

УДК 547.587.11:615.212.4

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА: ИСТОРИЯ ПОЛУЧЕНИЯ И СОВРЕМЕННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

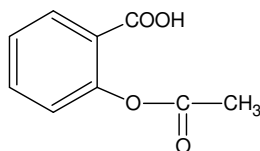
Яковшин Л. А.

*ФГАОУ ВО «Севастопольский государственный университет», Севастополь, Россия
E-mail: chemsevntu@rambler.ru*

Проведено обобщение сведений по истории синтеза ацетилсалициловой кислоты (AcSal), разработке препарата Аспирин и появлению его в России. Показано становление выпуска отечественной AcSal в период Первой мировой войны. Приведены современные данные по основным направлениям исследования AcSal, связанных с механизмами ее активности, снижением побочных эффектов, разработкой перспективных лекарственных форм и получением различных производных и материалов. **Ключевые слова:** ацетилсалициловая кислота, синтез, Аспирин, лекарственный препарат, фармакологическая активность.

ВВЕДЕНИЕ

Ацетилсалициловая кислота (2-ацетилоксибензойная кислота, 2-(ацетилокси)бензойная кислота, *орто*-ацетилоксибензойная кислота, салициловый эфир уксусной кислоты, AcSal; рис. 1) – это одно из самых известных лекарственных веществ. У ее препаратов есть несколько сотен синонимов, например, Аспирин, Анопирин, Аспро, Ацесал, Ацетилин, Ацилпирин, Джасприн, Колфарит, Новандол, Ново-джесик, Ронал, Аcesal, Aceticyl, Acetol и др. [1]. Самым известным препаратом AcSal является Аспирин.



AcSal

Рис. 1. Ацетилсалициловая кислота (AcSal).

1. ИСТОРИЯ ПОЛУЧЕНИЯ

AcSal была впервые получена в 1852 г. французским химиком Шарлем Жераром (Герхардтом) (1816–1856) из салицилата натрия и ацетилхлорида (рис. 2, 3) [2–4]. Правда, он считал, что получил смешанный ангидрид салициловой и

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА: ИСТОРИЯ ПОЛУЧЕНИЯ И ...

уксусной кислот. Синтезированный продукт не отличался чистотой. Свои исследования Ш. Жерар представил Французской Академии наук 17 мая и 14 июня 1852 г. [2]. Однако результаты эксперимента были опубликованы в 1853 г. [3, 4], поэтому этот год часто указывают в литературе как дату первого получения AcSal. В своем труде по органической химии на французском (издание 1854 г.) [5] и немецком языках (1855 г.) [6] Ш. Жерар назвал полученное им вещество «Acide aceto-salicylique anhydre» и «Wusserfreie Aceto-Salicylsäure», соответственно. В этой же работе он указал год его получения (1852 г.).

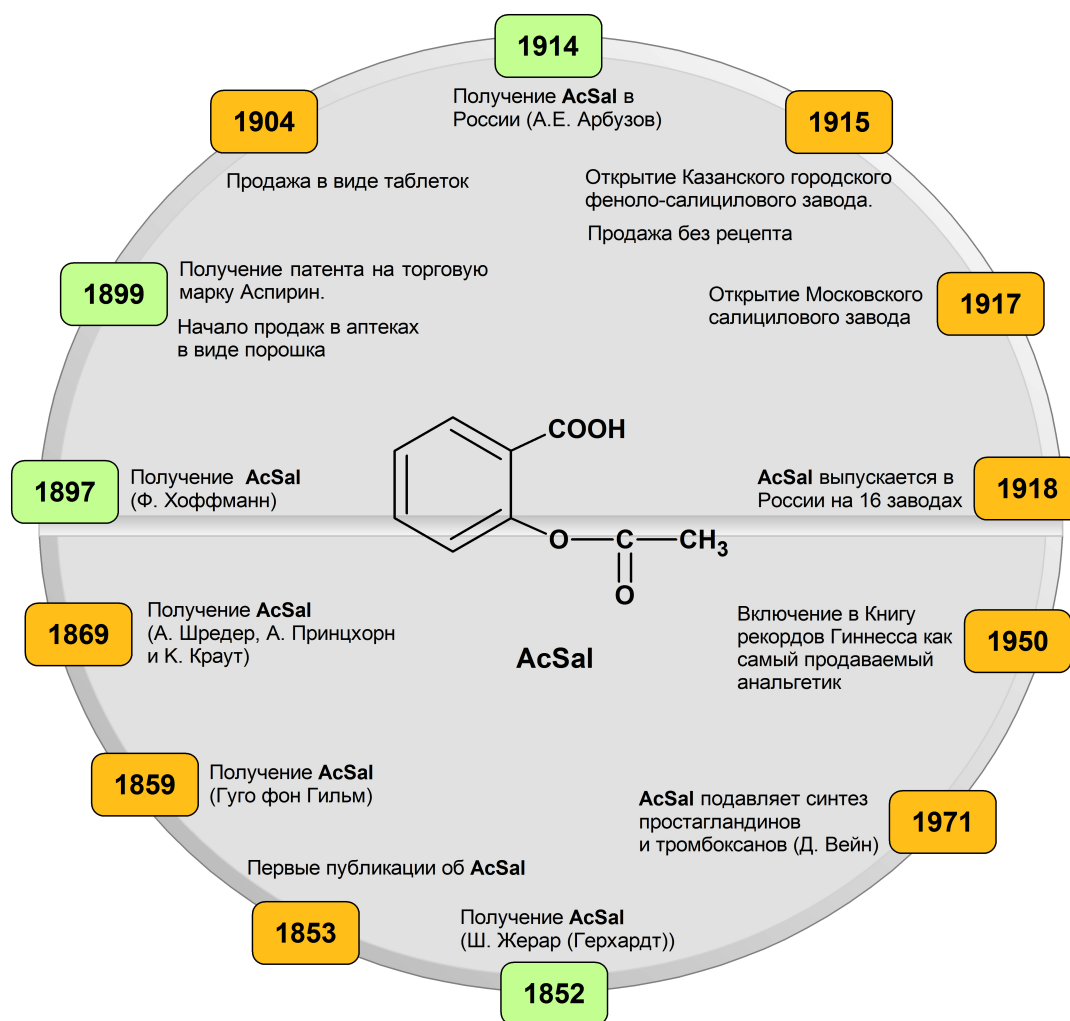


Рис. 2. Хронология получения и применения AcSal.

