

ОСОБЕННОСТИ ИЗОЛИРОВАНИЯ ЭНАЛАПРИЛА ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

© Шорманов В.К., Бесходарная М.И., Сипливый Г.В., Сипливая Л.Е.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Цель исследования – изучение особенностей изолирования эналаприла из биологического материала.**Материалы и методы.** Как аналит выбран ((Z)-but-2-enedioic acid;(2S)-1-[(2S)-2-[(2S)-1-ethoxy-1-oxo-4-phenylbutan-2-yl]amino]propanoyl]pyrrolidine-2-carboxylic acid) (эналаприл в виде малеата). Как метод изолирования использовалась экстракция в режиме настаивания. В качестве методов очистки и анализа рассмотрены колоночная хроматография обычного давления, ТСХ, спектрофотометрия и ВЭЖХ.**Результаты.** Наиболее исчерпывающее выделение эналаприла в виде малеата может быть проведено из биоматрицы инфузией метанолом в сочетании с ацетоном (6:4). Получены результаты, в соответствии с которыми следует считать достаточной для выделения аналита двукратную (по 0,5 часа) инфузию предложенной извлекающей смесью, причем количество данной смеси должно быть в отношении к количеству биоматрицы как 10 к 5 или более. Как вариант устранения эндогенных примесей рекомендуется распределительная хроматография эналаприла малеата (колонок (15×1 см) сорбента «Силасорб С-8», дисперсность 0,015 мм, подвижная фаза изопропанол-вода (9:1)). Надежное подтверждение идентичности аналита обеспечивали хроматографическими (ТСХ, ВЭЖХ) и спектральными (УФ-спектрофотометрия) методами. Данные о количестве эналаприла малеата в биоматрице получали спектрофотометрическим методом (среда – этанол, точка регистрации интенсивности сигнала 219 нм).**Заключение.** Выявлены довольно небольшие (до 1,5%) колебания степени извлечения эналаприла малеата при уровне его присутствия в биоматрице 0,02-0,4%. Выделение аналита путем инфузии метанолом в сочетании с ацетоном (6:4), обоснованный оптимальный режим выделения и рекомендуемый вариант очистки дают возможность в результате зафиксировать извлечение $(83,64-85,12\%) \pm (3,30-4,46)$ эналаприла из модельной матрицы (печени).**Ключевые слова:** эналаприл; изолирование; биологический материал; очистка; идентификация и количественное определение.**Шорманов Владимир Камбулатович** – д-р фарм. наук, профессор, профессор кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-8872-0691. E-mail: R-WLADIMIR@yandex.ru (автор, ответственный за переписку)**Бесходарная Марина Игоревна** – очный аспирант кафедры фармацевтической токсикологической и аналитической химии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-8309-8725. E-mail: maruna_kursk_med@mail.ru**Сипливый Геннадий Вячеславович** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры урологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-0175-3445. E-mail: SipliviyGV@kursksmu.net**Сипливая Любовь Евгеньевна** – д-р биол. наук, профессор, зав. кафедрой фармацевтической, токсикологической и аналитической химии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-0195-8950. E-mail: farmchim@rambler.ru

Эналаприл – ((S)-1-[N-[1-(этоксикарбонил)-3-фенилпропил]-L-аланил]-L-пролин (синонимы и торговые наименования: 1-(N-((S)-1-Carboxy-3-phenylpropyl)-L-alanyl)-L-proline 1'-ethylester, (S)-1-((S)-2-[1-((S)-Ethoxycarbonyl)-3-phenyl-propyl-amino]-propionyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid, энам, энап, вазотек) – достаточно популярное лекарственное средство из группы ингибиторов АПФ, активно применяющееся для лечения артериальной гипертензии [1, 3, 7, 14].

Эналаприл (в виде малеата) (рис. 1) ((Z)-but-2-enedioic acid;(2S)-1-[(2S)-2-[(2S)-1-ethoxy-1-oxo-4-phenylbutan-2-yl]amino]propanoyl]pyrrolidine-2-carboxylic acid) – белые или почти белые кристаллы. Химическая формула эналаприла малеата представлена на рис. 1.

