

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202192132 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.10.19

(22) Дата подачи заявки
2020.01.31

(51) Int. Cl. *A61K 33/00* (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61K 33/08 (2006.01)
A61K 33/26 (2006.01)
A61K 33/30 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61P 9/08 (2006.01)

(54) УЛУЧШЕННЫЙ НИТРАТНЫЙ СОСТАВ И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/800,361; 62/866,540; 16/779,349
(32) 2019.02.01; 2019.06.25; 2020.01.31
(33) US
(86) PCT/US2020/016274
(87) WO 2020/160509 2020.08.06
(71) Заявитель:
ТЕРМОЛАЙФ ИНТЕРНЭШНЛ,
ЭлЭлСи (US)

(72) Изобретатель:
Николаидис Александрос (GR),
Крамер Рональд (US)
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к способам снижения артериального давления, лечения гипертонии, улучшения спортивных результатов и увеличения аэробной способности, выносливости, мышечной силы, сопротивления усталости и/или времени до истощения у субъекта, включающих совместное введение субъекту элементарного металла и источника нитрат-аниона (NO_3^-). Изобретение относится также к родственным композициям, содержащим элементарный металл и источник нитрат-аниона (NO_3^-).

A1

202192132

202192132

A1

УЛУЧШЕННЫЙ НИТРАТНЫЙ СОСТАВ И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

[0001] По данной заявке испрашиваются преимущества и приоритет предварительной заявки на патент США 62/800361, поданной 1 февраля 2019 г., и предварительной заявки на патент США 62/866540, поданной 25 июня 2019 г., полное изобретение которых настоящим включены этой ссылкой.

Предпосылки изобретения

[0002] В 2007 году заявители обнаружили, что введение соли азотной кислоты (NO_3^- , которая также описывается в настоящем документе как нитрат-анион) может улучшить спортивные результаты, увеличить кровоток и улучшить вазодилатацию. С момента открытия заявителями исследовательское сообщество обнаружило множество преимуществ таких неорганических нитратов, например, уменьшение утомляемости при физической нагрузке, увеличение времени до истощения, снижение потребления кислорода во время тренировки, снижение потребления кислорода у субъектов с заболеваниями, связанными с метаболическим стрессом, улучшение нарушенного метаболизма глюкозы, снижение процентного содержания жира в организме (таким образом, полезность для снижения вероятности развития ожирения и предожирения), уменьшение ожирения печени, увеличение мышечной силы и возможность лечения язвы желудка. Примечательно, что новый поток исследований нитратов показал, что вопреки более ранним наблюдениям корреляции приема натрия или калия нитрата или нитрита с повышением артериального давления, введение соли азотной кислоты фактически привело к снижению артериального давления.

[0003] Эти открытия привели к разработке нескольких составов добавок, которые включают нитрат. Заявители обнаружили неожиданное преимущество комбинирования соли нитрата с аминокислотами для улучшения растворимости, фармакокинетики и сосудорасширяющих характеристик аминокислот (патент США № 7777074). Другая группа предполагала использование нитратов с пробиотическими организмами или полифенолами (патент США № 9180140). В настоящее время на рынке наиболее популярными формами добавок неорганических нитратов являются: нитратные соли аминокислот (описанные в патенте США № 7777074) и растительные экстракты, в которых содержание нитратов увеличено за счет процессов концентрации или выделения, что также приводит к повышенной биодоступности нитрата по сравнению с употреблением только растительных продуктов.

[0004] В то время как нынешняя популярность поиска полезных эффектов неорганического нитрата привела к более чем 200 клиническим испытаниям, стало ясно, что некоторые недостатки все еще существуют, чтобы помешать полностью воспользоваться преимуществами. Одним из таких недостатков является то, что нитрат необходимо вводить субъекту за несколько часов до того, как проявятся его эффекты в

полной мере. Несколько исследовательских групп обнаружили, что потребляемому неорганическому нитрату требуется не менее трех часов для достижения его полного положительного воздействия на физическую активность (Патент США № 9180140; Hoon et al., *Int J Sport Nutr Exerc Metab.*, 2013, 23(5):522-32; и Kapil et al., *Hypertension.*, 2010, 56(2):274-81). Кроме того, доза нитрата, используемая в большинстве исследований для воздействия на сердечно-сосудистую систему, была выше, чем текущее допустимое суточное потребление нитрата, верхний предел которого в настоящее время составляет 3,7 мг/кг или 277 мг (около 4,46 ммоль неорганического нитрата) для человек весом 75 кг. Это может вызвать беспокойство у регулирующих органов, вызвать вопросы безопасности и запретить выпуск правильно дозированных нитратных продуктов.

[0005] Соответственно, существует потребность в разработке новых составов неорганического нитрата, которые содержат меньшее количество нитрата и позволяют неорганическому нитрату действовать быстрее, в идеале повышая эффективность на ммоль потребленного неорганического нитрата.

Сущность изобретения

[0006] Настоящее изобретение относится к композициям для приема внутрь человека, содержащим элементарный металл и источник нитрат-аниона (NO_3^-). Элементарный металл представляет собой щелочноземельный металл, щелочной металл или переходный металл. В некоторых вариантах осуществления элементарный металл представляет собой элементарный магний, элементарный кальций, элементарный литий, элементарный цинк или элементарное железо. В некоторых аспектах источником нитрат-аниона является соль азотной кислоты, например, нитрат калия, нитрат натрия или нитрат магния. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция дополнительно содержит кислоту. Проглатывание описанных здесь композиций увеличивает величину, а также скорость, с которой снижается артериальное давление (как диастолическое, так и систолическое), и это достигается без приема внутрь нитратов, превышающих допустимый суточный уровень потребления.

[0007] Изобретение относится также к способам снижения артериального давления, лечения гипертензии и/или улучшения спортивных результатов у субъекта. В некоторых аспектах способов улучшения спортивных результатов у субъекта, у него увеличивается/увеличиваются аэробная способность, выносливость, мышечная сила, сопротивление усталости и/или время до истощения. Способы включают введение субъекту эффективного количества элементарного металла и введение субъекту эффективного количества источника нитрат-аниона (NO_3^-). В некоторых реализациях вводимый элементарный металл представляет собой элементарный магний, элементарный кальций, элементарный литий, элементарный цинк или элементарное железо. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъекту вводят эффективные количества элементарного металла и источника нитрат-аниона (NO_3^-) путем введения субъекту композиций, описанных в настоящем документе.

Краткое описание фигур

[0008] На фиг. 1A-D представлены результаты, полученные Kapil et al. (Kapil et al., *Hypertension.*, 2010, 56(2):274-81), которые демонстрируют, что введение неорганических нитратов снижает артериальное давление. На фиг. 1A и 1B показано влияние 24 ммоль KNO_3 на систолическое артериальное давление и диастолическое артериальное давление, соответственно (n=20, контроль представлен 24 ммоль KCl). На фиг. 1C и 1D показано влияние меньшего количества KNO_3 (4 ммоль и 20 ммоль) на систолическое артериальное давление и диастолическое артериальное давление, соответственно (n=6). Данные выражены как среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего. Статистическая значимость показана при сравнении групп, отмеченных \$\$\$, где $P < 0,001$ для двустороннего дисперсионного анализа; * где $P < 0,05$, ** где $P < 0,01$ и *** где $P < 0,001$ для апостериорных тестов Бонферрони; и где $P < 0,05$ для однофакторного дисперсионного анализа с последующим посттестовым сравнением Даннета с исходным уровнем ($t=0$).

