

Arh. hig. rada, 12 (1961) 219

PRIMENA JEDNOG NOVOG SREDSTVA,
TMB-4 Cl₂, U ZAŠTITI MIŠEVA OTROVANIH
ARMINOM

Z. BINENFELD i V. VOJVODIĆ

Institut za toksikologiju VMA, Beograd

(Primljeno 27. XII 1961)

Ispitan je TMB-4 Cl₂ [1,3-trimetilenbis(4-formil piridinium hlorid) dioksim] kao zaštitno sredstvo kod miševa otrovanih arminom.

TMB-4 Cl₂, t. t. 235° C (nekor.), dobiven je iz TMB-4 [1,3-trimetilenbis(4-formilpiridinium bromid)dioksim] i AgCl. Molekularni ekstinkcioni koeficijent na 280 m μ je 32380, pK = 8,28; rastvorljivost u vodi 2 : 3. LD₅₀ za bele miševe mužjake i ženke iznosi 88 (73-105) mg/kg.

Zaštitna moć kod miševa otrovanih arminom i reaktivatorsko dejstvo na ChE celokupne krvi i mozga otrovanih miševa in vivo i na inhibiranu ChE plazme i eritrocita zeca in vitro isti su kao i rezultati koje su autori ranije objavili istražujući zaštitno dejstvo TMB-4.

O'Leary i saradnici (1) prvi su upotrebili TMB-4 Cl₂ [1,3-trimetilenbis(4-formilpiridinium hlorid) dioksim] kao zaštitno sredstvo u trovanju nekim organofosfornim jedinjenjima.

Podaci u tom članku, u pogledu dobijanja i fizičko-hemijskih osobina TMB-4 Cl₂, bili su veoma oskudni, a istaknuto je da je po svojoj zaštitnoj moći TMB-4 Cl₂ ekvivalentan TMB-4 [1,3-trimetilenbis(4-formilpiridinium bromid) dioksim]. Stoga smo rešili da ispitamo zaštitnu moć TMB-4 Cl₂ u trovanju arminom gde se TMB-4 pokazao kao odlično zaštitno sredstvo (2).

MATERIJAL I METODE

TMB-4 Cl₂ pripremljen je desetčasovnim zagrevanjem na 100° uz mešanje 10% vodenog rastvora TMB-4 i sveže pripremljenog AgCl u 20%-nom suvišku. Posle odvajanja taloga i otparivanja preostale

tečnosti ostaje supstancija iz koje se prekrizacijom iz kipućeg metanola uz aktivni ugalj dobija TMB-4 Cl₂ tt. 235° C u 70% -nom iskorisćenju. Supstancija je sadržavala 19,55% hlora (teor. 19,88%). Molekularni ekstinkcioni koeficijent na 280 milimikrona iznosio je 32 280, pK = 8,28, a neutralizacioni ekvivalent 167,5 (teor. 182,5). Rastvorljivost u vodi 2 : 3. Reakcija na bromide negativna.

Ostale metode rada opisane su u prethodnom radu (2).

REZULTATI

Srednja smrtna doza (LD₅₀) za bele miševе oba pola iznosila je 88 (73-105 mg/kg).

Pri ispitivanju zaštitne moći TMB-4 Cl₂ u miševa otrovanih arminom, nađeno je da se optimalna zaštita postiže kada se TMB-4 Cl₂ daje u dozi od 15 mg/kg zajedno sa atropinom (25 mg/kg), neovisno da li se radi o preventivnoj ili kurativnoj aplikaciji antidota.

Kada se TMB-4 Cl₂ aplicira zajedno sa atropinom 15 min. pre davanja armina, postiže se apsolutna (100%) zaštita miševa otrovanih sa 50 LD₅₀ armina. Kada se zajedno sa atropinom aplicira 30 sek. posle davanja armina, TMB-4 Cl₂ štiti 100%-no od 20 LD₅₀ armina. Najbolji zaštitni efekat se postiže sa TMB-4 Cl₂ kad se ovaj aplicira 7,5 do 15 min. pre davanja armina.

TMB-4 Cl₂ u koncentraciji od 1.10⁻³M prouzrokuje in vitro 30%-nu inhibiciju holinesteraze eritrocita i plazme zeca. U 1.10⁻⁴M koncentraciji u toku 1 č. dovodi do 80%-ne reaktivacije holinesteraze plazme i 90%-ne reaktivacije ChE eritrocita zeca koji su prethodno bili inhibirani sa 4.10⁻⁸M odnosno 8.10⁻⁹M armina.

U dozama od 100 i 120 mg/kg TMB-4 Cl₂ prouzrokuje u miševa 10% inhibiciju ChE celokupne krvi a 15% inhibiciju ChE u mozgu. U eksperimentima gde je ispitivana zaštitna moć TMB-4 Cl₂ u miševa otrovanih visokim dozama armina, nađeno je da je bez obzira na vreme primene antidota, aktivnost ChE u celokupnoj krvi 30 min. posle trovanja smanjena na prosečno 10%, a u mozgu na 25% normalne aktivnosti. Posle 24 č. aktivnost ChE iznosila je u celokupnoj krvi prosečno 25%, a u mozgu 50%.

Rezultati dobijeni sa TMB-4 Cl₂ u pogledu zaštite životinja otrovanih arminom, kao i u pogledu delovanja TMB-4 Cl₂ na ChE in vitro i in vivo, u potpunosti se slažu sa onima koje smo konstatovali u pokusima sa TMB-4 (2, 3). Imajući u vidu i 2,5 puta veću rastvorljivost TMB-4 Cl₂ u vodi od TMB-4, treba očekivati njegovu dalju primenu u terapiji trovanja organofosfornim jedinjenjima.

Rad je izvršen uz suradnju sanitetskih tehničara: san. kap. I kl. Zorice Burić, voj. sl. IX kl. Mirka Sredojevića, Mile Jovičević, Vere Kavaje i Luke Kikanovića. Sve fizičko-hemijske konstante izradila je mr Vera Božić, na čemu joj i ovom prilikom najljepše zahvaljujemo.

Literatura

1. O'Leary F. J., Kunkel M., Jones A. M., J. Pharmacol. Exp. Therap. 132, (1961), 50.
2. Vojvodić V., Binenfeld Z., Božić V., Vojno sanit. pregled, u štampi.
3. Binenfeld Z., Neobjavljeni podaci.

Summary

THE USE OF A NEW COMPOUND - TMB-4 Cl₂ - IN THE PROTECTION OF ARMIN POISONED MICE

The protective effect of TMB-4 Cl₂ [1,3-trimethylene bis (4-formyl pyridine chloride) dioxime] in mice poisoned by armin [4-formyl (ethyl-p-nitrophenyl ethylphosphonate)] was studied.

TMB-4 Cl₂, m. p. 235° C (uncor.) was obtained from TMB-4 [1,3-trimethylene bis (4-formyl pyridine bromide) dioxime] and AgCl. The molecular extinction per 280 m μ was 32380, pK = 8.28; solubility in water 2:3, LD₅₀ in male and female albino mice was 88 (73-105) mg/kg.

The protective effect of TMB-4 Cl₂ on armin poisoned mice and its reactivation effect on ChE of the whole blood and the brain of the poisoned mice *in vivo*, as well as on the inhibited ChE of the plasma and erythrocytes of the rabbits *in vitro* have proved the same as the effects obtained by the authors in the earlier experiments with TMB-4.

Institute of Toxicology of the Military Medicine
Academy, Belgrade

Received for publication
December 27, 1961