Брутто-формула этого соединения – $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$, а его молярная масса – 492,43.

Данное соединение умеренно растворимо в воде, растворяется в метаноле (5%) ДМФА, этаноле, плавится при 143-144°C [8, 9].

ЛД₅₀ (мг/кг) аналита для крыс: 2973 (поступление per os), 1418 (подкожно), 849 мг/кг (в вену). TDLo для человека – 143 мкг/кг (поступление per os) [9].

В медицинской и химической научной литературе приводится целый ряд случаев отравления людей ингибиторами АПФ [10, 11, 13, 15], в том числе летальные [6, 12]. Поэтому широкое использование эналаприла в медицинской практике делает его весьма опасным токсикантом.

Вопросы изолирования из биоматриц, очистки и определения эналаприла изучены пока недостаточно.

Цель выполненной работы – исследование характера изолирования эналаприла из матриц биологической природы.

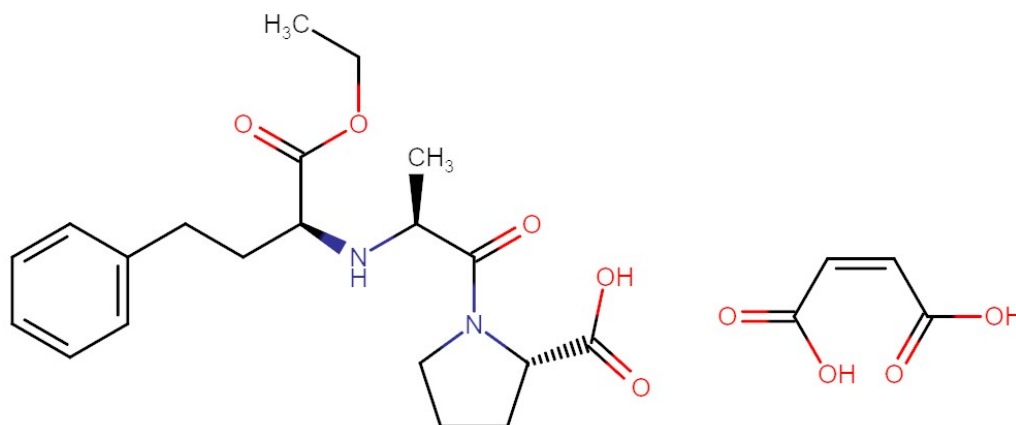


Рис. 1. Химическая формула эналаприла малеата

Fig. 1. Chemical formula of enalapril maleate

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования являлся эналаприл в виде малеата ((Z)-but-2-enedioic acid;(2S)-1-[(2S)-2-[[[(2S)-1-ethoxy-1-oxo-4-phenylbutan-2-yl]amino]propanoyl]pyrrolidine-2-carboxylic acid) (содержание вещества $\geq 98,5\%$) (ФС.2.1.0045.15).

В качестве возможного подхода к изолированию данного анализа из биоматриц рассмотрен режим настаивания (инфузии) с различными жидкостями. Моделью биоматрицы, содержащей анализ, явилась ткань печени без следов гнилостных изменений.

Было изучено изолирование эналаприла из биоматериала 11 растворителями. Для этого готовили смеси эналаприла и мелкоизмельченной печени (5 мг действующего вещества в 5 г матрицы) и сохраняли их при 18-20°C 1,5 часа.

Изолировали дважды по 45 минут (отношение масс изолирующей жидкости и биологического объекта 10:5) [2, 4, 5].

Извлечения объединяли и хроматографировали (ТСХ, «Сорбфил» ПТСХ-АФ-В-УФ, подвижная фаза – этанол). Варианты проявления: а) УФ-облучение ($\lambda=254$ нм); б) обработка реактивом Драгендорфа ($R_f = 0,85$).

Идентифицировали анализ по УФ-спектру, оценивали количество по оптической плотности при 219 нм (прибор СФ-2000, $l = 1$ см; уравнение регрессии: $D=0,038034C+0,046910$ (D – оптическая плотность, C – содержание анализа (мкг/мл).

