

TABUN - NÁVRAT PO PADESÁTI LETECH

JIŘÍ CABAL a JIŘÍ BAJGAR

Katedra toxikologie, Vojenská lékařská akademie, 500 01
Hradec Králové, e-mail: Cabal@pmfhk.cz, Bajgar@pmfhk.cz

Došlo dne 23.II.1998

Úvod

Historie této otravné látky z řady bojových organofosfátů se začala psát v době těsně před 2. světovou válkou v Německu, v závodech koncernu IG Farben. V laboratořích této firmy pracovala skupina vedená G. Schraderem. Jejím prvotním cílem bylo nalezení účinných insekticidů mezi estery kyselin fosforu¹. Po úspěšné syntéze řady vysoce toxických látek, nejen pro hmyz, projevíli o tento výzkum zájem vojenští odborníci, kteří později změnil cíleně jeho orientaci. Mezníky v produkci Schraderova týmu se pak staly takové látky jako tabun (I), sarin (II) a soman¹⁻⁴ (III). Tabun, který byl v této řadě látek dnes nazývaných látky serie G nejstarší, se dočkal během války výroby v provozním měřítku a také plnění do vojenské munice^{2,4,6}, nikoliv však použití. Po skončení války byly její zásoby spojenci částečně zničeny, částečně převedeny do vlastních arzenálů.

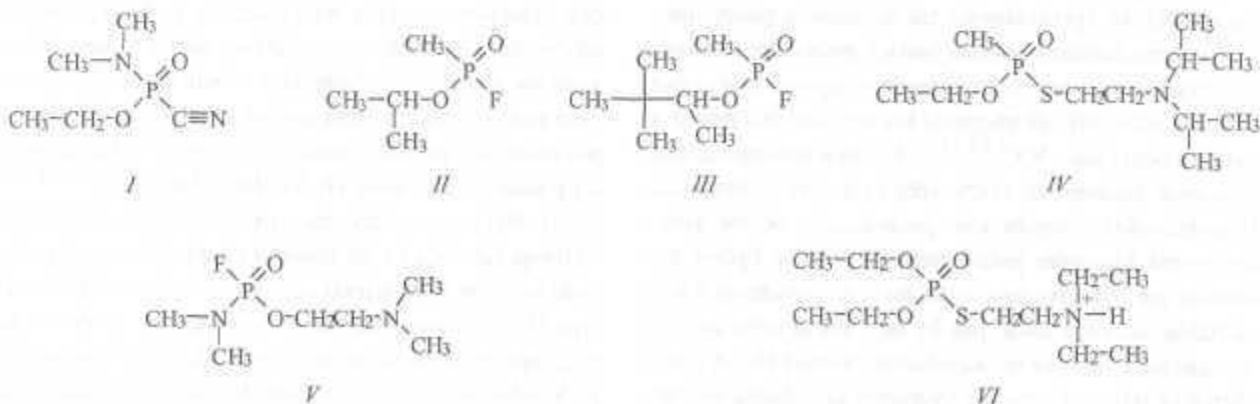
Vojensko-politický vývoj v poválečné Evropě rozdělil do bloků přál dalšímu výzkumu na poli nových otravných látek a tak k látkám objeveným Schraderovým týmem

přibývaly další. Byla to například řada tzv. Tammelinových esterů^{7,8}, jejichž vývoj završily USA zavedením látky VX (IV) do výzbroje^{2,9} a ještě později zavedením látky IVA (intermediate volatility agent - látka se střední těkavostí) s dosud neznámou strukturou^{2,4}. Možným kandidátem by mohla být látka (V), jejíž toxicita je srovnatelná s látkou VX, a to i při perkutánním podání²². Komerčně se krátkou dobu uplatnil organofosforový insekticid amiton, strukturně podobný látce VX (IV), dostupný na trhu jako oxalátová sůl pod firemním názvem Tetram⁵ (VI). Pro vysokou toxicitu však byl brzy z trhu stažen.

Vojenský význam tabunu

Zejména snahy po unifikaci vedly v obou blocích po čase k určitému ustálení sortimentu otravných látek se smrtícím účinkem zavedených do výzbroje, představovaných látkami sarin, soman, VX a z nefosforových yperit^{9,10}. Jak je patrné tabun se z tohoto výčtu vytratil. Důvody proč tato látka pozbyla v uplynulých letech na svém významu, lze do jisté míry vystopovat v tehdy formulovaných takticko-technických požadavcích na bojové otravné látky, které by se používaly na středoevropském válčišti, které bylo považováno za střežení.