[0009] На фиг. 2A-B представлены результаты, полученные Lara et al., (Lara et al., *Eur J Nutr*, 2016, 55(2):451-59), где сообщается, что отчеты о влиянии неорганических нитратов на функцию эндотелия, хотя и не зависят от продолжительности, зависят от дозировки вводимого неорганического нитрата.

Подробное описание

[0010] Подробные аспекты и применение изобретения описаны ниже в следующем подробном описании технического решения. Если специально не указано иное, предполагается, что словам и фразам в описании и формуле изобретения дано их простое, обычное и привычное для специалистов с обычной квалификацией в соответствующих областях значение.

[0011] В нижеследующем описании и для ясности изложены многочисленные конкретные детали, чтобы обеспечить полное понимание различных аспектов изобретения. Однако специалистам в соответствующей области техники будет понятно, что реализация описанного в настоящем документе технического решения может быть осуществлена на практике без этих конкретных деталей. Следует отметить, что существует множество различных и альтернативных конфигураций, устройств и методов, к которым могут применяться описанные технические решения. Полный объем технического решения, описанного в настоящем документе, не ограничивается примерами, которые описаны ниже.

[0012] Формы единственного числа включают в себя множественное число, если контекст явно не диктует иное. Таким образом, например, ссылка на «стадию» включает ссылку на одну или несколько таких стадий.

[0013] Как используется в настоящем документе, термин «около» относится к отклонению не более чем на 5% от заданного значения, например, к отклонению в 3%, 2%, 1%, 0,5% или 0,1% от заданного значения.

[0014] Как используется в настоящем документе, термин «приемлемый» относится к выражению, используемому в самом широком смысле, и может описывать ингредиенты композиции, которые соответствуют стандартам Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA), стандартам Фармакопеи США (USP),

стандартам Министерства сельского хозяйства США (USDA) для пищевых продуктов, общепринятым стандартам индустрии пищевых добавок, отраслевым стандартам, стандартам лекарств из растительного сырья или кем-то установленным стандартам. Эти стандарты могут определять приемлемые диапазоны аспектов ингредиентов композиции, таких как пригодность к употреблению в пищу, токсичность, фармакологический эффект или любой другой аспект химического вещества, композиции или препарата, используемых при осуществлении изобретения композиции.

[0015] Как используется в настоящем документе, термин «композиция» относится как к смеси ингредиентов или составляющих, так и к комбинации капсул, которая содержит разные ингредиенты или составляющие. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления композиция включает отдельные капсулы, которые упакованы вместе и предназначены для приема вместе.

[0016] Как используется в настоящем документе, термин «элементарный металл» относится к нейтрально заряженному состоянию металлического элемента, другими словами, к металлу в его элементарной форме, а не в солевой форме или заряженной форме (примеры солевых форм и заряженных форм включают оксид, карбонат, хлорид, лактат, цитрат, аспартат, глицинат и глюконат металла). Таким образом, как используется в настоящем документе, элементарные металлы и соли одного и того же металла являются разными составляющими. Описание того, что композиция содержит элементарный металл, не может быть довольствоваться указанием на присутствие соли металла, и наоборот. Например, композиция, состоящая из цитрата магния, не является композицией, содержащей элементарный магний, несмотря на любое описание того, что цитрат магния обеспечивает некоторое количество элементарного магния. Описанные в настоящем документе элементарные металлы включают элементарный магний, элементарный кальций, элементарный литий, элементарный цинк и элементарное железо.

[0017] Настоящее изобретение относится к композициям с источником нитрат-аниона (NO_3^-), которые сокращают время, когда можно наблюдать положительное воздействие нитрата у субъекта. Описанные в настоящем документе композиции содержат источник нитрат-аниона (NO_3^-) и элементарный металл. Изобретение также относится к композициям и способам, которые увеличивают эффективность нитрат-аниона (NO_3^-) в обеспечении благоприятного эффекта для субъекта, например, вызывая расширение сосудов у субъекта или падение артериального давления у субъекта в течение пяти минут или меньше после введения нитрат-аниона (NO_3^-) (и, таким образом, описанной композиции). В других аспектах композиции вызывают большее снижение артериального давления или большее увеличение расширения сосудов у субъекта, чем введение такого же количества только нитрат-аниона (NO_3^-). В других аспектах композиции вызывают большее улучшение спортивных результатов у субъекта (например, что определяется по аэробной способности, выносливости, мышечной силе, сопротивлению усталости или времени до истощения), чем введение того же только нитрат-аниона (NO_3^-).

[0018] В некоторых аспектах источник нитрат-аниона (NO_3^-) представляет собой соль азотной кислоты. Верхний предел суточного потребления соли азотной кислоты, который впервые был установлен Всемирной организацией здравоохранения, составляет 3,7 мг неорганического нитрата/кг массы тела, что соответствует верхнему пределу около 229 мг для среднего взрослого человека (в расчете на (общий) вес взрослого человека в 62 кг) или общее потребление около 3,7 ммоль неорганических нитратов.

[0019] Как показано на фиг. 1A-D и фиг. 2B, в большинстве исследований, демонстрирующих способность перорально вводимых неорганических нитратов снижать как диастолическое, так и систолическое артериальное давление, нитраты дополнительно вводят в дозах, превышающих допустимый уровень суточного потребления. Как сообщил Kapil et al., эффективные дозы неорганических нитратов для снижения систолического и диастолического артериального давления намного превышают допустимую суточную дозу, что может вызвать вопросы о безопасности такого использования неорганических нитратов. Также вызывает беспокойство тот факт, что даже при введении таких высоких количеств неорганических нитратов среднее снижение артериального давления в состоянии покоя составляло всего 4,1 мм рт. ст. для систолического артериального давления и 2,0 мм рт. ст. для диастолического артериального давления.

[0020] Хотя добавки магния уже давно используются для достижения предполагаемых эффектов, аналогичных эффектам неорганических нитратов, например, для снижения артериального давления, повышения спортивных результатов или предотвращения спазмов и увеличения силы, метаанализ исследований по добавкам магния (10 ммоль (240 мг) магния, потребляемого ежедневно), было обнаружено, что его влияние на снижение артериального давления составляло в среднем только 0,6 мм рт. ст. для систолического артериального давления и 0,8 мм рт. ст. для диастолического артериального давления (Jee et al., *Am J Hypertens.* 2002, 15(8):691-6.). Таким образом, если бы эффекты магния и неорганических нитратов на артериальное давление были аддитивными, можно было бы ожидать снижения только примерно до 4,3 мм рт. ст. для систолического артериального давления и примерно до 2,3 мм рт. ст. для диастолического артериального давления. Неожиданно было обнаружено, что комбинация элементарного магния (Mg) с источником нитрат-аниона (NO_3^-) приводила к большему и более быстрому снижению артериального давления, чем введение одного нитрата или типичной формы добавки магния отдельно.

