



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 183 456** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **A 61 K 31/4453, 31/4535, A 61**
P 39/00, 39/02

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 99114853/14, 05.12.1997
(24) Дата начала действия патента: 05.12.1997
(30) Приоритет: 06.12.1996 FR 96/14996
13.06.1997 FR 97/07361
(46) Дата публикации: 20.06.2002
(56) Ссылки: EP 0317953 A1, 31.05.1989. WO
90/05524 A1, 31.05.1990. RU 2076863 C1,
10.04.1997.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 06.07.1999
(86) Заявка РСТ:
FR 97/02219 (05.12.1997)
(87) Публикация РСТ:
WO 98/24434 (11.06.1998)
(98) Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Н.Г.Лебедевой

(71) Заявитель:
СОСЬЕТЕ ДЕ КОНСЕЙ ДЕ РЕШЕРШ Э
Д'АППЛИКАСЬОН СЪЕНТИФИК (С.К.Р.А.С.)
(FR)
(72) Изобретатель: ЛАЛЛЕМЕН Ги (FR),
Д'АРБИНЬИ Пьер (FR), КАМЕНКА Жан-Марк
(FR)
(73) Патентообладатель:
СОСЬЕТЕ ДЕ КОНСЕЙ ДЕ РЕШЕРШ Э
Д'АППЛИКАСЬОН СЪЕНТИФИК (С.К.Р.А.С.)
(FR)
(74) Патентный поверенный:
Егорова Галина Борисовна

(54) **ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРОИЗВОДНОГО ТИЕНИЛЦИКЛОГЕКСИЛАМИНА**

(57)
Изобретение может быть использовано в
фармации и медицине для приготовления и
использования средства и продукта,
предназначенных ограничить или
ингибировать эффекты, вызванные
нейротоксическими веществами
(нейротоксинами). Заявлено применение
2-метил-1-(пиперидинил)-1-(2-тиенил)циклогек
сана в рацемической форме, в форме
практически чистых диастереоизомеров или
энантиомеров в качестве действующего
начала лекарств. Лекарства предназначены
для ограничения или ингибирования
эффектов, вызванных воздействием
экзогенных нейротоксических веществ или
нейротоксинов. Предложена композиция,

обладающая указанным действием, и
комбинированный продукт, содержащие
2-метил-1-(пиперидинил)-1-(2-тиенил)циклогек
сан. При этом композиция содержит, по
меньшей мере, еще одно вещество
фармацевтического действия, а продукт - по
меньшей мере, одно вещество, выбранное из
антихолинергических, противосудорожных
веществ и реактиваторов холинэстераз.
Введение компонентов комбинированного
продукта может быть одновременным,
раздельным или рассредоточенным во
времени. Использование изобретения
позволяет восстановить нормальное
состояние организма пациента в течение
нескольких часов после интоксикации. 3 с. и
17 з.п. ф-лы, 2 табл.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 183 456** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 31/4453, 31/4535, A 61**
P 39/00, 39/02

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 99114853/14, 05.12.1997
(24) Effective date for property rights: 05.12.1997
(30) Priority: 06.12.1996 FR 96/14996
13.06.1997 FR 97/07361
(46) Date of publication: 20.06.2002
(85) Commencement of national phase: 06.07.1999
(86) PCT application:
FR 97/02219 (05.12.1997)
(87) PCT publication:
WO 98/24434 (11.06.1998)
(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. N.G.Lebedevoj

(71) Applicant:
SOS'ETE DE KONSEJ DE RESHERSh Eh
D'APPLIKAS'ON S'ENTIFIK (S.K.R.A.S.) (FR)
(72) Inventor: LALLEMEN Gi (FR),
D'ARBIN'I P'er (FR), KAMENKA Zhan-Mark (FR)
(73) Proprietor:
SOS'ETE DE KONSEJ DE RESHERSh Eh
D'APPLIKAS'ON S'ENTIFIK (S.K.R.A.S.) (FR)
(74) Representative:
Egorova Galina Borisovna

(54) THERAPEUTIC APPLICATION OF DERIVED THIENYLCYCLOHEXYLAMINE

(57) Abstract:
FIELD: medicine, pharmaceutics.
SUBSTANCE: it is declared the application of
2-methyl-1-(piperidinyl)-1-(2-
thienyl)cyclohexane in a racemic form, as
practically pure diastereoisomers or
enantiomers as an active source of medicinal
preparations. The latters are designated
either to limit or inhibit effects caused by
the action of exogenous neurotoxic
substances or neurotoxins. The composition
of the mentioned action and, also, a

combined product are suggested containing
2-methyl-1-(piperidinyl)-1-(2-
thienyl)cyclohexane. Moreover, the
composition contains, at least, one more
substance chosen out of anticholinergic,
antispasmodic substances and reactivators of
cholinesterases. Components of combined
product could be introduced simultaneously,
separately or distributed in time. EFFECT:
higher efficiency to restore patient's
normal body state during several hours after
intoxication. 20 cl, 1 tbl, 3 ex