В 1859 г. австрийский химик и фармацевт Гуго фон Гильм в химической лаборатории Инсбрукского университета синтезировал AcSal («Acetylrte

Salicylsäure» – «ацетилированная салициловая кислота») при взаимодействии салициловой кислоты и ацетилхлорида [7]. Он описал внешний вид ее кристаллов, отметил хорошую растворимость в кипящей воде, спирте и эфире, а также установил, что AcSal при нагревании разлагается с образованием уксусной кислоты. Полученная AcSal содержала примесь салициловой кислоты, что подтверждалось реакцией с FeCl_3 .

В 1869 г. А. Шредер, А. Принцхорн и К. Краут в лаборатории Политехнической школы в Ганновере повторили синтез Ш. Жерара и Г. фон Гильма и установили идентичность полученных продуктов не смешанному ангидриду, а AcSal («Acetylosalicylsäure»). Они привели ее молекулярную формулу $\text{CH}_3\text{COOC}_6\text{H}_4\text{COOH}$, а также рассмотрели физические и химические свойства [8]. В 1880-х гг. AcSal выпускалась фирмой Merck [9].

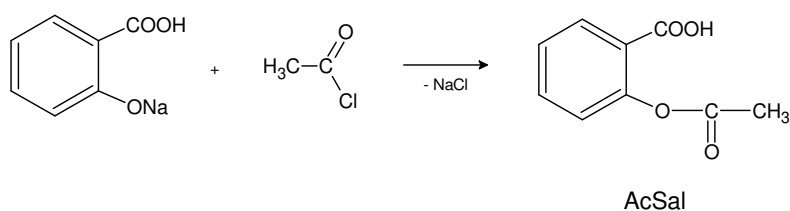


Рис. 3. Схема синтеза AcSal, осуществленного Ш. Жераром (Герхардом).

10 августа 1897 г. немецкий химик Феликс Хоффманн (1868–1946) из «Friderich Bayer & Co» получил чистую и стабильную AcSal при нагревании салициловой кислоты и уксусного ангидрида (рис. 4) в соотношении 2:3 в течение 3 часов. Об этом была сделана запись в его лабораторном журнале [10, 11]. Споры о том, кто же на самом деле придумал Аспирин, не утихают до сих пор [9, 10, 12–14]. Немецкий химик Артур Эйхенгрюн (1867–1949), так же работавший в то время в «Friderich Bayer & Co», впоследствии утверждал, что он руководил разработкой препарата Аспирин, а Ф. Хоффманн был только простым исполнителем синтеза AcSal [12–14].

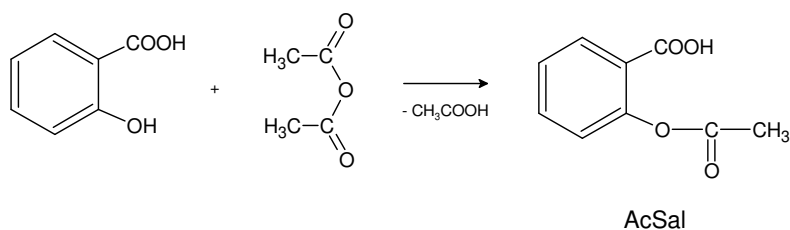


Рис. 4. Схема синтеза AcSal, осуществленного Ф. Хоффманном.

6 марта 1899 г. компанией «Friderich Bayer & Co» был получен патент на торговую марку Аспирин от Императорского патентного ведомства в Берлине. Аспирин – это торговое название AcSal. Слово «Аспирин» происходит от

латинского названия растения таволга (лабазник, спирея) *Spiraea ulmaria*, из цветков которой в 1835 г. немецкий химик Карл Якоб Ловиг (1803–1890) выделил салициловую кислоту (рис. 5). Он назвал ее «spirsäure» (спириновая кислота; в переводе с немецкого *säure* означает «кислота»). К «*spir*» впереди добавили букву «*a*» от «ацетил» и окончание «*ин*», характерное для многих названий лекарств [11, 14, 15]. 23 января 1899 г. было принято решение о торговом названии AcSal, о чем был опубликован соответствующий циркуляр [9]. Так появилось слово, знакомое всем уже более ста лет.

Иная версия происхождения слова «Аспирин» связана с именем покровителя головных болей Святого Аспиринуса [14]. Однако она несостоятельна, т.к. Генрих Дрезер, руководитель отдела фармакологии «Friderich Bayer & Co», в 1899 г. в своей работе по фармакологии Аспирина упоминал о «спириновом» происхождении этого слова с добавлением «*a*» от ацетила [15].

