

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290178** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2022.04.04

(51) Int. Cl. *A61K 31/235* (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.07.13

(54) **ПРИМЕНЕНИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩЕЙ БЕНЗОАТ, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ**

(31) **62/874,625**

(32) **2019.07.16**

(33) **US**

(86) **PCT/US2020/041849**

(87) **WO 2021/011500 2021.01.21**

(88) **2021.09.23**

(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.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)**

(57) Настоящее изобретение в целом относится к улучшенным фармацевтическим композициям, которые можно применять для лечения заболеваний и расстройств. Более конкретно, изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим глицерилтрибензоат и/или глицерилдибензоат, для лечения нейродегенеративных расстройств и заболеваний периферических органов и тканей.

A1

202290178

202290178

A1

ПРИМЕНЕНИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩЕЙ БЕНЗОАТ, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0001] Настоящее изобретение в целом относится к улучшенным фармацевтическим композициям, которые могут применяться для лечения заболеваний и расстройств. Более конкретно, изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим глицерилтрибензоат и/или глицерилдibenзоат, для лечения нейродегенеративных расстройств и заболеваний периферических органов и тканей.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Корица, коричневая кора коричневого дерева, часто используется в качестве приправы и ароматизатора для десертов, конфет, шоколада и так далее. Ее также издавна применяли в качестве лекарства. Средневековые врачи использовали корицу в лекарствах для лечения различных заболеваний, включая артрит, кашель, охриплость голоса, боль в горле и так далее. Помимо марганца, пищевых волокон, железа и кальция, корица содержит три основных соединения: коричный альдегид, циннамилацетат и коричный спирт. После поступления внутрь эти три активных соединения превращаются в коричную кислоту путем окисления и гидролиза соответственно. Затем коричная кислота подвергается в печени β -окислению до бензоата. Этот бензоат существует в виде натриевой соли (бензоата натрия) или бензоил-КоА.

[0003] Глицерина трибензоат, или трибензоин (название IUPAC: 2,3-дibenзоилоксипропилбензоат) является представителем семейства бензойной кислоты. Он состоит из глицерина, связанного с тремя молекулами бензойной кислоты сложноэфирными связями. Трибензоат глицерина расщепляется различными липазами в организме с образованием трех молекул бензоата. Обычно липаза поджелудочной железы гидролизует бензойную кислоту, присоединенную сложноэфирными связями к первому и третьему атомам углерода глицерина, с образованием 2-монобензоилглицерина и двух молекул бензойной кислоты. Затем изомеразы переводит сложноэфирную связь из положения 2 в положение 1. Затем связь в первом положении гидролизует липазой поджелудочной железы с образованием свободного глицерина и

другой молекулы бензойной кислоты. Кроме того, бензойная кислота преимущественно существует в виде натриевой соли. Бензоат натрия быстро выводится из организма с мочой, и для поддержания эффективной дозы требуются высокие дозы. Глицерина трибензоат - это одобренная FDA побочная пищевая добавка, которая обычно считается безопасной для применения в пищевых продуктах или упаковке пищевых продуктов.

[0004] Благодаря своим антимикробным свойствам бензоат натрия широко используется в качестве пищевого консерванта. Он также имеет медицинское значение как компонент UCERHAN®, одобренного FDA препарата (в настоящее время снятого с производства), применявшегося в лечении расстройств печеночного метаболизма, связанных с гипераммониемией, таких как нарушение цикла мочевины. Автор настоящего изобретения исследовал новое применение бензоата натрия для лечения болезненного процесса возврата - ремиттирующего экспериментального аллергического энцефаломелита (EAE) 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 в данное описание во всей полноте путем ссылки).

[0005] Представляет интерес, что было обнаружено, что провоспалительные цитокины играют роль в нейродегенеративных расстройствах, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз и болезнь Хантингтона. Например, было показано, что в ответ на ряд различных патологических состояний в ЦНС, включая травмы, ишемию и инфекцию, происходит активация микроглии. Активация микроглии приводит к выработке провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6 и TNF-альфа. Такая хроническая активация микроглии также может способствовать развитию и прогрессированию нейродегенеративных расстройств. См. Smith et al., "Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in neurodegenerative diseases," Brain Research Bull. 2012, 87: pp. 10-20.

[0006] Болезнь Хантингтона (БХ) представляет собой нейродегенеративное заболевание, характеризующееся избирательной потерей нейронов в полосатом теле и коре головного мозга, что приводит к прогрессирующей двигательной дисфункции, снижению когнитивных функций и психическим расстройствам. Хотя причина БХ хорошо описана, БХ является наследственным заболеванием, вызванным увеличением количества тринуклеотидных повторов (CAG) в гене, кодирующем хантингтин (НТТ) на

хромосоме 4p16.3, непосредственная причина гибели нейронов все еще не ясна. Помимо нарушений в системах, обращающихся с аномальными белками, нейродегенерации и прогрессированию БХ могут способствовать другие метаболические пути и механизмы. Среди них воспаление, по-видимому, играет роль в патогенезе БХ. В этой связи предпринимались определенные попытки замедлить прогрессирование БХ, нацеленные на иммунную систему. *См. Rocha et al., "Neuroimmunology of Huntington's Disease: Revisiting Evidence from Human Studies," Mediators Inflammation 2016 (Article ID 8653132): pp.1-10.*

[0007] БХ также связана с повышенным содержанием медиаторов воспаления как в центральной нервной системе, так и на периферии. Появляется все больше свидетельств того, что патология периферических тканей вследствие воспалительных процессов является важным фактором прогрессирования заболевания. Такие патологии периферических тканей включают расстройство функции скелетных мышц, например, мышечные дистрофии, кардиомиопатию и сердечную недостаточность, желудочно-кишечные расстройства, остеопороз, диабет, ожирение и расстройство репродуктивной функции у мужчин. *См. Mielcarek, "Huntington's disease is a multi-system disorder," Rare Dis. 2015; 3(Article ID e1058464): pp. 1-3; Akiho et al., "Cytokine-induced alterations of gastrointestinal motility in gastrointestinal disorders," World J Gastrointest Pathophysiol 2011; 2: pp. 72-81; DePaepe et al., Cytokines and Chemokines as Regulators of Skeletal Muscle Inflammation: Presenting the Case of Duchenne Muscular Dystrophy," Mediators Inflammation, 2013 (Article ID 540370): pp. 1-10; Kumar et al., "Role of Cytokines in Heart Failure," J Pharmacol Rep 2017, 2: pp. 1-6; Stenz et al., Proinflammatory Cytokines, Markers of Cardiovascular Risks, Oxidative Stress, and Lipid Peroxidation in Patients with Hyperglycemic Crises," Diabetes, 2004, 53: pp. 2079-2086; Xiao et al., "Cytokines and Diabetes Research," J Diabetes Res, 2014 (Article ID 920613): pp. 1-2; Schmidt et al., "Inflammatory Cytokines in General and Central Obesity and Modulating Effects of Physical Activity," PLOS One, 2015, Article ID 0121971): pp. 1-17; McLean, "Proinflammatory Cytokines and Osteoporosis," Current Osteoporosis Rep. 2009, 7: pp. 134–139; Loveland et al., "Cytokines in Male Fertility and Reproductive Pathologies: Immunoregulation and Beyond," Front. Endocrinol. 8:307. doi: 10.3389/fendo.2017.00307.*

[0008] Кроме того, автор настоящего изобретения также обнаружил, что бензоат натрия подавляет патологический процесс рассеянного склероза (РС) у мышей. Автор изобретения также обнаружил, что бензоат натрия повышает экспрессию белка,

обозначаемого DJ-1, который является полезным нейропротекторным белком, имеющим значение при нейродегенеративных расстройствах, таких как болезнь Паркинсона (БП) и болезнь Альцгеймера (БА) (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 в данное описание во всей полноте путем ссылки).

[0009] Кроме того, было обнаружено, что уровень нейротрофических факторов, таких как нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) и нейротрофин-3 (NT-3), снижается в головном мозге пациентов с различными нейродегенеративными расстройствами, такими как БА и БП. Недавно автор настоящего изобретения установил, что бензоат натрия увеличивает продукцию BDNF и NT-3 в клетках головного мозга, что свидетельствует, что он может быть полезным 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 в данное описание во всей полноте путем ссылки).

[0010] Однако бензоат натрия быстро метаболизируется и выводится из организма. Поэтому бензоат натрия обычно вводят несколько раз в сутки, чтобы обеспечить постоянное удаление токсичного аммиака из кровотока.

[0011] Существует потребность в композициях и способах введения бензоата натрия и схожих лекарственных средств, обеспечивающих легкость введения и удобство для пациента. Хотя бензоат натрия проявляет положительные эффекты в отношении рассеянного склероза, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных расстройств, тот факт, что бензоат натрия быстро метаболизируется и выводится из организма, создает определенные проблемы, которые можно решить только путем многократного введения этого соединения пациентам в течение дня. Следовательно, форма бензоата натрия, обеспечивающая длительное воздействие, позволяющая сократить число введений и улучшить соблюдение пациентом режима, была бы полезной.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0012] Автор изобретения предложил композиции и способы лечения различных расстройств и заболеваний. В некоторых воплощениях настоящего изобретения

предлагается способ подавления прогрессирующей болезни Хантингтона. Способ включает введение пациенту, который в этом нуждается, эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей глицерилтрибензоат и/или глицерилдibenзоат, причем введение включает доставку ингаляционной лекарственной формы фармацевтической композиции, и причем фармацевтическая композиция вдыхается пациентом.

[0013] В других воплощениях способ может дополнительно включать небулизацию фармацевтической композиции для создания ингаляционной лекарственной формы. В некоторых воплощениях небулизацию фармацевтической композиции можно осуществлять с помощью ингалятора. В других воплощениях введение может дополнительно включать доставку пациенту пероральной лекарственной формы фармацевтической композиции. В любом из раскрытых воплощений способ может дополнительно включать наложение пациенту трансдермального пластыря для введения фармацевтической композиции.

[0014] В любом из раскрытых воплощений фармацевтическую композицию может вводить пациенту любым из однократного, двукратного и трехкратного введения в сутки.

[0015] В настоящем описании также предложен способ подавления прогрессирующей нейродегенеративной болезни. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей глицерилтрибензоат и/или глицерилдibenзоат.

[0016] В любом из раскрытых воплощений нейродегенеративная болезнь может представлять собой Болезнь Хантингтона.

[0017] Кроме того, в настоящем описании предложен способ улучшения двигательной активности пациента. Способ включает введение пациенту эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей глицерилтрибензоат и/или глицерилдibenзоат.