[0021] Практически все добавки с магнием производятся в форме солей магния, таких как цитрат магния, аспартат магния или в форме оксида магния. Это связано с тем, что элементарный магний стоит дорого по сравнению с вышеупомянутыми солями магния и другими солевыми формами, которые встречаются в природе. Элементарный магний также избегается как разновидность магниевой добавки из соображений безопасности и стабильности. Небольшие количества агрегированного элементарного магния, например, в виде порошка или нарезанного тонкими полосками, легко воспламеняются, хотя его трудно воспламенить в массе или в объеме. Элементарный магний также может легко реагировать

с водой или влагой воздуха с выделением высокореактивных и легковоспламеняющихся газов, таких как водород. Однако, как описано в настоящем документе, элементарный магний был успешно и безопасно включен в композицию с солью нитрата и вводился людям.

[0022] Введение элементарного магния с источником нитрат-аниона (NO_3^-) приводило к снижению систолического артериального давления и диастолического артериального давления до на 30 мм рт. ст. (см. эксперименты 1-9). Через несколько минут после приема описанных композиций субъекты сообщили об улучшении кровотока по всему телу. Напротив, субъекты, которым вводили комбинацию соли неорганического нитрата с типичными солями для добавок магния, не сообщали о подобном ощущении. Ощущение улучшения кровотока спортсмены называют «насосом», и, хотя оно частично психологическое, простое ощущение того, что композиция оказывает некоторый эффект, может в достаточной степени усилить физиологические преимущества композиции.

[0023] Также неожиданно было обнаружено, что совместное введение источника нитрат-аниона (NO_3^-) с другими элементарными металлами (например, элементарным кальцием и элементарным цинком) также увеличивает эффективность нитрат-аниона (NO_3^-), особенно при снижении артериального давления. Хотя ожидается, что добавка кальция не окажет никакого влияния на артериальное давление, совместное введение элементарного кальция и некоторого количества источника нитрат-аниона (NO_3^-), которое не привело бы к изменению артериального давления, фактически привело к снижению диастолического артериального давления, систолического артериального давления и среднего артериального давления в течение часа после введения (см. эксперимент 10). Было доказано, что цинк в высоких дозах повышает артериальное давление. Однако при совместном введении элементарного цинка с таким же низким количеством источника нитрат-аниона (NO_3^-) диастолическое артериальное давление, систолическое артериальное давление и среднее артериальное давление также снижались в течение часа после введения (см. эксперимент 10).

[0024] Как показано в примерах, физиологические эффекты от приема описанных композиций возникали в течение 15 минут и уже через 5 минут после приема композиции. В частности, систолическое артериальное давление и диастолическое артериальное давление снижались в течение 15 минут после приема композиции. Что касается систолического артериального давления, снижение продолжалось не менее одного часа после приема. В некоторых реализациях снижение систолического артериального давления поддерживалось по меньшей мере два часа и даже по меньшей мере шесть часов. Поскольку совместное введение нитрат-аниона (NO_3^-) с элементарным металлом усиливает физиологическую активность нитрат-аниона (NO_3^-), изобретение относится к способам снижения артериального давления, лечения гипертензии и/или улучшения спортивных результатов у субъекта, включающим совместное введение субъекту элементарного металла и источника нитрат-аниона (NO_3^-). В некоторых аспектах способы улучшения

спортивных результатов у субъекта увеличивают аэробную способность, выносливость, мышечную силу, сопротивление усталости и/или время до истощения у субъекта.

[0025] Эти временные рамки совпадают с периодом, когда обычно вводятся предтренировочные добавки. Хотя рекомендуется принимать большинство предтренировочных добавок примерно за 30 минут до тренировки, пользователи часто принимают их непосредственно перед тренировкой. Таким образом, описанная композиция более совместима с привычками спортсменов и других пользователей предтренировочных добавок. Вместо того, чтобы помнить о приеме нитратных добавок за три часа до тренировки, чтобы получить максимальную пользу от нитратных добавок им нужно всего лишь принять заявленную композицию за несколько минут, например, за пять минут до тренировки. Минимальная задержка между приемом заявленной композиции и физиологическими эффектами, связанными с неорганическими нитратами, может быть легко удовлетворена периодом разминки в начале тренировки. Соответственно, в некоторых реализациях способов улучшения спортивных результатов или увеличения выносливости, мышечной силы, сопротивление усталости и/или времени до истощения субъекту одновременно вводят элементарный металл и источник нитрат-аниона (NO_3^-) в течение 30 минут. перед сеансом физической активности или тренировки.

[0026] Благодаря быстрому и сильному действию описанных композиций, эти композиции можно использовать во всех ситуациях, когда эффекты нитратов являются благоприятными и желателен быстрый эффект. Эти ситуации включают, например, снижение или противодействие повышению артериального давления, вызываемому стимуляторами, такими как октодрин, амфетамин, метамфетамин, кокаин, кофеин, диметиламин (DMAA) и тому подобное, и в качестве лечения субъектов с гипертонией или гипертоническим кризом. Описанные в настоящем документе композиции также подходят для улучшения спортивных результатов и/или увеличения выносливости, мышечной силы, сопротивления усталости и/или времени до истощения во время сеанса физической тренировки.

Композиция

[0027] Композиция, описанная в настоящем документе, включает элементарный металл и источник нитрат-аниона (NO_3^-). Элементарным металлом является щелочноземельный металл или щелочной металл. В некоторых вариантах осуществления изобретения элементарным щелочноземельным металлом является элементарный магний, элементарный кальций или элементарный литий. В некоторых аспектах композиция содержит эффективное количество источника нитрат-аниона (NO_3^-) и эффективное количество элементарного металла, где эффективное количество носителей из элементарного металла увеличивает эффективность нитрат-аниона (NO_3^-) в обеспечении положительного эффекта. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления изобретения эффективное количество источника нитрат-аниона (NO_3^-) является количеством, достаточным для того, чтобы вызвать расширение сосудов, снизить артериальное давление или повысить спортивные результаты у субъекта. В других

вариантах осуществления изобретения эффективное количество источника нитрат-аниона (NO_3^-) в композиции меньше количества нитрат-аниона (NO_3^-), необходимого отдельно для того, чтобы вызвать расширение сосудов, снизить артериальное давление или повысить спортивные результаты в субъекту, в то время как эффективное количество элементарного металла является количеством, достаточным для поддержки источника нитрат-аниона (NO_3^-), вызывающего расширение сосудов, снижение артериального давления или повышение спортивных результатов у субъекта.

