

*Квасюк Е. И., Григорян Г. О., Грецкая М. А., Кравченко И. В.,
Новик Т. П., Кипнис А. М., Литвинова Е. В.*

ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ ФЛУДАРАБИН ФОСФАТ

Республиканское унитарное предприятие «Белмедпрепараты», г. Минск

Хронические лимфопролиферативные заболевания (хронические лимфолейкозы) относят к трудноизлечимым болезням крови. С начала 90-х годов для химиотерапии хронических лимфолейкозов применяют цитостатические препараты на основе производных пуриновых нуклеозидов и нуклеотидов (колофара-бин, неларабин и флударабин фосфат). Эти препараты вмешиваются в обмен

жизненно важных для лейкозной клетки ферментов, приводя к внутриклеточному накоплению токсических продуктов и в результате этого — к гибели клетки. Использование аналогов пуриновых нуклеозидов, нуклеотидов и, в первую очередь, флударабин фосфата, коренным образом изменили возможности химиотерапии в лечении заболеваний данного профиля [1, 2].

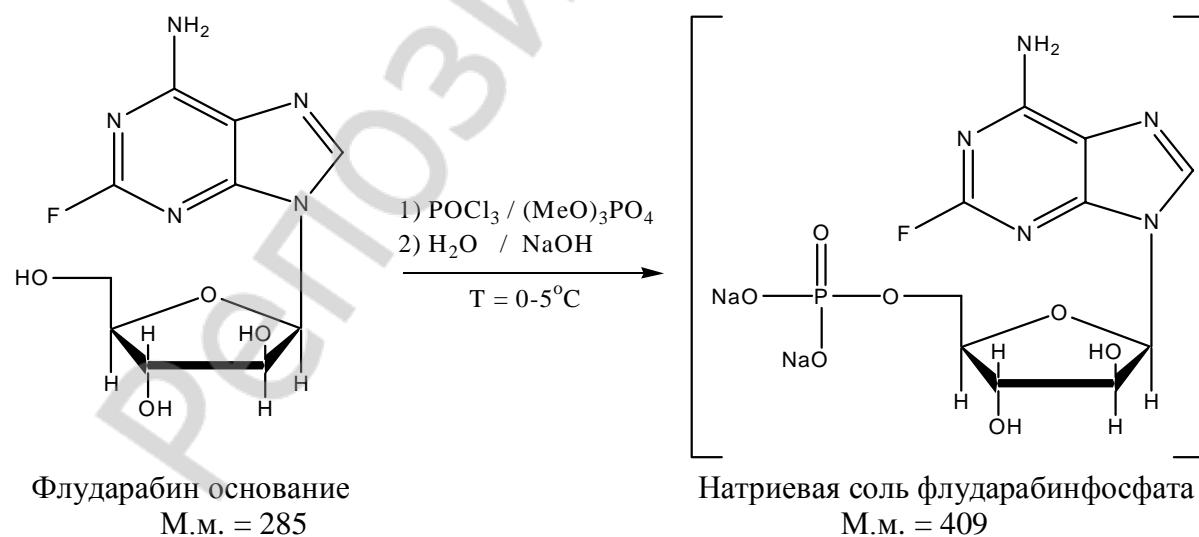
Флударабин фосфат применяется, в основном, для терапии больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом и неходжкинскими лимфомами. Выявлена также эффективность данного препарата при применении его в комбинации с другими противоопухолевыми агентами при лечении острого миелолейкоза и ряда других лимфопролиферативных заболеваний.