Затем изучали зависимость степени извлечения вещества из биоматериала оптимальным экстрагентом от ряда факторов.

Моделировалась очистка изолируемого из биоматериала эналаприла методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии (полупрепаративная колонка (150×10 мм) сорбента «Силасорб С-8» 15 мкм; элюент – изопропанол-вода (9:1)). В собранных фракциях (по 2 мл) элюата после разбавления в 20 раз обнаруживали

эналаприл (спектрофотометрия). Фракции с эналаприлом объединяли и испаряли. Остаток растворяли в этаноле и фотометрировали.

Также проводили контрольную очистку на колонке. Часть элюата, где возможно присутствие эналаприла, испаряли, а потом поступали как описано выше.

Как вероятные методы обнаружения и идентификации анализа рассмотрены еще ТСХ и ВЭЖХ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты сравнительного изолирования эналаприла рядом жидких изолирующих агентов представлены на рис. 2.

Как видно из рис. 2, анализ в большей степени извлекается смесью метанол-ацетон (6:4). Установлено, что максимальная степень извлечения достигается при получасовом настаивании (рис. 3).

Определено, что следует извлекать анализ из матрицы двукратно, если масса смеси метанол-ацетон (6:4) превышает количество биоматрицы минимум в 2 раза.

Результаты хроматографирования эналаприла в полупрепаративной колонке (15×1 см) сорбента «Силасорб С-8» 0,015 мм показали, что анализ в стандартных условиях проведения процесса содержится в 2-6 фракциях (3-12 мл) элюата.

На хроматограмме изолированного анализа по сравнению с хроматограммой стандарта не выявлены дополнительные пики и значимый сдвиг базовой линии. Время удерживания анализа и стандарта практически одинаково.

В опытах с печенью без эналаприла установлено, что фоновое поглощение составляет 0,36 (измерение в области аналитической длины волны для определения анализа методами спектрофотометрии и ВЭЖХ).