[0028] В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция содержит от 1 до около 900 мг элементарного магния и источника нитрат-аниона (NO_3^-), где источник неорганического нитрата обеспечивает от около 5 до около 2000 мг нитрат-аниона (NO_3^-). В некоторых аспектах источник нитрат-аниона (NO_3^-) обеспечивает от около 30 мг до 2000 мг нитрат-аниона (NO_3^-), от около 50 мг до около 2000 мг нитрат-аниона (NO_3^-), от около 5 мг до около 1000 мг нитрат-аниона (NO_3^-), от около 30 мг до около 1000 мг нитрат-аниона (NO_3^-), от около 50 мг до около 1000 мг нитрат-аниона (NO_3^-), от около 5 мг до около 600 мг нитрат-аниона (NO_3^-), от около 30 мг до около 600 мг нитрат-аниона (NO_3^-), от около 50 мг до около 600 мг нитрат-аниона (NO_3^-), от около 5 мг до около 500 мг нитрат-аниона (NO_3^-), от около 30 мг до около 500 мг нитрат-аниона (NO_3^-) или от около 50 мг до около 500 мг нитрат-аниона (NO_3^-). В некоторых вариантах осуществления изобретения источником нитрат-аниона (NO_3^-) является соль азотной кислота, например, нитрат магния или нитрат пролина.

[0029] В некоторых аспектах молярное отношение источника нитрат-аниона (NO_3^-) к элементарному металлу в композиции составляет по меньшей мере 2:1. Дозы элементарного металла и источника нитрат-аниона (NO_3^-) можно регулировать в зависимости от веса, возраста и состояния здоровья человека. Обычно субъектам с нормальным давлением требуется меньше элементарного металла и нитрат-аниона (NO_3^-), чем субъектам с гипертензией, а субъектам с гипотензией требуется даже меньше элементарного металла и нитрат-аниона (NO_3^-), чем субъектам с нормальным давлением. В некоторых вариантах осуществления изобретения количество вводимого элементарного металла в композиции находится в диапазоне между 1 мг и 800 мг или между 5 мг и 400 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения количество источника нитрат-аниона (NO_3^-) находится в диапазоне между 30 мг и 2000 мг или между 50 мг и 600 мг. В одном варианте осуществления изобретения композиция содержит 100 мг элементарного металла и 250 мг гексагидрата нитрата магния (соответствует 60,5 мг нитрат-аниона (NO_3^-) и 23,6 мг Mg).

[0030] Элементарный металл в композиции может быть в любой форме, например, в виде порошка или гранул. Формы источника нитрат-аниона (NO_3^-), которые могут быть включены в композицию, представляют собой, например, нитратные соли аминокислот или производных аминокислот (например, нитрат креатина, нитрат аргинина, нитрат карнитина, нитрат N-ацетилкарнитина, нитрат цитруллина и нитрат пролина), неорганические нитратные соли (например, нитрат магния, нитрат натрия, нитрат калия, нитрат кальция и

нитрат лития или их смешанные соли, сокристаллический состав и гидраты) или природные источники нитратов. Что касается природных источников нитратов, то нитрат концентрировали и/или выделяли из природного источника, и примеры природных источников нитратов включают, помимо прочего, свекольный сок, порошок свекольного сока, концентрированный порошок свекольного сока, порошок сельдерея и красный экстракт шпината. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения содержание нитратов в природных источниках нитратов стандартизировано, чтобы обеспечить достаточное количество нитрата. В некоторых аспектах композиция включает несколько источников нитрат-аниона (NO_3^-).

[0031] В некоторых вариантах осуществления изобретения элементарный металл в композиции покрыт или микрокапсулирован 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.

[0032] В некоторых вариантах осуществления изобретения нитрат пролина является источником нитрат-аниона (NO_3^-) в композиции. В некоторых вариантах осуществления изобретения нитрат магния является источником нитрат-аниона (NO_3^-) в композиции. В таких вариантах осуществления изобретения нитрат магния может быть безводным или гидратированным. Степень гидратации нитрата магния составляет от одной до шести молекул воды на молекулу нитрита магния. В конкретном варианте осуществления изобретения гексагидрат нитрата магния представляет собой соль азотной кислоты в композиции.

[0033] В некоторых вариантах осуществления изобретения описанная композиция дополнительно содержит кислоту. Кислота добавляется для того, чтобы pH желудка при приеме заявленной композиции оставался кислым. Кислотным 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 порошке. Таким образом, количество кислоты в композиции в некоторых вариантах осуществления изобретения находится в диапазоне между 50 мг и 20000 мг, между 50 мг и 2000 мг, между 50 мг и 1000 мг, между 100 мг и 20000 мг, между 100 мг и 2000 мг, между 100 мг и 1000 мг, между 200 мг и 20000 мг, между 200 мг и 2000 мг, между 200 мг и 1000 мг, между 300 мг и 20000 мг, между 300 мг и 2000 мг, между 300 мг и 1000 мг, между 500 мг и 20000 мг, между 500 мг и 2000 мг или между 500 мг и 1000 мг. В некоторых аспектах кислотным компонентом композиции является уксус. В некоторых вариантах реализации описанная композиция не содержит кислоты, но композиция вводится с кислотой. Например, композицию вводят совместно с кислым раствором, имеющим pH от 2 до 6, например, с разбавленным уксусом или с раствором лимонной кислоты. В некоторых аспектах кислый раствор представляет собой разбавленную уксусную кислоту, азотную кислоту, серную кислоту и тому подобное.

[0034] Описанная композиция может быть в форме капсулы, таблетки, пилюли, жидкости, жидкой суспензии, пара, порошка, гранулята, порошка или их комбинации. В предпочтительном варианте описанная композиция находится в твердой форме. В некоторых вариантах осуществления изобретения элементарный металл и источник нитрат-аниона (NO_3^-), и, в некоторых аспектах, кислота, объединены в капсулу или таблетку. В других вариантах осуществления изобретения кислота находится в другой таблетке или капсуле, чем элементарный металл и источник нитрат-иона. Повышенная активность совместного введения источника нитрат-аниона (NO_3^-) и элементарного металла не снижается, если субъект проглатывает источник нитрат-аниона (NO_3^-) и элементарного металла отдельно, например, посредством совместного введения отдельных капсулы с источником нитрат-аниона (NO_3^-) и с элементарным металлом. Соответственно, в некоторых аспектах описанная в настоящем документе композиция включает капсулу, содержащую источник нитрат-аниона (NO_3^-), и капсулу, содержащую элементарный металл. В вариантах композиции, дополнительно содержащей кислоту, композиция дополнительно включает капсулу, содержащую кислоту.

[0035] Примечательно, что порошкообразная форма описанной композиции теряет свою эффективность, когда ее вводят в воде перед приемом внутрь. Соответственно, при введении порошкообразной формы композиции следует соблюдать осторожность, чтобы свести к минимуму воздействие воды. Например, субъект должен проглотить порошкообразную композицию, а затем запить ее водой вместо растворения порошковой композиции в воде и питья смеси. Кроме того, если композиция добавляется в щелочную смесь (pH выше 7), такую как вода, смешанная с пищевой содой, она может сохранять свою эффективность в течение как минимум 10 минут до приема внутрь, что обычно является достаточным временем для того, чтобы человек смешал свой предтренировочный напиток и выпил его.

