



## ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СУБСТАНЦИИ ПРАМИПЕКСОЛА ДИГИДРОХЛОРИД МОНОГИДРАТ ПРИМЕНЯЕМОЙ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Умаров Дониёр Бахтиярович<sup>1</sup>,  
Атамуратов Фарход Насриддинович<sup>1</sup>,  
Турабоев Шухрат Махмадалиевич<sup>1</sup>,  
Махмудов Сардор Джалилович<sup>1</sup>,  
Сагдуллаев Баходир Тахирович<sup>1</sup>  
Набижонов Азизбек Набижонович<sup>2</sup>,  
Алимджанова Лола Искандаровна<sup>2</sup>,

Институт биоорганической химии имени  
акад. А.С.Садыкова АН РУз<sup>1</sup>,  
Ташкентский фармацевтический институт<sup>2</sup>.

<https://www.doi.org/10.37547/ejmns-v03-i02-p1-10>

### ARTICLE INFO

Received: 25<sup>th</sup> January 2023  
Accepted: 05<sup>th</sup> February 2023  
Online: 06<sup>th</sup> February 2023

### KEY WORDS

Прамипексола  
дигидрохлорид моногидрат,  
болезнь Паркинсона,  
дофаминовые рецепторы,  
ВЭЖХ, система CRS,  
хроматограмма

### ABSTRACT

*Болезнь Паркинсона - это заболевание, связанное с постепенной гибелью двигательных нервных клеток (нейронов), вырабатывающих медиатор дофамин. Прамипексол является агонистом дофаминовых рецепторов, с высокой селективностью и специфичностью он связывается с дофаминовыми рецепторами подгруппы D<sub>2</sub>, из которых обладает наиболее выраженным сродством к D<sub>3</sub>-рецепторами. Уменьшает дефицит двигательной активности при болезни Паркинсона за счёт стимулирования дофаминовых рецепторов в полосатом теле. Прамипексол ингибирует синтез, высвобождение и метаболизм дофамина. Прамипексол *in vitro* защищает дофаминовые нейроны от дегенерации в ответ на ишемию или метамфетаминовую нейротоксичность.*

**Актуальность:** болезнь Паркинсона - это заболевание, связанное с постепенной гибелью двигательных нервных клеток (нейронов), вырабатывающих медиатор дофамин. Во время болезни в организме больного происходят дегенеративные изменения, происходящие в ЦНС, имеющие свойство прогрессировать с небольшой скоростью. Впервые симптомы болезни были описаны врачом Д. Паркинсоном в 1877 году. В то время он определял болезнь, как дрожательный паралич. Это связано с тем, что основные признаки поражения ЦНС проявляются в треморе конечностей, ригидности мышц и замедленности движений.

Что касается статистики, болезнь поражает 0,4% населения, перешагнувшего рубеж в 40 лет. Люди старшего возраста, а именно в возрасте после 65 лет чаще сталкиваются с этой проблемой, примерно в 5% случаев. Болезнь Паркинсона поражает 1% пожилого населения Земли до 60 лет. Редко, но все же встречаются ювенальные формы болезни, когда дебют приходится на детский возраст. В этом



случае врачи говорят о ювенальном паркинсонизме. Что касается половой принадлежности, то болезни больше подвержены мужчины, чем женщины.

Прамипексол является агонистом дофаминовых рецепторов, с высокой селективностью и специфичностью. Он связывается с дофаминовыми рецепторами подгруппы D<sub>2</sub>, из которых обладает наиболее выраженным сродством к D<sub>3</sub>-рецепторами.

Уменьшает дефицит двигательной активности при болезни Паркинсона за счёт стимулирования дофаминовых рецепторов в полосатом теле. Прамипексол ингибирует синтез, высвобождение и метаболизм дофамина. Прамипексол *in vitro* защищает дофаминовые нейроны от дегенерации в ответ на ишемию или метамфетаминовую нейротоксичность.

Исследования *in vitro* показали, что прамипексол защищает нейроны от нейротоксического воздействия леводопы.

Прамипексол дозозависимо снижает секрецию пролактина. При длительном применении (более 3-х лет) прамипексола у пациентов с болезнью Паркинсона, признаков снижения эффективности не было [1].

**Цель исследования:** целью данного исследования является хроматографический анализ субстанции прамипексола дигидрохлорид моногидрат применяемой в лечении болезни Паркинсона.

**Материалы и методы:** исследование проведено на образцах субстанции прамипексола дигидрохлорида моногидрата. По внешнему виду субстанции прамипексола белый или слегка желтоватый, кристаллический порошок легко растворим в воде, растворим в метаноле, умеренно растворим в этаноле (96%) и практически не растворим в метилен хлориде. Потеря в массе при высушивании, определенная при температуре 105°C, составляла от 4,5% до 6,5%, при расчетном содержании кристаллизационной воды в субстанции около 6,1%. Удельное вращение 0,235 г (0,25 г в перерасчете на безводную субстанцию) вещества помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяли в метаноле и доводили объем до метки тем же растворителем. Хроматографическое разделение и примесей методом ВЭЖХ проводили в следующих условиях: колонка SUPELCOC18. 3,0мкл, 125 × 4,6 мм, температура колонки 25°C, скорость потока подвижной фазы 1,5 мл/мин, аналитическая длина волны 264 нм, объем пробы 5 мкл.

