

## Monopyridinium Oxime과 Bispyridinium Oxime 화합물의 수용액 중 안정성 연구

정창희 · 최승주 · 서원준 · 석대은<sup>†</sup>

국방과학연구소

(1994년 10월 11일 접수)

### Stability of Mono- and Bis-pyridinium Oximes in Aqueous Systems

Chang-Hee Jung, Seung-Ju Choi, Won-Jun Seo and Dai-Eun Sok<sup>†</sup>

Agency for Defense Development, P.O. Box 35, Yuseong, 305-600, Korea

(Received October 11, 1994)

The stability of three oximes, HI-6 [4-carbamoyl-2'[(hydroxyimino)-methyl]-1,1'-oxydimethylene-di-(pyridinium chloride)], HI-CN [(4 cyano-2'[(hydroxyimino)-methyl]-1,1'-oxydimethylene-di-(pyridinium chloride)], and 2-PAM [pralidoxime chloride] in aqueous solutions was evaluated by HPLC assay. The rate of degradation is dependent on the pH as well as the temperature at which the solution is stored. The optimum pH for the stability of these oximes was pH 2 to 3. The degradation rate constant for 2-PAM ( $k$  at 70°C,  $2.07 \times 10^{-4}$ /hr;  $E_a$  value, 27.2 kcal/mol) was smaller than those for bis-pyridinium oximes, HI-6 ( $k$  at 70°C,  $3.38 \times 10^{-3}$ /hr) and HI-CN ( $k$  at 70°C,  $8.66 \times 10^{-3}$ /hr;  $E_a$  value, 20.7 kcal/mol). In mechanistic analyses, it was found that HI-CN was decomposed through not only the hydrolysis of nitrile group but also the cleavage of methylene ether bridge, in contrast to HI-6 which was degraded mainly through the cleavage of methylene ether bridge.

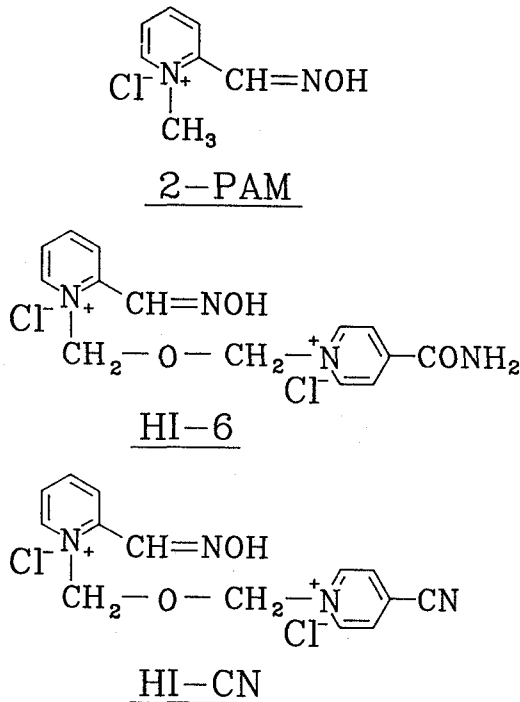
**Keywords**—Oxime, Kinetics, Stability

옥심화합물 (mono- 및 bis-pyridinium oximes)은 유기인산제제 등에 의해 저해된 아세틸콜린에스테라제(acetylcholinesterase)를 재활성화(reactivation) 시킬 수 있는 화합물로 알려져<sup>1)</sup> 유기인산제제 살충제 중독 치료약물로 사용되어 왔다. 이러한 옥심류의 대표적인 물질로는 mono-pyridinium 옥심류인 pralidoxime chloride (2-PAM)<sup>2)</sup>와 bis-pyridinium 옥심류인 trimedoxime bromide (TMB-4),<sup>3)</sup> obidoxime chloride,<sup>4)</sup> 3-carbamoyl-2'[(hydroxyimino) methyl]-1,1'-oxydimethylene-di-(pyridinium chloride) (HS-6)<sup>5)</sup>와 4-carbamoyl-2'[(hydroxyimino)-methyl]-1,1'-oxydimethylene-di-(pyridinium chloride) (HI-6)<sup>6)</sup> 등이 보고되었다 (Fig. 1).

