

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392545** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.10.30

(51) Int. Cl. *A23L 33/17* (2016.01)
A23L 33/16 (2016.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.03.11

(54) **КОМПОЗИЦИИ, ОБОГАЩЕННЫЕ НИТРАТАМИ, ЭЛЕМЕНТАРНЫМИ МЕТАЛЛАМИ И АМИНОКИСЛОТАМИ, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) **63/159,990**

(32) **2021.03.11**

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/020054**

(87) **WO 2022/192743 2022.09.15**

(71) Заявитель:

**ТЕРМОЛАЙФ ИНТЕРНЭШНЛ,
ЭлЭлСи (US)**

(72) Изобретатель:

**Крамер Рональд (US), Николаидис
Александрос (GR)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способам, по меньшей мере, снижения образования нитрозаминов, предотвращения образования или даже обратимого образования нитрозаминов, улучшения спортивных результатов и увеличения аэробной способности, стойкости, мышечной силы, выносливости и/или времени до утомления субъекта. Настоящее изобретение также относится к родственным композициям, включающим нитрат (источник нитрат-аниона NO₃⁻) и/или нитрит (источник нитрит-аниона NO₂⁻), соединение, содержащее аминный фрагмент, и элементарный металл. В других вариантах осуществления композиции могут также включать кислоту.

A1

202392545

202392545

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579090EA/019

КОМПОЗИЦИИ, ОБОГАЩЕННЫЕ НИТРАТАМИ, ЭЛЕМЕНТАРНЫМИ МЕТАЛЛАМИ И АМИНОКИСЛОТАМИ, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 63/159990, поданной 11 марта 2021, содержание которой включено здесь посредством ссылки в полном объеме.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Образование N-нитрозосоединений представляет собой многостадийный процесс. При питании человека перорально потребляемые нитраты после употребления частично превращаются в нитриты. Затем нитрит вступает в реакцию с природными или синтетическими органическими аминсоединениями в пищевых продуктах или воде с образованием новых комбинаций, называемых N-нитрозосоединениями (или нитрозаминами или нитрозамидами).

[0003] N-нитрозамины образуются в ходе реакции нитрозирования первичных, вторичных и третичных аминов, а также третичных аммониевых соединений, таких как холин и карнитин. Большинство нитрозаминов ярко окрашены, так как нитрозогруппа является сильным хромофором.

[0004] Было установлено, что многие из этих N-нитрозосоединений являются канцерогенными для всех видов исследованных животных.

[0005] Образование нитрозаминов нитритом происходит в значительно большей степени в кислых средах, например, в желудке. Было установлено, что, по меньшей мере, 75% из 120 N-нитрозосоединений являются канцерогенными для животных.

[0006] Существуют и другие нитроамины, такие как N-нитрозодиметиламин (NDMA), N-нитрозодиэтиламин (NDEA), N-нитрозодибутиламин (NDBA), N-нитрозопиперидин (NPIP), N-нитрозопирролидин (NPYR) и N-нитрозотиазолидин (NTHZ), воздействию которых люди могут подвергаться из любых источников, таких как загрязняющие вещества в питьевой воде, загрязняющие вещества из имеющихся в продаже лекарственных средств (популярный лекарственный препарат Ранитидин был отозван FDA с рынка в 2019).

[0007] Таким образом, были и все еще существуют опасения по поводу совместного введения нитратов и нитритов с аминокислотами.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] Изобретение относится к композициям, комплексам и способам снижения образования нитрозаминов из соединения, содержащего аминный фрагмент.

[0009] Раскрывается способ снижения образования нитрозаминов из соединения, содержащего аминный фрагмент, включающий совместное введение соединения, содержащего аминный фрагмент, с элементарным металлом и нитратом и/или нитритом.

[0010] В некоторых вариантах осуществления соединение, содержащее аминный

фрагмент, представляет собой аминокислоту, например, в форме соли. В других вариантах осуществления соединение, содержащее аминный фрагмент, выбирают из группы, состоящей из: агматина, аланина, бета-аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутамина, глутаминовой кислоты, глицина, ГАМК, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенил-бета-аланина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина и валина. В некоторых вариантах осуществления элементарный металл выбирают из группы, состоящей из: элементарного магния, элементарного кальция, элементарного лития, элементарного цинка, элементарного натрия, элементарного калия, элементарного бериллия, элементарного рубидия, элементарного цезия, элементарного алюминия, элементарного галлия, элементарного индия, элементарного олова, элементарного висмута, элементарного скандия, элементарного титана, элементарного ванадия, элементарного хрома, элементарного марганца, элементарного кобальта, элементарного марганца, элементарный скандия, элементарного титана, элементарного никеля, элементарной меди, элементарного цинка, элементарного иттрия, элементарного циркония, элементарного ниобия, элементарного молибдена, элементарного технеция, элементарного рутения, элементарного родия, элементарного палладия, элементарного серебра, элементарного кадмия, элементарного лантана, элементарного гафния, элементарного тантала, элементарного вольфрама, элементарного рения, элементарного осмия, элементарного иридия, элементарной платины, элементарного золота и элементарного марганца.

[0011] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение кислоты, при этом кислоту вводят совместно с соединением, содержащим аминный фрагмент, элементарным металлом и нитратом и/или нитритом. В таких вариантах осуществления предотвращается образование нитрозаминов из соединений, содержащих аминный фрагмент.

[0012] Также раскрывается способ снижения образования нитрозаминов в композиции, включающей соединение, содержащее аминный фрагмент, и нитрозирующий агент. Способ включает добавление в композицию элементарного металла.

[0013] В некоторых вариантах осуществления нитрозирующий агент выбирают из группы, состоящей из: нитрата, нитрита, оксида азота и диоксида азота. В конкретных вариантах осуществления нитрозирующий агент представляет собой оксид азота и/или диоксид азота.