Porovnáme-li fyzikální, chemické a toxicitní parametry tabunu s parametry bojových organofosfátů zavedených ve výzbroji armád (viz tabulka I) dojdeme k následujícím závěrům:



Tabulka I

Některé charakteristiky vybraných nervověparalytických otravných látek

Parametr	Jednotka	Tabun	Sarin	Soman	Látka VX	Cit.
Bod varu	°C	246	147	167	300	12
Výparnost	mg.m ⁻³	610	21862	3921	10	12
Tlak nasyc. par	Pa	9,3	316	41	0	12
Poločas hydrolyzy při pH 7 a 25 °C	h.	4	50	30	170	6
Toxicita ^a	g.70 kg ⁻¹	1	1,7	1	0,02	5
Inhibiční účinnost ^b		7,6	8,1	8,3	7,8	13

^aToxicita je hodnocena jako dosis letalis 50 % perkutánně pro člověka, ^binhibiční účinnost je kvantifikována jako záporně vzatý logaritmus molární koncentrace látky způsobující *in vitro* pokles aktivity acetylcholinesterasy z potkaního mozku na polovinu v definovaném čase

Tabulka II

Uvažovaná hustota zamoření pro různé otravné látky^{2,4}

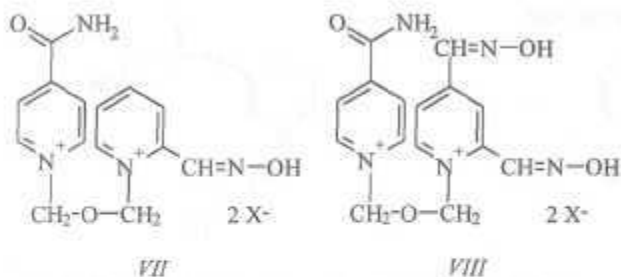
Látka	Hustota zamoření pro expozici [t.km ⁻²]	
	perkutánní	inhalační
Fosgen	—	21
HCN	-	26
Yperit	19	4
Tabun	14	2
Sarin	-	0,5
VX	2	—
Soman	5	2

Svými fyzikálními vlastnostmi se tabun řadí mezi stále otravné látky, protože svými charakteristikami je blízký látce VX. Také uvažovaná hustota zamoření ukazuje, že z nervově-paralytických otravných látek se jen pro tabun a soman počítá jak s perkutánním, tak inhalačním zasažením.

Toxicitní parametry tabunu jsou též srovnatelné s ostatními a to jak ve smyslu vyřazení cílového enzymu z funkce (viz inhibiční účinnost), tak integrální toxicity, kde se z průměru vymyká pouze látka VX^{2,5,6,11,13}. Příčinou této anomálie je rezistence thioesterové vazby vůči hydrolyze fosfatasami. Posledním diskutovaným a pro pochopení „neobliby“ tabunu zřejmě klíčovým parametrem je poločas hydrolyzy. Jestliže, jak bylo uvedeno výše, budeme považovat tabun za stálou otravnou látku, pak by tato stálost měla být vyrovnaná jak z hlediska fyzikálního tak chemického. A právě chemická stálost, jmenovitě hydrolytická stabilita této lát-

ky, je malá. Jestliže hlavním teritoriem použití tabunu měla být střední Evropa, a přihlédneme-li k hustotě vodních toků, frekvenci a vydatnosti srážek, mlhám a rosení terénu v této geografické oblasti, je handicap tabunu evidentní.

Politické změny v Evropě v posledních osmi letech změnilly priority i ve vojenské oblasti a Evropa se stala alespoň zdánlivě oázou klidu. Polarizace světa, která se pootočila ze směru západ-východ do směru jih-sever, může přinést i změny prostorů kde by se mohly odehrávat budoucí konflikty včetně nasazení chemických zbraní (kupř. Perský záliv). Za těchto podmínek, kdy válčištěm by nemusela být jen „mokrý“ Evropa, se výše zmíněný handicap tabunu vyrovnává. Proto se v posledních letech úsilí věnované výzkumu a vývoji prostředků pro ochranu živé síly obrací k této, jak se domníváme, vojensky neprávem podceňované látce. Problémy nastávají hlavně na poli vývoje nových antidotních prostředků. Hlavní úsilí zhruba v posledních cca deseti letech bylo věnováno zvládnutí léčby eventuálních otrav somanem (III), který je nebezpečný především reakcí zvanou stárnutí, tzv. ageing (později vysvětlovanou jako dealkylace), tj. rychlou přeměnou inhibované cholinesterasy z reaktivovatelné na nereaktivovatelnou formu¹⁴⁻¹⁷. Výsledkem tohoto úsilí byla syntéza řady nových antidot, která sice neexcelentně, ale alespoň přijatelně řeší problém intoxikací somanem. Jde zejména o pyridiniové aldoximy HI-6 (VII) a Hlo-7 (cit.^{11,13,17-21}) (VIII). Některé armády např. oxim HI-6 již zavádějí do výzbroje (armáda České republiky) nebo již zavedly (Kanada aj.), jiné ještě setrvávají u starších, méně výkonných typů (USA, pralidoxim (IX))²². Problém na který se snažíme upozornit, je to, že jak starší, tak nová antidota jsou při léčbě otrav tabunem jen málo účinná, o čemž referovala