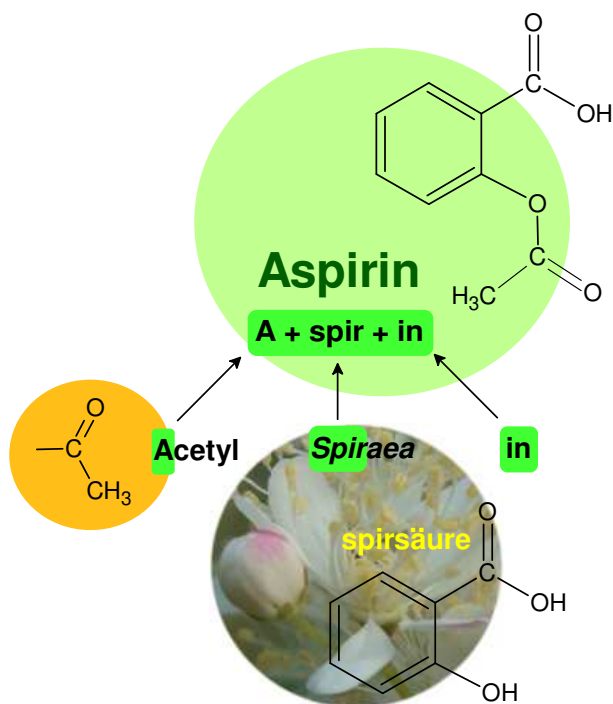


Рис. 5. Происхождение слова «Аспирин».

Для AcSal предлагали еще торговое название Эуспирин (Euspirin) [11]. Греческая приставка *eu* означает «хорошо». Но выбор был сделан в пользу Аспирина.

В 1899 г. Аспирин стал поступать в аптеки. Сначала он продавался в виде порошка, а с 1904 г. – уже в дозированной лекарственной форме – в таблетках [11]. В 1915 г. он стал отпускаться в таблетках без рецепта [16]. Выпускался в разнообразных упаковках (рис. 6).

Известный во всем мире товарный знак «Крест Байер» («Bayer Cross») был зарегистрирован 6 января 1904 г. [17]. С 1910 г. его стали наносить на таблетки Аспирин и другие препараты этой фирмы. Слово «Bayer», образующее этот крест, сначала писалось курсивом, а с 1929 г. – в прямом начертании [17]. «Крест Байер» был не только рекламой компании, но и указывал на подлинность выпускаемых ею лекарственных средств.

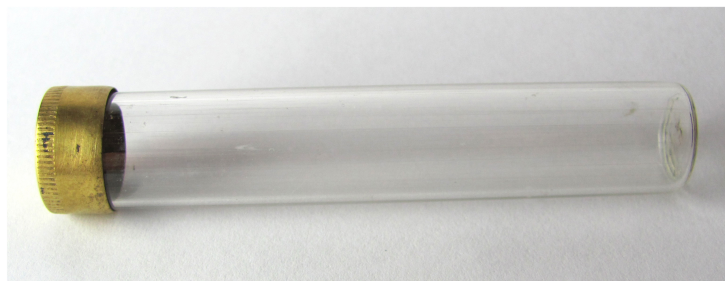


Рис. 6. Упаковка для таблеток Аспирина компании «Bayer» в виде стеклянной пробирки с крышкой (XX в.).

В начале 1900-х компания «Friderich Bayer & Co» разработала новые препараты, которые были лишены недостатков Аспирина – неприятного вкуса, плохой растворимости в воде и раздражающего действия на слизистую желудка. Так появились Новаспирин, Диаспирин и Растворимый аспирин (рис. 7) [18].

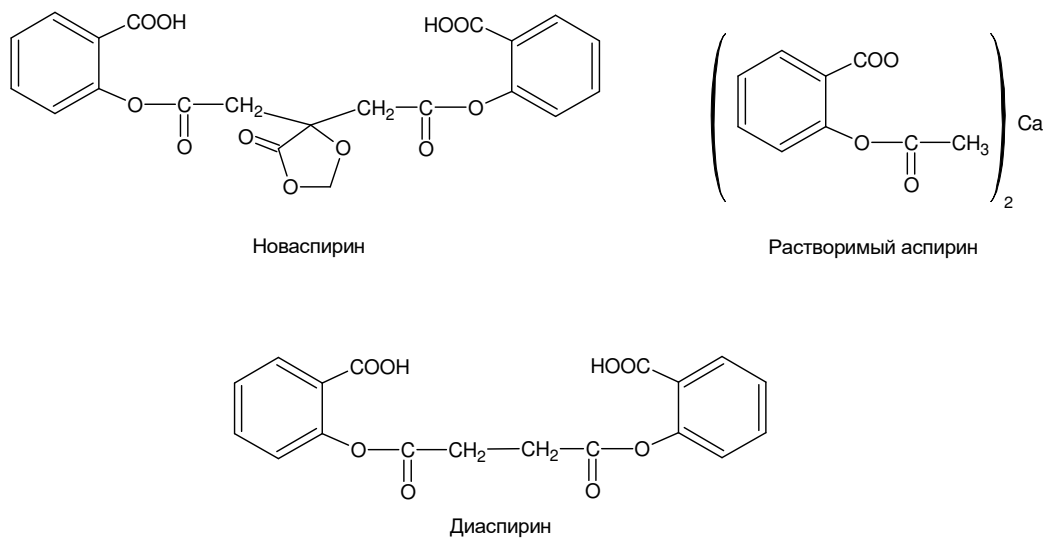


Рис. 7. Новаспирин, Диаспирин и Растворимый аспирин.

Торговая марка Новаспирин была зарегистрирована в США 14 мая 1907 г. для болеутоляющего и противоревматического средства [19]. Новаспирин (цитросалициловая кислота, дисалициловый эфир ангидрометиленимонной кислоты, салицитрин) – это белое кристаллическое вещество, растворимое в спирте и практически нерастворимое в воде [20]. Болеутоляющий и потогонный эффекты Новаспирина оказались слабее, чем у Аспирина, но зато он не так раздражал слизистую желудка [18]. Его использовали при простудных заболеваниях.

Препарат Диаспирин обладал отличным потогонным действием. Его длительно назначали при полиартрите [18]. Сообщалось, что он не вызывал шум в ушах и угнетения сердечной деятельности, однако, был совершенно бесполезен при ревматической лихорадке [21].

