

(19) **KG** (11) **130** (13) **C2**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(51)<sup>5</sup> **A61K 31/135, 33/00**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики

---

(10) 1828577

(21) 4607344/SU

(22) 21.11.1988

(46) 01.07.1996, Бюл. №1, 1997

(71)(73) Кыргызский государственный медицинский институт, KG

(72) Максutow К., Токтосунова К.Р., KG

(56) Алмазов В.А., Лейкопения. - Л.: Медицина, 1981.-С. 33-36.

(54) **Состав, стимулирующий лейкопоз**

(57) Область использования: изобретение относится к области медицины и касается средств для коррекции лейкопенических состояний. Цель - повышение активности и снижение токсичности. Сущность изобретения: состав содержит лития сукцинат и аспарагин в соотношении 1:1. 5 табл.

Изобретение относится к медицине, а именно к средствам коррекции лейкопенических состояний, вызванных действием ионизирующего облучения, цитостатиков и др. факторов.

Цель изобретения - повышение активности и снижение токсичности препарата.

Цель достигается тем, что при депрессии лейкопоза применяется состав, получаемый на основе лития сукцината и аспарагина в соотношении 1:1.

Состав имеет следующую рецептуру:

Лития сукцинат	2.5-20.0
Д-аспарагин	2.5-20.0
Вода до	100 мл

Компоненты растворяют последовательно и подвергают стерилизации кипячением в течение 1 ч. Раствор прозрачный, бесцветный, pH 7.0-7.2.

Определена острая токсичность каждого ингредиента предлагаемого состава: ЛД<sub>50</sub> лития сукцината 800 мг/кг, лития сукцината + аспарагин 750-800 мг/кг в расчете на отдельные компоненты. Один аспарагин в дозе до 1000 мг/кг острой токсичностью не обладает.

Гематологические эффекты лития сукцината и его сочетаний с аспарагином изучены в эксперименте на мышах и крысах.

**Пример 1.** Беспородные крысы перорально получали сукцинат лития и состав по 1 разу в сут, в течение 30 дней. К концу срока отмечалось существенное возрастание числа миелокариоцитов в костном мозге и лейкоцитов крови при введении состава (см. таблицу 1).

**Пример 2.** Беспородным мышам весом 18-22 г в течение 5 дней в/бр. вводили изучаемые препараты, затем их подвергали рентгенооблучению на установке РУМ-17 в дозе 5 гр и на 4, 12 сут постлучевого периода изучали восстановление клеточности костного мозга и числа лейкоцитов крови (см. таблицу 2).

При этом отмечалось значительное усиление интенсивности костномозгового кроветворения в случае введения сукцината лития в отдельности и в комбинации с аспарагином, тогда как карбонат лития в той же дозе, что и сукцинат в расчете на катион, положительным эффектом не обладал.

**Пример 3.** Белых беспородных крыс-самцов весом 130-160 г подвергали рентгенооблучению в дозе 5.5 гр на установке РУМ-17 и с 4 по 11 сутки постлучевого периода в/бр. 1 раз в день вводили препараты и на 11, 18 сутки исследовали состояние кроветворения (см. таблицу 3).

Обнаружено, что 7-дневное введение состава на основе сукцината лития и аспарагина стимулировало лейкопоз в более ранние сроки (11-е сутки), а темпы нарастания лейкоцитов крови сохранялись на высоком уровне, превышая контрольные данные более чем в два раза на 18 сутки.

Аналогичные же результаты были получены при введении сукцината лития (100 мк/кг). Однако в этом случае, как и при его введении в дозе 50 мг/кг, достоверное увеличение лейкоцитов отмечалось позднее, чем при использовании двухкомпонентного состава, хотя в последнем случае содержание катиона лития было меньше на 30 %.

Введение одного аспарагина на 11-й день сопровождалось заметным снижением миелокариоцитов. Лишь к 18 суткам отмечалось нарастание клеточности костного мозга и числа лейкоцитов крови.

**Пример 4.** Две группы беспородных крыс-самцов подвергали к фракционированному рентгенооблучению в суммарной дозе 9 гр (2+3+4 гр) с интервалом между дозами в 10-20 дней. Состав сукцината лития и аспарагина по 50 мг/кг в/бр. вводили 2-й группе животных в течение 10 дней, предшествующих третьему облучению и вторым курсом в 5-15 дни после него, что способствовало более интенсивному приросту числа миелокариоцитов, эритроцитов и лейкоцитов в 15 и 25 дни, т.е. в периоды развития постлучевой панцитопении в контроле (см. таблицу 4).

