

Корисна модель належить до галузі фармакології і може бути використана для направленої зміни властивостей фармацевтичних засобів, зокрема препаратів на основі ацетилсаліцилової кислоти, для підвищення їх біологічної активності.

Відомо, що лікувальна дія фармацевтичних препаратів визначається як хімічним складом речовини, так і способом його внесення в організм хворого: у вигляді порошкоподібної, таблетованої чи рідкої субстанції, пер ос, чи парентерально у вигляді ін'єкції. Це визначає і спектр можливостей для покращення лікувальної дії фармацевтичних препаратів: модифікація хімічного стану, чи фізичної форми: подрібнення, диспергування, що прискорює всмоктування діючої речовини фармпрепарату, розчинення, інше.

Існують відомі способи модифікації фармацевтичних препаратів для ініціювання їх лікувальних властивостей, що базуються на механічних, електромеханічних, хімічних або термічних методиках. Так, останнім часом проводяться дослідження, спрямовані на покращення біологічної активності ліків шляхом механічного переведення їх в ультра дисперсні порошки такими способами як помел та подрібнювання. Такі методики можуть використовуватися для збільшення швидкості розчинення часток твердої речовини за рахунок збільшення загальної площі поверхні та зменшення середнього розміру часток. У патенті ЕС [1] описано методику електромеханічного подрібнення аспіріну до розміру $d_{50} \approx 7 \text{ }\mu\text{m}$ з покращеною розчинністю та біодоступністю. Патент [2] пропонує метод подрібнення для аспіріну до 1-10 μm для покращення їх лікувальної дії. У патенті США [3] наводяться приклади вологого помелу твердого субстрату, такого як активна фармацевтична речовина, для одержання синергічної (взаємно посилюючої) суміші. У Міжнародній заявці на патент [4] описується, серед іншого, хіміко-механічний спосіб зміни біологічної активності речовини, що містить етап, на якому сполука-прекурсор контактує з одним з реактивів в умовах механіко-хімічного синтезу, при якому протікає твердотільна хімічна реакція між прекурсором і таким реактивом і утворенням терапевтично активних наночастинок, диспергованих у матриці носія. Механіко-хімічний синтез, обговорюваний у Міжнародній заявці на патент [4], відноситься до використання механічної енергії для ініціювання або сприяння хімічної реакції, трансформації кристалічної структури або зміні фазового стану матеріалу або суміші матеріалів, наприклад, за рахунок перемішування реакційної суміші в присутності засобу подрібнення для передачі механічної енергії в реакційну суміш, і включає, серед іншого, "механіко-хімічну активацію". "механіко-хімічну обробку" і пов'язані з цим процеси.

Прикладом хімічних методів модифікації біологічної активності фармацевтичних препаратів є патент США [6], де пропонується підвищення антиагрегатної здатності аспіріну у комбінації з флуорованими похідними: патент США [6], де пропонуються методи модифікації білків, які потенційно можуть бути застосовані для біоорганічних молекул, як аспірин, патент США [7] шляхом суміщення аспіріну з іншими агентами для покращеної ефективності лікування.

Загальним недоліком вказаних способів є їх трудомісткість, складність технологій для відтворення кінцевих результатів та організації масового виробництва продукції.

Найбільш близьким за фізичним змістом і ефектом, що досягається, до заявленого способу підвищення біологічної активності фармпрепаратів є їх електрофізична обробка пучками ядерних (α , β , γ , n) частинок.

Відомими є застосування радіаційної обробки біоорганічних сполук, які є основою фармацевтичних препаратів, для їх деструкції та фрагментації під дією ядерних частинок. Даний спосіб дозволяє досягти радіаційної фрагментації на молекулярному рівні, чого не забезпечує механічне подрібнення, та сприяє зміні біологічної активності препарату. Так, у роботах [8, 9] наведено дані щодо радіаційної фрагментації опромінених біоорганічних сполук (амінокислоти, глюкоза, фруктоза). Методами мас-спектрометрії було підтверджено збільшення долі легких фрагментів молекул, відсутніх у вихідних сполуках утворених внаслідок радіаційного опромінення.

У публікації [10] приводяться результати дослідження диспергування ацетамінофену (АЦТ) до поглиненої дози γ -опромінення 1000 Гр. Автори виділяють проявлення ефектів деполімеризації, гідрогенізації опроміненої біоорганічної сполуки, збільшення її розчинності та пониження в'язкості. Проте, ця робота, як і попередні, не містить системних даних щодо змін біологічної активності опромінених зразків.