[0018] В некоторых воплощениях двигательная активность может включать в себя одно или несколько из: ходьбы, бега, прыжков и любой их комбинации.

[0019] В настоящем описании также предлагается способ, включающий введение пациенту эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей глицерилтрибензоат и/или глицерилдibenзоат, и снижение активации клетки в головном мозге пациента, при этом клетка выбрана из группы, состоящей из клетки астроглии,

клетки микроглии и любой их комбинации.

[0020] В некоторых воплощениях клетка содержится в коре и/или полосатом теле.

[0021] В настоящем описании также предложен способ, включающий введение пациенту эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей глицерилтрибензоат и/или глицерилдибензоат, и лечение ткани и/или органа за пределами центральной нервной системы.

[0022] В некоторых воплощениях орган представляет собой сердце, и способ предотвращает или замедляет развитие сердечной недостаточности.

[0023] В других воплощениях способ предотвращает или замедляет развитие расстройства, выбранного из группы, состоящей из непреднамеренной потери веса, нарушенной толерантности к глюкозе, остеопороза, желудочно-кишечных патологий, мышечной атрофии, атрофии яичек и любой их комбинации.

[0024] В настоящем описании также предлагается способ подавления прогрессирования болезни Хантингтона. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей глицерилтрибензоат и/или глицерилдибензоат, где введение включает трансбуккальное введение.

[0025] В настоящем описании дополнительно предлагается композиция для трансбуккального введения (например, трансбуккальная композиция). Композиция для трансбуккального введения включает глицерилтрибензоат и/или глицерилдибензоат. Кроме того, композиция может включать любой другой компонент, раскрытый в данном документе. Например, композиция может содержать стабилизатор глицерилтрибензоата и/или глицерилдибензоата («стабилизатор GTB/GDB»).

[0026] В любом из раскрытых воплощений ингаляционная лекарственная форма содержит глицерилтрибензоат и/или глицерилдибензоат и может дополнительно содержать любой другой компонент, раскрытый в данном документе. Например, композиция может содержать стабилизатор GTB/GDB.

[0027] В настоящем изобретении также предложена пероральная лекарственная форма глицерилтрибензоата и/или глицерилдибензоата, которая включает глицерилтрибензоат и/или глицерилдибензоат в форме для трансбуккального введения, в форме таблетки, капсулы, раствора или тонкой пленки. Кроме того, композиция может включать любой другой компонент, раскрытый в данном документе. Например, композиция может содержать стабилизатор GTB/GDB.

[0028] В некоторых воплощениях композиция, состав или лекарственная форма по настоящему изобретению могут дополнительно содержать стабилизатор GTB/GDB. Стабилизатор GTB/GDB может представлять собой одно или более веществ, выбранных из группы, состоящей из фосфатидилхолина, фосфатидилинозитола, фосфатидилэтаноламина или других фосфолипидов, без ограничения. Он также может содержать смесь различных фосфолипидов. Для трансбуккальной доставки важно добавление стабилизатора, поскольку липаза, присутствующая в слюне, может расщеплять глицерилтрибензоат во рту. Наличие одного или нескольких стабилизаторов GTB/GDB может быть, без ограничения, элементом композиции, фармацевтической композиции или лекарственной формы, предназначенных для трансбуккального, назального или трансдермального введения, или способа их применения. Более того, для интраназального введения или небулизации его можно смешивать с физиологическим раствором.

[0029] Выше было приведено общее описание признаков и преимуществ данного изобретения для облегчения понимания более подробного описания, следующего ниже. Дополнительные особенности и преимущества изобретения, составляющие предмет формулы изобретения, будут описаны ниже. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что раскрытую концепцию и конкретные воплощения можно легко использовать в качестве основы для модификации или разработки других воплощений для достижения тех же задач данного изобретения. Специалистам в данной области техники также должно быть понятно, что такие эквивалентные варианты осуществления не выходят за рамки сущности и объема раскрытия, изложенного в прилагаемой формуле изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0030] На Фиг. Фиг. 1A-1E приведены результаты проведенных экспериментов, показывающие, что небулизация трибензоата глицерина улучшает двигательную активность у трансгенных мышей (N171-82Q), служащих моделью болезни Хантингтона.

[0031] На Фиг. 2A и 2B показаны результаты иммуногистохимического исследования, на Фиг. 2C и 2D показывают количество клеток с включениями хантингтина (+ve) в полосатом теле и коре головного мозга мышей, получавших и не получавших GTB, а на Фиг. 2E и 2F показаны результаты исследования методом вестерн-блоттинга.

[0032] На Фиг. 3А показаны результаты иммуногистохимического исследования, на Фиг. 3В показаны результаты иммунофлуоресцентного исследования с двойным мечением, на Фиг. 3С показаны результаты подсчета положительных по Iba-1 + ve клеток у контрольных мышей (не-ТГ) и мышей N171-82Q, не получавших и получавших GTB, на Фиг. 3D показана средняя интенсивность флуоресценции (MFI) для iNOS (индуцируемая синтаза оксида азота) у контрольных мышей (не-ТГ) и мышей N171-82Q, не получавших и получавших GTB, на Фиг. 3Е представлен вестерн-блот с антителами к Iba-1 и iNOS, а на Фиг. 3F и 3G приведены результаты количественного анализа вестерн-блота, представленного на Фиг. 3Е.

[0033] На Фиг. 4А показаны результаты иммуногистохимического исследования, на Фиг. 4В показаны результаты иммунофлуоресцентного исследования с двойным мечением, на Фиг. 4С показаны результаты подсчета количества положительных по Iba-1 + ve клеток у контрольных мышей (не-ТГ) и мышей N171-82Q, не получавших и получавших GTB, на Фиг. 4D показана средняя интенсивность флуоресценции (MFI) iNOS у контрольных мышей (не-ТГ) и мышей N171-82Q, не получавших и получавших GTB, на Фиг. 4Е представлен вестерн-блот с антителами к Iba-1 и iNOS, а на Фиг. 4F и 4G приведены результаты количественного анализа вестерн-блота, представленного на Фиг. 4Е.

[0034] На Фиг. 5А и 5В показаны результаты процесса окрашивания DAB (диаминобензидин), количество клеток GFAP (+)ve подсчитывали в двух срезах полосатого тела и коры, как показано на Фиг. 5С и 5D.

[0035] На Фиг. 6А и 6В показаны результаты перорального введения глицерилтрибензоата (GTB), приводящие к снижению сывороточных уровней провоспалительных цитокинов у трансгенных мышей (N171- 82Q), служащих моделью болезни Хантингтона.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0036] В данном документе различные количественные значения, такие как количество, размер, величина, пропорции и т.п., представлены в виде диапазона. Следует понимать, что описание значений в виде диапазона дано просто для удобства и краткости и не должно толковаться как жесткое ограничение объема любого воплощения. Соответственно, следует считать, что указание диапазона явным образом раскрывает все возможные поддиапазоны, а также все отдельные численные значения в этом диапазоне, если из контекста очевидным образом не следует иное. Например, такое описание

диапазона, как от 1 до 6, следует рассматривать как изложение явным образом таких поддиапазонов, как от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 2 до 4, от 2 до 6, от 3 до 6 и т. д., а также отдельных значений в этом диапазоне, например, 1,1, 2, 2,3, 4,62, 5 и 5,9. Это справедливо независимо от широты диапазона. Верхняя и нижняя границы этих промежуточных диапазонов могут независимо включаться в меньшие диапазоны, и также входят в объем изобретения, с возможностью специального исключения любой границы указанного диапазона. Если указанный диапазон включает одну или обе границы, диапазоны, исключаящие одну или обе из этих включенных границ, также включены в описание, если из контекста явным образом не следует иное.

[0037] Используемая здесь терминология предназначена только для описания конкретных воплощений и не предназначена для ограничения какого-либо воплощения. В данном документе все термины в единственном числе охватывают термины во множественном числе, за исключением случаев, когда из контекста явным образом не следует иное. Следует понимать, что термины «включает», «содержит», «включающий» и/или «содержащий», используемые в данном документе, обозначают существование указанных признаков, целых чисел, стадий, операций, элементов и/или компонентов, но не исключают существования или добавления одного или более других признаков, целых чисел, стадий, операций, элементов, компонентов и/или их групп. Используемый здесь термин «и/или» включает в себя любые и все комбинации одного или нескольких связанных перечисленных элементов. Кроме того, следует понимать, что элементы, включенные в список в форме «по меньшей мере, один из А, В и С», могут означать (А); (В); (С); (А и В); (В и С); (А и С); или (А, В и С). Аналогично, элементы, перечисленные в форме «по меньшей мере один из А, В или С», могут означать (А); (В); (С); (А и В); (В и С); (А и С); или (А, В и С).

[0038] Если специально не указано или не очевидно из контекста, термин «приблизительно», который используется в данном документе в отношении числа или диапазона чисел, понимают как означающий указанное число, а также числа, отклоняющиеся от него +/- на 10%, или на 10% ниже нижнего указанного предела и на 10% выше указанного верхнего предела значений, указанных для диапазона.

[0039] В настоящем описании предложен новый способ лечения нейродегенеративных расстройств, включая, без ограничения, болезнь Хантингтона, Болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и другие двигательные расстройства, при котором требуется только однократное ежедневное введение фармацевтической

композиции. Более того, автор изобретения обнаружил, что с применением технологии небулизации для доставки композиции количество композиции, вводимой пациенту, может быть значительно уменьшено. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция, раскрытая в настоящем документе, содержит глицерилтрибензоат (также известный как трибензоин). В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция, раскрытая в настоящем документе, содержит глицерилдибензоат. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит глицерилтрибензоат и глицерилдибензоат.

[0040] Глицерилди- и трибензоат будут медленно образовывать бензоат натрия в организме, поскольку эти молекулы будут расщепляться в кишечнике различными липазами. Таким образом, предполагается, что глицерилди- и трибензоат будут проявлять значительно большую терапевтическую эффективность по сравнению с бензоатом натрия.

[0041] В некоторых вариантах реализации раскрыто лечение для подавления прогрессирования нейродегенеративных расстройств. Неограничивающим примером нейродегенеративного расстройства является болезнь Хантингтона. Лечение включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей глицерилтрибензоат и/или глицерилдибензоат. В некоторых аспектах нейродегенеративные расстройства могут быть выявлены по снижению уровней BDNF или NT-3 по сравнению с нормальными субъектами. В соответствии с настоящим изобретением лечение можно проводить один раз в сутки. В некоторых аспектах лечение можно проводить два раза в сутки, три раза в сутки или более трех раз в сутки.

