

УДК 547.497.6

Т.Н.Андреева, Ю.В.Григорьев (НИИ ФХП У БГУ, г.Минск);  
Д.Г.Калишук (УО БГТУ, г.Минск)

## РАЗРАБОТКА МАЛОУТХОДНОЙ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ФАРМАКОПЕЙНОЙ N-ГИДРОКСИМОЧЕВИНЫ

С начала 90-х годов на ведущее место по положительному эффекту при лечении миелопролиферативных заболеваний безальтернативно вышли препараты на основе гидроксимочевины (ГМ) [1]. Они, в отличие от своих предшественников («Миелосан» и другие), обеспечивают большую продолжительность жизни пациента и практически не дают осложнений. Для лечения данных заболеваний Беларусь закупает за рубежом дорогостоящие препараты, действующим веществом которых является ГМ.

С целью создания отечественного противоопухолевого препарата на основе ГМ нами был подробно изучен, модифицирован и оптимизирован известный лабораторный метод ее получения [2]:



При проведении реакции цианата калия с гидрохлоридом гидроксилламина в воде нами получен максимальный выход «сырой» ГМ - 65-70%. Замена цианата калия на цианат натрия, а дорогостоящего гидроксилламина гидрохлорида на более доступный и дешевый сульфат гидроксилламина не приводит к усложнению процесса выделения и очистки ГМ и не уменьшает ее выход. Максимальный выход ГМ достигается при продолжительности взаимодействия не менее 8 часов.

Использование избытка одного из реагентов не приводит к увеличению выхода ГМ. При введении в реакцию большого избытка соли гидроксилламина выход ГМ снижается за счет разложения последней. Кроме того, происходит дополнительное образование примесей, что приводит к значительным потерям продукта. Оптимальным по выходу и качеству конечного продукта является проведение взаимодействия эквимолекулярных количеств исходных реагентов в виде 50%-ных водных растворов при комнатной температуре. Увеличение концентрации водных растворов приводит к загрязнению получаемой ГМ и, как следствие, усложнению процесса за счет необходимости дополнительных стадий очистки. Применение менее концентрированных растворов также нецелесообразно, поскольку наиболее энергоемкой и трудоемкой стадией процесса является удаление воды из реакционной смеси.

Важным фактором, оказывающим существенное влияние на выход ГМ, является порядок смешения реагентов: больший выход достигается при добавлении раствора  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  к раствору  $\text{KCNO}$ .

Известно [2], что при взаимодействии цианата калия с солями гидроксиламмония, наряду с ГМ, может образовываться и изогидроксимочевина. Выход последней увеличивается при понижении температуры реакционной смеси. Так, при проведении процесса при  $-5^\circ\text{C}$  соотношение образующихся изомеров равно 1 : 1. Нами установлено, что при проведении реакции при комнатной температуре ( $20^\circ\text{C}$ ) изогидроксимочевина в конечном продукте не обнаруживается.

Поскольку важнейшими условиями использования химических соединений в качестве фармакопейных субстанций являются их чистота и стабильность при хранении, нами были изучены различные варианты очистки получаемой по вышеописанному процессу ГМ и установлено, что наиболее простой и эффективной является очистка "сырого" продукта путем его двукратной перекристаллизации - сначала из 96%-го этилового спирта, а затем из воды. При использовании перекристаллизации из воды с добавлением в раствор 1-2% стабилизатора достигается также удовлетворительная устойчивость получаемой ГМ при хранении (не менее 2 лет).

На различных стадиях процесса выделяются побочные продукты: чистый  $\text{KCl}$ , этиловый спирт с примесью аммиака и разбавленный водный раствор ГМ. Этиловый спирт может быть направлен на регенерацию или использоваться в качестве технического растворителя (например, для производства жидкостей для очистки стекол). Водный раствор ГМ обезвреживается при добавлении  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  до pH 11,0 - 12,0. В этих условиях ГМ разлагается до  $\text{N}_2$ ,  $\text{CO}_2$  и  $\text{NH}_3$ .

Результаты доклинических и клинических испытаний готовой лекарственной формы на основе ГМ, полученной по разработанной нами технологии, показали, что она по своей эффективности не уступает импортным аналогам при стоимости в 5-6 раз ниже.

По результатам исследований разработаны и находятся в стадии утверждения фармакопейная статья и опытно-промышленный регламент производства.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: АстраФармСервис, 1997.
2. Kofod H. Acta Chem. Scand. 1953. Vol. 7. P. 938.