[0036] В одном варианте осуществления изобретения композиция представляет собой одну капсулу, содержащую 100 мг элементарного металла, 250 мг гексагидрата нитрата магния (обеспечивая 60,5 мг нитрат-аниона (NO_3^-) и 23,6 мг Mg^+) и 600 мг безводной лимонной кислоты. В другом варианте осуществления изобретения композиция содержит 1-2 г амаранта (обеспечивая 10-90% нитрата), 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 фолиевой кислоты/5-MTHF и 1-500 мкг молибдата калия.

[0037] В другом варианте осуществления изобретения композиция содержит три капсулы, причем каждая из двух капсул содержит источник нитрат-аниона (NO_3^-) и элементарный металл, тогда как оставшаяся капсула содержит кислоту. Например, капсула, содержащая источник нитрат-аниона (NO_3^-) и элементарный металл содержит нитрат пролина и элементарный магний, в то время как капсула, содержащая кислоту, содержит лимонную кислоту. В конкретном варианте осуществления изобретения композиция содержит две капсулы, каждая из которых содержит 250-750 мг нитрата пролина и 5-200 мг элементарного магния, и одну капсулу, содержащую 250-1250 мг лимонной кислоты. В

качестве другого примера, композиция содержит несколько капсул, которые в сочетании дают 1-2 г амаранта (обеспечивая 10-90% нитрата), 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 фолиевой кислоты/5-МТНФ и 1-500 мкг молибдата калия. В предпочтительном варианте осуществления изобретения витамин С находится в отдельной капсуле, как и другие составляющие.

[0038] В некоторых аспектах композиция дополнительно включает 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, эксципиент, связующее, краситель, ароматизатор, консервант, буфер, разбавитель и их комбинации. В некоторых аспектах добавка представляет собой фармацевтически приемлемую добавку или приемлемую пищевую добавку.

Примеры

[0039] Изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, которые не следует рассматривать как ограничивающие. Содержание всех ссылок, патентов и опубликованных патентных заявок, процитированных в этой заявке, а также чертежей полностью включено в настоящий документ посредством ссылки для всех целей.

[0040] Артериальное давление у всех субъектов измеряли с использованием стандартного электронного манжетного измерителя артериального давления. Артериальное давление измеряли, когда испытуемый находился в состоянии покоя. Для всех субъектов, за исключением субъекта в примере 2, их артериальное давление измеряли, когда субъект сидел.

Эксперимент 1:

[0041] Субъекту 35 лет мужского пола с умеренной гипертензией перорально вводили капсулу, содержащую 100 мг элементарного магния, 250 мг нитрата магния и 650 мг лимонной кислоты. Его артериальное давление было измерено до приема капсулы и через 15, 30, 45, 60 и 120 минут после приема капсулы, и результаты представлены в таблице ниже. Введение композиции привело к быстрому снижению артериального давления на 33 мм рт. ст. (24%) систолического артериального давления и на 46 мм рт. ст. (45%) диастолического артериального давления. В то время как снижение систолического артериального давления легко продолжалось в течение часа, снижение диастолического артериального давления длилось не менее двух часов.

Время после введения (мин)	Систолическое артериальное давление		Диастолическое артериальное давление	
	(мм рт. ст.)	% изменения	(мм рт. ст.)	% изменения
0	136		103	
15	113	-17%	72	-30%

30	126	-7%	70	-32%
45	103	-24%	57	-45%
60	120	-12%	61	-41%
120	137	1%	78	-24%

Эксперимент 2

[0042] Субъекту 55 лет мужского пола с нормальным артериальным давлением давали капсулу, содержащую 200 мг нитрата магния, 50 мг элементарного магния и 350 мг лимонной кислоты. Его артериальное давление измеряли, когда субъект лежал на кровати перед приемом капсулы, а также через 15, 30, 45, 60 и 120 минут после приема капсулы. Его измерения артериального давления записаны в таблице ниже. Наблюдалось максимальное снижение систолического артериального давления субъекта на 33 мм рт. ст. (25%), и падение систолического артериального давления поддерживалось в течение не менее 6 часов

Время после введения (мин)	Систолическое артериальное давление		Диастолическое артериальное давление	
	(мм рт. ст.)	% изменения	(мм рт. ст.)	% изменения
0	130		69	
15	97	-25%	64	-7%
30	109	-16%	72	4%
45	105	-19%	70	1%
60	97	-25%	59	-14%
360	101	-22%	73	6%

Эксперимент 3

[0043] Хорошо тренированному 27-летнему мужчине весом 270 фунтов перорально вводили капсулу, содержащую 150 мг элементарного магния, 300 мг гексагидрата нитрата магния и 550 мг лимонной кислоты. Его измерения артериального давления записаны в таблице ниже. Наблюдалось максимальное снижение диастолического артериального давления на 38 мм рт. ст. (35%), а снижение систолического артериального давления на 28 мм рт. ст. (21%). Снижение продолжалось не менее часа.

Время после введения (мин)	Систолическое артериальное давление		Диастолическое артериальное давление	
	(мм рт. ст.)	% изменения	(мм рт. ст.)	% изменения
0	135		89	
15	116	-14%	75	-16%
10	124	-8%	73	-18%
30	107	-21%	58	-35%

45	110	-19%	71	-20%
60	133	-1%	61	-31%

Эксперимент 4

[0044] 33-летней женщине с нормальным давлением и массой 120 фунтов давали капсулу, содержащую 25 мг элементарного магния, 100 мг гексагидрата нитрата магния и 900 мг лимонной кислоты. Измерения ее артериального давления записаны в таблице ниже. Несмотря на относительно низкую дозу магния, все же наблюдалось заметное снижение артериального давления на 10 мм рт. ст. (10%) для систолического артериального давления и на 9 мм рт. ст. (13%) для диастолического артериального давления.

Время после введения (мин)	Систолическое артериальное давление		Диастолическое артериальное давление	
	(мм рт. ст.)	% изменения	(мм рт. ст.)	% изменения
0	98		67	
15	91	-7%	60	-10%
30	88	-10%	58	-13%
45	94	-4%	73	9%
60	85	-13%	65	-3%

Эксперимент 5

[0045] Чтобы проверить, является ли элементарный магний критичным для сокращения времени снижения артериального давления, 32-летней женщине, имеющей нормальное артериальное давление, перорально вводили капсулу, содержащую 500 мг гексагидрата нитрата магния и 500 мг лимонной кислоты, и отдельную капсулу, содержащую оксид магния и цитрат магния, чтобы обеспечить в общей сложности 400 мг магния в одно и то же время. Общая доза магния в обеих капсулах составляет около 435 мг. Измерения ее артериального давления записаны в таблице ниже. Несмотря на гораздо более высокую дозу нитрата и магния во введенной капсуле по сравнению с другими протестированными капсулами, испытанное падение артериального давления было все менее и менее устойчивым.

Время после введения (мин)	Систолическое артериальное давление		Диастолическое артериальное давление	
	(мм рт. ст.)	% изменения	(мм рт. ст.)	% изменения
0	112		74	
15	101	-10%	70	-5%
30	101	-10%	65	-12%
45	110	-2%	69	-7%
60	96	-14%	73	-1%

Эксперимент 6

[0046] Чтобы проверить, имеют ли место какие-либо химические реакции между неорганическим нитратом и элементарным магнием в желудке, что критически важно для наблюдаемого влияния на артериальное давление, перед введением субъекту элементарный магний смешивают в воде с неорганическим нитратом. В частности, 100 мг элементарного магния, 300 мг гексагидрата нитрата магния и 1 г лимонной кислоты добавляли в воду, хорошо перемешивали в течение 5 минут перед введением смеси субъекту мужского пола. Измерения его артериального давления записаны в таблице ниже.

