

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202491219** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.05

(22) Дата подачи заявки
2021.11.12

(51) Int. Cl. *A61K 33/06* (2006.01)
A61K 33/30 (2006.01)
A61K 33/242 (2019.01)
A61K 33/34 (2006.01)
A61K 33/244 (2019.01)
A61K 33/245 (2019.01)
A61K 33/26 (2006.01)
A61K 33/241 (2019.01)
A61K 33/32 (2006.01)
A61K 33/243 (2019.01)
A61K 33/38 (2006.01)
A61P 3/02 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ПОВЫШЕНИЯ НАСЫЩЕНИЯ КРОВИ КИСЛОРОДОМ

(31) 63/113,114; 63/148,517; 63/232,852

(32) 2020.11.12; 2021.02.11; 2021.08.13

(33) US

(86) PCT/US2021/059267

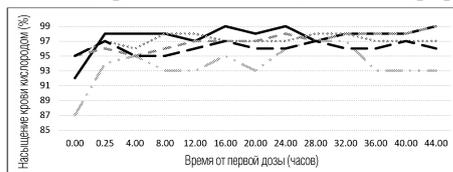
(87) WO 2022/104157 2022.05.19

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

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

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

(57) Настоящее изобретение относится к композициям и способам повышения насыщения кислородом (SpO₂) у нуждающихся в этом субъектов, а также облегчения, лечения или исцеления симптомов и состояний, связанных с более низкими уровнями SpO₂ (ниже 95%). Композиции предпочтительно являются твердыми и содержат источник нитрат-анионов, элементный металл (незаряженный) и необязательно кислоту. Композиции, предпочтительно, вводят перорально.



A1

202491219

202491219

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581239EA/085

СПОСОБЫ ПОВЫШЕНИЯ НАСЫЩЕНИЯ КРОВИ КИСЛОРОДОМ

Ссылка на родственные заявки

[1] Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 63/113114, поданной 12 ноября 2020 г.; предварительной заявкой на выдачу патента США № 63/148517, поданной 11 февраля 2021 г.; и предварительной заявкой на выдачу патента США № 63/2320852, поданной 13 августа 2021 г., содержание каждой из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

[2] Настоящее изобретение в целом относится к композициям для перорального введения и связанным с ними способам применения для эффективного и безопасного лечения пациентов, имеющих аномально низкие уровни SpO_2 (например $<95\%$), вызванные респираторной инфекцией, такой как инфекция Covid-19 или другими причинами.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[3] Острый респираторный дистресс-синдром (ARDS) возникает при повреждении легких, которое может быть вызвано инфекцией или травмой. В начале ARDS текущая среда из мельчайших кровеносных сосудов легких начинает просачиваться в альвеолы, в результате чего легкие становятся меньше и жестче. Больным становится труднее дышать, а количество кислорода в крови падает. Когда организму не хватает кислорода (гипоксемия), повреждение головного мозга и других тканей приводит к отказу органов. Больным ARDS нужна помощь, чтобы открыть закрытые воздушные пространства, обеспечить поступление кислорода в кровь и облегчить дыхание. По этим причинам используют аппарат искусственной вентиляции легких и дополнительный кислород, которые продолжают до тех пор, пока повреждение не исчезнет.

[4] У 25% людей, переживших ARDS, развиваются физиологические признаки рестриктивного заболевания легких в течение шести месяцев после постановки диагноза ARDS. Считается, что более тяжелое, продолжительное заболевание и легочные причины ARDS являются факторами риска прогрессирования фиброза. Фиброз легких может быть осложнением длительной дыхательной недостаточности вследствие ARDS. Отклонения при тестировании функции легких у пациентов, переживших ARDS, обычно со временем проходят. Однако до 25% пациентов имеют стойкие рестриктивные нарушения через шесть месяцев после постановки диагноза ARDS, а у многих также имеются остаточные нарушения при визуализации. Эти данные могут соответствовать фиброзу. Фактически, более тяжелое, продолжительное заболевание и легочные причины ARDS считаются факторами риска прогрессирования фиброза.

[5] Коронавирусное заболевание 2019 года (COVID-19) - это заразное респираторное и сосудистое заболевание. В частности, это тяжелый острый респираторный синдром, вызванный новым коронавирусом SARS-CoV-2. Общие симптомы включают лихорадку,

кашель, усталость, одышку или затрудненное дыхание, боль в груди и потерю обоняния и вкуса. Еще одним распространенным симптомом COVID-19 является низкое насыщение крови кислородом, при этом у многих пациентов уровень насыщения кислородом ниже нормального диапазона 95-100%. У пациентов в критическом состоянии уровень насыщения кислородом ниже 50%, и смерть может наступить из-за низкой оксигенации легких.

[6] Хотя у большинства людей симптомы COVID-19 легкие, у некоторых развивается ARDS, который, возможно, провоцируется цитокиновым штормом, полиорганной недостаточностью, септическим шоком и образованием тромбов. Пациентов с COVID-19, у которых развивается ARDS, обычно диагностируют путем измерения уровня насыщения крови кислородом (SpO_2), который обычно ниже нормальных уровней от 95% до 100%. В условиях больницы также можно измерить сатурацию артериальной крови пациента кислородом (SaO_2), что позволяет непосредственно измерить количество газообразного кислорода в крови пациента по образцу крови. Нормальный уровень SaO_2 обычно составляет от 95% до 100%. Медицинский работник может использовать SpO_2 и SaO_2 , чтобы определить, страдает ли субъект от гипоксии. Наблюдалось долгосрочное поражение органов (в частности, легких и сердца), и существует обеспокоенность по поводу значительного числа пациентов, которые выздоровели после острой фазы заболевания, но продолжают испытывать в течение нескольких месяцев после этого ряд последствий (включая сильную усталость, потерю памяти и другие когнитивные проблемы, субфебрильную температуру, мышечную слабость, одышку и другие симптомы). Многие пациенты с COVID-19, у которых развился ARDS, переживают инфекцию SARS-CoV-2, но у многих из них наблюдается длительное повреждение легких со стойкими симптомами, такими как усталость, утомляемость, неспособность выполнять физические упражнения, неспособность работать, неспособность осуществлять половую активность, выгорание, коллапс, истощение, изможденность, вялость, протрация, измотанность или усталость, ухудшение симптомов после физической или умственной деятельности (также известное как постнагрузочное недомогание), трудности с мышлением или концентрацией внимания (иногда называемые «мозговым туманом»), кашель, боль в груди или животе, головная боль, учащенное или сильное сердцебиение (также описываемое как тахикардия), боль в суставах, мышечная боль, ощущение покалывания (парестезия), диарея, проблемы со сном, лихорадка, головокружение при стоянии (дурнота), сыпь, изменения настроения, изменения обоняния или вкуса (аносмия), а также изменения менструального цикла. Эти симптомы могут сохраняться в течение нескольких месяцев после заражения SARS-CoV-2.

[7] Некоторые люди, перенесшие тяжелое заболевание COVID-19, испытывают полиорганные эффекты или аутоиммунные заболевания в течение длительного времени, причем симптомы сохраняются в течение нескольких недель или месяцев после заболевания COVID-19. Полиорганные эффекты могут затрагивать многие, если не все системы организма, включая функции сердца, легких, почек, кожи и мозга. Аутоиммунные состояния возникают, когда иммунная система по ошибке атакует здоровые клетки

организма, вызывая воспаление (отек) или повреждение тканей в пораженных частях тела.

[8] Хотя и редко, но у некоторых людей (в основном у детей) во время или сразу после заражения SARS-CoV-2 развивается мультисистемный воспалительный синдром (MIS). MIS - это состояние, при котором могут воспаляться различные части тела. MIS может привести к постковидным состояниям, если человек продолжает испытывать полиорганные эффекты или другие симптомы. Эти симптомы и диагноз могут сохраняться в течение нескольких месяцев.

[9] Прошлые эпидемии, вызванные коронавирусами, поучительны тем, что у 30% выживших после SARS и MERS были стойкие рентгенологические отклонения, а у 15% - стойкие физиологические ограничения в легких. Факторами риска развития фиброза были пожилой возраст и госпитализация в отделение интенсивной терапии. Исследования, проведенные в Китае, показали стойкие рентгенологические результаты и нарушения функции легких у выживших после Covid-19 при выписке. Исследования, проведенные до COVID-19, показывают, что фиброз после ARDS не прогрессирует. У пациентов с фиброзом после ARDS наблюдаются стабильные нарушения функции легких, а не прогрессирование, наблюдаемое при интерстициальных заболеваниях легких, таких как идиопатический фиброз легких (IPF). Аналогичным образом, ни в одном исследовании фиброза после ARDS не сообщалось об острых приступах, подобных тем, которые наблюдаются при IPF. Появляются предложения по изучению антифибротиков при ARDS, вызванном COVID-19.

[10] До сих пор не существует решения для успешного ведения, лечения или излечения пациентов с COVID-19, страдающих длительным повреждением легких. С появлением новых вариантов COVID-19, которые демонстрируют устойчивость или иммунитет к вакцинации, а также с распространением доминирующего варианта на большее количество регионов, потребность в препаратах для профилактики, лечения, лечебных средствах или пищевых добавках стала больше, чем когда-либо.

[11] Дыхательная недостаточность, приводящая к снижению насыщения кислородом ниже нормы (т.е. SpO₂ менее 95%), также может возникнуть у людей с астмой во время тяжелого приступа, что может быть смертельным. Астма вызывает отек дыхательных путей. Это приводит к сужению дыхательных путей, по которым воздух поступает из носа и рта в легкие. Аллергены или раздражающие вещества, попадающие в легкие, вызывают симптомы астмы. Симптомы приступа астмы включают затрудненное дыхание, хрипы, кашель и чувство стеснения в груди.

[12] Сегодня астма диагностирована у большего числа американцев, чем когда-либо: в 2020 году это примерно 25 миллионов американцев. Это соответствует примерно 1 из 13 американцев, включая 8 процентов взрослых и 7 процентов детей. Примерно 20 миллионов взрослых в США в возрасте 18 лет и старше страдают астмой. У взрослых астма чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Астма также является ведущим хроническим заболеванием у детей. По состоянию на 2020 год примерно 5,1 миллиона детей в возрасте до 18 лет страдают астмой. У детей астма чаще встречается у мальчиков, чем у девочек. В

2019 году 44,3% детей в возрасте 18 лет и младше, болевших астмой, сообщили о том, что за последний год у них был один или несколько приступов астмы. Примерно 47,2 процента детей в возрасте до 5 лет, больных астмой, пережили приступ. Среди детей в возрасте от 5 до 17 лет астма является одной из основных причин пропуска школьных занятий. В 2013 году на ее долю пришлось более 13,8 миллиона пропущенных учебных дней.

[13] В среднем десять американцев умирают от астмы каждый день. В 2019 году от астмы умерло 3524 человека. Многие из этих смертей можно избежать при правильном лечении и уходе. Взрослые в пять раз чаще умирают от астмы, чем дети. Женщины чаще умирают от астмы, чем мужчины, а мальчики - чаще, чем девочки.

[14] Расовая и этническая принадлежность также влияют на физические и социально-экономические последствия астмы. Фактически, частота заболеваемости астмой, заболеваемость и смертность тесно связаны с бедностью, качеством городского воздуха, аллергенами в помещении, недостаточным обучением пациентов и плохим медицинским обслуживанием. Уровень заболеваемости астмой и распространенность эпизодов астмы являются самыми высокими среди чернокожих американцев. Чернокожие американцы в пять раз чаще, чем белые американцы, обращаются в отделение неотложной помощи из-за астмы. Чернокожие американцы также почти в три раза чаще умирают от астмы, чем белые американцы. Среди детей чернокожие дети в три раза чаще страдают астмой по сравнению с белыми детьми. Если учитывать пол, то у чернокожих женщин самый высокий уровень смертности от астмы. В 2019 году вероятность смерти от астмы у чернокожих женщин в три раза выше, чем у белых мужчин.

[15] Астма - одно из самых распространенных и дорогостоящих заболеваний в этой стране. В 2016 году на долю астмы пришлось 9,8 миллиона посещений врача. В 2018 году астма стала причиной 178530 выписок из стационаров и 1,6 миллиона посещений отделений неотложной помощи. В 2008-2013 годах ежегодные экономические потери от астмы составили более 81,9 миллиарда долларов США, включая медицинские расходы, потерю работы и учебных дней: >3 миллиардов долларов потерь из-за пропущенных рабочих и учебных дней; >29 миллиардов долларов из-за смертности, связанной с астмой; и > 50,3 миллиарда долларов медицинских расходов. Ежегодные дополнительные затраты на лечение астмы на человека составили 3266 долларов США (в долларах США 2015 года).

[16] Хотя астму можно контролировать с помощью надлежащей профилактики, а приступ можно лечить с помощью бронхолитического ингалятора, лечения астмы не существует. К сожалению, ингаляторы не устраняют дискомфорт в груди, связанный с астмой, а стероидные и бронхолитические ингаляторы имеют ряд побочных эффектов. Другие недостатки использования ингаляторов для лечения астмы включают отсутствие доступности, необходимость приема большого количества доз в течение дня и невозможность брать их в багаж во время путешествия по соображениям безопасности полета. Таким образом, существует необходимость в альтернативных способах лечения симптомов приступа астмы.

[17] Другие заболевания, которые могут привести к снижению насыщения

кислородом, включают хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), мезотелиому, анемию, астму, тромб в легких (легочная эмболия), коллапс легкого, врожденные пороки или заболевания сердца, жидкость в легких (отек легких), высотная болезнь, интерстициальное заболевание легких, лекарства, снижающие частоту дыхания (например некоторые наркотики и анестетики), воспаление легких токсичными веществами, такими как диоксид азота, рубцевание легких (легочный фиброз), апноэ во сне и пневмония. Хроническая гипоксия (характеризующаяся частотой SpO_2 менее 95% в течение периода от недель до месяцев), которую испытывают пациенты после COVID-19, а также другие заболевания и состояния, может привести к множеству других заболеваний. Например, известно, что хроническая гипоксия повышает кровяное давление (см. Calbet, “Chronic hypoxia increases blood pressure and noradrenaline spillover in healthy humans”, *JPhysiol.* 2003, 551(Pt 1): 379-386). Другие состояния, вызванные хронической гипоксией, включают без ограничения депрессию и другие расстройства настроения, усталость, головную боль, спутанность сознания, высокое кровяное давление (гипертонию), легочную гипертензию, увеличение частоты сердечных сокращений (тахикардию), сердечную недостаточность, острую дыхательную недостаточность и вторичную полицитемию (аномальное увеличение количества эритроцитов). Таким образом, лечение гипоксии может предотвратить, вылечить или исцелить любое из этих состояний.

[18] Во время COVID-19 крайне не хватает и крайне необходим эффективный, безопасный способ лечения пациентов, страдающих гипоксией, предпочтительно в стационарных или домашних условиях, с приемлемой стоимостью, без необходимости использования сложного оборудования или специализированных средств (такой как лечение с пероральным введением (приемом внутрь)).

Сущность настоящего изобретения

[19] В целом изобретение относится к способам лечения респираторного заболевания, включающим: введение субъекту эффективного количества элементного металла и введение субъекту эффективного количества источника нитрат-анионов (NO_3^-). В некоторых аспектах субъекту вводят композицию, содержащую элементный металл и источник нитрат-анионов (NO_3^-). В некоторых аспектах определенное количество нитрит-иона (NO_2^-) вводят в сочетании с нитрат-ионом или даже вместо нитрит-иона. Элементный металл представляет собой щелочноземельный металл, щелочной металл или переходный металл. В некоторых вариантах осуществления элементный металл представляет собой элементный магний, элементный кальций, элементный литий, элементный цинк или элементное железо. В предпочтительных вариантах осуществления элементарным металлом является металл (незаряженный) магний и/или цинк. В некоторых аспектах источником нитрат-анионов является соль азотной кислоты, например нитрат калия, нитрат натрия или нитрат магния. В других аспектах источником нитрат-анионов является растительный источник нитратов. Если в формулу также добавлен источник нитрит-анионов, он может быть в форме различных нитритных солей, таких как нитрит натрия, нитрит калия и т.п., или даже из ферментированного растительного нитрата, который был восстановлен

нитратвосстанавливающими бактериями до нитрита. Также можно использовать разбавленные растворы азотной кислоты, но они не являются предпочтительными из-за их коррозионного действия и других нецелесообразных аспектов, таких как химическая несовместимость азотной кислоты и способность растворов азотной кислоты выделять пары диоксида азота. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит кислоту.

[20] В некоторых вариантах осуществления и для иллюстративных целей настоящего изобретения способ включает пероральное введение человеку по меньшей мере одного элементного металла; и пероральное введение человеку нитрата (NO_3^-), нитрита (NO_2^-) или того и другого. Элементный металл выбирают из группы, состоящей из: элементного магния, элементного кальция, элементного лития, элементного цинка, элементного натрия, элементного калия, элементного бериллия, элементного рубидия, элементного цезия, элементного алюминия, элементного галлия, элементного индия, элементного олова, элементного висмута, элементного скандия, элементного титана, элементного ванадия, элементного хрома, элементного марганца, элементного кобальта, элементного марганца, элементного скандия, элементного титана, никеля, элементной меди, элементного цинка, элементного иттрия, элементного циркония, элементного ниобия, элементного молибдена, элементного технеция, элементного рутения, элементного родия, элементного палладия, элементного серебра, элементного кадмия, элементного лантана, элементного гафния, элементного тантала, элементного вольфрама, элементного рения, элементного осмия, элементного иридия, элементной платины, элементного золота и элементного марганца.

[21] Конкретные варианты исполнения могут включать в себя одно или несколько или все из следующего.

[22] Кроме того, пероральное введение человеку фармацевтически эффективного количества кислоты.

[23] Человеку вводят нитратную соль и/или нитритную соль, а в качестве кислоты человеку вводят лимонную кислоту. Человеку вводят нитрат калия и/или нитрит калия.

[24] У человека уровень насыщения крови кислородом (уровень SpO_2) составляет менее примерно 95% или менее примерно 92%. Пероральное введение по меньшей мере одного элементного металла и нитрата и/или нитрита человеку повторяют в течение 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 6 часов, 8 часов, 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 72 часов или 96 часов после первоначального перорального введения. Человеку перорально вводят по меньшей мере один элементный металл, когда уровень SpO_2 у человека падает ниже примерно 95% или примерно 92%.

[25] После введения по меньшей мере одного элементного металла и нитрата и/или нитрита уровень SpO_2 у человека увеличивается по меньшей мере примерно на 1% в течение от примерно 5 минут до примерно 2,5 часов.

[26] После введения по меньшей мере одного элементного металла и нитрата и/или нитрита SpO_2 у человека увеличивается по меньшей мере примерно до 94% в течение

периода от примерно 5 минут до примерно 2,5 часов.

[27] После введения по меньшей мере одного элементного металла и нитрата и/или нитрита SpO_2 у человека увеличивается по меньшей мере примерно до 95% в течение периода от примерно 5 минут до примерно 2,5 часов.