[0014] В некоторых вариантах осуществления при пероральном приеме композиции, содержащей элементарный металл, образуется меньшее количество нитрозамина по сравнению с пероральным приемом композиции без элементарного металла.

[0015] В некоторых вариантах осуществления элементарный металл представляет собой по меньшей мере один металл, выбранный из группы, состоящей из: элементарного магния, элементарного кальция, элементарного лития, элементарного цинка, элементарного натрия, элементарного калия, элементарного бериллия, элементарного

рубидия, элементарного цезия, элементарного алюминия, элементарного галлия, элементарного индия, элементарного олова, элементарного висмута, элементарного скандия, элементарного титана, элементарного ванадия, элементарного хрома, элементарного марганца, элементарного кобальта, элементарного марганца, элементарного скандия, элементарного титана, элементарного никеля, элементарной меди, элементарного цинка, элементарного иттрия, элементарного циркония, элементарного ниобия, элементарного молибдена, элементарного технеция, элементарного рутения, элементарного родия, элементарного палладия, элементарного серебра, элементарного кадмия, элементарного лантана, элементарного гафния, элементарного тантала, элементарного вольфрама, элементарного рения, элементарного осмия, элементарного иридия, элементарной платины, элементарного золота и элементарного марганца.

[0016] В некоторых вариантах осуществления соединение, содержащее аминный фрагмент, представляет собой аминокислоту, например, в форме соли, и композиция не образует нитрозаминов при пероральном приеме.

[0017] В некоторых вариантах осуществления соединение, содержащее аминный фрагмент, выбирают из группы, состоящей из: агматина, аланина, бета-аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутамина, глутаминовой кислоты, глицина, ГАМК, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенил-бета-аланина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина и валина.

[0018] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает добавление в композицию кислоты.

[0019] Также раскрывается композиция с пониженным образованием нитрозаминов. Композиция содержит элементарный металл, нитрат и/или нитрит и соединение, содержащее аминный фрагмент.

[0020] В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит кислоту.

[0021] В некоторых вариантах осуществления элементарный металл представляет собой по меньшей мере один металл, выбранный из группы, состоящей из: элементарного магния, элементарного кальция, элементарного лития, элементарного цинка, элементарного натрия, элементарного калия, элементарного бериллия, элементарного рубидия, элементарного цезия, элементарного алюминия, элементарного галлия, элементарного индия, элементарного олова, элементарного висмута, элементарного скандия, элементарного титана, элементарного ванадия, элементарного хрома, элементарного марганца, элементарного кобальта, элементарного марганца, элементарного скандия, элементарного титана, элементарного никеля, элементарной меди, элементарного цинка, элементарного иттрия, элементарного циркония, элементарного ниобия, элементарного молибдена, элементарного технеция, элементарного рутения, элементарного родия, элементарного палладия, элементарного серебра, элементарного кадмия, элементарного лантана, элементарного гафния, элементарного тантала, элементарного вольфрама, элементарного рения, элементарного осмия, элементарного

иридия, элементарной платины, элементарного золота и элементарного марганца.

[0022] В некоторых вариантах осуществления соединение, содержащее аминный фрагмент, представляет собой аминокислоту, например, аминокислоту в форме соли. В других вариантах осуществления соединения, содержащего аминный фрагмент, выбирают из группы, состоящей из: агматина, аланина, бета-аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутамина, глутаминовой кислоты, глицина, ГАМК, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенил-бета-аланина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина и валина.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0023] Подробные аспекты и варианты применения раскрытия описаны ниже в следующем подробном описании технологии. Если специально не указано иное, то предполагается, что слова и фразы в описании и формуле изобретения имеют свое обычное, общепринятое и привычное значение для специалистов в соответствующей области техники.

[0024] В нижеследующем описании и в целях пояснения изложены многочисленные конкретные детали для обеспечения полного понимания различных аспектов раскрытия. Однако специалистам в соответствующей области техники будет понятно, что варианты осуществления технологии, раскрытой здесь, можно применять на практике без этих конкретных деталей. Следует отметить, что существует множество различных и альтернативных конфигураций, устройств и технологий, к которым можно применить раскрытые технологии. Полный объем раскрытой здесь технологии не ограничивается примерами, описанными ниже.

[0025] Формы единственного числа «a», «an» и «the» включают ссылки на множественное число, если контекст явно не указывает иное. Таким образом, например, ссылка на «стадию» включает ссылку на одну или более таких стадий.

[0026] Используемый в данном 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.

[0027] Используемый здесь термин «приемлемый» относится к фразе, используемой в самом широком смысле, и может описывать компоненты композиции, которые соответствуют стандартам Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA), стандартам Фармакопеи США (USP), стандартам Министерства сельского хозяйства США (USDA) на материалы, пригодные для применения в пищевой промышленности, общепринятым стандартам производства пищевых добавок, отраслевым стандартам, стандартам на растительное сырье или стандартам, установленным любым лицом. Эти стандарты могут определять границы приемлемых диапазонов показателей компонентов композиции, таких как пищевое качество, токсичность, фармакологическое действие или любой другой показатель химического вещества, композиции или препарата, используемых в вариантах осуществления композиции.

[0028] Используемый здесь термин «аминокислота» является термином, используемым в самом широком смысле, и может относиться к аминокислоте в ее многих различных химических формах, включая аминокислоту в свободной форме для однократного введения, такую как L-цистеин, ее физиологически активные соли (такие как нитратные соли), ее комбинации с ее различными солями, ее таутомерные и/или изомерные формы, ее сложноэфирные и амидные формы и/или ее продукты декарбоксилирования. В качестве неограничивающего примера аминокислоты включают: агматин, аланин, бета-аланин, аргинин, аспарагин, аспарагиновую кислоту, цистеин, глутамин, глутаминовую кислоту, глицин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенил-бета-аланин, фенилаланин, пролин, серин, треонин, триптофан, тирозин и валин.