Время после введения (мин)	Систолическое артериальное давление		Диастолическое артериальное давление	
	(мм рт. ст.)	% изменения	(мм рт. ст.)	% изменения
0	122		62	
5	120	-2%	78	26%
15	115	-6%	90	45%
30	115	-6%	67	8%
45	114	-7%	76	23%

Эксперимент 7

[0047] Чтобы проверить влияние физической тренировки на мышечную сопротивляемость усталости и гиперемии мышц, измеряли окружность бицепса хорошо тренированного 27-летнего мужчины-правши до и после тренировки до истощения, как с введением капсулы, содержащей 100 мг элементарного магния, 400 мг гексагидрата нитрата магния и 500 мг лимонной кислоты, так и без ее введения. Его левый и правый бицепс до упражнения имели окружность 46 см и 45 см, соответственно. Испытуемый должен был выполнять сгибания рук на бицепс правой рукой с гантелью весом 50 фунтов до изнеможения. Ему удалось выполнить 19 повторений, а окружность его правого бицепса увеличилась до 46 см (увеличение на 1 см или около 2,2%) из-за гиперемии мышц. Субъекту перорально вводили капсулу, содержащую элементарный магний и нитрат. Его попросили повторить упражнение на сгибание бицепса левой рукой через 15 минут после введения капсулы. После введения капсулы субъект проделал 24 сгибания бицепса этой левой рукой. Окружность левой двуглавой мышцы после упражнения составила 47,5 см (увеличение на 1,5 см или около 3,3%). Таким образом, введение добавки элементарного магния и неорганического нитрата привело к увеличению окружности двуглавой мышцы на 50% из-за гиперемии, вызванной физической нагрузкой.

Эксперимент 8

[0048] Максимальный поднятый вес и время до изнеможения на велотренажере у хорошо тренированного 37-летнего мужчины весом 240 фунтов сравнивали с показателями у субъекта, не получавшего добавку с описанной здесь композицией (исходный уровень), и у субъекта, проглотившего капсулу, содержащую 150 мг элементарного магния, 350 мг

гексагидрата нитрата магния и 500 мг лимонной кислоты, за 15 минут до выполнения тренировки. Однонедельный период вымывания разделял сбор данных для исходного уровня и влияния проглатывания капсулы. Для велотренировок записывалось время, за которое испытуемый достигал истощения, когда машина была установлена на максимальную сложность.

	Исходный уровень	С капсулой	Величина изменения	% изменения
Штанга сидя, плечи (фунты)	280	310	30	14,3
Жим от груди лежа (фунты)	270	290	20	7,4
Сгибания рук с гантелями на бицепс (фунты)	110	120	10	9,1
Велоспорт (мин)	15	20	5	33,3

Эксперимент 9

[0049] Чтобы проверить, может ли один элементарный магний влиять на артериальное давление, 35-летнему субъекту мужского пола с нормальным давлением давали капсулу, содержащую 100 мг элементарного магния. Его артериальное давление было измерено до приема капсулы и через 5, 15, 30, 45 и 60 минут после приема капсулы. Результаты занесены в таблицу ниже. Один только элементарный магний вызывал лишь небольшое снижение систолического артериального давления (максимальное снижение на 14 мм рт. ст. (12%) через 15 минут после введения), и это снижение было кратковременным. Удивительно, что на протяжении большей части периода наблюдения повышалось диастолическое артериальное давление.

Время после введения (мин)	Систолическое артериальное давление		Диастолическое артериальное давление	
	(мм рт. ст.)	% изменения	(мм рт. ст.)	% изменения
0	121		62	
5	107	-12%	69	11%
15	106	-12%	59	-5%
30	111	-8%	74	19%
45	124	2%	60	-3%
60	113	-7%	75	21%

Эксперимент 10

[0050] Чтобы определить, может ли элементарный магний заменять другие металлы в их элементарной форме, изготавливали капсулу, содержащую 100 мг элементарного кальция, 250 мг гексагидрата нитрата магния (обеспечивающего 60,5 мг неорганического нитрата и 23,6 мг магния) и 600 мг безводной лимонной кислоты. Капсулу давали 35-

летнему мужчине с нормальным артериальным давлением весом 220 фунтов. Его измерения артериального давления записаны в таблице ниже.

Время после введения (мин)	Систолическое артериальное давление		Диастолическое артериальное давление		Среднее артериальное давление	
	(мм рт. ст.)	% изменения	(мм рт. ст.)	% изменения	(мм рт. ст.)	% изменения
0	136		65		100,5	
10	121	-11%	67	3%	94	-6%
15	130	-4%	60	-8%	95	-5%
30	117	-14%	67	3%	92	-8%
45	117	-14%	58	-11%	87,5	-13%
60	127	-7%	63	-3%	95	-5%

[0051] Как можно видеть, снова наблюдалось быстрое и выраженное снижение систолического артериального давления, общее снижение диастолического артериального давления и устойчивое снижение среднего артериального давления. Следует отметить, что сам кальций, в отличие от магния, не оказывает заметного влияния на артериальное давление даже в дозах 1,5 г в день (Weinberger et al., *Am J Hypertens.* 1993, 6(9):799-805). Кроме того, дозы нитратов и магния, содержащиеся в этой добавке, слишком низкие, согласно предыдущим отчетам, чтобы иметь какое-либо влияние на артериальное давление.

[0052] В отдельный день также изготавливали капсулу, содержащую 100 мг элементарного цинка, 250 мг гексагидрата нитрата магния и 600 мг лимонной кислоты, и вводили тому же субъекту. Измерения его артериального давления после приема цинксодержащей капсулы записаны в таблице ниже.

Время после введения (мин)	Систолическое артериальное давление		Диастолическое артериальное давление		Среднее артериальное давление	
	(мм рт. ст.)	% изменения	(мм рт. ст.)	% изменения	(мм рт. ст.)	% изменения
0	139		68		103,5	
10	124	-11%	67	-1%	95,5	-8%
45	108	-22%	62	-9%	85	-18%
60	127	-9%	63	-7%	95	-8%

[0053] Несмотря на то, что цинк, как известно, повышает артериальное давление в высоких дозах, введение капсулы привело к снижению систолического артериального давления, диастолического артериального давления и среднего артериального давления.

Соответственно, совместное введение элементарного металла с неорганическим нитратом значительно увеличивает эффективность неорганического нитрата в снижении артериального давления.

Эксперимент 11

[0054] Десять здоровых субъектов за пять минут до тренировки получали композицию, содержащую 100 мг элементарного магния, 1 г нитрата пролина и 1 г лимонной кислоты. Приток крови к мышцам и расширение сосудов оценивали с помощью ультразвукового доплера и сравнивали с тем же измерением, когда субъекты не получали композицию (см. таблицу ниже).

