

# Определение состава фармацевтической субстанции, используемой в средстве, обладающем антиаритмическим действием

© Рогов А. В.<sup>1</sup>, Мокров Г. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — АО «Фармцентр ВИЛАР», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> — ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

**Аннотация.** Нарушения сердечного ритма наиболее распространены среди патологий сердечно-сосудистой системы. Препараты Аллапинин® и Аллафорте® компании АО «Фармцентр ВИЛАР» являются эффективными антиаритмическими средствами IC-класса. Основным компонентом этих препаратов является фармацевтическая субстанция с МНН – лаппаконитина гидробромид, которая помимо самого лаппаконитина гидробромида содержит примеси других дитерпеновых алкалоидов. Настоящая работа посвящена подробному анализу алкалоидного состава новой фармацевтической субстанции, выделенной из корней и корневищ, а также из наземной части растений рода *Aconitum* (борец) семейства *Ranunculaceae* (лютиковые) с использованием хромато-масс спектрометрии и ЯМР-спектроскопии. Кроме того, проведена оценка количественных соотношений алкалоидов в нескольких образцах фармацевтических субстанций, выделенных из разных партий лекарственного растительного сырья (ЛРС).

**Ключевые слова:** антиаритмики; дитерпеновые алкалоиды; лаппаконитин; хромато-масс спектрометрия; ЯМР-спектроскопия

## Для цитирования:

Рогов А. В., Мокров Г. В. Определение состава фармацевтической субстанции, используемой в средстве, обладающем антиаритмическим действием. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2023;(4):XX–XX. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-4-XX-XX>

**Поступила:** 19.07.2023. **В доработанном виде:** 25.08.2023. **Принята к печати:** 21.11.2023. **Опубликована:** 30.12.2023.

## Determination of the composition of pharmaceutical substances used in drugs with antiarrhythmic activity

© Anton V. Rogov<sup>1</sup>, Grigory V. Mokrov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — “Pharmcenter VILAR” JSC, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> — Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Cardiac arrhythmias are the most common pathologies of the cardiovascular system. Allapinin® and Allaforte® from “Pharmcenter VILAR” are effective IC-class antiarrhythmic agents. The main component of these drugs is a pharmaceutical substance with INN: lappaconitine hydrobromide, which in addition to lappaconitine hydrobromide itself, contains impurities of other diterpene alkaloids. This work is devoted to a detailed analysis of the alkaloid composition of a new pharmaceutical substance isolated from roots and rhizomes, as well as from the aerial part of plants of the genus *Aconite* (monkshood, wolfsbane) of the *Ranunculaceae* family (buttercups) using chromato-mass spectrometry and NMR spectroscopy. In addition, an assessment was made of the quantitative ratios of alkaloids in several samples of pharmaceutical substances isolated from different batches of medicinal plant raw materials.

**Keywords:** antiarrhythmics; diterpene alkaloids; lappaconitine; chromato-mass spectrometry; NMR spectroscopy

## For citations:

Rogov AV, Mokrov GV. Determination of the composition of pharmaceutical substances used in drugs with antiarrhythmic activity. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2023;(4):95–109. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-4-95-109>

**Received:** 19.07.2023. **Revision received:** 25.08.2023. **Accepted:** 21.11.2023. **Published:** 30.12.2023.

## Введение / Introduction

По данным Всемирной Организации Здравоохранения сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смерти во всём мире. В 2019 году от ССЗ умерло около 17,9 миллионов человек, что составило 32 % от общего количества смертей. Ожидается, что к 2030 году распространённость ССЗ увеличится на 40 %, и они будут причиной почти 24 миллионов смертей во всём мире [1].

Пандемия COVID-19 внесла существенный дополнительный вклад в распространённость и тяжесть течения ССЗ. Больные с сопутствующими ССЗ относятся к особо уязвимой когорте, отличающейся тяжёлым течением COVID-19 и высокой госпитальной летальностью. Имеются доказательства формирования вызванной COVID 19 сердечно-сосудистой патологии *de novo*, названной острым COVID-19-

ассоциированным сердечно-сосудистым синдромом, выраженным в различных видах аритмии, миокардитах, острых кардиальных повреждениях и тромботических нарушениях [2, 3].

Среди патологий сердечно-сосудистой системы нарушения сердечного ритма наиболее распространены. Сообщалось о вызывающем тревогу количестве людей с внезапной сердечной смертью в качестве первого симптома сердечной аритмии, что составляет около 20 % всех смертей ежегодно. Кроме того, пациенты, склонные к предсердным тахикардиям, таким как трепетание и фибрилляция предсердий, часто имеют сопутствующие заболевания, включая артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, клапанную кардиомиопатию и повышенный риск инсульта [4].

Препараты Аллапинин® и Аллафорте® компании АО «Фармцентр ВИЛАР», содержащие в качестве

основного активного компонента лаппаконитина гидробромид, являются эффективными антиаритмическими средствами IC-класса по классификации Vaughan–Williams. Они успешно применяются в клинической практике на территории Российской Федерации для лечения желудочковых и наджелудочковых экстрасистолий, пароксизмальных форм фибрилляций и трепетаний предсердий, пароксизмальных желудочковых и наджелудочковых тахикардий [5, 6].

Активные компоненты препаратов Аллапинин® и Аллафорте® выделяются из травы, корневищ и корней растений рода *Aconitum* (борец) семейства *Ranunculaceae* (лютиковые): борца северного (борца высокого) — *Aconitum septentrionale* Koelle, а также борца белоустого — *Aconitum leucostomum* (далее — ЛРС). Известно, что в этих растениях содержится большая смесь дитерпеновых алкалоидов, таких как лаппаконитин, N-дезацетиллаппаконитин, ранаконитин, сепаконитин, N-ацетилсепаконитин и ряд других. Вследствие этого в составе препаратов Аллапинин® и Аллафорте® помимо основного действующего вещества — лаппаконитина гидробромида, также содержится сопутствующая смесь родственных алкалоидов [7, 8].

На сегодняшний день в литературе отсутствуют исследования по анализу количественного состава субстанции, выделяемой из борца северного и борца белоустого. В то же время фармакологическое действие лекарственных средств, созданных на базе смеси алкалоидов из этих растений, может быть обусловлено именно определённой суммой биологических эффектов каждого из их компонентов. В связи с этим актуальным является создание новых безопасных и эффективных лекарственных средств на основе алкалоида лаппаконитина и других родственных алкалоидов, содержащихся в ЛРС. Для этого перед авторами стояли следующие задачи: 1) разработать способы выделения из ЛРС новых фармацевтических композиций, содержащих в своём составе, помимо лаппаконитина, другие родственные алкалоиды; 2) установить количественный и качественный состав алкалоидов в новых фармацевтических композициях, чему и посвящена настоящая работа.

Данная работа является одним из этапов создания средства, обладающего антиаритмическим действием, и разработки способа получения фармацевтической субстанции, в составе которой будут содержаться алкалоиды дитерпенового ряда, обеспечивающие дополнительные (помимо антиаритмического) лечебные эффекты. Описанные в настоящей статье эксперименты были проведены в период с 2013 по 2014 гг.

## Материалы и методы / Materials and methods

### ЯМР-спектроскопия / NMR spectroscopy

Строение соединений устанавливали методами одномерной <sup>1</sup>H- , <sup>13</sup>C- и двумерной ЯМР-спектроскопии

(ядерная магнитно-резонансная спектроскопия). В качестве двумерных методов проводились следующие эксперименты: COSY — гомоядерная корреляция, HMBC — гетероядерная многосвязная корреляционная спектроскопия, HSQC — гетероядерная одно-квантовая корреляционная спектроскопия, NOESY — ядерная спектроскопия с эффектом Оверхаузера. Спектры <sup>1</sup>H- и <sup>13</sup>C-ЯМР регистрировали в шкале δ, м. д. на спектрометре Bruker Fourier 300 HD (Bruker Corporation, Leipzig, Germany, 300 и 75 МГц для ядер <sup>1</sup>H- и <sup>13</sup>C, соответственно) в растворах DMSO-d<sub>6</sub> и CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт тетраметилсилан (0 м.д.). Константа спин-спиновой взаимодействия J, Гц. Для обозначения резонансных сигналов использовали следующие сокращения: с (s) — синглет, д (d) — дублет, т (t) — триплет, кв (q) — квартер, м (m) — мультиплет.

### Хромато-масс спектрометрия / Chromatography-mass spectrometry

В работе был использован высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent LC/MS 1200 с использованием диодно-матричного детектора и масс-детектора. В качестве аналитической хроматографической колонки использовалась ReproSil — Pur Basic C18,5 мкм 250×4,6 мм производства Dr. Maisch GmbH. Для хроматографии использовался ацетонитрил Acetonitrile for UHPLC Supergradient фирмы Panreac; вода высокой степени очистки, пригодная для работы в UHPLC; формиат аммония фармакопейного качества; муравьиная кислота фармакопейного качества; трифторуксусная кислота.

#### *Приготовление формиатно-аммонийного буферного раствора для приготовления подвижной фазы / Preparation of formate-ammonium buffer solution for the preparation of the mobile phase*

200 мг (точная навеска) формиата аммония взвешивают в стеклянном стакане на аналитических весах с точностью до 0,2 мг. 1000 мл чистой воды отмеряют, пользуясь мерным цилиндром. Полностью смывают 1000 мл воды взвешенный формиат аммония из стеклянного стакана для взвешивания в ёмкость для приготовления буферного раствора. В ёмкость для приготовления буферного раствора помещают магнитный мешалчик, помещают ёмкость на магнитную мешалку. После 3–5 минут перемешивания, когда формиат аммония полностью растворится, в ёмкость опускают электрод рН-метра и замеряют полученный уровень рН. Доводят уровень рН до значения 5,00 с помощью 1 % раствора муравьиной кислоты. После получения раствора с необходимым уровнем рН содержимое стакана переливают в бутылку объёмом 1 л из тёмного стекла с герметичной крышкой. Готовый формиатно-аммонийный буферный раствор годен для употребления в течение 24 часов при хранении в тёмном месте при комнатной температуре.