[28] У человека выявлено коронавирусное заболевание (COVID-19).

[29] У человека возникла гипоксия после выздоровления от инфекции SARS-CoV-2.

[30] У человека имеется состояние, выбранное из группы, состоящей из: инфекции SARS-Cov-2, гипоксии после коронавирусного заболевания (COVID-19), острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS), гипоксии после ARDS, пневмонии, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), мезотелиомы, анемии, астмы, легочной эмболии, коллапса легкого, врожденных пороков или заболеваний сердца, отека легких, высотной болезни, интерстициального заболевания легких, низкой частоты дыхания, воспаления легких, фиброза легких, апноэ во сне, желудочно-кишечной инфекции *Helicobacter pylori* и респираторной инфекции. При этом у человека имеется вирусная респираторная инфекция. При этом человек находится в состоянии гипоксии.

[31] У человека наблюдается по меньшей мере один симптом, выбранный из группы, состоящей из: повреждения тканей, мышечных болей, болей в теле, усталости, боли в горле, одышки, затрудненного дыхания, боли в груди, воспаления легких, кашля, лихорадки, аносмии, дисгевзии, заложенности носовых пазух, насморка, снижения насыщения крови кислородом, головной боли, желудочно-кишечных расстройств, тошноты, рвоты, диареи, утомляемости, неспособности к физическим упражнениям, неспособности работать, неспособности осуществлять половую активность, выгорания, коллапса, истощения, изнуренности, апатичности, прострации, измотанности, усталости, ухудшения симптомов после физической или умственной деятельности, трудностей с мышлением или концентрацией внимания, кашля, боли в животе, учащенного или сильного сердцебиения, болей в суставах, ощущений покалывания, проблем со сном, головокружения при стоянии, сыпи, изменений настроения, нарушений настроения, изменений менструального цикла, гипертонии, депрессии, учащенного сердцебиения, сердечной недостаточности и острой дыхательной недостаточности. При этом повреждение тканей происходит в головном мозге, сердце, легких и/или почках. При этом введение по меньшей мере одного элементного металла и нитрата и/или нитрита облегчает по меньшей мере один симптом у человека.

[32] Человеку перорально вводят композицию, содержащую по меньшей мере один элементный металл и нитрат, и композиция содержит от примерно 1 мг до примерно 2000 мг по меньшей мере одного элементного металла и от примерно 30 мг до примерно 4000 мг нитрата. При этом композиция содержит элементный магний и/или элементный цинк.

[33] Человеку перорально вводят композицию содержащую: примерно 1200 мг нитрата калия; примерно 200 мг элементного магния; и примерно 50 мг элементного цинка. При этом композиция дополнительно содержит примерно 1000 мг лимонной кислоты. При этом композиция представлена в одной или нескольких капсулах. При этом капсулы имеют

размер 0 или менее. При этом элементный металл магний имеет размер в меш от 60 до 200, а элементный металл цинк имеет размер в меш 325 или менее.

[34] Человеку вводят нитрит, и количество вводимого нитрита составляет от примерно 5 мг до примерно 300 мг, от примерно 10 мг до примерно 200 мг или от примерно 30 мг до примерно 100 мг.

[35] Пероральное введение нитрита не вызывает у человека развития метгемоглобинемии.

[36] Кроме того, пероральное введение человеку по меньшей мере одного средства, стимулирующего секрецию желудочной кислоты. При этом по меньшей мере один стимулятор секреции желудочной кислоты выбирают из группы, состоящей из: кофеина, теofilлина, теобромина, этанольного раствора, пентагастрина и холинергического средства. При этом раствор этанола содержит 2-14% этанола. При этом холинергическое средство выбирают из ацетилхолина и пилокарпина.

[37] Человеку вводят композицию, содержащую по меньшей мере один элементный металл и нитрат и/или нитрит, и композиция находится в составе с пролонгированным высвобождением.

[38] В некоторых вариантах осуществления и для иллюстративных целей настоящего изобретения композиция для потребления человеком содержит: по меньшей мере один элементный металл с размером в меш, равным или превышающим 35, причем элементный металл выбирают из группы, состоящей из: элементного магния, элементного кальция, элементного цинка, элементной меди и элементного железа; и нитрат (NO_3^-), нитрит (NO_2^-) или и то, и другое.

[39] Конкретные варианты исполнения могут включать в себя одно или несколько или все из следующего.

[40] Размер в меш элементного металла составляет 40 или более.

[41] Нитрат и нитрит представляют собой неорганические соли.

[42] Композиция содержит: от примерно 1 мг до примерно 800 мг элементного металла; и от примерно 30 мг до примерно 2000 мг нитрата и/или нитрита.

[43] По меньшей мере один элементный металл представляет собой элементный магний с размером в меш от 60 до 200.

[44] Композиция находится в лекарственной форме, выбранной из капсул, облаток, пилюль, таблеток, порошков, гранул, пеллет, шариков, частиц, троше и пастилок. Элементный металл упакован с нитратом и/или нитритом.

[45] Композиция, дополнительно содержит кислоту. При этом композиция содержит кислоту в количестве от примерно 50 мг до примерно 20000 мг. При этом кислота упакована отдельно от элементного металла и нитрата и/или нитрита.

[46] При этом элементный металл, нитрат, нитрит и кислота находятся в твердых формах.

[47] Композиция дополнительно содержит средство, стимулирующее секрецию желудочной кислоты. При этом стимулятор секреции желудочной кислоты находится в

количестве, достаточном для снижения рН желудка.

[48] Элементный металл и нитрат и/или нитрит находятся в составе с пролонгированным высвобождением.

Краткое описание чертежей

[49] На фиг. 1 изображены три различные формы элементного магния, протестированные в экспериментах.

[50] На фиг. 2А показано изображение порошка магния при 500-кратном увеличении. На фиг. 2В показано изображение реакции порошка магния с подкисленной водой (1000 мг лимонной кислоты в 100 мл воды) в течение 10 секунд при 500-кратном увеличении.

[51] На фиг. 3А показано изображение гранул магния при 500-кратном увеличении. На фиг. 3В показано изображение гранул магния при 500-кратном увеличении с помощью микрометра (каждое деление составляет 0,1 мм). На фиг. 3С показано изображение реакции гранул магния с подкисленной водой (1000 мг лимонной кислоты в 100 мл воды) через 10 секунд при 500-кратном увеличении.

[52] На фиг. 4А-4С представлено сравнение изображений магниевой пыли (фиг. 4А), магниевых порошков (фиг. 4В) и гранул магния (фиг. 4С) при 500-кратном увеличении с помощью микрометрической линейки (каждое деление составляет 0,1 мм).

[53] На фиг. 5А изображена магниевая пыль при 500-кратном увеличении. На фиг. 5В изображена магниевая пыль при 500-кратном увеличении с помощью микрометра (каждое деление составляет 0,1 мм). На фиг. 5С изображена магниевая пыль, реагирующая с подкисленной водой (1000 мг лимонной кислоты в 100 мл воды) в течение 10 секунд при 500-кратном увеличении.

[54] На фиг. 6А показаны отдельные изменения насыщения кислородом во время исследования. Каждая линия представляет отдельного пациента. На фиг. 6В показано среднее насыщение крови пациентов кислородом во время исследования. Столбики ошибок обозначают стандартную ошибку.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

[55] Подробные аспекты и применения изобретения описаны ниже в следующем подробном описании технологии. Если не указано иное, предполагается, что словам и фразам в описании и формуле изобретения придано их простое, обычное и привычное для специалистов в соответствующей области техники значение.

[56] В последующем описании и в целях пояснения изложены многочисленные конкретные детали, чтобы обеспечить полное понимание различных аспектов изобретения. Однако специалистам в соответствующей области техники будет понятно, что варианты осуществления раскрытой в данном документе технологии могут быть реализованы на практике без этих конкретных подробностей. Следует отметить, что существует множество различных и альтернативных конфигураций, устройств и технологий, к которым могут быть применены раскрытые технологии. Полный объем раскрытой в данном документе технологии не ограничен примерами, которые описаны ниже.

[57] Формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если из контекста явно не следует иное. Таким образом, ссылка на «этап» включает ссылку на один или несколько таких этапов.

[58] В рамках настоящего изобретения термин «примерно» относится к отклонению не более чем на 5% от заданного значения, например, к отклонению на 3%, 2%, 1%, 0,5% или 0,1% от заданного значения.

[59] В рамках настоящего изобретения «предотвращение», «предотвращать» и/или «предотвращая», которые используются в данном документе взаимозаменяемо, предназначены для обозначения всех процессов, при которых может происходить замедление, прерывание, задерживание, регулирование, остановка, облегчение симптомов или осложнений или обращение вспять респираторного заболевания или болезни.

[60] Используемые в данном документе взаимозаменяемо термины «лечение» и/или «лечить» предназначены для обозначения всех процессов, в которых может иметь место замедление, прерывание, задерживание, регулирование, остановка, облегчение симптомов или осложнений или обращение вспять респираторного заболевания или болезни.

[61] В рамках настоящего изобретения термин «приемлемый» представляет собой фразу, используемую в самом широком смысле и может описывать ингредиенты композиции, которые соответствуют стандартам Управления по контролю за продуктами и лекарствами (FDA), стандартам Фармакопеи США (USP), стандартам пищевых материалов Министерства сельского хозяйства США (USDA), общепринятым стандартам индустрии пищевых добавок, отраслевым стандартам, ботаническим стандартам или стандартам, установленным любой признанной организацией. Эти стандарты могут очерчивать приемлемые диапазоны аспектов ингредиентов композиции, таких как съедобность, токсичность, фармакологический эффект или любой другой аспект химического вещества, композиции или препарата, используемого в вариантах осуществления композиции.

[62] В рамках настоящего изобретения термин «композиция» относится как к смеси ингредиентов или компонентов, так и к комбинации капсул или таблеток, которые содержат различные ингредиенты или компоненты. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления композиция содержит отдельные капсулы, таблетки или другие лекарственные формы, которые упакованы вместе и предназначены для совместного приема. Например, нитратный/нитритный компонент и элементный металлический компонент могут находиться в отдельных капсулах, таблетках и т.п.

[63] В рамках настоящего изобретения термин «элементный металл» относится к состоянию с нейтральным зарядом элемента-металла, другими словами, к металлу в его элементной форме, а не в форме соли или не в заряженной форме (неограничивающий пример формы соли и заряженной формы включает оксид, гидроксид, карбонат, хлорид, лактат, цитрат, аспартат, глицинат и глюконат металла). По существу, в рамках настоящего изобретения, элементные металлы и соли одного и того же металла представляют собой разные компоненты. Чтобы внести ясность, используемые в данном документе элементные металлы (т.е. в форме незаряженного металла) и ионные (заряженные) формы одного и того

же металла (такие как соли, оксиды и гидроксиды) представляют собой разные компоненты. Описание того, что композиция содержит элементный металл, не может быть подтверждено наличием соли металла, и наоборот. Например, композиция, состоящая из цитрата магния, не является композицией, содержащей элементный магний, несмотря на любое описание того, что цитрат магния обеспечивает некоторое количество элементного магния. Элементные металлы, описанные в данном документе, включают элементный магний, элементный кальций, элементный литий, элементный цинк, элементный натрий, элементный калий, элементный бериллий, элементный рубидий, элементный цезий, элементный алюминий, элементный галлий, элементный индий, элементное олово, элементный висмут, элементный скандий, элементный титан, элементный ванадий, элементный хром, элементный марганец, элементный кобальт, элементный марганец, элементный скандий, элементный титан, никель, элементная медь, элементный цинк, элементный иттрий, элементный цирконий, элементный ниобий, элементный молибден, элементный технеций, элементный рутений, элементный родий, элементный палладий, элементное серебро, элементный кадмий, элементный лантан, элементный гафний, элементный тантал, элементный вольфрам, элементный рений, элементный осмий, элементный иридий, элементная платина, элементное золото, элементный марганец и элементное железо. В предпочтительных композициях для лечения респираторных заболеваний элементный металл выбирают из группы элементного металла магния и элементного металла цинка.

[64] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к открытию, что пероральное введение источника нитрат-анионов (NO_3^-) и элементного металла субъекту с респираторным заболеванием может уменьшить или облегчить симптомы, связанные с респираторным заболеванием. Было неожиданно обнаружено, что введение источника нитрат-анионов (NO_3^-) и элементного металла субъекту с диагнозом COVID-19 облегчало такие симптомы субъекта, как боль в груди, лихорадка, мышечная боль, кашель, затрудненное дыхание и одышка. В одном варианте субъекту вводили капсулу, содержащую нитрат калия (KNO_3), элементный магний и элементный цинк, при этом наблюдалось низкое насыщение крови кислородом (между 90-92%). В течение получаса после приема капсулы субъект сообщил о значительном ослаблении одышки, боли в груди и затрудненного дыхания. Уровень насыщения крови кислородом также поднялся до 97% за полчаса. Эффект насыщения крови кислородом уменьшился через четыре часа после приема капсулы, но введение второй капсулы восстановило уровень насыщения крови субъекта кислородом до нормального (между 97% и 100%). В некоторых вариантах осуществления введение источника нитрат-анионов и элементного металла субъекту с респираторным заболеванием может ускорить выздоровление от респираторного заболевания.

[65] Эти результаты были весьма неожиданными, поскольку предыдущие эксперименты с использованием только нитратов в дозах 409 мг и 479 мг не привели к какому-либо увеличению насыщения кислородом (Rosetti et al., "Dietary nitrate

supplementation increases acute mountain sickness severity and sense of effort during hypoxic exercise”, *JApplPhysiol* (1985), 2017, 123(4): 983-992, Barlow et al., “The effect of a dietary nitrate supplementation in the form of a single shot of beetroot juice on static and dynamic apnea performance” *J Sport Nutr Exerc Metab*, 2018, 28(5): 497-501). Также было обнаружено, что сочетание элементного металла и источника нитрат-анионов может мгновенно производить газообразный оксид азота, а также увеличивать выведение оксида азота легкими. Применение этой комбинации было эффективным в течение нескольких минут, увеличивая вес жима ногами и время до утомления. Испытуемые, тестировавшие эту комбинацию, также сообщили, что им стало легче дышать во время физической активности. Таким образом, введение комбинации элементного металла и источника нитрат-анионов приносит облегчение субъектам, страдающим от низкого уровня насыщения кислородом, затрудненного дыхания, болей в груди и одышки.

[66] Настоящее изобретение относится к открытию, что размер в меш элементного металла, используемого для получения оксида азота (NO), при объединении в растворе кислоты и нитрат-анионов влияет на терапевтическую эффективность получаемого NO, вводимого субъекту, нуждающемуся в NO терапии.

[67] Термин «меш» описывает размер абразивной частицы. При упоминании размера (или класса) в меш частицы подразумевается средний диаметр частиц этого размера или класса в меш. Когда для обозначения размера в меш частицы используются два числа, это означает, что все частицы в этом классе продукта находятся в этом диапазоне размеров в меш (т.е. размер в меш 80-100).

[68] Размер в меш в США (или размер сита в США) определяется как количество отверстий на один квадратный дюйм сита. Например, сито размером 36 меш будет иметь 36 отверстий, а сито размером 150 меш будет иметь 150 отверстий. Размер сита (один квадратный дюйм) является постоянным, поэтому большее число в меш будет означать меньшее отверстие сита и, следовательно, относится к более мелким частицам. Обычно размер в меш в США измеряют с использованием сит размером до 325 в меш (325 отверстий на один квадратный дюйм). Иногда размер в меш продукта обозначается знаком минус (-) или плюс (+). Эти знаки указывают на то, что все частицы либо меньше (-), либо все больше (+) размера в меш. Например, продукт, обозначенный как -100 меш, будет содержать только частицы, прошедшие через сито 100 меш. Класс +100 будет содержать частицы, не прошедшие через сито 100 меш. Если класс продукта отмечен тире или косой чертой, это указывает на то, что продукт содержит частицы в пределах двух размеров в меш. Например, класс 30/70 или 30-70 будет содержать только частицы размером менее 30 меш и более 70 меш.

[69] В Таблице 1 представлена диаграмма преобразования меш, которая показывает приблизительный размер в дюймах и микронах для различных размеров в меш. Эти значения обычно считаются точными, но являются приблизительными, поскольку толщина проволоки, используемой для изготовления конкретного сита, будет варьировать в зависимости от количества отверстий на один квадратный дюйм. Большинство классов

ниже 325 меш обозначаются размером в микронах, поскольку эти размеры не производят с использованием сит.

Таблица 1. Диаграмма преобразования меш.

Меш США	Микроны	Дюймы	Меш США	Микроны	Дюймы
4	4,750	0,187	80	165	0,0065
5	4,000	0,157	90	145	0,0057
6	5,350	0,132	100	149	0,0059
7	2,800	0,1+11	120	125	0,0049
8	2,360	0,0937	140	105	0,0041
10	2,000	0,0787	150	89	0,0035
12	1,700	0,0661	170	88	0,0031
14	1,400	0,0555	180	76	0,003
16	1,200	0,0473	200	75	0,0029
18	1,000	0,0394	220	63	0,0025
20	850	0,0331	240	53	0,002
24	690	0,027	280	44	0,0015
30	560	0,022	320	36	0,0012
36	485	0,019	400	23	0,00087
40	425	0,016	500	19	0,00075
46	355	0,014	600	16	0,00065
54	305	0,012	800	12	0,00047
60	250	0,01	1,000	9	0,00028
70	210	0,0083	1,200	6	0,00024

[70] Неожиданно было обнаружено, что элементные металлы с размером в меш более 35 и равным или менее 325 оказывают наибольший терапевтический эффект, ограничивая при этом количество возникающих побочных эффектов (таких как желудочно-кишечные расстройства, тошнота, рвота, изжога) после введения композиции, содержащей по меньшей мере один элементный металл и источник нитрат-анионов (NO_3^-) или нитрит-анионов (NO_2^-). В зависимости от металла и его реакционной способности по отношению к нитрат- или нитрит-ионам и кислоте могут быть предпочтительными различные размеры в меш, но обычно размеры в меш 40-325 дают лучший терапевтический эффект в случае магния и цинка, при этом оптимальный размер в меш для магния 60-200 (то, что обычно называют порошком металла магния), а оптимальный размер в меш для цинка 325 или более (то, что обычно называют цинковой пылью). В некоторых аспектах введение композиции элементного металла и нитрата и/или нитрита включает пероральное введение субъекту по меньшей мере одного элементного металла с размером в меш 35 или более и пероральное введение субъекту источника нитрат- или нитрит-анионов. В некоторых других аспектах

введение композиции включает пероральное введение субъекту по меньшей мере одного элементного металла с размером в меш 35 или более и пероральное введение субъекту источника нитрат- или нитрит-анионов и кислоты (такой как лимонная кислота), причем кислота предпочтительно в виде отдельной лекарственной формы (например капсула, порошок или таблетка). Введение композиции элементного металла и нитрат- или нитрит-анионов или композиции элементного металла и нитрат- или нитрит-анионов и кислоты (такой как лимонная кислота) улучшало концентрацию внимания, уровень энергии, излечивало головную боль/мигрень, повышало спортивные результаты, что проявлялось в виде увеличения силы и выносливости, а также уменьшает симптомы респираторного заболевания (например одышку, проблемы с дыханием, боль в груди, воспаление легких и/или снижение насыщения кислородом) через более короткий период времени после введения, чем введение композиции, в которой размер в меш элементного металла находится не между 40 и 325. Субъекты также испытывали большее облегчение респираторных симптомов при введении композиции элементного металла и нитрат- или нитрит-анионов или композиции элементного металла и нитрат- или нитрит-анионов и кислоты (такой как лимонная кислота), где размер в меш элементного металла составляет от 40 до 200. В некоторых вариантах осуществления побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, связанные с приемом композиции (например желудочно-кишечные расстройства, диарея, тошнота, изжога и рвота) уменьшались, когда состав содержал элементный металл с размерами в меш более 35.