Водночас існують дослідження про вплив радіаційної обробки на біологічну активність таких матеріалів. Так, авторами роботи [11] встановлено, що інсулін після радіаційної обробки змінює свою біологічну активність, а в роботі [12] на прикладі сахаридів зазначено про зростання біологічної, зокрема антиоксидантної та імунної активності при опроміненні гамма-випромінюванням.

Відомим до запропонованої корисної моделі є патент США [13], де описано методи підвищення біологічної активності фармацевтичного препарату (поліаміноарилметилнітрилу) *in vivo* після того як він пероральним, внутрішньом'язовим або внутрішньочеревним шляхом вводиться в організм людини. Використання патенту базується на здатності компонент препарату змінювати фізико-хімічні та біологічну активність при його опроміненні навіть коли він міститься у організмі людини. Активізація лікувальних властивостей препарату здійснюється шляхом локального опромінення ділянки тіла, куди

вже поступили компоненти медичного препарату для їх селективної дії на орган людини. Проте, даний патент орієнтований лише на режим *in vivo*, він не передбачає дозування медичного препарату та не враховує реакцію організму хворого на дію радіації.

Відомим є патент США [14], де описано спосіб регульованого вивільнення лікарських речовин з використанням радіолюмінесцентних наночастинок, що ініціюють вивільнення активної речовини під дією зовнішнього іонізуючого випромінювання. На відміну від попереднього аналога, фармацевтичний препарат інкапсулюється у спеціальні носії (наночастинки), які вводяться в організм людини, після чого здійснюється опромінення тіла пацієнта. Зовнішнє іонізуюче випромінювання спричиняє люмінесценцію наночастинок, яка, у свою чергу, активує вивільнення активної речовини у цільовій зоні організму. Проте, спосіб його застосування є *in vivo*, коли препарат вже знаходиться в організмі людини.

Таким чином, огляд патентної та наукової літератури свідчить про інтерес та широкий фронт досліджень у напрямку використання методів електрофізичної обробки пучками ядерних частинок, що приводить до підвищення біологічної активності окремих компонент медичних препаратів, особливо, в режимі *in vivo*, проте відсутні дані дослідження змін біологічної активності фармацевтичних препаратів в режимі *in vitro*. Тому, запропонована корисна модель є новою і має практичну значущість.

Задачею корисної моделі є розробка способу отримання аспірину із більш значущим рівнем подрібнення через його молекулярну деструкцію та фрагментацію.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб отримання аспірину з підвищеною біологічною активністю полягає у тому, що фармацевтичний препарат аспірин піддають радіаційній обробці *in vitro* в пучках іонізуючого випромінювання (α , β , γ , n) при контрольованих параметрах опромінення, що включають енергію випромінювання, інтенсивність пучка та поглинуту дозу.

Обробку здійснюють у контрольованих умовах із дозиметричним супроводом, що забезпечує відтворюваність режимів опромінення та можливість регулювання ступеня перетворень препарату шляхом вибору параметрів радіаційної обробки. Радіаційна обробка здійснюється в контрольованих умовах, забезпечених дозиметричним супроводом опромінення із контролем енергії, інтенсивності пучків ядерних частинок та поглинутої дози. Вибором режимів опромінення можна цілеспрямовано регулювати ступінь фрагментації фармакологічного препарату та отримати дозозалежні характеристики біологічної, зокрема, антибактеріальної дії щодо мікроорганізмів різних філогенетичних груп.

Перевагами такого способу є:

- Використання фармакологічних препаратів, підготованих для масового використання. Спосіб використання не передбачає введення в склад препаратів додаткових хімічних реагентів;
- Запропонований спосіб підвищення біологічної активності містить лише одну технологічну операцію опромінення ядерними частинками, що суттєво спрощує реалізацію підвищення біологічної активності, відмовляючись від механічних, електромеханічних, хімічних методів подрібнення аспірину, чи зміни складу вихідного фармацевтичного препарату;
- Збереження механічної стійкості форми лікарського засобу (таблетка, порошок, розчин) після радіаційної обробки;
- Можливість керування ступеня біологічної, зокрема антибактеріальної активності опроміненого аспірину, його вибіркової дії на різні групи мікроорганізмів шляхом вибору режимів радіаційної обробки препарату;
- Сумісність із технологіями масового виробництва та індивідуального дозування.