*Приготовление подвижной фазы / Preparation of the mobile phase*

В чистый сухой мерный цилиндр объёмом 500 мл наливается 100 мл ацетонитрила. После этого ацетонитрил из цилиндра переливается (как можно более полно) в ёмкость для получения подвижной фазы. Далее в этот же цилиндр наливается 300 мл формиатно-аммонийного буферного раствора для приготовления подвижной фазы. Буферный раствор из цилиндра переливается (как можно более полно) в ёмкость для получения подвижной фазы. Содержимое ёмкости для получения подвижной фазы перемешивается. Полученная подвижная фаза переливается в бутылку из тёмного стекла с герметичной крышкой. Подвижная фаза годна для употребления в течение 24 часов.

*Приготовление раствора испытуемой субстанции (испытуемый раствор) / Preparation of the solution of the test substance (test solution)*

Около 50 мг (точная навеска) испытуемой субстанции вносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и растворяют в подвижной фазе, доводят объём до метки тем же растворителем и перемешивают.

*Приготовление раствора субстанции с идентифицированными примесями (стандартный раствор) / Preparation of a solution of a substance with identified impurities (standard solution)*

Около 50 мг (точная навеска) субстанции с идентифицированными (методом LCMS или с помощью внешних стандартов) примесями вносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и растворяют в подвижной фазе, доводят объём до метки тем же растворителем и перемешивают.

*Приготовление раствора для промывки / Preparation of the washing solution*

В 500 мл ацетонитрила добавляют 500 мкл трифторуксусной кислоты и перемешивают. Переливают в бутылку тёмного стекла. Раствор для промывки годен для употребления в течение 1 месяца с момента приготовления.

*Проведение анализа / Conducting an analysis*

По 5 мкл испытуемого раствора и стандартного раствора попеременно хроматографируют на жидкостном хроматографе, получая не менее 2 хроматограмм для каждого раствора в следующих условиях:

- элюирование проводят в изократическом режиме;
- скорость потока подвижной фазы 1,0 мл в мин;
- время интегрирования 40 минут (длительность цикла анализа);
- детектирование при длине волны 220 нм;
- чувствительность детектора устанавливается опытным путём.

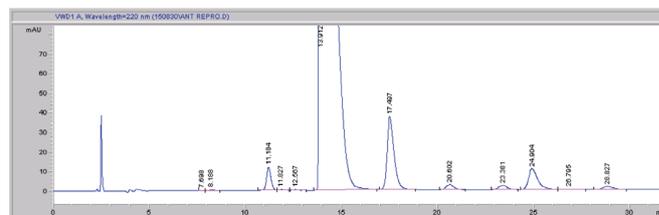
*Промывка колонки / Flushing the column*

После проведения каждого 8–12 циклов анализа колонка нуждается в промывке, что становится заметно по возрастающему уровню давления. Промывка осуществляется раствором для промывки в течение не менее 60 минут при скорости 1 мл в минуту. Колонка считается промытой, если после 60 минут промывки базовая линия не даёт отклонения от «нулевого значения» более 10 mAU.

**Результаты и обсуждение / Results and discussion**

Состав фармацевтических композиций был установлен при помощи высокочувствительного инструментального метода анализа — высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием диодно-матричного детектора и масс-детектора, позволяющего определить не только времена удерживания, но и молекулярные массы компонентов, а также при помощи ключевого метода анализа структурного строения соединений — ЯМР-спектроскопии. При этом, помимо стандартных одномерных  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -спектров, для полного отнесения сигналов и подтверждения структур молекул использовались эксперимент по неискаженному усилению переносом поляризации (DEPT) и набор двумерных экспериментов: COSY, HMBC, HSQC и NOESY.

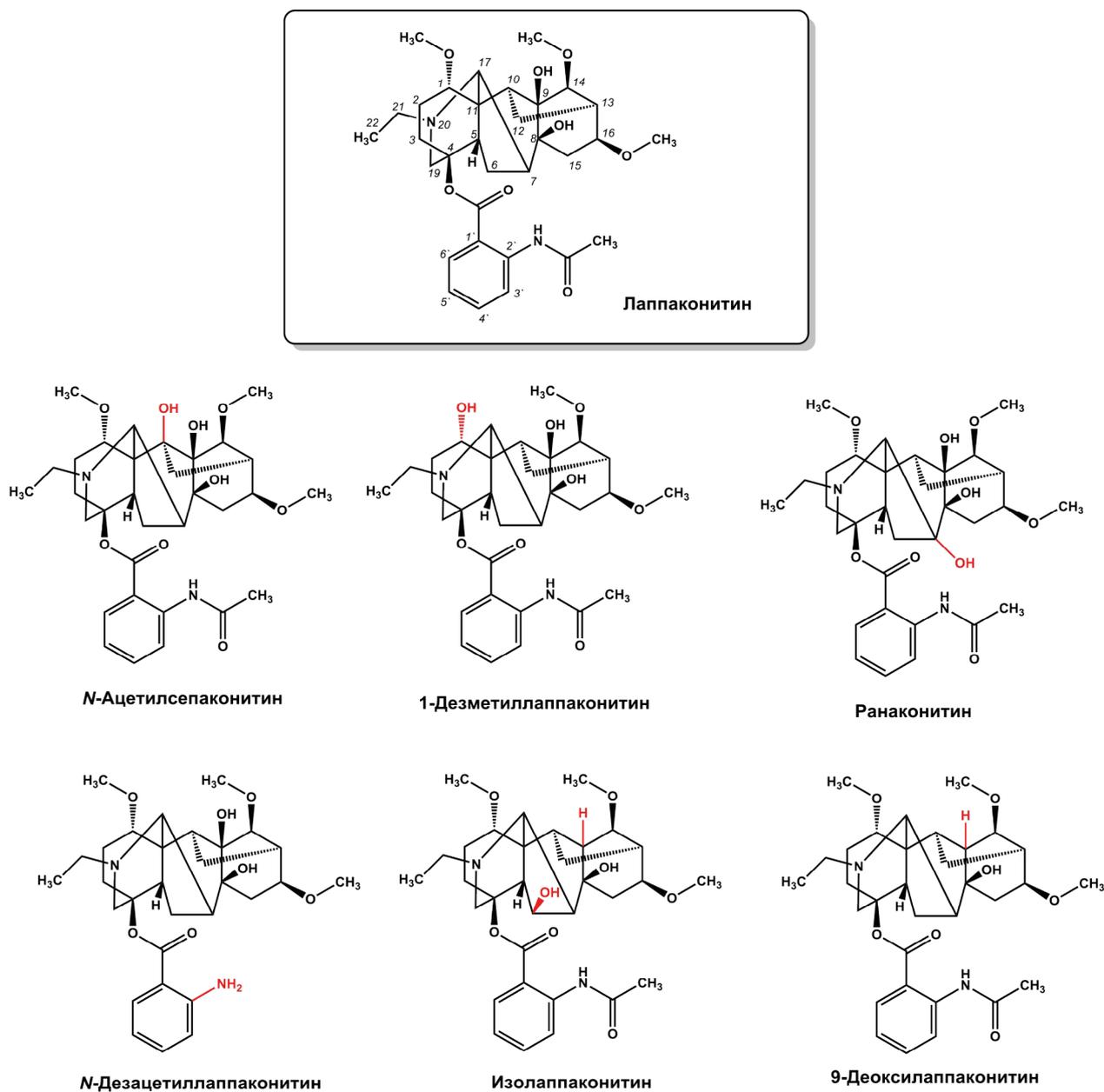
По данным хроматографии, исследуемые фармацевтические композиции содержат 7 основных компонентов и микропримеси в количестве не менее 5 минорных алкалоидов (рис. 1).



**Рис. 1.** Типичная хроматограмма одной из фармацевтических композиций

**Fig. 1.** Typical chromatogram of one of the pharmaceutical compositions

С использованием методов хромато-масс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопии было установлено, что основными алкалоидами в составе фармацевтической композиции являются лаппаконитин, N-ацетилсепаконитин, 1-дезметиллаппаконитин, ранаконитин, N-дезацетиллаппаконитин, изолаппаконитин, 9 деоксилаппаконитин (рис. 2). В таблицах 1 и 2 представлены установленные при помощи комплекса одномерных и двумерных методик химические сдвиги протонов и углеродов компонентов смеси алкалоидов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , соответственно. Далее в работе представлен процесс идентификации



**Рис. 2.** Структуры алкалоидов, идентифицированных с использованием методов хромато-масс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопии в исследуемых фармацевтических композициях

**Fig. 2.** Structures of alkaloids identified using chromato-mass spectrometry and NMR spectroscopy in the studied pharmaceutical compositions

*Примечание:* красным цветом выделены отличия в структурах алкалоидов от основного компонента композиции — лаппаконитина.  
*Note:* the differences in the structures of alkaloids from the main component of the composition — lappaconitine are highlighted in red.

Таблица 1

Химические сдвиги компонентов смеси алкалоидов в спектрах <sup>1</sup>H ЯМР

Table 1

Chemical shifts of the components of the alkaloid mixture in the <sup>1</sup>H NMR spectra