[0042] В способах лечения, предусмотренных настоящим описанием, глицерилтрибензоат и/или глицерилдибензоат можно использовать отдельно или в составе композиций вместе с фармацевтически приемлемым носителем или эксципиентом. Например, пероральная лекарственная форма композиции может содержать глицерилтрибензоат и/или глицерилдибензоат в дополнение к фармацевтически приемлемому носителю. Ингаляционная лекарственная форма композиции может содержать глицерилтрибензоат и/или глицерилдибензоат в дополнение к фармацевтически приемлемому носителю. Композиция для трансбуккального введения может содержать глицерилтрибензоат и/или глицерилдибензоат в дополнение к фармацевтически приемлемому носителю. Кроме

того, если трансдермальный пластырь используется как часть способа введения пациенту глицерилтрибензоата и/или глицерилдибензоата, трансдермальный пластырь может содержать глицерилтрибензоат и/или глицерилдибензоат в дополнение к фармацевтически приемлемому носителю.

[0043] Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемый носитель» означает нетоксичный, инертный твердый, полутвердый или жидкий наполнитель, разбавитель, инкапсулирующий материал или вспомогательное средство для составления композиции любого типа.

[0044] Некоторыми примерами материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, являются сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и ее производные, такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; эксципиенты, такие как масло какао и воски для суппозитория; 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; буферизирующие вещества, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновая кислота; апирогенная вода; изотонический физиологический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт и фосфатные буферные растворы, а также в композиции могут присутствовать другие нетоксичные совместимые смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, способствующие высвобождению вещества, покрывающие вещества, подсластители, корригенты вкуса и запаха, консерванты и антиоксиданты, согласно мнению разработчика. Другие подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты описаны в документе «Remington's Pharmaceutical Sciences», Mack Pub. Co., New Jersey, 1991), содержание которого включено в данное описание путем ссылки.

[0045] Композиция, состав или лекарственная форма по настоящему изобретению могут дополнительно содержать один или более стабилизаторов GTB/GDB. В данном контексте стабилизатор GTB/GDB представляет собой вещество, которое продлевает время, до того как глицерилтрибензоат или глицерилдибензоат превратятся в соль бензоат в среде, в которую вводят композицию или лекарственную форму, по сравнению с превращением в его отсутствие. Неисчерпывающие примеры

стабилизаторов GTB/GDB включают фосфатидилхолин, фосфатидилинозитол, фосфатидилэтаноламин или другие фосфолипиды. Композицию, состав или лекарственную форму, дополнительно содержащие стабилизатор GTB/GDB, можно вводить любым из описанных в данном документе способов. Стабилизатор GTB/GDB может присутствовать в количестве от примерно 50 мг до примерно 1000 мг в композиции, составе или лекарственной форме, описанных в данном документе. В некоторых воплощениях стабилизатор GTB/GDB может находиться в количестве, варьирующем от приблизительно 50 мг до приблизительно 500 мг или от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг.

[0046] В дополнение к глицерилтрибензоату, глицерилдибензоату и/или фармацевтически приемлемому носителю пероральная лекарственная форма композиции может содержать один или более стабилизаторов GTB/GDB. Стабилизатор GTB/GDB может присутствовать в пероральной лекарственной форме в количестве от примерно 50 мг до примерно 1000 мг. В некоторых воплощениях стабилизатор GTB/GDB может находиться в количестве, варьирующем от приблизительно 50 мг до приблизительно 500 мг или от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг.

[0047] В дополнение к глицерилтрибензоату, глицерилдибензоату и/или фармацевтически приемлемому носителю ингаляционная лекарственная форма композиции может содержать один или более стабилизаторов GTB/GDB. Стабилизатор GTB/GDB может присутствовать в ингаляционной лекарственной форме в количестве от примерно 50 мг до примерно 1000 мг. В некоторых воплощениях стабилизатор GTB/GDB может находиться в количестве, варьирующем от приблизительно 50 мг до приблизительно 500 мг или от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг.

[0048] В дополнение к глицерилтрибензоату, глицерилдибензоату и/или фармацевтически приемлемому носителю композиция для трансбуккального введения может содержать один или более стабилизаторов GTB/GDB. Стабилизатор GTB/GDB может присутствовать в композиции для трансбуккального введения в количестве от примерно 50 мг до примерно 1000 мг. В некоторых воплощениях стабилизатор GTB/GDB может находиться в количестве, варьирующем от приблизительно 50 мг до приблизительно 500 мг или от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг.

[0049] В дополнение к глицерилтрибензоату, глицерилдибензоату и/или фармацевтически приемлемому носителю трансдермальный пластырь может содержать один или более стабилизаторов GTB/GDB. Стабилизатор GTB/GDB может

присутствовать в композиции для трансдермального введения в количестве от примерно 50 мг до примерно 1000 мг. В некоторых воплощениях стабилизатор GTB/GDB может находиться в количестве, варьирующем от приблизительно 50 мг до приблизительно 500 мг или от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг.

[0050] Как обычно понимается в данной области техники, трансдермальный пластырь представляет собой липкий пластырь, который накладывается на кожу пациента. Пластырь содержит композицию/лекарство и доставляет композицию/лекарство пациенту через кожу.

[0051] В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция может вводиться пациенту с помощью технологии небулизации. Для превращения жидкого раствора фармацевтической композиции в мелкодисперсный аэрозоль, который может вдыхать пациент, можно использовать небулайзер. Автор изобретения обнаружил многочисленные преимущества этого способа по сравнению с другими способами доставки, такими как инъекции или прием таблеток.

[0052] Например, дозировка фармацевтической композиции может быть значительно уменьшена, если в качестве способа доставки используется небулизация. В некоторых случаях дозировка может быть уменьшена примерно на одну десятую или одну двадцатую по сравнению, например, с инъекциями, пероральным введением/приемом жидкого раствора или пероральным введением/приемом пилюли. Более того, использование технологии небулизации позволяет обойти пищеварительную систему, тогда как прием пилюли или жидкого раствора фармацевтической композиции направляет композицию в пищеварительную систему. Наконец, использование технологии небулизации позволяет фармацевтической композиции перемещаться от обонятельной луковицы непосредственно к мозгу.

[0053] В некоторых воплощениях небулизированную фармацевтическую композицию можно вдыхать через рот или носовой проход, или то, и другое. Не желая ограничиваться какой-либо теорией, полагают, что назальное введение композиции может обладать преимуществами, задействуя транспортные системы «нос-мозг» (N2B), где существует ряд возможностей для обхода гематоэнцефалического барьера для прямой доставки в головной мозг. Сюда относится проникновение лекарств, абсорбированных слизистой оболочкой носа, в пазухи и, в конечном итоге, в сонную артерию, где может иметь место «перенос в обратном направлении» из венозной крови к мозгу. Возможными механизмами транспорта N2B также могут быть лимфодренаж в

периваскулярное пространство обонятельного и тройничного нерва центральной нервной системы (ЦНС).

[0054] Небулайзеры известны в области техники, и в данном изобретении можно применять любые небулайзеры. Например, можно осуществлять небулизацию описанной здесь фармацевтической композиции с помощью ингалятора или ингаляционной башни снабженной контроллером «все в одном» от Vuxco®.

[0055] В некоторых воплощениях глицерилтрибензоат и/или глицерилдибензоат можно вводить перорально для приема внутрь людьми и другими животными.

[0056] Можно приготовить композиции для введения с глицерилтрибензоатом и/или глицерилдибензоатом. Способы приготовления композиций хорошо известны в области техники (см., например, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19th Edition (1995)). Фармацевтические композиции для применения 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.

[0057] Твердые лекарственные формы для перорального введения включают в качестве иллюстративных, но не ограничивающих примеров, капсулы, таблетки, пилюли, порошки, тонкие пленки и гранулы. В твердых лекарственных формах активное соединение может быть смешано по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым эксципиентом или наполнителем. Иллюстративные, неограничивающие примеры эксципиентов или носителей включают цитрат натрия или дикальцийфосфат и/или (а) один или более наполнителей или увеличивающих объем веществ (наполнитель или увеличивающее объем вещество может быть, без ограничения, одним или более чем одним, выбранным из крахмалов, лактозы, сахарозы, глюкозы, маннита и кремниевой кислоты), (б) одним или более чем одним связывающим веществом (связывающие вещества могут быть выбраны, без ограничения, из карбоксиметилцеллюлозы, альгинатов, желатина, поливинилпирролидинона, сахарозы и гуммиарабика), (в) одного или более чем одного из увлажнителей (увлажнитель может быть глицерином, но не ограничивается им), (г) одним или более чем одним дезинтегрирующим веществом (дезинтегрирующие вещества могут быть выбраны, без ограничения, из агар-агара, карбоната кальция, картофельного крахмала или крахмала тапиоки, альгиновой кислоты, силикатов и карбоната натрия), (д) одним или более чем одним из веществ, замедляющих растворение (например, парафином, не ограничиваясь им), (е) один или более чем одним

ускорителем абсорбции (выбранным из четвертичных аммониевых соединений, не ограничиваясь ими), (ж) одним или более чем одним смачивающим веществом (например, ацетиловым спиртом и моностеаратом глицерина, не ограничиваясь ими), (з) одним или более чем одним абсорбентом (выбранным из каолина и бентонитовой глины, но не ограничиваясь ими), и (и) одним или более чем одним смазывающим веществом (выбранным, без ограничения, из талька, кальция стеарата, магния стеарата, твердых полиэтиленгликолей и лаурилсульфата натрия). Например, в случае капсул, таблеток и пилюль, лекарственная форма может также содержать буферизующие вещества.

[0058] Твердые композиции подобного типа также могут применяться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких эксципиентов, как лактоза или молочный сахар, а также полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой и тому подобного.

[0059] Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть приготовлены с покрытиями и оболочками. Иллюстративные, неограничивающие примеры покрытий и оболочек включают кишечнорастворимые и другие покрытия/оболочки, хорошо известные в области фармацевтических композиций. Возможно, они могут содержать придающие непрозрачность вещества, а также могут иметь такой состав, чтобы высвободить активный ингредиент (ингредиенты) только или предпочтительно в определенной части кишечного тракта, возможно, замедленным образом. Примеры заключающих композиций, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски, но не ограничиваются ими.