[71] В некоторых вариантах осуществления нитратные/нитритные компоненты и компоненты элементных металлов находятся в отдельных капсулах, таблетках и т.п. в качестве пероральных лекарственных форм.

[72] Другие способы, обнаруженные авторами изобретения, которые могут предотвратить возникновение побочных эффектов, включают:

-Запивать капсулы достаточным количеством воды, желательно холодной (ниже комнатной температуры), в объеме не менее 500 мл;

-Избегать приема капсул натощак (отсутствие пищи в желудке, обычно достигается путем соблюдения режима приема пищи в течение не менее 8 часов); и

- Употреблять молоко или другие нейтральные или щелочные продукты в случаях сильного дискомфорта после приема препарата.

[73] Как показано в примерах, в кислых условиях, которые безопасно достижимы в желудке человека, гранулированный магний реагирует слишком медленно и производит очень мало NO для достижения заметного/наблюдаемого терапевтического эффекта. Хотя неизвестен механизм, с помощью которого газ NO мог бы оказывать систематическое воздействие на организм или достигать легких, авторы изобретения заметили, что снижение образования газа NO в желудке коррелирует со снижением или отсутствием терапевтических эффектов от принимаемых внутрь препаратов. Вызывает беспокойство и то, что гранулированный магний с низким значением меш может не успеть полностью вступить в реакцию, прежде чем он покинет желудок и будет потрачен впустую. Чтобы

доказать это, авторы изобретения добавили 200 мг гранулированного (размер в меш 35) элементного металла магния в искусственную желудочную кислоту (100 мл 0,1N HCl в воде) с 200 мг гранулированного элементного металла магния и 1000 мг лимонной кислоты. При нормальных условиях опорожнения желудка через 2 часа в желудке находится менее 60% проглоченного соединения/пищи, а через 4 часа менее 10% (Banks KP, Syed K, Parekh M, et al. Gastric Emptying Scan. [Updated 2020 Dec 22]. In: StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531503/>). Даже через 4 часа на дне стакана можно было обнаружить гранулы элементного металла магния. С другой стороны, магниевая пыль слишком быстро реагирует с нитратом и кислотой состава и создает слишком много NO (токсичного самого по себе при концентрации более 100 ч/млн), который также быстро окисляется до высокотоксичного и потенциально смертельного NO₂. В эксперименте с магниевой пылью образовалось такое количество NO и NO₂, что образовавшийся газ подтолкнул оба газовых сенсора к максимальному токсичному уровню в камере менее чем за одну минуту (250 ч/млн NO и 100 ч/млн NO₂). Раствор также быстро нагревался (100 мл раствора достигали температуры более 80°C при температуре окружающей среды 30°C), что могло вызвать повреждение и ожоги тканей, таких как эпителий желудка. Таким образом, магниевая пыль будет совершенно токсична для любого человека и в таких количествах непригодна для терапевтического использования. С другой стороны, порошок магния (размер в меш 60-200) устойчиво производит NO в течение более 1 часа и достигает максимальной концентрации 39,8 ч/млн NO при нулевой выработке NO₂, что является новым научным прорывом, ранее неслыханным в терапии. Цинк, будучи менее реакционноспособным, чем магний, использовался при размере пыли (325 меш) и может устойчиво производить NO в течение более 4 часов (что является одним из рекомендуемых периодов времени между введением раскрытых терапевтических композиций).

[74] Соответственно, в рамках настоящего изобретения раскрыты композиции, содержащие элементный металл с размером в меш более 35 и источник нитрат-анионов или нитрит-анионов. В некоторых аспектах размер меш элементного металла также составляет менее 200. Например, в конкретных вариантах осуществления композиция содержит элементный металл с размером меш между 40 и 200 и источник нитрат-анионов или нитрит-анионов. В некоторых вариантах осуществления источником нитрат-анионов или нитрит-анионов является нитратная соль или нитритная соль, например нитрат калия, нитрат натрия, нитрат аминокислоты, нитрит калия, нитрит аминокислоты или нитрат натрия. В других вариантах осуществления источником нитрат-анионов или нитрит-анионов является растительный источник, например, экстракт свеклы или экстракт амаранта.

[75] В рамках настоящего изобретения раскрыты способы лечения респираторного заболевания, включающие введение субъекту эффективного количества элементного металла и введение субъекту эффективного количества источника нитрат-анионов. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят композицию, содержащую элементный металл и источник нитрат-анионов. В некоторых вариантах осуществления

субъекту также вводят кислоту. Кислоту вводят для обеспечения того, чтобы рН желудка при приеме заявляемой композиции оставался кислым. В некоторых вариантах осуществления кислоту вводят в отдельной композиции от элементного металла и источника нитрат-анионов. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления субъекту вводят первую композицию, содержащую элементный металл и источник нитрат-анионов, и вторую композицию, содержащую кислоту. Соответственно, субъекту назначают терапевтическую схему, включающую лекарственную форму, содержащую элементный металл и источник нитрат-анионов (например капсулу, таблетку или пилюлю), и другую лекарственную форму, содержащую кислоту (например в твердом виде, например капсулу, таблетку или пилюлю или в жидком виде). В других вариантах осуществления элементный металл, источник нитрат-анионов и кислоту вводят в лекарственных формах (например капсулах или таблетках), которые содержат эти три компонента. В некоторых вариантах осуществления вместо введения источника нитрат-анионов вводят источник нитрит-анионов. В других вариантах осуществления субъекту вводят как источник нитрат-анионов, так и источник нитрит-анионов.

[76] В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается по меньшей мере один симптом, выбранный из группы, состоящей из одышки, проблем с дыханием, боли в груди, воспаления легких и снижения насыщения кислородом. В некоторых аспектах субъект страдает респираторной инфекцией. В некоторых случаях у субъекта имеется вирусная инфекция и/или бактериальная инфекция. Например, инфекция коронавируса, вируса гриппа, респираторно-синцитиального вируса, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* типа b (Hib) и/или *Pneumocystis jirovecii*. В некоторых вариантах осуществления у субъекта диагностирована 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 аспектах введение эффективного количества элементного металла и эффективного количества источника нитрат-анионов уменьшает симптомы одышки, проблемы с дыханием, боли в груди, воспаления легких и/или снижения насыщения кислородом у субъекта. В некоторых вариантах осуществления элементный металл и источник нитрат-анионов вводят субъекту каждые четыре часа. В некоторых аспектах повторное введение продолжают до тех пор, пока по меньшей мере один из симптомов не исчезнет, например, в течение по меньшей мере двух дней или четырех дней.

[77] В других аспектах субъект страдает респираторной грибковой инфекцией, такой как аспергиллез. В некоторых аспектах субъект имеет простейшую респираторную инфекцию и симптомы, такие как прямое повреждение паренхимы (например токсоплазмоз); через системную воспалительную реакцию гематогенной диссеминации (например малярия); и соседство с соседним поражением (например амебиаз). В некоторых аспектах у субъекта имеется воспаление легких из-за токсичных агентов, таких как диоксид азота. В некоторых аспектах у субъекта может наблюдаться воспаление легких и

последующие проблемы с дыханием неизвестной причины.

[78] В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается по меньшей мере один симптом, выбранный из группы, состоящей из одышки, проблем с дыханием, боли в груди, воспаления легких и снижения насыщения кислородом. В некоторых аспектах субъект страдает респираторной инфекцией. Например, инфекция коронавируса, вируса гриппа, респираторно-синцитиального вируса, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* типа b (Hib) и/или *Pneumocystis jiroveci*. В некоторых вариантах осуществления у субъекта диагностирован 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. В некоторых аспектах введение эффективного количества элементного металла и эффективного количества источника нитрат- или нитрит-анионов уменьшает симптомы одышки, проблем с дыханием, боли в груди, воспаления легких и/или снижения насыщения кислородом у субъекта. В некоторых вариантах осуществления элементный металл и источник нитрат- или нитрит-анионов вводят субъекту каждые четыре часа. Однако частота введения будет зависеть от эффективности дозы. Например, частота и/или количество дозы могут быть изменены в зависимости от прогрессирования заболевания и тяжести симптомов или по указанию наблюдающего врача. Например, пациенту с ранним началом COVID-19 и легкими симптомами (SpO_2 от 93 до 94) может потребоваться половина дозы или доза, вводимая каждые 4 или 8 часов. Тяжелый случай COVID-19, который перерос в обширное поражение легких (SpO_2 ниже 85), может потребовать двойной дозы или приема каждые 2 часа или даже чаще. В некоторых аспектах повторное введение продолжают до тех пор, пока по меньшей мере один из симптомов не исчезнет, например, в течение по меньшей мере двух дней или четырех дней или дольше.

[79] Также раскрыты способы повышения уровня насыщения крови кислородом у субъекта; уменьшение кашля у субъекта; уменьшение мигрени и головной боли у субъекта; уменьшение желудочно-кишечных нарушений (например диареи, тошноты и/или рвоты, инфекции *Helicobacter pylori*, язвы или синдрома раздраженного кишечника) у субъекта; снижение лихорадки у субъекта; уменьшение одышки или затруднения дыхания у субъекта; уменьшение болей в мышцах и теле у субъекта; уменьшение потери обоняния и вкуса у субъекта; уменьшение боли в горле у субъекта; уменьшение заложенности носа или насморка у субъекта; снижение утомляемости субъекта; уменьшение боли в груди у субъекта; и уменьшение повреждения органов, вызванного низким уровнем кислорода в крови у субъекта.

[80] Элементный металл представляет собой щелочноземельный металл, щелочной металл или переходный металл. Поскольку элементные металлы химически активны, они не встречаются в природе. Скорее они существуют в виде руд, содержащих смесь различных металлических соединений, таких как соли и оксиды. Таким образом, для получения элементных металлов требуется сложная экстракция и очистка с использованием физико-химических способов. В некоторых вариантах осуществления

элементный металл представляет собой элементный магний, элементный кальций, элементный литий, элементный цинк, элементный натрий, элементный калий, элементный бериллий, элементный рубидий, элементный цезий, элементный алюминий, элементный галлий, элементный индий, элементное олово, элементный висмут, элементный скандий, элементный титан, элементный ванадий, элементный хром, элементный марганец, элементный кобальт, элементный марганец, элементный скандий, элементный титан, никель, элементная медь, элементный цинк, элементный иттрий, элементный цирконий, элементный ниобий, элементный молибден, элементный технеций, элементный рутений, элементный родий, элементный палладий, элементное серебро, элементный кадмий, элементный лантан, элементный гафний, элементный тантал, элементный вольфрам, элементный рений, элементный осмий, элементный иридий, элементная платина, элементное золото, элементный марганец или элементное железо. В некоторых вариантах осуществления элементный металл выбирают из группы, состоящей из: элементного магния, элементного кальция, элементного лития, элементного цинка и элементного железа. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят комбинацию элементных металлов. Таким образом, в некоторых аспектах композиция, вводимая субъекту, содержит более одного элементного металла. Элементный металл может быть в любой форме, например, в виде порошка или гранул или в любой другой форме, в которой металл остается незаряженным до соединения с нитратом и кислотой.

[81] В некоторых аспектах нитрат-анион (NO_3^-) представляет собой нитратную соль аминокислоты или производного 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. В случае природных источников нитратов нитрат концентрируют и/или выделяют из природного источника, такого как растительный источник нитратов. Примеры природных источников нитратов включают без ограничения свекольный сок, порошок свекольного сока, порошок концентрированного свекольного сока, порошок сельдерея, экстракт шпината и красного шпината и экстракт амаранта. В предпочтительных вариантах содержание нитратов в природных источниках нитратов стандартизировано так, чтобы обеспечить достаточное количество нитрата. В некоторых аспектах композиция содержит более одного источник нитрат-анионов.

[82] В некоторых аспектах нитрит-анион (NO_2^-) представляет собой нитритную соль аминокислоты или соль производных аминокислоты (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, сокристаллический состав и гидраты) или природный источник нитрита. Для природных источников нитрита нитрит концентрируют и/или выделяют из природного источника,

такого как растительный источник нитрита.

[83] В некоторых вариантах осуществления элементный металл и нитрат- или нитрит-анион содержатся в системе замедленного высвобождения NO. Например, система может представлять собой систему с высвобождением с течением времени (такую как диффузионная система, система растворения, осмотическая система и ионообменная смола или любая другая эффективная система с высвобождением во времени), плавающая система, био-адгезивная система или матричная система, в которой воздействие кислоты или кислого раствора контролируется. В другом варианте осуществления для непрерывного выделения металла и нитрата или нитрита в раствор кислоты можно использовать либо механические, либо электронные способы, чтобы обеспечить устойчивое выделение газа NO.

[84] В некоторых вариантах осуществления способ включает подачу кислоты в виде порошка, смешанного с нитрат- или нитрит-анионом и/или элементным металлом перед растворением в растворителе с образованием газа NO. Кислота в виде порошка может представлять собой, например, лимонную кислоту, яблочную кислоту или фумаровую кислоту. В предпочтительных вариантах осуществления используемый растворитель представляет собой воду, поскольку он безопасен, нетоксичен и легко доступен. Однако можно использовать и другие протонные и/или полярные растворители, такие как аммиак, этанол, уксусная кислота и т.п. Вода или растворитель не обязательно должны быть чистыми, 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, кислота может представлять собой хлорид аммония, нитрат аммония или нитрат креатина. В некоторых вариантах осуществления, где нитратный или нитритный анион представлен в виде нитратной или нитритной соли, образованной слабыми основаниями (такими как креатин или пролин), нитратная или нитритная соль может служить источником как кислоты, так и нитрат- или нитрит-анионов.

[85] Следует понимать, что хотя обычная последовательность добавления ингредиентов формулы заключается сначала в создании кислого раствора, а затем одновременном добавлении элементного металла и нитрата или нитрита, могут быть вариации. Например, стадия объединения нитрат- или нитрит-анионов и элементного металла в кислом растворе может включать одновременное добавление нитрата или нитрита, порошкообразной кислоты и элементного металла в воду или включать приготовление раствора нитрата в воде, а затем добавление кислоты и элементного металла. Важной особенностью раскрытых способов является то, что элементный металл не может полностью прореагировать с кислотой до соединения с нитратом, в противном случае элементный металл и кислота будут образовывать соли элементного металла и не будут выделять газ NO. Таким образом, если добавить элементный магний в кислый раствор, то

после завершения реакции (о чем свидетельствует растворение магния в жидкости в форме соли) при добавлении нитрат- или нитрит-анионов не образуется газообразный оксид азота.

[86] Метгемоглобинемия, состояние, которое можно контролировать по падению уровней SpO_2 , является побочным эффектом, связанным с традиционной ингаляционной терапией NO (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 с описанным в данном документе способом не приводило к развитию метгемоглобинемии. Механизм того, почему метгемоглобинемия не была вызвана раскрытым способом, остается предметом исследования, но предполагается, что газообразный водород, продукт реакции нитрат- или нитрит-анионов и элементарного металла в кислом растворе, оказывает защитное действие. Следует отметить, что авторы изобретения считают, что профилактика и лечение метгемоглобинемии является результатом данного изобретения и что существуют дополнительные элементарные металлы, способные образовывать водород при реакции с основаниями, например с алюминием: $2\text{Al} + 2\text{NaOH} + 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow 2\text{NaAlO}_2 + 3\text{H}_2$. Для целей изобретения можно было бы использовать газ NO, образующийся в результате реакции нитрита или нитрата с кислотой в одном стакане, и образование газа H_2 в результате реакции металла, который выделяет водород при контакте с основаниями в другом стакане, такими как алюминий.

[87] На стадии экспериментов и разработки согласно этому изобретению один из авторов изобретения обнаружил, что несколько раз подвергался воздействию NO в концентрациях выше 25 ч/млн (измеренных с помощью детектора газа оксида азота (NO) BW BWS-N-Y yellow housing, Solo) и никаких побочных эффектов не наблюдалось. Фактически, уровни оксигенации автора изобретения, измеренные оксиметром SpO_2 , всегда находились в диапазоне 97-100. Соответственно, в рамках настоящего изобретения также раскрыты способы предотвращения возникновения метгемоглобинемии в результате воздействия нитрата, нитрита или NO, при этом способ включает введение водорода субъекту, подвергнутому воздействию источника нитрата, источника нитрита или NO.

[88] В некоторых вариантах осуществления количество вводимого элементарного металла и количество вводимого источника нитрат- или нитрит-анионов составляют от примерно 1 мг до примерно 2000 мг и от примерно 4 мг до примерно 4000 мг, соответственно. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят от примерно 1 до примерно 900 мг элементарного магния и источник нитрат- или нитрит-анионов, обеспечивающий от примерно 5 до примерно 2000 мг нитрат- или нитрит-анионов, от примерно 30 мг до примерно 4000 мг нитрат- или нитрит-анионов, или от примерно 50 мг до примерно 4000 мг нитрат- или нитрит-анионов. В некоторых аспектах источник нитрат- или нитрит-анионов обеспечивает от примерно 30 мг до примерно 2000 мг нитрат- или нитрит-анионов, от примерно 50 мг до примерно 2000 мг нитрат- или нитрит-анионов, от примерно 5 мг до примерно 1000 мг нитрат- или нитрит-анионов, от примерно 30 мг до примерно 1000 мг нитрат- или нитрит-анионов, от примерно 50 мг до примерно 1000 мг нитрат- или нитрит-анионов, от примерно 5 мг до примерно 600 мг нитрат- или нитрит-

анионов, от примерно 30 мг до примерно 600 мг нитрат- или нитрит-анионов, от примерно 50 мг до примерно 600 мг нитрат- или нитрит-анионов, от примерно 5 мг до примерно 500 мг нитрат- или нитрит-анионов, от примерно 30 мг до примерно 500 мг нитрат- или нитрит-анионов или от примерно 50 мг до примерно 500 мг нитрат- или нитрит-анионов.