| Номера протонов | Лаппаконитин                 | 1-Дезметиллаппаконитин   | Ранаконитин              | N-Дезацетиллаппаконитин  | N-Ацетилсепаконитин          | Изолаппаконитин          | 9-Деоксилаппаконитин     |
|-----------------|------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| H1              | 3,26 dd (10,1, 7,2)          | 3,82 t (3)               | 3,00 m                   | 3,20 dd (7&10)           | 3,29 m                       | 3,04 m                   | 3,11 m                   |
| H2              | 2,20 m, 2,28 m               | 2,33 m, 2,42 m           | 2,12 m                   | 2,01 m, 2,53 m           | 2,15 m, 2,31 m               | 2,11 m, 2,42 m           | 2,15 m                   |
| H3              | 1,92 m, 2,60 m               | 1,75 m, 2,00 m           | 1,85 m, 2,53 m           | 1,77 m, 2,72 m           | 2,06 m, 2,43 m               | 1,83 m, 2,51 m           | 1,67 m, 2,52 m           |
| H5              | 2,09 d (8,4)                 | 2,73 s                   | 1,89 m                   | 2,37 m                   | 2,10 d (8,4)                 | 2,75 s                   | 2,35 m                   |
| H6              | 1,54 m, 2,79 m               | 1,78 m, 2,20 m           | 1,38 d (14), 2,99 m      | 2,20 m, 2,30 m           | 1,64 m, 2,51 m               | 4,68 d (7)               | 1,91 m, 2,36 m           |
| H7              | 2,40 d (7,5)                 | 2,19 m                   | —                        | 2,16 d (8)               | 2,45 d (7,5)                 | 2,56 d (7)               | 2,15 m                   |
| H9              | —                            | —                        | —                        | —                        | —                            | 3,19 m                   | 1,92 m                   |
| H10             | 2,05 m                       | 2,17 m                   | 2,25 m                   | 2,01 m                   | —                            | 2,32 m                   | 2,39 m                   |
| H12             | 2,03 m, 2,45 m               | 1,70 m, 2,70 m           | 1,89 m, 2,32 m           | 1,65 m, 2,67 m           | 1,93 m, 2,64 m               | 1,90 m, 1,13 m           | 1,80 m, 2,07 m           |
| H13             | 2,37 dd (7,9, 4,7)           | 2,52 t (5)               | 2,18 m                   | 2,38 t (5)               | 2,29 m                       | 2,53 m                   | 2,29 m                   |
| H14             | 3,39 dd (4,8, 1,1)           | 3,50 d (5)               | 3,31 d (5)               | 3,43 d (5)               | 3,28 dd (4,8, 1,1)           | 3,25 m                   | 3,19 d (7)               |
| H15             | 2,15 m, 2,22 m               | 2,13 m, 2,36 m           | 1,73 m, 2,71 m           | 2,03 m, 2,40 m           | 2,18 m, 2,21 m               | 2,16 m, 2,30 m           | 1,95 m, 2,29 m           |
| H16             | 3,29 m                       | 3,42 m                   | 3,12 m                   | 3,32 m                   | 3,30 m                       | 3,56 m                   | 3,21 m                   |
| H17             | 3,02 s                       | 2,92 s                   | 2,68 s                   | 3,00 s                   | 2,91 s                       | 3,58 s                   | 2,95 s                   |
| H19             | 2,45 d (11,4), 3,56 d (11,4) | 2,60 d (12), 3,36 d (12) | 3,06 d (11), 3,47 d (11) | 2,55 d (11), 3,62 d (11) | 2,58 d (11,4), 3,57 d (11,4) | 2,82 d (13), 4,51 d (13) | 2,52 d (12), 3,56 d (12) |
| H21 CH2         | 2,52 q (7,0)                 | 2,60 q (7)               | 2,87 q (7)               | 2,54 q (7,2)             | 2,58 q (7,0)                 | 3,07 q (7)               | 2,55 q (7)               |
| H22 CH3         | 1,12 t (7,0)                 | 1,20 t (7)               | 1,00 t (7)               | 1,24 t (7,2)             | 1,14 t (7,0)                 | 1,41 t (7)               | 1,14 t (7)               |
| 1-OMe           | 3,31 s                       | —                        | 3,19 s                   | 3,30 s                   | 3,35 s                       | 3,38 s                   | 3,31 s                   |
| 14-OMe          | 3,37 s                       | 3,43 s                   | 3,26 s                   | 3,42 s                   | 3,44 s                       | 3,44 s                   | 3,43 s                   |
| 16-OMe          | 3,29 s                       | 3,35 s                   | 3,18 s                   | 3,32 s                   | 3,34 s                       | 3,35 s                   | 3,35 s                   |
| H3'             | 8,42 d (8,8)                 | 8,70 d (8)               | 8,30 d (8)               | 6,62 d (8,2)             | 8,68 d (8,8)                 | 8,49 d (8)               | 8,69 d (8)               |
| H4'             | 7,52 dd (8,4, 7,3)           | 7,05 t (8)               | 7,16 t (8)               | 7,23 t (8,2)             | 7,52 t (8,4)                 | 7,12 t (8)               | 7,05 t (8)               |
| H5'             | 7,12 dd (8,0, 7,3)           | 7,53 t (8)               | 7,57 t (8)               | 6,60 t (8,2)             | 7,04 t (8,0)                 | 7,56 t (8)               | 7,53 t (8)               |
| H6'             | 7,93 d (8,0)                 | 7,93 d (8)               | 7,85 d (8)               | 7,78 d (8,2)             | 7,92 d (8,0)                 | 7,97 d (8)               | 7,94 d (8)               |
| CO-CH3          | 2,19 s                       | 2,26 s                   | 2,12 s                   | —                        | 2,25 s                       | 2,24 s                   | 2,25 s                   |
| NH              | broad                        | 11,07 bs                 | broad                    | 5,67 bs                  | broad                        | 10,5 bs                  | 11,06 bs                 |

Примечания: s – синглет; d – дублет; t – триплет; q – квартет; dd – дублет дублетов; m – мультиплет; bs – широкий синглет; broad – уширенный сигнал без определенного химсдвига.

Notes: s is a singlet; d is a doublet; t is a triplet; q is a quartet; dd is a doublet of doublets; m is a multiplet; bs is a broad singlet; broad is a widened signal without a certain chemical shift.

каждого компонента смеси, за исключением основного широкоизученного алкалоида лаппаконитина и пяти минорных алкалоидов, выделение и идентификация которых в чистом виде затруднена вследствие их крайне малого содержания в исследуемой фармацевтической композиции.

#### N-Ацетилсепаконитин / N-Acetylsepaconitine

Установлено, что соединение со временем удерживания 10–12 минут при заданных условиях хроматографирования и массой молекулярного иона 602 г/моль является N-ацетилсепаконитином, который отличается от лаппаконитина наличием дополнительной гидроксильной группы в 10-м положении дитерпеновой системы. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H этого вещества в сравнении с лаппаконитином (см. табл. 1) исчезает сигнал протона H(10) и смещаются химсдвиги протонов при C(12). Химсдвиг протона H(12a) изменяется от 2,03 до 1,93 м.д., а протона H(12b) — смещается в слабое поле с 2,45 до 2,64 м.д. Существенное измене-

ние химсдвига углерода C(10) наблюдается в спектре ЯМР <sup>13</sup>C с 52,3 до 70,6 м.д. вследствие появления при этом атоме гидроксигруппы (см. табл. 2).

Масс-спектр образца также полностью соответствует N-ацетилсепаконитину. На рис. 3 приведён этот спектр и соответствующая ему схема фрагментации N-ацетилсепаконитина. В области тяжёлых фрагментов распада основными пиками являются пики с массами 583,6; 551,5; 533,6, которые соответствуют последовательному отщеплению молекул воды и метанола от исходного соединения. При отщеплении антранилового фрагмента фиксируется молекулярный ион дитерпенового каркаса с m/z = 440,4. Последующее отщепление молекул метанола и воды даёт интенсивные пики 422,4; 404,4; 372,3 и 340,3.

#### 1-Дезметиллаппаконитин / 1-Desmethyllappaconitin

Массой молекулярного иона 572 г/моль и временем удерживания 19–22 минут обладало соединение, соответствующее структурной формуле 1-дезметиллап-

Таблица 2

Химические сдвиги компонентов смеси алкалоидов в спектрах <sup>13</sup>C ЯМР

Table 2

Chemical shifts of the components of the alkaloid mixture in the <sup>13</sup>C NMR spectra

|                        | Лаппаконитин | 1-Дезметиллап-<br>паконитин | Ранаконитин | N-Дезацетил-<br>лаппаконитин | N-Ацетил-<br>сепаконитин | Изолаппаконитин | 9-Деоксиллапко-<br>нитин |
|------------------------|--------------|-----------------------------|-------------|------------------------------|--------------------------|-----------------|--------------------------|
| C1                     | 85,4         | 72,1                        | 83,9        | 84,4                         | 77,7                     | 83,7            | 84,3                     |
| C2                     | 28,0         | 30,3                        | 27,1        | 26,3                         | 26,6                     | 26,7            | 26,9                     |
| C3                     | 32,9         | 29,9                        | 31,9        | 32,0                         | 31,6                     | 31,8            | 32,0                     |
| C4                     | 86,1         | 82,7                        | 84,8        | 82,9                         | 84,7                     | 84,2            | 84,3                     |
| C5                     | 49,4         | 43,9                        | 50,9        | 48,8                         | 44,5                     | 51,6            | 46,5                     |
| C6                     | 25,2         | 27,3                        | 32,3        | 26,9                         | 24,5                     | 70,4            | 29,2                     |
| C7                     | 49,5         | 46,5                        | 86,9        | 47,7                         | 46,7                     | 50,2            | 46,2                     |
| C8                     | 76,0         | 76,2                        | 76,5        | 75,7                         | 74,6                     | 76,1            | 74,1                     |
| C9                     | 80,1         | 77,5                        | 78,4        | 78,6                         | 78,8                     | 44,5            | 45,5                     |
| C10                    | 52,3         | 48,3                        | 36,3        | 49,9                         | 79,6                     | 44,0            | 37,1                     |
| C11                    | 52,5         | 50,3                        | 50,9        | 51,0                         | 56,4                     | 50,2            | 50,7                     |
| C12                    | 27,4         | 23,6                        | 26,3        | 24,1                         | 37,4                     | 22,5            | 25,2                     |
| C13                    | 37,7         | 36,3                        | 48,7        | 36,4                         | 34,4                     | 36,9            | 49,7                     |
| C14                    | 91,3         | 90,3                        | 89,7        | 90,2                         | 87,8                     | 81,9            | 84,2                     |
| C15                    | 44,5         | 45,3                        | 36,0        | 44,8                         | 44,9                     | 42,3            | 42,1                     |
| C16                    | 84,7         | 82,8                        | 83,6        | 83,0                         | 82,7                     | 80,2            | 82,7                     |
| C17                    | 62,2         | 63,3                        | 62,2        | 61,6                         | 61,6                     | 63,6            | 61,4                     |
| C19                    | 55,9         | 58,0                        | 55,0        | 55,7                         | 55,4                     | 58,9            | 55,0                     |
| C21 (CH <sub>2</sub> ) | 49,9         | 48,3                        | 50,3        | 49,1                         | 48,9                     | 50,7            | 48,9                     |
| C22 (CH <sub>2</sub> ) | 13,7         | 13,0                        | 14,4        | 13,6                         | 13,5                     | 10,1            | 13,5                     |
| 1-OMe                  | 56,7         | -                           | 55,9        | 56,5                         | 56,2                     | 56,4            | 56,6                     |
| 14-OMe                 | 58,2         | 58,0                        | 57,5        | 57,9                         | 58,0                     | 57,8            | 57,8                     |
| 16-OMe                 | 56,4         | 56,3                        | 56,3        | 56,1                         | 56,3                     | 56,0            | 56,2                     |
| C1'-C=O                | 168,4        | 167,2                       | 166,6       | 167,2                        | 167,4                    | 166,7           | 167,7                    |
| C1'                    | 118,7        | 115,5                       | 118,5       | 111,9                        | 115,7                    | 115,9           | 115,8                    |
| C2'                    | 141,9        | 141,9                       | 140,5       | 150,4                        | 141,7                    | 141,1           | 141,9                    |
| C3'                    | 122,0        | 120,4                       | 121,5       | 116,6                        | 120,2                    | 121,1           | 120,3                    |
| C4'                    | 135,1        | 122,3                       | 123,5       | 133,8                        | 134,4                    | 123,2           | 122,4                    |
| C5'                    | 124,2        | 134,6                       | 134,3       | 116,2                        | 122,3                    | 135,1           | 134,5                    |
| C6'                    | 132,1        | 130,9                       | 131,1       | 131,6                        | 131,0                    | 131,0           | 131,0                    |
| N-C=O                  | 171,4        | 169,1                       | 169,0       | -                            | 169,1                    | 169,1           | 169,0                    |
| CO-CH <sub>3</sub>     | 25,0         | 25,6                        | 25,2        | -                            | 25,6                     | 25,6            | 25,6                     |

