

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392260** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.12.21

(22) Дата подачи заявки
2022.02.11

(51) Int. Cl. *A61K 33/00* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61M 16/10 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(54) СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ ГАЗА ОКСИДА АЗОТА

(31) **63/148,523; 63/180,039**

(32) **2021.02.11; 2021.04.26**

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/016231**

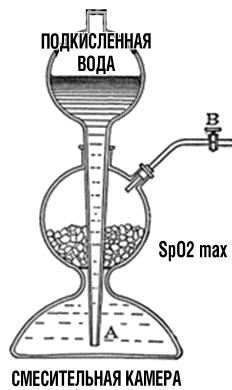
(87) **WO 2022/174116 2022.08.18**

(71) Заявитель:
**ТЕРМОЛАЙФ ИНТЕРНЭШНЛ,
ЭлЭлСи (US)**

(72) Изобретатель:
**Крамер Рональд (US), Николаидис
Александрос (GR)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к способам получения газа оксида азота (NO), который можно использовать без специального оборудования и который не дает газа диоксида азота (NO₂). Способы включают объединение нитрат- и/или нитрит-аниона и элементарного металла в растворе кислоты в сосуде, способном содержать жидкие и газообразные компоненты, где газ NO образуется в результате взаимодействия нитрат- и/или нитрит-аниона и элементарного металла в растворе кислоты. Способ дополнительно включает введение субъекту образующегося газа NO путем ингаляции. Также описаны композиции и наборы для улучшенной подачи газа NO.



202392260

A1

A1

202392260

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 578828EA/019

СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ ГАЗА ОКСИДА АЗОТА

Перекрестная ссылка на родственные заявки

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной заявки на патент США № 63/148523, поданной 11 февраля 2021 г., и предварительной заявке на патент США № 63/180039, поданной 26 апреля 2021 г., содержание каждой из которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

Предпосылки изобретения

[0002] Вдыхание оксида азота (NO) применяется для лечения ряда сердечно-легочных состояний, включая легочную гипертензию у детей и взрослых. Вдыхание газа NO также было предложено в больницах для лечения пациентов с COVID-19 с низким уровнем кислорода и затрудненным дыханием. Было предложено множество механизмов терапевтического эффекта оксида азота у пациентов с COVID-19 (**ФИГ. 1**): известно, что вдыхаемый газ NO является селективным легочным сосудорасширяющим средством. NO может улучшить функцию правых отделов сердца и уменьшить легочную вазоконстрикцию у пациентов с острой и хронической легочной гипертензией. Показано, что вдыхание газа NO улучшает вентиляцию легких и обеспечивает бронходилатацию у пациентов с легкой астмой. Газ NO в альвеолярном пространстве улучшает оксигенацию за счет увеличения притока крови к вентилируемым легочным единицам (то есть улучшения соответствия вентиляции и перфузии). Данные *in vitro* и *in vivo* показали, что газ NO может действовать как противовоспалительное и антитромботическое средство. Доноры NO и газа NO показали антибактериальные и противовирусные свойства в исследованиях *in vitro* и на ранних клинических исследованиях.

[0003] Однако широкое использование вдыхаемого NO ограничено логистическими и финансовыми барьерами. В настоящее время ингаляционная NO терапия требует использования специализированных вентиляторов и баллонов с NO, что делает ее дорогостоящей и непрактичной для домашнего использования. Ингаляция оксида азота является очень дорогостоящей терапией. Прямая стоимость NO составляет не менее 100 долларов за час использования независимо от дозы. В среднем пациенту с COVID-19 может потребоваться более 80 часов лечения, что увеличивает стоимость лечения до тысяч долларов. Таким образом, несмотря на существование исследований, показывающих преимущества NO-терапии у пациентов с COVID-19, практические соображения до сих пор препятствовали широкому использованию терапии и ограничивали ее в основном для пациентов в критическом состоянии, госпитализированных в больницы. Соответственно, существует потребность в более экономичных и удобных способах получения оксида азота и введения его пациенту, особенно в способах, не требующих использования специализированного оборудования.

[0004] Однако, несмотря на свои терапевтические преимущества, NO терапия, к сожалению, сопровождается потенциально серьезным воздействием токсичных

химических веществ. При терапии оксидом азота распространенным явлением также является метгемоглобинемия (Raut and Maheshwari, «Inhaled nitric oxide, methemoglobinemia, and route of delivery», *Saudi J Anaesth.* 2017, 11(3):364). Однако из-за проблем, связанных с ингаляцией газа NO, таких как метгемоглобинемия и образование диоксида азота, новые данные ставят под сомнение, может ли ингаляция NO снизить смертность у пациентов с COVID-19 (Prakash et al., «Efficacy and safety of inhaled nitric oxide in the treatment of severe/critical COVID-19 patients: A systematic review». *Indian Journal of Pharmacology*, 2021, 53(3): 236-243). Метгемоглобинемия вызывает повышенную озабоченность у пациентов с COVID-19, поскольку у этих пациентов, как было задокументировано, метгемоглобинемия развивается в результате самого заболевания (Naumagon et al., «The emergence of methemoglobinemia amidst the COVID-19 pandemic». *Am J Hematol.*, 2020, 95(8):E196-E197).

[0005] Существующий способ NO-терапии также неизбежно подвергает пациентов воздействию газа NO₂, который считается основным токсичным загрязнителем воздуха и не имеет терапевтической ценности. NO быстро окисляется в присутствии кислорода до NO₂ (Glasson and Tuesday, «The Atmospheric Thermal Oxidation of Nitric Oxide», *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85(19): 2901-2904). Принимая во внимание, что Управление по безопасности и гигиене труда (OSHA) установило предел 25 ч/млн NO в воздухе на рабочем месте в течение 8-часового рабочего дня, 40-часовой рабочей недели, ограничение для всего 15-минутного воздействия NO₂ составляет 5 ч/млн в воздухе на рабочем месте. Это связано с тем, что большинство биохимических исследований демонстрируют заметные токсические эффекты только после острого или субхронического воздействия диоксида азота, превышающего 3160 мкг/м³ (2 ч/млн) (Jarvis et al. «Nitrogen dioxide». *WHO Guidelines for Indoor Air Quality: Selected Pollutants*. Geneva: World Health Organization; 2010. 5). Чтобы свести к минимуму образование NO₂ при NO-терапии, хранящийся в сосуде NO должен быть без кислорода, что увеличивает препятствия на пути к доступной NO-терапии. Даже при соблюдении этих мер предосторожности воздействие NO₂ все еще слишком высокое, чтобы не вызывать беспокойства у пациентов, которые нуждаются в NO-терапии.

[0006] Van Meurs et al. отмечали, что применение ингалируемого NO недоношенным детям с тяжелой респираторной недостаточностью при уровнях доз NO от 5 до 10 ч/млн подвергало пациентов воздействию концентраций NO₂ по меньшей мере 3 ч/млн у четырех младенцев и 5 ч/млн у двух младенцев, в то время как ни у одного ребенка в группе плацебо не было повышенных концентраций NO₂ (Van Murs et al., «Inhaled Nitric Oxide for Premature Infants with Severe Respiratory Failure», *N Engl J Med*, 2005; 353:13-22). Petit et al обнаружили, что введение ингалируемого NO с существующей системой доставки сжатого газа приводит к образованию NO₂, когда перед доставкой пациенту NO разбавляется воздухом, обогащенным O₂ (Petit et al., «The Pathophysiological of Nitrogen Dioxide During Inhaled Nitric Oxide Therapy», *ASAIO Journal*, 2017, 63(1): 7-13). Petit et al. также отмечали, что NO₂, вдыхаемый пациентом, окисляет защитные

антиоксиданты в эпителиальной облитерирующей жидкости (ELF) и запускает внеклеточные повреждения в дыхательных путях, что, возможно, приводит к отеку, бронхоконстрикции и уменьшению объема форсированного выдоха за 1 секунду. По данным Агентства по реестру токсичных веществ и заболеваний, воздействие низких концентраций газа NO_2 может изначально вызвать легкую одышку, но через период от часов до дней, те, которые подвергаются воздействию, могут страдать от бронхоспазма и легочного отека. Воздействие более высоких (>10 ч/млн) концентраций газа NO_2 может вызвать немедленную реакцию у субъекта, которая может включать кашель, усталость, тошноту, удушье, головную боль, боль в животе и затруднительное дыхание. Затем за бессимптомным периодом от 3 до 30 часов может последовать развитие отека легких с беспокойством, спутанностью сознания, летаргией и потерей сознания. Если человек выживает после воздействия более высокой концентрации NO_2 , то через несколько недель за этим эпизодом может последовать облитерирующий бронхиолит. Вдыхание очень высоких концентраций (>50 ч/млн) может быстро вызвать ожоги, спазмы, отек тканей в горле, обструкцию верхних дыхательных путей и даже смерть. Соответственно, существует также потребность в более безопасных способах введения пациенту оксида азота.

Сущность изобретения

[0007] Изобретение относится к композициям, наборам и способам, относящимся к получению газа NO для ингаляционной NO -терапии. В одном аспекте способы получения газа NO для ингаляционной NO -терапии включают объединение источника нитрат-анионов и элементарного металла в растворе кислоты в сосуде, способном содержать жидкие и газообразные компоненты, получая таким образом газ NO . В других аспектах способы безопасного получения газа NO для ингаляционной NO -терапии включают объединение источника нитрит-аниона и элементарного металла в растворе кислоты в сосуде, способном содержать жидкие и газообразные компоненты, получая таким образом газ NO . В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают введение субъекту газа NO через сосуд, способный вмещать жидкие и газообразные компоненты, например, где сосуд, способный вмещать жидкие и газообразные компоненты, представляет собой трубку для подачи воды. В некоторых аспектах введение субъекту газа NO через сосуд, способный вмещать жидкие и газообразные компоненты, включает вдыхание субъектом через трубку для подачи воды. В некоторых вариантах осуществления изобретения трубка для подачи воды соединена с респиратором. Субъект, которому вводят газ NO , страдает от затрудненного дыхания, мигрени, имеет уровень насыщения кислородом ниже 95, стремится улучшить спортивные результаты, стремится увеличить выносливость или стремится улучшить умственную работоспособность.

[0008] Элементарный металл выбран из группы, включающей: элементарный магний, элементарный кальций, элементарный литий, элементарный цинк, элементарный калий, элементарный натрий, элементарный бериллий, элементарный барий и

элементарное железо. В некоторых вариантах осуществления изобретения элементарным металлом является элементарный магний и/или элементарный цинк. рН раствора кислоты находится в диапазоне между 0,1 и 6,9, например, между 2 и 4. В некоторых вариантах осуществления изобретения способ дополнительно включает растворение порошка кислоты в растворителе (например, воде) с получением раствора кислоты. В некоторых аспектах, порошком кислоты является лимонная кислота, яблочная кислота или fumarовая кислота. В конкретном варианте осуществления изобретения раствор кислоты получают растворением порошка кислоты в от 1 мл до 10000 мл воды.

[0009] В некоторых аспектах способов получения газа NO для ингаляционной NO-терапии источником нитрат-аниона является нитратная соль или растительный источник нитратов. В таких вариантах осуществления изобретения эффективное количество источника нитрат-аниона и эффективное количество элементарного металла объединяют в растворе кислоты с получением эффективного количества газа NO, где эффективное количество элементарного металла находится в диапазоне между 1 мг и 2000 мг и эффективное количество источника нитрат-аниона обеспечивается в диапазоне между 30 мг и 4000 мг нитрат-аниона. В некоторых вариантах осуществления изобретения эффективное количество источника нитрат-аниона и эффективное количество элементарного металла объединяют в растворе кислоты в соотношении от 10:1 до 1:10 с получением эффективного количества газа NO. В некоторых вариантах осуществления изобретения эффективное количество источника нитрат-аниона и эффективное количество элементарного металла объединяют в растворе кислоты с получением по меньшей мере 5 ч/млн газа NO и 1000 ч/млн газа H₂. В некоторых вариантах осуществления изобретения компоненты газа, полученные путем объединения источника нитрат-аниона и элементарного металла в растворе кислоты, дополнительно содержат нитроксильный газ.

[0010] В некоторых аспектах способов получения газа NO для ингаляционной NO-терапии источник нитрит-аниона представляет собой нитритную соль или растительный источник нитрита. В таких вариантах осуществления изобретения, где эффективное количество источника нитрит-аниона и эффективное количество элементарного металла объединяют в растворе кислоты с получением эффективного количества газа NO, эффективное количество элементарного металла находится в диапазоне между 1 мг и 2000 мг, а эффективное количество источника нитрит-аниона обеспечивается в диапазоне между 1 мг и 1000 мг нитрит-аниона. В некоторых вариантах осуществления изобретения эффективное количество источника нитрит-аниона и эффективное количество элементарного металла объединяют в растворе кислоты в соотношении от 10:1 до 1:10 с получением эффективного количества газа NO. В некоторых вариантах осуществления изобретения эффективное количество источника нитрат-аниона и эффективное количество элементарного металла объединяют в растворе кислоты с получением по меньшей мере 5 ч/млн газа NO и 1000 ч/млн газа H₂. В некоторых вариантах осуществления изобретения компоненты газа, полученные путем объединения источника

нитрат-аниона и элементарного металла в растворе кислоты, дополнительно содержат нитроксильный газ.

[0011] Описанные выше способы получения газа NO для ингаляционной NO-терапии не приводят к образованию небезопасных уровней газа NO₂. Например, уровни газа NO₂, полученные путем объединения источника нитрат-аниона и элементарного металла в растворе кислоты, не превышают 10 ч/млн, не превышают 5 ч/млн, или не превышают 2 ч/млн. В некоторых вариантах осуществления изобретения компоненты газа, полученные путем объединения источника нитрат-аниона и элементарного металла в растворе кислоты, не содержат газа NO₂.