최근에는 bis-quaternary 옥심 약물의 우수성이 인정되어 실용 가능성이 증대되고 있으나 이들 약물은 mono-pyridinium 옥심에 비해 안정성이 매우 낮다는 단점이 있다. 이와 관련한 안정성 연구로서 Prue 등<sup>6)</sup>이 HPLC 분석법에 의해 2-PAM의 안정성과 분해과정을 연구한 바 있으며, bis-quaternary 옥심의 경우 Christenson<sup>7)</sup>과 Brown 등<sup>8-10)</sup>이 HS-6와 HI-6의 분해에 관한 연구를 각각 보고한 바 있다.

본 연구에서는 HI-6에 비해 생체막 침투의 증대를 위해 고안된 HI-CN (4-cyano-2'[(hydroxyimino) methyl]-1,1'-oxydimethylene-di-(pyridinium chloride)을 비롯하여 2-PAM 및 HI-6의 안정성을 비교

<sup>†</sup> 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로



**Figure 1**—Structures of monopyrindinium and bispyridinium oximes.

평가하였고, 아울러 분해과정을 제안하였다.

### 실험방법

#### 시약 및 기기

알려진 2-PAM의 분해산물은 Ellin<sup>11)</sup> 및 Fyhr 등<sup>12)</sup>에 의한 방법에 따라, HI-6 및 HI-CN은 Hagedorn 등<sup>5)</sup>에 의해 보고된 방법에 따라 합성, 정제하여 사용하였다. 2-PAM은 Ayerst Lab. Inc., 니코틴아미드 및 페놀은 Merck, 그외 시약은 Aldrich 회사로부터 각각 구입 사용하였다.

분석용 HPLC 시스템은 Waters Associates의 모델 6,000A pump, U6K injector, 441 UV detector 및 730 data module이었으며, 저장시험용 항온기는 Forma Scientific 모델 2067 bath and circulator, Haake 모델 FK constant temperature circulator bath 및 Blue M Power-O-matic-70 convection oven을 사용하였다.

#### HPLC 분석조건

2-PAM 분석—이동상은 HPLC급 아세토니트릴

: 증류수 (9:1, 3 mM 의 염화 테트라에틸암모늄 및 3.5 mM 의 초산 포함)를 잘 섞고 0.45  $\mu$ m FHLPL 막으로 여과시켜 사용하였고, 검출기 파장은 UV 280 nm를, 컬럼은 Resolve C<sub>18</sub> (입자크기 5  $\mu$ m, 8 mm 10 cm, Radial PAK Cartridge)을 사용하였으며, 이동상 유속은 1.5 ml/min이었다.

HI-6 및 HI-CN 분석 이동상 용매는 Brown 등<sup>8-10)</sup>의 조건과 유사한, 즉 HPLC급 아세토니트릴: 증류수 (2:8, 8.3 mM 의 1-헵탄술폰산 나트륨 및 21 mM 의 초산 포함)를 잘 섞고 0.45  $\mu$ m FHLPL 막으로 여과시키고 30분 동안 초음파시킨 후 사용하였고, 검출기 파장은 UV 254 nm를, 컬럼은  $\mu$ -Bondapak C<sub>18</sub> (입자크기 10  $\mu$ m, 3.9 mm  $\times$  30 cm, Waters Associates)을 사용하였으며, 이동상 유속은 1.5 ml/min 이었다.

