

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Kandidát: Daniela Hnídková

Školitel: PharmDr. Marie Vopršalová, CSc.

Název diplomové práce: Sledování distribuce reaktivátorů acetylcholinesterasy
po intramuskulárním podání

Nervově paralytické látky (NPL) patří mezi organofosfátové inhibitory (OFI), které se ireverzibilně váží na acetylcholinesterasu (AChE). Neurotransmitter acetylcholin (ACh) není tedy rozkládán a jeho zvýšená koncentrace poté způsobuje nadměrné dráždění cholinergních receptorů, tzv. akutní cholinergní krizi (Patočka et al., 2004). Reaktivátory AChE, též nazývané oximy, jsou kauzálními antidoty při terapii intoxikací OFI a tedy i nervově paralytickými látkami. Jejich úkolem je vyvázat inhibitor z aktivního místa enzymu AChE a zabránit tak vzniku kovalentní vazby (Šepsová, 2010).

V této studii byla sledována farmakokinetika pěti vybraných reaktivátorů AChE (oxim HI-6, obidoxim, trimedoxim, oxim K203 a oxim K027), konkrétně jejich distribuce v organismu. K této studii byl použit jako modelový organismus potkan (samec, kmen Wistar).

Jako nejvhodnější separační metodika ke sledování jejich farmakokinetiky byla zvolena vysokoúčinná kapalinová chromatografie (High Performance Liquid Chromatography; HPLC). V rámci studie bylo nezbytné správně stanovit mobilní fázi (složení, pH) – jako neoptimálnější se jevila mobilní fáze skládající se z 24% acetonitrilu a 76% destilované a deionizované vody obsahující 5 mM sodnou sůl oktansulfonové kyseliny a 5 mM tetramethylamonium chloridu. Přídavkem kyseliny fosforečné bylo upraveno pH na hodnotu 2,3. Nutné také bylo zvolit vhodné precipitační činidlo k odstranění proteinů ze vzorků, které by bylo kompatibilní s mobilní fází, tím byl acetonitril.

Distribuce jednotlivých reaktivátorů AChE byla stanovena u skupin ($n = 7$) vybraných zvířat. Výsledné hodnoty pro jednotlivá stanovení koncentrace v odpovídajícím časovém intervalu byly průměrnou hodnotou ze 3 měření. Vzhledem k rychlosti inhibice AChE při intoxikaci NPL je žádoucí, aby distribuce léčiv probíhala co nejrychleji. Nejlepší výsledky tak vykazoval obidoxim (maximální koncentrace $23,60 \pm 1,35 \mu\text{g/ml}$ dosahoval již v 10. minutě), za ním následovali

trimedoxim (maximální koncentrace $16,60 \pm 2,68$ $\mu\text{g/ml}$ ve 20. minutě), oxim HI-6 (maximální koncentrace $15,30 \pm 0,65$ $\mu\text{g/ml}$ ve 40. minutě), oxim K027 (maximální koncentrace $17,60 \pm 0,62$ $\mu\text{g/ml}$ ve 40. minutě) a oxim K203 (maximální koncentrace $16,60 \pm 2,00$ $\mu\text{g/ml}$ v 60. minutě). Nalezené rozdíly v distribuci pak byly hodnoceny a byly využity k pochopení vztahu struktura léčiva – její farmakokinetický profil.