Изобретение касается применения тиенилциклогексиламина, одного или в сочетании с другими фармацевтически активными веществами для приготовления лекарственного средства, предназначенного ограничить или ингибировать эффекты, вызванные нейротоксическими веществами, т.е. нейротоксинами. Изобретение касается также продукта, содержащего тиенилциклогексилламин и по крайней мере одно антихолинергическое, антиконвульсивное вещество или реактиватор холинэстераз, а также фармацевтической композиции на его основе. Указанный продукт особенно интересен тем, что он ограничивает или ингибирует эффекты, вызываемые нейротоксическими веществами.

В семейство нейротоксических веществ, нейротоксинов, входят такие вещества, как фосфорорганические соединения, которые встречаются, например, в инсектицидах или пестицидах домашнего или промышленного применения, а также в боевых газах, таких как зоман, зарин, табун или VX. Среди существующих терапевтических полимедикаментозных методов, направленных на борьбу с интоксикацией названными веществами, не существует метода, который мог бы полностью предупредить появление нейропатологических осложнений.

Объектом изобретения является применение тиенилциклогексиламина, отвечающего формуле 2-метил-1-(1-пиперидинил)-1-(2-тиенил)циклогексан, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для ограничения или ингибирования эффектов, вызванных применением нейротоксических и нейротоксичных веществ у приматов и, особенно, у человека. Это соединение может быть использовано индивидуально или вместе с другими веществами, фармацевтическая активность которых состоит в ограничении или ингибировании эффектов, вызываемых нейротоксическими веществами.

Тиенилциклогексилламин, указанный выше, описан в патенте EP 396734. Благодаря наличию в тиенилциклогексиллаmine 2-х асимметричных атомов углерода, это соединение может находиться в рацемической форме, в форме практически чистых диастереоизомеров или энантиомеров.

Получение диастереоизомеров 1-тиенилциклогексиламина состоит во взаимодействии 2-бромтиенилмагния с 2-метилциклогексаном, полученный 2-метил-1-(2-тиенил)циклогексанол обрабатывают посредством NaN_3 , чтобы получить соответствующий азид, восстанавливают этот азид и, наконец, обрабатывают 1,5-галогенпентаном. Диастереоизомеры цис и транс разделяют препаративной хроматографией на силикагеле, с применением смеси гексан/простой эфир (95/5 по объему): первую фракцию, соответствующую форме, транс кристаллизуют при 40-41 °C; вторую фракцию, соответствующую форме цис, кристаллизуют при 80-81 °C. Энантиомеры могут быть получены применением оптически активных кислот, таких как ди-О, О'-4-толуилвинная кислота.

Более конкретно, объектом изобретения является применение тиенилциклогексиламина, определенного выше, вместе с по крайней мере одним веществом, выбранным из антихолинергических веществ, противосудорожных веществ и реактиваторов холинэстераз.

Более конкретно, объектом изобретения является применение тиенилциклогексаниламина, упомянутого выше, вместе с по крайней мере одним антихолинергическим веществом, по крайней мере с одним противосудорожным веществом и по крайней мере с одним реактиватором холинэстераз.

Фармакологические термины, используемые в тексте описания, имеют классическое значение, известное специалистам в данной области. Таким образом, в качестве антихолинергических веществ можно назвать следующие вещества: атропин, скополамин, N-оксид атропина, дигексиверин и метилсульфат тиемониума. В качестве противосудорожных веществ можно назвать, например, следующие вещества: фенобарбитал, примидон, карбамазепин, этосуксимид, фенитоин, вальпроат натрия, прогабид, габапентин, вигабатрин, лопразолам, бензодиазепины, такие как клоназепам, клобазам, диазепам и продиазепам. В качестве реактиваторов холинэстераз можно назвать пролидоксим, обидоксим, H16.

Объектом изобретения является также указанное выше применение тиенилциклогексиламина, отличающееся тем, что тиенилциклогексилламин используют вместе с реверсивным ингибитором холинэстеразы, предназначенным для приема до воздействия нейротоксических веществ или нейротоксинов. Среди реверсивных ингибиторов холинэстеразы можно назвать пиридостигмин, физостигмин.

