно 12 г в сутки из расчета на массу тела пациента 50 кг. В некоторых вариантах осуществления изобретения эффективное количество может составлять от приблизительно 1,25 г до приблизительно 10 г, от приблизительно 1,25 г до приблизительно 7 г, от приблизительно 1,25 г до приблизительно 4 г или от приблизительно 1,25 г до приблизительно 2 г в сутки из расчета на массу тела пациента 50 кг.

[0034] ПРИМЕРЫ

[0035] Для исследования эффективности глицерилтрибензоата (трибензоина) и/или глицерилдибензоата в лечении глициновой энцефалопатии будут проведены эксперименты. Автор изобретения будет осуществлять инъекции мышам (C57/BL6) мРНК глициндекарбоксилазы (20 мкг/мышь каждые 3 дня) для создания состояний, подобных глициновой энцефалопатии.

[0036] Затем мыши будут получать перорально различные дозы (от 25 мг/кг массы тела в сутки до 200 мг/кг массы тела в сутки) глицеролтрибензоата и/или глицерилдибензоата. После этого в сыворотке будут измерять глицин спектрофотометрическим методом для

определения эффективности различных типов лечения.

[0037] Все композиции и способы, раскрытые и заявленные в настоящем документе, могут быть изготовлены и выполнены без чрезмерных экспериментов в свете настоящего описания. Хотя это изобретение может быть воплощено во многих различных формах, здесь подробно описаны конкретные предпочтительные воплощения изобретения. Данное описание является примером принципов изобретения и не предназначено для ограничения изобретения конкретными проиллюстрированными воплощениями. Кроме того, если прямо не указано иное, подразумевается, что использование термина в единственном числе включает «по меньшей мере один» или «один или несколько». Например, «соединение» включает «по меньшей мере одно соединение» или «одно или несколько соединений».

[0038] Предполагается, что любые диапазоны, приведенные либо в абсолютных, либо в приближенных терминах, охватывают и то, и другое, и любые определения, используемые в данном документе, предназначены для пояснения, а не для ограничения. Несмотря на то, что числовые диапазоны и параметры, излагающие широкий объем изобретения, являются приближенными, числовые значения, указанные в конкретных примерах, приводятся с максимально возможной точностью. Однако любое числовое значение по своей природе содержит определенные ошибки, неизбежно возникающие из-за стандартного отклонения, обнаруженного в соответствующих тестовых измерениях. Кроме того, следует понимать, что все раскрытые здесь диапазоны охватывают любые поддиапазоны (включая все дробные и целые значения), включенные в него.

Кроме того, изобретение охватывает любые всевозможные комбинации некоторых или всех различных воплощений, описанных в данном документе. Также следует понимать, что различные изменения и модификации описанных здесь предпочтительных воплощений будут очевидны для специалистов в данной области техники. Такие изменения и модификации могут быть сделаны без отклонения от сущности и объема изобретения и без уменьшения его предполагаемых преимуществ. Следовательно, предполагается, что такие изменения и модификации охватываются прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ подавления прогрессирования глициновой энцефалопатии, включающий введение пациенту, которому это необходимо, эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей глицерилтрибензоат.
2. Способ по п. 1, где фармацевтическую композицию вводят пациенту один раз в сутки.
3. Способ по пп. 1 или 2, где указанное эффективное количество составляет от приблизительно 1,25 граммов до приблизительно 15 граммов в сутки из расчета на массу тела пациента 50 кг.
4. Способ по любому из пп. 1 - 3, где фармацевтическая композиция приготовлена вместе с фармацевтически приемлемым носителем или эксципиентом.
5. Способ по любому из пп. 1 - 4, где фармацевтическую композицию вводят перорально.
6. Способ по любому из пп. 1 - 5, где композиция содержит глицерилдибензоат.
7. Способ подавления прогрессирования глициновой энцефалопатии, включающий введение пациенту, которому это необходимо, эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей глицерилдибензоат.
8. Способ по п. 7, где композиция содержит глицерилтрибензоат.
9. Способ по пп. 7 или 8, где фармацевтическую композицию вводят пациенту один раз в сутки.
10. Способ по любому из пп. 7 - 9, где указанное эффективное количество составляет от приблизительно 1,25 граммов до приблизительно 15 граммов в сутки из расчета на массу тела пациента 50 кг.
11. Способ по любому из пп. 7 - 10, где фармацевтическая композиция приготовлена вместе с фармацевтически приемлемым носителем или эксципиентом.
12. Способ по любому из пп. 7 - 11, где фармацевтическую композицию вводят перорально.
13. Способ применения композиции для подавления прогрессирования глициновой энцефалопатии, включающий введение пациенту, которому это необходимо, эффективного количества композиции, содержащей приблизительно 1 г / 1 мл глицерилтрибензоата.

14. Способ по п. 13, где композиция выбрана из группы, состоящей из композиции с пролонгированным высвобождением и композиции с отсроченным высвобождением.

15. Способ по п. 13 или 14, где композицию вводят пациенту перорально.

16. Способ по любому из пп. 13 - 15, где пациенту вводят приблизительно от 1,25 граммов до приблизительно 15 граммов в сутки глицерилтрибензоата из расчета на массу тела пациента 50 кг.