[0012] Композиции, относящиеся к получению газа NO для ингаляционной NO-терапии, описанные в настоящем документе, содержат нитрит и элементарный металл. В некоторых аспектах, композиция содержит кислоту. Элементарный металл в композиции выбран из группы, включающей: элементарный магний, элементарный кальций, элементарный литий, элементарный цинк, элементарный натрий, элементарный калий, элементарный бериллий, элементарный рубидий, элементарный цезий, элементарный алюминий, элементарный галлий, элементарный индий, элементарное олово, элементарный висмут, элементарный скандий, элементарный титан, элементарный ванадий, элементарный хром, элементарный марганец, элементарный кобальт, элементарный марганец, элементарный скандий, элементарный титан, никель, элементарная медь, элементарный цинк, элементарный иттрий, элементарный цирконий, элементарный ниобий, элементарный молибден, элементарный технеций, элементарный рутений, элементарный родий, элементарный палладий, элементарное серебро, элементарный кадмий, элементарный лантан, элементарный гафний, элементарный тантал, элементарный вольфрам, элементарный рений, элементарный осмий, элементарный иридий, элементарную платину, элементарное золото, элементарный марганец и элементарное железо. В некоторых аспектах, нитрит в композиции представляет собой нитритную соль, например, натрий нитрит или калий нитрит. В других аспектах нитрит в композиции представляет собой растительный источник нитрита, стандартизованный по содержанию нитрита, например, свекольный порошок.

[0013] В некоторых аспектах композиция представлена в виде капсулы, облатки, пилюли, таблетки, порошка, гранулы, пеллеты, бусины, частицы, троше, пастилки, лепешки, раствора, эликсира, сиропа, настойки, суспензии, эмульсии, жидкости для полоскания рта, спрея, капель, мази, крема, геля, пасты, трансдермального пластыря, суппозитория, pessария, крема, геля, пасты, пены и их комбинаций. Композиция может дополнительно содержать приемлемую добавку и/или приемлемый носитель. Приемлемая добавка может быть выбрана по меньшей мере из одного члена группы, включающей: солубилизатор, агент, ингибирующий ферменты, антикоагулянт, пеногаситель, антиоксидант, краситель, охладитель, криопротектор, агент водородной связи, ароматизатор, пластификатор, консервант, подсластитель и загуститель. Приемлемый носитель может быть выбран по меньшей мере из одного члена группы, включающей:

эксципиент, смазывающее вещество, связующее, разрыхлитель, разбавитель, наполнитель, растворитель, суспендирующий агент, средство для растворения, средство для изотонизации, буферное средство, успокаивающее средство и систему доставки амфипатических липидов. В некоторых аспектах композиция находится в форме, подходящей для перорального введения. В других аспектах композиция находится в форме, подходящей для вдыхания газов, образующихся при контакте с подкисленным растворителем.

[0014] В некоторых аспектах композиция содержит эффективное количество нитрита для получения терапевтического эффекта и эффективное количество элементарного металла для предотвращения или снижения токсичности нитрита. Терапевтический эффект нитрита может заключаться в снижении кровяного давления или лечении и/или облегчении симптомов респираторного заболевания. Респираторное заболевание может быть вызвано коронавирусом, вирусом гриппа, респираторно-синцитиальным вирусом, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* типа b, *Pneumocystis jirovecii*, грибом или простейшим. В некоторых вариантах терапевтической композиции эффективное количество нитрита составляет 1-1000 мг и эффективное количество элементарного металла составляет 1-10000 мг. В других вариантах осуществления изобретения эффективное количество нитрита составляет 5-200 мг и эффективное количество элементарного металла составляет 5-1000 мг. В конкретном варианте терапевтической композиции эффективное количество нитрита составляет 30-100 мг и эффективное количество элементарного металла составляет 10-400 мг.

[0015] В конкретном варианте терапевтической композиции нитрит упакован в виде капсулы, облатки, пилюли, таблетки, порошка, гранулы, пеллеты, бусины, частицы, троше или лепешки; и элементарный металл упакован в виде капсулы, облатки, пилюли, таблетки, порошка, гранулы, пеллеты, бусины, частицы, троше или лепешки. В других вариантах осуществления изобретения нитрит упакован в виде капсулы, облатки, пилюли, таблетки, порошка, гранулы, пеллеты, бусины, частицы, троше или лепешки; элементарный металл упакован в виде капсулы, облатки, пилюли, таблетки, порошка, гранулы, пеллеты, бусины, частицы, троше или лепешки; и кислота упаковывается отдельно от нитрита и элементарного металла. В некоторых аспектах, нитрит, элементарный металл, и кислота находятся в твердой форме. В конкретном варианте осуществления изобретения нитрит и элементарный металл упакованы вместе, например, в одну капсулу, одну облатку, одну пилюлю или одну таблетку.

[0016] Наборы для безопасного введения пациенту газа NO, описанные в настоящем документе, содержат нитрит или нитрат; элементарный металл, где нитрит и/или нитрат и элементарный металл упакованы вместе; кислоту; и инструкции по объединению нитрита, элементарного металла и кислоты для образования газа NO без образования газа NO₂ и по введению пациенту образовавшегося газа NO. В некоторых вариантах осуществления изобретения набор дополнительно содержит сосуд, способный вмещать жидкие и газообразные компоненты, например, трубку для подачи воды. В

некоторых аспектах, нитрит или нитрат в наборе представляют собой соль, например, нитритная соль или нитратная соль. Примеры солей включают нитрит натрия, нитрит калия, нитрат натрия, нитрат калия. Элементарный металл в наборе выбран из группы, включающей: элементарный магний, элементарный кальций, элементарный литий, элементарный цинк, элементарный натрий, элементарный калий, элементарный бериллий, элементарный рубидий, элементарный цезий, элементарный алюминий, элементарный галлий, элементарный индий, элементарное олово, элементарный висмут, элементарный скандий, элементарный титан, элементарный ванадий, элементарный хром, элементарный марганец, элементарный кобальт, элементарный марганец, элементарный скандий, элементарный титан, никель, элементарная медь, элементарный цинк, элементарный иттрий, элементарный цирконий, элементарный ниобий, элементарный молибден, элементарный технеций, элементарный рутений, элементарный родий, элементарный палладий, элементарное серебро, элементарный кадмий, элементарный лантан, элементарный гафний, элементарный тантал, элементарный вольфрам, элементарный рений, элементарный осмий, элементарный иридий, элементарную платину, элементарное золото, элементарный марганец и элементарное железо.

[0017] Описаны также способы введения субъекту ингалируемого газа оксида азота с пониженной токсичностью. В некоторых аспектах пониженная токсичность проявляется в виде уменьшения повреждения легких по сравнению с повреждением легких, которое происходит при введении самого газа NO в той же концентрации или уровень метгемоглобина в крови субъекта не превышает 2%. Способ включает введение субъекту газа оксида азота и введение субъекту газа водорода. В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают введение субъекту нитроксильного газа. В некоторых аспектах описаны способы терапевтического введения ингалируемого газа NO, которые включают совместное введение субъекту эффективного количества газа водорода и газа NO. Эффективное количество водорода представляет собой количество, достаточное для уменьшения или предотвращения образования NO₂ в процессе введения субъекту газа NO. В некоторых аспектах эффективное количество газа водорода составляет по меньшей мере 1000 ч/млн. В некоторых вариантах осуществления изобретения способ включает смешивание элементарного металла с нитратом и/или нитритом в подкисленном растворителе, в результате чего получают газ NO и эффективное количество газа водорода, и они вводятся субъекту путем ингаляции.

[0018] Соответственно, описаны способы снижения токсичности ингалируемого NO, включающие ингаляцию NO с эффективным количеством водорода для снижения токсичности NO (например, повреждение ткани легких или повышение уровня нитротирозина в тканях, подвергшихся воздействию NO). Таким образом, описана композиция, содержащая газ оксид азота и газ водород. В некоторых аспектах, токсичность нитритов проявляется как развитие метгемоглобинемии. Также описаны способы предупреждения и/или лечения у субъекта метгемоглобинемии. Способы включают введение субъекту путем ингаляции эффективного количества газа водорода.

[0019] Для композиций, содержащих газ оксид азота и газ водород, концентрации газов составляют по меньшей мере 1 ч/млн газа оксида азота и по меньшей мере 5 ч/млн газа водорода. В конкретном варианте осуществления изобретения композиция содержит 1-10000 ч/млн газа водорода и 1-500 ч/млн газа оксида азота. В композициях, содержащих газ оксид азота и газ водород, концентрация газа водорода не приводит к образованию жидкой воды.

[0020] В других аспектах описаны способы предупреждения и/или лечения у субъекта метгемоглобинемии (например, метгемоглобинемии, вызванной ингаляционной NO-терапией, введением нитрита или введением нитрата). Способ включает пероральное введение субъекту эффективного количества элементарного металла. В некоторых вариантах осуществления изобретения способ дополнительно включает пероральное введение субъекту кислоты, где элементарный металл и кислоту принимают вместе. В некоторых аспектах способ включает пероральное введение элементарного металла и кислоты в количестве, эффективном для образования газа водорода в желудке. Применение описанного способа предупреждения и/или лечения метгемоглобинемии снижает токсичность, вызванную NO₂, проявляемую, например, воспалением легких и/или дыхательных путей, снижением функции легких, усилением кашля, усилением свистящего дыхания, учащением приступов астмы или большей вероятностью поступления в отделение неотложной помощи и больницу. В некоторых аспектах при пероральном введении элементарного металла и/или кислоты у субъекта не проявляется токсичность, вызванная NO₂.

Краткое описание фигур

[0021] На **ФИГ. 1** изображены различные пути, по которым NO функционирует в легких.

[0022] На **ФИГ. 2** показан количественный анализ оксида азота в присутствии диоксида азота в атмосферных концентрациях.

[0023] На **ФИГ. 3** показано, в качестве примера осуществления изобретения, введение газов NO и H₂ пациенту отделения интенсивной терапии, подключенному к аппарату искусственного дыхания, при этом NO и H₂ вводятся через впускной воздушный клапан, который обычно используется для введения распыленных лекарственных средств.

[0024] На **ФИГ. 4** изображен пример устройства, которое может быть использовано для экономичного получения комбинации газов NO, HNO и водорода. Устройство содержит три отсека, где в верхнем отсеке находится раствор подкисленной воды (предпочтительно подкисленной лимонной кислотой), в среднем отсеке находится композиция SpO₂, а нижний отсек представляет собой смесительную камеру, где подкисленная вода из верхнего отсека будет стекать в смесительную камеру, где она будет смешиваться с композицией SpO₂, также попадающей в смесительную камеру из среднего отсека.

Подробное описание изобретения

[0025] Подробные аспекты и области применения изобретения описаны ниже в следующем подробном описании осуществления способа. Если специально не указано иное, предполагается, что словам и фразам в описании и формуле изобретения будет придано их простое, обыденное и привычное для обычных специалистов в соответствующей области техники значение.

[0026] В нижеследующем описании и в целях пояснения приведены многочисленные конкретные детали, чтобы дать полное понимание различных аспектов изобретения. Однако специалистам в соответствующей области техники будет понятно, что при практическом осуществлении способа, описанного в настоящем документе, можно обойтись и без этих конкретных деталей. Следует отметить, что существует множество различных и альтернативных конфигураций, устройств и способов, к которым может быть применен описанный способ. Способ в полном объеме, описанный в настоящем документе, не ограничивается примерами, которые приведены ниже.

[0027] Формы единственного числа включают отсылки ко множественному числу, если контекст явно не диктует иное. Таким образом, например, ссылка на «стадию» включает в себя ссылку на одну или несколько таких стадий.

[0028] Как используется в настоящем документе, термин «около» относится к отклонению не более чем на 5% от заданного значения, например отклонению на 3%, 2%, 1%, 0,5% или 0,1% от заданного значения.

[0029] Как используется в настоящем документе, термин «приемлемый» является термином, используемым в самом широком смысле, и может описывать ингредиенты композиции, которые соответствуют стандартам Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA), стандартам Фармакопеи Соединенных Штатов (USP), стандартам Министерства сельского хозяйства США (USDA) для пищевых материалов, общепринятым стандартам индустрии пищевых добавок, отраслевым стандартам, стандартам или нормативам лекарственных составов на основе растительного сырья, установленным физическим лицом. Эти стандарты могут определять приемлемые диапазоны аспектов ингредиентов композиции, таких как пригодность к употреблению в пищу, токсичность, фармакологический эффект или любой другой аспект химического вещества, композиции или препарата, используемых при использовании композиции.

[0030] Как используется в настоящем документе, термин «композиция» относится как к смеси ингредиентов или компонентов, так и к комбинации капсул, содержащих различные ингредиенты или компоненты. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления изобретения композиция включает отдельные капсулы, которые объединяются вместе и предназначены для совместного приема.

[0031] Как используется в настоящем документе, термин «элементарный металл» относится к нейтрально заряженному состоянию металлического элемента, другими словами, к металлу в его элементарной форме, а не в форме соли или заряженной форме (примеры солевых форм и заряженных форм включают оксид, гидроксид, карбонат,

хлорид, лактат, цитрат, аспартат, глицинат и глюконат металла). Таким образом, как используется в настоящем документе, элементарные металлы и соли одного и того же металла являются различными составляющими. Описание того, что композиция содержит элементарный металл, не может быть удовлетворено присутствием соли металла, и наоборот. Например, композиция, состоящая из цитрата магния, не является композицией, содержащей элементарный магний, несмотря на любое описание того, что цитрат магния обеспечивает некоторое количество элементарного магния. Элементарные металлы, описанные в настоящем документе, включают элементарный магний, элементарный кальций, элементарный литий, элементарный цинк, элементарный натрий, элементарный калий, элементарный бериллий, элементарный рубидий, элементарный цезий, элементарный алюминий, элементарный галлий, элементарный индий, элементарное олово, элементарный висмут, элементарный скандий, элементарный титан, элементарный ванадий, элементарный хром, элементарный марганец, элементарный кобальт, элементарный марганец, элементарный скандий, элементарный титан, никель, элементарная медь, элементарный цинк, элементарный иттрий, элементарный цирконий, элементарный ниобий, элементарный молибден, элементарный технеций, элементарный рутений, элементарный родий, элементарный палладий, элементарное серебро, элементарный кадмий, элементарный лантан, элементарный гафний, элементарный тантал, элементарный вольфрам, элементарный рений, элементарный осмий, элементарный иридий, элементарную платину, элементарное золото, элементарный марганец и элементарное железо.