Приклад реалізації:

Заявлений спосіб дозволяє змінювати біологічну активність аспірину, прикладом якого є вироби "Ацетилсаліцилова кислота - Дарниця", зокрема таблеток масою 600 мг, що містили 500 мг ацетилсаліцилової кислоти та матеріал наповнювачів таблеток - лимонну кислоту і картопляний крохмаль. Опромінення таблеток аспірину здійснювали на мікротроні М-30 прискореними електронами з енергією 18 МеВ при щільності потоку $2,25 \cdot 10^{10}$ ел, $\text{см}^{-2}\text{сек}^{-1}$ дозами $D1=2,0$ кГр та $D2=4,0$ кГр, тобто, отримано зразки Е-аспірину.

Мікробіологічні дослідження проводилися на базі науково-дослідницького та навчального центру молекулярної мікробіології та імунології слизових оболонок ДВНЗ Ужгородський національний університет, а біологічна дія оцінювали за результатами впливу на клінічні ізоляти умовно-патогенних мікроорганізмів: грамнегативні паличкоподібні *Escherichia coli* (lac+), грампозитивні коки *Staphylococcus aureus*, грампозитивні палички, споріві пробіотичні *Bacillus subtilis* 090 та мікроскопічні гриби *Candida albicans*. Концентрація мікроорганізмів визначали за допомогою бактеріоскопії (метод Грама) з використанням імерсійної мікроскопії, за допомогою світлового мікроскопа (Primo Star iLED, Carl Zeiss). Застосовувався планшетний метод для виготовлення десятикратних серійних розведень [15]. Час експозиції (сумісне культивування) - 1 год. в термостаті (37 °C). Висів суспензій відбувався на відповідні поживні середовища (Nulrien Agar, Mannitol Salt Agar, Sabouraud Dextrose Agar, Endo agar виробник Biolife, Італія). Дослідження проводилися відразу після опромінення, результати досліджень

приведено в Таблиці. Як видно, таблетований аспірин після опромінення набуває нової біологічної активності та має селективний вплив на досліджувані бактерії. Так, опромінений аспірин інгібує біологічну активність пробіотичну *Bacillus subtilis* 090, причому більша його дія досягається при дозі Д2 (4 кГр), ніж при дозі Д1.

Таблиця

Характеристики впливу Е-аспірину на популяцію вибраних бактерій до та після опроміненням.
Умови опромінення, значення поглинутих доз Д1, Д2 таблеток наведено в тексті

№	Наша розчину	Вихідна концентрація, КУО/мл	Концентрація, КУО/мл	
			<i>Bacillus subtilis</i> 090	<i>Escherichia coli</i> (lac+)
1	Аспірин, контроль	$1,5 \cdot 10^8$	$(1,0 \pm 0,2) \cdot 10^4$	$(1,0 \pm 0,3) \cdot 10^*$
2	Аспірин, Д1	$1,5 \cdot 10^8$	$(1,0 \pm 0,3) \cdot 10^6$	$(4,0 \pm 0,6) \cdot 10^6$
3	Аспірин, Д2	$1,5 \cdot 10^8$	$(3,0 \pm 0,2) \cdot 10^2$	$(1,0 \pm 0,2) \cdot 10^2$
			<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
1	Аспірин, контроль	$1,5 \cdot 10^8$	$(1,0 \pm 0,2) \cdot 10^4$	$(1,0 \pm 0,2) \cdot 10^4$
2	Аспірин, Д1	$1,5 \cdot 10^8$	$(1,0 \pm 0,2) \cdot 10^2$	$(1,0 \pm 0,2) \cdot 10^2$
3	Аспірин, Д2	$1,5 \cdot 10^8$	$(2,0 \pm 0,2) \cdot 10^2$	$(3,0 \pm 0,2) \cdot 10^2$

Така ж закономірність має місце для грамнегативної паличкоподібної бактерії *Escherichia coli* (lac+). Для грампозитивних коків *Staphylococcus aureus* та мікроскопічних грибів *Candida albicans* усі досліджувані розчини аспірину мають сильну протибактеріальну та протигрибкову дію $(1,0 \pm 0,2) \cdot 10^2$ КУО/мл у порівнянні з вихідною концентрацією $(1,5 \cdot 10^8)$ КУО/мл. Висновком цих досліджень є те, що таблетований аспірин після опромінення має дозозалежний протибактеріальний та протигрибковий ефект щодо вибраних для тестування мікроорганізмів.

При використанні запропонованого способу усуваються недоліки, описані в прикладах 1 та 2, що стосуються режимів *in vivo*. Запропоноване технічне рішення не піддає загрозі радіоактивного впливу на організм хворого, суттєво спрощує процедуру виготовлення медичних препаратів підвищеної біологічної активності.