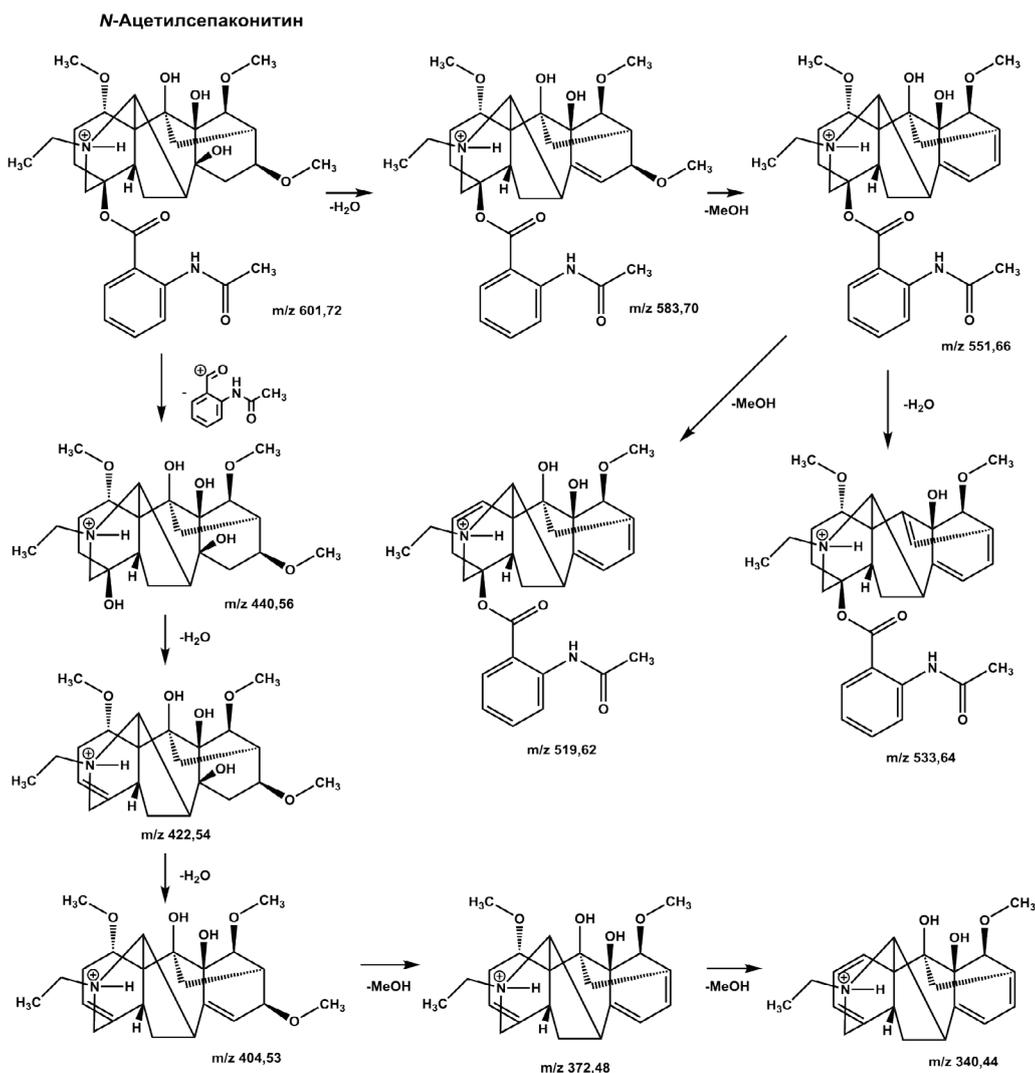
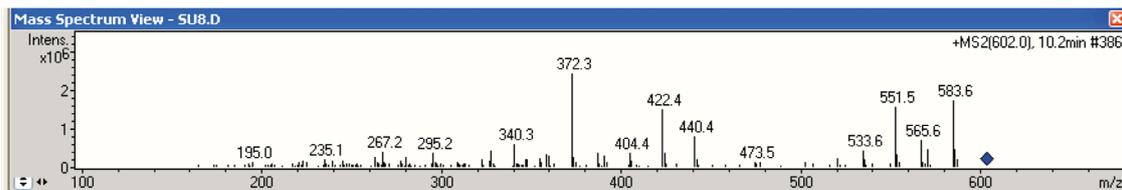
паконитина, у которого в отличие от лаппаконитина вместо метоксигруппы в первом положении присутствует гидроксильная. Это изменение оказывало существенное влияние на химсдвиг протона Н(1) в спектре ЯМР <sup>1</sup>H, который сместился от 3,26 м.д. (в лаппаконитине) до 3,82 м.д. (см. табл. 1). Сильное смещение в слабое поле относительно лаппаконитина наблюдалось также для протона Н(5) (2,73 м.д. в 1-дезметиллаппаконитине против 2,09 м.д. в лаппаконитине). В спектре ЯМР <sup>13</sup>C наблюдалось смещение атома углерода С(1) в более сильное поле (72,1 м.д.) в сравнении с этим же атомом лаппаконитина (85,4 м.д.) (см. табл. 2).

В масс-спектре 1-дезметиллаппаконитина (рис. 4) основным является пик с массой 553,6, который соответствует фрагменту исходной молекулы с отщеплен-

ной водой. Дальнейший распад с отделением молекулы метанола приводит к массе 521,5. Отщепление антра-нилового фрагмента с последующим элиминированием молекул воды и метанола приводит к фрагментам с массами 392,4; 374,4; 356,4; 342,4 и 324,4.

**Ранаконитин / Ranaconitin**

Временем удерживания 15–16 минут и массой молекулярного иона 602 г/моль обладало соединение, соответствующее структурной формуле ранаконитина, у которого в сравнении с лаппаконитином в седьмом положении дитерпеновой системы присутствует гидроксильная группа. Такое изменение приводило к изменению химсдвигов протонов при атоме С(6): сигналы двух протонов Н(6) фиксировались при 1,38 и 2,99 м.д. в отличии от соответствующих сигналов



**Рис. 3.** Масс-спектр и соответствующая ему схема фрагментации N-ацетилсепаконитина  
**Fig. 3.** Mass spectrum and corresponding scheme of fragmentation of N-acetylsepaconitine

лаппаконитина (1,54 и 2,79 м.д.) (см. табл. 1). Существенные изменения наблюдались и для протонов при атоме С(15). В ранаконитине атомы Н(15) наблюдались при 1,73 и 2,71 м.д. при таковых значениях для лаппаконитина в 2,15 и 2,22 м.д. В спектре ЯМР <sup>13</sup>С благодаря появлению в 7-м положении гидроксильной группы происходило существенное смещение атома углерода С(7) в слабое поле (86,9 м.д.) в сравнении с этим же атомом лаппаконитина (49,5 м.д.) (см. табл. 2).

Масс-спектр соответствует структуре ранаконитина (рис. 5). Отщепление воды от молекулярного иона с массой 602,0 даёт интенсивный пик с массой 583,5. При последующем отщеплении метанола образуется фрагмент с массой 551,5. При отщеплении антранилового фрагмента фиксируется фрагмент с массой 440,5. Последующее элиминирование молекул воды и метанола приводит к интенсивным пикам фрагментов с массами 422,4; 404,5 и 372,4, а также к менее интенсивному пику фрагмента 340,3.