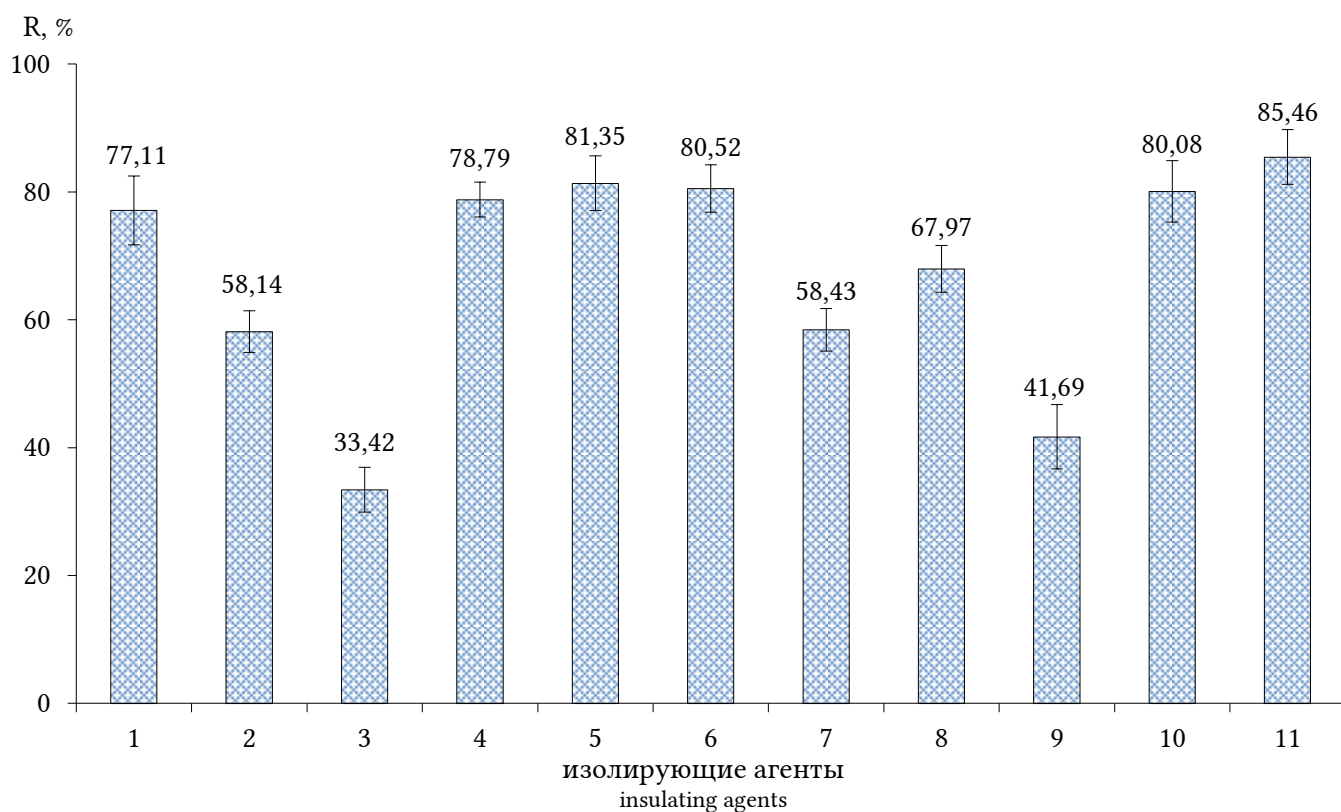


Рис. 2. Результаты сравнительного изолирования эналаприла из биологического материала жидкими изолирующими агентами: 1 – этанол; 2 – этанол-0,1 н. раствор HCl (8:2); 3 – ацетон-вода (5:5); 4 – уксусная кислота; 5 – метанол; 6 – хлороформ; 7 – ацетонитрил; 8 – метанол-вода (5:5); 9 – вода; 10 – ацетон; 11 – метанол-ацетон (6:4)

Fig. 2. Results of comparative isolation of enalapril from biological material with liquid insulating agents: 1 – ethanol; 2 – ethanol-0.1N HCl solution (8:2); 3 – acetone-water (5: 5); 4 – acetic acid; 5 – methanol; 6 – chloroform; 7 – acetonitrile; 8 – methanol-water (5:5); 9 – water; 10 – acetone; 11 – methanol-acetone (6: 4)