Испытуемый раствор растворяли 75 мг субстанции в растворителе и разбавляют до 50,0 мл тем же растворителем. Раствор сравнения (а) разводили растворителем 1,0 мл испытуемого раствора до 100,0 мл. Раствор сравнения (b) растворяли 7,5 мг стандарта CRS (ChemicalReferenceSubstance) прамипексола для системы пригодности (содержащего примеси А, В и С) в 5,0 мл растворителя [2-7].

**Таблица 1.**

**Профиль градиента при определении посторонних примесей в субстанции**

Время (мин)	Мобильная фаза А (объемные проценты)	Мобильная фаза В (объемные проценты)
0 - 15	60 - 20	40 - 80

При определении примесей использовали хроматограмму прамипексола для пригодности системы CRS и хроматограмму раствора сравнения (b) для идентификации пиков обусловленных примесей.

Время удержания прамипексола ~ 6 мин Относительное время удерживание примесей: примесь А ~ 0,7 примесь В ~ 1,5; примесь С ~ 1,7;

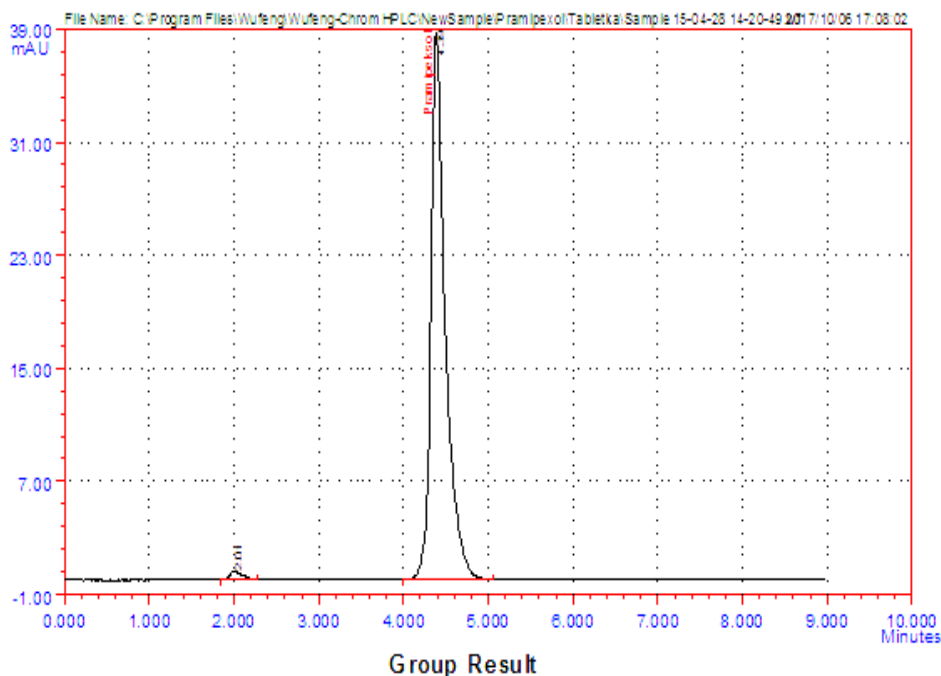
Проверка пригодности системы: эталонный раствор (b) разрешает минимум 6,0 между пиками из-за примесей А и прамипексола

Ограничения:

- примеси А, В, С: для каждой примеси, не более чем полуторная площадь основного пика на хроматограмме для раствора сравнения (a) (0,15 %);
- неуказанные примеси: для каждой примеси не более чем площадь основного пика на хроматограмме для раствора сравнения (a) (0,10 %);
- всего: не более чем 5 кратная площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0,5 %);
- предел пренебрежения: 0,5 кратная площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (a) (0,05 %) [8-9].

### Результаты и их обсуждение

Показатели сульфатная зола и тяжелые металлы определены в соответствии по требованиям Государственной Фармакопеи XI, XII и ВР, USP. Результаты анализа субстанции по этим показателям не превышали 0,1 и 0,001% соответственно[10-11].



ID	Name	Height	Area	Conc
1		60	529.8	1.1532
2	Pramipeksol	3863	45415.3	98.8468

**Рис. 1. Хроматограмма прамипексола дигидрохлорида моногидрат.**

Количественное определение субстанции прамипексола дигидрохлорида моногидрат проведено методом ВЭЖХ.