Объектом изобретения является продукт, в качестве лекарственного средства, содержащий тиенилциклогексилламин, описанный выше, в сочетании с по меньшей мере одним фармацевтически активным веществом, которое способно ограничить или ингибировать эффекты, производимые нейротоксическими веществами или нейротоксинами, а также фармацевтическая композиция, содержащая этот продукт. В частности, изобретение относится к продукту, в качестве лекарственного средства, содержащему тиенилциклогексилламин, описанный выше, в рацемической форме или в форме практически чистых диастереоизомеров или энантиомеров в сочетании с по меньшей мере одним веществом, выбранным из антихолинергических, противосудорожных веществ и реактиваторов холинэстеразы. Предпочтительно, указанный продукт содержит тиенилциклогексилламин и по меньшей мере одно антихолинергическое вещество, одно противосудорожное вещество и один реактиватор холинэстераз.

Изобретение также касается продукта, содержащего тиенилциклогексилламин и по меньшей мере одно вещество, выбранное из антихолинергических, противосудорожных веществ и реагентов холинэстеразы в качестве комбинированного продукта для

одновременного, отдельного или рассредоточенного во времени использования и предназначенного для ограничения или ингибирования эффектов, вызываемых нейротоксическими веществами или нейротоксинами.

Изобретение касается также продукта, упомянутого выше, отличающегося тем, что он содержит дополнительно ингибитор холинэстеразы, предназначенный для приема перед воздействием нейротоксических веществ или нейротоксинов. Тиенилциклогексиламин, определенный выше, может быть введен в дозе, содержащей от 0,001 до 10 мг/кг, предпочтительно от 0,01 до 0,1 мг/кг. Вещества, с которыми его, при необходимости, соединяют, такие как антихолинэргические, противосудорожные вещества или реактиваторы холинэстеразы, известные в фармакологии, назначают в дозах, обычно рекомендуемых в соответствующих фармакологических областях.

Тиенилциклогексиламин согласно изобретению, а также вещества с фармацевтической активностью, с которыми его при необходимости используют, могут быть введены классическими путями: через рот, внутримышечно, внутрибрюшинно, подкожно или внутривенно. Их можно принимать одновременно или по отдельности, одинаковыми или разными путями. Предпочтительно, тиенилциклогексиламин вводят внутривенно, а вещества с фармацевтической активностью, с которыми его при необходимости используют, такие как антихолинэргические, противосудорожные вещества и реактиваторы холинэстеразы, вводят внутримышечно или внутривенно. В случае, когда тиенилциклогексиламин используют вместе с по крайней мере одним веществом фармацевтического действия, определенным выше, метод введения тиенилциклогексаламина может отличаться от методов введения этих других веществ.

Вводить тиенилциклогексиламин можно также с момента интоксикации до нескольких часов после нее. Предпочтительно его вводить в течение 2 ч после интоксикации, еще более предпочтительно, чтобы его вводили в период от 10 до 45 мин после интоксикации.

Результаты, приведенные ниже в экспериментальной части, показывают большую эффективность дополнительного приема цис-тиенилциклогексаламина в период от 10 до 45 мин после интоксикации.

Таким образом, изобретение касается применения, описанного выше, отличающегося тем, что 2-метил-1-(1-пиперидинил)-1-(2-тиенил)циклогексан, находящийся в рацемической форме или в форме практически чистых диастереоизомеров или энантиомеров, вводят в течение 2, предпочтительно 1 ч, после интоксикации нейротоксическими или нейротоксичными веществами.

Следующие примеры даны для иллюстрации вышесказанного и не должны ограничивать объем изобретения.

Экспериментальная часть
Фармакологическое исследование

1) Первая серия экспериментов:
Протокол исследования:

Девять обезьян вида *Cynomolgus* были обработаны за 1 ч до интоксикации пиридоستيгом (0,2 мг/кг; в.т. внутримышечно). Эта доза пиридоستيгина ингибирует 30% плазматических холинэстераз, что соответствует нормам защиты, которых придерживаются страны НАТО. Затем животным вводят в дозе 5DI₅₀ отравляющего вещества зомана, фосфорорганического соединения из расчета 30 мг/кг (в.м.), затем обрабатывают через 1 мин после интоксикации "терапевтическим коктейлем", содержащим: сульфат атропина (0,5 мг/кг; в.м.) + валиум (0,2 мг/кг; в.м.) + пралидоксим (30 мг/кг; в.м.). Эта смесь 3 лекарств соответствует неотложной терапии, выполняемой на уровне персонала автоприсыкающими шприцами.