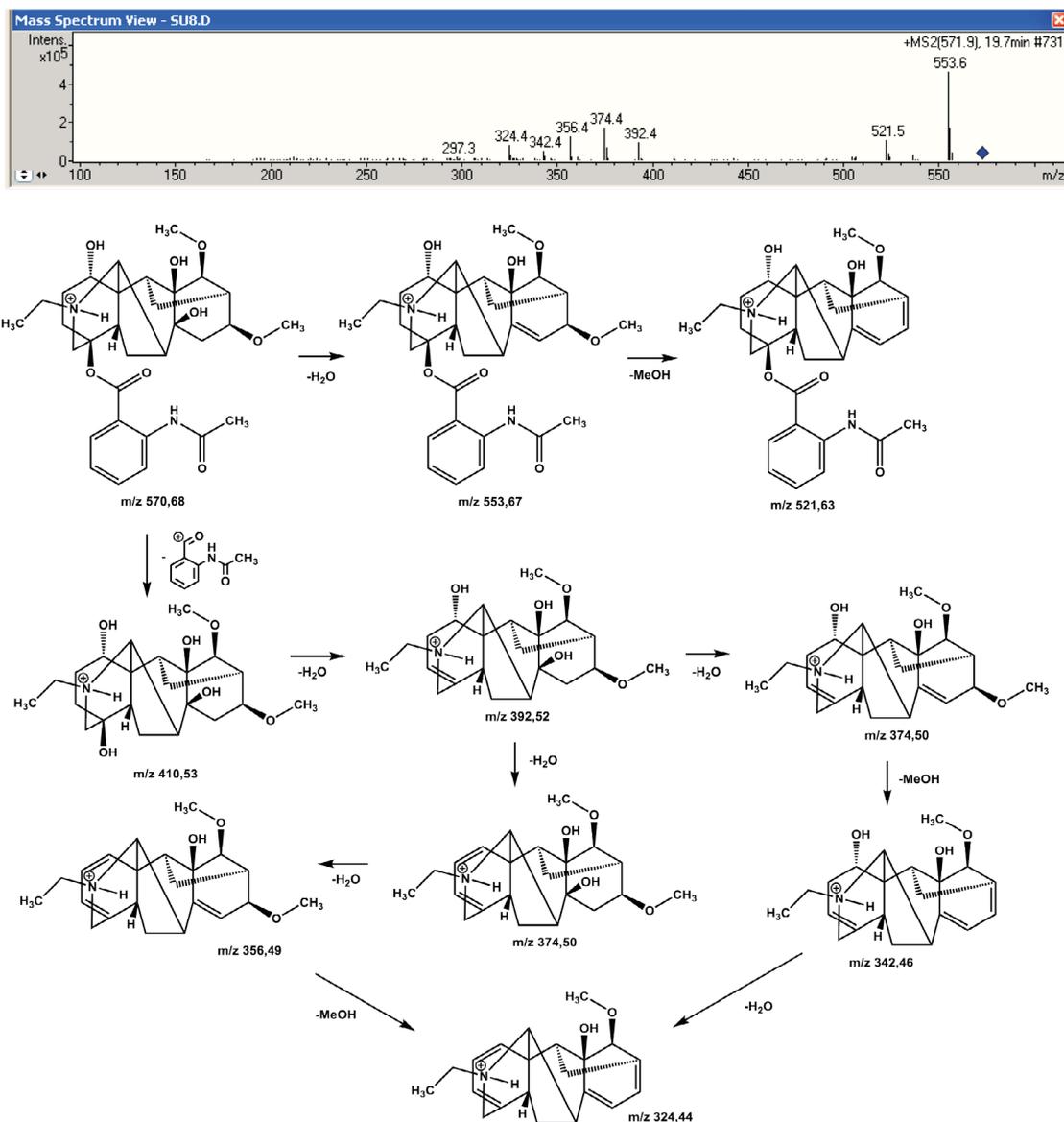


Рис. 4. Масс-спектр и соответствующая ему схема фрагментации 1-дезметиллаппаконитина  
 Fig. 4. Mass spectrum and corresponding fragmentation scheme of 1-desmethyllappaconitine

***N*-Дезацетиллаппаконитин / *N*-Deacetylappaconitin**

*N*-Дезацетиллаппаконитин, отличающийся от лаппаконитина отсутствием *N*-ацетильной группы при хроматографировании имел время удерживания 24–26 минут. Несмотря на структурное изменение в антралиновом фрагменте, в спектре ЯМР <sup>1</sup>H наблюдались довольно существенные изменения в химсдвигах некоторых протонов и в дитерпеновой системе (см. табл. 1). Так, протон H(5) в *N*-дезацетиллаппаконитине смещался в более слабое поле (2,37 м.д.) относительно такого в лаппаконитине (2,09 м.д.). Напротив, протон H(7) наблюдался в более сильном поле (2,16), чем в лаппаконитине (2,40 м.д.). По-видимому, такие изменения в химсдвигах обусловлены некоторым изменением геометрии молекулы за счёт удаления

ацетильной группы. Наибольшее изменение химсдвига фиксировалось для протона H(3') в ароматическом кольце за счёт экранирующего влияния аминогруппы (6,62 в *N*-дезацетиллаппаконитине; 8,42 в лаппаконитине). В спектре ЯМР <sup>13</sup>C небольшие изменения наблюдались лишь в ароматической системе: химсдвиги углеродов в фенильных кольцах изменялись в пределах 10 м.д (см. табл. 2).

В масс-спектре *N*-дезацетиллаппаконитина (рис. 6) при отщеплении воды от молекулярного иона с массой 543,7 наблюдается пик с массой 525,6. Дальнейшее отщепление метанола приводит к интенсивному пику фрагмента с массой 493,5. Последующее отделение молекулы метанола даёт пик 461,4. Фрагментация с отщеплением антралинового фрагмента приводит

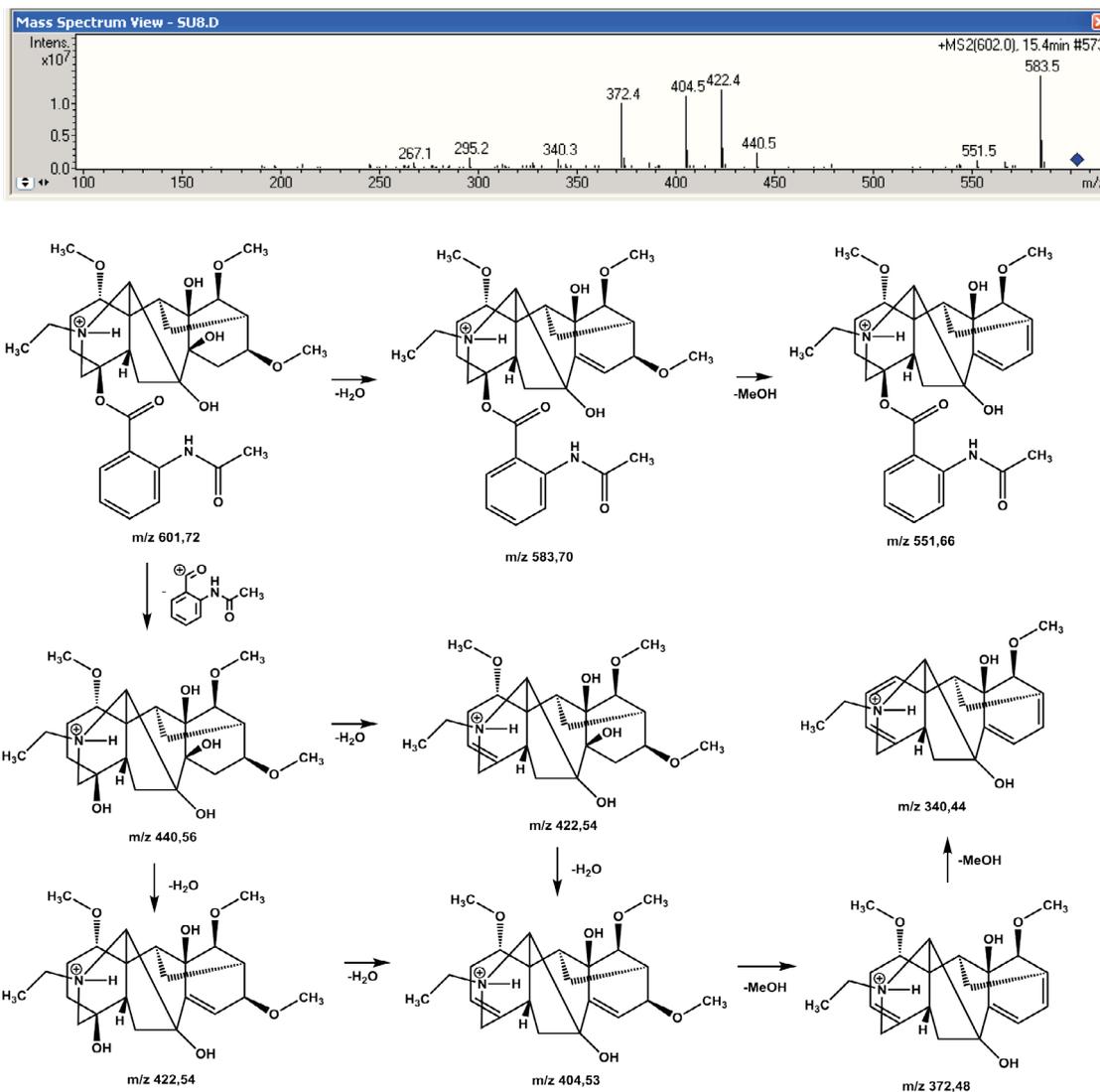


Рис. 5. Масс-спектр и соответствующая ему схема фрагментации ранаконитина  
 Fig. 5. Mass spectrum and corresponding fragmentation scheme of ranaconitine

к пику с массой 424,6. При дальнейшем элиминировании молекул воды и метанола фиксируются интенсивные пики фрагментов с массами 406,4; 388,4; 374,5; 356,4 и 324,3.

**Изолаппаконитин / Isolappaconitin**

При заданных условиях хроматографирования установлено, что соединение с временем удерживания 18–19 минут и массой молекулярного иона 585,9 г/моль является изолаппаконитином, который отличается от лаппаконитина положением одной из гидроксильных групп: вместо 9-го положения в лаппаконитине, в изолаппаконитине OH группа находится в 6-ом положении дитерпеновой системы. За счёт такого изменения в спектре ЯМР <sup>1</sup>H этого вещества в сравнении с лаппаконитином (см. табл. 1) появляется протон H(9) при 3,19 м.д. Протон H(6) за счёт появления гидроксильной группы находится

в слабом поле (4,68 м.д.). В спектре ЯМР <sup>13</sup>C атом углерода C(9) смещается в сильное поле (44,5 м.д.) в сравнении с лаппаконитином (80,1 м.д.). Напротив, сигнал атома C(6) существенно сдвигается в слабое поле (70,4 м.д.) по отношению к таковому для лаппаконитина (25,2 м.д.) (см. табл. 2).

Масс-спектр образца полностью соответствует изолаппаконитину (рис. 7). В области тяжёлых фрагментов распада основными являются пики с массами 567,6; 549,5; 535,6 и 517,6, которые соответствуют последовательному отщеплению молекул воды и метанола от исходного изолаппаконитина. При отщеплении антраилового фрагмента наблюдается малоинтенсивный фрагмент с массой 424,6. Последующее отщепление молекул метанола и воды даёт малоинтенсивные пики фрагментов с массами 406,5; 388,4 и 356,4.