[0032] Как используется в настоящем документе, термин «композиция SpO_2 » относится к композиции, содержащей нитрат и/или нитрит-анион и элементарный металл. В некоторых аспектах композиция находится в виде порошка. Таким образом, композиция может называться «порошком SpO_2 ».

[0033] Настоящее изобретение относится к открытию, что при соединении в растворе кислоты, элементарного металла и нитрат-аниона образуется газ оксид азота (NO), пригодный для вдыхания, что подтверждается датчиком NO. Также образуется нитроксильный газ, который может способствовать неожиданным терапевтическим преимуществам препарата. Образование нитроксила было подтверждено путем помещения газовой смеси в герметичную камеру с сосудом, содержащим нитрозобензол в растворе аммиака, в результате чего образовывался купферрон характерного светло-желтого цвета. Неожиданно было обнаружено, что образующийся газ NO можно вводить субъекту, например, через трубку для подачи воды, и такое введение NO приводит к повышению бдительности, уровня энергии, излечению головной боли/мигрени и повышению спортивных результатов, проявляющихся в увеличении силы и выносливости. Соответственно, в настоящем документе описан способ введения газа NO субъекту, нуждающемуся в нем.

[0034] Удивительно, но описанный способ получения газа NO не приводит к образованию газа NO_2 в концентрациях до 40 ч/млн, в то время как при более высоких

концентрациях NO образующийся газ NO₂ намного ниже количеств, описанных в различных исследованиях. Соответственно, в некоторых вариантах практического осуществления субъект, нуждающийся в газе NO, является субъектом, нуждающимся в лечении респираторного заболевания. В определенных аспектах у субъекта проявляется по крайней мере один симптом, выбранный из группы, включающей одышку, проблемы с дыханием, боль в груди, воспаление легких и снижение оксигенации. В некоторых вариантах осуществления изобретения респираторное заболевание вызывается инфекцией, например, коронавирусом, вирусом гриппа, респираторно-синцитиальным вирусом, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* типа b (Hib) и/или *Pneumocystis jirovecii*. В конкретных вариантах осуществления изобретения у пациента, нуждающегося в лечении респираторного заболевания, диагностируется пневмония или тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом, например альфа-коронавирусом, выбранным из 299E и NL63, или бета-коронавирусом, выбранным из OC43, HKU1, MERS-CoV, SARS-CoV или SARS-CoV-2. В некоторых других аспектах у субъекта имеется состояние, выбранное из следующей группы: гипоксия после заболевания коронавирусом-19 (COVID-19), острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), гипоксия после ARDS, пневмония, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), мезотелиома, анемия, астма, интерстициальное заболевание легких, тромбоэмболия легочной артерии, коллапс легкого, врожденные пороки сердца или заболевание, отек легких, высотная болезнь, низкая частота дыхания, легочный фиброз, апноэ во сне, желудочно-кишечная инфекция, инфекция *Helicobacter pylori* и респираторная инфекция.

[0035] В других вариантах осуществления изобретения субъект, нуждающийся в газе NO, является субъектом, которому была бы польза из повышенных уровней NO, например, субъектом, стремящимся улучшить спортивные результаты, повысить уровень энергии или выносливости, улучшить самочувствие и лечение мигрени.

[0036] Способы введения газа NO субъекту, нуждающемуся в нем, включают объединение источника нитрат-анионов и/или источника нитрит-аниона и элементарного металла в растворе кислоты в сосуде, способном содержать жидкие и газообразные компоненты (например, трубка для подачи воды), где образуется газ NO, и введение газа NO субъекту через сосуд, способный вмещать жидкие и газообразные компоненты. В некоторых аспектах в результате реакции также образуются нитроксил и газ водород. В некоторых вариантах осуществления pH раствора кислоты составляет от 0,1 до 6,9. В предпочтительных вариантах осуществления pH раствора кислоты находится в диапазоне между 2 и 4. Субъекту вводят газ NO путем ингаляции газового содержимого в трубку для подачи воды или какой-либо другой подходящий сосуд, способный вмещать жидкие и газообразные компоненты, что позволяет ингалировать газообразные компоненты. В некоторых вариантах осуществления изобретения способ включает объединение терапевтически эффективных количеств нитрат-аниона и терапевтически эффективного количества элементарного металла в растворе кислоты в трубке для подачи воды, где образуется терапевтически эффективное количество газа NO. В некоторых аспектах,

терапевтически эффективное количество элементарного металла и терапевтически эффективное количество нитрат-аниона находится в диапазоне между 1 мг и 2000 мг и между 30 мг и 4000 мг, соответственно. В конкретном варианте осуществления изобретения терапевтически эффективные количества нитрат-аниона и элементарного металла находятся в молярном соотношении 1:1.

[0037] В некоторых вариантах осуществления изобретения субъекту вводят комбинацию элементарных металлов. Таким образом, в некоторых аспектах композиция, вводимая субъекту, содержит более одного элементарного металла. Элементарный металл может быть в любой форме, например, в виде порошка или гранул. Изменение размера и площади поверхности элементарного металла может быть использовано для воздействия на скорость реакции между металлом и нитратом и кислотой. Таким образом, было обнаружено, что меньшие размеры частиц металла приводят к более быстрой реакции, приводящей к образованию большего количества NO за меньший промежуток времени. Элементарный металл представляет собой щелочноземельный металл, щелочной металл или переходный металл. Поскольку элементарные металлы являются реакционно активными, они не встречаются в природе. Скорее они существуют как руды, которые содержат смесь различных соединений металлов, таких как соли и оксиды. Таким образом, для получения элементарных металлов необходимы сложная экстракция и очистка, использующие физикохимические методы. В некоторых вариантах осуществления изобретения элементарным металлом является элементарный магний, элементарный кальций, элементарный литий, элементарный цинк, элементарный натрий, элементарный калий, элементарный бериллий, элементарный рубидий, элементарный цезий, элементарный алюминий, элементарный галлий, элементарный индий, элементарное олово, элементарный висмут, элементарный скандий, элементарный титан, элементарный ванадий, элементарный хром, элементарный марганец, элементарный кобальт, элементарный марганец, элементарный скандий, элементарный титан, никель, элементарная медь, элементарный цинк, элементарный иттрий, элементарный цирконий, элементарный ниобий, элементарный молибден, элементарный технеций, элементарный рутений, элементарный родий, элементарный палладий, элементарное серебро, элементарный кадмий, элементарный лантан, элементарный гафний, элементарный тантал, элементарный вольфрам, элементарный рений, элементарный осмий, элементарный иридий, элементарная платина, элементарное золото, элементарный марганец или элементарное железо. В некоторых вариантах осуществления изобретения элементарный металл выбран из группы, включающей: элементарный магний, элементарный кальций, элементарный литий, элементарный цинк и элементарное железо.

[0038] В некоторых аспектах источником нитрат-аниона (NO_3^-) является нитратная соль аминокислоты или производное аминокислоты (например, нитрат креатина, нитрат аргинина, нитрат карнитина, нитрат N-ацетилкарнитина, нитрат цитруллина, нитрат бетаина и нитрат пролина), неорганическая нитратная соль (например, нитрат магния, нитрат натрия, нитрат калия, нитрат кальция и нитрат лития или их смешанные соли,

сокристаллический состав и гидраты) или природный источник нитратов. Что касается природных источников нитратов, то нитрат был концентрирован и/или выделен из природного источника, такого как растительный источник нитратов. Примеры природных источников нитратов включают, но не ограничиваются ими, свекольный сок, порошок свекольного сока, концентрированный порошок свекольного сока, порошок сельдерея, шпинат и экстракт красного шпината, а также экстракт амаранта. В предпочтительных вариантах осуществления содержание нитратов в природных источниках нитратов стандартизировано таким образом, чтобы обеспечить достаточное количество нитратов. В некоторых аспектах композиция содержит более одного источника нитрат-аниона.

[0039] В некоторых аспектах, источник нитрит-аниона (NO_2^-) представляет собой нитритную соль аминокислоты или производных аминокислот (например, нитрит креатина, нитрит аргинина, нитрит карнитина, нитрит N-ацетилкарнитина, нитрит цитруллина, нитрит бетаина и нитрит пролина), неорганическую нитритную соль (например, нитрит магния, нитрит натрия, нитрит калия, нитрит кальция и нитрит лития или их смешанные соли, сокристаллические составы и гидраты) или природный источник нитритов. Что касается природных источников нитритов, то нитрит может быть концентрирован и/или выделен из природного источника, такого как растительный источник нитритов.

[0040] В некоторых вариантах осуществления изобретения элементарный металл и нитрат и/или нитрит-анион содержатся в системе для замедленного высвобождения NO. Например, система может представлять собой систему высвобождением во времени (такую как диффузионная система, система растворения, осмотическая система и ионообменная смола), плавающую систему, биоадгезивную систему или матричную систему, где воздействие кислоты или раствора кислоты контролируется. В другом варианте осуществления могут быть использованы либо механические, либо электронные способы для непрерывного высвобождения металла и нитрата в кислотный раствор, чтобы обеспечить устойчивое выделение газа NO. В конкретном варианте осуществления описанная в настоящем документе система для замедленного высвобождения NO содержит три отсека, соединенных текучей средой (см., например, ФИГ. 4). В верхнем отсеке находится раствор подкисленной воды (предпочтительно, лимонной кислотой), в среднем отсеке находится композиция SpO_2 , а нижний отсек представляет собой смесительную камеру, где подкисленная вода из верхнего отсека будет стекать в смесительную камеру, где она будет смешиваться с композицией SpO_2 , также попадающей в смесительную камеру из среднего отсека. Устройство позволяет легко регулировать количество NO, HNO и H_2 , вводимых пациенту, контролируя скорость реакции подкисленной воды и состав SpO_2 . Скорость реакции можно регулировать путем регулирования кислотности раствора, регулирования скорости капания подкисленной воды, регулирования размера частиц композиции SpO_2 или регулирования температуры в смесительной камере, например, с помощью нагревательного элемента, имеющего встроенный термостат (повышение температуры увеличивает скорость реакции).

Аналогичная схема может быть использована для введения газа $\text{NO}/\text{H}_2/\text{HNO}$ пациентам, не находящимся в отделении интенсивной терапии, с использованием дыхательной системы, как дома, так и в условиях больницы, с той лишь разницей, что пациенту для подачи газов придется носить маску или эквивалент вместо эндотрахеальной трубки.

[0041] В примере варианта осуществления пациентам, подключенным к аппарату искусственного дыхания, может вводиться газ NO/H_2 через впускной воздушный клапан, который обычно используется для введения распыленных лекарственных средств. Газ NO/H_2 может вырабатываться устройством, показанным на ФИГ. 4. Аналогичная схема может быть использована для введения газа NO/H_2 пациентам, не находящимся в отделении интенсивной терапии, использующим дыхательную систему, либо дома, либо в условиях больницы, с той лишь разницей, что пациенту придется носить маску, канюлю или аналогичный аппарат для подачи газов вместо эндотрахеальной трубки (см. ФИГ. 3).

[0042] Соответственно, в настоящем документе описан набор для безопасного введения пациенту газа NO . Набор содержит нитрит или нитрат; элементарный металл, где нитрит и/или нитрат и элементарный металл упакованы вместе; кислоту и инструкции по объединению нитрита, элементарного металла и кислоты для образования газа NO без образования газа NO_2 и по введению пациенту образовавшегося газа NO . В некоторых вариантах осуществления изобретения набор дополнительно содержит сосуд, способный вмещать жидкие и газообразные компоненты, например, трубку для подачи воды. В некоторых аспектах нитрит или нитрат в наборе представляют собой соль, например, нитритную соль или нитратную соль. Примеры солей включают нитрит натрия, нитрит калия, нитрат натрия, нитрат калия. Элементарный металл в наборе выбран из группы, включающей: элементарный магний, элементарный кальций, элементарный литий, элементарный цинк, элементарный натрий, элементарный калий, элементарный бериллий, элементарный рубидий, элементарный цезий, элементарный алюминий, элементарный галлий, элементарный индий, элементарное олово, элементарный висмут, элементарный скандий, элементарный титан, элементарный ванадий, элементарный хром, элементарный марганец, элементарный кобальт, элементарный марганец, элементарный скандий, элементарный титан, никель, элементарная медь, элементарный цинк, элементарный иттрий, элементарный цирконий, элементарный ниобий, элементарный молибден, элементарный технеций, элементарный рутений, элементарный родий, элементарный палладий, элементарное серебро, элементарный кадмий, элементарный лантан, элементарный гафний, элементарный тантал, элементарный вольфрам, элементарный рений, элементарный осмий, элементарный иридий, элементарную платину, элементарное золото, элементарный марганец и элементарное железо.

[0043] В некоторых вариантах осуществления изобретения способ включает подачу кислоты в виде порошка и смешивание с нитрат- или нитрит-анионом и/или элементарным металлом перед растворением в растворителе таким образом, чтобы образовывался газ NO . Кислотой в виде порошка может быть, например, лимонная кислота, яблочная кислота или фумаровая кислота. В предпочтительных вариантах

осуществления в качестве растворителя используется вода, поскольку она безопасна, нетоксична и легкодоступна. Однако могут быть использованы другие протонные и/или полярные растворители, такие как аммиак, этанол, уксусная кислота и тому подобное. Вода или растворитель необязательно должны быть чистыми, и в них могут быть растворены другие соединения, такие как ароматизаторы, отдушки, другие лекарственные средства и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой соль сильной кислоты со слабым основанием, которая при растворении в воде или каком-либо другом полярном протонном растворителе приводит к образованию кислого раствора. Таким образом, кислотой может быть хлорид аммония, нитрат аммония или нитрат креатина. В некоторых вариантах осуществления изобретения, когда нитрат-анион представлен в виде нитратной соли, образованной слабыми основаниями (такими как нитрат креатина или нитрат пролина), нитратная соль может служить источником как кислоты, так и нитрат-аниона.