[89] В некоторых аспектах молярное соотношение источника нитрат- или нитрит-анионов к элементному металлу, вводимому субъекту, составляет по меньшей мере 2:1. Дозы элементного металла и источника нитрат- или нитрит-анионов можно регулировать в зависимости от веса, возраста и состояния здоровья субъекта. В некоторых вариантах осуществления количество элементного металла в композиции составляет от 1 до 800 мг или от 5 до 400 мг. В некоторых вариантах осуществления количество источника нитрат- или нитрит-анионов составляет от 30 мг до 2000 мг или от 50 мг до 600 мг. В одном варианте композиции содержит 100 мг элементного металла и 250 мг гексагидрата нитрата магния (соответствует 60,5 мг нитрат-анионов и 23,6 мг Mg).

[90] Кислоту вводят вместе с элементным металлом и источником нитрат- или нитрит-анионов для обеспечения того, чтобы pH желудка при приеме внутрь заявленной композиции оставался кислым. Кислый компонент может представлять собой любую кислоту, подходящую для потребления человеком, неограничивающие примеры включают лимонную кислоту, янтарную кислоту, яблочную кислоту, аскорбиновую кислоту или винную кислоту или любое средство, вызывающее секрецию желудочной кислоты. В некоторых аспектах 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 и 2000 мг или от 500 мг до 1000 мг. В некоторых аспектах кислым компонентом композиции является уксус. В некоторых вариантах осуществления раскрытая композиция не содержит кислоту, но композицию вводят вместе со средством, вызывающим секрецию кислоты или желудочной кислоты. Например, композицию вводят совместно с кислым раствором с pH от 2 до 6, например, с разбавленным уксусом или раствором лимонной кислоты. В некоторых аспектах кислый раствор представляет собой разбавленную уксусную кислоту, азотную кислоту, серную кислоту и т.п.

[91] Если субъекту вводят композицию, содержащую элементный металл и источник нитрат- или нитрит-анионов, композиция содержит эффективное количество источника нитрат- или нитрит-анионов и эффективное количество элементного металла. Эффективное количество элементного металла повышает эффективность нитрат- или нитрит-анионов в обеспечении полезного эффекта. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления эффективное количество источника нитрат- или нитрит-анионов представляет собой количество, достаточное для восстановления уровня насыщения кислородом у субъекта с низким насыщением кислорода.

[92] В некоторых вариантах осуществления композиции содержит от 1 до примерно

900 мг элементного магния и источник нитрат- или нитрит-анионов, обеспечивающий от примерно 5 до примерно 2000 мг нитрат- или нитрит-анионов, от примерно 30 мг до примерно 4000 мг нитрат- или нитрит-анионов или от примерно 50 мг до примерно 4000 мг нитрат- или нитрит-анионов. В некоторых аспектах источник нитрат- или нитрит-анионов обеспечивает от примерно 30 мг до примерно 2000 мг нитрат- или нитрит-анионов, от примерно 50 мг до примерно 2000 мг нитрат- или нитрит-анионов, от примерно 5 мг до примерно 1000 мг нитрат- или нитрит-анионов, от примерно 30 мг до примерно 1000 мг нитрат- или нитрит-анионов, от примерно 50 мг до примерно 1000 мг нитрат- или нитрит-анионов, от примерно 5 мг до примерно 600 мг нитрат- или нитрит-анионов, от примерно 30 мг до примерно 600 мг нитрат- или нитрит-анионов, от примерно 50 мг до примерно 600 мг нитрат- или нитрит-анионов, от примерно 5 мг до примерно 500 мг нитрат- или нитрит-анионов, от примерно 30 мг до примерно 500 мг нитрат- или нитрит-анионов или от примерно 50 мг до примерно 500 мг нитрат- или нитрит-анионов.

[93] В некоторых аспектах молярное соотношение источника нитрат- или нитрит-анионов к элементному металлу в композиции составляет по меньшей мере 2:1. Дозы элементного металла и источника нитрат- или нитрит-анионов можно регулировать в зависимости от веса, возраста и состояния здоровья субъекта. Обычно людям с нормальным давлением требуется меньше элементного металла и нитрат- или нитрит-анионов, чем людям с гипертонией, а людям с гипотонией потребуется даже меньше элементного металла и нитрат- или нитрит-анионов, чем людям с нормальным давлением. В некоторых вариантах осуществления количество элементного металла в композиции составляет от 1 до 800 мг или от 5 до 400 мг. В некоторых вариантах осуществления количество источника нитрат- или нитрит-анионов составляет от 30 мг до 2000 мг или от 50 мг до 600 мг. В одном варианте осуществления композиция содержит 100 мг элементного металла и 250 мг гексагидрата нитрата магния (соответствует 60,5 мг нитрат-анионов (NO_3^-) и 23,6 мг Mg).

[94] В некоторых вариантах осуществления элементный металл в композиции покрыт или микроинкапсулирован подходящим материалом, который плохо растворим в воде, но растворим в кислой среде желудка, например, оксидом магния, полимерами целлюлозы, альгинатами (такими как альгинат кальция) или гидроксид алюминия.

[95] В некоторых вариантах осуществления источником нитрат- или нитрит-анионов в композиции является нитрат или нитрит пролина. В некоторых вариантах осуществления источником нитрат- или нитрит-анионов в композиции является нитрат или нитрит магния. В таких вариантах осуществления нитрат или нитрит магния может быть безводным или гидратированным. Степень гидратации нитрата или нитрита магния составляет от одной до шести молекул воды на молекулу магния или нитрита. В конкретном варианте осуществления гексагидрат нитрата магния представляет собой соль азотной кислоты в композиции.

[96] В некоторых вариантах осуществления раскрытая композиция дополнительно содержит кислоту. Кислым компонентом может быть любая кислота, подходящая для потребления человеком, например, лимонная кислота, янтарная кислота, яблочная кислота,

аскорбиновая кислота или винная кислота. В некоторых аспектах 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 до 2000 мг, от 200 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 до 2000 мг или от 500 до 1000 мг. В некоторых аспектах кислым компонентом композиции является уксус. В некоторых вариантах осуществления раскрытая композиция не содержит кислоту, но композицию вводят вместе с кислотой. Например, композицию вводят совместно с кислым раствором с рН от 2 до 6, например, с разбавленным уксусом или раствором лимонной кислоты. В некоторых аспектах кислый раствор представляет собой разбавленную уксусную кислоту, азотную кислоту, серную кислоту и т.п. В некоторых вариантах осуществления для пациентов, которые не могут принимать кислые вещества по состоянию здоровья, таких как пациенты с язвой желудка и GERD, кислый компонент может быть заменен средством, стимулирующим секрецию желудочной кислоты (соединение, которое будет стимулировать выведение желудочной кислоты в желудке), таким как кофеин, соединения с горьким вкусом, этанол (предпочтительно в концентрации 2-14%) или даже фармацевтические средства, такие как пентагастрин, или холинергические средства, такие как ацетилхолин и пилокарпин.

[97] Раскрытая композиция может быть в форме капсулы, таблетки, пилюли, жидкости, жидкой суспензии, пара, порошка, гранулята, порошкообразного вещества или их комбинации. В предпочтительном варианте осуществления раскрытая композиция находится в твердой форме. В некоторых вариантах осуществления элементный металл и источник нитрат- или нитрит-анионов, а также в некоторых аспектах кислоты объединены в капсулу или таблетку. В других вариантах осуществления кислота находится в отдельной таблетке или капсуле, отличной от элементного металла и источника нитрат- или нитрит-иона. Повышенная активность совместного введения источника нитрат- или нитрит-анионов и элементного металла не снижается, если субъект принимает источник нитрат- или нитрит-анионов и элементного металла отдельно в разное время, например, путем одновременного приема отдельных капсул источника нитрат- или нитрит-анионов и элементного металла. Соответственно, в некоторых аспектах композиция, описанная в настоящем изобретении, включает капсулу, содержащую источник нитрат- или нитрит-анионов, и капсулу, содержащую элементный металл. В вариантах осуществления композиции, дополнительно содержащей кислоту, композиция дополнительно содержит капсулу, содержащую кислоту.

[98] Примечательно, что порошкообразная форма раскрытой композиции теряет свою эффективность, когда все компоненты полностью вступают в реакцию в воде перед приемом внутрь. Соответственно, при введении порошкообразной формы композиции следует позаботиться о том, чтобы свести к минимуму воздействие воды перед немедленным введением. Например, субъект должен проглотить порошкообразную

композицию, а затем запить ее водой вместо того, чтобы растворять порошкообразную композицию в воде и пить смесь. Кроме того, если композицию добавить в щелочную смесь (рН выше 7), например воду, смешанную с пищевой содой, она может сохранять свою эффективность в течение как минимум 10 минут перед приемом внутрь.

[99] В предпочтительном варианте осуществления, используемом для лечения COVID-19 и других респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний, препарат представляет собой желатиновую капсулу американского размера 000, содержащую 1200 мг KNO_3 класса FCC, 200 мг порошка элементного металла магния (размер в меш 60-200), 50 мг пыли элементного металла цинка (размер в меш примерно 325), и отдельную капсулу американского размера 000, содержащую 1000 мг безводной лимонной кислоты пищевого класса. В отдельном предпочтительном варианте осуществления вышеуказанный препарат вместо этого содержится в 2 (двух) капсулах американского размера 0, содержащих 600 мг KNO_3 класса FCC, 100 мг порошка элементного металла магния (размер в меш 60-200), 25 мг пыли элементного металла цинка (размер в меш примерно 325), и в 2 (двух) капсулах, содержащих по 500 мг безводной лимонной кислоты, каждая пищевого качества. В некоторых случаях прием капсул меньшего размера может помочь предотвратить некоторые побочные эффекты, которые испытывают некоторые пациенты, такие как дискомфорт в желудочно-кишечном тракте, тошнота и рвота. Субъект может, например, проглотить 2 (две) капсулы 000 (т.е. одну капсулу, содержащую 1200 мг KNO_3 +200 мг элементного металла магния+50 мг элементного цинка, называемую в данном документе « SpO_2max », и вторую капсулу, содержащую лимонную кислоту (CA) Однако, если субъект испытывает дискомфорт в желудке, он может проглотить 2 (две) капсулы размера 0 вместо половины дозы, но с двойной частотой.

[100] В одном варианте осуществления способа лечения респираторного заболевания субъекту перорально вводят одну капсулу, содержащую от 100 до 250 мг элементных металлов, 250 мг гексагидрата нитрата магния (обеспечивающего 60,5 мг нитрат-анионов (NO_3^-) и 23,6 мг Mg^+) и 600 мг безводной лимонной кислоты. В другом варианте осуществления субъекту перорально вводят композицию содержащую 1-2 г амаранта (обеспечивающего 10-90% нитратов), 50-1000 мг витамина C, 50-1000 мг оксида магния, 10-1000 мг L-цистеина, 50-1000 мг теанина, 5-100 мг элементного цинка, 0,5-30 мг фолата/5-MTHF и 1-500 мг молибдата калия.

[101] В других вариантах осуществления субъекту вводят три капсулы, из которых две содержат источник нитрат- или нитрит-анионов и элементный металл, тогда как оставшаяся капсула содержит кислоту. Например, капсула, содержащая источник нитрат- или нитрит-анионов и элементный металл, содержит нитрат или нитрит пролина и элементный магний, тогда как капсула, содержащая кислоту, содержит лимонную кислоту. В особом варианте осуществления композиция содержит две капсулы, каждая из которых содержит 250-750 мг нитрата пролина и 5-200 мг элементного магния, и одну капсулу, содержащую 250-1250 мг лимонной кислоты. В качестве другого примера, композиция содержит множество капсул, которые в сочетании содержат 1-2 г амаранта (содержание

нитратов 10-90%), 50-1000 мг витамина С, 50-1000 мг оксида магния, 10-1000 мг L-цистеина, 50-1000 мг теанина, 5-100 мг элементарного цинка, 0,5-30 мг фолата/5-МТНФ и 1-500 мг молибдата калия. В предпочтительном варианте витамин С находится в отдельной капсуле, как и другие компоненты.

[102] В некоторых аспектах композиция дополнительно содержит подходящее фармацевтически приемлемое покрытие для предотвращения попадания влаги в таблетки и/или добавку. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемого покрытия включают воски, полимеры, твердые жирные кислоты и т.д. Неограничивающие примеры добавки включают носитель, наполнитель, связующее вещество, краситель, ароматизатор, консервант, буфер, разбавитель и их комбинации. В некоторых аспектах добавка представляет собой фармацевтически приемлемую добавку или приемлемую пищевую добавку.

[103] Хотя капсулы являются предпочтительной формой композиции, композиции и/или препараты согласно настоящему изобретению можно вводить в любой форме, включая капсулу, облатку, пилюлю, таблетку, порошок, гранулу, пеллету, шарик, частицу, троше, леденец, пастилку, раствор, эликсир, сироп, настойку, суспензию, эмульсию, жидкость для полоскания рта, спрей, капли, мазь, крем, гель, пасту, трансдермальный пластырь, суппозиторий, пессарий, крем, гель, пасту, пену и их комбинации. Композиции и/или препараты согласно настоящему изобретению могут также содержать приемлемую добавку (например одно из солюбилизатора, средства, ингибирующего ферменты, антикоагулянта, пеногасителя, антиоксиданта, красителя, охлаждающего средства, криопротектора, средства, образующего водородные связи, ароматизатора, пластификатора, консерванта, подсластителя, загустителя и их комбинации) и/или приемлемый носитель (например одно из наполнителя, смазочного вещества, связующего вещества, разрыхлителя, разбавителя, наполнителя, растворителя, суспендирующего средства, средства, способствующего растворению, средства для изотонизации, буферного средства, успокаивающего средства, системы доставки амфипатических липидов и их комбинации).

[104] Хотя предпочтительным способом введения композиций, описанных в настоящем изобретении, является пероральный прием, могут быть возможны другие пути и формы введения с использованием способов и композиций, описанных в настоящем изобретении, включая таблетки или капсулы с немедленным высвобождением (где наполнитель распадается почти немедленно при контакте со слюной или желудочным соком), таблетки или капсулы с замедленным высвобождением и т.п., препараты с пролонгированным высвобождением (где один или несколько компонентов препарата высвобождаются в желудочном тракте в течение длительного периода времени), сублингвальные таблетки, прямое введение компонентов через катетер или питательную трубку в желудочно-кишечный тракт, буккальную доставку и т.п.

[105] В некоторых вариантах осуществления композиции и способы, описанных в настоящем изобретении, используются для предотвращения, лечения или облегчения

одного или нескольких симптомов респираторного заболевания. Неограничивающие примеры таких респираторных заболеваний включают легочную гипертензию, рак легких, COVID-19, острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), астму, муковисцидоз, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), пневмонию, интерстициальное заболевание легких, легочный фиброз, острую нижнюю респираторную инфекцию, отек легких, бронхит, трахеобронхит, острое повреждение легких (ALI), саркоидоз легких, бронхоэктазы, асбестоз, бериллиоз, силикоз, антракоз, гистиоцитоз X, пневмотит, легкие курильщика, облитерирующий бронхиолит, рубцевание легких вследствие туберкулеза и легочных заболеваний, фиброз, пневмокониоз, травматическое повреждение легких, а также легочные инфекции и легочные проявления заболеваний соединительной ткани, включая системную красную волчанку, ревматоидный артрит, склеродермию, полимиозит и дерматомиозит.

[106] В некоторых вариантах осуществления композиции и способы, описанные в настоящем изобретении, используются для предотвращения, лечения или облегчения одного или более симптомов заболевания, которое вызывает гипоксию, такого как высотная болезнь, анемия, тромб в легких (легочная эмболия), врожденные пороки или заболевания сердца, лекарственного действия, снижающего частоту дыхания (например некоторые наркотики и анестетики), воспаления легких токсичными веществами, такими как диоксид азота, рубцевание легких (легочный фиброз) и апноэ во сне.

Примеры

[107] Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, которые не следует рассматривать как ограничивающие. Содержание всех ссылок, патентов и опубликованных патентных заявок, цитируемых в данной заявке, а также чертежей, полностью включено в данный документ посредством ссылки для всех целей.

Пример 1: Пероральное введение элементного магния и нитрата облегчает симптомы COVID-19

[108] 21 октября 2000 года у 32-летнего мужчины начали проявляться симптомы COVID-19, включая боль в груди, лихорадку, мышечную боль, кашель, одышку и низкое насыщение кислородом (90-92% при различных измерениях). Каждые четыре часа субъекту вводили натошак две капсулы. Одна капсула содержала 1200 мг нитрата калия (KNO_3), 200 мг элементного магния и 50 мг элементного цинка, а другая капсула содержала 1000 мг лимонной кислоты (содержимое этих капсул не содержало никаких связующих наполнителей или вспомогательных веществ, только вышеперечисленные ингредиенты).

[109] В течение получаса после первого введения субъект сообщил о значительном облегчении одышки, боли в груди и затрудненного дыхания. Его уровень насыщения кислородом также увеличился с 92% до 97%. Насыщение кислородом у испытуемого периодически отслеживали в течение двух дней (Таблица 2). Хотя уровень насыщения кислородом субъекта начал снижаться в течение 4 часов, прием еще одной дозы двух капсул (одна капсула с элементными металлами и нитратом и одна капсула с лимонной кислотой)

вернула SpO₂ субъекта к нормальному диапазону. 96%-100%. К четвертому дню приема двух вышеупомянутых капсул каждые четыре часа субъект больше не сообщал о симптомах одышки, боли в груди и проблемах с дыханием. На самом деле он чувствовал себя достаточно хорошо, чтобы вернуться на работу, но остался на карантине из-за местных протоколов безопасности. Ко второму дню приема двух капсул каждые четыре часа уровень насыщения кислородом субъекта не упал ниже нормы. Позже у субъекта был обнаружен положительный результат на инфекцию Covid-19.

Таблица 2. Отслеживание насыщения кислородом у субъекта до и после лечения

День и время	Уровень насыщения кислородом до лечения	Уровень насыщения кислородом после лечения
День 1, 5 PM	92%	97%
День 1, 10 PM	94%	96%
День 2, 9 AM	94%	97%
День 2, 2 PM	95%	96%

Пример 2: Исследование с пятью взрослыми пациентами с COVID-19 демонстрирует эффективность лечения

[110] Открытое исследование серии случаев, проведенное Лабораторией прикладной биоэнергетики FSPE (University of Novi Sad, Lovcenska 16, Novi Sad 21000, Serbia), оценивало воздействие композиции, содержащей 1200 мг нитрата калия, 200 мг элементного магния, 50 мг элементного цинка в одной капсуле и 1000 мг лимонной кислоты, принимаемой одновременно в другой капсуле, в зависимости от уровня насыщения крови кислородом (SpO₂) и результатов, сообщаемых пациентами, у пациентов с COVID-19.