[0060] Активные соединения также могут быть в микроинкапсулированной форме с одним или несколькими эксципиентами, как отмечено выше. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть приготовлены с покрытиями и оболочками. Покрытия или оболочки могут быть кишечнорастворимыми покрытиями, покрытиями, контролирующими высвобождение, и другими покрытиями, известными в области фармацевтических композиций, но не ограничиваются ими. В твердых лекарственных формах активное соединение может быть смешано по меньшей мере с одним инертным разбавителем. Инертный разбавитель может включать, без ограничения, одно или более из сахарозы, лактозы или крахмала. Лекарственные формы могут также содержать дополнительные вещества, не являющиеся инертными разбавителями. Дополнительные вещества могут быть смазывающими веществами для таблетирования и другими вспомогательными

веществами для таблетирования, без ограничения. Смазывающие вещества для таблетирования и другие вспомогательные вещества могут представлять собой стеарат магния и микрокристаллическую целлюлозу, но не ограничиваются ими. Например, в случае капсул, таблеток и пилюль, лекарственные формы могут также содержать буферизирующие вещества. Они могут содержать придающие непрозрачность вещества. Они могут иметь такой состав, чтобы высвободить активный ингредиент (ингредиенты) только или предпочтительно в определенной части кишечного тракта. Высвобождение может быть замедленным. Примеры заключающих композиций, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски, но не ограничиваются ими.

[0061] Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры, но не ограничиваются ими. В дополнение к активным соединениям жидкие лекарственные формы могут содержать один или более инертных разбавителей. Инертные разбавители могут быть выбраны из тех, которые обычно используют в данной области. Приведенные в качестве иллюстрации, неисчерпывающие примеры инертных разбавителей включают воду или другие растворители, солубилизирующие вещества и эмульгаторы (включая, без ограничения, этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, семян хлопка, земляного ореха, кукурузы, проростков, оливковое, касторовое и кунжутное масла) глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли, а также эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси). Композиции для перорального приема могут содержать один или более адъювантов. Иллюстративные, неограничивающие примеры адъювантов включают смачивающие вещества, эмульгирующие и суспендирующие вещества, подсластители, корригенты вкуса и запаха.

[0062] Эффективные количества композиций по настоящему изобретению включают любое количество, достаточное для подавления (например, замедления или остановки) прогрессирования нейродегенеративного расстройства. В некоторых воплощениях эффективные количества композиций включают любое количество, достаточное для подавления (например, замедления или остановки) ухудшения двигательной активности пациента. В некоторых воплощениях эффективные количества композиций включают любое количество, достаточное для улучшения двигательной

активности пациента.

[0063] В некоторых воплощениях эффективные количества композиций включают любое количество, достаточное для снижения активации клетки в головном мозге пациента, при этом клетка выбрана из группы, состоящей из клетки астроглии, клетки микроглии и любой их комбинации. В некоторых воплощениях эффективные количества композиций включают любое количество, достаточное для лечения ткани и/или органа за пределами центральной нервной системы.

[0064] Количество активного ингредиента (глицерилтрибензоата и/или глицерилдibenзоата), которое можно комбинировать с возможными материалами-носителями для получения однодозовой лекарственной формы может варьироваться в зависимости от субъекта, которого лечат, и конкретного способа введения. Конкретный уровень дозы для любого конкретного пациента может зависеть от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, путь введения, скорость выведения, комбинацию лекарств и тяжесть конкретного расстройства или заболевания, лечение которого осуществляют. Терапевтически эффективное для данной ситуации количество можно легко установить в рутинных экспериментах, и это находится в рамках компетенции обычного лечащего врача и отдается на его усмотрение.

[0065] В соответствии с некоторыми способами лечения, изложенными в настоящем документе, прогрессирующие различные расстройства у пациента (пациентом может быть человек, низшее млекопитающее или теплокровное животное) замедляют или останавливают путем введения пациенту эффективного количества глицерилтрибензоата и/или глицерилдibenзоата в таких количествах и в течение такого времени, которое необходимо для достижения желаемого результата. Количество соединения, которое эффективно для замедления или остановки прогрессирования заболевания или расстройства, может относиться к количеству соединения, достаточному для лечения заболевания или расстройства, с разумным соотношением польза/риск, применимым к любому медицинскому лечению.

[0066] Общее ежедневное использование соединений и композиций по настоящему изобретению может быть определено лечащим врачом в рамках обоснованного медицинского заключения. Конкретное значение терапевтически эффективной дозы для любого конкретного пациента может зависеть от множества факторов, включая заболевание или расстройство, лечение которого осуществляют, и

тяжесть расстройства; активность конкретного применяемого соединения; конкретной применяемой композиции; возраст, масса тела, общее состояние здоровья, пол и диета пациента; время введения, путь введения и скорость выведения конкретного применяемого соединения; продолжительность лечения; и лекарственные средства, применяемые в комбинации или одновременно с конкретным применяемым соединением.

[0067] «Эффективное количество» или доза соединения по настоящему изобретению, такого как глицерилтрибензоат и/или глицерилдибензоат, для введения теплокровным животным (например, людям) может варьироваться в зависимости от заболевания, лечение которого осуществляют. В отношении некоторых нейродегенеративных расстройств, таких как болезнь Хантингтона или других расстройств, таких как болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера, но ограничивающихся ими, а также любых заболеваний периферических органов или тканей, подлежащих лечению, эффективное количество может составлять от приблизительно 1 г до приблизительно 20 г на человека массой 50 кг в сутки или быть любым количеством из этого диапазона или его поддиапазоном. Например, эффективное количество может составлять приблизительно 17 г, приблизительно 18 г или приблизительно 19 г. В некоторых аспектах доза может составлять от приблизительно 1 г до приблизительно 16 г на человека весом 50 кг в сутки. В некоторых аспектах доза может составлять приблизительно 5 г на человека массой 50 кг в сутки. В других аспектах эффективное количество может составлять от примерно 25 мг/кг до примерно 50 мг/кг на человека в сутки. Поддиапазон может иметь нижний предел, выбранный из 5 г/сутки для человека массой 50 кг с увеличением на 1 г/сутки для человека массой 50 кг вплоть до 49 г/сутки для человека массой 50 кг. Поддиапазон может иметь верхний предел, выбранный из 51 г/сутки для человека массой 50 кг с увеличением на 1 г/сутки для человека массой 50 кг вплоть до 50 г/сутки для на человека массой 50 кг. Нижний предел выбирают таким образом, чтобы он был меньше верхнего предела.

[0068] Однако, изобретатель обнаружил, что вышеупомянутые эффективные количества могут быть значительно уменьшены, если в качестве способа введения фармацевтической композиции используют определенные технологии введения, такие как небулизация. Например, в некоторых воплощениях количество, вводимое пациенту, может составлять от примерно 2 мг/кг массы тела в сутки до примерно 10 мг/кг массы тела в сутки, например, от примерно 2 мг/кг массы тела в сутки до примерно 8 мг/кг

массы тела в сутки или от примерно 2 мг/кг массы тела в сутки до примерно 5 мг/кг массы тела в сутки. В некоторых воплощениях количество, вводимое пациенту, составляет примерно 2 мг/кг массы тела в сутки, примерно 3 мг/кг массы тела в сутки, примерно 4 мг/кг массы тела в сутки или примерно 5 мг/кг массы тела в сутки. Вводимое количество может быть значением в диапазоне от примерно 2 мг/кг/сутки до примерно 10 мг/кг/сутки. Значение может находиться в поддиапазоне, выбранном из доз в диапазоне от примерно 2 мг/кг/сутки до примерно 10 мг/кг/сутки. Нижний предел поддиапазона может быть выбран из 2 мг/кг/сутки с увеличением на каждые 0,1 мг/кг/сутки свыше 2 мг/кг/сутки вплоть до 9,9 мг/кг/сутки. Верхний предел поддиапазона может быть выбран из 2,1 мг/кг/сутки с увеличением на каждые 0,1 мг/кг/сутки свыше 2,1 мг/кг/сутки вплоть до 10 мг/кг/сутки. Выбор нижнего предела и верхнего предела поддиапазона осуществляется таким образом, чтобы нижний предел был меньше верхнего предела. Введение можно осуществлять один раз в сутки, два раза в сутки или более двух раз в сутки.

[0069] В одном воплощении доза глицерилтрибензоата и/или глицерилдибензоата, доставляемая при пероральном введении, составляет от примерно 25 до примерно 400 мг/кг/сутки. Предусматриваются композиции и способы, включающие эту дозу. Доза может иметь любое значение от примерно 25 до примерно 400 мг/кг/сутки или находиться в поддиапазоне, выбранном из любых двух значений целых чисел от примерно 25 до примерно 400 мг/кг/сутки.

[0070] В одном воплощении доза глицерилтрибензоата и/или глицерилдибензоата, доставляемая посредством трансдермального пластыря, составляет от примерно 25 до примерно 200 мг/кг/сутки. Предусматриваются композиции, трансдермальные пластыри, включающие указанные композиции, и способы, включающие эту дозу. Доза может иметь любое значение от примерно 25 до примерно 200 мг/кг/сутки или быть в поддиапазоне, выбранном из любых двух значений целых чисел от примерно 25 до примерно 200 мг/кг/сутки.

[0071] В одном воплощении доза глицерилтрибензоата и/или глицерилдибензоата, доставляемая посредством небулизации, составляет от примерно 2 до примерно 5 мг/кг/сутки. Предусматриваются композиции и способы, включающие эту дозу. Доза может иметь любое значение от примерно 2 до примерно 5 мг/кг/сутки или быть в поддиапазоне, выбранном из любых двух значений целых чисел от примерно 2 до примерно 5 мг/кг/сутки.

[0072] В одном воплощении доза глицерилтрибензоата и/или глицерилдибензоата, доставляемая посредством трансбуккального введения, составляет от примерно 0,5 до примерно 5 мг/кг/сутки. Предусматриваются композиции и способы, включающие эту дозу. Доза может иметь любое значение от примерно 0,5 до примерно 5 мг/кг/сутки или быть в поддиапазоне, выбранном из любых двух значений целых чисел от примерно 0,5 до примерно 5 мг/кг/сутки, увеличиваясь с шагом 0,1 мг/кг/сутки.

[0073] Кроме того, в некоторых воплощениях пациент может получать глицерилтрибензоат и/или глицерилдибензоат, вводимый несколькими способами. В некоторых воплощениях глицерилтрибензоат и/или глицерилдибензоат можно вводить пациенту путем инъекции, небулизации, трансбуккального введения, перорального введения (например, раствора, капсулы, таблетки, тонкой пленки и т. д.), трансдермального пластыря и любой комбинации вышеперечисленного. Например, глицерилтрибензоат и/или глицерилдибензоат можно вводить пациенту с помощью технологии небулизации в дополнение к пероральному введению. В некоторых воплощениях можно использовать пероральное введение для поддержания оптимальной концентрации лекарственного средства у пациента во время назального лечения. В некоторых воплощениях глицерилтрибензоат и/или глицерилдибензоат можно вводить пациенту с помощью технологии небулизации в дополнение к инъекции (инъекциям). В некоторых воплощениях глицерилтрибензоат и/или глицерилдибензоат можно вводить пациенту с помощью технологии небулизации в дополнение к трансдермальному пластырю. Данное изобретение охватывает любые комбинации способов введения, описанных или предполагаемых в данном документе.