[0044] Следует понимать, что, хотя обычная последовательность добавления ингредиентов рецептуры заключается в том, что сначала создается кислотный раствор, а затем одновременно добавляются элементарный металл и нитрат, такая последовательность необязательна и могут быть вариации. Например, стадия объединения нитрат-аниона и элементарного металла в кислом растворе может включать одновременное добавление в воду нитрата, порошкообразной кислоты и элементарного металла или включать приготовление раствора нитрата в воде и последующее добавление кислоты и элементарного металла. Важнейшей особенностью описанных способов является то, что нельзя допустить, чтобы элементарный металл полностью вступил в реакцию с кислотой, которая образует соли элементарного металла, а не газ NO. Таким образом, в случае добавления элементарного металлического магния в раствор кислоты, а затем после завершения реакции (на что указывало бы растворение магния в его солевой форме в жидкости) добавления нитрата, газ оксид азота не образовался бы.

[0045] Способы получения газа NO для ингаляционной NO-терапии не образуют небезопасные уровни газа NO₂, и таким образом, образовавшиеся газообразные компоненты не содержат газ NO₂. Например, уровни газа NO₂, полученные путем объединения источника нитрат-аниона и элементарного металла в растворе кислоты, не превышают 10 ч/млн, не превышают 5 ч/млн или не превышают 2 ч/млн. В некоторых вариантах осуществления изобретения компоненты газа, полученного путем объединения источника нитрат-аниона и элементарного металла в растворе кислоты, не содержат газа NO₂.

[0046] Композиции, относящиеся к получению газа NO для ингаляционной NO-терапии, описанные в настоящем документе, содержат нитрит и элементарный металл. В некоторых аспектах, композиция содержит кислоту. Элементарный металл в композиции выбран из группы, включающей: элементарный магний, элементарный кальций, элементарный литий, элементарный цинк, элементарный натрий, элементарный калий, элементарный бериллий, элементарный рубидий, элементарный цезий, элементарный

алюминий, элементарный галлий, элементарный индий, элементарное олово, элементарный висмут, элементарный скандий, элементарный титан, элементарный ванадий, элементарный хром, элементарный марганец, элементарный кобальт, элементарный марганец, элементарный скандий, элементарный титан, никель, элементарная медь, элементарный цинк, элементарный иттрий, элементарный цирконий, элементарный ниобий, элементарный молибден, элементарный технеций, элементарный рутений, элементарный родий, элементарный палладий, элементарное серебро, элементарный кадмий, элементарный лантан, элементарный гафний, элементарный тантал, элементарный вольфрам, элементарный рений, элементарный осмий, элементарный иридий, элементарную платину, элементарное золото, элементарный марганец и элементарное железо. В некоторых аспектах, нитрит в композиции представляет собой нитритную соль, например, натрий нитрит или калий нитрит. В других аспектах нитрит в композиции представляет собой растительный источник нитрита, стандартизованный по содержанию нитрита, например свекольный порошок.

[0047] В некоторых аспектах композиция представлена в виде капсулы, облатки, пилюли, таблетки, порошка, гранулы, пеллеты, бусины, частицы, троше, пастилки, лепешки, раствора, эликсира, сиропа, настойки, суспензии, эмульсии, жидкости для полоскания рта, спрея, капель, мази, крема, геля, пасты, трансдермального пластыря, суппозитория, пессария, крема, геля, пасты, пены и их комбинаций. Композиция может дополнительно содержать приемлемую добавку и/или приемлемый носитель. Приемлемая добавка может быть выбрана по меньшей мере из одного члена группы, включающей: солубилизатор, агент, ингибирующий ферменты, антикоагулянт, пеногаситель, антиоксидант, краситель, охладитель, криопротектор, агент водородной связи, ароматизатор, пластификатор, консервант, подсластитель и загуститель. Приемлемый носитель может быть выбрана по меньшей мере из одного члена группы, включающей: эксципиент, смазывающее вещество, связующее, разрыхлитель, разбавитель, наполнитель, растворитель, суспендирующий агент, средство для растворения, средство для изотонизации, буферное средство, успокаивающее средство и систему доставки амфипатических липидов. В некоторых аспектах композиция находится в форме, подходящей для перорального введения. В других аспектах композиция находится в форме, подходящей для вдыхания газов, образующихся при контакте с подкисленным растворителем.

[0048] В некоторых аспектах композиция содержит эффективное количество нитрита для получения терапевтического эффекта и эффективное количество элементарного металла для предотвращения или снижения токсичности нитрита. Терапевтический эффект нитрита может заключаться в снижении кровяного давления или лечении и/или облегчении симптомов респираторного заболевания. Респираторное заболевание может быть вызвано коронавирусом, вирусом гриппа, респираторно-синцитиальным вирусом, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* типа b, *Pneumocystis jiroveci*, грибом или простейшим. В некоторых вариантах терапевтической

композиции эффективное количество нитрита составляет 1-1000 мг и эффективное количество элементарного металла составляет 1-10000 мг. В других вариантах осуществления изобретения эффективное количество нитрита составляет 5-200 мг и эффективное количество элементарного металла составляет 5-1000 мг. В конкретном варианте терапевтической композиции эффективное количество нитрита составляет 30-100 мг и эффективное количество элементарного металла составляет 10-400 мг.

[0049] В конкретном варианте терапевтической композиции нитрит упакован в виде капсулы, облатки, пилюли, таблетки, порошка, гранулы, пеллеты, бусины, частицы, троше или лепешки; и элементарный металл упакован в виде капсулы, облатки, пилюли, таблетки, порошка, гранулы, пеллеты, бусины, частицы, троше или лепешки. В других вариантах осуществления изобретения нитрит упакован в виде капсулы, облатки, пилюли, таблетки, порошка, гранулы, пеллеты, бусины, частицы, троше или лепешки; элементарный металл упакован в виде капсулы, облатки, пилюли, таблетки, порошка, гранулы, пеллеты, бусины, частицы, троше или лепешки; и кислота упаковывается отдельно от нитрита и элементарного металла. В некоторых аспектах, нитрит, элементарный металл, и кислота находятся в твердой форме. В конкретном варианте осуществления изобретения нитрит и элементарный металл упакованы вместе, например, в одну капсулу, одну облатку, одну пилюлю или одну таблетку.

[0050] Метгемоглобинемия, состояние, которое можно отслеживать по падению уровня SpO₂, является побочным эффектом, связанным с ингаляционной NO терапией (Raut and Maheshwari, «Inhaled nitric oxide, methemoglobinemia, and route of delivery». Saudi J Anaesth. 2017, 11(3):364). Неожиданно было обнаружено, что введение газа NO в соответствии со способом, описанным в настоящем документе, не приводит к развитию метгемоглобинемии. Механизм, объясняющий, почему метгемоглобинемия не вызывалась в случае описанного способа, остается в стадии исследования, однако защитное действие может оказывать газ водород, являющийся продуктом взаимодействия нитрат-аниона и элементарного металла в растворе кислоты. Следует отметить, что, если профилактика и лечение метгемоглобинемии являются результатом использования этого способа, то некоторые элементарные металлы могут образовывать водород при взаимодействии с основаниями, например алюминий: $2Al+2NaOH+2H_2O \rightarrow 2NaAlO_2+3H_2$. Для целей изобретения можно было бы использовать газ NO, образующийся в результате взаимодействия нитрита с кислотой в одном химическом стакане, и образование газа H₂ в результате взаимодействия металла, который вытесняет водород при контакте с основаниями, такими как алюминий.

[0051] Во время разработки данного изобретения ведущий автор изобретения неоднократно подвергался воздействию уровней NO, превышающих 25 ч/млн, причем в течение длительных периодов времени (измеренных с помощью желтого корпуса BW BWS-N-Y, газового детектора оксида азота Solo (NO)), и не наблюдал никаких побочных эффектов. Фактически уровень его оксигенации, измеренный оксиметром SpO₂, всегда находился в диапазоне 97-100. Соответственно, в настоящем документе описаны также

способы предотвращения возникновения метгемоглобинемии в результате воздействия нитратов, нитритов или NO, где способ включает введение водорода субъекту, подвергнутому воздействию источника нитратов, источника нитритов или NO.

[0052] В некоторых аспектах описаны способы введения ингалируемого газа оксида азота с пониженной токсичностью субъекту. В некоторых аспектах сниженная токсичность проявляется в виде уменьшения повреждения легких по сравнению с повреждением легких, которые могли бы возникнуть при введении газа NO в той же концентрации. В других аспектах сниженная токсичность проявляется в том, что уровень метгемоглобина в крови субъекта не превышает 2%. В других аспектах описаны способы снижения токсичности ингалируемого NO, включающие ингаляцию NO с эффективным количеством водорода для снижения токсичности NO (например, повреждение легочной ткани, повышение уровней нитротирозина в тканях, подвергшихся воздействию NO, и развитие метгемоглобинемии). Способы включают введение субъекту газа оксида азота и введение субъекту газа водорода. В некоторых вариантах осуществления изобретения способы дополнительно включают введение субъекту нитроксильный газ. В некоторых аспектах описаны способы терапевтического введения вдыхаемого газа NO, которые включают совместное введение субъекту эффективного количества газообразного водорода с газом NO. Эффективное количество водорода представляет собой количество, достаточное для уменьшения или предотвращения образования NO₂ в процессе введения субъекту газа NO. В некоторых аспектах, эффективное количество газа водорода составляет по меньшей мере 1000 ч/млн. В некоторых вариантах осуществления изобретения способ включает смешивание элементарного металла с нитратом и/или нитритом в подкисленном растворителе, в результате чего где образуется газ NO и эффективное количество газа водорода и они вводятся субъекту путем ингаляции.

[0053] Также описана композиция, содержащая газ оксид азота и газ водород. Концентрации газов в композиции составляют по меньшей мере 1 ч/млн газа оксида азота и по меньшей мере 5 ч/млн газа водорода. В конкретном варианте осуществления изобретения композиция содержит 1-10000 ч/млн газа водорода и 1-500 ч/млн газа оксида азота. В композициях, содержащих газ оксид азота и газ водород, концентрация газа водорода не приводит к образованию жидкой воды.

Примеры

Пример 1:

[0054] В стакане на 1000 мл готовили раствор кислоты путем растворения 5 граммов лимонной кислоты в 100 мл теплой воды. К раствору кислоты одновременно добавляли элементарный магний (200 мг) и нитрат калия (1000 мг). Для проверки образования газа NO при добавлении элементарного нитрата магния и калия в раствор кислоты использовался прибор FeNO от Niox, который может измерять уровни NO в окружающей среде. Уровни NO в комнате перед экспериментом были равны нулю. Вскоре после добавления в раствор кислоты элементарного магния и нитрата калия

прибор зафиксировал 200 частей на миллиард NO. Возможно, было образовано больше NO, так как 200 bbr является пределом обнаружения прибора.

Пример 2:

[0055] 1000 мг лимонной кислоты смешивали в мензурке бонг, содержащем теплую воду, с получением раствора кислоты. 200 мг элементарного магния и 1000 мг нитрата калия из предварительно заполненной капсулы высыпали в бонг, содержащий раствор кислоты. 58-летний мужчина, страдающий мигренью, вдохнул образовавшийся газ через мензурку бонг. Субъект сообщил, что у него прекратилась головная боль и стало легче дышать. Он также сообщил, что его энергия и уровень концентрации увеличились.

Пример 3:

[0056] Сравнивая время до утомления на велотренажере, 39-летний субъект сообщил, что его время до утомления на велотренажере при максимальной нагрузке увеличилось на 5 минут после вдыхания газа, полученного в мензурке бонг способом, описанным в примере 2. В другом случае субъект сообщил, что максимальное количество выполненных отжиманий увеличилось на 10, когда он вдохнул газ NO, образующийся при смешивании элементарного магния и нитрата калия (максимальное количество отжиманий увеличилось с 50 до 60).

Пример 4:

[0057] Для подтверждения того, что газ водород является побочным продуктом взаимодействия элементарного металла с кислотой, в сосуд, содержащий 100 мл воды, насыщенной лимонной кислотой, добавляли чайную ложку порошка элементарного магния. Воздух над сосудом был легко воспламеняющимся.

Пример 5:

[0058] Известно, что нитрит натрия ядовит в больших количествах. Из-за его токсичности его использование в качестве источника NO в терапии ограничено только антидотом, используемым при отравлении цианидом. Наименьшая рассчитанная смертельная доза составляет 2,6 грамма (Katabami et al., «Severe Methemoglobinemia due to Sodium Nitrite Poisoning», Case Reports in Emergency Medicine, 2016, Article ID 9013816), но сообщалось о случаях тяжелой метгемоглобинемии при гораздо более низких дозах. Введение 600 мг взрослому человеку для лечения интоксикации цианидом приводило к повышению уровня метгемоглобина на 58% (van Heijst et al., «Therapeutic Problems in Cyanide Poisoning», Journal of Toxicology: Clinical Toxicology, 1987, 25(5): 383-398). Отравление от средней до тяжелой степени сопровождается цианозом (посинением кожи), спутанностью сознания, потерей сознания, судорогами, нарушением сердечного ритма и смертью. Из-за отсутствия наблюдаемых случаев метгемоглобинемии у субъектов, употреблявших комбинацию элементарного металла и источника нитратов или вдыхающих газ, образующийся в результате комбинации в растворе кислоты, была выдвинута гипотеза, что воздействие газа водорода и/или ионов цинка/магния может предотвратить развитие метгемоглобинемии. Метгемоглобинемию можно контролировать как непосредственно с помощью трудоемких анализов крови, так и косвенно с помощью

измерений SpO₂. Поскольку метгемоглобин не может переносить O₂, более высокие уровни метгемоглобина приводят к более низкому уровню насыщения кислородом.