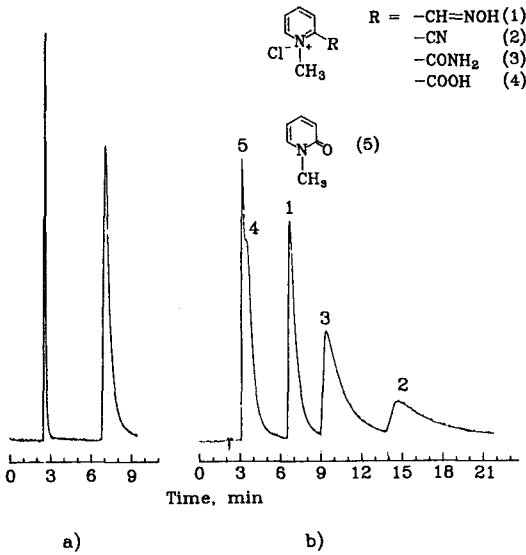
#### 2-PAM의 분해

30% (w/v) 2-PAM 수용액 (0.15 M 글리신-염산 완충용액, pH 2.5; 0.19 M 벤질 알콜 포함)을 유리 앰플에 2 ml 씩 소분하고 브로모부틸고무로 밀봉시킨 후 55°C, 70°C, 85.5°C에서 각각 가속노화시키면서 적당한 시간 간격으로 시료를 꺼내어 즉시 냉수로 냉각시키고, 각 시료 1.0 ml를 취하여 증류수로 250 ml 되게 희석하였으며, 이 용액 1.0 ml와 니코틴아미드 내부표준용액 (1.5 g 니코틴아미드/500 ml 이동상) 2.0 ml를 취하여 50 ml가 되게한 후 이 용액 50  $\mu$ l 씩을 전술한 이온쌍 HPLC 분석조건에 따라 시료를 분석하여 상대적인 농도인 피이크 면적비 (2-PAM 피이크 면적/니코틴아미드 피이크 면적)를 저장시간별로 구하여 1차반응속도식에 의거 각각의 분해속도상수를 구하였다.

#### HI-CN의 pH 변화에 따른 분해

여러가지 pH의 완충용액을 제조하기위해 10 mM KCl-HCl 완충용액 (pH 1.10, pH 1.5 및 1.95), 10 mM glycine-HCl 완충용액 (pH 2.25, pH 3.00 및 3.45) 그리고 10 mM acetic acid-sodium acetate 완충용액 (pH 4.00, pH 4.80 및 5.35)이 사용되었다. 각각의 완충용액에 HI-CN (15.0 mg/ml)을 녹이고, 2.0 ml 유리앰플에 1.5 ml 씩 소분 (각 pH별 3개), 밀봉하여 60°C에서 24시간 동안 저장한 후 저장 전후의 시료를 HI-CN의 분석방법에 의거 분석하여 상대적 분해도와 pH에 대한 변화정도를 구하였다.

#### HI-CN 및 HI-6의 분해



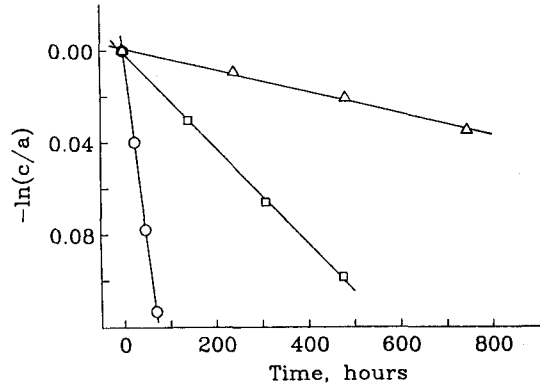
**Figure 2**—HPLC chromatograms of 2-PAM and its decomposition products.

Key : a) 2-PAM and nicotinamide (internal standard), b) Decomposition products: 1; 2-PAM, 2; N-methyl-2-cyanopyridinium chloride, 3; N-methyl-2-carbamoyl pyridinium chloride, 4; N-methyl-2-carboxypyridinium chloride, 5; N-methyl-2-pyridone

0.15 M 글리신-염산 완충용액 (pH 2.9)에 HICN (15 mg/ml)을 녹이고 2.0 ml 유리 앰플에 시료를 1.5 ml씩 소분, 밀봉시킨 후 50°C, 60°C, 70°C에서 가속노화시키면서 적당한 시간별로 시료를 꺼내어 즉시 냉수로 냉각시키고 시료 (HI-CN)용액 1.0 ml와 페놀 내부표준용액 (3.51 g 페놀/500 ml H<sub>2</sub>O) 2.0 ml를 취하여 100 ml 되게 이동상으로 희석하고, 40 µl 씩 HPLC 시료주입기에 주입 분석하여 면적비 (옥심 피이크 면적/페놀 피이크 면적), 즉 상대 농도를 측정하여 분해정도 및 1차반응속도식에 의거 분해속도상수를 측정하였다. 본 실험에서 최적 pH보다 약간 높은 pH를 선택한 것은 분해가 진행됨에 따라 pH 감소를 고려한 것이며, 완충용액의 농도를 0.15 M로 선택한 것은 2-PAM의 농도와 유사하도록 조정한 것이다. HI-6는 같은 방법으로 분해정도를 측정하되 조건은 70°C, 20시간에서 가속노화시켰다.