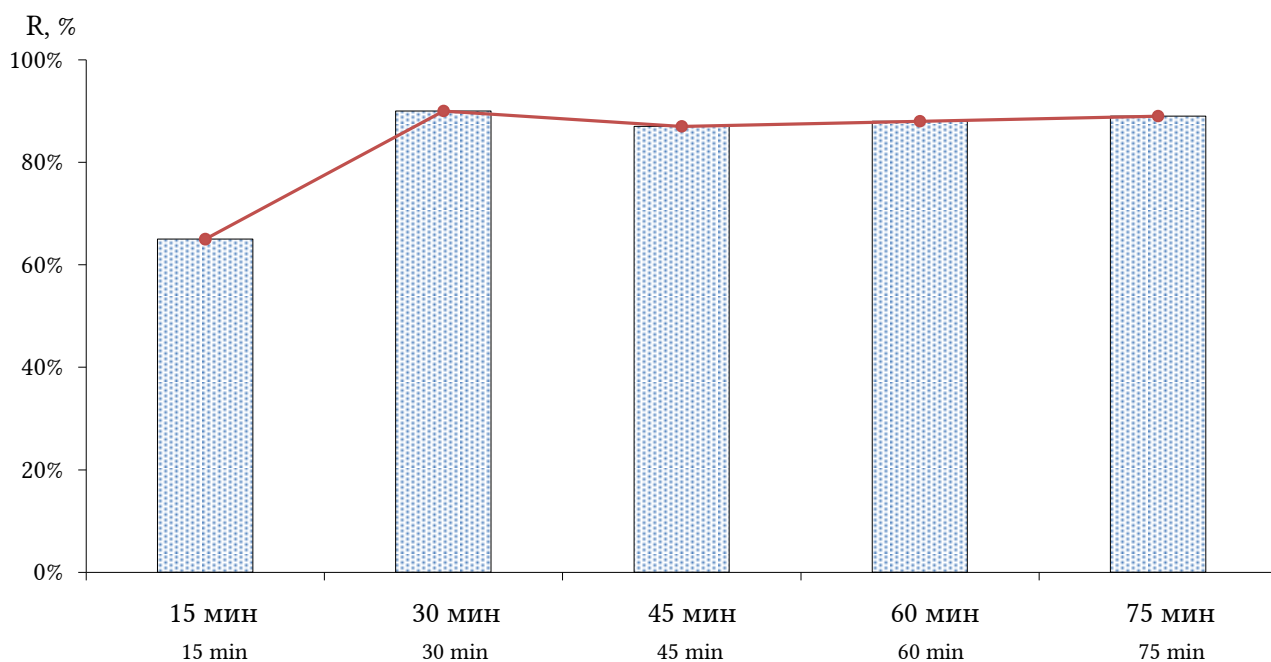


Рис. 3. Результаты изучения степени извлечения (R, %) эналаприла из биологического материала смесью метанол-ацетон (6:4) от продолжительности настаивания.

Fig. 3. Results of studying the degree of extraction (R, %) of enalapril from biological material with a mixture of methanol-acetone (6:4) from the duration of infusion.

Таблица 1

Table 1

Результаты хроматографирования эналаприла методом ТСХ
на пластинах «Сорбфил» ПТСХ-АФ-В-УФ в присутствии фозиноприла (внутренний стандарт)
TLC chromatography of enalapril on Sorbfil PTCX-AF-B-UV plates in the presence of fosinopril (internal standard)

Подвижные фазы Mobile phases	Эналаприл Enalapril		Фозиноприл Fosinopril	
	Rf	Rs	Rf	Rs
Этанол Ethanol	0.85	1.06	0.80	1.0
Бутанол-хлороформ (5:5) Butanol-chloroform (5:5)	0.45	0.52	0.85	1.0
Этиленгликоль-хлороформ (3:7) Ethylene glycol-chloroform (3:7)	0.95	1.13	0.84	1.0
Этиленгликоль-хлороформ (5:5) Ethylene glycol-chloroform (5:5)	0.90	1.04	0.86	1.0
Этиленгликоль-хлороформ (1:9) Ethylene glycol-chloroform (1:9)	0.88	0.97	0.90	1.0
Этиленгликоль Ethylene glycol	0.86	1.14	0.75	1.0

Данная оптическая плотность обусловлена содержанием в 1 мл фотометрируемого раствора остатков соэкстрактивных веществ из 1 г печени.

Результаты исследования особенностей хроматографической подвижности эналаприла в тонком слое силикагеля в присутствии фозиноприла (внутренний стандарт) представлены в табл. 1.

Полученные данные показывают, что оптимальной подвижной фазой для идентификации эналаприла методом ТСХ можно считать этанол. Значение Rf аналита при этом составляет 0,85, значение Rs (относительно Rf фозиноприла) составляет 0,80.

Найденные условия определения методом ВЭЖХ: колонка Luna[®] 5 мкм C-18 (2) 100A 0,250×0,004 м, элюент метанол-ацетонитрил-фосфатный буфер с pH=3 (40:5:55 по объему), термостатирование колонки при 20°C, скорость элюента 60 мл/ч, регистрация сигнала при 218 нм. При этом tR – 8,586 мин, k' – 2,903, N – 2849, фактор асимметрии – 0,94%, H – 0,0905. Предел обнаружения эналаприла – 4,0·10⁻¹⁰ г в элюируемой пробе.

Методика определения эналаприла в биоматериале. 5,00 г печени (размеры частиц 0,2-0,4 см) с разным количеством эналаприла подвергали инфузии метанолом в смеси с ацетоном (6:4) (10 мл×2) по 30 минут. Настаивание повторяли в приведенных условиях. Объединенное извлечение испаряли при 18-20°C.

Остаток растворяли в 1 мл этанола и 1 мл изопропанола и хроматографировали в колонке сорбента «Силасорб С-8», элюируя смесью изопропанол-вода (9:1). Элюат фракционировали

по 2 мл. Фракции № 2-6 испаряли в токе воздуха при 18-22°C. Остаток растворяли в 10 мл изопропанола.