[0059] Один из авторов изобретения, проголодав ночь, проглотил капсулу, содержащую 310 мг NaNO₂, и одну капсулу, содержащую 1000 мг лимонной кислоты, с намерением вызвать метгемоглобинемию, в то время как другой изобретатель наблюдал за состоянием испытуемого изобретателя. После первых 15 минут у испытуемого-изобретателя начались нежелательные побочные эффекты, включая желудочно-кишечные расстройства, головокружение, затуманивание мозга, спутанность сознания, затрудненное дыхание, мигрень, аномальное сердцебиение, тахикардию с пиком 240 ударов в минуту и низкий уровень SpO₂ с самым низким показателем 91 примерно через 25 минут после начала эксперимента. В таблице 1 приведены данные об уровнях SpO₂ и частота сердечных сокращений у испытуемого изобретателя в ходе эксперимента. Уровни SpO₂ и показания частоты сердечных сокращений были записаны на видео, и их можно найти в таблице ниже:

Таблица 1

	Время	SpO₂	HR
		ave.	
<i>Используют 310 мг нитрита натрия и 1000 мг лимонной кислоты в капсулах</i>	11:45 AM	98	
	11:50 AM	98	181
	11:55 AM	98	221
	12:00 PM	96	240
	12:05 PM	95	121
	12:08 PM	91,5	117
	12:10 PM	94	225
	12:15 PM	94	125
	12:20 PM	93	215
	12:25 PM	94	128
	12:30 PM	93	139
	12:35 PM	93	133
	12:40 PM	92	229
	12:45 PM	95	108
	12:50 PM	94	114
	12:55 PM	95	92
1:00 PM	95	161	
1:05 PM	95	122	
1:10 PM	94	132	

Используют 1000 мг лимонной кислоты и элементарный магний

1:15 PM	95	84
1:20 PM	95	152
1:25 PM	96	122
1:30 PM		
1:35 PM	96	92
1:40 PM	97	106

[0060] После 48-часового периода вымывания испытуемый изобретатель приготовил 3 капсулы, каждая из которых содержала 1000 мг порошка элементарного магния, и 3 другие капсулы, каждая из которых содержала 1000 мг лимонной кислоты. Порошок элементарного магния бурно взаимодействует с кислотами очень экзотермической реакцией. Таким образом, было неизвестно, будет ли прием таких больших количеств элементарного магния безопасным или даже переносимым, и будет ли допустима их реакция с токсической дозой нитрита. Независимо от этого, испытуемый-изобретатель одновременно принял капсулу, содержащую 310 мг нитрита натрия и 1000 мг элементарного магния, с 2 капсулами, содержащими по 1000 мг лимонной кислоты в каждой капсуле (поскольку часть кислоты будет потребляться элементарным магнием, количество лимонной кислоты было удвоено по сравнению с начальной дозой в первом эксперименте). Через 30 минут и через 60 минут испытуемый-изобретатель проглотил еще 1000 мг элементарного магния и 1000 мг лимонной кислоты в виде капсул. Изобретатель не испытал ни одного из нежелательных побочных эффектов первого эксперимента. Единственным замеченным побочным эффектом была головокружение, которое он испытывал много раз в прошлом и которое было связано с низким кровяным давлением. Его уровень SpO₂ оставался повышенным по сравнению с первым экспериментом, никогда не опускаясь ниже порогового уровня 95%. В таблице 2 приведены уровни SpO₂ и частота сердечных сокращений испытуемого-изобретателя в ходе второго эксперимента.

Таблица 2

Используют 1x (310 мг нитрита натрия и 100 мг элементарный магний) и 2x (1000 мг лимонной кислоты)

Время	SpO₂	HR
11:00 AM	100	105
11:05 AM	99	103
11:10 AM	97	112
11:15 AM	97	161
11:20 AM	96	133
11:25 AM	96	214
11:30 AM	95	117

Используют 1х (310 мг нитрита натрия и 100 мг элементарный магний) и 2х (1000 мг лимонной кислоты)

11:31 AM		
11:35 AM	95	120
11:40 AM	96	135
11:45 AM	95	181
11:50 AM	97	135
11:55 AM	95	121
12:00 PM	95	137

Используют 1000 мг лимонной кислоты и элементарный магний

12:02 PM		
12:07 PM	95	99
12:14 PM	95	
12:21 PM	95	201

[0061] Испытуемый-изобретатель чувствовал себя совершенно нормально через 90 минут после эксперимента. Его уровень SpO2 находился в районе 95%-97%.

Пример 6:

[0062] Диоксид азота представляет собой газ оранжевого цвета с неприятным запахом, который может образовываться в результате взаимодействия высококонцентрированной азотной кислоты с воздухом (концентрированная HNO_3 постоянно выделяет NO_2 оранжевого цвета на открытом воздухе и поэтому называется «красной дымящейся азотной кислотой») и окисления оксида азота (NO) кислородом атмосферы (Holleman and Wiberg, Inorganic Chemistry. Academic Press: San Diego, 2001). Когда азот высвобождается во время сгорания топлива, он соединяется с атомами кислорода с образованием NO . Далее NO соединяется с кислородом с образованием диоксида азота (NO_2). NO не считается опасным для здоровья при типичных концентрациях в окружающей среде, но может быть опасным диоксид азота. NO_2 также образуется при разложении нитритов в растворе кислоты. При использовании сильно подкисленного нитрита натрия он может быть преобразован в азотистую кислоту. Азотистая кислота очень нестабильна, легко разлагается на NO_2 , NO (который в дальнейшем может вступать в реакцию с кислородом воздуха, превращаясь в NO_2) и воду. По этой причине вдыхание газообразных продуктов реакции нитрита с кислотой в растворе обычно считается небезопасным из-за образующихся уровней NO_2 . NO_2 представляет собой серьезную проблему при использовании газа NO в терапевтических целях. Хотя современные резервуары NO обычно содержат 0,1% газа NO в инертном газообразном азоте, NO_2 по-прежнему является серьезной проблемой при использовании газа NO в качестве терапевтического метода.

[0063] Введение ингаляционного оксида азота (NO) с помощью существующих систем доставки сжатого газа связано с неизбежным сопутствующим выделением диоксида азота (NO₂). В средних атмосферных условиях концентрация NO₂ преобладает над концентрацией NO (Levaggi, et al., «Quantitative analysis of nitric oxide in presence of nitrogen dioxide at atmospheric concentrations», Environ. Sci. Technol., 1974, 8(4): 348-350) (см. **ФИГ. 2**).

[0064] Можно было бы ожидать, что равновесие будет намного выше в атмосфере с более высоким насыщением кислородом, чем в атмосфере, например, у человека, получающего лечение 100% кислородом.

[0065] Totapally et. al. продемонстрировали на модели аппарата искусственной вентиляции легких, разработанного для имитации доставки NO людям, что концентрация NO₂ увеличилась до 19,4 ч/млн к тому времени, когда NO достигает легких. При этом уровни NO₂ продолжали увеличиваться, в то время как концентрации NO снижались, так что общая концентрация NO+NO₂ оставалась неизменной.

Концентрация NO значительно снизилась (P<0,001) от проксимального порта (участок 11 контура вдоха (86,16+/-0,38 ч/млн) через легочный сильфон (участок 4) (70,08+/-0,23 ч/млн). Концентрация NO₂ значительно увеличилась (P<0,001) от точки 1 (3,25+/-0,04 ч/млн) до точки 4 (19,4+/-0,19 ч/млн). ... Концентрации NO₂ в легких были **значительно выше общепринятых токсических концентраций** во время вентиляции с высокими концентрациями NO (80 ч/млн) и высокими фракционными концентрациями кислорода. (выделено авторами)

(Totapally et al., «Nitric oxide и nitrogen dioxide concentrations during in vitro high-frequency oscillatory ventilation», J Crit Care. 1999, 14(3):141-149).

[0066] Даже в ближайшем отверстии (то, что считается носом или горлом человека) уровни NO₂ уже были значительно выше того, что считается безопасным/приемлемым (менее 2 ч/млн, согласно критериям качества воздуха Агентства по охране окружающей среды США для оксидов азота, отчет EPA № EPA/600/8-91/049aF-cF). Большинство биохимических исследований показывают, что острое или субхроническое воздействие высоких уровней диоксида азота, превышающих 3160 мкг/м³ (2 ч/млн), вызывает вредные последствия, и это текущий максимально допустимый уровень, рекомендуемый ВОЗ. У людей с заболеваниями дыхательных путей, такими как астма, COVID-19, пневмония, ХОБЛ и т. д., необходимо поддерживать как можно меньший уровень NO₂ во время NO-терапии, насколько это возможно.

Эксперимент:

[0067] В стакан емкостью 700 мл добавляли 500 мл воды комнатной температуры (около 20°C). На ободке стакана был закреплен газовый детектор диоксида азота (NO₂) Solo в желтом корпусе BW BWS-D-Y, не являющийся беспроводным, таким образом, чтобы датчик находился как можно ближе к поверхности воды, не касаясь ее. В воде растворяли 3000 мг лимонной кислоты, чтобы имитировать кислую среду желудка, хотя для получения «чистого» газа NO их можно было заменить любым другим подходящим

подкисляющим веществом. Капсулу SpO_2max (1200 мг KNO_3 , 200 мг элементарного магния, 50 мг элементарного цинка) растворяли в растворе и весь процесс снимали на видео. В результате реакции мгновенно образуется NO в терапевтических концентрациях (>20 ч/млн), что оказывает благотворное воздействие как на пациентов, так и на здоровых людей. В течение первых примерно 10 минут реакции NO_2 не выделялся. В течение следующих 20 минут будут происходить небольшие выбросы NO_2 (менее 2 ч/млн, в частности менее 1,7 ч/млн). Таким образом, можно было бы вводить NO в отсутствие NO_2 путем введения продуктов реакции в течение первых 10 минут реакции, а затем повторно готовить реакционную смесь, если необходимо ввести больше NO . Конечно, возможно, что различные концентрации реагентов и/или реагентных смесей могли бы производить «чистый» газ NO без какого-либо газа NO_2 в течение более продолжительного времени, возможности, которые заявитель намеревается изучить в полном объеме. Таким образом, описанный способ введения NO является более простым, более здоровым, дешевым и безопасным методом, чем текущая подача газа NO .

Пример 7:

[0068] В ходе разработки описанных способов получения NO для более доступного, эффективного и безопасного источника NO -терапии один из изобретателей случайно подвергся как хроническому, так и острому воздействию газа NO . Через день после воздействия большого количества атмосферного NO (окружающий $\text{NO} >80$ ч/млн) у него начались симптомы метгемоглобинемии и воспаление легких, о чем свидетельствовали SpO_2 85%, головокружение, боль в легких и слабость. С момента появления симптомов автор изобретения вдыхал газ водород, полученный путем взаимодействия элементарного магния и лимонной кислоты в стакане воды. Он также проглотил 2000 мг порошка элементарного магния с водой, что привело к образованию в его желудке газа H_2 из-за реакции с HCl .

[0069] Его состояние и SpO_2 ухудшались в течение дня, а позже той же ночью он был госпитализирован в отделение неотложной помощи с зарегистрированным SpO_2 45%. В больнице с помощью рентгеновских лучей и компьютерной томографии подтвердили, что у него развилось воспаление легких, вызванное NO . После постановки диагноза у автора изобретения были взяты образцы крови для измерения уровня метгемоглобина. К удивлению медицинского персонала, метгемоглобин не был обнаружен даже при том, что SpO_2 изобретателя составлял 45%. Нормальная фракция метгемоглобина составляет около 1%. Во время перевода у него также никогда не проявлялся цианоз (посинение кожи), который связан с наличием у человека 3-15% метгемоглобина. Соответственно, ему не проводилось лечения метгемоглобином (в/в метиленовым синим).

[0070] Таким образом, вдыхание и прием внутрь водорода (через форму элементарного металла, в данном случае магния) лечили и/или облегчали метгемоглобинемию, вызванную NO . Однако наличие жидкости в легких изобретателя предостерегает, что вводимый H_2 должен быть в таких концентрациях, которые не приведут к образованию жидкой воды в легких.

Пример 8:

[0071] Колбу, содержащую 100 мл 0,1 М HCl, помещали в сушильную мини-камеру из полистирола Bel-Art Secador (0.31ft³). В колбу добавляли содержимое одной капсулы, содержащей 1200 мг KNO₃, 200 мг элементарного магния и 50 мг элементарного цинка, и содержимое второй капсулы, содержащей 1000 мг лимонной кислоты. Датчик NO помещали в сушильную камеру. Через 10 минут уровень NO вырос с 0 до 6,4 ч/млн. Таким образом, теоретически, при среднем объеме желудка в один литр количество NO в желудке при приеме двух капсул будет составлять 56 ч/млн.

[0072] Примечательно, что добавление 1 чайной ложки KNO₃ к 50 мл 25% HCl не привело к образованию какого-либо измеримого количества газа NO.

Пример 9:

[0073] Сосуд объемом 100 мл, содержащий 100 мг NaNO₃ и 50 мг элементарного магния, помещали в сушильную мини-камеру из полистирола Bel-Art Secador (0.31ft³). Детектор NO Honeywell и детектор NO₂ Honeywell были включены и также помещены в сушильную камеру. Сосуд заполняли 0,1н раствором HCl и контейнер быстро закрывали. В течение трех минут концентрация газа NO превысила терапевтический уровень в 20 ч/млн. Никакого NO₂ обнаружено не было.

[0074] Через пять минут после внесения соляной кислоты уровни NO достигали уровней 31,4 ч/млн, в то время как уровни NO₂ оставались ниже уровней, как было установлено, вызывая вредные биологические эффекты, равными 2 ч/млн.