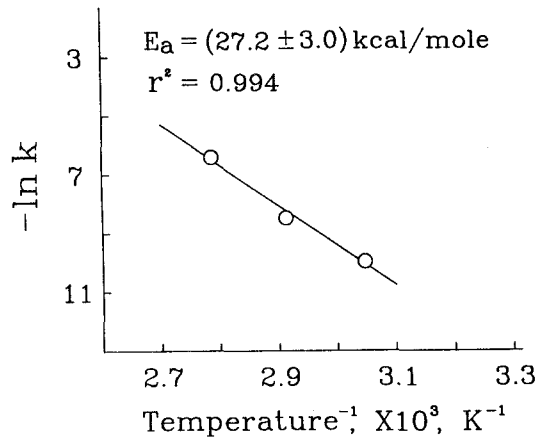
**결과 및 고찰**

**가속노화에 의한 2-PAM의 분해**



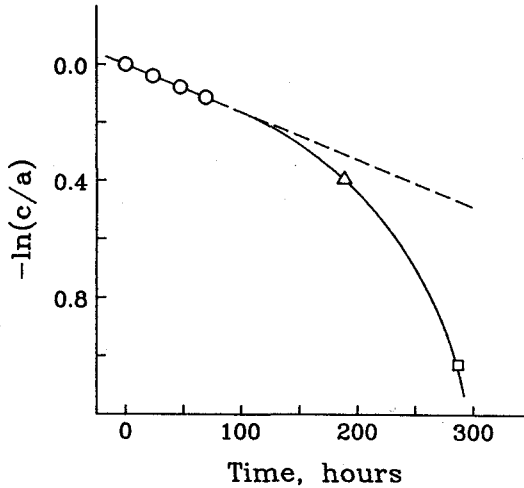
**Figure 3**—Pseudo-first order kinetics for the decomposition of 2-PAM solution. The solution of 2-PAM in 0.15 M glycine buffer (pH 2.5) was stored at three different temperatures.

Key :  $\Delta$ - $\Delta$ ; 55°C,  $\square$ - $\square$ ; 70°C,  $\circ$ - $\circ$ ; 85.5°C



**Figure 4**—Arrhenius plot for the decomposition of 2-PAM.

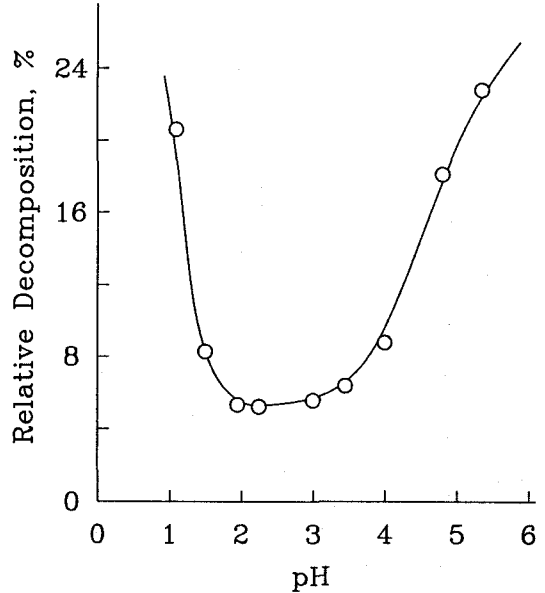
Fig. 2는 2-PAM의 함량측정을 위해 선정된 역상 HPLC 분석조건에 의한 크로마토그램을 나타내 주는데 2-PAM(1)과 니코틴아미드 (표준물질)의 피크는 유지시간 (retention time) 2.6분과 7.0분에서 각각 나타났고 (Fig. 2a), 특히 2-PAM의 분해산물 (Fig. 2b의 화합물 2, 3, 4 및 5)의 간섭영향 없이 2-PAM의 함량을 정확히 정량할 수 있음을 보여 주었다 (Fig. 2b). 이 HPLC 분석방법을 사용하여 30% 2-PAM 수용액을 55°C, 70°C, 85.5°C에서 각각 가속노화시키면서 시간별로 남아 있는 2-PAM의 함량을 분석하고, 이때  $\ln(c/a)$  ( $c$ : t 시간 후의 농도,  $a$ : 초기 농도)의 값을 시간(t)에 대하여 도사한 결과 (Fig. 3),



**Figure 5**—Accelerated decomposition of 2-PAM during a long period of storage. The solution of 2-PAM in 0.15 M glycine buffer (pH 2.5) was stored at 85.5°C for 287 hrs. Key : The pH of 2-PAM solution after 0~69 hrs (○), 188 hrs (△) and 287 hrs (□) storage were 2.5~2.6, 3.2 and 3.7, respectively.