[0029] Используемый здесь термин «соединение, содержащее аминный фрагмент» относится к соединению, которое содержит функциональную группу, содержащую основной атом азота с неподеленной парой, например, первичную аминогруппу ($-\text{NH}_2\text{-R}$, также известную как аминогруппа), вторичную аминогруппу ($-\text{NH-R}^1\text{-R}^2$) или третичную аминогруппу ($-\text{N-R}^1\text{-R}^2\text{-R}^3$). Соответственно, соединение, содержащее аминный фрагмент, включает незаменимые аминокислоты, а также гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК).

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

[0031] Используемый здесь термин «элементарный металл» относится к нейтрально заряженному состоянию металлического элемента, другими словами, к металлу в его незаряженной элементарной форме, а не в солевой форме или заряженной форме (примеры солевых форм и заряженных форм включают оксид, гидроксид, карбонат, хлорид, лактат, цитрат, аспарат, глицинат и глюконат металла). По существу, используемые здесь элементарные металлы и соли одних и тех же металлов являются разными компонентами. Описание того, что композиция содержит элементарный металл, не может соответствовать присутствию соли металла, и наоборот. Например, композиция, включающая цитрат магния, не является композицией, содержащей элементарный магний, несмотря на любое указание того, что цитрат магния обеспечивает некоторое количество элементарного магния.

[0032] Элементарные металлы, описанные здесь, 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,

элементарный никель, элементарную 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.

[0033] Используемый здесь термин «накачка» относится к ощущению улучшения кровотока, описанному спортсменами, которое может быть подтверждено опытом пользователей, а также научными методами, такими как измерение окружности мышц после тренировки, ультразвуковое доплеровское измерение кровотока, измерение размера вены с использованием визуализатора вен и тому подобное.

[0034] Используемый здесь термин «нитрозирующий агент» относится к агенту, который вызывает нитрозирование другого соединения. Например, нитрозирующий агент включает, но не ограничивается ими, источник нитрит-аниона (NO_2^-), источник нитрат-аниона (NO_3^-), оксид азота (NO) и диоксид азота (NO_2).

[0035] Авторы изобретения добились коммерческого успеха в своих изобретениях аминокислота с нитратом или нитритом за счет пользы для здоровья и других преимуществ добавки нитрата (например, снижения артериального давления, улучшения функции эндотелия и повышения физической работоспособности). Для нитритного продукта все еще остаются ограничения по дозировке для обеспечения безопасности по сравнению с нитратом, а значит существует потребность в дальнейших улучшениях.

[0036] Здесь раскрываются новые композиции, которые имеют пониженный риск образования нитрозаминов, включающие нитрат (источник нитрат-аниона NO_3^-) и/или нитрит (источник нитрит-аниона NO_2^-), соединение, содержащее аминный фрагмент, и элементарный металл. В некоторых вариантах осуществления соединение, содержащее аминный фрагмент, представляет собой аминокислоту. В других вариантах осуществления соединение, содержащее аминный фрагмент, выбирают из группы, состоящей из агматина, аланина, бета-аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутамина, глутаминовой кислоты, глицина, ГАМК, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенил-бета-аланина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина и валина. В других вариантах осуществления композиции также могут включать кислоту.

[0037] В некоторых вариантах осуществления нитрат и/или нитрит представляет собой нитратную соль и/или нитритную соль аминокислоты или производного аминокислоты (например, нитрат цитруллина, нитрит цитруллина, нитрат бетаина, нитрит бетаина), неорганическую нитратную соль (например, нитрат магния, нитрат натрия, нитрат калия, нитрат кальция, нитрат лития, нитрит магния, нитрит натрия, нитрит калия, нитрит кальция и нитрит лития или их смешанные соли, сокристаллическую композицию и гидраты), или природный источник. Для природных источников нитрат и/или нитрит

концентрируют и/или выделяют из природного источника, такого как растительный источник нитратов или растительный источник нитритов. Примеры природных источников нитратов и/или нитритов включают, но не ограничиваются ими, свекольный сок, порошок свекольного сока, концентрированный порошок свекольного сока, порошок сельдерея, экстракт шпината и красного шпината и экстракт амаранта. В конкретных вариантах осуществления содержание нитратов и/или нитритов в природных источниках нитратов и/или нитритов стандартизировано для обеспечения соответствующего количества нитратов. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит более одного источника или формы нитрата и/или нитрита.

[0038] В некоторых вариантах осуществления элементарный металл представляет собой по меньшей мере один металл, выбранный из группы, состоящей из: элементарного магния, элементарного кальция, элементарного лития, элементарного цинка, элементарного натрия, элементарного калия, элементарного бериллия, элементарного рубидия, элементарного цезия, элементарного алюминия, элементарного галлия, элементарного индия, элементарного олова, элементарного висмута, элементарного скандия, элементарного титана, элементарного ванадия, элементарного хрома, элементарного марганца, элементарного кобальта, элементарного марганца, элементарного скандия, элементарного титана, элементарного никеля, элементарной меди, элементарного цинка, элементарного иттрия, элементарного циркония, элементарного ниобия, элементарного молибдена, элементарного технеция, элементарного рутения, элементарного родия, элементарного палладия, элементарного серебра, элементарного кадмия, элементарного лантана, элементарного гафния, элементарного тантала, элементарного вольфрама, элементарного рения, элементарного осмия, элементарного иридия, элементарной платины, элементарного золота и элементарного марганца.