Пример 10:

[0075] Детекторы Honeywell NO и Honeywell NO₂ вместе с сосудом помещали в сушильную мини-камеру из полистирола Bel-Art Secador (0.31ft³). В сосуд добавляли желатиновую капсулу, содержащую 1000 мг лимонной кислоты, и желатиновую капсулу, содержащую 1200 мг KNO₃, 200 мг элементарного (металлического) магния и 50 мг элементарного (металлического) цинка. Дверцу сушильной камеры быстро закрывали после добавления в сосуд 100 мл 0,1н HCl (что имитирует кислые условия желудка). Уровни NO поднимались до концентрации 10,6 ч/млн в течение 40 минут, когда образовалась одна ч/млн NO₂. Таким образом, неожиданные эффекты этой пероральной формы при лечении респираторных заболеваний связаны не только с образованием NO, но также и с отсутствием преобразования NO в NO₂.

Пример 11:

[0076] Для дальнейшего изучения механизмов, лежащих в основе неожиданных результатов примеров 9 и 10, датчик водорода и датчик кислорода также помещали в сушильную камеру рядом с датчиками NO и NO₂ в тех же условиях (те же реагенты), что и в примере 10.

[0077] Во время реакции уровни H₂ быстро возрастали. Повышение уровня H₂ было обнаружено через три минуты после добавления в колбу HCl, что было до повышения уровня NO. Примерно через 20 минут после начала реакции концентрация H₂ достигала

максимальной емкости датчика, составляющей 1000 ч/млн. Примерно через 50 минут после начала реакции концентрация NO достигла 15 ч/млн и концентрация NO₂ 2 ч/млн.

[0078] Удивительно, но кислородный датчик не отслеживал потери кислорода. В предыдущих экспериментах изобретатели обнаружили, что чрезмерное вдыхание газа H₂ может привести к снижению SpO₂, который мог образоваться из пластовой воды в легких в результате взаимодействия атмосферного кислорода с водородом. Предположение о том, что водород в высоких концентрациях может вступать в реакцию с атмосферным кислородом и образовывать воду в легких, было подтверждено в более позднем эксперименте, в ходе которого добавление 10 граммов элементарного магния в 500 мл воды в сосуд, помещенный в сушильную камеру, приводило к снижению уровня O₂, что совпадало с повышением уровня влажности, измеренного ареометром. Действительно, на стенках сушильной камеры можно было увидеть прозрачные капли воды.

[0079] С учетом результатов настоящей заявки предполагается, что воздействие 1000 ч/млн H₂ является безопасным, но потребуются дальнейшие эксперименты для изучения наиболее безопасных и наиболее эффективных соотношений NO, газа азота и газа водорода.

Пример 12:

[0080] Для дальнейшего выяснения связи между NO, NO₂ и H₂ и их использованием для лечения пациентов с помощью вдыхаемых или проглатываемых составов, продуцирующих NO, были проведены три эксперимента.

[0081] Для первого эксперимента сосуд объемом 100 мл, содержащий 200 мг элементарного (металлического) магния в 100 мл 0,1н HCl, помещали в ту же камеру, которая использовалась в примерах 9-11, вместе с датчиками NO, NO₂ и H₂, используемыми в этих примерах, и дверцу камеры быстро закрывали. Уровень H₂ быстро повышался и превышал 1000 ч/млн. Уровни NO и NO₂ оставались нулевыми в течение одного часа регистрации после помещения сосуда в сушильную камеру.

[0082] Для второго эксперимента сосуд объемом 100 мл, содержащий 100 мг NaNO₂ и 100 мл 0,1н HCl, помещали в ту же камеру, что и в примерах 9-11, вместе с датчиками NO, NO₂ и H₂. Уровни NO и NO₂ начали быстро повышаться, при этом уровень NO₂ превышал 2 ч/млн, а уровни NO превышали 4,2 ч/млн через две минуты. Уровень H₂ оставался на уровне 0 ч/млн.

[0083] Через три минуты после начала реакции уровень NO₂ превышал безопасный уровень 5 ч/млн, а уровень NO повышался до 13 ч/млн. Уровень H₂ по-прежнему оставался на уровне 0 ч/млн. Через 30 минут после реакции уровень NO₂ достигал 58 ч/млн, что является достаточно высоким уровнем, чтобы теоретически убить человека всего за несколько минут вдыхания. Уровень NO был почти равен уровню NO₂ и составлял около 58 ч/млн. Интересно, что уровень H₂ вырос до 112 ч/млн. Механизм реакции образования водорода неизвестен (предположительно путем частичного испарения газа HCl), но эта концентрация H₂ недостаточно высока, чтобы воздействовать

на человека, и его присутствие не оказывало положительного влияния на снижение соотношения NO/NO₂.

[0084] Для третьего эксперимента два сосуда по 100 мл помещали в ту же камеру, что и в примерах 9-11, вместе с датчиками NO, NO₂ и H₂, используемыми в этих примерах. Один сосуд содержал 200 мг элементарного (металлического) магния в 100 мл 0,1н HCl, которая, как было показано, быстро выделяет H₂ при уровнях, превышающих 1000 ч/млн. Другой сосуд содержал 100 мг NaNO₂ в 100 мл 0,1н HCl. В течение 30 минут регистрации соотношение NO/NO₂ оставалось примерно на уровне 2:1. Через тридцать минут после начала реакции уровень NO составлял 44 ч/млн NO, а уровень NO₂ составлял 22 ч/млн NO₂. Уровень H₂, как и в предыдущих экспериментах, быстро поднимался до 1000 ч/млн, что было пределом обнаружения датчика, и оставался на этом уровне в течение 30-минутного периода регистрации. Таким образом, совместное существование газа водорода с NO снижает образование NO₂ и может повысить безопасность и эффективность вдыхания NO.

Пример 13:

[0085] Пара легких ягненка была получена от компании Carolina Chemicals. Для изучения влияния воздействия NO в зависимости от того, как образуется газ, каждое легкое помещали в сушильную мини-камеру из полистирола Bel-Art Secador (0.31ft³). Для одного легкого NO и его побочный продукт диоксид азота получали в камере путем смешивания 200 мг нитрита натрия в 100 мл воды, содержащей 1 грамм лимонной кислоты. Легкое подвергали воздействию газов в течение 4 часов. Легкое разрезали и исследовали под микроскопом, где можно было наблюдать заметное гистопатологическое повреждение (расплавление стенки альвеол) и изменение цвета ткани. Эксперимент был повторен на втором легком, но на этот раз с воздействием NO, полученного путем смешивания 200 мг элементарного магния, 50 мг элементарного цинка, 1200 мг KNO₃ и 1000 мг лимонной кислоты в 100 мл воды. Через 2 часа легкое извлекали, разрезали и исследовали под микроскопом на наличие гистопатологических повреждений или изменений цвета ткани. Никаких гистопатологических повреждений легкого или изменения цвета тканей обнаружено не было.

Пример 14:

[0086] Размер элементарного магния влияет на эффективность, безопасность и профиль побочных эффектов вводимых композиций.

[0087] Были приготовлены и исследованы на субъектах многократные повторения композиции с различными размерами фракций элементарного металла, чтобы определить, повлияет ли размер фракций элементарного металла на преимущества и/или побочные эффекты, которые испытывает субъект при приеме внутрь. В **таблице 3** перечислены испытанные составы.

Таблица 3. Составы элементарных металлов, оцененные в ходе исследований.

Композиция	Металл (количество в	Размер	Другие ингредиенты (количество в мг)
-------------------	---------------------------------	---------------	---

	мг)		
1	Mg (200 мг)	Mg бусины - диаметром 5 мм	KNO ₃ (1200 мг), лимонная кислота (1000 мг)
2	Mg (200 мг)	Mg гранулы - 35 меш	KNO ₃ (1200 мг), лимонная кислота (1000 мг)
3	Mg (100 мг)	Mg порошок - 60-200 меш	KNO ₃ (310 мг), лимонная кислота (1000 мг)
4	Mg (100 мг)	Mg пыль -325 меш	KNO ₃ (310 мг), лимонная кислота (1000 мг)

[0088] Различные составы продемонстрировали различную эффективность в облегчении респираторных заболеваний. В некоторых случаях субъекты испытывали побочные эффекты, включая желудочно-кишечные расстройства, диарею, тошноту и рвоту. Побочные эффекты были гораздо более распространены при использовании состава с магниевой пылью, чем при использовании других составов.

Пример 15:

[0089] Различные формы элементарного магния способны генерировать газы H₂, NO и NO₂ с нитратом калия.

[0090] Три формы (и размера) элементарного магния в количестве 200 мг использовали для сравнения образования газообразных H₂, NO и NO₂, образующихся после смешивания 1200 мг KNO₃ и 1000 мг порошка лимонной кислоты при добавлении 100 мл воды. Сразу же после добавления 100 мл дистиллированной воды комнатной температуры химический стакан, содержащий магний, помещали в сушильную мини-камеру из полистирола Bel-Art Secador (0.31ft³). В начале эксперимента с порошком магния, гранулированным магнием и магниевыми шариками все датчики H₂, NO, и NO₂ были нулевыми.

[0091] Примерно через 90 секунд после добавления воды в химический стакан с порошком магния (размер 60-200 меш) и 1200 мг KNO₃ и 1000 мг порошка лимонной кислоты концентрация газа NO составляла 12,8 ч/млн, газа NO₂ составляла 0 ч/млн, а газа водорода составляла 142 ч/млн. По мере продолжения эксперимента концентрация газов NO и H₂ продолжала расти. Через 2 минуты после добавления воды к порошку концентрация газа NO составляла 39,2 ч/млн, газа H₂ составляла 435 ч/млн и газа NO₂ составляла 0 ч/млн. Такое отношение NO к NO₂ вызывало удивление. Ранее было неслыханно достичь почти 40 ч/млн газа NO при нулевом NO₂. Через 5 минут после добавления воды к порошку концентрация газа NO достигала 49 ч/млн, а концентрация газа NO₂ увеличилась до 3,0 ч/млн. Содержание газа водорода увеличивалось до более чем 1000 ч/млн (максимальный диапазон обнаружения датчика).

[0092] В эксперименте с гранулированным магнием (размер ~35 меш) и 1200 мг KNO₃ и 1000 мг порошка лимонной кислоты концентрации газа NO, газа H₂ и газа NO₂

через 1 минуту после добавления воды составляли 3,8 ч/млн, 66 ч/млн и 0 ч/млн, соответственно. Через 5 минут после добавления воды показания датчика составили 11,4 ч/млн для газа NO, 186 ч/млн для газа H₂ и 0 ч/млн для газа NO₂. Таким образом, при использовании гранулированного магния образуется гораздо меньше NO и газа H₂, почти в 4 раза меньше NO за тот же промежуток времени по сравнению с порошкообразным магнием.

[0093] В эксперименте с магниевыми шариками (диаметром около 5 мм) и 1200 мг KNO₃ и 1000 мг порошка лимонной кислоты через 1 минуту и 20 секунд после начала эксперимента газ NO или газ NO₂ не образовывался. Через 5 минут после добавления воды показания датчика для газа NO составили 16,2 ч/млн, для газа NO₂ 0 ч/млн, а для водорода 337 ч/млн.

[0094] Эксперименты заявителя показывают, что совместное получение газа H₂ с газообразным NO с помощью описанных способов и композиций уменьшает или даже устраняет образование газа NO₂.

Пример 16:

[0095] Следует также отметить, что авторы изобретения заметили, что водород в высоких концентрациях может привести к образованию воды, которая при вдыхании в течение длительного времени может привести к накоплению воды в легких субъекта, что может препятствовать поглощению кислорода из легких. Это могло бы объяснить низкий уровень SpO₂, от которого страдал изобретатель, когда он вдыхал газ H₂ в течение длительного времени для борьбы с метгемоглобинемией из-за NO. В серии экспериментов, сравнивающих атмосферную влажность с концентрацией H₂, полученной из состава при температуре окружающей среды 30°C, автор изобретения заметил, что при увеличении концентрации H₂ примерно на 40 ч/млн относительная влажность будет увеличиваться на 1% (количество водяного пара, присутствующего в воздухе, выраженное в процентах от количества, необходимого для насыщения при той же температуре). Результаты увеличения относительной влажности по мере увеличения концентрации H₂ показаны в **таблице 4** ниже.

Таблица 4. Влияние газа водорода на влажность воздуха в закрытой системе.

H ₂ ч/млн	Атмосферная влажность %
0	44%
178	47%
322	48%
458	49%
526	50%
587	51%
617	52%
647	53%

676	54%
720	56%
754	57%
779	58%
801	59%
826	60%
858	61%
897	62%
1000	64%

Несмотря на то, что предел датчика был достигнут на уровне 1000 ч/млн, эти эксперименты, а также отсутствие каких-либо симптомов присутствия воды в легких (отек) ни в одном из образцов, показывают, что концентрации H_2 в 1000 ч/млн безопасны. Предполагается, что концентрации H_2 до 1500 ч/млн также будут безопасными без заметного образования H_2O в легких у субъектов, вдыхающих газы, образующиеся из композиции.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения газа NO для ингаляционной NO-терапии, включающий объединение источника нитрат-анионов и элементарного металла в растворе кислоты в сосуде, способном содержать жидкие и газообразные компоненты, получая таким образом газ NO.

2. Способ по п.1, где элементарный металл выбран из группы, включающей: элементарный магний, элементарный кальций, элементарный литий, элементарный цинк, элементарный калий, элементарный натрий, элементарный бериллий, элементарный барий и элементарное железо.

3. Способ по п.2, где элементарным металлом является элементарный магний.

4. Способ по п.3, где элементарным металлом является элементарный цинк.

5. Способ по п.1, где источником нитрат-аниона является нитратная соль.

6. Способ по п.1, где источником нитрат-аниона является растительный источник нитратов.