기 보고<sup>13)</sup>된 바처럼, 유사1차반응 (pseudo-first order reaction)을 나타내었으며 상관관계가 양호한 직선성을 관찰할 수 있었다. 직선의 기울기로부터 각 온도별 분해속도상수를 구한 결과 분해속도상수 (k)는 55°C에서  $4.69 \times 10^{-5}/hr$  ( $SD = \pm 2.7 \times 10^{-6}$ ), 70°C에서  $2.07 \times 10^{-4}/hr$  ( $SD = \pm 4.3 \times 10^{-6}$ ), 85.5°C에서  $1.64 \times 10^{-3}/hr$  ( $SD = \pm 1.4 \times 10^{-5}$ )를 각각 나타냈다. 이 결과를 분해속도상수 (k)와 저장온도 (T : 절대온도)와의 상관관계식인 Arrhenius식에 의거 ln k 와 1/T 을 도시하여 Fig. 4와 같은 상관관계를 확인할 수 있었다. 이 때 직선의 기울기로부터 계산한 활성화에너지는 27.2 kcal/mole ( $SD = \pm 3.0$ ) 이었으며, 직선을 외삽 (extrapolation)시켜 실온 범위에서 계산된 분해속도상수는 30°C에서  $1.33 \times 10^{-6}/hr$ , 25°C에서  $6.27 \times 10^{-7}/hr$ , 20°C에서  $2.87 \times 10^{-7}/hr$ 였다. 이 결과는 2-PAM 수용액이 25°C에서 5% 분해되는데 약 9년이 소요될 정도로 상당히 안정함을 의미하는 것이다.

한편 2-PAM 의 가수분해속도는 분해정도가 증가됨에 따라 가속화되는 경향을 보였으며, 이는 분해가 진행됨에 따라 용액내 pH 변화의 요인에 의한 것으로 추정되었다. 실제로 2-PAM은 188 hrs과 287 hrs 후 약 33% 및 64%로 각각 분해되었으며 (Fig.

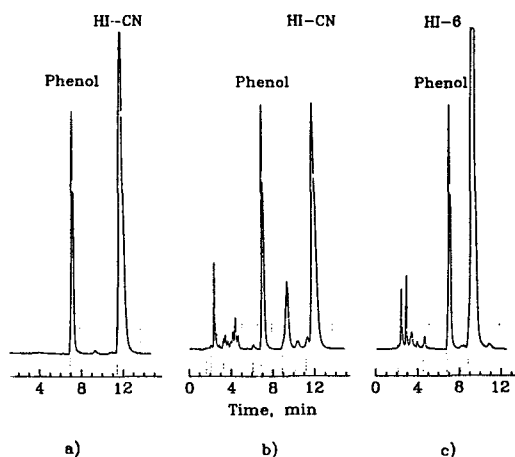


**Figure 6**—Stability of HI-CN in the buffer of different pHs. pH 1.10~pH 1.95 (0.01 M KCl buffer); pH 2.25~pH 3.45 (0.01 M glycine buffer); pH 4.00~pH 5.35 (0.01 M acetate buffer).

5), 이때 용액의 pH를 측정된 결과 pH는 2.5 에서 3.2 및 3.7 로 각각 상승된 것으로 관찰되었다. 본 실험에서 관찰된 2-PAM의 가속노화 속도는 Ellin<sup>13)</sup> 이 보고한 50% (w/v) 2-PAM 수용액 (pH 3.65)에서의 가속노화 속도와 비교시 더 낮은 것으로 관찰되었는데, 이는 용액 pH의 차이에 따른 결과로 풀이된다.

**Bis-quaternary 옥심 (HI-CN) 의 분해**

pH 영향—HI-CN (15 mg/ml) 용액을 여러가지 pH 조건하에 pH 변화에 따른 HI-CN의 상대적 분해도를 pH에 대하여 도시한 결과 Fig. 6에서 보여주는 바처럼 pH 2~3 범위에서 가장 안정하였고 pH 3.5 이상 및 pH 1.5 이하에서는 급격한 분해 상승이 관찰되었다. 이러한 결과는 Brown 등<sup>8)</sup>의 보고에서 처럼 HI-6는 pH 4 이하에서 비교적 안정하다는 보고나 Christenson<sup>7)</sup>의 보고에서처럼 HS-6는 pH 3 전후에서 가장 안정하다는 보고와 유사한 것이다. 한편 HI-CN을 60°C에서 24시간 저장 후 pH 변화를 조사한 결과 분해의 증가에 따라 pH는 감소하여 pH 4.8은 pH 3.0으로, 그리고 pH 3.0의 경우는 pH 2.8로 감소된 반면, pH 2.25의 용액은 거의 차이를 나타