[0039] В конкретных вариантах осуществления композиция содержит элементарное железо в качестве компонента элементарного металла, бета-аланин и пролин в качестве компонента соединения, содержащего аминный фрагмент, и нитрат цитруллина и нитрат бетаина в качестве нитратных и/или нитритных компонентов. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит цитруллин в качестве дополнительного компонента соединения, содержащего аминный фрагмент, и нитрат цитруллина в качестве дополнительного нитратного и/или нитритного компонента. В конкретных вариантах осуществления композиция дополнительно содержит по меньшей мере один антиоксидант, например, композиция может дополнительно содержать экстракт листьев черного чая, феруловую кислоту и L-теанин. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит кофеин. Композиция может также содержать кальций и фолиевую кислоту.

[0040] В других конкретных вариантах осуществления композиция содержит элементарное железо в качестве компонента элементарного металла; цистеин в качестве компонента соединения, содержащего аминный фрагмент; и экстракт амаранта в качестве нитратных и/или нитритных компонентов. В некоторых вариантах осуществления

композиция дополнительно содержит кислоту, например, аскорбиновую кислоту (витамин С). В конкретных вариантах осуществления композиция дополнительно содержит по меньшей мере один антиоксидант. Например, композиция может дополнительно содержать теанин. В некоторых вариантах осуществления композиция может также содержать кальций и фолиевую кислоту/5-MTHF и/или молибдат калия.

[0041] Также неожиданно было обнаружено, что совместное введение нитрата (источника нитрат-аниона NO_3^-) и/или нитрита (источника нитрит-аниона NO_2^-) с другими элементарными металлами (например, элементарным магнием и элементарным цинком) также повышает эффективность нитрата и/или нитрита. Таким образом, настоящее раскрытие также относится к способам, которые повышают эффективность нитрат-аниона (NO_3^-) и/или нитрит-аниона (NO_2^-) в обеспечении благоприятного воздействия на субъект. Например, способы могут улучшать спортивные результаты субъекта. В некоторых аспектах способов улучшения спортивных результатов субъекта повышается/повышаются аэробная способность, стойкость, мышечная сила, выносливость и/или время до утомления субъекта.

[0042] Физиологические эффекты от перорального приема раскрытых композиций могут проявляться в течение 15 минут и уже через 5 минут после перорального приема композиции. Эти интервал времени совпадает с тем, когда обычно принимаются предтренировочные добавки. Хотя рекомендуется принимать большинство предтренировочных добавок примерно за 30 минут до тренировки, пользователи часто принимают добавки непосредственно перед тренировкой. Таким образом, раскрытая композиция более совместима с привычками спортсменов и других пользователей предтренировочных добавок. Вместо необходимости помнить о приеме нитратных добавок за три часа до тренировки для обеспечения максимальной пользы нитратных добавок, им только требуется принимать заявленную композицию всего за несколько минут, например, за пять минут до тренировки. Минимальная задержка между приемом заявляемой композиции и физиологическими эффектами, приписываемыми неорганическим нитратам, может быть легко погашена периодом разминки в начале тренировки. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления способов улучшения спортивных результатов или повышения стойкости, мышечной силы, выносливости и/или время до утомления субъекта совместно вводят элементарный металл и нитрат (источник нитрат-аниона NO_3^-) и/или нитрит (источник нитрит-аниона NO_2^-) за 30 минут до сеанса физической активности или тренировки.

[0043] За счет быстрого и сильного действия раскрытых композиций эти композиции можно использовать во всех ситуациях, когда воздействие нитратов является благоприятным и новым, требуется быстрый эффект.

[0044] Элементарный металл представляет собой щелочноземельный металл, щелочной металл или переходный металл. В некоторых вариантах осуществления элементарный металл может представлять собой элементарный магний, элементарный кальций, элементарный литий, элементарный цинк, элементарное железо и тому

подобное. В некоторых вариантах осуществления нитрат (источник нитрат-аниона NO_3^-) может представлять собой соль азотной кислоты, например, нитрат калия, нитрат натрия, нитрат магния, нитрат пролина, нитрат бетаина, нитрат бета-аланина, нитрат цитруллина и тому подобное. В других аспектах нитрат-анион является растительным источником нитратов. В других вариантах осуществления композиция может дополнительно включать кислоту. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой жидкую кислоту, такую как соляная кислота, фосфорная кислота, азотная кислота или серная кислота. В других вариантах осуществления используется твердая кислота, такая как лимонная кислота, растворенная в воде. Кислоту можно растворить в воде перед добавлением элементарного металла и нитрата.

[0045] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит эффективное количество нитрата (источника нитрат-аниона NO_3^-) и/или нитрита (источника нитрит-аниона NO_2^-) и эффективное количество элементарного металла, при этом эффективное количество элементарного металла поддерживает/повышает эффективность нитрат-аниона (NO_3^-) в обеспечении благоприятного воздействия. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления эффективное количество нитрата (источника нитрат-аниона NO_3^-) и/или нитрита (источника нитрит-аниона NO_2^-) является количеством, достаточным для того, чтобы вызвать расширение сосудов, повысить спортивные результаты и тому подобное у субъекта. В других вариантах осуществления эффективное количество нитрата (источника нитрат-аниона NO_3^-) и/или нитрита (источника нитрат-аниона NO_2^-) в композиции меньше, чем количество отдельно нитрат-аниона (NO_3^-), необходимого для того, чтобы вызвать расширение сосудов или повысить спортивные результаты у субъекта, в то время как эффективное количество элементарного металла является количеством, достаточным с целью обеспечения нитрата (источника нитрат-аниона NO_3^-) и/или нитрита (источника нитрит-аниона (NO_2^-)) для вызывания расширения сосудов или повысить спортивные результаты у субъекта.