В выпарительные чашки (№ 1 и № 2) вносили по 0,1-4,0 мл исходного раствора и испаряли.

Остаток в чашке № 1 растворяли в этаноле и полностью переносили на пластину «Сорбфил». Элюировали этанолом. Аналит идентифицировали по величине Rf (0,85±0,03).

Остаток в чашке № 2 растворяли в 4 мл метанола, переносили в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляли 0.5 мл ацетонитрила и доводили фосфатным буфером с pH 3 до метки (раствор А). Раствор А разбавляли в 50 раз смесью метанол-ацетонитрил-фосфатный буферный раствор (40:5:55). 4 мкл раствора хроматографировали в колонке Luna[®] 5M C-18.

Как подвижная фаза использовалась смесь метанол-ацетонитрил-0,1% раствор фосфорной кислоты (или фосфатный буфер с pH 3) в соотношении 40:5:55 по объему. Температура термостата колонки составляла 20°C, скорость подвижной фазы – 60 мл в час. Сигнал регистрировали при 218 нм.

В каждом случае давали изображение хроматограммы, определяли время удерживания, площадь пика, ширину у основания (в мин) и асимметрию пика.

После проведения ТСХ по вышеуказанной схеме аналит из сорбента элюировали 5-10 мл этанола. Элюат спектрофотометрировали при 219 нм в вышеописанных условиях. Критерии идентификации – форма спектра и наличие максимума при 219 нм. Количество аналита рассчитывали по уравнению регрессии.

Таблица 2

Table 2

Результаты количественного определения эналаприла в ткани печени на основе изолирования смесью метанол-ацетон (6:4) и очистки в колонке сорбента «Силасорб С-8» (n=5; P=0,95)

The results of the quantitative determination of enalapril in the liver tissue based on isolation with a methanol-acetone mixture (6: 4) and purification in the column of the Silyabsorb S-8 sorbent (n = 5; P = 0.95)

Внесено эналаприла, мг в 5 г ткани печени Enalapril, mg to 5 g of liver tissue	Найдено, % Found, %					
	$\bar{x}$	S	Sr	$S\bar{x}$	$\Delta\bar{x}$	$\bar{\varepsilon}$
20.0	85.12	2.65	3.12	1.19	3.30	3.88
10.0	84.88	2.81	3.32	1.26	3.50	4.12
5.0	84.57	3.02	3.57	1.35	3.76	4.45
2.0	84.16	3.30	3.93	1.48	4.11	4.88
1.0	83.64	3.59	4.29	1.60	4.46	5.33

Как видно из табл. 2, при содержании 1,00-20,00 мг эналаприла в 5 г биоматрицы колебания степени извлечения не превышают 1,5%.

Использование в качестве изолирующего агента смеси метанол-ацетон (6:4), предложенные схемы изолирования и очистки позволяют извлечь (83,64-85,12%)±(3,30-4,46) аналита из печени. Предел обнаружения – $6,5 \cdot 10^{-3}$ г эналаприла в 100 г матрицы. Разработанная методика воспроизводима, проста, достаточно экспрессна. Она может быть рекомендована при проведении экспертиз случаев отравления эналаприлом.

Описанные исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Как вероятный изолирующий агент для химико-токсикологических исследований эналаприла рассмотрен метанол в сочетании с ацетоном (6:4).

2. Определен наиболее приемлемый режим инфузионного выделения эналаприла этой смесью из биоматериала и очистки в колонке (15×1 см) сорбента «Силасорб С-8» с дисперсностью 0,015 мм.