**Figure 7**—HPLC chromatograms of bis-pyridinium oximes. Key : a) HI-CN and phenol (internal standard), b) The solution of HI-CN stored for 44 hrs at 70°C, c) The solution of HI-6 stored for 44 hrs at 70°C

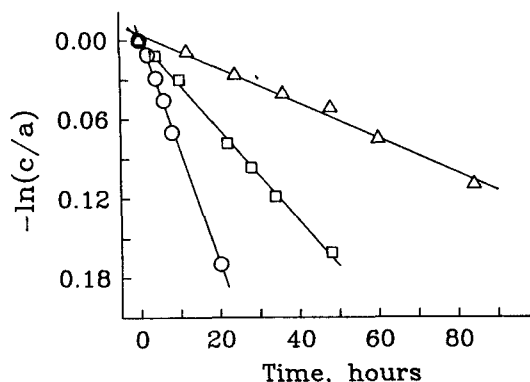
내지 않았다. 이러한 결과는 2-PAM의 분해시 pH가 상승되는 현상과 상반되는 것인데 이러한 차이는 2-PAM의 경우 분해과정중 암모니아가 생성되지만, HI-CN의 경우 bis-quaternary의 분해과정중 염산이 생성되기 때문인 것으로 풀이된다. 따라서 본 실험을 통하여 mono-quaternary 옥심과 bis-quaternary 옥심은 주요 분해경로가 크게 다른 면이 있음을 예측할 수가 있었다.

**가속노화에 의한 HI-CN의 분해**

Fig. 7a는 HI-CN의 함량측정을 위해 선정된 역상 이온쌍 HPLC 크로마토그램을 보여준다. 이때 HI-CN 및 페놀 (내부표준물질)은 각각 11.9분과 7.1분 후에 피이크가 나타났으며, 가속노화된 HI-CN의 경우 (Fig. 7b) 친수성이 큰 분해산물들이 2.0~5.0분 사이에서 관찰되었다. 페놀을 표준물질로 HI-CN의 분해도를 측정하여  $\ln(c/a)$ 와  $t$ 에 대해서 도시한 결과 1차반응속도식에 해당하는 양호한 직선 관계를 보여주었다 (Fig. 8). 직선의 기울기로부터 50°C, 60°C, 70°C에서 분해속도상수를 구하여 보면  $1.32 \times 10^{-3}/hr$  ( $SD = \pm 6.0 \times 10^{-5}$ ),  $3.43 \times 10^{-3}/hr$  ( $SD = \pm 7.2 \times 10^{-5}$ ),  $8.66 \times 10^{-3}/hr$  ( $SD = \pm 2.2 \times 10^{-4}$ ) 이었다. 이때 각 온도별로 측정된 분해속도상수를 사용, Arrhenius식에 따라서  $\ln k$ 와  $1/T$ 에 대하여 도시한 결과 Fig. 9에서의 같이 좋은 직선성을 확인할 수 있었다. 직선의 기울기로부터 구한 활성화

**Table I**—The Comparison of Decomposition Rate of Oximes in Aqueous Solution at 70°C

Oxime	Rate Constant ( $\times 10^{-4}, hr^{-1}$ )	Relative Ratio
2-PAM	2.07	1.0
HI-6	33.8	16.3
HI-CN	86.6	41.8



**Figure 8**—Pseudo-first order kinetics for the decomposition of HI-CN. The solution of HI-CN in 0.15 M glycine buffer (pH 2.9) was stored at three different temperatures. Key :  $\triangle$ — $\triangle$ ; 50°C,  $\square$ — $\square$ ; 60°C,  $\circ$ — $\circ$ ; 70°C