Робота виконана у рамках проєктів Національного фонду досліджень України (2023.04/0083) та прикладної теми "Розробка методів радіаційної модифікації біоактивних матеріалів для медичних та фармакологічних застосувань" 0124U000961.

Джерела інформації:

1. EP 2429502 B1...Method and composition to improve absorption of aspirin. Patent N EP2429502B1 (EU). MKB A61K 9/20, A61K 31/00. Опубл. 18.04.2012. Retrieved from: <https://patents.google.com/patent/EP2429502B1/en>.

2. WO 2020/150460 A1. Micronized aspirin formulation. Patent N WO2020150460A1 (WO). MKB A61K 9/20, A61K 31/00. Опубл. 30.07.2020. Retrieved from: <https://patents.google.com/patent/WO2020150460A1/en>.

3. US 6.634,576 B1. Examples of wet milling of solid pharmaceutical substances to produce synergistic mixtures. Patent N US6634576B1 (USA). MKB A61K 9/14, A61K 47/10. Опубл. 21.10.2003. Retrieved from: <https://patents.google.com/patent/US6634576B1/en>.

4. WO 2005/001977 A1. Nanoparticle compositions and method of synthesis thereof. Patent N WO2005001977A1 (WO). MKB A61K 47/02, A61K 9/51. Опубл. 06.01.2005. Retrieved from: <https://patents.google.com/patent/WO2005001977A1/en>.

5. US 8,404,703 B2. Medicinal compositions containing aspirin. Patent N US8404703B2 (USA). MKB A61K 31/00, A61K 45/06. Опубл. 26.03.2013. Retrieved from: <https://patents.google.com/patent/US8404703B2/en>.

6. US 5,824,784 A. N-terminal chemically modified proteins. Patent N US5824784A (USA). MKB C07K 1/00, A61K 38/00. Опубл. 20.10.1998. Retrieved from: <https://patents.google.com/patent/US5824784A/en>.

7. US 2015/0072005 A1. Aspirin formulation for increased efficacy. Patent N US20150072005A1 (USA). MKB A61K 9/20, A61K 31/00. Опубл. 12.03.2015. Retrieved from: [hups://palents.google.corn/patent/US20150072005A1/en](https://patents.google.com/patent/US20150072005A1/en).

8. J. Tamuliene, L. Romanova, V. Vukstich, & A. Snegursky, (2020). High-energy ionizing radiation influence on the fragmentation of glutamine. The European Physical Journal D, 74, 1-5. <https://doi.org/10.1140/epjd/e2019-100523-7>.

9. N.I. Svatiuk, A.M. Zaviropulo, V.T. Maslyuk, E.Yu. Remeta, O.I. Symkanych, S.A. Burmei. Mass spectrometric and biological studies of glucose/fructose, irradiated with photoneutrons on the M-30 microtron

/ Problems of Atomic Science and Technology. 2025. № 3 (157). C. 134-138. <https://doi.org/10.46813/2025-157-134>.

10. A.Zeller, H.-H. Strehblow, B. Kőonig. Radiation-induced physicochemical modifications of pharmaceutical compounds. Zeitschrift für Physikalische Chemie, 2018, Vol. 231, Issue 7, pp. 1231-1249. <https://doi.org/10.1515/zpch-2017-1071>.

11. J.A. Janiak. B. Katusin-Razem Radiation-induced changes in pharmaceuticals and polymers in solid and aqueous forms / Journal of Basic and Applied Sciences. 2002. T. 10, № 1. C. 59-72. <https://jba.sagepub.com/content/10/1/59>.

12. J.-I. Choi. H.-J. Kim Preparation of low molecular weight fucoidan by gamma-irradiation and its anticancer activity / Carbohydrate Polymers. 2013. T. 97, № 2. C. 358-362. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.05.002>.

13. US20200397900A1. Radioluminescent nanoparticles for radiation-triggered controlled release drugs. MKB A61K 9/00, A61K 41/00. Опыбл. 24.12.2020. Retrieved from: <https://patents.google.com/patent/US20200397900A1/en>.

14. US 4,202,323 A. Drug activation by radiation. Patent N US4202323A (USA). MKB A61K 41/00, A61K 41/0042. Опыбл. 13.05.1980. Retrieved from: <https://patents.google.com/patent/US4202323A/en>.

15. NIST Chemistry WebBook, SRD 69.