3. Дана количественная оценка изолирования метанолом в сочетании с ацетоном (6:4) аналита из печени. В извлечениях удается определить 83,64-85,12% эналаприла с полушириной доверительного интервала 3,30-4,46 (n=5; P=0,95).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Протокол исследования был одобрен региональным этическим комитетом Курского государственного

го медицинского университета от 20.04.2018 г., протокол № 4.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сиренко Ю.Н. Эналаприл в кардиологии и терапии: стандарт эффективности и безопасности среди ингибиторов АПФ. *Новости медицины и фармации*. 2011;13-14(376-377): 6-8_u. [Sirenko Yu.N. Enalapril in cardiology and therapy: a standard of efficacy and safety among ACE inhibitors. *Novosti mediciny i farmacii*. 2011;13-14(376-377): 6-8_u (in Russ.)].
2. Сухомлинова Е.А., Шорманов В.К., Квачахия Л.Л., Елизарова М.К. Изучение особенностей распределения эвгенола в организме теплокровных животных. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2009;52(2):35-37. [Sukhomlinova E.A., Shormanov V.K., Kvachakhiya L.L., Elizariva M.K. Investigations into eugenol distribution in the body of homoiothermal animals. *Sudebno-medicinskaya ekspertiza*. 2009;52(2):35-37 (in Russ.)].
3. Толпыгина С.Н. Эналаприл в лечении артериальной гипертензии. *Российский медицинский журнал*. 2008;4:222-224. [Tolpygina S.N. Enalapril in the treatment of arterial hypertension. *Rossiiskij medicinskij zhurnal*. 2008; 4:222-224. (in Russ.)].
4. Шорманов В.К., Иванов В.П., Королев В.А., Маслов С.В., Жуков Д.А., Олимпиев И.Б., Олейник С.М. Судебно-химическое определение фурада. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2005;48(3):27-31. [Shormanov V.K., Ivanov V.P., Korolev V.A., Maslov S.V., Zhukov D.A., Olimpiev I.B., Olejnik S.M. Forensic chemical definition of furadan. *Sudebno-medicinskaya ekspertiza*. 2005;48(3):27-31. (in Russ.)].
5. Шорманов В.К., Коваленко Е.А., Дурицын Е.П., Маслов С.В., Галушкин С.Г., Пронищенко Е.И. Определение карбофурана при судебно-химическом исследовании биологического материала. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2013;56(4):30-34. [Shormanov V.K., Kovalenko E.A., Duritsyn E.P., Maslov S.V., Galushkin S.G., Pronichenko E.I. Determination of carbofuran in the biological material for the purpose of forensic medi-

- cal examination. *Sudebno-medicinskaya ekspertiza*. 2013;56(4):30-34. (in Russ.).
6. Bettegowda S., Tathineni B., Nanjundaswamy M. Attempted Suicide with Enalapril: A Rare Case of Poisoning. *Sch J Med Case Rep*. 2014;2(10):700-701.
7. Dzau V.J. The cardiovascular continuum and rennin-angiotensin-aldosterone system blockage. *Journal of hypertension. J Hypertens Suppl*. 2005;23(1):S9-17. DOI: 10.1097/01.hjh.0000165623.72310.dd
8. Enalapril. Pubchem. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/538896>
9. Enalapril. DrugBank. URL: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00584>
10. Johnston G.D., Smith A.M.J. Management of overdose due to antihypertensive agents. *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev*. 1990;9(2):75-89.
11. Lip G.Y., Ferner R.E. Poisoning with anti-hypertensive drugs: angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Hum Hypertens*. 1995;9(9):711-715.
12. Liu X.-W., Liu Z., Jin Y. A case of survival following intake of a potentially lethal dose of enalapril. *Toxin Reviews*. 2016; 35(3-4):1-3. DOI: 10.1080/15569543.2016.1201841
13. Lucas C., Christie G.A., Waring W.S. Rapid onset of haemodynamic Effect aafter angiotensin converting enzyme-inhibitor overdose: implications for initial patient triage. *Emerg Med J*. 2006; 23(11): 854-857. DOI: 10.1136/emj.2006.038836.
14. Reyes-Marín F.A., Calzada C., Ballesteros A., Amato D. Comparative study of enalapril vs. losartan on residual renal function preservation in automated peritoneal dialysis. A randomized controlled study. *Rev Invest Clin*. 2012;64(4):315-321.
- Waeber B., Nussberger J., Brunner H.R. Self poisoning with enalapril. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;288:287-288. DOI: 10.1136/bmj.288.6413.287

Поступила в редакцию 14.04.2020

Подписана в печать 22.06.2020

Для цитирования: Шорманов В.К., Бесходарная М.И., Сипливый Г.В., Сипливая Л.Е. Особенности изолирования эналаприла из биологического материала. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2020;(2):82–88. DOI: 10.21626/vestnik/2020-2/11.