에너지는 20.7 kcal/mole ( $SD = \pm 0.2$ )이었으며, 직선을 연장하여 실온 범위에서 계산된 분해속도상수는 30°C에서  $1.57 \times 10^{-4}/hr$ , 25°C에서  $8.87 \times 10^{-5}/hr$ , 20°C에서  $4.90 \times 10^{-5}/hr$ 였다. 이 결과는 25°C에서 HI-CN의 분해속도가 매우 큰 것을 의미하는 것으로 25°C에서 2-PAM의 분해속도 ( $6.27 \times 10^{-7}/hr$ )에 비해 약 140배 더 빨리 분해되는 것으로 추산되며, 이는 bis-quaternary 옥심의 경우 안정성의 한계를 시사하는 것이다. 상기에 기술된 분석법에 의거 70°C에서 각 옥심 화합물의 분해속도를 측정하여 비교할 경우 Table I에서 나타난 바와 같이 HI-CN은 HI-6에 비해 분해속도가 2.5배 더 빠르고, 2-PAM에 비해 41.8배가 더 빠른 것으로 나타났다. 2-PAM과 bis-quaternary 옥심간의 분해속도의 큰 차이는 기 보고<sup>10)</sup>된 것과 같이 methylene ether bridge의 불안정성에 기인한 것으로 사료되며, HI-6와 HI-CN간의 분해속도 차이는 아미드기와 니트릴기 사이의 electronic effect 차이에 의한 것으로 예측되었다. 이를 증명하기 위해 두 옥심 화합물을 70°C에서 44시간 가속

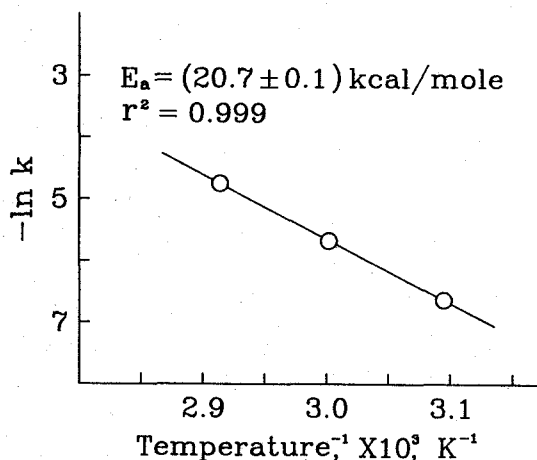
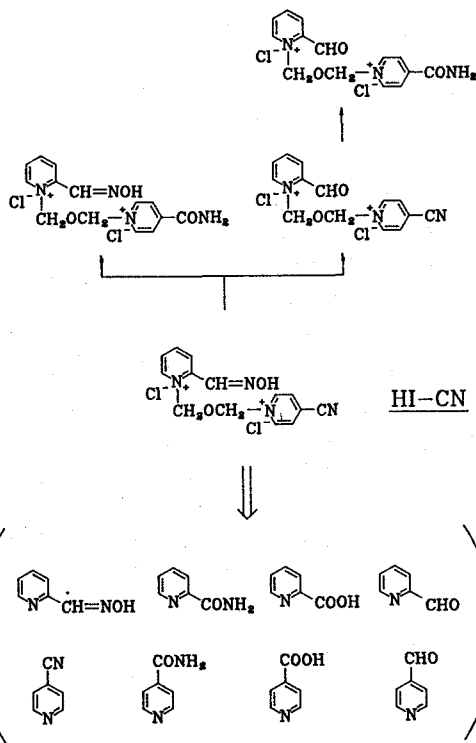


Figure 9 - Arrhenius plot for the decomposition of HI-CN.

노화시킨 후 그 분해산물을 HPLC법에 의해 분석하였을 때, Fig. 7c에서처럼 HI-6의 분해산물로는 친수성이 더 큰 분해산물 (머무름시간, 2~5 분)로서 이소노코틴산 등이 관찰되었다. 이러한 결과는 HI-6의 methylene ether bridge의 분해를 표시하는 것으로 Brown 등<sup>10)</sup>이 보고한 결과와 일치하는 것이다. 한편 HI-CN (Fig. 7b)의 경우는 bis-quaternary의 methylene ether part의 분해를 의미하는 친수성 물질 (머무름시간, 2~5 분) 이외에 피리딘 고리의 치환기의 분해를 의미하는 HI-6 등 (머무름시간, 9.4~11.4 분)의 생성이 파악되었고, 이를 토대로 HI-CN은 Scheme I과 같은 경로로 분해되는 것으로 예측되었다. 즉 HI-CN의 경우 methylene ether bridge의 절단 분해와 니트릴기 및 옥심기의 가수분해가 동시에 이루어짐을 알 수가 있고, 이러한 관찰은 HI-CN이 HI-6보다 더 불안정한 이유를 부분적으로 설명해주는 것이다. 일찌기 2-PAM의 분해과정중 생성된 N-methyl-2-cyano-pyridinium chloride도 불안정한 중간체로 알려<sup>9)</sup>진 바 있다. -CN 형이 -CONH<sub>2</sub> 형에 비해 더 불안정한 이유로는 아미드기에 비해 니트릴기가 공명효과 및 유도효과 면에서 더 불리하기 때문일 것이다.