Через 10 мин после интоксикации животные принимали цис-тиенилциклогексиламин, вводимый внутривенно (0,01; 0,03 и 0,1 мг/кг, 3 животных на дозу).

Животных (не фиксированных) затем обследуют, признаки острой токсичности и восстановления отмечают 17 раз в течение периодов наблюдения, начиная со 2-й мин после интоксикации до 3 недель. Через три недели после интоксикации животных умерщвляют, извлекают головной мозг, погружают его на 1 месяц в формалин, затем делают гистологические срезы (10 мкм), окрашенные красителем (Luxol Fast Blue HE) для возможного обнаружения нейрпатологических осложнений.

Были осуществлены аналогичные эксперименты с контрольными животными, не получившими цис-тиенилциклогексаламина. Таким образом, можно видеть влияние этого соединения на клинические признаки отравленных животных и на нейрпатологические осложнения.

Результаты:

Контрольные животные (n=4):

У этих животных отмечались значительные признаки интоксикации (мышечные фасикуляции, дрожание, вялое пожевывание), которые появились через 1-2 мин после введения зомана, затем у животных наблюдают тонусо-клонические судороги, ассоциированные с опистотонусом. Затем все животные быстро впадали в кому, приблизительно в течение 5 мин. Кома животных продолжалась от 20 до 40 мин. После этой фазы комы животные медленно восстанавливались в течение 6 ч, после интоксикаций, дрожание постепенно прекращалось. Через день после интоксикации все животные были способны ходить, хвататься и карабкаться, но их нормальная деятельность восстанавливалась только через 4 дня после интоксикации. Через три недели после интоксикации гистопатологическое исследование мозговых тканей показало сокращение количества нейронов, отмеченное во втором слое переднекорной части коры головного мозга у всех приматов.

Животные, обработанные тиенилциклогексаламином (n=3 на дозу):

Осуществляли внутривенное введение цис-тиенилциклогексаламина, как это указано в протоколе исследования, в течение фазы комы животных. Наблюдение клинического состояния кратко охарактеризовано в табл.1.

Через три недели после интоксикации гистологическое исследование мозговой ткани животных, обработанных тиенилциклогексиламином, показывает нормальную плотность нейронов в слое II лобно-теменной части коры головного мозга независимой дозы

цис-тиенилциклогексиламина. Подсчет, произведенный в этой области мозга, указывает на значительную разницу между плотностью нейронов, наблюдаемой у контрольных животных и у животных, обработанных тиенилциклогексиламином. Таким образом, существует эффект нейрозащиты, производимый тиенилциклогексиламином, который проявляется начиная с самой низкой дозы.

Заключение:

В условиях эксперимента неотложное лечение было назначено через 1 мин после интоксикации. В этих условиях болезненное состояние, вызванное зоманом, длилось только от 3 до 5 мин. Тем не менее, нейropатологические осложнения сохранялись 3 недели после интоксикации. Введение цис-тиенилциклогексиламина дополнительно к неотложному полимедикаментозному лечению позволяет при дозе 0,01 мг/кг внутривенно значительно улучшить восстановление интоксигированных животных через 48 ч после действия зомана и предупредить разрежение нейронов, наблюдаемое в лобно-теменной части коры головного мозга контрольных животных.

2) Вторая серия эксперимента

Серия экспериментирования, описанная ниже, более близка к реальной ситуации.

Протокол эксперимента следующий:

Животным, интоксигированным дозой 8DL₅₀, через 1 мин после интоксикации, делали одну инъекцию автовпрыскивающим шприцом, содержащим сульфат атропина валиум и пралидоксим. Цис-тиенилциклогексиламин вводили спустя 45 мин внутривенно, этот период в 45 мин соответствует времени, необходимому, чтобы подобрать раненого, затем доставить в пункт помощи, где специальной командой будет проведена дезактивация его одежды и введение внутривенно инъекции медицинским персоналом.

Протокол исследования:

За месяц до эксперимента 6 обезьян *Cynomolgus* оперируют, чтобы имплантировать кортикальные электроды для записи ЭЭГ согласно стандартизированному протоколу (Mestries et al., Sci. Tech. Anim. Lab., 1984, 9, 35-46). Обеспечивается соответствующий послеоперационный уход (антибиотерапия общего плана в течение 10 дней и местное нанесение антисептика в течение 5 дней).