Условия хроматографии:

- колонка, размером 75 x 4,6 мм, с размером частиц 3 мкм или аналогичная;
- подвижная фаза, буферный раствор 0,1% дегазированная любым способом;
- скорость подвижной фазы – 0,5 мл/мин;
- детектирование – при длине волны 264 нм;
- температура колонки – комнатная;
- время хроматографирования 4 – 5 мин.

Испытуемый раствор: 50 мг (точная навеска) субстанции помещали в мерную колбу вместимостью 200 мл, растворяли в 0,1% фосфорной кислоте, доводили объём



до метки. 1 мл полученного раствора растворяли в колбе вместимостью 50 мл и доводили объём до метки.

Стандартный раствор: растворяли 50,0 мг (точная навеска) РСО помещали в мерную колбу вместимостью 200 мл, растворяли в 0,1% фосфорной кислоте, доводили объём до метки. 1 мл полученного раствора растворяли в колбе вместимостью 50 мл и доводили объём до метки.

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot P}{S_0 \cdot m_1};$$

где;  $S_0$  – среднее значение площадей пиков прамипексола дигидрохлорида моногидрат, вычисленное из хроматограмм РСО прамипексола дигидрохлорида моногидрат;

$S_1$  – среднее значение площадей пиков прамипексола дигидрохлорида моногидрат, вычисленное из хроматограмм испытуемого раствора;

$m_0$  – масса навески РСО прамипексола, в мг;

$m_1$  – масса навески препарата, в мг;

$P$  – фактическое содержание прамипексола

### Таблица 2.

**Результаты количественного определения субстанции прамипексола методом ВЭЖХ**

Показатель	Серии 20131001
Содержание, %	$\bar{X}=99.56$
Метрологические характеристики ( $P=95\%$ , $n=5$ )	$S=0.120$
	$S_x^-=0.054$
	$\Delta_x^-=0.216$

Определение срока годности субстанции проведено методом «ускоренного старения» при температуре 60°C. В течение срок, эквивалентного 2 годам хранения в естественных условиях, качество субстанции не изменилось.

Субстанция оптически активна, в перечень контролируемых показателей качества был включен показатель «удельное вращение», который нормируется в пределах от (-67,0)° до (-69,5)°. Потеря в массе при высушивании должна составлять от 4,5% до 6,5%.

Содержание посторонних примесей мы предложили определять методом ВЭЖХ. Содержание единичной примеси в субстанции не должно превышать 0,2%, суммарное содержание примесей – 0,5%. Количественное определение субстанции нормируется в пределах от 98,0% до 102,0% [6].

### Выводы:

- Исходя из полученных результатов, установлены нормы количественного определения в субстанции прамипексола дигидрохлорида моногидрата от 98,0% до 102,0% в пересчете на сухое вещество.
- На основании проведенных исследований оформлен проект фармакопейной статьи предприятия на субстанцию прамипексола дигидрохлорида моногидрата.

### References:

- Интернет ресурсы: <http://academpharm.by/pramipeksol.html>, <http://medportal.ru>, [http://www.ayzdorov.ru/lechenie\\_parkinsona\\_chno.php](http://www.ayzdorov.ru/lechenie_parkinsona_chno.php)



2. P.Lavudu, A.Prameela Rani, C.Balashakaran&V.Venumadhav. Rp-Hplc Method for the Determination of Pramipexole Dihydrochloride in Tablet Dosage Form// Global Journal of Medical research. Volume 12 Issue 4 Version 1.0 May 2012. 19-24 p.
3. T. Deepan, K. Paulambethkar, R. Vijayalakshmi and M.D. Dhanaraju. A Validated RP-HPLC Method for the Estimation of Pramipexole Dihydrochloride in Pharmaceutical Dosage Form// World Journal of Chemistry 7 (2): 59-63, 2012.
4. Agata E. Kamie-Ska-Duda, Piotr A. Baran, Anna Bielejewska and Michal Odrow Sypniewski. Optimization of chiral separation of pramipexole on various polisaccharide stationary phases// Acta Pol.Pharm.2006 Sep-Oct;63(5):400-1.
5. M.H. Patil, M.D. Rokade. Determination of Assay Evaluation of Pramipexole in Parkinson's Disease by RP-HPLC Method// Biological Forum – An International Journal 5(1): 78-83 (2013)
6. V.Chaudhary, M. Ubale. Development and validation of RP-HPLC method for estimation of pramipexole hydrochloride in pharmaceutical dosage form// International journal of research in pharmacy and chemistry, IJRPC 2013, 3(1) 134-139 p.
7. Murali Krishna N., Ramababu C. Stability indicating RP-HPLC assay method for pramipexole dihydrochloride in pure and formulations// World Journal of Pharmaceutical Sciences ISSN (Print): 2321-3310; ISSN (Online): 2321-3086
8. British Pharmacopeia, 2003.
9. Государственная фармакопея СССР. -11-изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1,2.
10. Государственная фармакопея Российской Федерации. 12-е изд-е. — М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008. -704 с. -ISBN 978-5-9901447-1-2.
11. United States Pharmacopeia (USP 34 – NF 29), 2011.