Растворимый аспирин (Аспириновая известь), представляющий собой кальциевую соль ацетилсалициловой кислоты, обладал рядом преимуществ. Он хорошо растворялся в воде (в соотношении 1:5 [20]), не раздражал слизистую желудка и ротовой полости, имел более приемлемый вкус. Его активно применяли в детской практике [18].

2. ПОЯВЛЕНИЕ В РОССИИ

Первые русскоязычные рефераты зарубежных статей о действии AcSal стали появляться в отечественной научной литературе с 1899 г. [18]. В Россию Аспирин попал в этом же году, однако сначала популярностью он не пользовался. Компания «Friderich Bayer & Co» активно продвигала его на российском рынке и с 1906 г. даже стала издавать на русском языке свой корпоративный журнал «Терапевтические известия». Он бесплатно распространялся среди врачей. На его страницах печаталась информация об Аспирине, а также других лекарственных средствах компании [18].

В одной из российских реклам Аспирина начала XX в. перечислялись показания для его применения: «всякие простудные заболевания, невралгии, ангины, ревматические заболевания, хорея, головные боли, менструальные колики, кашель при астме». Утверждалось, что он «обладает выдающимся болеутоляющим действием, не вызывает неприятных побочных явлений и не имеет вредного влияния на сердечную деятельность» [18]. В аптеках он продавался в порошке, а позднее – в таблетках, например, в упаковке из 20 таблеток по 0,5 г.

Наряду с Аспирином, в России активно рекламировали новинки Новаспирин, Диаспирин и Растворимый аспирин. Таблетки Диаспирин были рассмотрены Медицинским советом в 1909 г. и разрешены к ввозу в Россию [22].

Со временем на фармацевтическом рынке царской России появились препараты AcSal и других зарубежных производителей. Прессованные таблетки Аспирин американской фирмы «Парк, Дэвис и Ко» и таблетки AcSal немецкого химического завода «фон Гейден» в г. Радебейле были разрешены к импорту в Россию в 1907 г. [23]. В списке иностранных лекарств, рассмотренных Медицинским советом в 1913 г. и допущенных к поставкам в Россию, были шипучие гранулы AcSal фирмы «Парк, Дэвис и Ко» [24].

В годы Первой мировой войны Россия остро нуждалась в ряде лекарств. Необходимо было срочно наладить выпуск отечественных препаратов для нужд российской армии и населения, в частности, импортозаместить иностранный Аспирин.

Первый российский Аспирин был получен в 1914 г. заведующим кафедрой органической химии, профессором Александром Ерминингельдовичем Арбузовым (1877–1968) в химической лаборатории Императорского Казанского университета (рис. 8, 9) [25–28]. Перед группой А. Е. Арбузова стояла сложная задача разработки лабораторного синтеза AcSal и ее промышленной технологии, исходя из бензола, получаемого из отходов переработки нефти на местном городском газовом заводе [25, 26].

В 1915 г. лабораторные образцы казанской AcSal были показаны на Московской выставке «Обеспечение независимости России от заграницы в области практической медицины». В том же году на базе мыловаренного и свечного завода братьев Крестовниковых открылся Казанский городской феноло-салициловый завод, производивший AcSal (до 16 кг/сут), фенол, салициловую кислоту, салицилат натрия и салол [25–29]. Казанский Аспирин выпускался в упаковке по 25 и 500 г [29]. Он был высокого качества и по своей чистоте превосходил зарубежные образцы (в том числе Аспирин фирмы «Bayer») [25, 26]. В 1921 г. феноло-салициловый завод был закрыт [25, 26].



Рис. 8. Здание, в котором в 1914 г. появилась первая российская AcSal (сейчас в нем располагаются Музей Казанской химической школы и Химический институт им. А. М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета).

А. Е. Арбузов разработал и нарисовал эскиз этикетки для упаковки отечественного Аспирина [28]. На ней, кроме названия препарата на русском и латинском языках, он изобразил формулу AcSal , символ фармации сосуд Гигиен (змею, обвивающую чашу), а также дракона, являющегося символом Казани. По краям этикетки были нарисованы красивые узоры. Увидеть образцы полученной AcSal и этикетку можно в Музее Казанской химической школы Казанского (Приволжского) федерального университета и Доме-музее академиков А. Е. и Б. А. Арбузовых Института органической и физической химии им. А. Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН.

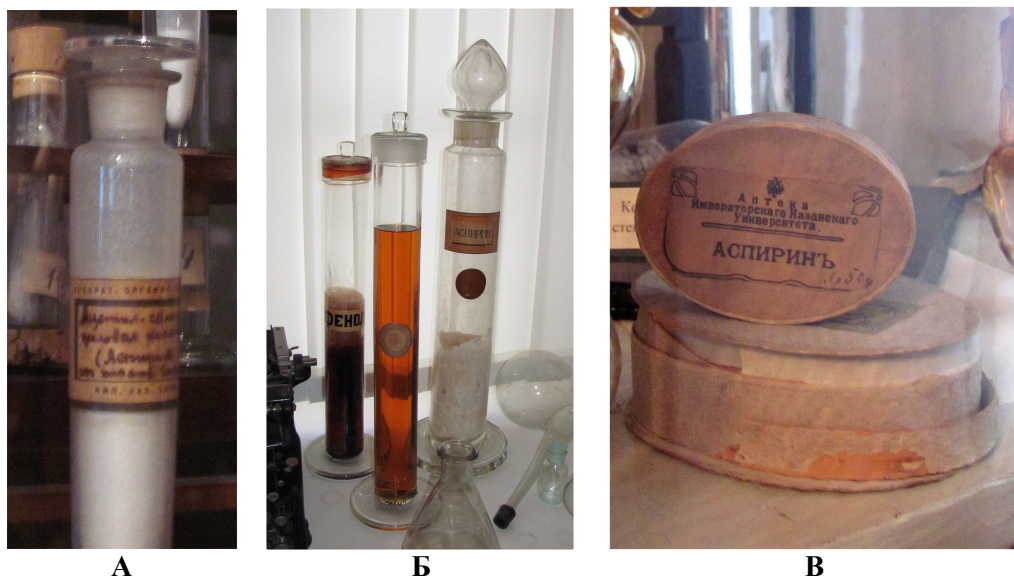


Рис. 9. Аспирин, полученный А. Е. Арбузовым (А и Б), и упаковка Аспирина аптеки Императорского Казанского университета (В) (Музей Казанской химической школы Казанского (Приволжского) федерального университета).