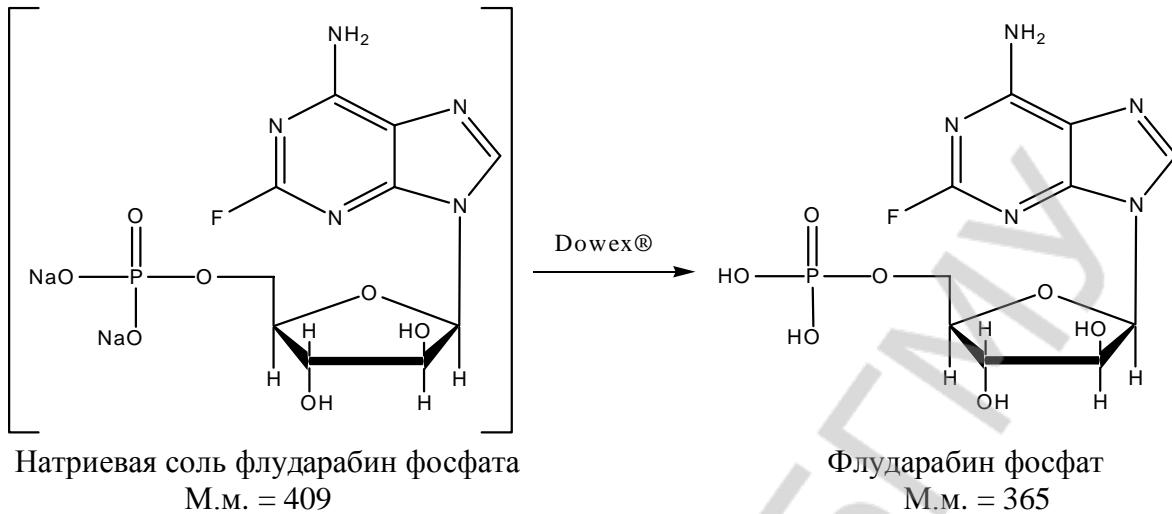
Активным метаболитом флударабин фосфата является 2-фтор-ара-АТФ, образующийся в результате последовательного фосфорилирования 2-фтор-ара-А под действием клеточных киназ. Сам нуклеозид 2-фтор-ара-А, в свою очередь, образуется в результате количественного дефосфорилирования флударабин фосфата *in vivo* фактически сразу же после его внутривенного введения.

Известные методы синтеза флударабин фосфата являются трудоёмкими и порой не позволяют получить в больших количествах соединение, пригодное для приготовления лекарственной формы.

С целью промышленного производства флударабин фосфата на предприятии была освоена технология его получения на базе защищённого евразийским патентом усовершенствованного способа синтеза флударабин фосфата.

Синтез флударабин фосфата осуществляется путем взаимодействия флударабина с хлорокисью фосфора в trimетилфосфате, обработкой реакционной смеси льдом и последующей её нейтрализации раствором гидроксида натрия (рис.). Выделение флударабин фосфата производится с помощью хроматографии на катионообменной смоле с последующей кристаллизацией целевого продукта из содержащих его фракций. Использование стадии хроматографии на катионите позволяет отделить флударабин фосфат от присутствующих в реакционной смеси побочных продуктов.





Разработка и внедрение в производство генерического лекарственного средства «Флударабел, порошок лиофилизованный для приготовления раствора для инъекций 50 мг», аналога оригинального препарата «Флудара» (Германия), на основе субстанции флударабин фосфата, произведенного на РУП «Белмедпрепараты», позволила обеспечить потребность здравоохранения Республики Беларусь в современном эффективном противоопухолевом лекарственном средстве.

Производимая по данной технологии субстанция флударабин фосфат полностью соответствует фармакопейным требованиям. Субстанция зарегистрирована в Министерстве здравоохранения и производится на РУП «Белмедпрепараты». Существующие на предприятии мощности позволяют синтезировать субстанцию флударабин фосфат в объемах, необходимых для обеспечения потребностей здравоохранения Республики Беларусь в отечественном лекарственном средстве «Флударабел».

ЛИТЕРАТУРА

1. Rozman, C. Chronic lymphocytic leukemia / C. Rozman, E. Montserrat // N. Engl. J. Med. 1995. P. 1052.
2. Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine as a single agent / M. J. Keating [et al.] // Blood. 1993. Vol. 81. P. 2878.