Накануне эксперимента животных анестезировали (Ималгэн, 3 мг/кг, в.м.), затем помещали в положение, где им обеспечивается неподвижное состояние. Через 24 ч (время, необходимое для удаления Ималгена более чем на 99%) приматов подсоединяют к устройству, записывающему ЭЭГ (ALVAR 16 каналов). Значения ЭЭГ; животных записывают непрерывно в течение 6 ч и анализируют распределение энергии полосами частот после анализа FFT (полоса дельта 0,5-5 Гц, полоса тета 5-10 Гц, полоса альфа 10-16 Гц,

полоса бета 16-48 Гц), чтобы дать возможность вычислить индекс ЭЭГ (% дельта+%тета/% бета). Животных предварительно обрабатывали пиридостигмином (0,2 мг/кг, в.м.) за 1 ч до интоксикации зоманом. Эта доза пиридостигмина ингибирует 30% плазматических холинэстераз, что соответствует нормам защиты, которых придерживаются страны НАТО. Затем животных подвергают интоксикации дозой 8DL₅₀ зомана, фосфоорганическим соединением (30 мг/кг, в.м.), затем через 1 мин после интоксикации обрабатывают смесью: сульфат атропина (0,25 мг, в.м.)=валиум (0,1 мг/кг, в.м.)+пралидоксим (15 мг/кг, в.м.). Эти дозы для приматов эквивалентны дозе, вводимой человеку одним автовпрыскивающим шприцом. Затем животных наблюдают, и наличие или отсутствие у каждого животного 5 признаков острой токсичности (дрожание, клонические судороги) или тонико-клонический криз, кома, дыхательные расстройства, гиперактивность при громких или осязаемых возбудителях, а также 4 признака восстановления (зрачковый рефлекс, кусательный рефлекс, хватание, визуальное слежение) отмечают через 2, 5, 10, 15, 30, 45 мин после интоксикации.

Через 45 мин 3 животных обрабатывают цис-тиенилциклогексиламином, вводимым внутривенно в дозе 0,1 мг/кг. Другие 3 животных не принимали это соединение. Признаки токсичности и восстановления, упомянутые выше, затем записываются для каждого животного через 1 ч, 1 ч 15 мин, 1 ч 30 мин, 1 ч 45 мин, 2 ч, 2 ч 30 мин, 3 ч, 3 ч 30 мин, 4 ч, 4 ч 30 мин, 5 ч после интоксикации. Через 5 ч после интоксикации (т.е. 6 ч с начала эксперимента с учетом времени предварительной обработки пиридостигмином), запись значений ЭЭГ у животных останавливают, приматов вынимают из камеры, где они неподвижно закреплены, затем перемещают (без анестезии) в клетку большого размера. Клиническое состояние животных затем оценивается через 5ч, 5ч30, 6ч, затем 24ч, 48ч, 3 дня, 4 дня, 1 неделю, 2 недели, 3 недели после интоксикации, начиная с тех же признаков острой токсичности и восстановления, что и до этого упомянутых, к которым добавляется наличие или отсутствие прострации (признак токсичности), так же как и их способность садиться, ходить и карабкаться и прокармливать себя. (Признак восстановления).

Через три недели после интоксикации животных умерщвляют внутривенной инъекцией пентобарбитала, быстро извлекают мозг и помещают в 10%-ный раствор формалина на 1 месяц (смена раствора каждую неделю). В конце осуществляется гистологический анализ мозговых тканей после подкрашивания гемалунэозином/люксолем Fast-Blue.

Результаты:

Первые 45 мин после интоксикации: (перед введением

цис-тиенилциклогексиламина, Период P1)

Клинические признаки:

У всех животных отмечены серьезные признаки интоксикации (мышечные фасикуляции, дрожание, вялое пожевывание), которые появляются через 2-3 мин после

введения зомана. Затем у всех животных появляются тонусо-клонические судороги, наряду с опистотонусом. Скрытый период судорог приблизительно 3-4 мин. В течение этой острой фазы животные синюшны. Далее пять из 6 животных впадают в кому приблизительно через 5-8 мин. Эта фаза комы длится приблизительно 30 мин. Беспорядочные дыхательные движения (одышку) наблюдают у 6 животных и отмечают сильные выделения. Через 45 мин после интоксикации 1 животное еще в коме и у одного из 6 восстановлен нормальный палпебральный рефлекс и способность к визуальному слежению. В то же время у всех животных имеется постоянное дрожание, сочетающееся с сильным расстройством дыхательного ритма.