В разных регионах России стали открываться заводы по производству AcSal и салицилатов. В Императорском Московском техническом училище под руководством профессора Алексея Евгеньевича Чичибабина (1871–1945) была разработана технология получения AcSal , салициловой кислоты, салицилата натрия и салола [30]. В 1917 г. при поддержке возглавляемого им Московского комитета содействия развитию фармацевтической промышленности открылся Московский салициловый завод [31]. Физико-химическим обществом при Киевском Императорском университете Святого Владимира было налажено получение Аспирина и салицилатов [32]. Руководил работой профессор Сергей Николаевич Реформатский (1860–1934) [33]. В Харькове, Тифлисе, Томске и других городах также был начат выпуск отечественной AcSal [32, 34]. К концу Первой мировой войны AcSal производили в России уже на 16 предприятиях [35].

3. ФИЗИЧЕСКИЕ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

AcSal представляет собой бесцветное кристаллическое вещество (рис. 10) или белый порошок без запаха. Запах уксусной кислоты может возникнуть из-за частичного гидролиза AcSal. Она плавится при 136,5 °С [36].

AcSal мало растворяется в холодной воде и бензоле, растворяется в метаноле, этаноле, хлороформе, ацетоне, диэтиловом эфире, растворах щелочей и карбонатов щелочных металлов. Растворимость при комнатной температуре в 100 мл растворителя составляет: 0,25 г (вода), 20 г (90 % этанол), 3,57 г (диэтиловый эфир) и 5,9 г (хлороформ) [36]. В недавних работах показано, что растворимость AcSal в воде равна 0,0246 моль/л [37] и $0,022 \pm 0,0028$ моль/л [38] (25 °С) и 0,0308 моль/л (37 °С) [37].

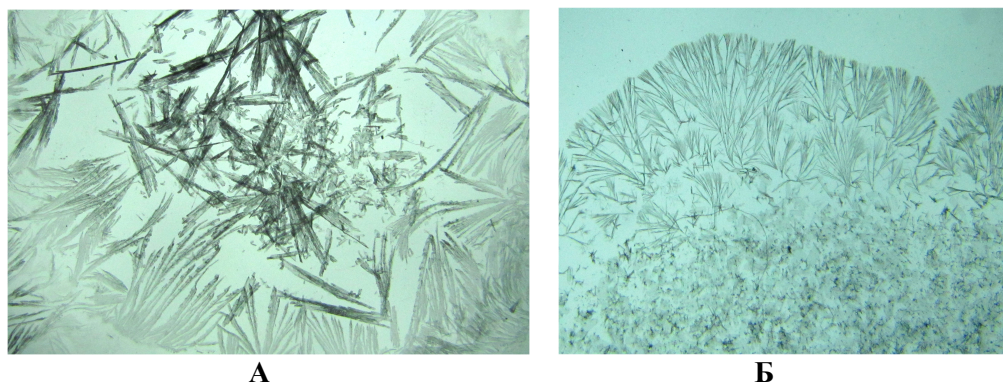


Рис 10. Кристаллы AcSal, полученные из 70 % водного этанола (А) и воды (Б).

AcSal лучше растворяется в горячей воде: 0,0111 моль/кг (5 °С), 0,0201 моль/кг (21 °С), 0,0232 моль/кг (27 °С) и 0,0672 моль/кг (72 °С) [39]. Ее растворимость также увеличивается при повышении рН [40].

Растворимость веществ может быть повышена за счет механохимической активации. Таким способом получены быстрорастворимые смеси с одновременным растворением компонентов, включающие AcSal и карбонаты натрия и кальция [41].

AcSal – это слабая ароматическая карбоновая кислота (рКа 3,49–3,6 [40]) и сложный эфир. Она легко подвергается гидролизу [37]. При этом получаются салициловая и уксусная кислоты. Образующуюся уксусную кислоту можно обнаружить по запаху, а салициловую кислоту – цветной реакцией с FeCl_3 .

Известно, что AcSal самопроизвольно гидролизует в водном растворе за счет внутримолекулярного катализа [42]. При этом автокаталитическая роль принадлежит карбоксилату [42, 43]. Сложные эфиры AcSal более устойчивы к гидролизу [43].

При длительном хранении таблеток AcSal они покрываются блестящими кристалликами салициловой кислоты, образующейся в ходе ее распада (рис. 11). При этом ощущается запах выделившейся уксусной кислоты. Самопроизвольное

разложение AcSal является примером автокаталитической реакции [44, 45]. Распад AcSal в таблетках ускоряется при повышении температуры и влажности, а также при действии УФ-излучения. Наиболее устойчивыми к действию этих факторов оказались таблетки с кишечнорастворимой оболочкой [45]. AcSal также подвергается фотокаталитической деструкции в присутствии катализатора TiO_2 [46].



Рис 11. Образование кристаллов салициловой кислоты на таблетках AcSal при их длительном хранении.

Подлинность субстанции AcSal устанавливается ИК-спектроскопически и фотометрически, а также с помощью качественных реакций. В таблетках AcSal допускается примесь салициловой кислоты не более 0,3 % [47].

4. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

AcSal обладает противовоспалительной, жаропонижающей и болеутоляющей активностью. Ее применяют при лихорадке, головных болях, невралгиях и при ревматизме. AcSal также обладает антиагрегационным действием – замедляет агрегацию тромбоцитов и оказывает антитромботическое действие. Поэтому ее назначают при нарушениях мозгового кровообращения и для профилактики тромбозов [1, 48–50]. Однако AcSal может вызвать аллергические реакции, поражение слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки и желудочные кровотечения (аспирининдуцированная гастропатия), а также нарушение эмбрионального развития [1, 48–50].

Фармакологическое действие AcSal определяется ее дозировкой. Показано, что малые дозы (50–325 мг в сутки) вызывают антиагрегантный, средние (1,5–2 г в сутки) – анальгетический и антипиретический, а высокие (4–6 г в сутки) – противовоспалительный эффекты [51].

На активность AcSal влияет как ее ацетильная группа, так и остаток салициловой кислоты, для которых установлено несколько разных механизмов действия. AcSal необратимо ингибирует ферменты циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1) и циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2). Это происходит за счет ацетилирования гидроксильной группы остатка серина в молекуле ЦОГ. ЦОГ участвует в биосинтезе эйкозаноидов (простагландинов, простацклинов и тромбоксанов). Снижение уровня

простагландинов приводит к уменьшению воспаления, а подавление синтеза тромбоксанов в тромбоцитах снижает тромбообразование [48, 50, 52, 53]. Низкие дозы AcSal (75–100 мг в сутки) уже необратимо ацетилируют ЦОГ-1, а большие дозы (650 мг – 4 г в сутки) ингибируют ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [52]. Выявлены и другие механизмы активности AcSal. Например, ацетильная группа AcSal также вызывает ацетилирование эндотелиальной NO-синтазы (ENOS) и клеточных белков, а остаток салициловой кислоты ингибирует транспорт протонов через клеточные мембраны [52].

AcSal сейчас рассматривают не только как классический анальгетик-антипиретик и антитромботическое лекарство, но и как противоопухолевое и профилаксирующее рак средство [14, 48, 54]. Показано, что AcSal в небольших дозах (325 мг в день) снижает риск возникновения колоректального рака [55]. Прием низких доз аспирина через день также может снизить риск колоректального рака [56]. Длительное применение AcSal (5 лет и более) может быть использовано для профилактики развития рака, инфаркта миокарда и инсульта. При этом следует учитывать риск появления кровотечений [57, 58].

Кроме того, сообщалось о потенциальном применении AcSal для профилактики и терапии болезни Альцгеймера [14]. В экспериментах на мышах она показала эффективность [59]. Однако недавно установлено, что ежедневный прием низких доз AcSal не предотвращает деменцию и не замедляет ухудшение когнитивных функций у людей [60].

Получены различные производные AcSal, обладающие полезными медико-биологическими свойствами [14]. Так, например, новые гибридные соединения на основе AcSal, выделяющие NO и H₂S (NOSH-соединения), ингибируют рост раковых клеток. Противовоспалительная активность одного из них (рис. 12) сравнима с таковой для AcSal. Это же соединение было наиболее действенным по отношению к изученным раковым клеткам и не проявило токсичности [61].

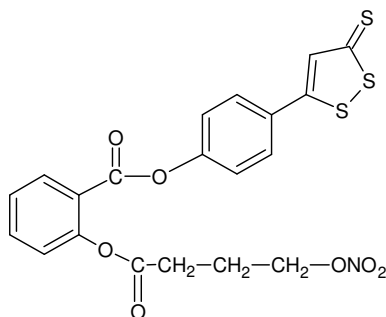


Рис. 12. NOSH-производное AcSal.

Сложные эфиры AcSal с изосорбидом и мононитратом изосорбида (рис. 13) более устойчивы к гидролизу, чем AcSal. Они оказывают аспириноподобное действие на функцию тромбоцитов. Такие пролекарственные формы AcSal могут подходить для трансдермального введения в организм [43].

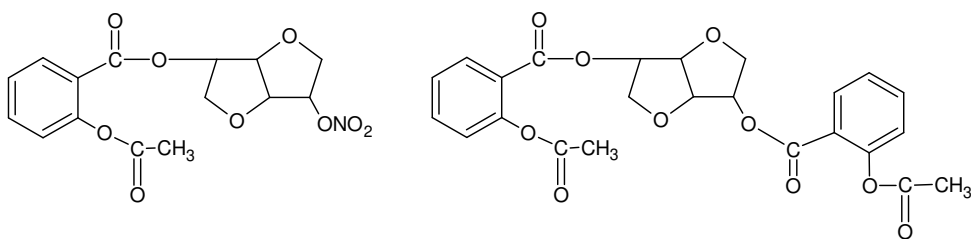


Рис. 13. Сложные эфиры AcSal с изосорбидом и мононитратом изосорбида.

Осуществлена модификация полипропилена с помощью AcSal. Полученные материалы с привитой AcSal обладают противовоспалительным и антисептическим действием и могут использоваться как шовные нити при проведении хирургических операций [62]. Постепенное высвобождение AcSal из данных медицинских материалов обеспечивает необходимый терапевтический эффект.

Механоакустическим воздействием получены комплексы AcSal с пектином. В экспериментах на животных они показали снижение ulcerогенного действия и токсичности по сравнению с AcSal [63].

Тритерпеновые гликозиды предложены в качестве молекулярных контейнеров для AcSal [64, 65]. Молекулярные комплексы глицирризиновой кислоты с AcSal оказались менее токсичными и ulcerогенными [64]. На основе комплексов сапонинов с AcSal разработаны новые лекарственные препараты [64, 66, 67].

Предлагается использовать AcSal при лечении заболевания COVID-19, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2 [68–70]. Отмечено снижение риска смертности почти в 2 раза по сравнению с пациентами, не принимавшими AcSal [70].