이상의 결과를 종합하면 bis-pyridinium 옥심은 가수분해시 옥심구조의 분해보다는 methylene ether bridge의 분해가 더 빠름을 알 수 있었던 바, 안정성을 증대시키기 위하여서는 최저 분해를 위한 pH의 유지가 매우 중요한 것으로 사료된다.



Scheme I - Proposed pathway for the decomposition of HI-CN in aqueous system.

### 결론

본 HPLC 분석조건하에서 mono-quaternary 옥심 또는 bis-quaternary 옥심 계열을 편리하고 정확하게 정량할 수 있었으며, pH 2~3 에서 상온 보관시 2-PAM 주사액은 3년 이상의 장기저장성을 나타내는 반면에 bis-quaternary 옥심 계열은 수주 정도의 반감기를 나타낼 것으로 추산된다. 따라서, mono-pyridinium 옥심은 용액 (pH 2~3) 내에서 보관이 가능하나 bis-pyridinium 옥심은 용액 내에서 장기저장은 거의 불가능하므로 안정성을 고려한 저장조건 (분말형)이 요구된다.

### 문헌

- 1) P. Taylor, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 6th ed., Eds. A.G. Gilman, L.S. Goodman and A. Gilman, Macmillan Publishing Co., New York, 100-119 (1980).
- 2) S. Ginsburg and I.B. Wilson, *Oximes of the*

- pyridine series, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 481-485 (1957).
- 3) E.J. Poziomek, B.E. Hackley, Jr. and G.M. Steinberg, Pyridinium aldoximes, *J. Org. Chem.*, **23**, 714-717 (1958).
  - 4) H. Engelhard and W.D. Erdmann, A new reactivator for alkylphosphate-inhibited acetylcholinesterase, *Klin. Wochschr.*, **41**(11), 525-527 (1963).
  - 5) I. Hagedorn, I. Stark, K. Schoene and H. Schenkel, Reaktivierung phosphorylierter acetylcholinesterase; Isomere bisquartre salze von pyridin-aldoximen, *Arzneim. -Forsch.*, **28**, 2055-2057 (1978).
  - 6) D.G. Prue, R.N. Johnson and B.T. Kho, High-performance liquid chromatographic determination of pralidoxime chloride and its major decomposition products in injectable solutions, *J. Pharm. Sci.*, **72**(7), 751-756 (1983).
  - 7) I. Christenson, Hydrolysis of some pyridinium aldoximes. V. Hydrolysis of 3-carbamoyl-2'-hydroxyiminomethyl-bis-(1-pyridiniomethyl) ether dichloride, *Acta Pharm. Suecica*, **9**, 323-330 (1972).
  - 8) N.D. Brown, M.G. Stermer-cox, B.P. Doctor and I. Hagedorn, Separation of HI-6 [4-carbamoyl-2'-hydroxyiminomethyl-1,1'-oxydimethylendi(pyridinium chloride)] and its degradation products by ion-pair high-performance liquid chromatography, *J. Chromatogr.*, **292**, 444-450 (1984).
  - 9) N.D. Brown, R.I. Gray, M.G. Stermer-cox, B.P. Doctor and I. Hagedorn, Stability study of HI-6 dichloride in various anticholinergic formulations, *J. Chromatogr.*, **315**, 389-394 (1984).
  - 10) N.D. Brown, L. Kazyak, B.P. Doctor and I. Hagedorn, Separation and identification of substituted pyridine analogues in heat labile solutions of HI-6 dichloride, *J. Chromatogr.*, **351**, 599-603 (1986).
  - 11) R.I. Ellin, Stability of pyridine-2-aldoxime methiodide. I. Mechanism of breakdown in aqueous alkaline solution, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 6588-6590 (1958).
  - 12) P. Fyhr, A. Brodin, L. Ernerot and J. Lindquist, Degradation pathway of pralidoxime chloride in concentrated acidic solution, *J. Pharm. Sci.*, **75**(6), 608-611 (1986).
  - 13) R.I. Ellin, Stability of concentrated aqueous solutions of pralidoxime chloride, *J. Pharm. Sci.*, **71**(9), 1057-1059 (1982).