Активность ЭЭГ:

Появление тонико-клонических кризов, отмеченных выше, сопровождается болезненным состоянием (эпилептическое состояние), характерным для отравления фосфорорганическим веществом. Это болезненное состояние длится приблизительно 5 мин, затем стихает в течение всей фазы комы и опять появляется (то есть через 30 мин после интоксикации). Анализ полос частот показывает увеличение распределения энергии ЭЭГ в полосе бета с одновременным падением относительной энергии в полосе дельта, не только на височных ответвлениях, но и на теменных. Это увеличение относительной энергии на высоких частотах является характерным для инъекции диазепама животным (Lipp, Arch. Int. Pharmacodyn., 1973, 202, 244-251). Расчет индекса ЭЭГ (дельта+тета/бета) в течение первых 45 мин после интоксикации показывает очень сильное ее снижение относительно периода, предшествующего инъекции зомана. Это означает, согласно данным литературы, повышенное возбуждение на уровне мозга (Nagyrajtenyi et al., Neurotox. Teratology, 1988, 10, 429-434).

От 45 мин после интоксикации до конца записи ЭЭГ:

(5 ч после интоксикации, Период P₂)

Клинические признаки:

3 животных, не получавшие тиенилциклогексиламина, показывают постоянное дрожание, сочетающееся с клоническими судорогами в течение нескольких часов, а также расстройство дыхательного ритма в сочетании с беспорядочными брюшными движениями. Их восстановление очень медленно, так как только одно животное из 3 имеет кусательный и хватательный рефлексы, а также способность к визуальному слежению через 6 ч после интоксикации. Дыхательные расстройства в сочетании с гиперсекрецией отмечаются в течение всего периода P₂. Одно из животных умирает от расстройства дыхания через 4 ч после интоксикации.

У животных, получавших цис-тиенилциклогексиламин, отмечают через 5-10 мин после внутривенного введения продукта, прекращение клонических судорог или тонико-клонических кризов, а также полное исчезновение дыхательных расстройств. У животных равномерное дыхание. После начальной стадии комы, 3 животных, обработанных цис-тиенилциклогексиламином,

восстанавливают способность кусать, хватать и следить взглядом, в течение от 2 ч до 2 ч 30 мин после интоксикации. Ни одно из 3 животных, обработанных цис-тиенилциклогексиламином, не умирает в течение 5 ч после инъекции зомана.

Активность ЭЭГ:

У животных, не получавших цис-тиенилциклогексиламин, отмечают сохранение эпилептического состояния в течение периода от 2 ч 30 мин до 3 ч после интоксикации. Активность ЭЭГ затем постепенно спадает с а) преобладанием относительной энергии на низких частотах (полоса дельта) в сочетании с б) с понижением относительной энергии на высоких частотах (полоса бета). Расчет индекса ЭЭГ в течение периода P₂ показывает, относительно периода, предшествующего инъекции зомана, большой рост последнего и на височных ответвлениях, и на теменных. Это увеличение индекса, связанное с нарастанием относительной части в полосе дельта и ее падением в полосе бета, предсказывает нейрпатологические осложнения (Philipen et al., Pharmacol. Biochem. Behav., 1992 42, 711-719).

У животных, получавших цис-тиенилциклогексиламин, отмечают прекращение эпилептического состояния в течение периода от 8 до 10 мин после внутривенной инъекции этого продукта. Картина высокочастотной (высокоэнергетической) ЭЭГ уступает место низкочастотной (2-4 Гц), характерной для цис-тиенилциклогексиламина, приблизительно в течение 1 ч. Затем ЭЭГ возвращается постепенно к нормальной, не вызывая пароксизмической активности. Анализ с помощью полосы частот в периоде P₂ показывает распределение энергии ЭЭГ, эквивалентной записанной в течение периода, предшествующего интоксикации. Вычисленный в течение этого периода индекс ЭЭГ идентичен индексу периода до интоксикации.

От 5 ч после интоксикации до умерщвления животных:

(3 недели после эксперимента)

Два контрольных выживших животных восстанавливаются очень медленно после возвращения в клетку. Одно из 2 животных умирает через 48 ч после экспериментирования в состоянии крайнего истощения (животное неспособно двигаться и самостоятельно кормиться). Единственное животное, выжившее из контрольной серии, восстановилось вполне удовлетворительно начиная с 5-го ч после интоксикации, в сочетании со зрачковым рефлексом, хватательным, кусательным движением, хождением, карабканием и питанием.

У 3 животных, обработанных цис-тиенилциклогексиламином, отмечают полное клиническое восстановление через 5 ч после интоксикации, за исключением способности к хождению и карабканию, которые возвращаются к норме у этих животных только на следующий день после эксперимента. Ни одно из 3 животных, обработанных цис-тиенилциклогексиламином, не умирает в течение 3 недель наблюдений и их клиническое восстановление вполне удовлетворительное.