Время после тренировки	Средний кровоток			Расширение сосудов		
(мин)	(IU)	% изменения		(IU)	% изменения	
Исходный уровень						
0 - без администрирования	4,9	-	-	60,2	-	-
0 - после введения	5,2	6%	-	61,3	2%	-
15 повторений	5,2	6%	0%	141,9	136%	131%
45 повторений	5,6	14%	8%	>150	>149%	>145%
15	5,4	10%	4%	75,0	25%	22%
30	5,5	12%	6%	68,9	14%	12%
45	5,2	6%	0%	76,1	26%	24%
60	5,2	6%	0%	92,5	54%	51%
75	5,2	6%	0%	71,6	19%	17%
90	5,2	6%	0%	75,0	25%	22%
105	5,1	4%	-2%	82,2	37%	34%
120	5,1	4%	-2%	86,0	43%	40%
135	5,1	4%	-2%	74,0	23%	21%
150	5,1	4%	-2%	71,6	19%	17%
165	5,1	4%	-2%	76,6	27%	25%
180	5,0	2%	-4%	78,1	30%	27%

[0055] Композиция при введении за 5 минут до изнурительной тренировки увеличивала кровоток с 4,9 МЕ (исходный уровень) до 5,2 МЕ (после введения и до тренировки) до 5,6 МЕ (после тренировки), при этом значения продолжали превышать 5,0 МЕ на протяжении всего остального периода мониторинга. Аналогичная тенденция наблюдалась при расширении сосудов (диаметр плечевой артерии). Соответственно, влияние состава на кровоток и расширение сосудов сильное и продолжительное.

Эксперимент 12

[0056] Двенадцати субъектам давали композицию, содержащую 100 мг элементарного магния, 1 г нитрата пролина и 1 г лимонной кислоты. Введение композиции субъектам увеличивало их аэробную способность, время до истощения и мышечную силу в статистически значимой величине всего за 5 минут после приема. Количество увеличения аэробной способности, времени до истощения и мышечной силы было намного больше, чем увеличение от приема только неорганических нитратов.

Цитированные ссылки (которые полностью включены в настоящий документ посредством ссылки)

Hoon et al., *Int J Sport Nutr Exerc Metab.*, 2013, 23(5):522-32.

Jee et al., *Am J Hypertens.* 2002, 15(8):691-6.

Kapil et al., *Hypertension.*, 2010, 56(2):274-81.

Lara et al., *Eur J Nutr*, 2016, 55(2):451-59.

Weinberger et al., *Am J Hypertens.* 1993, 6(9):799-805.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для употребления в пищу человеком, содержащая:
элементарный металл, выбранный из группы, включающей: элементарный магний, элементарный кальций, элементарный литий, элементарный цинк и элементарное железо;
и
источник нитрат-аниона (NO_3^-).
2. Композиция по п.1, дополнительно содержащая кислоту.
3. Композиция по п.1 или 2, где композиция содержит:
от 1 мг до 800 мг элементарного металла; и
источник нитрат-аниона (NO_3^-) обеспечивает от 30 мг до 2000 мг нитрат-аниона (NO_3^-).
4. Композиция по п.1 или 2, где композиция содержит:
от 5 мг до 400 мг элементарного металла; и
источник нитрат-аниона (NO_3^-) обеспечивает от 50 мг до 600 мг нитрат-аниона (NO_3^-).
5. Композиция по любому из пп.1-4, где элементарным металлом является элементарный магний.
6. Композиция по любому из пп.1-4, где элементарным металлом является элементарный кальций.
7. Композиция по любому из пп.1-4, где элементарным металлом является элементарный цинк.
8. Композиция по любому из пп.2-7, где композиция содержит от 50 мг до 20000 мг кислоты.
9. Композиция по п.8, где композиция содержит от 300 мг до 1000 мг кислоты.
10. Композиция по любому из пп.1-9, где композиция представляет собой твердое вещество.
11. Композиция по любому из пп.1-10, где композиция представляет собой пищевую добавку.
12. Композиция по п.10 или 11, где композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемую добавку.
13. Композиция по любому из пп.1-12, где источник нитрат-аниона (NO_3^-) представляет собой нитрат магния или нитрат пролина.
14. Способ снижения артериального давления у субъекта, включающий совместное введение субъекту элементарного металла и источника нитрат-аниона (NO_3^-).
15. Способ по п.14, где артериальное давление снижают в течение 5 минут после совместного введения элементарного металла и источника нитрат-аниона (NO_3^-).
16. Способ по п.14 или 15, где артериальное давление остается пониженным в течение по меньшей мере часа после совместного введения элементарного металла и источника нитрат-аниона (NO_3^-).

17. Способ по п.14 или 15, где артериальное давление остается пониженным в течение более 2 часов после совместного введения элементарного металла и источника нитрат-аниона (NO_3^-).

18. Способ по п.14 или 15, где артериальное давление остается пониженным в течение более 6 часов после совместного введения элементарного металла и источник нитрат-аниона (NO_3^-).

19. Способ по любому из пп.14-18, где субъект имеет нормальное артериальное давление или повышенное артериальное давление.

20. Способ лечения гипертензии у субъекта, включающий совместное введение субъекту элементарного металла и источника нитрат-аниона (NO_3^-).

21. Способ улучшения спортивных результатов и/или увеличения выносливости, мышечной силы, сопротивления усталости и/или времени до истощения у субъекта во время сеанса физической тренировки, включающий совместное введение субъекту элементарного металла и источника нитрат-анион (NO_3^-) за 30 минут до начала физической тренировки.

22. Способ повышения эффективности нитрат-аниона (NO_3^-) в снижении артериального давления, лечении гипертонии, улучшении спортивных результатов и увеличении аэробной способности, выносливости, мышечной силы, сопротивление усталости и/или времени до истощения у субъекта, включающего -введение субъекту эффективного количества источника нитрат-аниона (NO_3^-) с эффективным количеством элементарного металла, где элементарным металлом является выбранный из группы, включающей: элементарный магний, элементарный кальций, элементарный литий, элементарный цинк, и элементарное железо.

23. Способ по п.22, где эффективное количество источника нитрат-аниона (NO_3^-) является количеством, достаточным для того, чтобы вызвать расширение сосудов в течение 5 минут после введения.

24. Способ по п.22, где эффективное количество источника нитрат-аниона (NO_3^-) меньше, чем количество нитрат-аниона (NO_3^-), достаточное для того, чтобы вызвать расширение сосудов в течение 5 минут после введения при введении отдельно, и эффективное количество элементарного металла является количеством, достаточным для поддержания эффективного количества нитрат-аниона (NO_3^-), вызывающего расширение сосудов в течение 5 минут после введения..

25. Способ по п.22, где эффективное количество источника нитрат-аниона (NO_3^-) и эффективное количество элементарного металла являются количествами, достаточными для того, чтобы вызвать большее снижение кровяного давления, чем при введении соответствующего количества только нитрат-аниона (NO_3^-).