[111] Для данного исследования были привлечены пять взрослых пациентов (3 мужчины и 2 женщины, 37,0 ± 4,4 года) с COVID-19, имеющих затрудненное дыхание и SpO₂ <95% и не страдающих другими легочными и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Участники получали композицию каждые 4 часа в течение 48-часового периода наблюдения. Никакие другие способы лечения для улучшения уровня насыщения кислородом во время исследования не применялись. SpO₂ и результаты, сообщаемые пациентами, оценивались на исходном уровне (до вмешательства) и в каждые 4 часа на протяжении всего исследования.

[112] SpO₂ улучшилось сразу после введения композиции у всех участников (увеличение на 1-7%, среднее увеличение 3,6 ± 2,7 балла; 95% доверительный интервал от 0,3 до 7,0). SpO₂ оставалось выше исходных значений на протяжении всего интервала мониторинга, при этом значения сохранялись выше порогового значения (>92%) для всех пациентов и в каждый момент времени в течение 48 часов (см. фиг. 6А и 6В). Если уровень насыщения крови кислородом падает ниже порога 92%, пациенту рекомендуется обратиться за медицинской помощью. Таким образом, если пациенты будут находиться на значительном уровне выше порога, это может снизить напряжение в системе здравоохранения.

[113] Ни один пациент не сообщил о каких-либо побочных эффектах вмешательства.

Помимо улучшения уровня насыщения крови кислородом, одна пациентка (женщина, 39 лет) сообщила об уменьшении кашля, затрудненного дыхания и болей в груди. Другой пациент (мужчина, 38 лет) сообщил об ослаблении диареи. Третий пациент (женщина, 35 лет) сообщил об уменьшении усталости и головной боли.

Пример 3: Газообразный водород образуется как побочный продукт реакции между элементарным магнием и лимонной кислотой.

[114] Чтобы подтвердить, что газообразный водород является побочным продуктом соединения элементарного металла с кислотой, чайную ложку порошка элементарного магния добавляли во флакон, содержащий 100 мл воды, насыщенной лимонной кислотой. Воздух над флаконом был легко воспламеняющимся.

Пример 4. Элементарный магний и нитрат облегчают симптомы респираторных заболеваний.

[115] Пяти субъектам (мужчины в возрасте от 34 до 52 лет) с респираторным заболеванием и уровнем SpO_2 менее 92% вводили композицию, содержащую 1200 мг нитрата калия, 200 мг элементарного магния, 50 мг элементарного цинка. в одной капсуле при одновременном приеме с другой капсулой, содержащей 1000 мг лимонной кислоты. Уровень насыщения крови кислородом измеряли через 15-80 минут после приема композиции. Их симптомы, связанные с респираторным заболеванием, также были зафиксированы до и после приема композиции. В таблице 3 приведены результаты.

Таблица 3. Улучшение респираторных симптомов после лечения.

Возраст Субъекта (лет)	SpO_2 (%)		Симптомы	Облегчение симптомов
	До	После		
34	92	98	Усталость	Усталость
46	93	98	Головная боль	Головная боль
39	92	97	Усталость, мутная голова	мутная голова
45	90	95	Затруднение дыхания	Затруднение дыхания
52	89	98	Боли в теле, беспокойство	Тревога

Пример 5. Пероральное введение элементарного магния и нитрата калия вызывает вывод NO из легких.

[116] Прибор Niox Vero использовался для измерения оксида азота в окружающей среде и оксида азота, выделяемого легкими, у двух субъектов после приема композиции, содержащей 1000 мг нитрата калия (KNO_3), 200 мг элементарного магния в одной капсуле и 1 грамм лимонной кислоты, совместно вводимой в отдельной капсуле. Измерения показали, что проглатывание композиции мгновенно приводит к образованию газообразного оксида азота и увеличению выведения оксида азота из легких.

Пример 6. Пероральное введение элементарного магния и нитрата повышает уровень кислорода в крови и облегчает симптомы повреждения легких после COVID-19 и хронической гипоксии.

[117] 25 января у мужчины (40 лет, бразилец) был диагностирован COVID-19. У него наблюдались симптомы усталости, утомления, неспособности выполнять физические

упражнения, неспособности выполнять работу, неспособности осуществлять половую активность, выгорания, коллапса, истощения, изнурения, вялости, протрации и измотанности. Симптомы сохранялись после того, как тест на COVID-19, наконец, оказался отрицательным, и в течение нескольких месяцев после заражения, а затем при отрицательном результате теста на заболевание уровни SpO_2 субъекта (т.е. процентное содержание кислорода в крови), измеренные пульсоксиметром, были ниже 95%. В конечном итоге у субъекта был диагностирован острый респираторный дистресс-синдром (ARDS).

[118] 10 июня субъект проглотил одну капсулу, содержащую 1200 мг KNO_3 , 200 мг элементарного магния (размер в меш 60-200) и 50 мг пыли элементарного цинка (размер в меш 325), а также вторую капсулу, содержащую 1000 мг лимонной кислоты. До приема двух капсул уровень SpO_2 , измеренный пульсоксиметром, составлял 91. Через пятьдесят минут после приема двух капсул уровень SpO_2 , измеренный пульсоксиметром, составлял 97. Субъект принимал композицию каждые четыре часа в течение пяти дней. Он сообщил об уменьшении всех симптомов, связанных с COVID-19, и эффект сохранялся на протяжении всего лечения.

[119] По окончании первоначального пятидневного протокола приема субъект продолжал принимать композицию один раз каждое утро, чтобы справиться со стойкими симптомами COVID-19. Даже при приеме всего лишь одной поддерживающей дозы описанной композиции уровни SpO_2 у субъекта, измеренные с помощью пульсоксиметра, не падали ниже 95%, и все сохраняющиеся симптомы его первоначальной инфекции COVID-19 были облегчены.

Пример 7. Пыль элементарного магния быстро выделяет газы NO и NO_2 при смешивании с нитратом калия в растворе кислоты.

[120] Стекланный химический стакан объемом 100 мл, содержащий 200 мг пыли элементарного магния (размер в меш 325 или менее; см. фиг. 5A-5C), 1200 мг KNO_3 и 1000 мг лимонной кислоты, смешивали со 100 мл дистиллированной воды. Стакан помещали в герметичную газовую камеру (Bel-Art Secador Polystyrene Mini Desiccator Cabinet, 0.31 ft³), и содержание образующихся газов измеряли с помощью зондов. Датчик H_2 начал быстро подниматься и выключился из-за достижения максимальной измеряемой мощности. В Таблице 4 приведены результаты датчиков NO и NO_2 .

Таблица 4. Измерения NO и NO_2 в ходе реакции.

Время	NO (ч/млн)	NO_2 (ч/млн)
Начало: 16:21:45	0,0	0,0
16:22:24	119,4	4,1
16:22:27	194,0	5,7
16:22:30	203,2	8,3
16:22:34	228,4	9,0
16:22:47	250	29,2

[121] Результаты были одновременно удивительными и неожиданными. Через 60 секунд после начала эксперимента оба датчика NO и NO₂ достигли максимальной измеряемой емкости при 250 ч/млн и 100 ч/млн, соответственно. Эти неожиданные результаты показывают, что размер в меш магния является очень важным фактором для безопасного использования раскрытых в данном документе композиций, открытий и изобретений. При очень маленьком размере частиц реакция протекает слишком быстро, и газы NO и NO₂ быстро достигают нетерапевтических концентраций, которые чрезвычайно опасны и токсичны для человека.

[122] По данным Управления по охране труда (OSHA), при концентрации 2 ч/млн NO₂ может вызывать симптомы у астматиков, при концентрации 5 ч/млн он начинает повреждать легкие, а допустимый предел воздействия NO₂ в домах и офисах не должен превышать 5 ч/млн (9 мг/м³). Однако было показано, что уровни NO₂ всего лишь 0,1 ч/млн вызывают респираторный дискомфорт у уязвимых групп населения, таких как астматики. NO₂ при концентрации 100 ч/млн может убить человека при воздействии в течение часа. Хотя NO является терапевтическим и безопасным в низких концентрациях, концентрация 100 ч/млн или более также является явно токсичной. Изобретение, раскрытое в данном документе, впервые позволяет создать безопасный и эффективный способ терапевтической доставки газа NO с небольшими неблагоприятными побочными эффектами или без них.

Пример 8. Элементный цинк выделяет газ NO при смешивании с нитратом калия в растворе кислоты.

[123] Эксперимент, аналогичный описанному в примере 7, был проведен с порошком элементного цинка. Элементный цинк оказался менее реакционноспособным, чем элементный магний. Порошок цинка прореагировал с нитратом калия в растворе лимонной кислоты и произвел меньшие количества NO и водорода, чем магний, в течение более 4 часов.

Пример 9: Элементный магний и нитрат улучшают уровень кислорода в крови и уменьшают кашель и слабость, связанные с респираторными заболеваниями, тогда как равное количество нитрата по отдельности не оказывает никакого эффекта

[124] У 58-летнего мужчины наблюдались слабость, кашель и уровень насыщения крови кислородом (SpO₂) 93%. Субъекту дали капсулу, содержащую всего 1200 мг нитрата калия. Через 15 минут SpO₂ субъекта остался на уровне 93%. В течение 4 часов после введения капсулы с нитратом калия SpO₂ субъекта не проявлял признаков увеличения, и у него не наблюдалось ослабления других симптомов. Через четыре часа после введения первой капсулы субъекту ввели композицию в виде капсулы, содержащей 1200 мг нитрата калия, 200 мг элементного магния и 50 мг элементного цинка, и отдельную капсулу, содержащую 1000 мг лимонной кислоты. Через пятнадцать минут после введения этой композиции SpO₂ субъекта увеличился до 97% и оставался выше 95% в течение 4 часов. Субъект также сообщил, что у него уменьшился кашель, и он больше не чувствовал слабости.

Пример 10. Элементный магний предотвращает метгемоглобинемию, вызванную

отравлением высоким содержанием нитрита натрия.

[125] Нитрит натрия, как известно, ядовит в больших количествах, поскольку он способен окислять гемоглобин до метгемоглобина, который не может переносить кислород, - эффект, аналогичный метгемоглобинемии, вызванной длительной терапией газом NO. Из-за его токсичности его использование в терапии ограничивается только противоядием, используемым при отравлении цианидами. 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, 3 pages), но были зарегистрированы случаи тяжелой метгемоглобинемии при применении гораздо более низких доз, например, примерно 70 мг у гериатрического пациента с сердечно-сосудистыми проблемами. Введение 600 мг взрослому для лечения токсичности цианида привело к повышению уровня метгемоглобина до 58% (van Heijst et al., «Therapeutic Issues in Cyanide Poisoning», Journal of Toxicology: Clinical Toxicology, 1987, 25(5): 383-398). Отравление средней и тяжелой степени сопровождается цианозом (посинением кожи), спутанностью сознания, потерей сознания, судорогами, нарушением сердечного ритма и смертью. Из-за отсутствия наблюдаемых случаев метгемоглобинемии у субъектов, принимавших комбинацию элементного металла и источника нитрата и/или нитрита или вдыхающих газ, образующийся в результате этой комбинации в кислом растворе, было высказано предположение, что воздействие газообразного водорода и/или ионов цинка или магния могут предотвратить развитие метгемоглобинемии. Метгемоглобинемию можно контролировать как напрямую с помощью трудоемкого анализа крови, так и косвенно с помощью измерения SpO₂, поскольку метгемоглобин не может переносить O₂, и, следовательно, более высокие уровни метгемоглобина приводят к снижению уровня насыщения кислородом.

[126] Один из авторов изобретения, голодая в течение ночи, проглотил капсулу, содержащую 310 мг NaNO₂ и одну капсулу, содержащую 1000 мг лимонной кислоты, с целью вызвать метгемоглобинемию, в то время как другой автор изобретения следил за состоянием испытуемого-автора изобретения. Через первые 15 минут испытуемый-автор изобретения начал испытывать нежелательные побочные эффекты, включая желудочно-кишечные расстройства, головокружение, затуманенность сознания, спутанность сознания, затрудненное дыхание, мигрень, аномальное учащенное сердцебиение, тахикардию с пиком 240 импульсов в минуту и низкие уровни SpO₂ с самым низким показателем 91 примерно через 25 минут после начала эксперимента. В Таблице 5 приведены уровни SpO₂ и частота сердечных сокращений (HR) испытуемого-автора изобретения в ходе эксперимента. Были записаны уровни SpO₂ и показатели сердечного ритма, их можно найти в таблице ниже.

Таблица 5. Мониторинг после введения нитрита натрия и лимонной кислоты

	Время	SpO ₂	HR
	11:45 AM	98	

<i>Прием капсул 310 мг нитрита натрия и 1000 мг лимонной кислоты</i>	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
	1:15 PM	95	84
	1:20 PM	95	152
	1:25 PM	96	122
<i>Прием 1000 мг лимонной кислоты и элементного магния</i>	1:30 PM		
	1:35 PM	96	92
	1:40 PM	97	106

[127] После 48-часового периода промывания испытуемый-автор изобретения приготовил 3 капсулы, каждая из которых содержала 1000 мг порошка элементного магния, и 3 другие капсулы, каждая из которых содержала 1000 мг лимонной кислоты. Порошок элементного магния бурно реагирует с кислотами в результате очень экзотермической реакции. Таким образом, было неизвестно, будет ли прием таких больших количеств элементного магния безопасным или даже переносимым и будет ли переносимой их реакция с токсичной дозой нитрита. Несмотря на это, испытуемый-автор изобретения одновременно проглотил капсулу, содержащую 310 мг нитрита натрия и 1000 мг элементного магния, с двумя капсулами, содержащими по 1000 мг лимонной кислоты в

каждой капсуле (поскольку некоторая часть кислоты будет поглощена элементарным магнием, количество лимонной кислоты было увеличено вдвое по сравнению с начальной дозой первого эксперимента). Через 30 минут и через 60 минут испытуемый-автор изобретения проглотил еще 1000 мг элементарного магния и 1000 мг лимонной кислоты в форме капсул. Автор изобретения не испытал ни одного из нежелательных побочных эффектов первого эксперимента. Единственным замеченным побочным эффектом было головокружение, которое испытуемый-автор изобретения испытывал много раз в прошлых экспериментах и легко определил, что головокружение связано с низким кровяным давлением. Уровни SpO₂ испытуемого-автора изобретения оставались повышенными по сравнению с первым экспериментом, никогда не опускаясь ниже порогового уровня в 95%.

В Таблице 6 приведены уровни SpO₂ и частота сердечных сокращений (HR) испытуемого-автора изобретения в ходе второго эксперимента.

Таблица 6. Мониторинг испытуемого после введения нитрита натрия, лимонной кислоты и элементарного магния

	Время	SpO₂	HR
<i>Прием 1x(310 мг нитрита натрия and 100 мг элементарного магния) and 2x(1000 мг лимонной кислоты)</i>	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
<i>Прием 1x(310 мг нитрита натрия and 100 мг элементарного магния) and 2x(1000 мг лимонной кислоты)</i>	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
<i>Прием 1000 мг лимонной кислоты and элементарного магния</i>	12:02 PM		
	12:07 PM	95	99
	12:14 PM	95	
	12:21 PM	95	201

[128] Испытуемый-автор изобретения чувствовал себя совершенно нормально через 90 минут после эксперимента. Уровень SpO_2 у испытуемого находился в районе 95-97%. Таким образом, введение элементного магния предотвращало возникновение метгемоглобинемии, вызванной приемом нитрита натрия.

Пример 11: Элементный магний и нитрат эффективно лечат астму

[129] Женщине с диагнозом астма (71 год, чернокожая американка) вводили одну капсулу, содержащую 1200 мг KNO_3 , 200 мг элементного магния (размер в меш 60-200) и 50 мг элементного цинка, а также вторую капсулу, содержащую 1000 мг лимонной кислоты по утрам со стаканом холодной воды вместо использования профилактического ингалятора. Женщина пробовала различные ингаляторы для лечения астмы с неоднозначными результатами, но после перорального приема капсул у женщины произошло немедленное облегчение симптомов астмы. Она также начала выделять больше мокроты и стала лучше дышать, что является признаком улучшения состояния пациентов с астмой. Во время лечения женщина не сообщила о каких-либо побочных эффектах, в том числе связанных с традиционными способами лечения астмы, таких как дискомфорт в груди.

Пример 12: Водород предотвращает метгемоглобинемию, индуцированную NO.

[130] В ходе разработки описанных способов выработки NO в качестве более доступного, эффективного и безопасного источника терапии NO один из авторов изобретения случайно подверг себя как хроническому, так и острому воздействию газа NO. Через день после воздействия большого количества окружающего NO (окружающий NO >80 ч/млн) у него начались симптомы метгемоглобинемии и воспаление легких, о чем свидетельствует SpO_2 85%, головокружение, боль в легких и слабость. С момента появления симптомов автор изобретения вдыхал газ H_2 , образующийся при взаимодействии элементного магния и лимонной кислоты в стакане воды. Он также проглотил 2000 мг порошка элементного магния с водой, что привело к образованию газа H_2 в реакции с HCl в его желудке. В других экспериментах автор изобретения обнаружил, что незначительная метгемоглобинемиия, вызванная вдыханием газа NO, может быть обращена вспять введением газа H_2 (что представлено возвращением SpO_2 к норме).

[131] Его состояние и уровень SpO_2 ухудшались в течение дня, а позже той же ночью он был госпитализирован в отделение неотложной помощи больницы с зарегистрированным уровнем SpO_2 45%. В больнице с помощью рентгеновских лучей и компьютерной томографии подтвердили, что у автора изобретения развилось индуцированное NO воспаление легких. 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 у автора изобретения SpO_2 составлял 45%. Нормальная фракция метгемоглобина составляет примерно 1%. Во время перемещения у него также никогда не наблюдалось синей кожи (цианоза), что связано с уровнем метгемоглобина 3-15%. Соответственно, автору изобретения не проводилось лечение от метгемоглобина (например, внутривенное введение

метиленового синего).

[132] Таким образом, ингаляция и прием внутрь водорода (в форме элементарного металла, в данном случае магния) лечили и/или облегчали индуцированную NO метгемоглобинемию. Поскольку концентрации H_2 в атмосфере колеблются примерно 530 ч/млрд, и это неэффективно для оказания какого-либо защитного эффекта у пациентов, подвергающихся терапии ингаляционным газом NO, для указанного защитного эффекта потребуется большее количество, по меньшей мере, 10 ч/млн, предпочтительно 100 ч/млн или более. Однако количество следует поддерживать на уровне ниже 2000 ч/млн, предпочтительно ниже 1500 ч/млн, чтобы избежать образования воды в легких.

Пример 13: В результате реакции элементарного магния и нитрата калия в кислом растворе образуется оксид азота.

[133] В стакане емкостью 1000 мл получали 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). Аппарат FeNO от Niox, который может измерять уровни NO в окружающей среде, использовался для проверки того, образуется ли газ NO в результате добавления элементарного магния и нитрата калия в раствор кислоты. Уровень NO в помещении перед экспериментом был равен 0. Вскоре после добавления элементарного магния и нитрата калия в раствор кислоты машина зафиксировала 200 ч/млрд NO. Возможно, образовалось больше NO, поскольку предел обнаружения прибора составляет 200 ч/млрд.