[0074] Автор настоящего изобретения обнаружил, что описанные здесь фармацевтические композиции, наряду со способами введения, можно использовать для улучшения двигательной активности (см. приведенные здесь Примеры). По существу, настоящее изобретение также направлено на композиции и способы, полезные для улучшения двигательной активности. В некоторых воплощениях двигательная активность выбрана из группы, состоящей из ходьбы, бега, прыжков и любой их комбинации.

[0075] Любая или все из этих двигательных активностей могут быть улучшены путем введения пациенту фармацевтической композиции, содержащей глицерилдибензоат и/или глицерилтрибензоат. В некоторых воплощениях композицию вводят с использованием технологии небулизации, когда пациент вдыхает

фармацевтическую композицию. В зависимости от способа введения и количества введений в сутки (возможно среди других факторов) специалист в данной области техники может выбрать эффективное количество, руководствуясь сведениями, приведенными в данном документе.

[0076] Кроме того, автор настоящего изобретения обнаружил, что описанные здесь фармацевтические композиции, наряду со способами введения, можно использовать для снижения активации определенных клеток в головном мозге. Например, используя фармацевтические композиции, раскрытые в настоящей заявке, в комбинации с одним или несколькими способами введения, раскрытыми в данном документе, автор изобретения обнаружил, что можно снизить активацию клеток астроглии и клеток микроглии в головном мозге (см. Примеры, приведенные в настоящем документе). В некоторых воплощениях клетки содержатся в коре и/или полосатом теле.

[0077] Кроме того, автор настоящего изобретения обнаружил, что описанные здесь фармацевтические композиции и способы введения можно использовать для лечения тканей и/или органов за пределами центральной нервной системы (ЦНС). Например, болезнь Хантингтона - это не только нейродегенеративное заболевание, но также системное заболевание, поражающее несколько периферических органов. Нейродегенеративные эффекты заболевания наиболее серьезны, по причине высокой экспрессии белка хантингина, ответственного за заболевание, в клетках головного мозга. Назальный/ингаляционный способ введения лекарства позволяет глицерилтрибензоату и/или глицерилдибензоату обходить гематоэнцефалический барьер и, следовательно, хорошо подходит для лечения нейродегенеративных эффектов болезни Хантингтона. Однако, автор изобретения установил, что при использовании другого способа введения, такого как трансбуккальный, инъекционный, трансдермальный пластырь и/или пероральный (например, раствор, капсула, таблетка, тонкая пленка и т. д.), без ограничения, можно осуществлять лечение тканей и/или органов за пределами ЦНС.

[0078] Следующие ниже примеры предназначены для иллюстрации некоторых воплощений настоящего изобретения и никоим образом не предназначены для ограничения объема изобретения или формулы изобретения.

ОПИСАНИЕ ПРИМЕРОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0079] ПРИМЕР 1.

[0080] Эффективность небулизации глицерилтрибензоата в улучшении определенных двигательных функций у трансгенных мышей (N171-82Q), служащих моделью болезни Хантингтона.

[0081] Поскольку многие признаки болезни Хантингтона моделируются у трансгенных мышей N171-82Q, влияние небулизации глицерилтрибензоата на двигательную активность исследовали на мышах N171-82Q. Для небулизации глицерилтрибензоата использовали ингаляционную башню, снабженную контроллером «все в одном» от Vixco®. Камера для животного была оборудована ультразвуковыми небулизаторами Aeroneb, в которые подавали воздух при помощи насоса Vixco®, позволяющего регулировать поток. Трансгенным мышам (N171-82Q), служащим моделью болезни Хантингтона, осуществляли небулизацию глицерилтрибензоата (растворенного в физиологическом растворе в объеме 100 мкл на мышь) в дозах от примерно 2 до примерно 5 мг/кг массы тела/сутки в течение 3 минут. Вкратце, трансгенные мыши в возрасте трех месяцев получали различные дозы (примерно 2 и примерно 5 мг/кг массы тела в сутки) глицерилтрибензоата, растворенного примерно в 100 мкл физиологического раствора, посредством небулизации. Контрольные мыши, служащие моделью болезнью Хантингтона, получали только 100 мкл физиологического раствора в качестве несущей среды. Через шесть недель лечения определяли двигательную активность. Данные представлены как среднее арифметическое + стандартная ошибка среднего для групп из трех мышей.

[0082] Как показано на Фиг. 1А - 1Е, небулизация трибензоата глицерина улучшает двигательную активность у трансгенных мышей (N171-82Q), служащих моделью болезни Хантингтона. У трансгенных мышей, служащих моделью болезни Хантингтона, наблюдали расстройство двигательной активности по сравнению с мышами того же возраста, не являющихся трансгенными. Однако, небулизация глицерилтрибензоата (ГТВ) в обеих дозах заметно улучшала скорость (Фиг. 1А), общее расстояние (Фиг. 1В), частоту перемещений (Фиг. 1С), совокупную продолжительность (Фиг. 1D) и способность удерживаться на вращающемся стержне (Фиг. 1Е) трансгенных мышей, служащих моделью болезни Хантингтона. Скорость означает скорость перемещения мыши. Общее расстояние означает расстояние, пройденное мышью за определенный период времени. Частота перемещений означает, сколько мышь перемещается в заданный период времени, а совокупная продолжительность относится к общей продолжительности нахождения в центре.

[0083] ПРИМЕР 2.

[0084] Эффективность глицерилтрибензоата (ГТВ) в уменьшении телец включений хантингтина в полосатом теле и коре головного мозга трансгенных мышей (N171-82Q), служащих моделью болезни Хантингтона.

[0085] Отложение телец включения хантингтина (НТТ) является отличительным патологическим признаком болезни Хантингтона. В основе данной патологии лежит увеличение количества повторов CAG в экзоне 1 гена *huntingtin* на хромосоме 4, вызывающее образование мутантного белка хантингтина, что приводит к появлению аномальных агрегатов НТТ. Поскольку лечение ГТВ снижало активацию глии, исследовали влияние ГТВ на тельца включения НТТ в полосатом теле и коре головного мозга с помощью иммуноокрашивания.

[0086] Вкратце, трансгенные мыши в возрасте трех месяцев получали ГТВ (приблизительно 50 мг/кг массы тела/сутки) через желудочный зонд. Контрольные мыши, служащие моделью болезни Хантингтона, получали только 100 мкл 0,5% метилцеллюлозы в качестве несущей среды. После двух месяцев лечения определяли тельца включения хантингтина (НТТ) в срезах головного мозга (полосатое тело - Фиг. 2А, кора - Фиг. 2В) с помощью иммуногистохимии. Кроме того, подсчитывали НТТ-положительные («(+) ve») клетки в двух срезах (полосатое тело - Фиг. 2С, кора - Фиг. 2D) у каждой из шести мышей в группе.

[0087] На Фиг. 2А и 2В показаны результаты иммуногистохимического исследования, свидетельствующие, что введение ГТВ снижает количество телец включения НТТ в полосатом теле и коре головного мозга. На Фиг. 2С и 2D показано количество НТТ (+ ve) клеток в полосатом теле и коре головного мозга мышей, получавших и не получавших ГТВ, и продемонстрировано снижение количества НТТ у обработанных мышей.

[0088] Пероральное введение ГТВ приводило к значительному снижению включения НТТ в полосатом теле и коре головного мозга мышей N171-82Q Tg (Фиг. 2А-2D). Это также подтвердил вестерн-блоттинг. Методом вестерн-блоттинг автор изобретения смог обнаружить соответствующую 348 кДа полосу агрегированного НТТ в коре головного мозга, которая подавлялась пероральным введением ГТВ (Фиг. 2Е - 2F).

[0089] Как показано на Фиг. 2А – 2F, пероральное введение глицерилтрибензоата (ГТВ) уменьшало тельца включения хантингтина в полосатом теле и коре головного

мозга трансгенных мышей, служащих моделью болезни Хантингтона.

[0090] ПРИМЕР 3.

[0091] Эффективность глицерилтрибензоата (ГТВ) в уменьшении активации микроглии в полосатом теле трансгенных мышей (N171-82Q), служащих моделью болезни Хантингтона.

[0092] Трансгенные мыши в возрасте трех месяцев получали ГТВ (приблизительно 50 мг/кг массы тела/сутки) через желудочный зонд. Контрольные мыши, служащие моделью болезни Хантингтона, получали только 100 мкл 0,5% метилцеллюлозы в качестве несущей среды. После двух месяцев лечения исследовали активацию микроглии в срезах полосатого тела по окрашиванию DAB (Фиг. 3А) и иммунофлуоресценции с двойным мечением (Фиг. 3В). На Фиг. 3А – 3Г представлены результаты анализа групп из шести мышей.

[0093] На Фиг. 3А показаны результаты иммуногистохимического окрашивания с применением антитела к Iba-1 коры головного мозга контрольных мышей (не-ТГ) и мышей N171-82Q, не получавших и получавших ГТВ. На Фиг. 3В показаны результаты иммунофлуоресцентного исследования с двойным мечением, а на Фиг. 3С показаны результаты подсчета количества положительных по Iba-1 («+ ve») клеток у контрольных мышей (не-ТГ) и мышей N171-82Q, не получавших и получавших ГТВ. На Фиг. 3D показана средняя интенсивность флуоресценции (MFI) для iNOS у контрольных мышей (не-ТГ) и мышей N171-82Q, не получавших и получавших ГТВ. На Фиг. 3Е представлен вестерн-блот с антителами к Iba-1 и iNOS, а на Фиг. 3F и 3G приведены результаты количественного анализа вестерн-блота, представленного на Фиг. 3Е.

[0094] ПРИМЕР 4.

[0095] Эффективность глицерилтрибензоата (ГТВ) в уменьшении активации микроглии в коре головного мозга трансгенных мышей (N171-82Q), служащих моделью болезни Хантингтона.