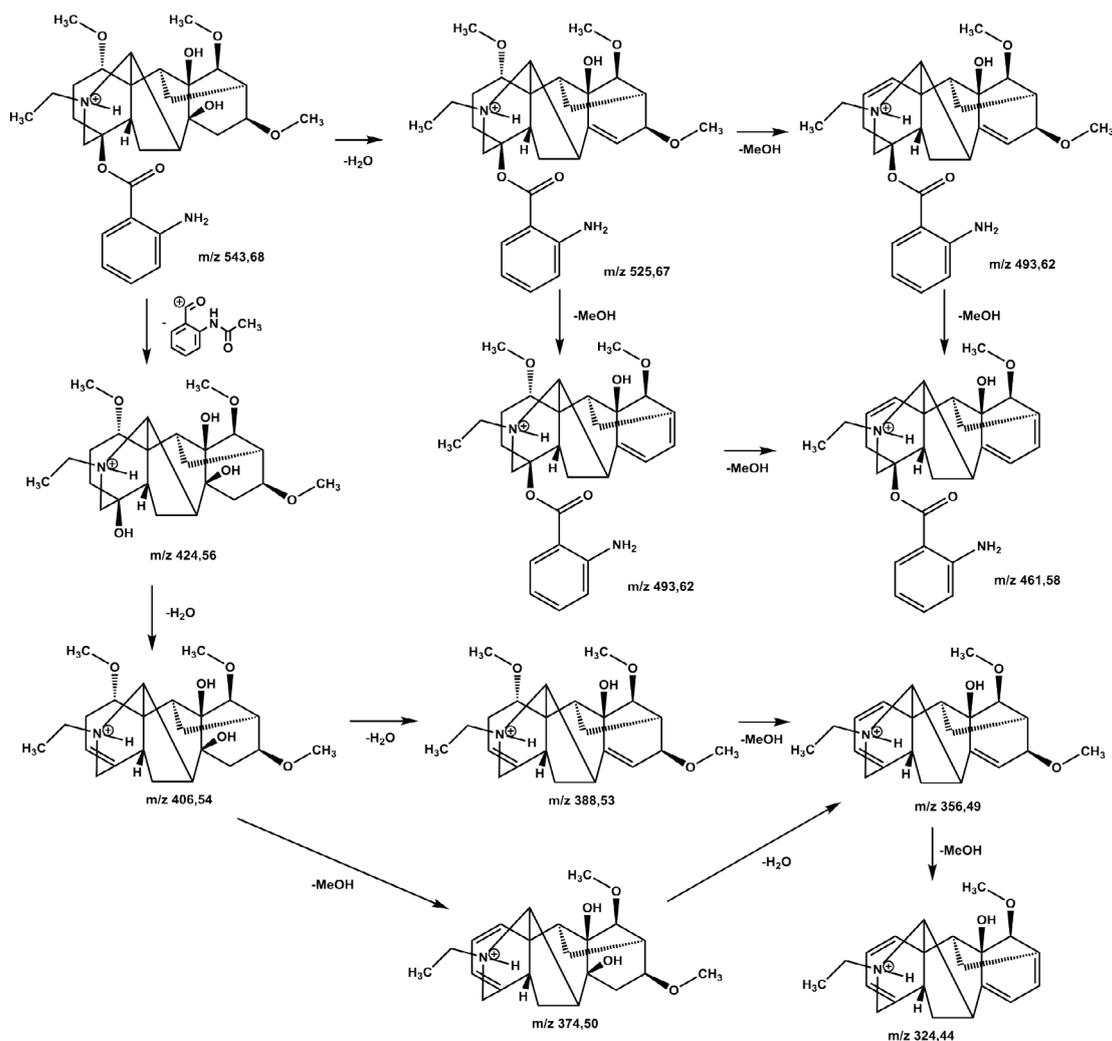
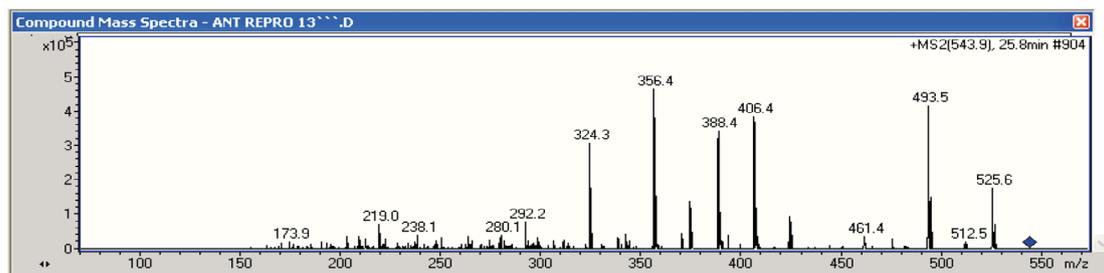


Рис. 6. Масс-спектр и соответствующая ему схема фрагментации N-дезацетиллаппаконитина  
 Fig. 6. Mass spectrum and corresponding fragmentation scheme of N-desacetylilappaconitine

### 9-Деоксилаппаконитин / 9-deoxyilappaconitine

Соединение со временем удерживания 25–26 минут и массой молекулярного иона 570,0 г/моль было идентифицировано как 9-деоксилаппаконитин, который отличается от лаппаконитина отсутствием в 9-м положении дитерпеновой системы гидроксильной группы. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  этого вещества в сравнении с лаппаконитином (см. табл. 1) аналогично изолаппаконитину появляется протон Н(9) при 1,92 м.д.

В сильное поле смещается протон Н(14) (3,19 м.д. против 3,39 м.д. в лаппаконитине); протон Н(7) (2,15 м.д. против 2,40 м.д. в лаппаконитине). Интересно отметить, что протон Н(10), напротив, у 9-деоксилаппаконитина располагается в более слабом поле (2,39 м.д.), чем у лаппаконитина (2,05 м.д.). В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  атом углерода С(9) смещён в сильное поле (45,5 м.д.) в сравнении с лаппаконитином (80,1 м.д.) (см. табл. 2).

