

*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 (клофарабин, неларабин и флударабин фосфат). Эти препараты вводят 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 триметилфосфате, 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.