7. Способ по п.1, где:

эффективное количество источника нитрат-аниона и эффективное количество элементарного металла объединяют в растворе кислоты с получением эффективного количества газа NO,

эффективное количество элементарного металла находится в диапазоне между 1 мг и 2000 мг, и

эффективное количество источника нитрат-аниона обеспечивается в диапазоне между 30 мг и 4000 мг нитрат-аниона.

8. Способ по п.1, где эффективное количество источника нитрат-аниона и эффективное количество элементарного металла в соотношении от 10:1 до 1:10 объединяют в растворе кислоты с получением эффективного количества газа NO.

9. Способ по п.1, где: эффективное количество источника нитрат-аниона и эффективное количество элементарного металла объединяют в растворе кислоты с получением по меньшей мере 5 ч/млн газ NO и 1000 ч/млн газа H₂.

10. Способ по любому из пп.1-9, где pH раствора кислоты находится в диапазоне между 0,1 и 6,9.

11. Способ по любому из пп.1-9, где pH раствора кислоты находится в диапазоне между 2 и 4.

12. Способ по любому из пп.1-9, дополнительно включающий растворение порошка кислоты в растворителе с получением раствора кислоты.

13. Способ по п.12, где порошком кислоты является лимонная кислота, яблочная кислота или фумаровая кислота.

14. Способ по п.12, где растворитель представляет собой воду.

15. Способ по п.15, где порошок кислоты растворяют в диапазоне между 1 мл и 10000 мл воды.

16. Способ по любому из пп.1-9, где компоненты газа, полученные путем объединения источника нитрат-аниона и элементарного металла в растворе кислоты, не содержат небезопасных уровней газа NO_2 .

17. Способ по п.16, где уровни газа NO_2 , полученные путем объединения источника нитрат-аниона и элементарного металла в растворе кислоты, не превышают 2 ч/млн.

18. Способ по п.16, где уровни газа NO_2 , полученные путем объединения источника нитрат-аниона и элементарного металла в растворе кислоты, не превышают 5 ч/млн.

19. Способ по п.16, где уровни газа NO_2 , полученные путем объединения источника нитрат-аниона и элементарного металла в растворе кислоты, не превышают 10 ч/млн.

20. Способ по п.16, где компоненты газа, полученные путем объединения источника нитрат-аниона и элементарного металла в растворе кислоты, не содержат газа NO_2 .

21. Способ по любому из пп.1-9, где компоненты газа, полученные путем объединения источника нитрат-аниона и элементарного металла в растворе кислоты, дополнительно содержат нитроксильный газ.

22. Способ безопасного получения газа NO для ингаляционной NO -терапии, включающий объединение источника нитрит-аниона и элементарного металла в растворе кислоты в сосуде, способном содержать жидкие и газообразные компоненты, получая таким образом газ NO .

23. Способ по п.22, где элементарный металл выбран из группы, включающей: элементарный магний, элементарный кальций, элементарный литий, элементарный цинк, элементарный калий, элементарный натрий, элементарный бериллий, элементарный барий и элементарное железо.

24. Способ по п.22, где элементарным металлом является элементарный магний.

25. Способ по п.22, где элементарным металлом является элементарный цинк.

26. Способ по п.22, где источником нитрит-аниона представляет собой нитритную соль.

27. Способ по п.22, где источник нитрит-аниона является растительный источник нитрита.

28. Способ по п.22, где эффективное количество источника нитрит-аниона и эффективное количество элементарного металла объединяют в растворе кислоты с получением эффективного количества газа NO , эффективное количество элементарного металла находится в диапазоне между 1 мг и 2000 мг и эффективное количество источника нитрит-аниона обеспечивается в диапазоне между 1 мг и 1000 мг нитрит-аниона.

29. Способ по п.22, где эффективное количество источника нитрит-аниона и эффективное количество элементарного металла объединяют в соотношении от 10:1 до 1:10 в растворе кислоты с получением эффективного количества газа NO.

30. Способ по п.22, где эффективное количество источника нитрит-аниона и эффективное количество элементарного металла объединяют в растворе кислоты с получением по меньшей мере 5 ч/млн газа NO и 1000 ч/млн газа H₂.

31. Способ по любому из пп.22-30, где pH раствора кислоты находится в диапазоне между 0,1 и 6,9.

32. Способ по любому из пп.22-30, где pH раствора кислоты находится в диапазоне между 2 и 4.

33. Способ по любому из пп.22-30, дополнительно включающий растворение порошка кислоты в растворителе с получением раствора кислоты.

34. Способ по п.33, где порошком кислоты является лимонная кислота, яблочная кислота или фумаровая кислота.

35. Способ по п.33, где растворитель представляет собой воду.

36. Способ по п.35, объем воды находится в диапазоне 1 мл-10000 мл.

37. Способ по любому из пп.22-30, где компоненты газа, полученные путем объединения источника нитрат-аниона и элементарного металла в растворе кислоты, не содержат небезопасных уровней газа NO₂.

38. Способ по п.37, где уровни газа NO₂, полученные путем объединения источника нитрат-аниона и элементарного металла в растворе кислоты, не превышают 2 ч/млн.

39. Способ по п.37, где уровни газа NO₂, полученные путем объединения источника нитрат-аниона и элементарного металла в растворе кислоты, не превышают 5 ч/млн.

40. Способ по п.37, где уровни газа NO₂, полученные путем объединения источника нитрат-аниона и элементарного металла в растворе кислоты, не превышают 10 ч/млн.

41. Способ по п.37, где компоненты газа, полученные путем объединения источника нитрат-аниона и элементарного металла в растворе кислоты, не содержат газа NO₂.

42. Способ по пп.22-30 где компоненты газа, полученные путем объединения источника нитрат-аниона и элементарного металла включают нитроксильный газ.

43. Способ по любому из пп.1-42, дополнительно включающий введение газа NO субъекту через сосуд, способный вмещать жидкие и газообразные компоненты.

44. Способ по п.43, где сосуд, способный вмещать жидкие и газообразные компоненты, представляет собой трубку для подачи воды.

45. Способ по п.44, где введение газа NO субъекту через сосуд, способный вмещать жидкие и газообразные компоненты, включает вдыхание субъектом через трубку для подачи воды.

46. Способ по п.45, где сосуд соединен с респиратором через трубку.

47. Способ по пп.44-46, где субъект страдает от затрудненного дыхания, мигрени, уровень насыщения кислородом ниже 95, стремится улучшить спортивные результаты, стремится увеличить выносливость или стремится улучшить умственную работоспособность.

48. Способ терапевтического введения вдыхаемого газа NO, способ включающий совместное введение субъекту эффективного количества газа водорода с газообразным NO, где эффективное количество водорода представляет собой количество, достаточное для уменьшения или предотвращения образования NO₂ в процессе введения субъекту газа NO.

49. Способ по п.48, где эффективное количество газа водорода составляет по меньшей мере 1000 ч/млн.

50. Способ по пп.48 или 49, где способ включает смешивание элементарного металла с нитратом и/или нитритом в подкисленном растворителе, в результате чего где образуется газ NO и эффективное количество газа водорода и вводятся субъекту путем ингаляции.

51. Способ введения ингалируемого газа оксида азота с пониженной токсичностью субъекту, включающий:

введение субъекту газа оксида азота и

введение субъекту газа водорода.

52. Способ по п.51, где субъекту вводится также нитроксильный газ.

53. Способ по п.51 или 52, где сниженная токсичность проявляется в виде уменьшения повреждения легких по сравнению с повреждением легких, которое происходит при введении самого газа NO в той же концентрации.

54. Способ по п.51 или 52, где сниженная токсичность проявляется в отсутствии развития метгемоглобинемии.

55. Способ по п.54, где уровень метгемоглобина в крови субъекта не превышает 2%.

56. Композиция, содержащая:

нитрит и

элементарный металл.

57. Композиция по п.56, где нитрит представляет собой нитритную соль.

58. Композиция по п.57, где нитритная соль представляет собой натрий нитрит или калий нитрит.

59. Композиция по п.56, где нитрит представляет собой растительный источник нитрита, стандартизированного для содержания нитритов.

60. Композиция по п.59, где растительный источник нитрита, стандартизированный для содержания нитритов, представляет собой ферментированный порошок свеклы.

61. Композиция по п.56, где элементарный металл выбран из группы, включающей: элементарный магний, элементарный кальций, элементарный литий, элементарный цинк,

элементарный натрий, элементарный калий, элементарный бериллий, элементарный рубидий, элементарный цезий, элементарный алюминий, элементарный галлий, элементарный индий, элементарное олово, элементарный висмут, элементарный скандий, элементарный титан, элементарный ванадий, элементарный хром, элементарный марганец, элементарный кобальт, элементарный марганец, элементарный скандий, элементарный титан, никель, элементарная медь, элементарный цинк, элементарный иттрий, элементарный цирконий, элементарный ниобий, элементарный молибден, элементарный технеций, элементарный рутений, элементарный родий, элементарный палладий, элементарное серебро, элементарный кадмий, элементарный лантан, элементарный гафний, элементарный тантал, элементарный вольфрам, элементарный рений, элементарный осмий, элементарный иридий, элементарную платину, элементарное золото, элементарный марганец и элементарное железо.

62. Композиция по любому из пп.56-61, где композиция представлена в виде капсулы, облатки, пилюли, таблетки, порошка, гранулы, пеллеты, бусины, частицы, троше, пастилки, лепешки, раствора, эликсира, сиропа, настойки, суспензии, эмульсии, жидкости для полоскания рта, спрея, капель, мази, крема, геля, пасты, трансдермального пластыря, суппозитория, пессария, крема, геля, пасты, пены и их комбинаций.

63. Композиция по любому из пп.56-61, где композиция дополнительно содержит приемлемую добавку и/или приемлемый носитель.

64. Композиция по п.63, где:

приемлемая добавка выбрана по меньшей мере из одного члена группы, включающей: солюбилизатор, агент, ингибирующий ферменты, антикоагулянт, пеногаситель, антиоксидант, краситель, охладитель, криопротектор, агент водородной связи, ароматизатор, пластификатор, консервант, подсластитель и загуститель; и

приемлемый носитель выбран по меньшей мере из одного члена группы, включающей: эксципиент, смазывающее вещество, связующее, разрыхлитель, разбавитель, наполнитель, растворитель, суспендирующий агент, средство для растворения, средство для изотонизации, буферное средство, успокаивающее средство и систему доставки амфипатических липидов..

65. Композиция по любому из пп.56-61, где композиция содержит эффективное количество нитрита с получением терапевтического эффекта и эффективное количество элементарного металла для предотвращения или снижения токсичности нитрита.

66. Композиция по п.65, где токсичность нитритов проявляется в виде развития метгемоглобинемии.

67. Композиция по п.65, где терапевтический эффект нитрита заключается в снижении кровяного давления или лечении и/или облегчении симптомов респираторного заболевания.

68. Композиция по п.67, где респираторное заболевание представляет собой инфекцию коронавирусом, вирусом гриппа, респираторно-синцитиальным вирусом,

Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenzae* типа b, *Pneumocystis jiroveci*, грибок или простейшим.

69. Композиция по п.65, где:

эффективное количество нитрита составляет 1-1000 мг и эффективное количество элементарного металла составляет 1-10000 мг;

эффективное количество нитрита составляет 5-200 мг и эффективное количество элементарного металла составляет 5-1000 мг; или

эффективное количество нитрита составляет 30-100 мг и эффективное количество элементарного металла составляет 10-400 мг.

70. Композиция по п.63, где композиция находится в форме, пригодной для перорального введения.

71. Композиция по п.63, где композиция находится в форме, пригодной для вдыхания газов, образующихся при контакте с подкисленным растворителем.

72. Композиция по п.63, где:

нитрит упакован в виде капсулы, облатки, пилюли, таблетки, порошка, гранулы, пеллеты, бусины, частицы, троше или лепешки; и

элементарный металл упакован в виде капсулы, облатки, пилюли, таблетки, порошка, гранулы, пеллеты, бусины, частицы, троше или лепешки.

73. Композиция по любому из пп.56-61, где композиция дополнительно содержит кислоту.

74. Композиция по п.73, где:

нитрит упакован в виде капсулы, облатки, пилюли, таблетки, порошка, гранулы, пеллеты, бусины, частицы, троше или лепешки;

элементарный металл упакован в виде капсулы, облатки, пилюли, таблетки, порошка, гранулы, пеллеты, бусины, частицы, троше или лепешки; и

кислота упаковывается отдельно от нитрита и элементарного металла.

75. Композиция по п.73, где нитрит, элементарный металл, и кислота находятся в твердой форме.

76. Композиция по п.73, где нитрит и элементарный металл упакованы вместе.

77. Композиция по п.76, где нитрит и элементарный металл упакованы в капсулу, упаковочный пакет, пилюлю или таблеточный носитель.

78. Набор для безопасного введения пациенту газа NO, содержащий:

нитрит или нитрат;

элементарный металл, где нитрит или нитрат и элементарный металл упакованы вместе;

кислота; и

инструкции по объединению нитрита или нитрата, элементарный металл, и кислоту для образования газа NO без образования газа NO₂ и по введению пациенту образовавшегося газа NO.

79. Набор по п.78, дополнительно включающий, сосуд, способный вмещать жидкие и газообразные компоненты.

80. Набор по п.79, где сосуд, способный вмещать жидкие и газообразные компоненты, представляет собой трубку для подачи воды.

81. Набор по любому из пп.78-80, где нитрит или нитрат представляет собой нитритную соль или нитратную соль.

82. Набор по п.81, где нитритная соль представляет собой натрий нитрит или калий нитрит.

83. Набор по п.81, где нитрат соль представляет собой натрий нитрат или калий нитрат.