[0046] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от около 1 мг до около 900 мг элементарного магния и нитрат (источник нитрат-аниона NO_3^-) и/или нитрит (источник нитрит-аниона NO_2^-), где источник неорганического нитрата обеспечивает от около 5 до около 2000 мг нитрат-аниона (NO_3^-). В некоторых аспектах нитрат (источник нитрат-аниона NO_3^-) и/или нитрит (источник нитрит-аниона NO_2^-) обеспечивает от около 30 мг до 2000 мг нитрат-аниона (NO_3^-), от около 50 мг до около 2000 мг нитрат-анион (NO_3^-), от около 5 мг до около 1000 мг нитрат-аниона (NO_3^-), от около 30 мг до около 1000 мг нитрат-аниона (NO_3^-), от около 50 мг до около 1000 мг нитрат-аниона (NO_3^-), от около 5 мг до около 600 мг нитрат-аниона (NO_3^-), от около 30 мг до около 600 мг нитрат-аниона (NO_3^-), от около 50 мг до около 600 мг нитрат-аниона (NO_3^-), от около 5 мг до около 500 мг нитрат-аниона (NO_3^-), от около 30 мг до около 500 мг нитрат-аниона (NO_3^-) или от около 50 мг до около 500 мг нитрат-аниона (NO_3^-). В некоторых вариантах осуществления нитрат (источник нитрат-аниона NO_3^-) и/или нитрит (источник нитрит-аниона NO_2^-) представляет собой соль азотной кислоты, например,

нитрат магния или нитрат пролина.

[0047] В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение нитрата (источника нитрат-аниона NO_3^-) и/или нитрита (источника нитрит-аниона NO_2^-) и элементарного металла в композиции составляет, по меньшей мере, 2:1. Дозы элементарного металла и нитрата (источника нитрат-аниона NO_3^-) и/или нитрита (источника нитрит-аниона NO_2^-) можно регулировать в зависимости от веса, возраста и состояния здоровья субъекта. Обычно нормотензивным субъектам требуется меньше элементарного металла и нитрат-аниона (NO_3^-), чем гипертензивным субъектам, а гипотензивным субъектам требуется еще меньше элементарного металла и нитрат-аниона (NO_3^-), чем нормотензивным субъектам. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит 1-5000 мг NO_3^- и/или NO_2^- и 1-10000 мг элементарного металла. В других вариантах осуществления композиция содержит 5-200 мг NO_3^- и/или NO_2^- и 5-1000 мг элементарного металла. В некоторых вариантах осуществления количество элементарного металла в композиции составляет от 1 мг до 800 мг или от 5 мг до 400 мг. В некоторых вариантах осуществления количество нитрата (источника нитрат-аниона NO_3^-) и/или нитрита (источника нитрит-аниона NO_2^-) составляет от 30 мг до 2000 мг или от 50 мг до 600 мг.

[0048] В некоторых вариантах осуществления композиция находится в форме капсулы, облатки, пилюли, таблетки, порошка, гранулы, драже, шарика, частицы, троше, леденца, пастилки, 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. Приемлемую добавку можно выбирать, по меньшей мере, из одного элемента группы, состоящей из: солилизатора, ингибирующего фермент агента, антикоагулянта, пеногасителя, антиоксиданта, красителя, хладагента, криопротектора, водородного связующего агента, ароматизатора, пластификатора, консерванта, подсластителя и загустителя. Приемлемый носитель можно выбирать, по меньшей мере, из одного элемента группы, состоящей из: эксципиента, смазывающего вещества, связующего вещества, дезинтегратора, разбавителя, наполнителя, растворителя, суспендирующего агента, вспомогательного растворителя, изотонизирующего агента, буферного агента, смягчающего агента и системы доставки амфипатических липидов. В некоторых вариантах осуществления композиция находится в форме, подходящей для перорального введения. В других вариантах осуществления композиция находится в форме, подходящей для ингаляции газов, образующихся при контакте с подкисленным растворителем.

[0049] Элементарный металл в композиции может находиться в любой форме, например, в виде порошка или гранул. В некоторых вариантах осуществления композиции нитрат и/или нитрит упаковывают в виде капсулы, облатки, пилюли, таблетки, порошка, гранулы, драже, шарика, частицы, троше или пастилки; и элементарный металл упаковывают в виде капсулы, облатки, пилюли, таблетки, порошка, гранулы, драже,

шарика, частицы, троше или таблетки. В других вариантах осуществления нитрат и/или нитрит упаковывают в виде капсулы, облатки, пилюли, таблетки, порошка, гранулы, драже, шарика, частицы, троше или таблетки; элементарный металл упаковывают в виде капсулы, облатки, пилюли, таблетки, порошка, гранулы, драже, шарика, частицы, троше или таблетки; а кислоту упаковывают отдельно от нитрата и/или нитрита и элементарного металла. В некоторых вариантах осуществления нитрат и/или нитрит, элементарный металл и кислота находятся в твердых формах. В конкретном варианте осуществления нитрат и/или нитрит и элементарный металл упаковывают вместе, например, в одну капсулу, одну облатку, одну пилюлю или одну таблетку.

[0050] В других вариантах осуществления композиция содержит источник нитрит-аниона (NO_2^-) вместо источника нитрат-аниона (NO_3^-). Например, композиция включает источник нитрит-аниона (NO_2^-), аминокислоту и элементарный металл. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит источник нитрит-аниона, аминокислоту, элементарный металл и кислоту.

[0051] В некоторых вариантах осуществления элементарный металл в композиции покрыт или микрокапсулирован подходящим материалом, плохо растворимым в воде, но растворимым в кислой среде желудка, например, оксидом магния, полимерами целлюлозы, альгинатами (такими как альгинат кальция) или гидроксидом алюминия.

[0052] В некоторых вариантах осуществления нитрат пролина представляет собой нитрат (источник нитрат-аниона NO_3^-) и/или нитрит (источник нитрит-аниона NO_2^-) в композиции. В некоторых вариантах осуществления нитрат магния представляет собой нитрат (источник нитрат-аниона NO_3^-) и/или нитрит (источник нитрит-аниона NO_2^-) в композиции. В таких вариантах осуществления нитрат магния может быть безводным или гидратированным. Степень гидратации нитрата магния составляет от одной до шести молекул воды на молекулу нитрата магния. В конкретном варианте осуществления гексагидрат нитрата магния является солью азотной кислоты в композиции.