v poslední době řada pracovišť zabývajících se touto problematikou^{1,13,17,18}.

Reaktivace acetylcholinesterasy inhibované tabunem *in vitro*

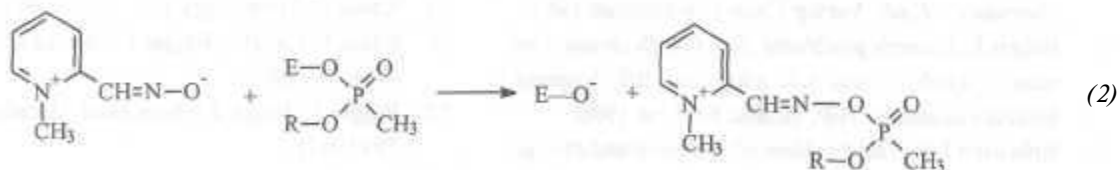
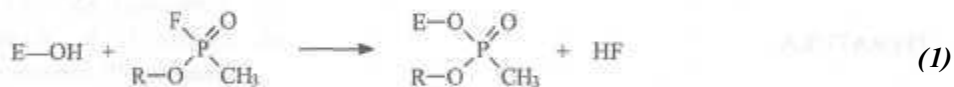
Příčiny proč tabunem inhibovaná acetylcholinesterasa je tak obtížně reaktivovatelná stávajícími antidoty, jsou poměrně dobře známy^{11,23}. Vyplývají z rozdílnosti struktury tabunu (*I*) a struktur ostatních látek serie G (sarin (*II*), soman (*III*), cyklosin). První patrnou odlišností tabunu je přítomnost nitrilové skupiny CN- místo fluoridové F-. Tento rozdíl však mizí po navázání organofosfátu na enzym (značených zde E-OH), protože jak nitril tak fluorid jsou odštěpeny a nahrazeny esterovou vazbou fosfor-kyslík-uhlík (P-O-C) (7). Další odlišnost je dána přítomností dimethylamidové skupiny (CH₃)₂N- místo methylové CH₃-. Tato diference je zřejmě příčinou rozdílů v reaktivitě inhibovaného enzymu s pyridiniovými oximy. Pro reakci látek typu oximu resp. oximátového aniontu, který je účinnou formou reaktivátoru, je nezbytný elektronový deficit ve vazbě, která má být štěpena. U látek serie G je tento deficit vytvořen na atomu fosforu tím, že je vázán na tři kyslíkové atomy, které jsou elektronegativnější než sám fosfor. Je-li vyšší napětí ve vazbě organofosfátu na enzym než ve vazbě esterové P-O-R, pak nukleofilní činidlo představované oximátovým aniontem tuto vazbu přeruší a enzym je reaktivován (2). Obdobné poměry panují i v mo-

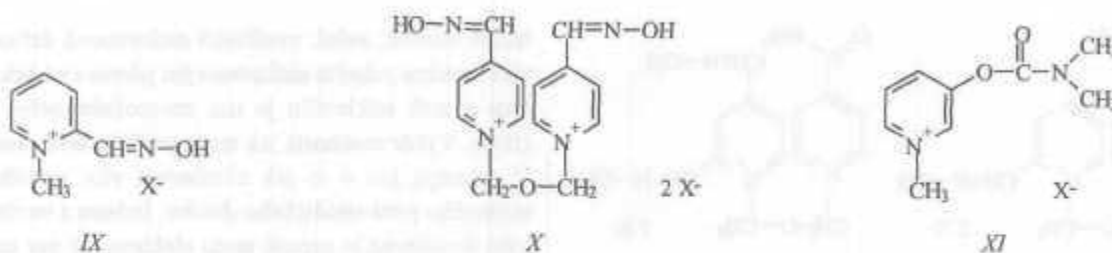
lekule tabunu, avšak vznikající elektronová deficeience je eliminována volným elektronovým párem amidického dusíku a atak nukleofilu je tím znemožněn nebo alespoň ztížen. Výběr možností, jak tento problém řešit není velký. V principu jde o to jak eliminovat vliv volného elektronového páru amidického dusíku. Jednou z možností jak toho dosáhnout je zapojit tento elektronový pár například do donorně-akceptorní vazby mezi výše zmíněným dusíkem a iontem kovu. Realizace takového reakčního mechanismu však obsahuje četná úskalí, jako např. správný výběr kovu, vyřešení bezeztrátového transportu kovu k aktivnímu místu enzymu, dosažení konsekvence účinku kovu a oximu atd.