Таким образом, несмотря широкую изученность AcSal, требуется уточнение механизмов ее активности и более детальное исследование некоторых фармакологических свойств, по которым получены противоречивые результаты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. AcSal остается одним из самых востребованных и доступных лекарственных веществ, обладающих множественным фармакологическим действием.
2. Современные исследования AcSal направлены на изучение механизмов ее активности, а также получение различных производных и систем доставки, обладающих улучшенными физико-химическими и фармакологическими свойствами.
3. AcSal рассматривается в качестве профилактического средства при различных видах рака, сердечно-сосудистых и прочих заболеваниях.
4. Ведутся дискуссии о роли ряда ученых в разработке препарата Аспирин.

Автор выражает благодарность сотрудникам Музея Казанской химической школы Казанского (Приволжского) федерального университета.

Список литературы

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства: в 2 т. / М. Д. Машковский. – [13-е изд.]. – Харьков: Торсинг, 1997. – Т. 1. – 1997. – 560 с.
2. Lafont O. Mise au point sur les publications relatives à la synthèse de l'acide acétylsalicylique / O. Lafont // Revue d'Histoire de la Pharmacie. – 1996. – Vol. 84, № 310. – P. 269–273.
3. Gerhardt C. Recherches sur les acides organiques anhydres / C. Gerhardt // Ann. de Chim. et de Phys. – 1853. – Vol. 37. – P. 285–342.
4. Gerhardt C. Untersuchungen über die wasserfreien organischen Säuren / C. Gerhardt // Annalen Der Chemie Und Pharmacie. – 1853. – Vol. 87, № 2. – P. 149–179.
5. Gerhardt C. Traité de Chimie Organique / C. Gerhardt. – Paris: Firmin Didot Frère, 1854. – Т. 3. – 1008 p.
6. Gerhardt C. Lehrbuch der Organischen Chemie. Deutsche Originalausgabe unter Mitwirkung von Prof. Dr. Rudolf Wagner / C. Gerhardt. – Leipzig: Verlag Otto Wigand, 1855. – Bd. 3. – 1056 p.
7. von Gilm H. Acetylderivate der Phloretin- und Salicylsäure / H. von Gilm // Annalen der Chemie und Pharmacie. – 1859. – Vol. 112, № 2. – P. 180–185.
8. Schröder A. Ueber Salicylverbindungen / A. Schröder, A. Prinzhorn, K. Kraut // Annalen der Chemie und Pharmacie. – 1869. – Vol. 150, № 1. – P. 1–20.
9. Rinsema T. J. One hundred years of aspirin / T. J. Rinsema // Med. Hist. – 1999. – Vol. 43, № 4. – P. 502–507.
10. Schrör K. Acetylsalicylic acid / K. Schrör. – Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2009. – 376 p.
11. Jack D. B. One hundred years of aspirin / D. B. Jack // Lancet. – 1997. – Vol. 350, № 9075. – P. 437–439.
12. Eichengrün A. 50 Jahre Aspirin / A. Eichengrün // Pharmazie. – 1949. – Vol. 4. – P. 582–584.
13. Sneader W. The discovery of aspirin: a reappraisal / W. Sneader // BMJ. – 2000. – Vol. 321, № 7276. – P. 1591–1594.
14. Aspirin and related drugs / Ed. by K. D. Rainsford. – London, New York: Taylor & Francis Ltd, 2004. – 770 p.
15. Dreser H. Pharmacologisches über Aspirin (Acetylsalicylsäure) / H. Dreser // Pflugers Archiv für die gasante Physiologie. – 1899. – Vol. 76. – P. 306–318.
16. Dayhoff K. An aspirin a day: The history of a popular pain reliever / K. Dayhoff // Carroll County Times. – 2022. – 20 Feb. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.baltimoresun.com/maryland/carroll/lifestyles/cc-It-dayhoff-022022-20220219-wsk35q24xfd37nyurqyi5qwuya-story.html> (дата обращения: 07.03.2022).
17. The Bayer Cross – Logo and Landmark. History & Background [Электронный ресурс]. URL: <https://www.bayer.com/en/history/logo-history> (дата обращения: 20.11.2022).
18. Эльдорадский Б. Аспирин в России: первые шаги / Б. Эльдорадский // Лечение в Германии. – 2011. – № 6 [Электронный ресурс]. URL: <https://www.medplus24.ru/magazine/tradition/527.html> (дата обращения: 05.08.2022).
19. Novaspirin. Trade-mark for an analgesic and antirheumatic. Pat. US 71024888 / FARBENFABRIKEN VORM. FRIEDR. BAYER & CO. – Reg. No. 0062613, reg. 14.05.1907.
20. Дженкинс Г. Химия органических лекарственных препаратов / Г. Дженкинс, У. Хартунг. – М.: Изд-во иностранной литературы, 1949. – 740 с.
21. Cinchophen, neocinchophen and novaspirin in rheumatic fever; comparative therapeutic efficiency, toxicity and renal functional effects / P. J. Hanzlik, R. W. Scott, C. M. Weidenthal, J. Fetterman // JAMA. – 1921. – Vol. 76, № 25. – P. 1728–1734.
22. Российский медицинский список, изданный Управлением Главного врачебного инспектора Министерства внутренних дел на 1910 год. – СПб.: Типография Министерства внутренних дел, 1910. – 890 с.
23. Российский медицинский список, изданный Управлением Главного врачебного инспектора Министерства внутренних дел на 1908 год. – СПб.: Типография Министерства внутренних дел, 1908. – 845 с.
24. Российский медицинский список, изданный Управлением Главного врачебного инспектора Министерства внутренних дел на 1914 год. – СПб.: Типография Министерства внутренних дел, 1914. – 1124 с.