[0053] В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит кислоту. Кислоту добавляют для обеспечения того, чтобы pH желудка при пероральном приеме заявленной композиции оставался кислым. Кислотный компонент может представлять собой любую кислоту, пригодную для потребления человеком, например, лимонную кислоту, янтарную кислоту, яблочную кислоту, аскорбиновую кислоту или винную кислоту. В некоторых вариантах осуществления кислота находится в твердой форме, например, в виде порошка. Таким образом, количество кислоты в композиции в некоторых вариантах осуществления составляет от 50 мг до 20000 мг, от 50 мг до 2000 мг, от 50 мг до 1000 мг, от 100 мг до 20000 мг, от 100 мг до 2000 мг, от 100 мг до 1000 мг, от 200 мг до 20000 мг, от 200 мг до 2000 мг, от 200 мг до 1000 мг, от 300 мг до 20000 мг, от 300 мг до 2000 мг, от 300 мг до 1000 мг, от 500 мг до 20000 мг, от 500 мг до 2000 мг или от 500 мг до 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления кислотный компонент композиции представляет собой уксус. В некоторых вариантах осуществления раскрытая композиция не содержит кислоту, но композицию вводят с кислотой.

Например, композицию вводят совместно с кислотным раствором с pH от 2 до 6, например, разбавленным уксусом или раствором лимонной кислоты. В некоторых вариантах осуществления кислотный раствор представляет собой разбавленную уксусную кислоту, азотную кислоту, серную кислоту и тому подобное.

[0054] Раскрытая композиция может быть в форме капсулы, таблетки, пилюли, жидкости, жидкой суспензии, пара, порошка, гранулята, в распыленном состоянии или их комбинации. В одном варианте осуществления раскрытая композиция находится в твердой форме. В некоторых вариантах осуществления элементарный металл и нитрат (источник нитрат-аниона NO_3^-) и/или нитрит (источник нитрит-аниона NO_2^-), а в некоторых вариантах осуществления кислоту и/или аминокислоту объединяют в капсулу или таблетку. В других вариантах осуществления кислота и/или аминокислота находится/находятся в отдельной таблетке/таблетках или капсуле/капсулах от элементарного металла и источника нитрат-иона. Повышенная активность при совместном введении нитрата (источника нитрат-аниона NO_3^-) и/или нитрита (источника нитрита-аниона NO_2^-), элементарного металла и аминокислоты не снижается, если субъект принимает их по отдельности, например, путем совместного введения трех отдельных капсул. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления композиция, описанная здесь, включает капсулу, содержащую нитрат (источник нитрат-аниона NO_3^-) и/или нитрит (источник нитрит-аниона NO_2^-), капсулу, содержащую элементарный металл, и капсулу, содержащую аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления композиция, дополнительно содержащая кислоту, может также включать капсулу, содержащую кислоту.

[0055] Примечательно, что порошкообразная форма раскрытой композиции теряет часть своей активности, когда ее вводят в воду перед пероральным приемом. Соответственно, введение порошкообразной формы композиции следует осуществлять, минимизируя время воздействия воды. Предпочтительно воздействие воды на порошкообразную композицию должно составлять менее 1 минуты, менее 5 минут, менее 10 минут, менее 15 минут или менее 30 минут. Например, субъект должен перорально принять порошкообразную композицию и затем запить ее водой вместо того, чтобы растворять порошкообразную композицию в воде и пить смесь. Или субъект может смешать композицию с водой и сразу же принять ее перорально. Кроме того, если композицию добавляют в щелочную смесь (pH выше 7), такую как вода, смешанная с пищевой содой, она может сохранять свою эффективность в течение, по меньшей мере, 10 минут до перорального приема, что обычно является достаточным временем для того, чтобы человек смешал свой предтренировочный напиток и употребил его.

[0056] В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит подходящее фармацевтически приемлемое покрытие для предотвращения попадания влаги в таблетку и/или добавку. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемого покрытия включают воски, полимеры, твердые жирные кислоты и тому подобное. Неограничивающие примеры добавок включают носитель,

эксципиент, связующее вещество, краситель, ароматизатор, консервант, буфер, разбавитель и их комбинации. В некоторых аспектах добавка представляет собой фармацевтически приемлемую добавку или приемлемую пищевую добавку.

[0057] Настоящее изобретение также относится к способам снижения образования нитрозаминов в композиции, включающей соединение, содержащее аминный фрагмент, и нитрозирующий агент. Способ включает добавление элементарного металла в композицию, включающую соединение, содержащее аминный фрагмент, и нитрозирующий агент. В некоторых вариантах осуществления нитрозирующий агент выбирают из группы, состоящей из: нитрата, нитрита, оксида азота и диоксида азота. Как показано в примерах, присутствие элементарного металла в композиции, включающей соединение, содержащее аминный фрагмент, и нитрозирующий агент, снижает количество нитрозаминов, образующихся в композиции. В некоторых вариантах осуществления добавление элементарного металла в композицию может предотвратить образование нитрозаминов. Также, как показано в примерах, где соединение, содержащее аминный фрагмент, подверглось нитрозированию, добавление элементарного металла в композицию может отменить реакцию. Таким образом, пероральный прием таких композиций, включающих соединение, содержащее аминный фрагмент, нитрозирующий агент и элементарный металл, приводит к снижению образования нитрозаминов, если они, по существу, вообще образуются.

