

(19) **KG** (11) **70** (13) **C2**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(51)⁵ **A61K 31/19**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики

(21) 4403308/SU

(22) 04.03.1988

(46) 01.02.1995, Бюл. №2, 1996

(71) Кыргызский медицинский институт, KG

(72)(73) Максutow К., KG

(56) Яворковский Л.Л., Яворковский Л.И. Эффективность сочетанного применения карбоната лития и преднизолона при нейтропениях. // Терапевтич. архив, №7, 1985. - С. 84-88

(54) **Средство для стимуляции лейкопоза**

(57) Изобретение относится к медицине, а именно средствам коррекции лейкопенических состояний, точнее литию сукцинату, оказывающему стимулирующий эффект на миелопоэз и способствующему восстановлению лейкоцитов крови. Заявляемое средство - лития сукцинат является органической солью лития, сочетает в себе действующие начала катиона лития и аниона янтарной кислоты, которая является естественным субстратом энергетического обмена, усиливающего гемопоэз. Лития сукцинат получается путем замещения атомов водорода карбоксильных групп янтарной кислоты катионом лития с последующим выделением целевого продукта путем концентрирования ацетоном и кристаллизацией из водноацетоновой фазы при 53-55°C. Лития сукцинат - белый порошок, без запаха, слабо-солено-горького вкуса, растворим в воде (20-22 %). Устойчив при хранении в твердом и растворенном состояниях. Малотоксичен - ЛД₅₀ - 820 мг/кг. Водные растворы имеют нейтральную реакцию, не инактивируются при стерилизации. Предлагается в качестве фармакотерапевтического средства при анемии, лейкопении и иммунодепрессии. 1 пр.

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

Известны препараты лития (лития карбонат, хлорид), применяемые в клинике для лечения лейкопении (В.А. Алмазов и др. 1981), а также в эксперименте при лучевой болезни (Б.Б. Мороз и др. 1986, 1988).

Недостатками этих препаратов являются следующие: сравнительно высокая токсичность ЛД₅₀ лития карбоната около 200 мг/кг) и возможность иммунодепрессивного

влияния; неудобство их практического применения вследствие нерастворимости лития карбоната в воде и гигроскопичности, неустойчивости лития хлорида; отсутствие в их составе органического компонента, играющего роль носителя катиона лития и одновременно обладающего синергическими свойствами.

Задачей изобретения является усиление лейкопоэза и сокращение сроков восстановления числа лейкоцитов крови при лучевой болезни.

Поставленная задача решается применением лития сукцинат при депрессии лейкопоэза.

В литературе имеются ограниченные сведения о физикохимических свойствах лития сукцината, но совершенно отсутствуют данные о его биологической активности и так же отсутствует его промышленный выпуск.

В лабораторных условиях лития сукцинат получают следующим образом:

Пример: 45.0 г янтарной кислоты растворяют в 150 мл дистиллированной воды при подогревании в водяной бане (60-70). К теплomu раствору (pH=1-1.5) по частям добавляют точно рассчитанное количество карбоната лития, каждый раз добиваясь полного его растворения и прекращения выделений CO. Операцию повторяют до установления pH раствора в пределах 7.0-7.2 по индикаторной бумаге, на что расходуется 27- 27.5 г карбоната лития. Раствор фильтруют, охлаждают до 18-20°C и по частям добавляют 2.5-3 объема ацетона для концентрации и после тщательного перемешивания целевой продукт кристаллизуют в термостате при 53-55°C в течение 18-20 ч. Водноацетоновую фазу сливают, осадок 3 раза промывают ацетоном и досушивают в термостате при той же температуре. Выход 75-80 % от расчетного количества. Лития сукцинат получается в виде белого аморфного порошка, без запаха. Валовая формула $C_4H_4O_4Li_2$, молекулярная масса 130.

Данные анализа:

Найдено, масс. %: C=37.541, O=49.2, H=3.378, Li=9.88.

Вычислено, масс. %: C=37.0, O=49.2, H=3.0, Li=10.6.