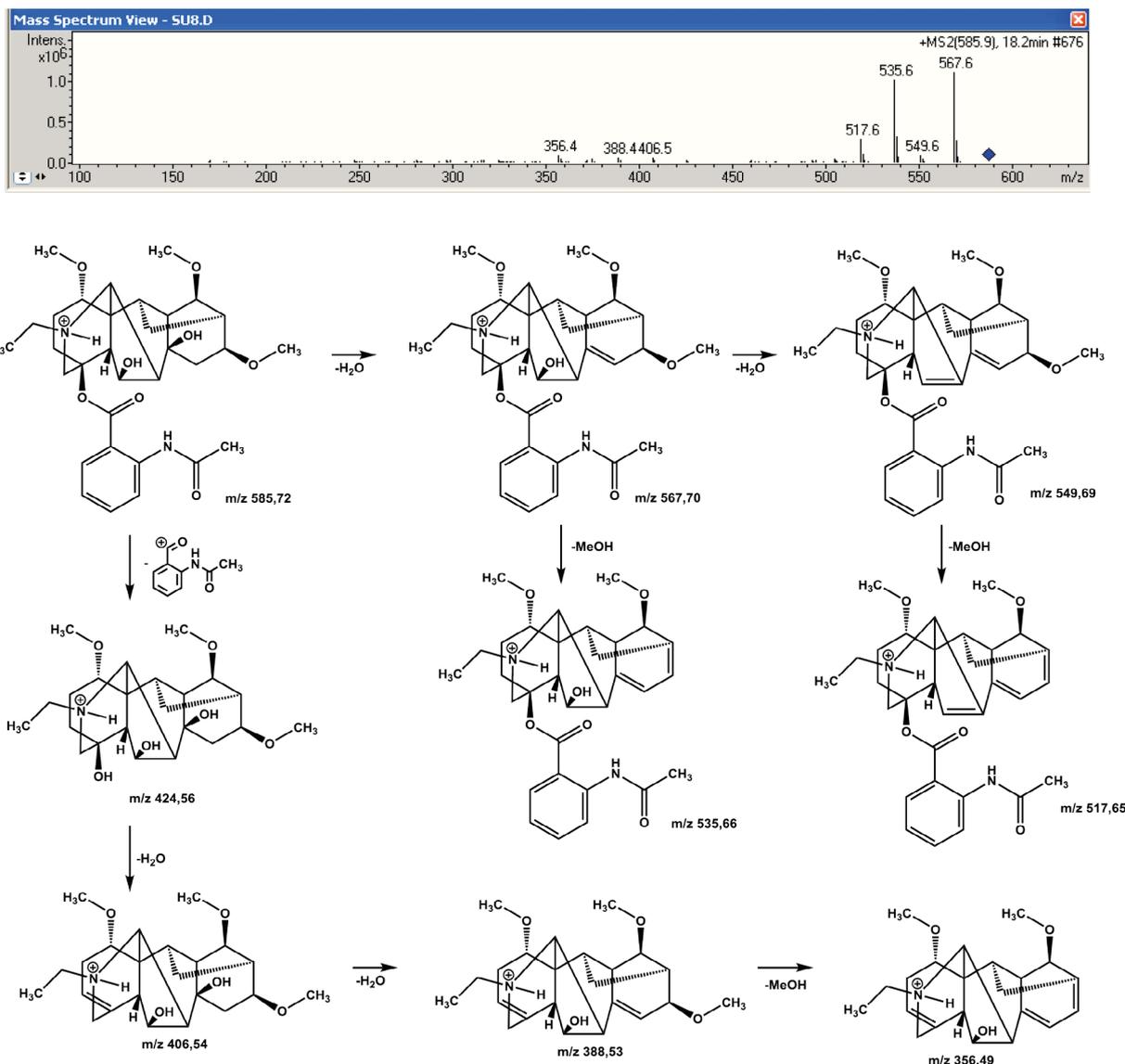


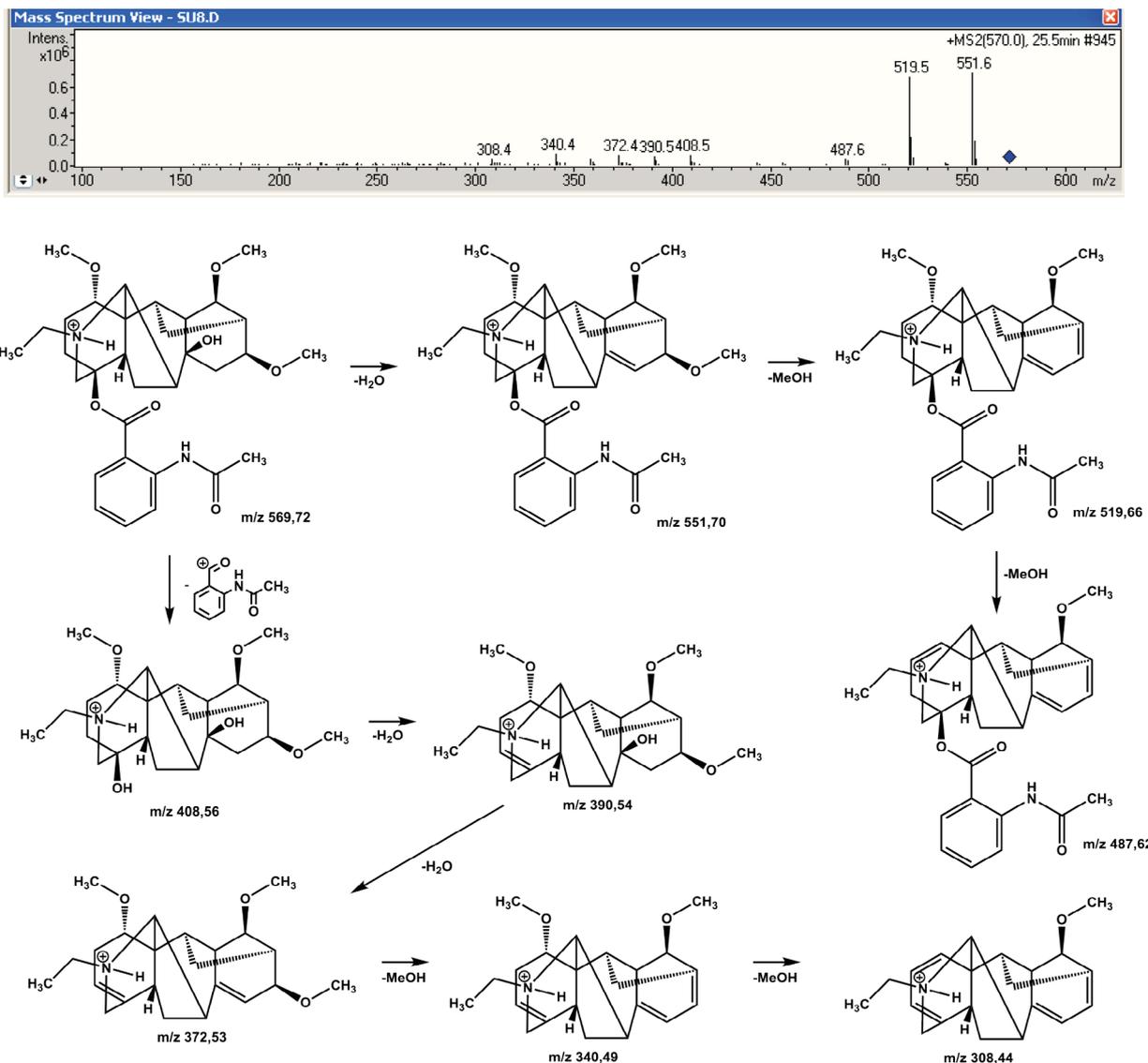
Рис. 7. Масс-спектр и соответствующая ему схема фрагментации изолаппаконитина  
 Fig. 7. Mass spectrum and corresponding fragmentation scheme of isolappaconitine

В масс-спектре 9-деоксилаппаконитина (рис. 8) за счёт последовательного отщепления молекул воды и метанола наблюдаются пики с массами 551,6; 519,5 и 487,6. В области более лёгких фрагментов фиксируются малоинтенсивные пики с массами 408,5; 390,5; 372,4; 340,4 и 308,4, которые соответствуют фрагменту, образованному в результате отщепления от исходной молекулы антранилового фрагмента и дальнейшего отщепления молекул метанола и воды.

**Определение количественного содержания алкалоидов в фармацевтических композициях / Determination of the quantitative content of alkaloids in pharmaceutical compositions**

Для оценки количественного содержания идентифицированных алкалоидов в фармацевтических ком-

позициях нами были использованы различные образцы фармацевтических композиций, выделенные из травы, корневищ и корней как борца северного (*Aconitum septentrionale Koelle*), так и борца белоустого (*Aconitum leucostomum*), произрастающих в разных географических поясах. Кроме того, нами были получены фармацевтические композиции, содержащие алкалоиды лаппаконитин, N-ацетилсепаконитин, 1-дезметиллаппаконитин, ранаконитин, N-дезацетиллаппаконитин, изолаппаконитин, 9-деоксилаппаконитин как в несвязанном виде, т. е. в виде основания, так и в виде солей с органическими и неорганическими кислотами, в том числе в виде гидробромидов. Составы фармацевтических композиций устанавливались при помощи ВЭЖХ с использованием диодно-матричного детек-



**Рис. 8.** Масс-спектр и соответствующая ему схема фрагментации 9-деоксилапаконитина  
**Fig. 8.** Mass spectrum and corresponding fragmentation scheme of 9-deoxylapaconitine

тора и масс-детектора в соответствии с разработанной методикой (см. материалы и методы). Эта методика позволяет с высокой точностью идентифицировать все семь основных компонентов субстанций, а также позволяет определить относительное массовое содержание каждого компонента.

В табл. 3 и 4 приведены характеристики компонентов 9 образцов фармацевтических композиций, содержащих алкалоиды—лапаконитин, N-ацетилсепаконитин, 1-дезметиллапаконитин, ранаконитин, N-дезацетиллапаконитин, изолапаконитин, 9-деоксилапаконитин как в несвязанном виде, т. е. в форме оснований (табл. 3), так и в виде солей с бромистоводородной кислотой (гидробромидов) (табл. 4).

Диапазон относительного содержания алкалоидов выражен в массовых процентах, поскольку определение этих величин опосредованно связано с массой молекулярного иона. Следует также отметить, что в данном случае речь идёт не о физической массе компонентов как таковой, а о величине площади пика, возникающего на хроматограмме испытуемого раствора при проведении анализа в соответствии с методикой определения компонентов. При этом площадь пика рассчитывается прибором как произведение условных единиц (A.U.) и времени элюирования компонента из хроматографической колонки:

$$S_{\text{пика}} = I \times t,$$

где  $S_{\text{пика}}$  — площадь пика на хроматограмме, условные единицы в секунду,  $I$  — величина отклика детектора

Таблица 3

Относительное содержание алкалоидов: лаппаконитина, N-ацетилсепаконитина, 1-дезметиллаппаконитина, ранаконитина, N-дезацетиллаппаконитина, изолаппаконитина, 9-деоксилаппаконитина в форме оснований в девяти образцах фармацевтических композиций

Table 3

The relative content of alkaloids: lappaconitin, N-acetylsepaconitin, 1-desmethylappaconitin, ranaconitin, N-deacetylappaconitin, isolappaconitin, 9-deoxyappaconitin in the form of bases in nine samples of pharmaceutical compositions

| Номер субстанции | Относительное содержание, % масс. |                          |                      |                             |                              |                                |                   |         |
|------------------|-----------------------------------|--------------------------|----------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------------|-------------------|---------|
|                  | Ранако-<br>нитин                  | N-ацетил-<br>сепаконитин | Изолап-<br>паконитин | 1-дезметил-<br>лаппаконитин | N-дезацетил-<br>лаппаконитин | 9-деокси-<br>лаппако-<br>нитин | Лаппако-<br>нитин | Примеси |
| Субстанция 1     | 5,619                             | 11,651                   | 0,833                | 0,461                       | 4,439                        | 0,24                           | 75,408            | 1,349   |
| Субстанция 2     | 5,831                             | 12,643                   | 0,787                | 0,332                       | 3,305                        | 0,139                          | 75,873            | 1,09    |
| Субстанция 3     | 0,85                              | 0,429                    | 1,02                 | 0,138                       | 1,112                        | 0,174                          | 96,187            | 0,09    |
| Субстанция 4     | 2,17                              | 7,490                    | 0,557                | 0,701                       | 3,407                        | 0,132                          | 85,171            | 0,372   |
| Субстанция 5     | 1,309                             | 4,638                    | 0,694                | 0,424                       | 2,485                        | 0,391                          | 89,625            | 0,434   |
| Субстанция 6     | 2,15                              | 17,643                   | 0,301                | 0,525                       | 3,14                         | 0,299                          | 74,91             | 1,032   |
| Субстанция 7     | 2,17                              | 17,23                    | 0,291                | 0,486                       | 2,679                        | 0,237                          | 76,119            | 0,788   |
| Субстанция 8     | 2,452                             | 21,51                    | 0,37                 | 0,773                       | 2,986                        | 0,269                          | 70,585            | 1,055   |
| Субстанция 9     | 1,4                               | 0,569                    | 1,131                | 0,159                       | 1,561                        | 0,38                           | 94,579            | 0,221   |

Примечание: в столбце «Примеси» табл. 3 и 4 указано суммарное относительное содержание всех неидентифицированных минорных компонентов.  
 Note: The "Impurities" column of Tables 3 and 4 shows the total relative content of all unidentified minor components.