Пример 14: Элементарный магний или элементарный цинк необходимы для выработки оксида азота из нитрата калия.

[134] Колбу, содержащую 100 мл 0,1 М HCl, помещали в полистироловый мини-эксикатор Bel-Art Secador (0,31 куб. фута). В колбу добавляли содержимое одной капсулы, содержащей 1200 мг KNO_3 , 200 мг элементарного магния и 50 мг элементарного цинка, и содержимое второй капсулы, содержащей 1000 мг лимонной кислоты. Датчик NO был помещен в шкаф эксикатора. За 10 минут уровень NO поднялся с 0 ч/млн до 6,4 ч/млн. Таким образом, теоретически, если средний размер желудка составляет один литр, количество NO в желудке при приеме двух капсул составит 56 ч/млн.

[135] Примечательно, что добавление 1 чайной ложки KNO_3 к 50 мл 25% HCl не привело к образованию какого-либо измеримого количества газа NO.

Пример 15: Размер элементарного магния влияет на эффективность, безопасность и профиль побочных эффектов вводимых композиций

[136] Множественные варианты осуществления композиции с различными размерами в меш элементарного металла были приготовлены и протестированы на субъектах, чтобы определить, будет ли размер в меш элементарного металла влиять на эффективность и/или побочные эффекты, которые субъект может испытывать при приеме внутрь. В Таблице 7 перечислены протестированные препараты.

Таблица 7. Препараты элементарного металла, оцененные в исследованиях.

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

	(количество в мг)		мг)
1	Mg (200 мг)	Шарики Mg- 5 мм в диаметре	KNO ₃ (1200 мг), лимонная кислота (1000 мг)
2	Mg (200 мг)	Гранулы Mg- 35 меш	KNO ₃ (1200 мг), лимонная кислота (1000 мг)
3	Mg (100 мг)	Порошок Mg- 60-200 меш	KNO ₃ (310 мг), лимонная кислота (1000 мг)
4	Mg (100 мг)	Пыль Mg -325 меш	KNO ₃ (310мг), лимонная кислота (1000 мг)

[137] Различные препараты продемонстрировали разную эффективность в облегчении респираторных заболеваний. В некоторых случаях у субъектов наблюдались побочные эффекты, включая желудочно-кишечные расстройства, диарею, тошноту и рвоту. Побочные эффекты наблюдались гораздо чаще при использовании препарата с магниевой пылью, чем при использовании других препаратов.

Пример 16: Различные формы элементного магния способны вырабатывать газы H₂, NO и NO₂ с нитратом калия.

[138] Три формы (и размера) элементного магния в количестве 200 мг (фиг. 1) были использованы для сравнения образования газообразных H₂, NO и NO₂, полученных после смешивания с 1200 мг KNO₃ и 1000 мг порошка лимонной кислоты при добавление 100 мл воды. Сразу после добавления 100 мл дистиллированной воды комнатной температуры химический стакан, содержащий магний, помещали в полистироловый мини-эксикатор Bel-Art Secador (0,31 фут³). В начале эксперимента с порошком магния, гранулированным магнием и магниевыми шариками все датчики H₂, NO и NO₂ были нулевыми.

[139] Примерно через 90 секунд после добавления воды в химический стакан с порошком магния (размером 60-200 меш) и 1200 мг порошка KNO₃ и 1000 мг лимонной кислоты (см. фиг. 2A и 2B) концентрация газа NO составляла 12,8 ч/млн, газа NO₂ составляла 0 ч/млн, а газа H₂ 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 H₂-435 ч/млн и газа NO₂-0 ч/млн. Такое соотношение NO и NO₂ удивляет. Ранее было неслыханно достичь концентрации газа NO почти 40 ч/млн при нулевом уровне NO₂. Через 5 минут после добавления воды к порошку содержание газа NO достигло 49 ч/млн, а содержание газа NO₂ увеличилось до 3,0 ч/млн. Содержание газообразного водорода увеличилось до более чем 1000 ч/млн (максимальный диапазон обнаружения датчика).

[140] В эксперименте с гранулированным магнием (размером ~35 меш) и порошком 1200 мг KNO₃ и 1000 мг лимонной кислоты (см. фиг. 3A, 3B и 3C) концентрации газа NO, газа H₂ и газа NO₂ через 1 минуту после добавления воды составляла 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 газов NO и H₂, причем почти в 4 раза меньше NO за тот же период времени по сравнению с

порошком магния.

[141] В эксперименте с магниевыми шариками (диаметром примерно 5 мм) и порошком 1200 мг KNO_3 и 1000 мг лимонной кислоты (см. фиг. 1) через 1 минуту и 20 секунд после начала эксперимента не было выделено ни газа NO , ни газа NO_2 . Через 5 минут после добавления воды показания датчика для газа NO составили 16,2 ч/млн, для газа NO_2 - 0 ч/млн и для водорода - 337 ч/млн.

[142] Эксперименты показывают, что общая выработка газа H_2 с газом NO с помощью раскрытых способов и композиций снижает или даже устраняет выработку газа NO_2 .

Пример 17. Препарат элементарного магния и нитрата эффективно уничтожает *Helicobacter pylori*.

[143] *Helicobacter pylori* представляет собой грамотрицательную микроаэрофильную спиралевидную бактерию, обычно обнаруживаемую в желудке и верхних отделах тонкой кишки. Распространенность *H. pylori* колеблется от 85% до 95% в развивающихся странах и от 30 до 50% в развитых странах. Симптомы активной инфекции включают боль в желудочно-кишечном тракте, которая обычно усиливается натощак, тошноту, потерю аппетита, частую отрыжку, вздутие живота и непреднамеренную потерю веса, язвы желудка, желудочное кровотечение и синдром раздраженного кишечника. *H. pylori* связана со многими респираторными заболеваниями, включая хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), бронхоэктазы, астму, рак легких и туберкулез. Общими чертами инфекции *H. pylori* и хронических заболеваний легких являются хроническое воспаление, а также повышенный иммунный ответ. Эрадикация *H. pylori* трудна и требует длительного применения комбинации антибиотиков (обычно амоксициллина и кларитромицина) вместе с ингибитором PPI (таким как омепразол), чтобы избежать побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта от приема антибиотиков. У 50-летней женщины был диагностирован *H. pylori*, и у нее наблюдались все вышеупомянутые симптомы. Ранее ей прописывали комбинацию амоксициллина (1000 мг два раза в день), кларитромицина (500 мг два раза в день) и омепразола (20 мг два раза в день) в течение 30 дней, но после прекращения терапии тесты на *H. pylori* все еще были положительными. Автор изобретения прописал ей лечение, которое включало одну капсулу с 100 мг нитрита натрия, 1000 мг нитрата калия и 200 мг элементарного металла магния (200 мг), а также другую отдельную капсулу, содержащую 500 мг лимонной кислоты и 500 мг галловой кислоты. Ей посоветовали принимать вышеупомянутую комбинацию капсул два раза в день в течение 10 дней. Со второго дня она сообщила об облегчении симптомов. Через 10 дней она сдала анализ на *H. pylori* и оказался отрицательным. С тех пор многие субъекты, которые испытывали хронические боли в желудочно-кишечном тракте и получали специальную формулу, состоящую из одной капсулы, содержащей 1200 мг KNO_3 , 200 мг элементарного Mg, 50 мг элементарного Zn+одна капсула, содержащая 1000 мг лимонной кислоты, принимали два раза в день и сообщали об устранении существовавшей желудочно-кишечной боли до их заражения.

Пример 18: Газообразный водород для получения препаратов

[144] 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 может объяснить низкий уровень SpO_2 , который испытал автор изобретения, когда он вдыхал газ H_2 в течение длительного времени для борьбы с метгемоглобинемией, вызываемой NO. В серии экспериментов, сравнивающих влажность воздуха с концентрацией H_2 , полученной из препарата при температуре окружающей среды $30^{\circ}C$, автор изобретения заметил, что при каждом увеличении концентрации H_2 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 H_2 показаны в Таблице 8 ниже.

Таблица 8. Влияние газообразного водорода на влажность воздуха в замкнутой 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%

[145] Несмотря на то, что предел датчика был достигнут при 1000 ч/млн, эти эксперименты, а также отсутствие каких-либо симптомов присутствия воды в легких (отека) у любого из субъектов, 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 для субъектов, вдыхающих газы, образующиеся из

композиции.

Пример 16: Значимость результатов с учетом предыдущих отчетов

[146] Хотя было показано, что добавки нитратов в форме нитрата натрия (Larsen FJ, et al. *Acta Physiol (Oxf)*. 2007 Sep;191(1):59-66) или свекольного сока (Bailey SJ, et al. *J Appl Physiol* (1985). 2009 Oct;107(4):1144-55) может снизить потребление кислорода во время тренировки, однако прием свекольного сока, богатого нитратами, не повышает уровень насыщения кислородом (SpO_2) в условиях гипоксии (ниже нормального насыщения крови кислородом, например, у пациентов с ARDS), не смог улучшить SpO_2 и фактически увеличил тяжесть болезни и ощущение усилия во время гипоксических упражнений (Rossetti GMK, et al. *J Appl Physiol* (1985). 2017 Oct 1;123(4):983-992). Кроме того, добавление нитрата калия (KNO_3), такого как форма нитрата, используемая в препарате авторами изобретения для лечения COVID-19 и других заболеваний органов дыхания и кровообращения, приводила к снижению насыщения крови кислородом (примерно на 3% меньше, что является значительным показателем). в условиях гипоксии по сравнению с плацебо (Schiffer TA, et al. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013 Jan 15;185(2):339-48). Таким образом, несмотря на гипотезу д-ра Лундберга, д-ра Вайцберга и их коллег о том, что нитрат увеличивает SpO_2 при гипоксии, добавка KNO_3 фактически снижает уровни SpO_2 , а в других исследованиях нитрат (например, присутствующий в свекольном соке) не оказывал влияния на уровень SpO_2 .

[147] Хорошо известным недостатком терапии газом NO является развитие метгемоглобинемии (Weinberger B, et al. *Toxicol Sci*. 2001 Jan;59(1):5-16), которая представляет собой окисление железа в гемоглобине, делающее гемоглобин неспособным переносить кислород. Метгемоглобинемию можно диагностировать по падению насыщения организма кислородом, которое можно измерить с помощью пульсоксиметра (SpO_2). Другие симптомы метгемоглобинемии включают изменение цвета (например бледность, серость, синюшность) кожи и изменения цвета крови. Неожиданно ни у одного из субъектов, принимавших раскрытые в данном документе препараты, не наблюдалась метгемоглобинемиия (которая могла бы привести к снижению уровней SpO_2 , тогда как у всех субъектов наблюдалось повышение уровней SpO_2), а также не было отмечено каких-либо аномальных изменений в окраске кожи. Таким образом, что удивительно, введение смеси даже в течение нескольких дней не вызывало метгемоглобинемии.

Пример 17. Элементный магний и нитрат эффективно лечат интерстициальное заболевание легких и связанную с ним хроническую гипоксию.

[148] 77-летняя женщина страдала интерстициальным заболеванием легких с затрудненным дыханием и хронической гипоксией (SpO_2 менее 95%). Она также страдала от хронических приступов сильного кашля. Из-за цистита ей посоветовали не принимать капсулы с лимонной кислотой, входящие в состав препарата, поскольку сообщалось, что лимонная кислота ухудшает воспаление мочевыводящих путей.

[149] Ей ввели половину дозы препарата элементного металла и нитрата (600 мг KNO_3 , 100 мг элементного металла магния, 25 мг элементного металла цинка в

желатиновой капсуле размера 0), которую она проглотила, запивая достаточным количеством воды, натошак. Ее уровень SpO₂ составлял 94%. Через 25 минут ее SpO₂ вырос до 98%, а пульс упал с 80 до 69, что указывает на более эффективную транспортировку кислорода и крови от сердца к тканям. В течение 10 дней она продолжала принимать указанный выше состав несколько раз в день, что приводило к устойчивому повышению уровня SpO₂, который оставался в нормальном диапазоне с последующим снижением частоты пульса. Субъект также сообщил о значительном облегчении затрудненного дыхания и прекращении приступов кашля в результате лечения. Кровяное давление субъекта контролировали после каждой дозы с использованием медицинского устройства, одобренного FDA. С началом этого лечения кровяное давление субъекта снизилось и оставалось пониженным на протяжении всего курса лечения. У пациента не возникло никаких негативных побочных эффектов.

[150] Все заголовки предназначены для удобства читателя и не должны использоваться для ограничения значения текста, следующего за заголовком, если не указано иное.

[151] Если не указано иное, все технические и научные термины в данном документе имеют то же значение, которое обычно понятно специалисту в области техники, к которой относится данное изобретение. Хотя любые способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в данном документе, могут быть использованы на практике или при тестировании настоящего изобретения, в данном документе описаны предпочтительные способы и материалы. Все цитируемые публикации, патенты и патентные публикации полностью включены в настоящий документ посредством ссылки для всех целей.

[152] Публикации, обсуждаемые в рамках настоящего изобретения, предоставлены исключительно для их раскрытия до даты подачи настоящей заявки. Ничто в данном документе не должно быть истолковано как признание того, что настоящее изобретение не имеет права предшествовать такой публикации в силу предшествующего изобретения.

[153] Хотя изобретение было описано на конкретных вариантах осуществления, следует понимать, что оно допускает дальнейшие модификации, и данная заявка предназначена для охвата любых вариантов, применений или адаптаций изобретения, следующих, в общем, изложенным принципам изобретения, включая такие отклонения от настоящего описания, которые входят в известную или обычную практику в области техники, к которой относится изобретение, и которые могут быть применены к существенным признакам, изложенным выше, и следующим в объеме прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ, включающий:

пероральное введение человеку по меньшей мере одного элементного металла, выбранного из группы, состоящей из: элементного магния, элементного кальция, элементного лития, элементного цинка, элементного натрия, элементного калия, элементного бериллия, элементного рубидия, элементного цезия, элементного алюминия, элементного галлия, элементного индия, элементного олова, элементного висмута, элементного скандия, элементного титана, элементного ванадия, элементного хрома, элементного марганца, элементного кобальта, элементного марганца, элементного скандия, элементного титана, никеля, элементной меди, элементного цинка, элементного иттрия, элементного циркония, элементного ниобия, элементного молибдена, элементного технеция, элементного рутения, элементного родия, элементного палладия, элементного серебра, элементного кадмия, элементного лантана, элементного гафния, элементного тантала, элементного вольфрама, элементного рения, элементного осмия, элементного иридия, элементной платины, элементного золота и элементного марганца; и

пероральное введение человеку нитрата (NO_3^-), нитрита (NO_2^-) или того и другого.

2. Способ по п.1, дополнительно включающий пероральное введение человеку фармацевтически эффективного количества кислоты.

3. Способ по п. 2, в котором человеку вводят нитратную соль и/или нитритную соль, а в качестве кислоты человеку вводят лимонную кислоту.

4. Способ по п.3, в котором человеку вводят нитрат калия и/или нитрит калия.

5. Способ по п.1, в котором уровень насыщения крови кислородом человека (уровень SpO_2) составляет менее примерно 95% или менее примерно 92%.

6. Способ по п.5, в котором пероральное введение по меньшей мере одного элементного металла и нитрата и/или нитрата человеку повторяют в течение 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 6 часов, 8 часов, 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 72 часов или 96 часов после первоначального перорального введения.

7. Способ по п.6, в котором человеку перорально вводят по меньшей мере один элементный металл, когда уровень SpO_2 у человека падает ниже примерно 95% или примерно 92%.

8. Способ по любому из пп.1-7, в котором уровень SpO_2 у человека увеличивается по меньшей мере примерно на 1% в течение от примерно 5 минут до примерно 2,5 часов после введения по меньшей мере одного элементного металла и нитрата и/или нитрита.

9. Способ по любому из пп.1-7, в котором SpO_2 у человека увеличивается по меньшей мере примерно до 94% в течение от примерно 5 минут до примерно 2,5 часов после введения по меньшей мере одного элементного металла и нитрата и/или нитрита.

10. Способ по любому из пп.1-7, в котором SpO_2 у человека увеличивается по меньшей мере примерно до 95% в течение периода от примерно 5 минут до примерно 2,5 часов после введения по меньшей мере одного элементного металла и нитрата и/или нитрита.

11. Способ по любому из пп.1-7, причем человек страдает коронавирусом заболеванием (COVID-19).

12. Способ по любому из пп.1-7, причем у человека наблюдается гипоксия после выздоровления от инфекции SARS-CoV-2.

13. Способ по любому из пп.1-12, причем человек имеет состояние, выбранное из группы, состоящей из: инфекции SARS-Cov-2, гипоксии после коронавирусного заболевания (COVID-19), острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS), гипоксии после ARDS, пневмонии, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), мезотелиомы, анемии, астмы, легочной эмболии, коллапса легкого, врожденных пороков или заболеваний сердца, отека легких, высотной болезни, интерстициального заболевания легких, низкой частоты дыхания, воспаления легких, легочного фиброза, апноэ во сне, желудочно-кишечной инфекции, инфекции *Helicobacter pylori* и респираторной инфекции.

14. Способ по п.13, причем человек страдает респираторной вирусной инфекцией.

15. Способ по п.14, причем человек находится в состоянии гипоксии.

16. Способ по любому из пп. 1-13, причем у человека наблюдается по меньшей мере один симптом, выбранный из группы, состоящей из: повреждения тканей, мышечных болей, болей в теле, усталости, боли в горле, одышки, затрудненного дыхания, боль в груди, воспаления легких, кашля, лихорадки, аносмии, нарушения вкуса, заложенности носа, насморка, снижения насыщения крови кислородом, головной боли, желудочно-кишечных расстройств, тошноты, рвоты, диареи, усталости, неспособности к физическим упражнениям, неспособности работать, неспособности осуществлять половую активность, выгорания, коллапса, истощения, изнурения, вялости, прострации, усталости, утомляемости, ухудшения симптомов после физической или умственной деятельности, трудностей с мышлением или концентрацией, кашля, боли в желудке, учащенного или сильного сердцебиения, болей в суставах, ощущений покалывания, проблем со сном, головокружения при стоянии, сыпи, изменений настроения, расстройств настроения, изменений менструального цикла, гипертонии, депрессии, учащенного сердцебиения, сердечной недостаточности и острой дыхательной недостаточности.

17. Способ по п.16, в котором повреждение тканей происходит в головном мозге, сердце, легких и/или почках.

18. Способ по п.16 или 17, в котором введение по меньшей мере одного элементного металла и нитрата и/или нитрита облегчает по меньшей мере один симптом у человека.

19. Способ по любому из пп.1-7, в котором человеку перорально вводят композицию, содержащую по меньшей мере один элементный металл и нитрат, и композиция содержит от примерно 1 мг до примерно 2000 мг по меньшей мере одного элементного металла и от примерно 30 мг до примерно 4000 мг нитрата.

