

Abstrakt

Podání oximových reaktivátorů acetylcholinesterázy tvoří spolu s atropinem a diazepamem základní strategii farmakologické terapie otrav organofosfáty (OP). Snahou je vyvinout takové oximy, které by byly účinné proti široké škále OP a zároveň které by dobře prostupovaly do centrálního nervového systému.

Bispyridiniové oximy patří mezi nejúčinnější reaktivátory acetylcholinesterázy. Jsou to ale nabitě molekuly, které velmi málo prostupují hematoencefalickou bariéru. Snahou vědců je modifikovat tyto molekuly tak, aby byly více lipofilní a došlo tím k zesílení jejich centrálního účinku. Jednou z možností, jak toho dosáhnout, je substituce základní struktury reaktivátoru vhodnými funkčními skupinami. Látka K869 je asymetrický bispyridiniový oxim, jehož pyridiniové jádro je substituováno dvěma atomy chloru.

Pro stanovení oximu K869 z plazmy a ledvin byla vyvinuta a optimalizována HPLC-UV metoda. Protože je oxim K869 permanentně nabitá molekula, byla použita iontově-párová chromatografie, kdy se molekula s přídavkem iontově-párového činidla (1 mM oktansulfonová kyselina) do vodné složky mobilní fáze (citrát-fosfátový pufr) stává nenabitou. Poté byla separována v reverzním chromatografickém módu v režimu isokratické eluce, kde organickou složku tvořil acetonitril (14 %). Pro úpravu vzorku byla vyvinuta SPE metoda za použití Weak-Cation Exchange kolonek. Jako eluční činidlo byli použita směs acetonitrilu, kyseliny mravenčí a vody v poměru 9:0,5:0,5 (v/v/v). Koncentrace v plazmě dosahovala maximálních hodnot ~ 40 µg/ml mezi 15 a 20 minutami po intramuskulárním podání oximu. Nejvyšší koncentrace v ledvinách ~ 20 µg/g byla naměřena ve vzorcích odebíraných 30 minut a 60 minut po podání oximu.