**Пример 5.** На беспородных мышах весом 20-22 г воспроизводили лейкопеническое состояние путем однократного в/бр. введения циклофосфана по 200 мг/кг, затем животных делили на 5 групп, которым в течение 3 сут по 1 разу в день в/бр. вводили исследуемые препараты и на 4-е сутки отмечали (см.табл. 5), что введение сукцината лития достоверно увеличивало количество лейкоцитов в периферической крови только в дозе 120 мг/кг, в то же время его сочетание с аспарагином обеспечивало наиболее высокие темпы прироста лейкоцитов и миелокариоцитов. Один аспарагин так же способствовал более лучшему восстановлению кроветворения, но величина эффекта была меньше, чем в предыдущей серии.

Таким образом, можно отметить, что сукцинат лития менее токсичен, чем неорганические соли лития, обладает широким диапазоном ЕД, стимулирует лейкопоз при радиационной и цитостатической депрессии кроветворения.

Гематологические эффекты сукцината лития значительно усиливаются при его комбинации с аспарагином и приобретают нормотимическую направленность, что особенно четко проявляется на фоне постлучевого панцитопенического синдрома.

### **Формула изобретения**

Состав, стимулирующий лейкопоз на основе препарата лития, отличающийся тем, что, с целью повышения активности и снижения токсичности, он содержит лития сукцинат и аспарагин в соотношении 1:1.

Таблица 1

Препараты	Тесты		
	Эритроциты, %	Миелокарициты, %	Лейкоциты, %
Контроль физ. р-р	100	100	100
Сукцинат лития, 70 мг/кг	76	136	115
Сукцинат лития + аспарагин, по 50 мг/кг	107	162	119

Таблица 2

Препараты	4-е сутки		12-е сутки	
	лейкоциты	миелокариоциты	лейкоциты	миелокариоциты
Физ. р-р	0.3±0.04 (4.6±0.48)	1.54±0.4 (24.3±2.9)	0.45±0.1	4.21±0.66
Сукцинат лития, 100 мг/кг доля лития 10.6 мг/кг	0.2±0.04	2.32±0.31*	0.41±0.05	9.53±0.4*
Сукцинат лития + аспарагин, по 50 мг/кг	0.33±0.07	2.57±0.24*	0.40±0.05	13.7±1.5*
Лития карбонат, 57 мг/кг доля лития 10.8 мг/кг	0.32±0.08	1.29±0.25	0.7±0.09	6.75±1.27

Таблица 3

Препараты	Сроки соблюдения			
	11-е сутки		18-е сутки	
	миелокариоциты	лейкоциты	миелокариоциты	лейкоциты
Физ. р-р	70.3±8.9	1.87±0.3	91.4±5.2	4.16±0.5
Сукцинат лития + аспарагин, по 70 мг/кг	89.1±11.3	2.08±0.2*	97.0±8.1	9.20±1.7*
Сукцинат лития, 100 мг/кг	85.2±7.5	1.9±0.2	84.4±7.5	8.17±1.2*
Аспарагин, 70 мг/кг	53.3±8.3	1.8±0.4	114.0±12.0*	9.4±2.9

Таблица 4

Тесты	Сроки исследования (сутки)		
	5	15	25
Эритроциты	4.40±0.36		
(в контроле)	(6.54±0.42)	2.21±0.32	2.60±0.19
Миелокариоциты	17.66±4.02		
(то же)	(104.6±10.0)	9.45±1.06	24.56±4.46
Лейкоциты	1.18±0.28		
(то же)	(7.16±0.48)	1.26±0.10	4.00±0.63
Эритроциты			
(в опыте)	-	2.02±0.32	3.90±0.19*
Миелокариоциты			
(то же)	-	12.85±2.60*	41.87±1.81*
Лейкоциты (то же)	-	1.5±0.24	5.2±1.07

Таблица 5

Препараты	1-й		4-й	
	лейкоциты	миелокарио- циты	лейкоциты	миелокарио- циты
Физ. р-р	1316±1.3 (374818.1)	5.90±1.3 (26.35±3.7)	800±2.6	5.89±1.2
Сукцинат лития, 100 мг/кг	-	-	800±1.8	5.94±0.6
То же 120 мг/кг	-	-	1800±2.3*	5.26±0.5
Сукцинат лития + аспарагин, по 50 мг/кг	-	-	2657±11.0*	7.86±0.8*
Аспарагин, 70 мг/кг	-	-	1533±2.6*	6.42±0.8*

Ответственный за выпуск

Ногай С.А.

Кыргызпатент, 720021, г.Бишкек, ул. Московская, 62, тел. (312) 680819, 681641, факс (312) 681703