Гистопатологическое исследование мозга выживших животных:

Гистопатологическое исследование мозга единственного выжившего животного контрольной группы, не обработанного цис-тиенилциклогексиламином, показывает нейropатологические осложнения в гипокампе и переднетеменной части головного мозга. В гипокампе отмечают очаги сокращения нейронов в пирамидальном слое сектора, CA₁, а также сильное поражение гранулированного слоя зубчатого гируса. В переднетеменной части головного мозга отмечают нейронное разрежение слоя II-III.

У животных, обработанных цис-тиенилциклогексиламином, не находят никакого патологического повреждения.

Выводы изложены в табл.2.

Заключение: Во второй серии эксперимента, осуществленной в условиях, близких к реальной ситуации, удалось показать, что введение цис-тиенилциклогексиламина, добавляемого к автоприсыкающему шприцу:

а) очень определенно улучшает выживаемость интоксцированных животных;
б) благоприятствует их клиническому восстановлению;

в) быстро нормализует их ЭЭГ активность;
г) полностью предупреждает появление нейropатологических осложнений.

Полученные результаты четко показывают терапевтическое преимущество, связанное с введением цис-тиенилциклогексиламина сильно интоксцированному пациенту, который мог бы себе ввести только один шприц с тремя компонентами, даже при введении цис-тиенилциклогексиламина спустя 45 мин после оказания неотложной помощи.

Пример

Препарат для инъектируемого раствора цис-тиенилциклогексиламина

Лиофилизат цис-тиенилциклогексиламина - 0,5 мг

Манитол - 25 мг

Хлористый натрий - 85,5 мг

Вода для приготовления инъекций: - До 10,0 мл

Вещества, которые могут при необходимости использоваться вместе с тиенилциклогексиламином, находятся в их обычной форме, используемой в соответствующей фармакологической области.

Формула изобретения:

1. Применение

2-метил-1-(1-пиперидинил)-1-(2-тиенил)циклогексана в рацемической форме, в форме практически чистых диастереоизомеров или энантиомеров в качестве действующего начала лекарств, предназначенных для ограничения или ингибирования эффектов, вызванных воздействием экзогенных нейротоксических веществ или нейротоксинов.

2. Применение по п. 1, при котором лекарства дополнительно содержат одно или несколько других фармацевтических веществ, способных ограничить или ингибировать эффекты, вызванные нейротоксическими или нейротоксинными веществами.

3. Применение по п. 2, при котором лекарства дополнительно содержат, по меньшей мере, одно вещество, выбранное среди антихолинергических,

противосудорожных веществ или реактиваторов холинэстеразы.

4. Применение по одному из п. 2 или 3, при котором лекарства дополнительно содержат, по меньшей мере, одно антихолинергическое вещество, по меньшей мере, одно противосудорожное вещество или, по меньшей мере, один реактиватор холинэстеразы.

5. Применение по одному из п. 3 или 4, при котором антихолинергическое вещество выбрано из атропина, скополамина, N-оксида атропина, дигексиверина и метилсульфата тиемониума.

6. Применение по одному из п. 3 или 4, при котором противосудорожное вещество выбрано из группы, содержащей фенобарбитал, примидон, бензодиазепины, карбамазепин, этосуксимид, фенитоин, вальпроат натрия, прогабид, габапентин, вигабатрин и лопразолам.

7. Применение по п. 6, при котором противосудорожное вещество является бензодиазепином, выбранным из клоназепама, клобазама, диазепама и продиазепама.

8. Применение по одному из п. 3 или 4, при котором реактиватор холинэстеразы выбран из прапидоксима, обидоксима или NIB.

9. Применение по одному из пп. 1-8, при котором лекарства дополнительно содержат реверсивный ингибитор холинэстеразы, предназначенный для приема до воздействия нейротоксических веществ или нейротоксинов.

10. Применение по одному из пп. 1-9, при котором реверсивный ингибитор холинэстеразы выбран среди пиридостигмина, физостигмина.

11. Применение по одному из пп. 1-10, при котором

2-метил-1-(1-пиперидинил)-1-(2-тиенил)циклогексан находится в лекарствах в рацемической форме, в форме практически чистых диастереоизомеров или энантиомеров, и лекарства предназначены для введения через два часа и предпочтительно через час после интоксикации нейротоксическими веществами или нейротоксинами.

12. Композиция, способная ограничить или ингибировать эффекты, вызванные нейротоксическими или нейротоксинными веществами, содержащая в качестве действующего начала

2-метил-1-(1-пиперидинил)-1-(2-тиенил)циклогексан в рацемической форме, в форме практически чистых диастереоизомеров или энантиомеров в сочетании, по меньшей мере, с одним веществом фармацевтического действия, способным ограничить или ингибировать эффекты, вызванные нейротоксическими или нейротоксинными веществами.