[0096] Трансгенные мыши (Тг) в возрасте трех месяцев получали глицерилтрибензоат (приблизительно 50 мг/кг массы тела/сутки) через желудочный зонд. Контрольные мыши, служащие моделью болезни Хантингтона, получали только 100 мкл 0,5% метилцеллюлозы в качестве несущей среды. После двух месяцев лечения исследовали активацию микроглии в срезах коры головного мозга по окрашиванию DAB (Фиг. 4А) и иммунофлуоресценции с двойным мечением (Фиг. 4В). На Фиг. 4А – 4В представлены результаты анализа групп из шести мышей.

[0097] На Фиг. 4А показаны результаты иммуногистохимического окрашивания при помощи антитела к Iba-1 коры головного мозга контрольных мышей (не-ТГ) и мышей N171-82Q, не получавших и получавших GTB. На Фиг. 4В показаны результаты иммунофлуоресцентного исследования с двойным мечением, а на Фиг. 4С показаны результаты подсчета количества положительных по Iba-1 («+ ve») клеток у контрольных мышей (не-ТГ) и мышей N171-82Q, не получавших и получавших GTB. На Фиг. 4D показана средняя интенсивность флуоресценции (MFI) для iNOS у контрольных мышей (не-ТГ) и мышей N171-82Q, не получавших и получавших GTB. На Фиг. 4Е представлен вестерн-блот с антителами к Iba-1 и iNOS, а на Фиг. 4F и 4G приведены результаты количественного анализа вестерн-блота, представленного на Фиг. 4Е.

[0098] Как показано на Фиг. 3А – 3G и 4А – 4G, пероральное введение глицерилтрибензоата уменьшало активацию микроглии в полосатом теле и коре головного мозга трансгенных мышей, служащих моделью болезни Хантингтона. Как свидетельствуют результаты иммуноокрашивания на Iba-1, а также вестерн-блот с антителом к Iba-1, микроглиоз был выявлен в полосатом теле (Фиг. 3) и коре головного мозга (Фиг. 4) трансгенных мышей N171-82Q, не получавших лечения. В активированной микроглии также экспрессируется индуцибельная синтетаза оксида азота (iNOS). Соответственно, уровень iNOS был существенно повышен как в полосатом теле (Фиг. 3), так и в коре головного мозга (Фиг. 4) трансгенных мышей N171-82Q, не получавших лечения. Однако, пероральное ведение GTB существенно подавляло микроглиоз, а также экспрессию iNOS как в полосатом теле (Фиг. 3), так и в коре головного мозга (Фиг. 4) трансгенных мышей N171-82Q.

[0099] ПРИМЕР 5.

[00100] Эффективность глицерилтрибензоата (GTB) в уменьшении активации астроглии в коре головного мозга и полосатом теле трансгенных мышей (N171-82Q), служащих моделью болезни Хантингтона.

[00101] Трансгенные мыши (Tg) в возрасте трех месяцев получали глицерилтрибензоат (приблизительно 50 мг/кг массы тела/сутки) через желудочный зонд. Контрольные мыши, служащие моделью болезни Хантингтона, получали только 100 мкл 0,5% метилцеллюлозы в качестве несущей среды. После двух месяцев лечения исследовали активацию микроглии в срезах полосатого тела (Фиг. 5А) и коры головного мозга (Фиг. 5В) по окрашиванию DAB. Затем подсчитывали количество положительных по глиальному фибриллярному кислому белку (GFAP) (+)ve клеток в двух срезах

полосатого тела (Фиг. 5C) и коры головного мозга (Фиг. 5D) у каждой из шести мышей в группе.

[00102] Поскольку астроглия является основным типом клеток ЦНС, любой вклад этого типа клеток будет существенным. Поэтому автор изобретения также исследовал астроглиоз в ЦНС трансгенных мышей N171-82Q. Обнаруженное усиленное иммуноокрашивание полосатого тела и коры головного мозга на GFAP у трансгенных мышей N171-82Q по сравнению с нетрансгенными мышами позволяло предположить активацию астроглиоза в ЦНС трансгенных мышей N171-82Q. Однако, пероральное введение GTB ослабляло астроглиоз в ЦНС трансгенных мышей N171-82Q. Эти результаты позволяют предположить, что пероральное введение GTB способно ослабить активацию глии и воспаление в ЦНС.

[00103] ПРИМЕР 6.

[00104] Пероральное введение трибензоата глицерина (GTB) снижает сывороточные уровни провоспалительных цитокинов у трансгенных мышей (N171-82Q), служащих моделью болезни Хантингтона.

[00105] Трансгенные мыши в возрасте трех месяцев ($n = 3$ в каждой группе) получали через желудочный зонд GTB (50 мг/кг массы тела/сутки), смешанный со 100 мкл 0,5% метилцеллюлозы. При этом контрольные мыши, служащие моделью болезни Хантингтона, получали только 100 мкл 0,5% метилцеллюлозы в качестве несущей среды. Через 1 месяц лечения измеряли уровни интерлейкина-6 (IL-6) и IL-1 β в сыворотке с помощью сэндвич-ELISA.

[00106] На Фиг. 6A и 6B показаны уровни IL-6 и IL1 β после лечения GTB. Результаты представлены как среднее арифметическое + стандартная ошибка среднего для групп из трех мышей. * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$. Результаты показывают, что GTB значительно снижает количество провоспалительных цитокинов на периферии (сыворотка) у трансгенных мышей (N171-82Q), служащих моделью болезни Хантингтона.

[00107] Все раскрытые и заявленные здесь композиции и способы могут быть осуществлены и выполнены без излишнего экспериментирования в свете настоящего раскрытия. Хотя это изобретение может быть воплощено во многих различных формах, здесь подробно описаны конкретные предпочтительные варианты осуществления изобретения. Настоящее раскрытие является иллюстрацией принципов изобретения и не предназначено для ограничения изобретения конкретными воплощениями,

приведенными в целях иллюстрации.

Кроме того, изобретение охватывает любые и все возможные комбинации некоторых или всех различных вариантов осуществления, описанных в данном документе. Также следует понимать, что различные изменения и модификации описанных здесь предпочтительных в настоящее время вариантов осуществления будут очевидны специалистам в данной области техники. Такие изменения и модификации могут быть осуществлены без отклонения от сущности и объема изобретения и без уменьшения его предполагаемых преимуществ. Поэтому предполагается, что такие изменения и модификации охватываются прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ подавления прогрессирующего нейродегенеративного расстройства, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей один или оба из глицерилтрибензоата и глицерилдибензоата, где введение включает доставку ингаляционной лекарственной формы фармацевтической композиции, и где фармацевтическая композиция вдыхается пациентом.

2. Способ по п. 1, дополнительно включающий небулизацию фармацевтической композиции для создания ингаляционной лекарственной формы.

3. Способ по п. 1, в котором фармацевтическую композицию вводят пациенту в режиме, выбранном из группы, состоящей из введения один раз в сутки, два раза в сутки и три раза в сутки.

4. Способ по п. 1, где эффективное количество составляет от приблизительно 2 мкг/кг/сутки до приблизительно 10 мкг/кг/сутки.

5. Способ по п. 1, в котором введение дополнительно включает доставку пациенту пероральной лекарственной формы фармацевтической композиции.

6. Способ по п. 1, где нейродегенеративное расстройство представляет собой болезнь Хантингтона.

7. Способ улучшения двигательной активности у пациента, включающий введение пациенту эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей один или более из глицерилтрибензоата и/или глицерилдибензоата.

8. Способ по п. 7, в котором фармацевтическую композицию вводят пациенту в режиме, выбранном из группы, состоящей из введения один раз в сутки, два раза в сутки и три раза в сутки.

9. Способ по п. 7, где эффективное количество составляет от приблизительно 2 мкг/кг/сутки до приблизительно 400 мкг/кг/сутки.

10. Способ по п. 7, в котором введение фармацевтической композиции включает одно или более из: наложения пациенту трансдермального пластыря, доставки пациенту ингаляционной лекарственной формы и доставки пациенту пероральной лекарственной формы фармацевтической композиции.

11. Способ лечения или подавления прогрессирующего нейродегенеративного расстройства, включающий введение пациенту эффективного количества

фармацевтической композиции, содержащей одно или более из глицерилтрибензоата и глицерилдibenзоата, где введение эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей одно или более из глицерилтрибензоата и глицерилдibenзоата снижает активацию клетки в головном мозге пациента, где клетка выбрана из группы, состоящей из клетки астроглии, клетки микроглии и любой их комбинации, и где нейродегенеративное заболевание выбрано из одного или более из болезни Хантингтона, болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера.

12. Способ по п. 11, в котором фармацевтическую композицию вводят пациенту в режиме, выбранном из группы, состоящей из введения один раз в сутки, два раза в сутки и три раза в сутки.

13. Способ по п. 11, где эффективное количество составляет от приблизительно 2 мкг/кг/сутки до приблизительно 400 мкг/кг/сутки.

14. Способ по п. 11, в котором введение фармацевтической композиции включает одно или более из: доставки пациенту пероральной лекарственной формы, наложения пациенту трансдермального пластыря и доставки пациенту ингаляционной лекарственной формы.

15. Способ лечения или замедления развития расстройства за пределами центральной нервной системы у пациента с болезнью Хантингтона, включающий введение пациенту эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей одно или более из глицерилтрибензоата и глицерилдibenзоата, где расстройство за пределами центральной нервной системы включает одно или более из сердечной недостаточности, непреднамеренной потери веса, нарушенной толерантности к глюкозе, остеопороза, желудочно-кишечных аномалий, мышечной атрофии и атрофии яичек.

16. Способ подавления прогрессирования нейродегенеративного расстройства болезни Хантингтона, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей одно или более из глицерилтрибензоата и глицерилдibenзоата, где введение включает трансбуккальное введение, и где нейродегенеративное заболевание выбрано из одного или более из болезни Хантингтона, болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера.

17. Способ по любому из пп. 1-16, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит стабилизатор глицерилтрибензоата и глицерилдibenзоата.

