

МЕТОД СИНТЕЗУ ГАДОБУТРОЛУ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ У МАГНІТНО-РЕЗОНАНСНІЙ ТОМОГРАФІЇ З КОНТРАСТНИМ ПІДСИЛЕННЯМ

Ашуров А. Е.

Харківський національний медичний університет
akkamination@mail.ru

Серед усього різноманіття діагностичних методів у сучасній медицині відмінною рисою магнітно-резонансної томографії (МРТ) є її унікальна можливість багатофакторного прижиттєвого неінвазивного вивчення структур людського тіла. Однак значна кількість патологічних процесів недостатньо добре візуалізується на магнітно-резонансних зображеннях у силу їх ізоінтенсивності по відношенню до навколишньої здорової тканини. Саме тому при проведенні МРТ часто виникають показання до використання контрастних агентів, які дозволяють з'ясувати характер процесу, та у такий спосіб звузити коло диференціального діагнозу.

Сьогодні у діагностичній практиці широко застосовуються макромолекулярні парамагнітні контрастні агенти. Основна проблема синтезу таких контрастних препаратів полягає у пошуку оптимального балансу між їх парамагнітними властивостями та токсичністю. Ідеальний контраст-парамагнетик повинен володіти максимальною ефективністю при практично відсутній токсичності. На даний момент на практиці зазвичай використовують препарат Гадовіст, що володіє більшою осмолярністю при порівнянні з іншими препаратами та доведеною ефективністю у візуалізації деяких важких патологій. Підвищення контрастності за допомогою Гадовіста обумовлено активним компонентом гадобутролом, який являє собою нейтральний комплекс гадолінію (Gd^{3+}) з макроциклічним лігандом.

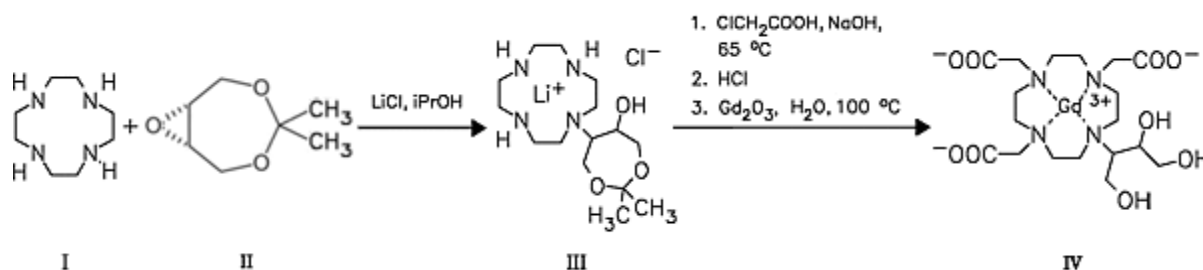


Рис. 1. Послідовний синтез гадобутролу

На схемі (рисунок 1) представлений послідовний синтез гадобутролу з 1,4,7,10-тетраазаціклододекану (I) та 4,4-диметил-3,5,8-триоксобіцикло[5,1,0]октану (II). Для протікання цієї реакції потрібно взяти хлорид літію та ізопропіловий спирт, при цьому протягом 22 годин здійснюється рециркуляція з метою збільшення виходу циклен-проміжної сполуки (III). Отриману речовину піддають гідролізу шляхом додавання води і пропускають за температури 65 °C крізь гідроксид натрію та монохлороцтову кислоту, у якій гідроксид натрію виступає в якості колектору. Після цього у тій самій посудині проводиться підкислення соляною кислотою та за температури 100 °C комплексоутворення з гадолінієм, з метою отримання цільової речовини гадобутролу (IV). Комплекс гадолінію випадає в осад при видаленні розчинника відгонкою та випаровуванням, у такий спосіб здійснюючи остаточну кристалізацію гадобутролу.

Перевагами цього методу синтезу гадобутролу є висока пропускна спроможність без потреби виділення та очищення проміжних сполук. Крім цього, описаний спосіб не використовує іонообмінних матеріалів, що дозволяє уникнути проміжного виділення бутрол-ліганду у вільній формі або у вигляді комплексу літію. Це забезпечує оптимальне використання реагентів і дозволяє безперервно проводити процес синтезу.