Разлагается при нагревании. Начало разложения при 500°C.

В ИК-спектре соединения имеются полосы поглощения, относящиеся к валентным и деформационным колебаниям СН группы (2940, 2985 cm^{-1} , 1465 $^{-1}$) и ассиметричным и валентным колебаниям -COO и СН-COO (1560-1600 cm^{-1} , 1400-1445-1470 cm^{-1}). Соединение в твердом виде устойчиво при длительном хранении.

Лития сукцинат хорошо растворим в воде, 20-22 % при 15-20°C. Нерастворим в эфире, хлороформе, спирте. Водные растворы имеют нейтральную реакцию, устойчивы и сохраняют биологическую активность при термической стерилизации.

Исследование биологической активности лития сукцината.

1. В опытах на беспородных белых мышах определяют острую токсичность препарата путем однократного внутрибрюшинного введения нескольких возрастающих доз и по количеству зарегистрированных смертельных случаев рассчитывают (Беленький М.Л., 1963), ЛД₅₀. Для сукцината лития ЛД₅₀-820 мг/кг (713.0-943.0).

2. Изучение стимулирующего эффекта сукцината лития на миелопоэз проводят следующим образом:

Белых беспородных крыс-самок (N=90) весом от 115 до 150 г. подвергают общему рентгеновскому облучению на установке РУМ-17 в дозе 5.5 Гр (доза 116.70 р/мин, мощность 200 кв, сила тока 16 мА). Затем крыс делят на 3 группы по 30 в каждой.

Животным I серии (контроль облучения) спустя 16 ч после облучения вводят 0.9 % раствор хлорида натрия по 0.2 мл. в/бр. 1 раз в сутки в течение 7 дней.

Животным II серии в том же режиме вводят водный раствор сукцината лития из расчета 50 мг/кг (содержание лития 5.35 мг/кг).

Животным III серии вводят раствор хлорида лития^x так же из расчета 50 мг/кг (прототип - содержание лития 8.10 мг/кг). В качестве интактной группы используют здоровых крыс (n=7), содержащихся в одинаковых условиях (биологический контроль).

Спустя 7, 15 и 25 дней после рентгенооблучения из каждой первых трех серий забивают по 10 крыс путем быстрой деканитации. Подсчитывают количество эритроцитов, лейкоцитов в периферической крови и число ядродержащих клеток костного мозга бедренной кости общепринятыми методами.

Полученные результаты свидетельствуют:

Рентгенооблучение крыс в дозе 5.5 Гр приводит к развитию кроветворного синдрома средней тяжести, для которого характерно снижение количества эритроцитов, лейкоцитов крови и миелокариоцитов, что отмечается у всех животных контрольной серии в течение 15 дней, причем клеточность костного мозга остается сравнительно низкой и к 25 дню наблюдения;

введение лития сукцината (II серия) в первые 7 дней предупреждает уменьшение числа миелокариоцитов, но не предотвращает развитие лейкопении. Однако к 15 суткам у животных данной серии количество лейкоцитов и миелокариоцитов нарастает более интенсивно и достигает больших значений (121 и 116 % соответственно), чем в интактной и в группе животных I серии;

в случае введения хлорида лития в первые 7 дней отмечается лейкопения и снижение числа миелокариоцитов. К 15 суткам количество ядродержащих клеток костного мозга достигает уровня интактных животных, но заметно меньше, чем таковое во II серии. Явление лейкопении все еще сохраняется, что нивелируется только к 25 суткам.

Таким образом, можно отметить, что лития сукцинат сочетает в себе положительные эффекты обоих действующих начал (катиона лития, аниона янтарной кислоты) и, будучи введенным в организм, даже в меньших количествах (в расчете на литий на 34 %), чем хлорид лития, обеспечивает более быстрое восстановление костномозгового кроветворения и клеточного состава периферической крови при лучевой болезни животных.

Формула изобретения

Применение лития сукцината в качестве средства, стимулирующего лейкопоз.

Ответственный за выпуск

Ногай С.А.

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41, факс: (312) 68 17 03