13. Композиция по п. 12, содержащая 2-метил-1-(1-пиперидинил)-1-(2-тиенил)циклогексан в сочетании, по крайней мере, с одним веществом, выбранным из антихолинергических, противосудорожных веществ и реактиваторов холинэстераз.

14. Композиция по одному из пп. 12 и 13, содержащая 2-метил-1-(1-пиперидинил)-1-(2-тиенил)-циклогексан в сочетании, по крайней мере, с одним антихолинергическим веществом, по крайней мере, с одним противосудорожным или, по

крайней мере, с одним реактиватором холинэстераз.

15. Композиция по одному из пп. 13 и 14, в которой антихолинэргическое вещество выбрано из атропина, скополамина, N-оксида атропина, дигексиверина и метилсульфата тиомония.

16. Композиция по одному из пп. 13 и 14, в котором противосудорожное вещество выбрано из группы, содержащей фенобарбитал, примидон, карбамазепин, этосуксимид, фенитоин, вальпроат натрия, прогабид, габапентин, вигабатрин, лопразолам и бензодиазепины, такие как клонозепам, клобазам, диазепам и продиазепам.

17. Композиция по одному из пп. 13 и 14, в котором реактиватор холинэстераз выбран из пралидоксима, обидоксима, N16.

18. Комбинированный продукт для ограничения или ингибирования эффектов,

вызванных нейротоксическими веществами или нейротоксинами, содержащий 2-метил-1-(1-пиперидинил)-1-(2-тиенил)-циклогексан и, по меньшей мере, одно вещество, выбранное из антихолинэргических, противосудорожных веществ и реактиваторов холинэстераз, для их одновременного, отдельного или рассредоточенного во времени использования.

19. Комбинированный продукт по п. 18, содержащий дополнительно ингибитор холинэстеразы для введения до воздействия нейротоксического вещества или нейротоксина.

20. Комбинированный продукт по п. 19, в котором реверсивный ингибитор холинэстеразы выбран из пиридостигмина и физостигмина.

Приоритет по пунктам:

06.12.1996 по пп. 1-10, 12-20;

13.06.1997 по п. 11.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Таблица 1

Доза цистие- нилцик- логек- силами- на (мг/кг)	Признаки острой токсич- ности, идентич- ные конт- ролю	Профи- лактика расст- ройства дыхания	Быстрая останов- ка дро- жания	Атаксия	Период восста- новления (конт- роль: 4 дня)
0,1	X	X	X	X	4 дня
0,03	X	X	X		4 дня
0,01	X				24 часа никаких ухудше- ний в течение 48 часов

Таблица 2

	Тонико-клонические кризисы	ЭЭГ	Нарушение дыхания	Кома	Клиническое восстановление	Выживаемость в течение 48 час.	Гистология в течение 3 недель
Период Р ₁ Первые 45 минут после интоксикации и инъекции смеси атропина, пралидоксима и диазепама.	Острые 3-4 мин. после интоксикации.	Болезненное состояние 3-4 мин. спустя после интоксикации ↓ полоса дельта ↑ полоса бета индекс ЭЭГ ↓	Сильная одышка в сочетании с гиперсекрецией	Спустя 5-8 мин. после интоксикации у 5 животных	Почти отсутствует		
Период Р ₂ Более 45 мин после интоксикации	Постоянные в течение нескольких часов	Возвращение к болезненному состоянию спустя 3-4 мин. после выхода из Комы в течение около 3 часов, затем искаженная картина ЭЭГ ↑ полоса дельта ↓ полоса бета индекс ЭЭГ ↑	Постоянное в течение нескольких часов	До 30 мин. после интоксикации	Очень медленное восстановление рефлексов и визуального слежения более 6 часов	1/3	Повреждения в гипокампе и в передней теменной части головного мозга
Живот-	Прекращение	Прекращение	Прекращение	До 30 мин.	Восстановление	3/3	Отсутствие

ные, обрабо- таные цис-тие- нилцик- логек- силами – ном	спустя 5-10 минут после инъекции цис- тиенилцикло- гексиламина.	болезненного состояния в течение 10 мин. Низкочастот- ная ЭЭГ, затем нормальная Индекс ЭЭГ нормальный	спустя 5-10 мин. после инъекции цис-тиенил- циклогексил- амина	после инток- сикации	ние рефлексов и визуального наблюдения в течение 2-2,5 часов после интоксикации	повреждений
--	---	---	---	-------------------------	--	-------------