20. Способ по п.19, в котором композиция содержит элементный магний и/или элементный цинк.

21. Способ по любому из пп. 1-7, согласно которому человеку перорально вводят композицию, содержащую:

примерно 1200 мг нитрата калия; примерно 200 мг элементарного магния; и примерно 50 мг элементарного цинка.

22. Способ по п.21, в котором композиция дополнительно содержит примерно 1000 мг лимонной кислоты.

23. Способ по п.21 или 22, в котором композиция представлена в одной или более капсулах.

24. Способ по п.24, в котором капсулы имеют размер 0 или менее.

25. Способ по любому из пп.21-24, в котором элементарный металлический магний имеет размер в меш от 60 до 200, а элементарный металлический цинк имеет размер в меш 325 или менее.

26. Способ по любому из пп.1-7, в котором человеку вводят нитрит, и количество вводимого нитрита составляет от примерно 5 мг до примерно 300 мг, от примерно 10 мг до примерно 200 мг или примерно 30 мг и примерно 100 мг.

27. Способ по любому из пп.1-18 и 26, отличающийся тем, что пероральное введение нитрита не вызывает у человека развития метгемоглобинемии.

28. Способ по любому из пп.1-27, дополнительно включающий пероральное введение человеку по меньшей мере одного средства, стимулирующего секрецию желудочной кислоты.

29. Способ по п.28, в котором по меньшей мере один стимулятор секреции желудочной кислоты выбирают из группы, состоящей из: кофеина, теофиллина, теобромина, этанольного раствора, пентагастрина и холинергического средства.

30. Способ по п.29, в котором раствор этанола содержит 2-14% этанола.

31. Способ по п.29, в котором холинергическое средство выбирают из ацетилхолина и пилокарпина.

32. Способ по любому из пп.1-31, в котором человеку вводят композицию, содержащую по меньшей мере один элементарный металл и нитрат и/или нитрит, и композиция находится в составе с пролонгированным высвобождением.

33. Композиция для потребления человеком, содержащая:

по меньшей мере один элементарный металл с размером в меш, равным или превышающим 35, причем элементарный металл выбирают из группы, состоящей из: элементарного магния, элементарного кальция, элементарного цинка, элементарной меди и элементарного железа; и нитрат (NO_3^-), нитрит (NO_2^-) или и то, и другое.

34. Композиция по п.33, в которой размер в меш элементарного металла составляет 40 или более.

35. Композиция по п.34, в которой нитрат и нитрит представляют собой неорганическую соль.

36. Композиция по п.33, которая содержит: от примерно 1 мг до примерно 800 мг элементарного металла; и

от примерно 30 мг до примерно 2000 мг нитрата и/или нитрита.

37. Композиция по любому из пп. 33-36, в которой по меньшей мере один

элементный металл представляет собой элементный магний с размером в меш от 60 до 200.

38. Композиция по любому из пп. 33-37, в которой композиция находится в лекарственной форме, выбранной из капсул, облаток, пилюль, таблеток, порошков, гранул, пеллет, шариков, частиц, троше и пастилок.

39. Композиция по п.38, в которой элементный металл упакован с нитратом и/или нитритом.

40. Композиция по любому из пп.33-39, дополнительно содержащая кислоту.

41. Композиция по п.40, которая содержит кислоту в количестве от примерно 50 мг до примерно 20000 мг.

42. Композиция по любому из пп.38-41, в которой кислота упакована отдельно от элементного металла и нитрата и/или нитрита.

43. Композиция по любому из пп.33-42, в которой элементный металл, нитрат, нитрат и кислота находятся в твердых формах.

44. Композиция по любому из пп.33-39, дополнительно содержащая средство, стимулирующее секрецию желудочной кислоты.

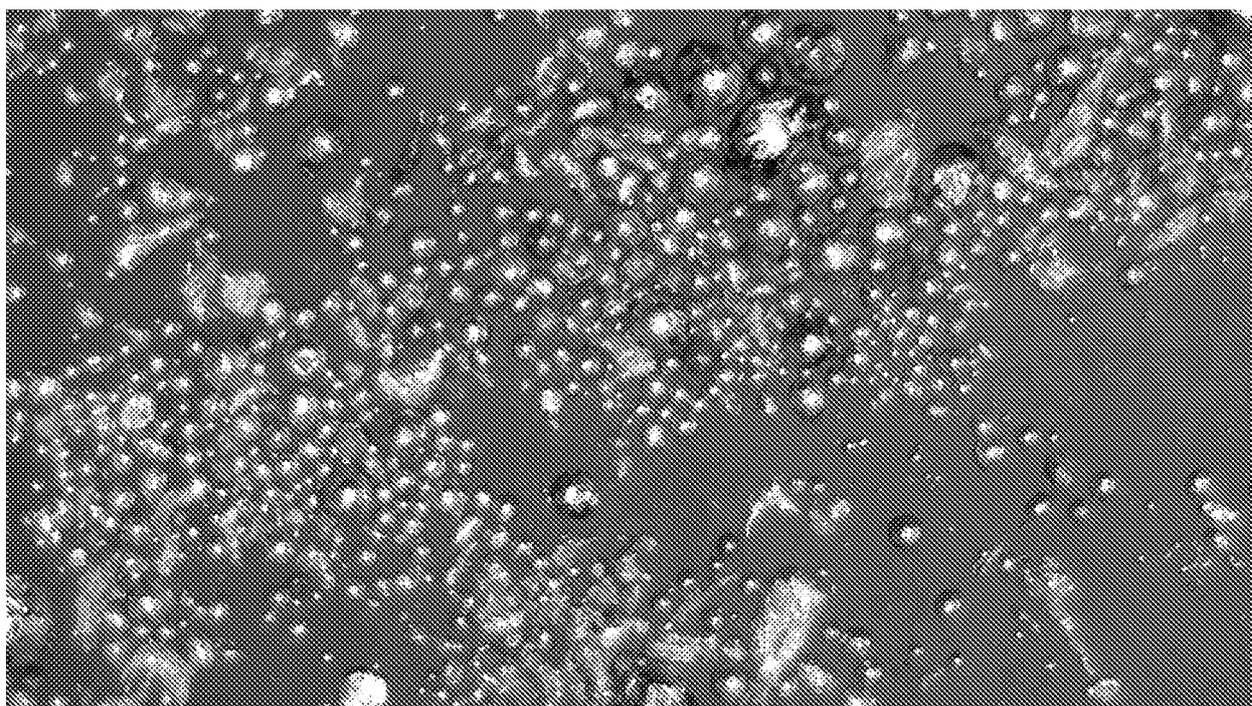
45. Композиция по п.44, в котором стимулятор секреции желудочной кислоты находится в количестве, достаточном для снижения рН желудка.

46. Композиция по любому из пп.33-45, в которой элементный металл и нитрат и/или нитрит находятся в составе с пролонгированным высвобождением.