Таблица 4

Относительное содержание бромистоводородных солей алкалоидов: лаппаконитина, N-ацетилсепаконитина, 1-дезметиллаппаконитина, ранаконитина, N-дезацетиллаппаконитина, изолаппаконитина, 9-деоксилаппаконитина в девяти образцах фармацевтических композиций

Table 4

The relative content of hydrobromic salts of alkaloids: lappaconitin, N-acetylsepaconitin, 1-desmethylappaconitin, ranaconitin, N-deacetylappaconitin, isolappaconitin, 9-deoxyappaconitin in nine samples of pharmaceutical compositions

| Номер субстанции | Относительное содержание, % масс. |                          |                           |                             |                              |                                |                   |         |
|------------------|-----------------------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------------|-------------------|---------|
|                  | Ранако-<br>нитин                  | N-ацетил-<br>сепаконитин | Изолап-<br>пако-<br>нитин | 1-дезметил-<br>лаппаконитин | N-дезацетил-<br>лаппаконитин | 9-деокси-<br>лаппако-<br>нитин | Лаппако-<br>нитин | Примеси |
| Субстанция 1     | 5,623                             | 11,643                   | 0,831                     | 0,465                       | 4,436                        | 0,238                          | 75,400            | 1,364   |
| Субстанция 2     | 5,828                             | 12,647                   | 0,785                     | 0,329                       | 3,299                        | 0,135                          | 75,868            | 1,109   |
| Субстанция 3     | 0,846                             | 0,426                    | 1,023                     | 0,141                       | 1,109                        | 0,168                          | 96,180            | 0,107   |
| Субстанция 4     | 2,19                              | 7,492                    | 0,553                     | 0,693                       | 3,403                        | 0,139                          | 85,167            | 0,363   |
| Субстанция 5     | 1,311                             | 4,634                    | 0,691                     | 0,419                       | 2,479                        | 0,399                          | 89,619            | 0,448   |
| Субстанция 6     | 2,141                             | 17,645                   | 0,306                     | 0,519                       | 3,147                        | 0,293                          | 74,926            | 1,023   |
| Субстанция 7     | 2,167                             | 17,226                   | 0,289                     | 0,491                       | 2,673                        | 0,242                          | 76,123            | 0,789   |
| Субстанция 8     | 2,453                             | 21,5                     | 0,366                     | 0,777                       | 2,995                        | 0,264                          | 70,596            | 1,049   |
| Субстанция 9     | 1,402                             | 0,568                    | 1,129                     | 0,162                       | 1,555                        | 0,384                          | 94,582            | 0,218   |

на компонент анализируемой смеси, выраженная в условных единицах,  $t$  — время элюирования компонента из хроматографической колонки, в секундах. При этом относительное массовое содержание компонента рассчитывается как отношение площади пика этого компонента к сумме площадей пиков всех остальных компонентов субстанции за исключением пиков, соответствующих самому растворителю:

$$(S_{\text{пика компонента}} / \sum S_{\text{пиков всех компонентов}}) \times 100 \%$$

Следует также отметить, что интенсивность сигнала прибора не всегда линейно зависит от количества, т. е. от массового содержания конкретного компонента в субстанции, а определяется также особенностями его химического строения.

В результате суммирования всех данных по 9 исследованным сустанциям были получены следующие данные (табл. 5). Основным компонентом всех изученных фармацевтических композиций всегда является лапаконитин (70,00–96,50 %). Тремя основными сопутствующими алкалоидами являются N-дезацетиллапаконитин (1,00–4,50 %), ранаконитин (0,83–5,90 %) и N-ацетилсепаконитин с большим разбросом содержания от 0,41 до 21,60 %. В меньшей степени содержится изолапаконитин (0,25–1,20 %). Наконец, в наименьшем количестве (<1 %) среди идентифицированных алкалоидов, фиксируются 1-дезметиллапаконитин (0,12–0,80 %) и 9-деоксилапаконитин (0,15–0,42 %). Кроме того, во всех исследуемых образцах фармацевтических композиций содержатся микропримеси неидентифицированных алкалоидов.

### Заключение / Conclusion

Таким образом, в результате проведённой работы методами хромато-масс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопии было установлено, что образ-

цы фармацевтических композиций, полученных из ЛРС новым способом, разработанным в компании АО «Фармцентр ВИЛАР», содержат 7 основных дитерпеновых алкалоидов: лапаконитин, N-ацетилсепаконитин, 1-дезметиллапаконитин, ранаконитин, N-дезацетиллапаконитин, изолапаконитин, 9-деоксилапаконитин. Определены количественные соотношения этих алкалоидов в 9 различных образцах, отличающихся видом и местом произрастания растений, из которых они были выделены. Показано, что главным компонентом фармацевтических композиций всегда является лапаконитин. Алкалоиды N-дезацетиллапаконитин, ранаконитин и N-ацетилсепаконитин также содержатся в достаточно большом количестве, причём уровень содержания N-ацетилсепаконитина достигает 21,60 %. Изолапаконитин, 1-дезметиллапаконитин и 9-деоксилапаконитин присутствуют в изученных фармацевтических композициях на уровне менее 1,20 %. Кроме того, во всех исследованных образцах фармацевтических композиций дополнительно обнаружены микропримеси неидентифицированных алкалоидов, общее содержание которых не превышает 1,50 %.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Участие авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

**Authors' participation.** All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

**Финансирование.** Результаты проведённых исследований были использованы при составлении

Таблица 5

Количественное определение содержания идентифицированных алкалоидов в различных образцах фармацевтических композиций, проведённое методом хромато-масс-спектрометрии

Table 5

Quantitative determination of the content of identified alkaloids in various samples of pharmaceutical compositions carried out by chromatography-mass spectrometry

| № п/п | Наименование вещества    | Диапазон относительного времени удерживания | Диапазон относительного содержания, % | Масса молекулярного иона |
|-------|--------------------------|---|---------------------------------------|--------------------------|
| 1     | Лапаконитина гидробромид | От 0,95 до 1,03                             | От 70,00 до 96,50                     | 584,71                   |
| 2     | N-ацетилсепаконитин      | От 1,220 до 1,350                           | От 0,41 до 21,60                      | 600,71                   |
| 3     | 1-дезметиллапаконитин    | От 1,487 до 1,705                           | От 0,12 до 0,80                       | 571,69                   |
| 4     | Ранаконитин              | От 0,795 до 0,862                           | От 0,83 до 5,90                       | 600,71                   |
| 5     | N-дезацетиллапаконитин   | От 1,734 до 1,904                           | От 1,00 до 4,50                       | 542,67                   |
| 6     | Изолапаконитин           | От 1,430 до 1,550                           | От 0,25 до 1,20                       | 585,72                   |
| 7     | 9-деоксилапаконитин      | От 2,000 до 2,200                           | От 0,15 до 0,42                       | 568,71                   |

заявки на получение патента РФ 2630967 «Средство, обладающее антиаритмическим действием» и патента РФ 2624240 «Способ получения средства, обладающего антиаритмическим действием».

**Financing.** The results of the conducted studies were used in the preparation of an application for the RF patent 2630967 "A remedy with antiarrhythmic effect" and RF patent 2624240 "A method for obtaining a remedy with antiarrhythmic effect".

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

### Рогов Антон Владимирович

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8791-1971>

к. б. н., заместитель генерального директора АО «Фармцент ВИЛАР», Москва, Российская Федерация

### Anton V. Rogov

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8791-1971>

PhD, Cand. Sci. (Biology), Deputy General Director, "Pharmcenter VILAR" JSC, Moscow, Russian Federation

### Мокров Григорий Владимирович

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: [g.mokrov@gmail.com](mailto:g.mokrov@gmail.com)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2617-0334>

SPIN-код: 8755-7666

к. х. н., в. н. с. лаборатории тонкого органического синтеза отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

### Grigory V. Mokrov

*Corresponding author*

e-mail: [g.mokrov@gmail.com](mailto:g.mokrov@gmail.com)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2617-0334>

SPIN code: 8755-7666

PhD, Cand. Chemical Sci., Leading researcher of the fine organic synthesis laboratory at the drug chemistry department FSBI "Federal Research Center for Original and Prospective Biomedical and Pharmaceutical Technologies", Moscow, Russian Federation

## Список литературы / References

1. World Health Organization: Cardiovascular diseases (CVDs). Published 2021. Accessed October 12, 2021. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))

2. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT Jr. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation*. 2020 Jun 9;141(23):1903–1914. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349.

3. Zhan Y, Yue H, Liang W, Wu Z. Effects of COVID-19 on Arrhythmia. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022 Sep 2;9(9):292. DOI: 10.3390/jcdd9090292.

4. Patel MH, Sampath S, Kapoor A, et al. Advances in Cardiac Pacing: Arrhythmia Prediction, Prevention and Control Strategies. *Front Physiol*. 2021 Dec 2;12:783241. DOI: 10.3389/fphys.2021.783241.

5. Соколов СФ, Беляева ММ, Бакалов СА, Голицын СП. Лаппаконитина гидробромид и его пролонгированная форма при желудочковой экстрасистолии у больных без органической патологии сердца: эффективность и безопасность. *Кардиология: Новости Мнения Обучение*. 2018;6(2):29–37. DOI:10.24411/2309-1908-2018-12004.

Sokolov SF, Belyaeva MM, Bakalov SA, Golitsyn SP. Lappaconitine hydrobromide and its sustained-release form in case of ventricular premature beats in patients without organic heart diseases: efficiency and safety. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2018;6(2):29–37. (In Russ.). DOI: 10.24411/2309-1908-2018-12004.

6. Соколов СФ. Аллапинин® и современные подходы к лечению нарушений ритма сердца. *РМЖ*. 2012;4:177–181.

Sokolov SF. Allapinin® and modern approaches to the treatment of cardiac arrhythmias. *RMJ*. 2012;4:177–181. (In Russ.).

7. Арчакова О.А., Комаров Т.Н., Рогов А.В., и др. Определение лаппаконитина, дитерпенового алкалоида, получаемого из растений *Aconitum leucostomum*, и его активного метаболита N-дезацетиллаппаконитина в плазме крови и в цельной крови человека. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(3):105–113. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-3-105-113.

Archakova OA, Komarov TN, Rogov AV, et al. Determination of lappaconitin, diterpene alkaloids obtained from plants *Aconitum leucostomum*, and its active metabolite N-desacetylappaconitin in human plasma and blood. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2021;10(3):105–113. (In Russ.). DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-3-105-113.

8. Муталова ДК, Отаева ША, Ботиров РА, и др. Количественное содержание N-дезацетиллаппаконитина во вторичных продуктах производства Аллапинина. *Universum химия и биология*. 2022;7(97):35–39. DOI: 10.32743/UniChem.2022.97.7.13882.

Mutalova DK, Otayeva ShA, Botirov RA et al. Quantitative content N-deacetylappaconitine in secondary products of Allapinin production. *Universum Chemistry and Biology*. 2022;7(97):35–39. (In Russ.). DOI: 10.32743/UniChem.2022.97.7.13882.