Možnosti léčby intoxikace tabunem *in vivo*

Situace *in vivo* je o něco komplexnější, i když výše uvedené reakce s acetylcholinesterasou i v této situaci hrají závažnou roli. Svědčí o tom symptomatologie lidských otrav tabunem (inhalačních), kdy jeho efekt zahrnoval zúžení zornic, výtok z nosu, nevolnost, zvracení, vnitřní bolesti, změny vidění apod., v trvání 24-48 hodin. Atropin tyto obtíže eliminoval¹². Aktivita acetylcholinesterasy sledována nebyla. U experimentální expozice tabunu (účinky par na nechráněnou kůži v dávce 1000-8000 mg.min.m⁻³) činil pokles aktivity asi 15-20 % kontrolních hodnot. Při terapii se ukázala malá efektivita pralidoximu (*IX*) (nukleofilní atak pralidoximu na tabunem inhibovanou acetylcholinesterasou nebyl účinný) a účinnější byl obidoxim¹² (*X*). Oba oximy nejsou tak účinné u otravy somanem^{5 11 19-21}.

V experimentálních studiích byla demonstrována dobrá terapeutická účinnost HI-6 proti nervověparalytickým otravným látkám obecně, avšak u otravy tabunem nebyl lepší než pralidoxim, teprve při profylaktickém podání pyridostigminu (*XI*) a následném léčení atropinem a buď pralidoximem nebo HI-6 byl HI-6 asi 3 x účinnější (experi-





mentální zvířata byli králíci)¹⁷. Efektivita terapie je závislá i na druhu pokusného zvířete: u myši byl protektivní index 1,3 pro léčbu atropinem s pralidoximem nebo HI-6, avšak kolem 3,0 při použití atropinu a obidoximu¹³. Podobné výsledky byly pozorovány u laboratorních potkanů, u morčat tyto rozdíly tak výrazné již nebyly^{13 38}. Rozdíly v účinku oximů *in vitro* a *in vivo* jsou pravděpodobně zapříčiněny tím, že reaktivací efekt je pouze jedním z více účinků oximů v organismu. Zejména bispyridiniové oximy mohou ovlivňovat:

- uvolňování acetylcholinu na centrálních i periferních cholinergních synapsích,
- muskarinové receptory allosterickým mechanismem,
- nikotinové receptory spojené s iontovými kanály,
- neuromuskulární přenos komplexně.

V budoucnu by bylo užitečné věnovat větší pozornost právě necholinergním účinkům oximů, protože v této oblasti je možné očekávat nové farmakologické efekty a jejich ovlivněním i zlepšení terapie otrav organofosfáty a nervověparalytickými otravnými látkami. Tabun pro tyto efekty představuje vhodný model a i tento fakt svědčí pro návrat k tabunu po 50 letech. Řešení tohoto terapeutického problému se může stát v brzkou naléhavým, protože riziko vojenského nebo teroristického použití i netradičních bojových organofosfátů se nesnížilo, pouze se změnili možní aktéři střetu, přičemž možnosti léčby otrav stávajícími antidoty nejsou zatím dostatečně efektivní.

Tato práce vznikla s podporou Linkage Grant Disarm. Lg 960581. Autoři děkují za podporu „Scientific and Environmental Affairs Division NATO“ v Bruselu.