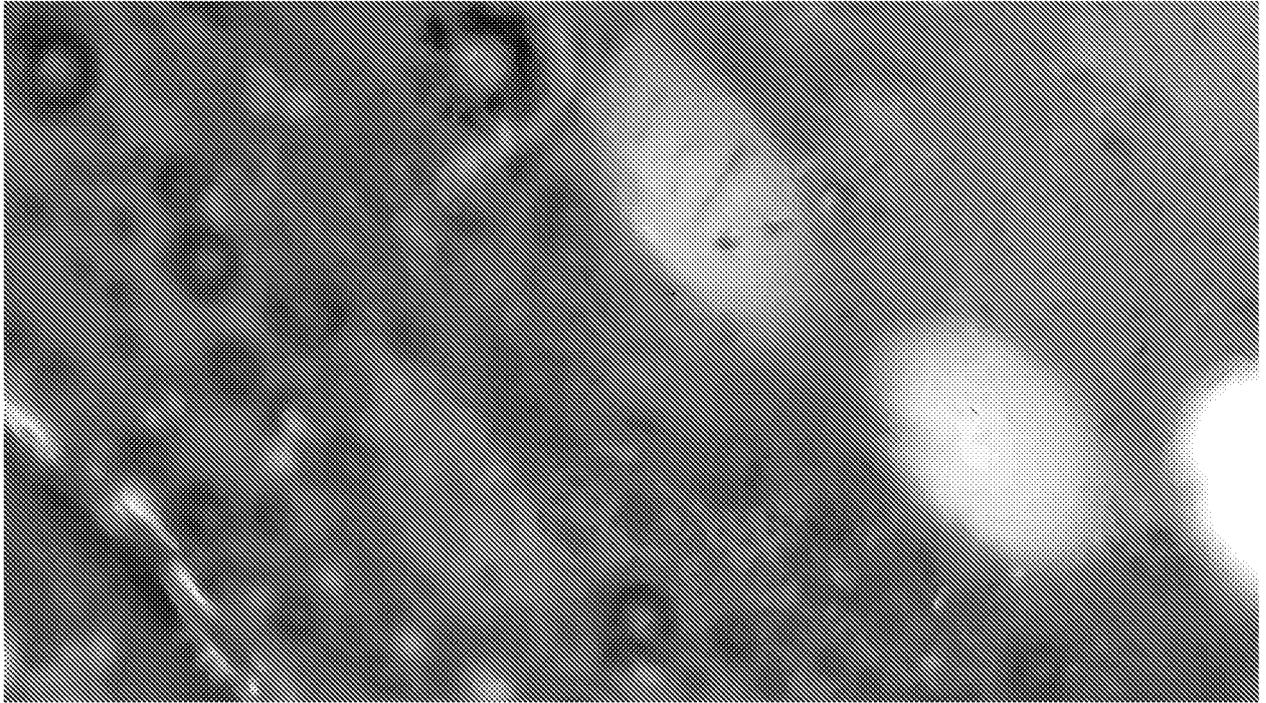
ФИГ. 1



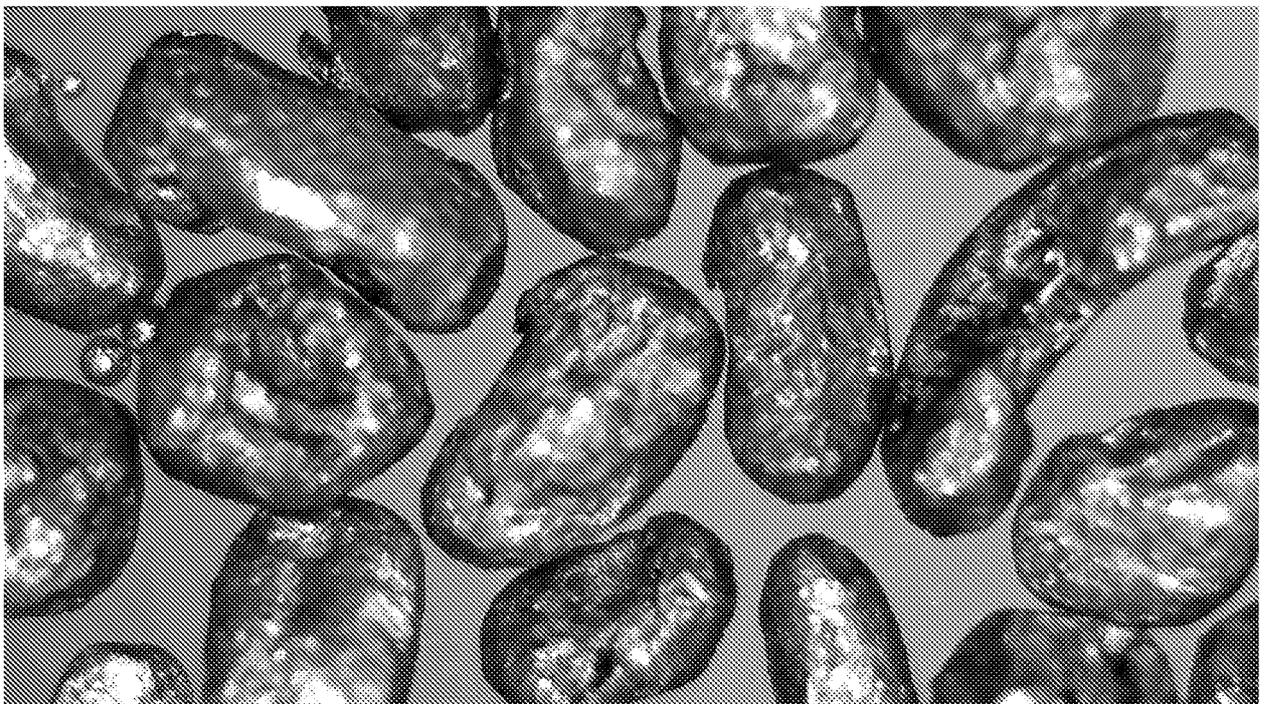
ФИГ. 2А



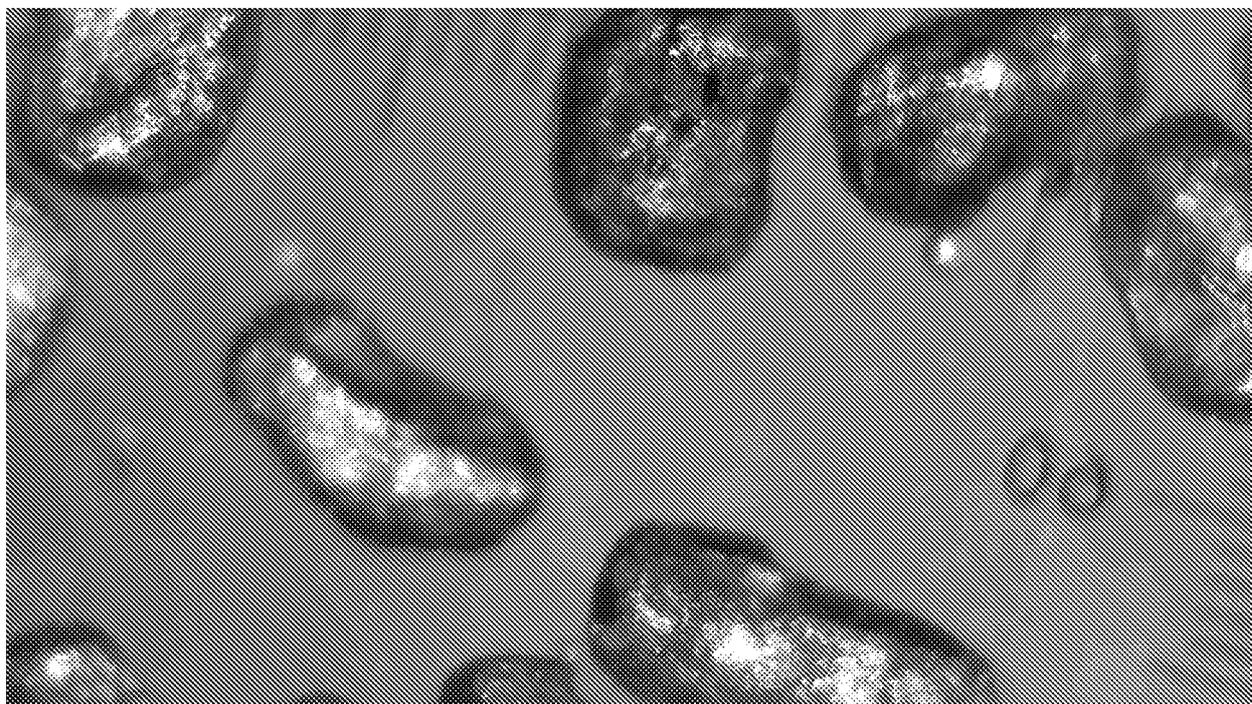
ФИГ. 2В



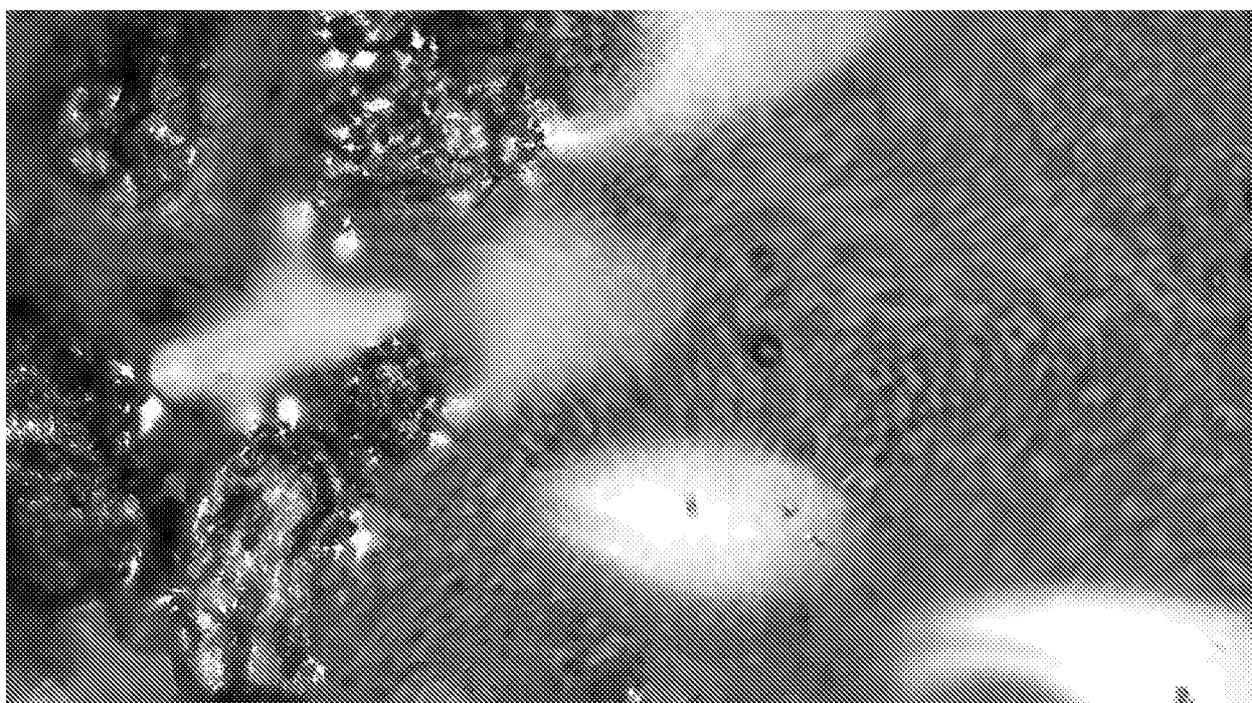
ФИГ. 3А



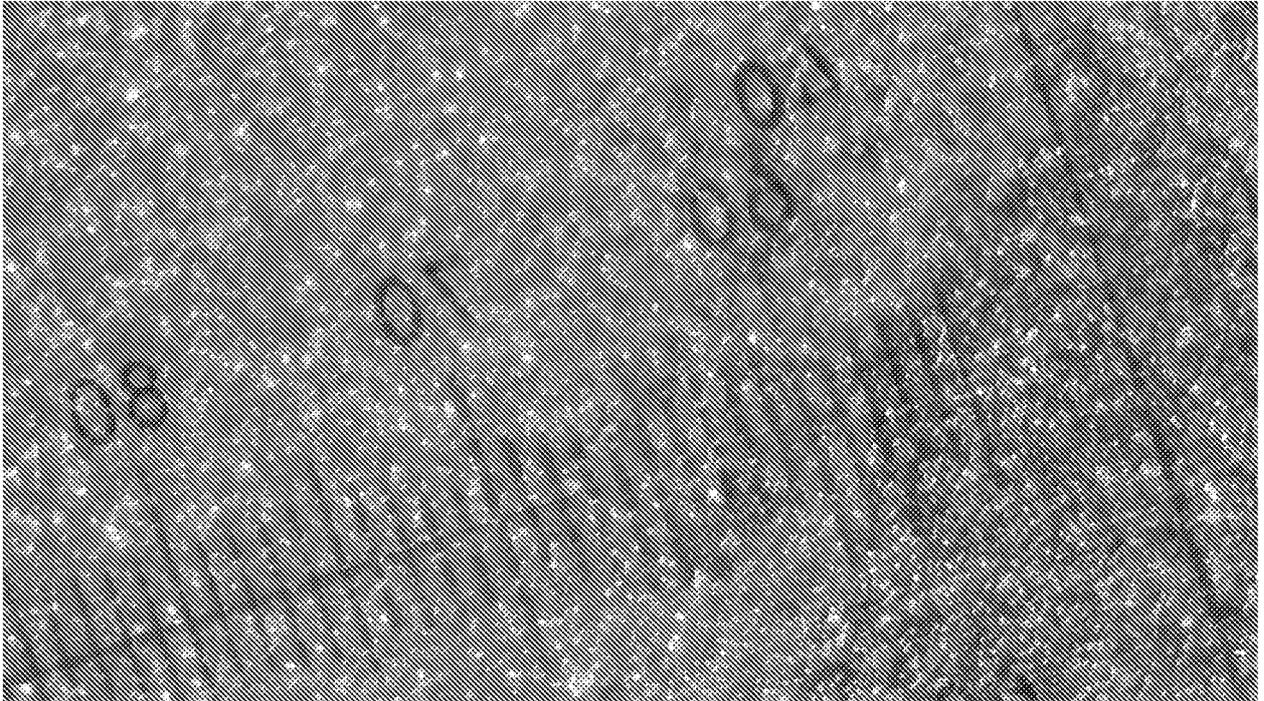
ФИГ. 3В



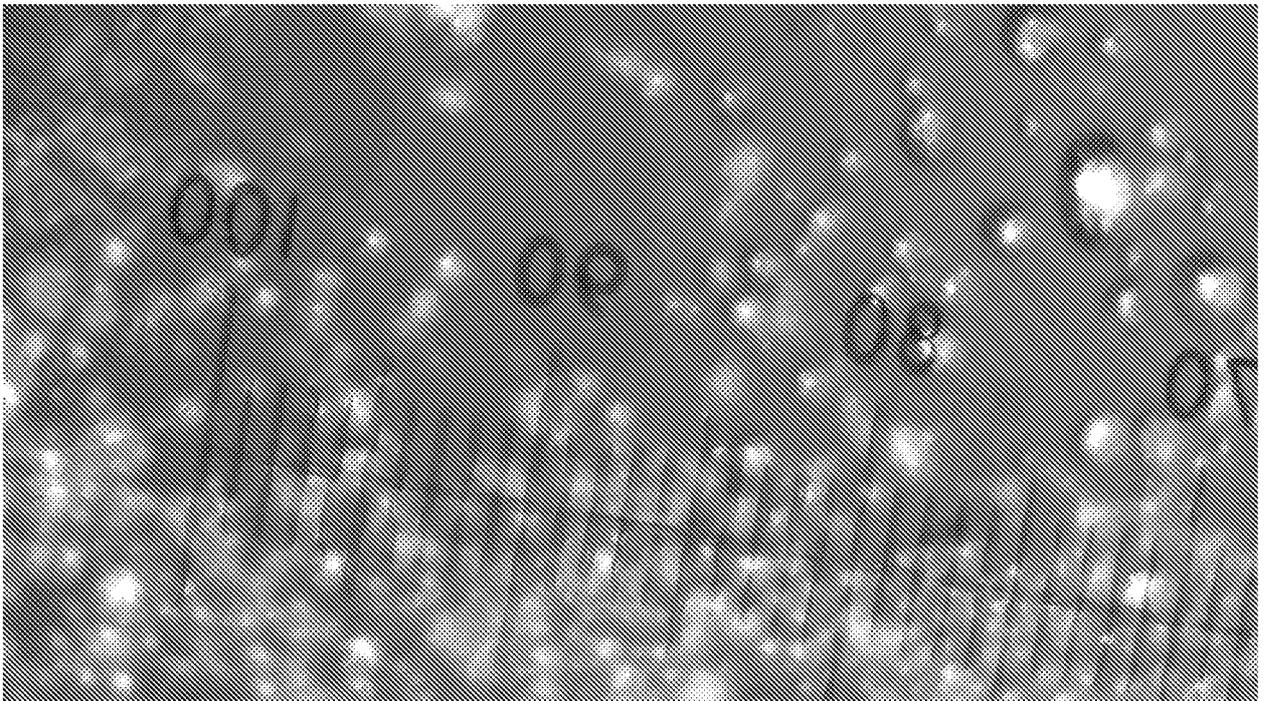
ФИГ. 3С



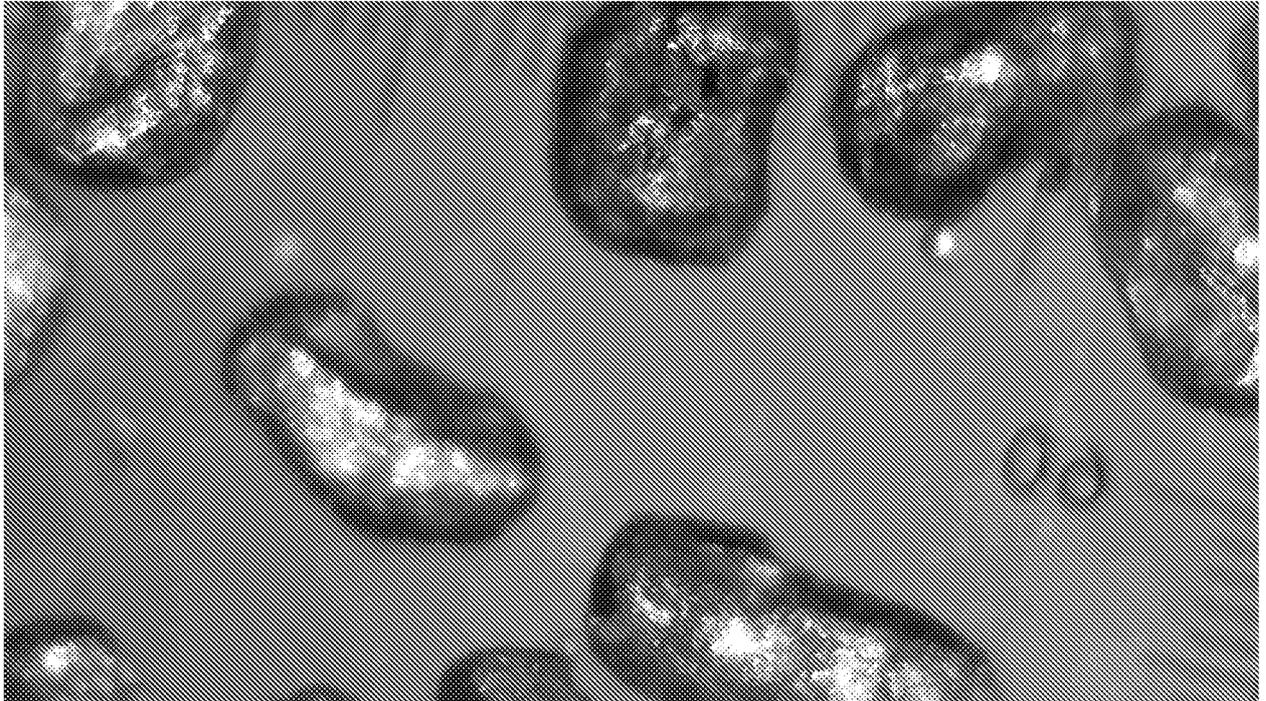
ФИГ. 4А



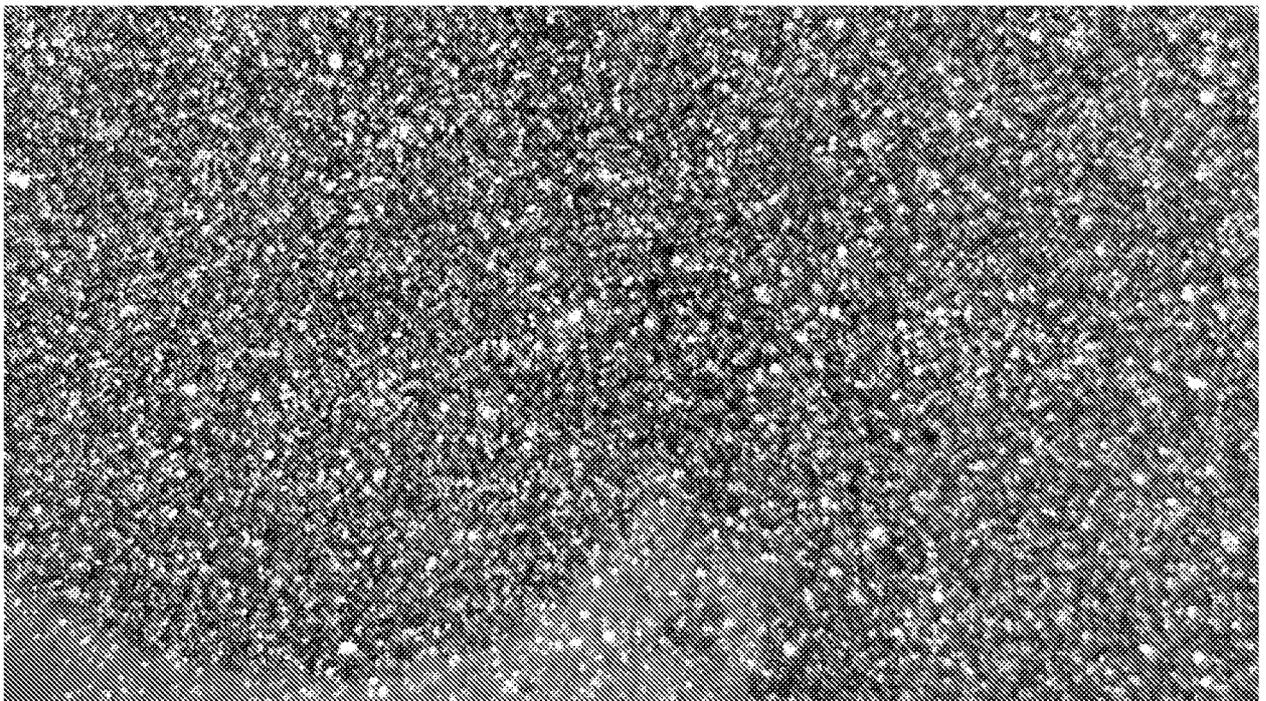
ФИГ. 4В



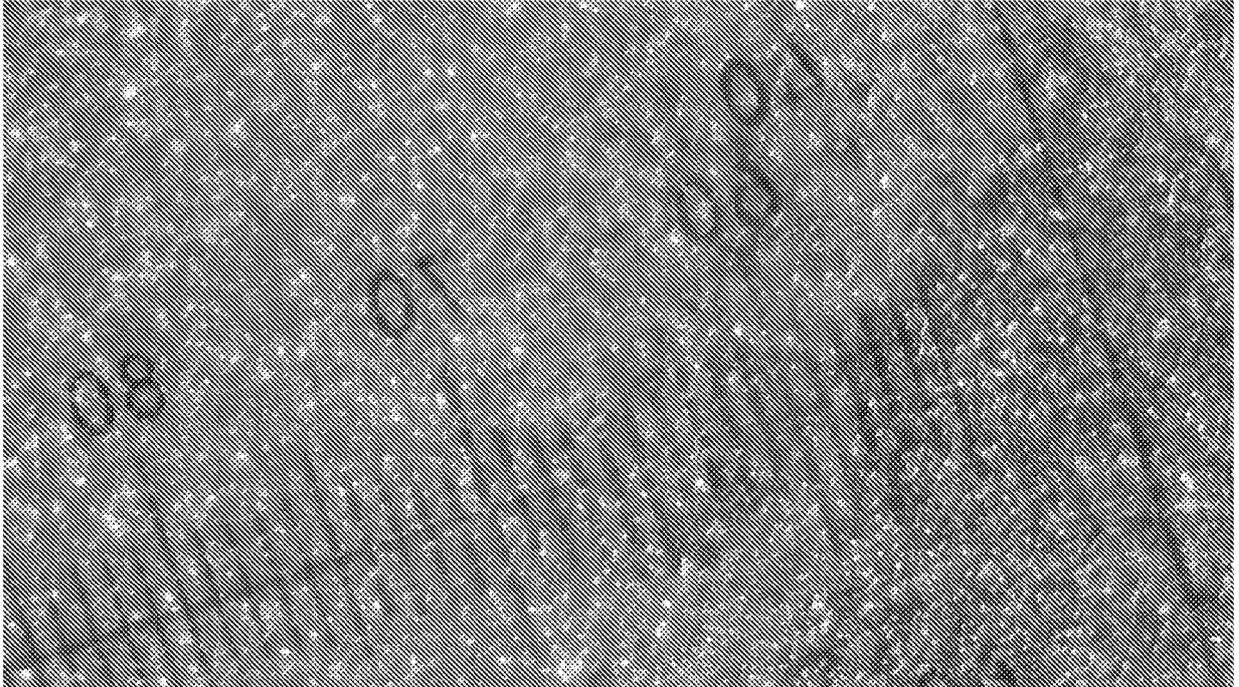
ФИГ. 4С



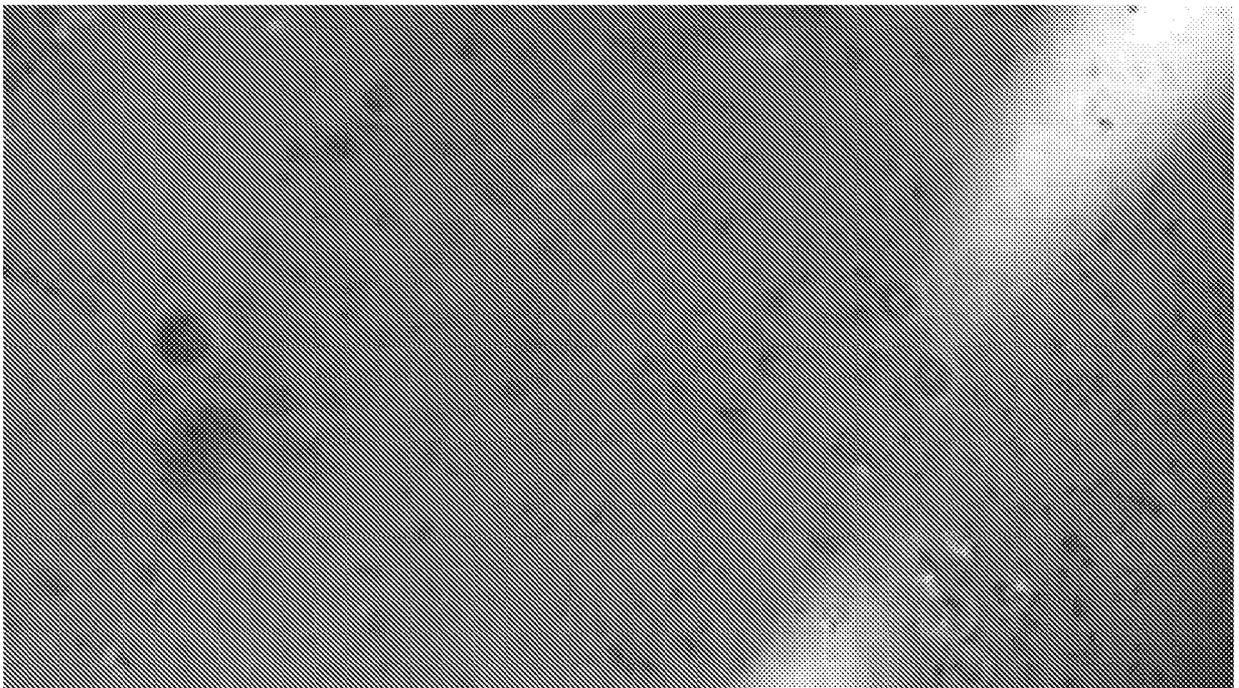
ФИГ. 5А



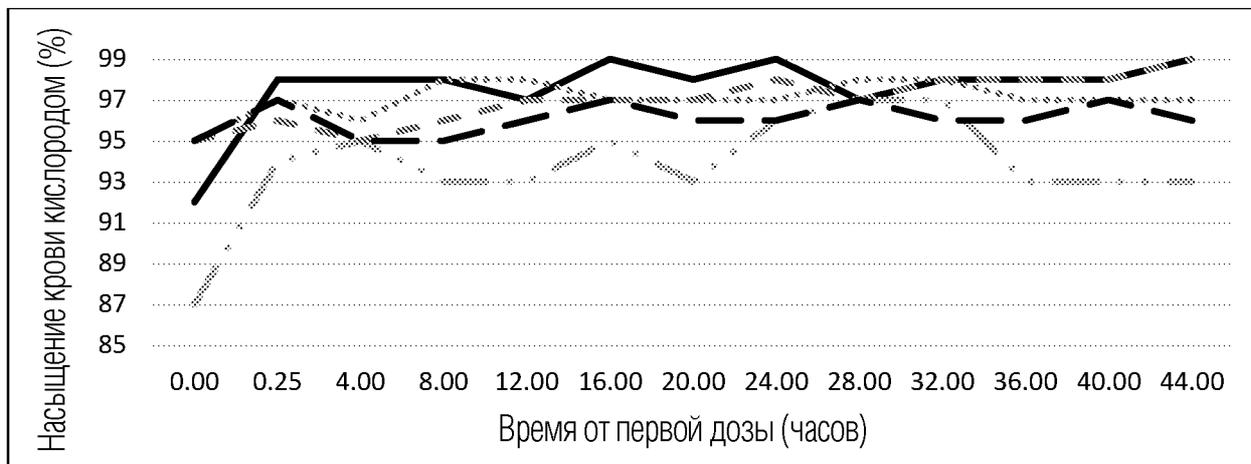
ФИГ. 5В



ФИГ. 5С



ФИГ. 6А



ФИГ. 6В