[0058] Соответственно, раскрываются способы снижения образования нитрозаминов из соединения, содержащего аминный фрагмент. Способы включают совместное введение соединения, содержащего аминный фрагмент, с элементарным металлом и нитратом и/или нитритом. В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых здесь, способ дополнительно включает добавление кислоты в композицию или совместное введение соединения, содержащего аминный фрагмент, с элементарным металлом, нитратом и/или нитритом и кислотой. В конкретных вариантах осуществления элементарные металлы представляют собой металлический элемент: магний, железо, цинк и кальций.

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1:

[0059] Для демонстрации эффективности указанных композиций и способов снижения образования нитрозаминов в моделируемых желудочных условиях, половину столовой ложки глицина добавляли в 100 мл 0,1 н раствора HCl с образованием прозрачного раствора. 0,1 н HCl обычно используется в данной области для имитации кислых желудочных условий желудка. Затем добавляли 1/4 столовой ложки нитрита натрия при перемешивании со скоростью 200 об/мин. Быстро образовывался продукт нитроирования зеленого цвета, N-нитрозоглицин. Через 1 час добавляли 1/4 чайной ложки элементарного магния (гранулированного). Через 30 минут раствор снова возвращался к прозрачному цвету, что указывало на устранение N-нитрозоглицина.

ПРИМЕР 2:

[0060] Для демонстрации эффективности указанных композиций и способов снижения образования нитрозаминов в моделируемых желудочных условиях, половину столовой ложки L-тирозина добавляли в 100 мл 0,1 н раствора HCl с образованием белого раствора. Затем добавляли 1/4 столовой ложки нитрита натрия при перемешивании со скоростью 200 об/мин. Быстро образовывался продукт нитрозирования оранжево-желтого цвета, N-нитрозотирозин. Через 1 час добавляли 1/4 чайной ложки элементарного магния (гранулированного). Через 30 минут раствор снова возвращался к белому цвету, что указывало на устранение N-нитрозотирозина.

ПРИМЕР 3:

[0061] Для демонстрации эффективности указанных композиций и способов снижения образования нитрозаминов в моделируемых желудочных условиях половину столовой ложки L-цистеина добавляли в 100 мл 0,1 н раствора HCl с образованием белого раствора. Затем добавляли 1/4 столовой ложки нитрита натрия при перемешивании со скоростью 200 об/мин. Быстро образовывался продукт S-нитрозирования розового цвета, S-нитрозоцистеин. Через 1 час добавляли 1/4 чайной ложки элементарного магния (гранулированного). Через 30 минут раствор снова возвращался к белому цвету, что указывало на устранение S-нитрозоцистеина.

ПРИМЕР 4:

[0062] В одном варианте осуществления композиция включает 1-2 г экстракта амаранта (содержащего 10-90% нитратов), 50-1000 мг витамина С, 50-1000 мг оксида магния, 10-1000 мг L-цистеина, 50-1000 мг теанина, 5-100 мг элементарного железа, 0,5-30 мг фолиевой кислоты/5-MTHF и 1-500 мкг молибдата калия.

[0063] В еще одном варианте осуществления композиция представляет собой продукт для улучшения спортивных результатов (предтренировочный продукт), предназначенный для улучшения показателей спортивных результатов, таких как сила, выносливость, расширение сосудов и накачка (смотри таблицу 1). Предтренировочный продукт содержит эффективное количество нитратов (NO_3^-) и аминокислот. Каждая порция композиции содержит 5 г нитратов аминокислот, включая нитрат пролина и нитрат бета-аланина, и композиция обогащена восстановленным водородом элементарным железом для дальнейшего усиления действия нитратов при минимизации образования нитрозаминов. Кроме того, каждый нитрат, который находится в предтренировочном продукте, содержится вместе с его обычным аналогом (10 г цитруллин малата, 2 г безводного бетаина и 2,6 г бета-аланина). Другие компоненты включают 1 г дозу экстракта черного чая, 200 мг теанина и 250 мг кофеина для придания энергии.

Таблица 1.

СОДЕРЖАНИЕ ПИТАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ДОБАВКЕ	
Размер порции: 2 мерные ложки (28,5г)	Порций в контейнере: 21
	Количество на порцию %СН

Калории	5	
Общее количество углеводов	1 г	<1%
Фолат (в виде 5-метилтетрагидрофолата кальция)	8 мкг DFE	2%
Кальций	304 мг	23%
Железо (в виде восстановленного водородом элементарного железа) (IronWORKS™)	100 мг	556%
Натрий	230 мг	10%
Добавки		
L-цитруллин малат 2:1	10000 мг	**
Цитруллин нитрат (в виде N03-T*)	2000 мг	**
Бета-аланин	2600 мг	**
Бета-аланин нитрат (в виде N03-T*)	1000 мг	**
L-пролин	2000 мг	**
Пролин нитрат (в виде N03-T*)	1000 мг	**
Бетаин безводный	2000 мг	**
Бетаин нитрат (в виде N03-T*)	1000 мг	**
Экстракт листьев черного чая	1000 мг	**
Кофеин безводный	368 мг	**
Феруловая кислота	300 мг	**
L-теанин	200 мг	**

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ снижения образования нитрозаминов из соединения, содержащего аминный фрагмент, включающий совместное введение соединения, содержащего аминный фрагмент, с элементарным металлом и нитратом и/или нитритом.

2. Способ по п.1, в котором соединение, содержащее аминный фрагмент, представляет собой аминокислоту.

3. Способ по п.2, в котором аминокислота находится в форме соли.

4. Способ по п.1, в котором соединение, содержащее аминный фрагмент, выбирают из группы, состоящей из: агматина, аланина, бета-аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутамина, глутаминовой кислоты, глицина, ГАМК, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенил-бета-аланина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина и валина.

5. Способ по любому из п.п.1-4, дополнительно включающий введение кислоты, при этом кислоту вводят совместно с соединением, содержащим аминный фрагмент, элементарным металлом и нитратом и/или нитритом.