FEATURES OF ISOLATION OF ENALAPRIL FROM BIOLOGICAL MATERIAL

© Shormanov V.K., Beskhodarnaya M.I., Sipliviy G.V., Siplivaya L.E

Kursk State Medical University (KSMU)

3, K. Marx Str., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

Objective. The aim is to study the isolation of enalapril from biological material.

Materials and methods. ((Z)-but-2-enedioic acid;(2S)-1-[(2S)-2-[[[(2S)-1-ethoxy-1-oxo-4-phenylbutan-2-yl] amino] propanoyl] pyrrolidine-2-carboxylic acid) was selected as the analyte (enalapril as maleate). Extraction in the infusion mode was used as an isolation method. Column chromatography of normal pressure, TLC, spectrophotometry and HPLC are considered as methods of purification and analysis.

Results. The most comprehensive enalapril isolation in the form of maleate can be carried out from the biomatrix by methanol infusion in combination with acetone (6:4). According to the results obtained it is necessary to double (0.5 hours) the infusion of the proposed extracting mixture to isolate the analyte, and the amount of this mixture should be in relation to the amount of biomatrix as 10 to 5 or more. As an option for eliminating endogenous impurities, we recommend distribution chromatography of enalapril maleate (column (15×1 cm) of the Silasorb S-8 sorbent, dispersion 0.015 mm, isopropanol-water mobile phase (9:1)). Reliable confirmation of the analyte identity was provided by chromatographic (TLC, HPLC) and spectral (UV spectrophotometry) methods. Data on the amount of enalapril maleate in the biomatrix were obtained by the spectrophotometric method (medium – ethanol, the registration point of the signal intensity is 219 nm).

Conclusion. Quite small (up to 1.5%) fluctuations in the degree of extraction of enalapril maleate were revealed at a level of its presence in the biomatrix of 0.02-0.4%.

Isolation of analyte by infusion with methanol in combination with acetone (6:4), a well-grounded optimal isolation mode and the recommended purification option make it possible to fix the recovery (83.64-85.12%) ± (3.30-4.46) enalapril from a model matrix (liver).

Keywords: enalapril; isolation; biological material; purification; identification and quantification.

Shormanov Vladimir K. – Doctor of Pharmacy, Professor, Professor of Pharmaceutical, Toxicological and Analytical Chemistry Department, KSMU, Kursk, Russia. ORCID iD: 0000-0001-8872-0691. E-mail: R-WLADIMIR@yandex.ru (correspondence author)

Beskodarnaya Marina I. – Full-Time Graduate Student of Pharmaceutical, Toxicological and Analytical Chemistry Department, KSMU, Kursk, Russia. ORCID iD: 0000-0001-8309-8725. E-mail: maruna_kursk_med@mail.ru

Sipliviy Gennady V. – DM, Professor, Professor of Urology Department, KSMU, Kursk, Russia. ORCID iD: 0000-0003-0175-3445. E-mail: SipliviyGV@kursksmu.net

Siplivaya Lyubov E. – DBSc, Head of Pharmaceutical, Toxicological and Analytical Chemistry Department, KSMU, Kursk, Russia. ORCID iD: 0000-0003-0195-8950. E-mail: farmchim@rambler.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

COMPLIANCE WITH ETHICS PRINCIPLES

The study protocol was approved by the regional ethics committee of Kursk State Medical University on 04/20/2018, protocol No 4.

Received 14.04.2020

Accepted 22.06.2020

For citation: Shormanov V.K., Beskhodarnaya M.I., Sipliviy G.V., Siplivaya L.E. Features of isolation of enalapril from biological material. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2020;(2):82–88. DOI: 10.21626/vestnik/2020-2/11.