84. Набор по любому из пп.78-80, где элементарный металл выбран из группы, включающей: элементарный магний, элементарный кальций, элементарный литий, элементарный цинк, элементарный натрий, элементарный калий, элементарный бериллий, элементарный рубидий, элементарный цезий, элементарный алюминий, элементарный галлий, элементарный индий, элементарное олово, элементарный висмут, элементарный скандий, элементарный титан, элементарный ванадий, элементарный хром, элементарный марганец, элементарный кобальт, элементарный марганец, элементарный скандий, элементарный титан, никель, элементарная медь, элементарный цинк, элементарный иттрий, элементарный цирконий, элементарный ниобий, элементарный молибден, элементарный технеций, элементарный рутений, элементарный родий, элементарный палладий, элементарное серебро, элементарный кадмий, элементарный лантан, элементарный гафний, элементарный тантал, элементарный вольфрам, элементарный рений, элементарный осмий, элементарный иридий, элементарную платину, элементарное золото, элементарный марганец и элементарное железо.

85. Композиция, содержащая:

газ оксид азота и

газ водород.

86. Композиция по п.85, дополнительно содержащая нитроксильный газ.

87. Композиция по п.85 или 86, где газ оксид азота имеет концентрацию по меньшей мере 1 ч/млн и газ водород имеет концентрацию выше чем 0,55 ч/млн.

88. Композиции по п.85 или 86, где концентрация газа водорода составляет 1-10000 ч/млн и концентрация газа оксида азота находится в диапазоне между 1-500 ч/млн.

89. Композиция по п.85 или 86, где концентрация газа водорода не приводит к образованию жидкой воды.

90. Способ снижения токсичности ингалируемого NO, включающий ингаляцию NO с эффективным количеством водорода для снижения токсичности NO.

91. Способ по п.90, где сниженная токсичность NO заключается в повреждении легочной ткани.

92. Способ по п.90, где предотвращаемая токсичность NO заключается в повышении уровней нитротирозина в тканях, подвергшихся воздействию NO.

93. Способ предупреждения и/или лечения метгемоглобинемии у субъекта, включающий введение субъекту путем ингаляции эффективного количества газа водорода.

94. Способ предупреждения и/или лечения метгемоглобинемии у субъекта, включающий пероральное введение субъекту эффективного количества элементарного металла.

95. Способ по п.94, дополнительно включающий пероральное введение субъекту кислоты, где элементарный металл проглатывается вместе с кислотой.

96. Способ по п.95, где элементарный металл и кислота находятся в количестве, эффективном для образования газа водорода в желудке.

97. Способ по любому из пп.93-96, где метгемоглобинемия вызывается ингаляционной NO терапией, введением нитрита или введением нитрата.

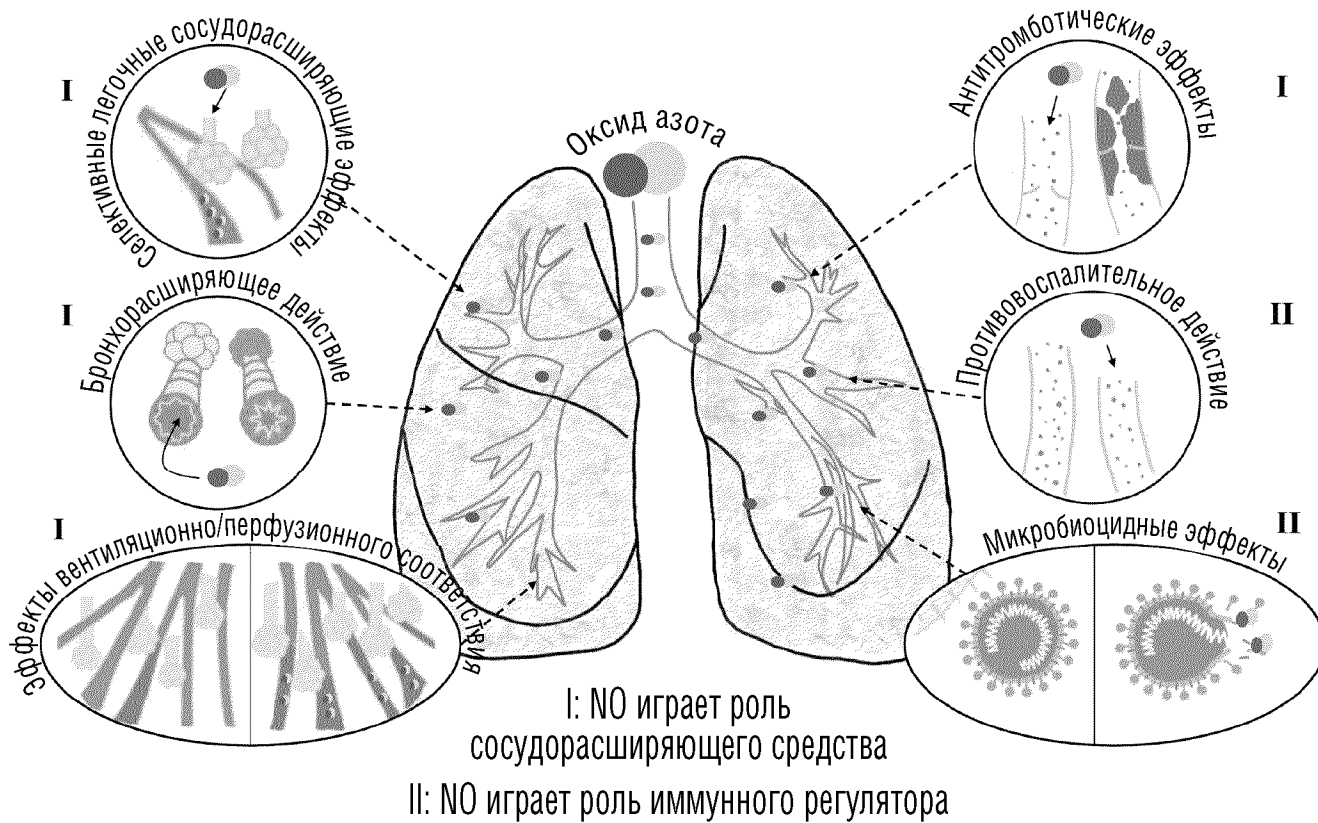
98. Способ по любому из пп.93-96, где у субъекта не проявляется токсичность, вызванная NO₂.

99. Способ по любому из пп.93-96, где у субъекта проявляется пониженная токсичность, вызванная NO₂.

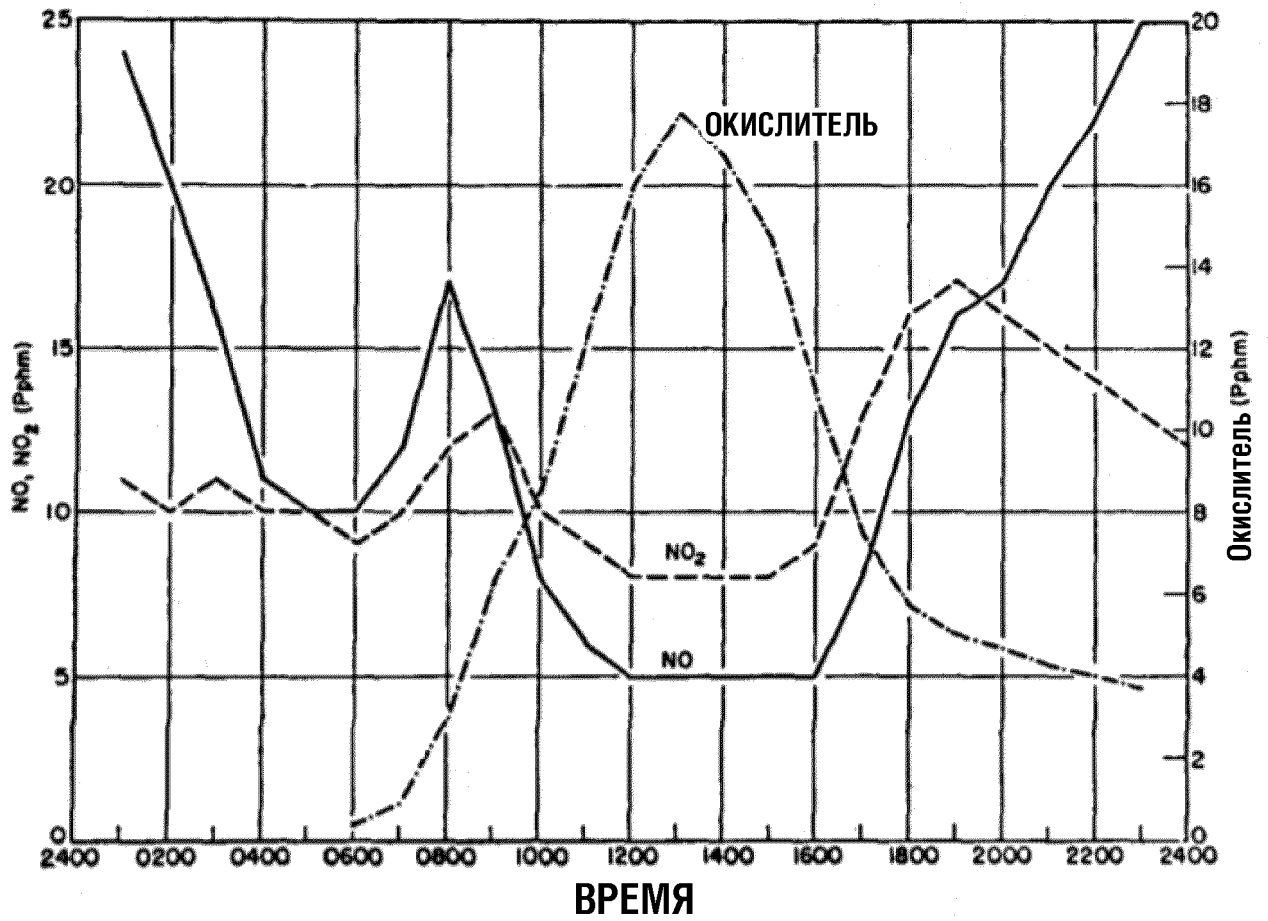
100. Способ по п.98 или 99, где токсичность, вызванная NO₂, представляет собой воспаление легких и/или дыхательных путей, снижение функции легких, усиление кашля, ухудшение свистящего дыхания, учащение приступов астмы или большую вероятность обращения в отделение неотложной помощи и больницу.

По доверенности

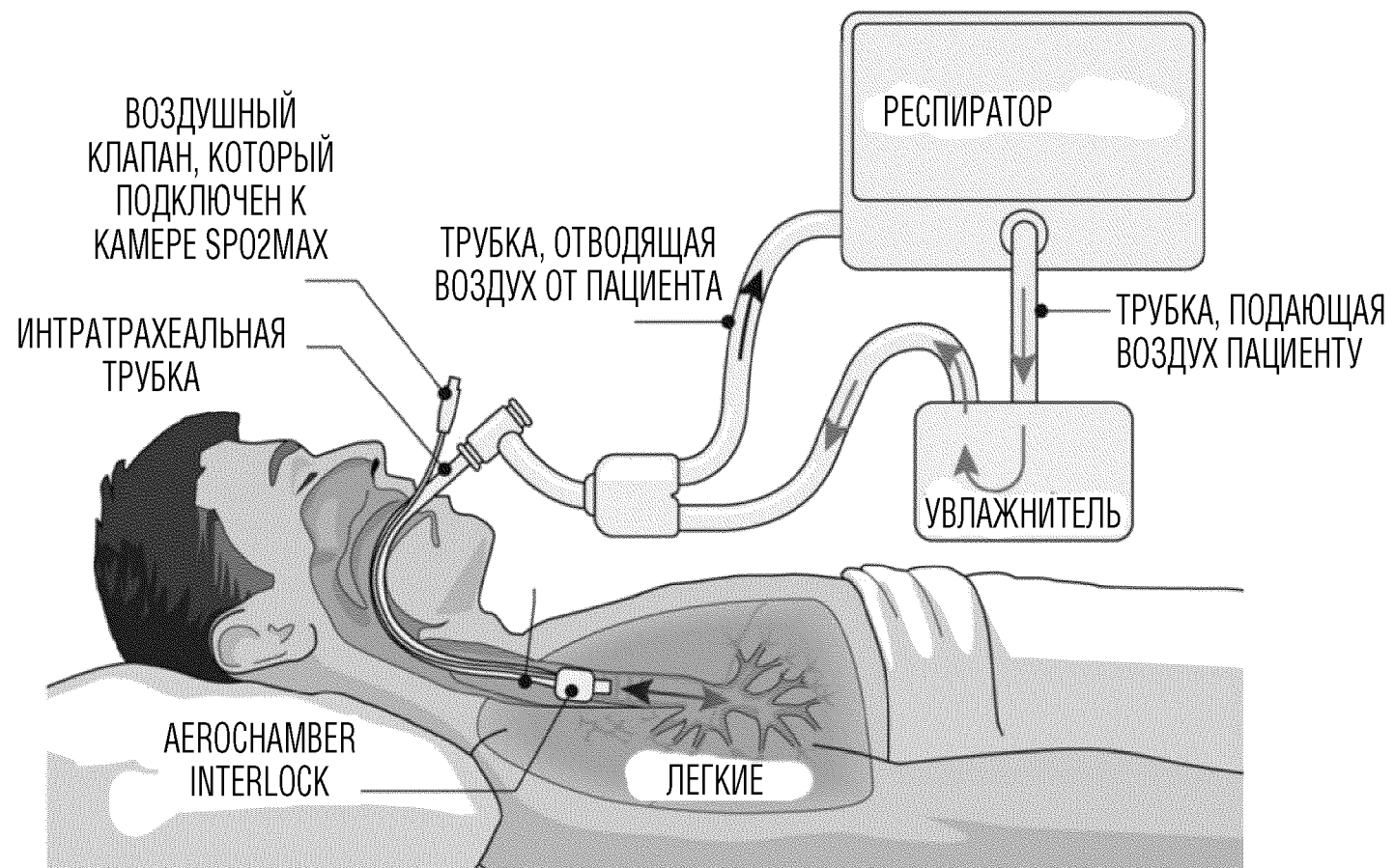
ФИГ.1



ФИГ.2



ФИГ.3



ФИГ.4