6. Способ по п.6, в котором предотвращается образование нитрозаминов из аминного соединения.

7. Способ по любому из п.п.1-4, в котором элементарный металл выбирают из группы, состоящей из: элементарного магния, элементарного кальция, элементарного лития, элементарного цинка, элементарного натрия, элементарного калия, элементарного бериллия, элементарного рубидия, элементарного цезия, элементарного алюминия, элементарного галлия, элементарного индия, элементарного олова, элементарного висмута, элементарного скандия, элементарного титана, элементарного ванадия, элементарного хрома, элементарного марганца, элементарного кобальта, элементарного марганца, элементарный скандия, элементарного титана, элементарного никеля, элементарной меди, элементарного цинка, элементарного иттрия, элементарного циркония, элементарного ниобия, элементарного молибдена, элементарного технеция, элементарного рутения, элементарного родия, элементарного палладия, элементарного серебра, элементарного кадмия, элементарного лантана, элементарного гафния, элементарного тантала, элементарного вольфрама, элементарного рения, элементарного осмия, элементарного иридия, элементарной платины, элементарного золота и элементарного марганца.

8. Способ по п.7, дополнительно включающий введение кислоты, при этом кислоту вводят совместно с соединением, содержащим аминную группу, элементарным металлом и нитратом и/или нитритом.

9. Способ по п.8, в котором предотвращается образование нитрозаминов из аминного соединения.

10. Способ снижения образования нитрозаминов в композиции, включающей соединение, содержащее аминный фрагмент, и нитрозирующий агент, выбранный из группы, состоящей из: нитрата, нитрита, оксида азота и диоксида азота, где способ

включает добавление в композицию элементарного металла.

11. Способ по п.10, в котором элементарный металл представляет собой по меньшей мере один металл, выбранный из группы, состоящей из: элементарного магния, элементарного кальция, элементарного лития, элементарного цинка, элементарного натрия, элементарного калия, элементарного бериллия, элементарного рубидия, элементарного цезия, элементарного алюминия, элементарного галлия, элементарного индия, элементарного олова, элементарного висмута, элементарного скандия, элементарного титана, элементарного ванадия, элементарного хрома, элементарного марганца, элементарного кобальта, элементарного марганца, элементарного скандия, элементарного титана, элементарного никеля, элементарной меди, элементарного цинка, элементарного иттрия, элементарного циркония, элементарного ниобия, элементарного молибдена, элементарного технеция, элементарного рутения, элементарного родия, элементарного палладия, элементарного серебра, элементарного кадмия, элементарного лантана, элементарного гафния, элементарного тантала, элементарного вольфрама, элементарного рения, элементарного осмия, элементарного иридия, элементарной платины, элементарного золота и элементарного марганца.

12. Способ по п.10, дополнительно включающий добавление в композицию кислоты.

13. Способ по любому из п.п.10-12, в котором нитрозирующий агент представляет собой оксид азота и/или диоксид азота.

14. Способ по любому из п.п.10-12, в котором аминное соединение представляет собой аминокислоту.

15. Способ по п.14, в котором аминокислота находится в форме соли.

16. Способ по п.15, в котором композиция не образует нитрозаминов при пероральном приеме.

17. Способ по п.15, в котором при пероральном приеме композиции, содержащей элементарный металл, образуется меньшее количество нитроамина по сравнению с пероральным приемом композиции без элементарного металла.

18. Способ по любому из п.п.10-12, в котором соединение, содержащее аминный фрагмент, выбирают из группы, состоящей из: агматина, аланина, бета-аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутамина, глутаминовой кислоты, глицина, ГАМК, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенил-бета-аланина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина и валина.

19. Композиция, включающая:

элементарный металл;

нитрат и/или нитрит; и

соединение, содержащее аминный фрагмент.

20. Композиция по п.19, дополнительно включающая кислоту.

21. Композиция по п.19, в которой элементарный металл представляет собой по меньшей мере один металл, выбранный из группы, состоящей из: элементарного магния,

элементарного кальция, элементарного лития, элементарного цинка, элементарного натрия, элементарного калия, элементарного бериллия, элементарного рубидия, элементарного цезия, элементарного алюминия, элементарного галлия, элементарного индия, элементарного олова, элементарного висмута, элементарного скандия, элементарного титана, элементарного ванадия, элементарного хрома, элементарного марганца, элементарного кобальта, элементарного марганца, элементарного скандия, элементарного титана, элементарного никеля, элементарной меди, элементарного цинка, элементарного иттрия, элементарного циркония, элементарного ниобия, элементарного молибдена, элементарного технеция, элементарного рутения, элементарного родия, элементарного палладия, элементарного серебра, элементарного кадмия, элементарного лантана, элементарного гафния, элементарного тантала, элементарного вольфрама, элементарного рения, элементарного осмия, элементарного иридия, элементарной платины, элементарного золота и элементарного марганца.

22. Композиция по п.21, дополнительно включающая кислоту.

23. Композиция по п.п.21 или 22, в которой соединение, содержащее аминный фрагмент, представляет собой аминокислоту.

24. Композиция по п.23, в которой аминокислота находится в форме соли.

25. Композиция по п.п.21 или 22, в которой соединение, содержащее аминный фрагмент, выбирают из группы, состоящей из: агматина, аланина, бета-аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутамина, глутаминовой кислоты, глицина, ГАМК, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенил-бета-аланина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина и валина.

26. Композиция по любому из п.п.19-21, в которой соединение, содержащее аминный фрагмент, представляет собой аминокислоту.

27. Композиция по п.26, в которой аминокислота находится в форме соли.

28. Композиция по любому из п.п.19-21, в которой соединение, содержащее аминный фрагмент, выбирают из группы, состоящей из: агматина, аланина, бета-аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутамина, глутаминовой кислоты, глицина, ГАМК, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенил-бета-аланина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина и валина.

По доверенности