26. Способ по п.22, где эффективное количество источника нитрат-аниона (NO_3^-) и эффективное количество элементарного металла являются количествами, достаточными для того, чтобы вызвать большее снижение артериального давления, чем при введении соответствующего количества только нитрат-аниона (NO_3^-).

27. Способ по п.22, где эффективное количество источника нитрат-аниона (NO_3^-) и эффективное количество элементарного металла являются количествами, достаточными для того, чтобы вызвать большее улучшение спортивных результатов, чем при введении соответствующего количества только нитрат-аниона (NO_3^-).

28. Способ по любому из пп.14-27, дополнительно включающий введение субъекту кислоты.

29. Способ по п.28, где кислоту вводят совместно с источником нитрат-аниона (NO_3^-) и элементарным металлом.

30. Способ по п.28 или 29, где кислота является лимонной кислотой.

31. Способ по любому из пп.14-30, где количество вводимого элементарного металла находится в диапазоне между 1 мг и 800 мг и количество вводимого источника нитрат-аниона (NO_3^-) находится в диапазоне 30 мг и 2000 мг нитрат-аниона (NO_3^-).

32. Способ по любому из пп.14-30, где количество вводимого элементарного металла находится в диапазоне между 4 мг и 400 мг и количество вводимого источника нитрат-аниона (NO_3^-) находится в диапазоне 50 мг и 600 мг нитрат-аниона (NO_3^-).

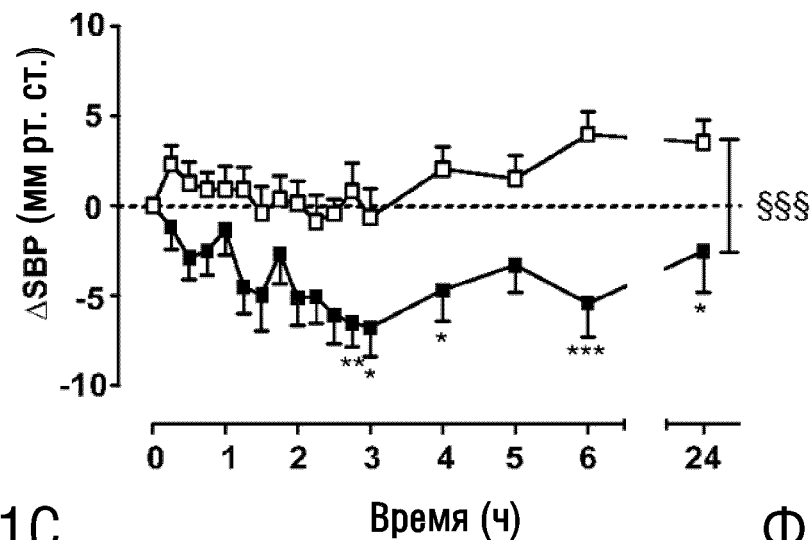
33. Способ по любому из пп.28-32, где количество вводимой кислоты находится в диапазоне между 50 мг и 20000 мг.

34. Способ по любому из пп.28-32, где количество вводимой кислоты находится в диапазоне между 300 мг и 1000 мг.

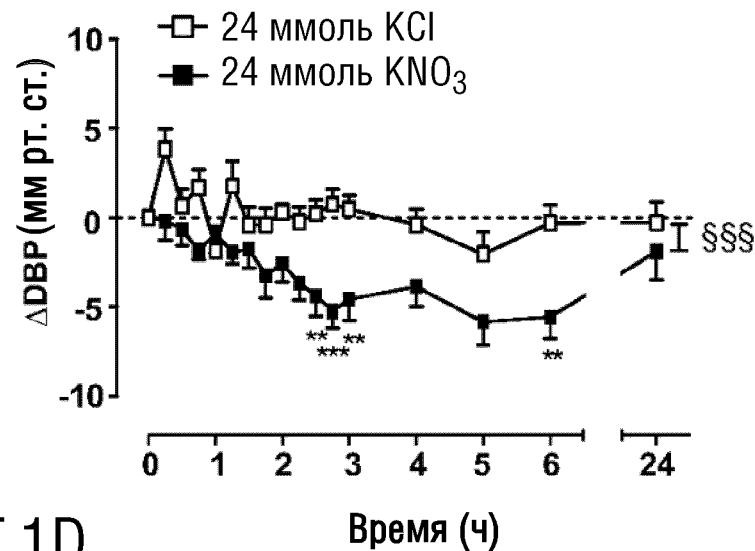
35. Способ по п.33 или 34, где композиция представляет собой композицию по любому из пп.1-13.

По доверенности

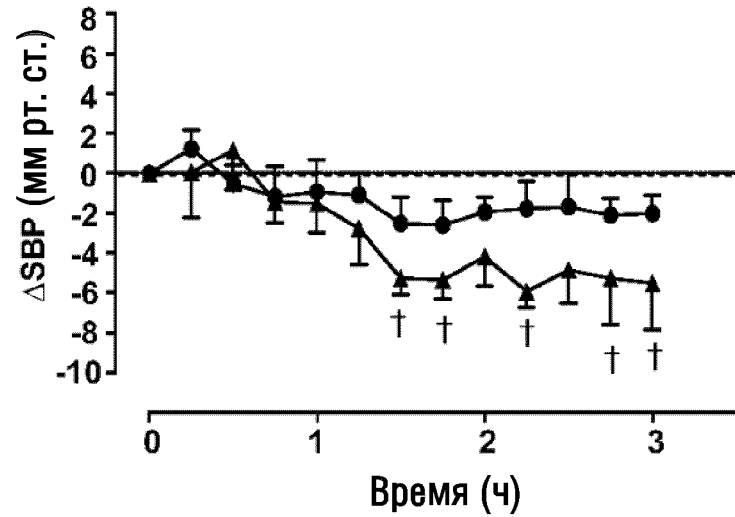
ФИГ.1А



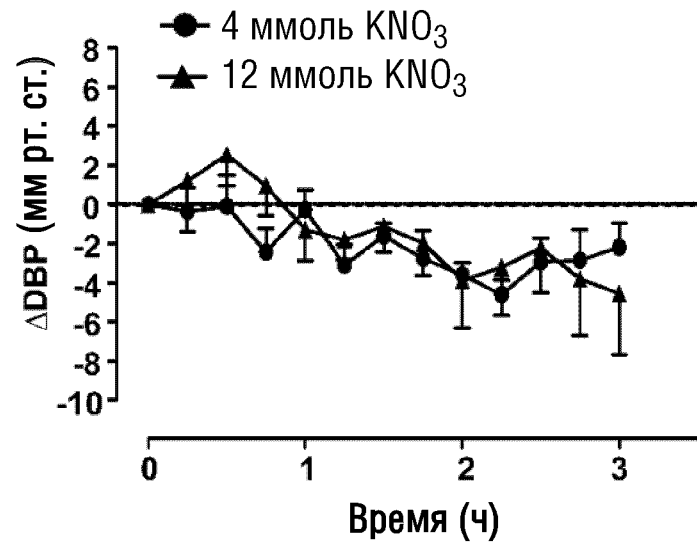
ФИГ.1В



ФИГ.1С



ФИГ.1D



ФИГ.2А



ФИГ.2В