LITERATURA

1. Schrader G.: *Die Entwicklung neuer insektizider Phosphorsäure-Ester*. Verlag Chemie, Weinheim 1963.
2. Bajgar J.: *Historie používání chemických zbraní a jednání o jejich zákazu*. Uč. texty, sv. 302. Vojenská lékařská akademie JEP, Hradec Králové 1996.
3. Robinson J. P.: *The Problem of Chemical and Biological Warfare Agents*. Almqvist and Wiksell, Stockholm 1973.
4. Robinson J. P.: *Chemical and Biological Warfare Developments*. Oxford University Press, Oxford and London 1986
5. *Extrémně toxické nízkomolekulární syntetické jedy* (Matoušek J., Bajgar J., ed.). VLVDÚ JEP, Hradec Králové 1979.
6. Franke S.: *Lehrbuch der Militärchemie*. Deutscher Militärverlag, Berlin 1967.
7. Aquilonius S. M., Fredriksson T., Sundwall A.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 6, 269 (1964).
8. Tammelin L. E.: *Acta Chem. Scand.* 11, 859 (1957).
9. Dokument Konference o odzbrojení, CD/711, 1987. Chemical stockpile disposal program.
10. Dokument Konference o odzbrojení, CD/789, 1987. Information on the presentation at the Shikhany military facility of standard chemical munitions and of technology for the destruction of chemical weapons at a mobile unit.
11. Marrs T. C., Maynard R. L., Sidell F. R.: *Chemical Warfare Agents. Toxicology and Treatment*. Wiley, Chichester 1996.
12. Bajgar J., Patočka J.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 42, 770 (1977).
13. Dawson R. M.: *J. Appl. Toxicol.* 14, 317 (1994).
14. Fleisher J. H., Harris L. W.: *Biochem. Pharmacol.* 14, 641 (1965).
15. Fleisher J. H., Harris L. W., Murtha E. F.: *J. Pharmacol.* 156, 345 (1967).
16. Harris L. W., Fleisher J. H., Clark J., Cliff W. J.: *Science* 154, 404 (1966).
17. Koplowitz I., Stewart J. R.: *Toxicol. Lett.* 70, 269 (1994).
18. Caranto G. R., Waibel K. H., Asher J. M., et al: *Biochem. Pharmacol.* 47, 347 (1994).
19. Kassa J., Bajgar J.: *Hum. Exp. Toxicol.* 15, 383 (1996).
20. Kassa I: *Toxicology* 116, 147 (1997).
21. Kassa J., Cabal J., Bajgar J., Szincz L.: *The AS A Rev.* 97-4, 16 (1997).
22. Bajgar J., Fusek J.: *Acta Med. (Hradec Králové)* 40, 79 (1997).

23. Eto M.: *Organophosphorus Pesticides: Organic and Biologic Chemistry*. CRC Press, Cleveland, Ohio 1974.

J. Cabal and J. Bajgar (*Department of Toxicology, Military Medical Academy, Hradec Králové*): **Tabun - Reappearance 50 Years Later**

In the course of the last 50 years tabun was not consi-

dered a perspective chemical warfare agent because of its inconvenient physico-chemical properties in the European area. The possible use of this compound in other regions arose the question of medical treatment after tabun intoxication. The existing reactivators for organophosphate-inhibited acetylcholine esterase used in the armies of developed countries are not sufficiently effective. The reason of this is defined in the article and a solution of this problem suggested.

Rektor vysoké školy chemicko-technologické v Praze

vyhlašuje přijímací řízení

pro školní rok 1999-2000 do následujících doktorských studijních programů ve smyslu §49 odst. 5 a §98 odst. 1c) Zákona 111/1998 Sb. uskutečňovaných na fakultách VŠCHT Praha:

Fakulta chemické technologie

Anorganická chemie
Anorganická technologie
Makromolekulární chemie
Organická chemie
Organická technologie

Fyzikální metalurgie a mezní stavy materiálů
Chemická metalurgie
Chemie a technologie anorganických materiálů
Technologie makromolekulárních látek
Materiálové inženýrství

Fakulta technologie ochrany prostředí

Aplikovaná a krajinná ekologie

Chemické a energetické zpracování paliv
Energetika v chemicko-technologických procesech

Fakulta potravinářské a biochemické technologie

Biochemie
Biotechnologie
Mikrobiologie

Chemie a analýza potravin
Technologie potravin
Chemie přírodních látek

Fakulta chemicko-inženýrská

Analytická chemie
Fyzikální chemie

Chemické inženýrství
Měřicí technika
Technická kybernetika

Řízení a ekonomika podniku

Všechny doktorské studijní programy jsou uskutečňovány formou prezenční, distanční nebo kombinací prezenční a distanční formy.

Standardní doba studia u všech doktorských studijních programů je tři roky.

Žádosti doložené životopisem, doklady o dosaženém vzdělání a dosavadní praxi, soupisem publikovaných prací a ostatních výsledků odborné činnosti, podávejte nejpozději do 19.3.1999 na děkanáty příslušných fakult, Technická 5, 166 28 Praha 6.