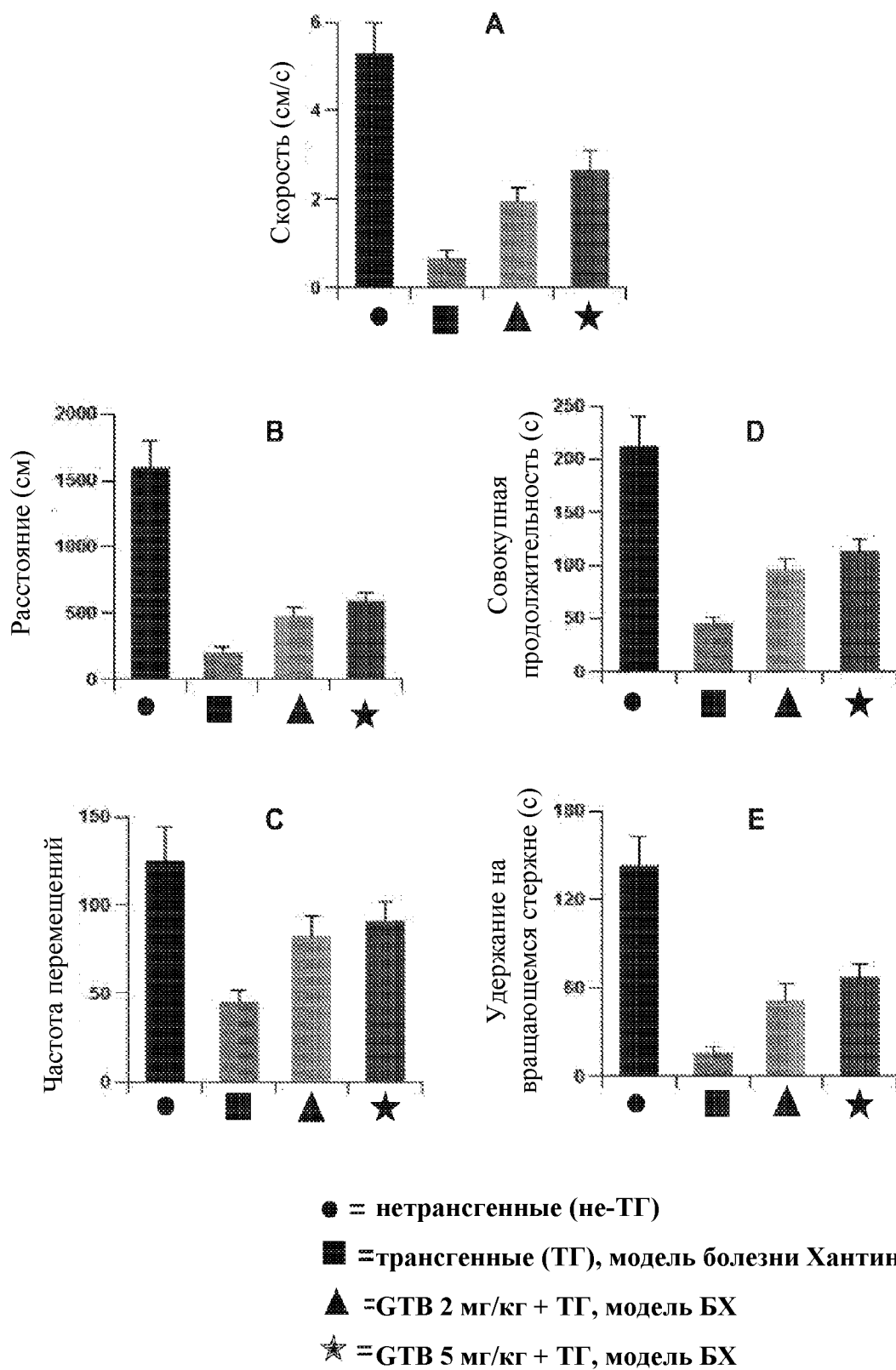
18. Состав для трансбуккального введения, содержащий один или более из

глицерилтрибензоата и глицерилдибензоата, где состав для трансбуккального введения возможно дополнительно содержит стабилизатор глицерилтрибензоата и глицерилдибензоата, где стабилизатор глицерилтрибензоата и глицерилдибензоата содержит одно или более из фосфатидилхолина, фосфатидилинозитола, фосфатидилэтаноламина или другие фосфолипиды.

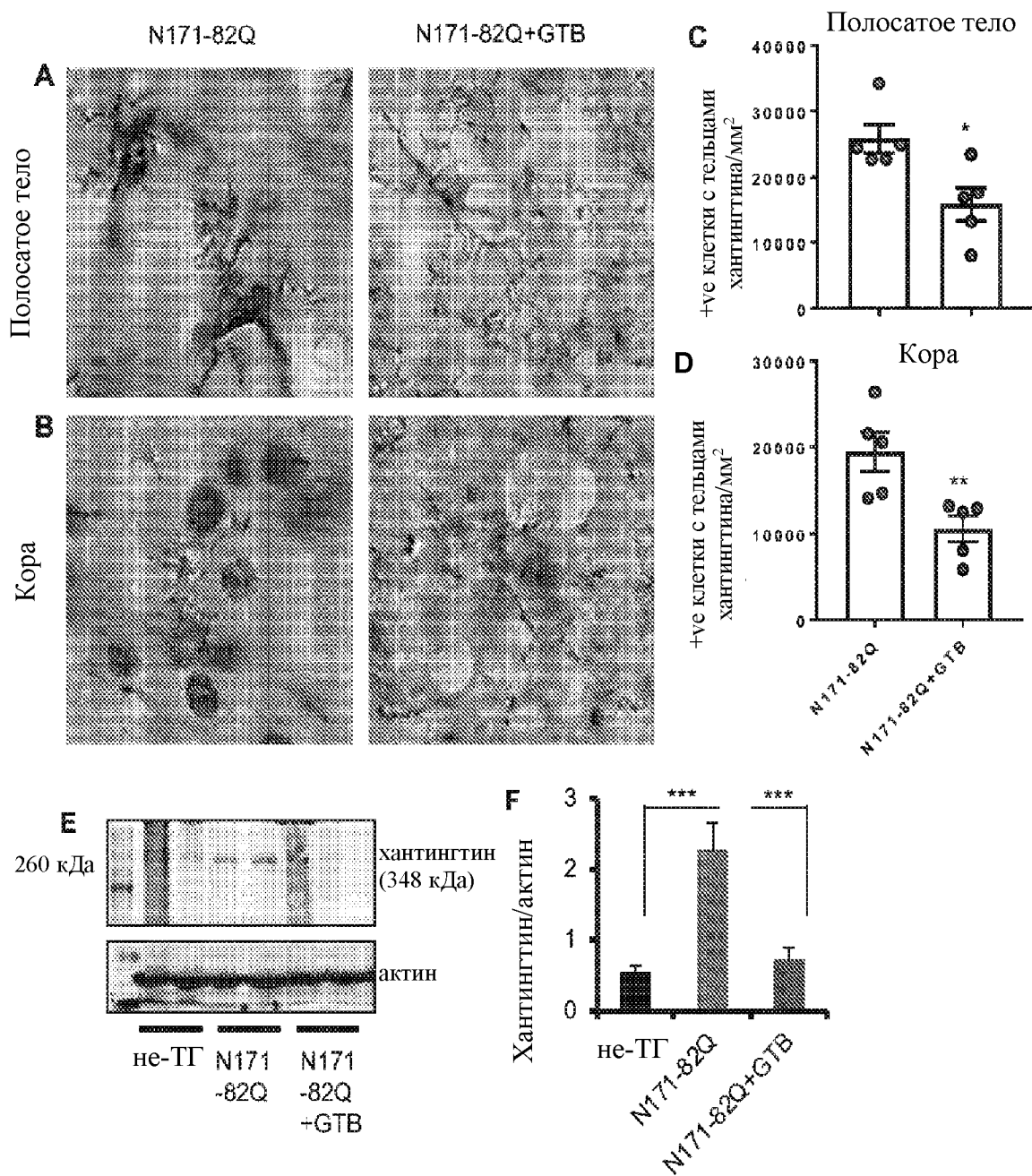
19. Ингаляционная лекарственная форма, содержащая одно или более из глицерилтрибензоата и глицерилдибензоата, где ингаляционная лекарственная форма возможно дополнительно содержит стабилизатор глицерилтрибензоата и глицерилдибензоата и физиологический раствор.

20. Пероральная лекарственная форма, содержащая одно или более из глицерилтрибензоата и глицерилдибензоата, дополнительно содержащая стабилизатор глицерилтрибензоата и глицерилдибензоата и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

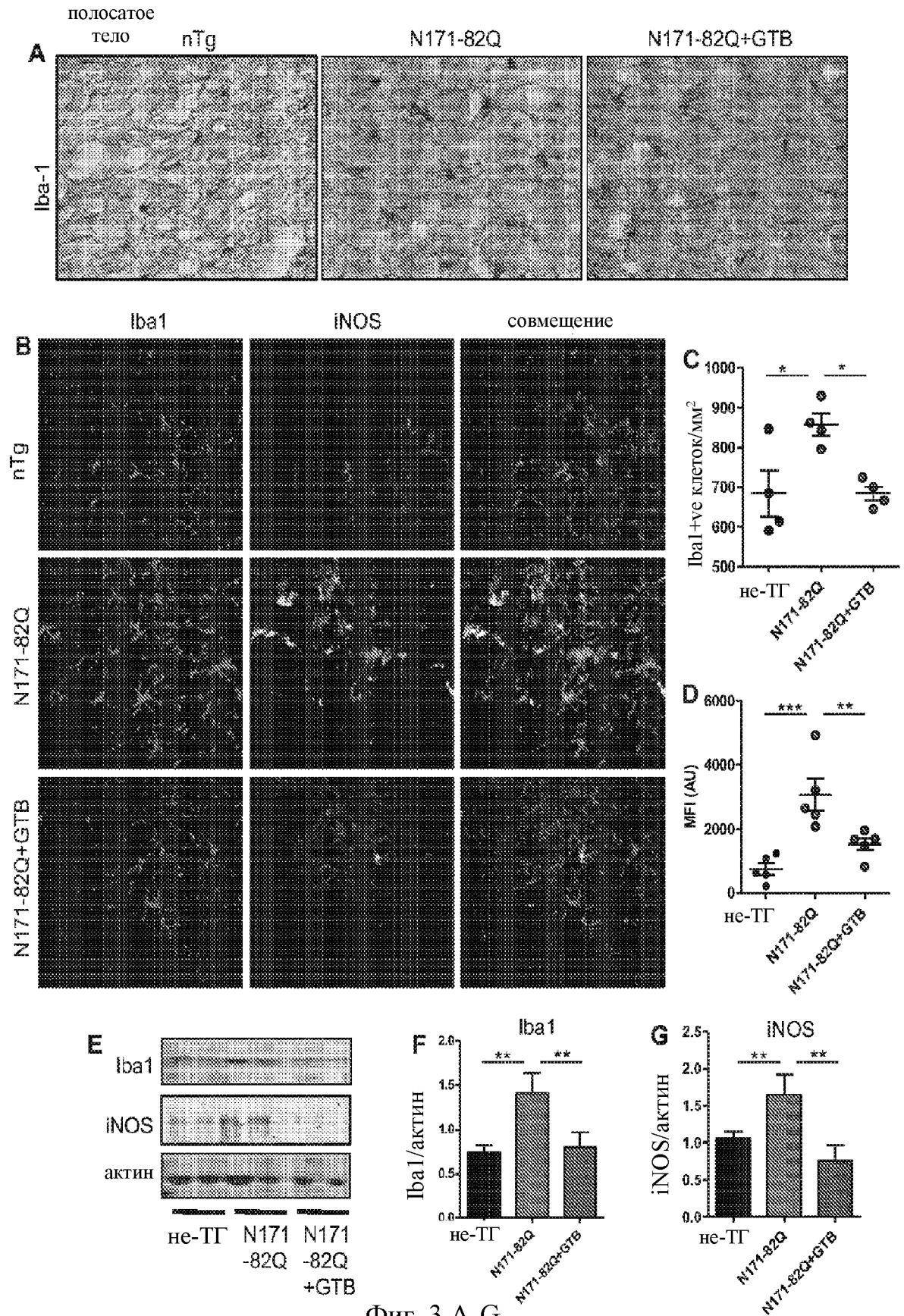
1 ПРИМЕНЕНИЕ КОМПОЗИЦИИ,
СОДЕРЖАЩЕЙ БЕНЗОАТ, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ



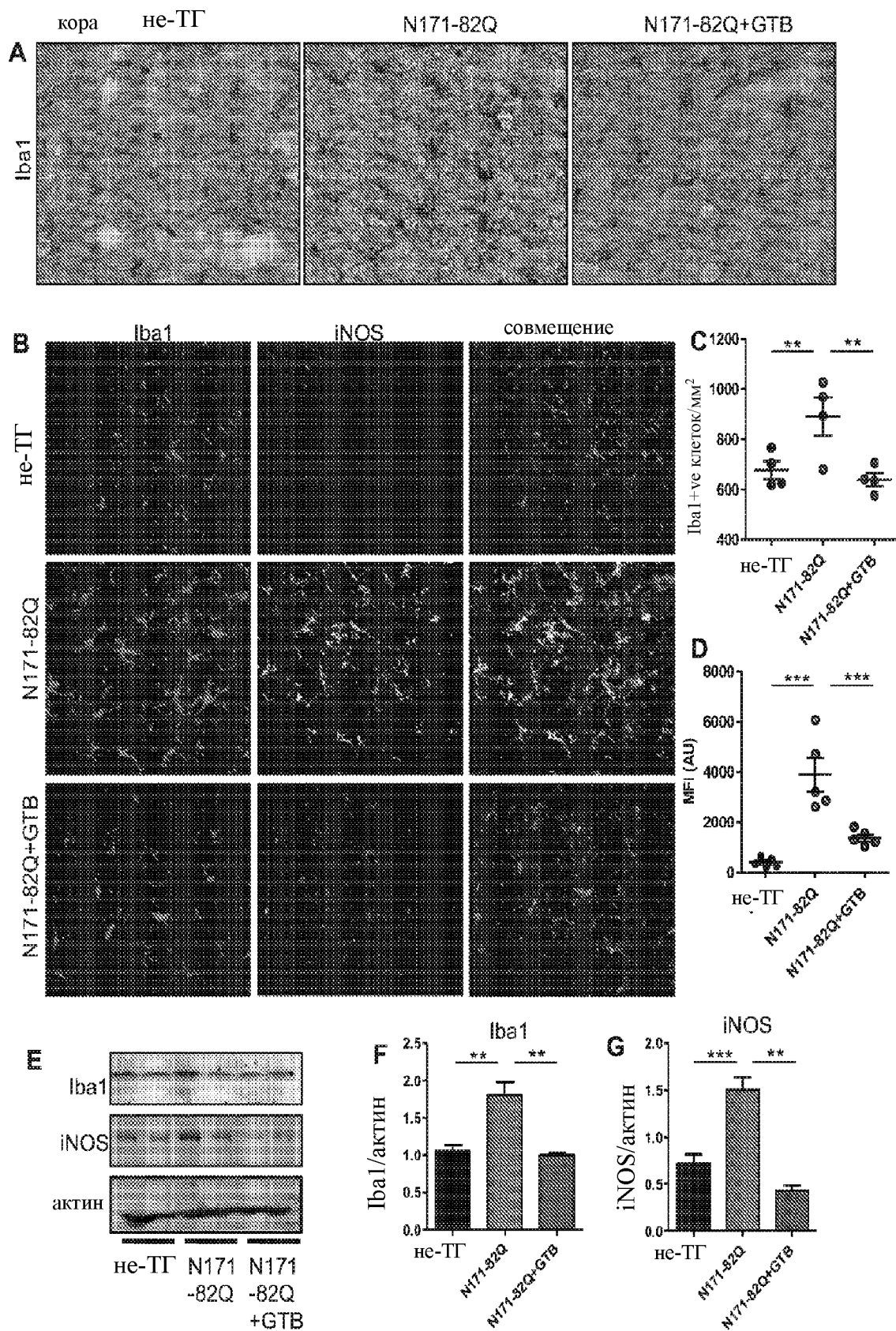
Фиг. 1 А-Е



Фиг. 2 А-Ф

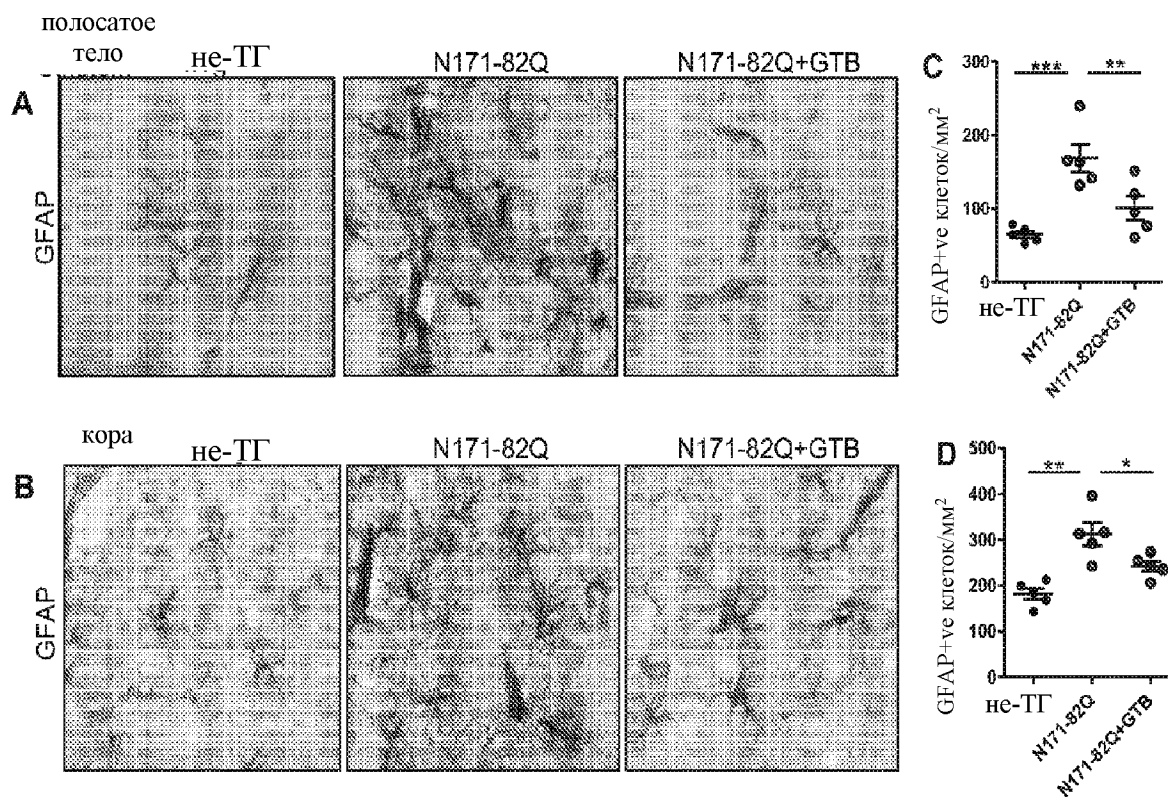


Фиг. 3 А-Г

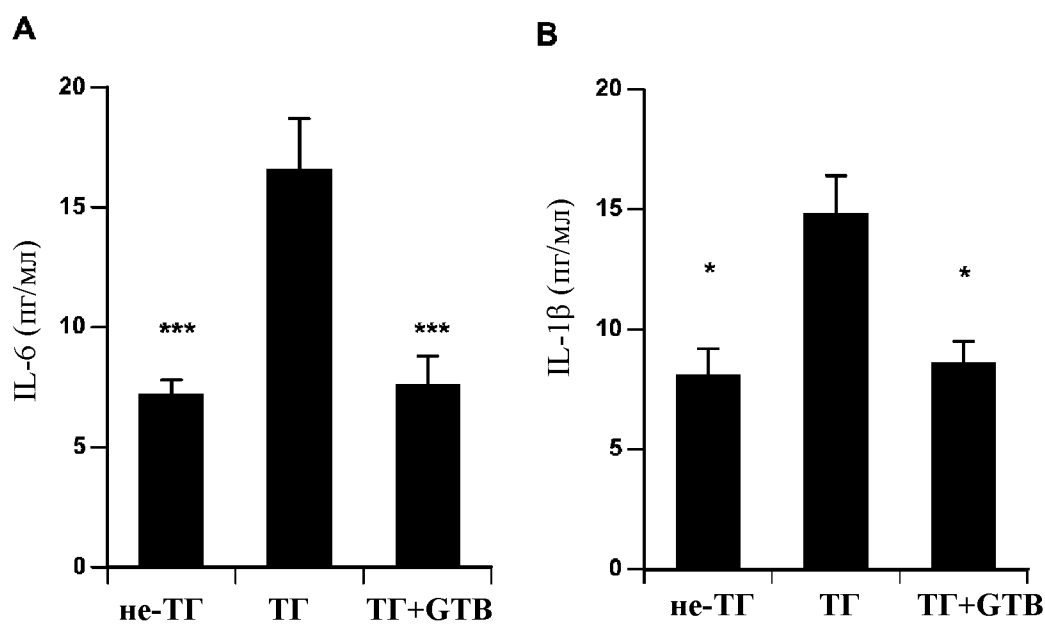


Фиг. 4 А-Г

5 ПРИМЕНЕНИЕ КОМПОЗИЦИИ,
СОДЕРЖАЩЕЙ БЕНЗОАТ, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ



Фиг. 5 А-D



Фиг. 6 А-В