25. Валитова Г. Отечественному аспирину, полученному в лаборатории Казанского университета, исполнилось 100 лет / Г. Валитова, Т. Сорокина [Электронный ресурс]. URL: <https://kpfu.ru/news-archive/otchestvennomu-aspirinu-poluchennomu-v-99342.html> (дата обращения: 15.03.2022).
26. Парфенова Д. Незаменимый аспирин: 100 лет назад в Казани создали универсальное лекарство / Д. Парфенова // Аргументы и Факты – Татарстан. – 2014. – № 47 [Электронный ресурс]. URL: <https://kazan.aif.ru/health/treatment/1383352> (дата обращения: 29.03.2022).
27. Знаменательные и юбилейные даты истории медицины и здравоохранения Республики Татарстан 2021 года: календарь / Сост. Т. Л. Куликовская, Т. В. Шошева, И. В. Блохина. – Казань: Медицина, 2021. – 54 с.
28. Институт органической и физической химии имени А. Е. Арбузова 2018. Ежегодник. – Казань: Физтехпресс. Изд-во КФТИ ФИЦ КазНЦ РАН, 2019. – 179 с.
29. Александр Ерминингельдович Арбузов: Очерки. Воспоминания. Материалы / Отв. ред. Б. А. Арбузов. – М.: Наука, 1989. – 334 с.
30. Евдокименкова Ю. Б. Вернуть былую славу. К 150-летию со дня рождения академика А. Е. Чичибабина / Ю. Б. Евдокименкова, Н. О. Соболева // Вестник Российской академии наук. – 2021. – Т. 91, № 7. – С. 695–700.
31. Ильченко Е. В. А. Е. Чичибабин / Е. В. Ильченко [Электронный ресурс]. URL: <http://letopis.msu.ru/peoples/8497> (дата обращения: 24.11.2022).
32. Организация обеспечения медицинским имуществом войск русской армии в годы Первой мировой войны / Ю. В. Мирошниченко, С. А. Бунин, В. Н. Кононов, А. Б. Перфильев // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2014. – № 3. – С. 235–244.
33. Конрой М. Ш. Российская фармацевтическая промышленность во время Первой мировой войны / М. Ш. Конрой // Сборник материалов Международной научно-практической конференции «Медицина на рубеже веков: к 100-летию Первой мировой войны». – Гродно: Гродненский государственный медицинский университет, 2014. – С. 211–214.
34. Профессионалы в эпоху реформ: динамика идеологии, статуса и ценностей. Коллективная монография / Под ред. В. А. Мансурова. – М.: ИС РАН, РОС, 2013. – 315 с.
35. Иваничко А. А. Развитие фармацевтического рынка России (историко-географический аспект) / А. А. Иваничко // Геополитика и экогеодинамика регионов. – 2020. – Т. 6 (16), № 1. – С. 67–75.
36. Рабинович В. А. Краткий химический справочник / В. А. Рабинович, З. Я. Хавин; Под ред. А. А. Потехина, А. И. Ефимова. – Л.: Химия, 1991. – 432 с.
37. Solubility study of acetylsalicylic acid in ethanol + water mixtures: measurement, mathematical modeling, and stability discussion / A. Nokhodchi, T. Ghafourian, N. Nashed [et al.] // AAPS PharmSciTech. – 2022. – Vol. 23, № 1. – 42.
38. From solution studies of pharmaceuticals (aspirin and related compounds) to the thermodynamics of aspirin- β -cyclodextrin interaction in water and N,N-dimethylformamide / A. F. Danil de Namor, A. Cambanis, N. A. Hakawati, R. Khalife // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – Vol. 23. – 11750.
39. Apelblat A. Solubilities of *o*-acetylsalicylic, 4-aminosalicylic, 3,5-dinitrosalicylic, and *p*-toluic acid, and magnesium-DL-aspartate in water from T=(278 to 348) K / A. Apelblat, E. Manzurola // J. Chem. Thermodyn. – 1999. – Vol. 31, № 1. – P. 85–91.
40. Biowaiver monograph for immediate-release solid oral dosage forms: acetylsalicylic acid / J. B. Dressman, A. Nair, B. Abrahamsson [et al.] // J. Pharm. Sci. – 2012. – Vol. 101, № 8. – P. 2653–2667.
41. Душкин А. В. Механохимическая технология для повышения растворимости лекарственных веществ / А. В. Душкин, Л. П. Сунцова, С. С. Халиков // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 1-2. – С. 448–457.
42. Бендер М. Биоорганическая химия ферментативного катализа / М. Бендер, Р. Бергерон, М. Комияма. – М.: Мир, 1987. – 352 с.
43. Single oral dose study of two isosorbide-based aspirin prodrugs in the dog / J. F. Gilmer, M. A. Murphy, J. A. Shannon [et al.] // J. Pharm. Pharmacol. – 2003. – Vol. 55, № 10. – P. 1351–1357.
44. Li L. L. Evaluation of the stability of aspirin in solid state by the programmed humidifying and non-isothermal experiments / L. L. Li, X. C. Zhan, J. L. Tao // Arch. Pharm. Res. – 2008. – Vol. 31, № 3. – P. 381–389.

45. Quantitative degradation monitoring in core and enteric coated aspirin tablets / A. Mujahid, M. U. Farooq, A. Hameed [et al.] // *Int. J. Curr. Pharm. Res.* – 2013. – Vol. 5, № 4. – P. 68–70.
46. Mukherjee D. Mechanism of acetyl salicylic acid (aspirin) degradation under solar light in presence of a TiO₂-polymeric film photocatalyst / D. Mukherjee, A. K. Ray, S. Barghi // *Processes.* – 2016. – Vol. 4, № 2. – 13.
47. Государственная Фармакопея РФ XIV издание. Т. 3. – М., 2018. – 5187 с. [Электронный ресурс] URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol3/> (дата обращения: 15.11.2022).
48. Лагута П.С. Аспирин: история и современность / П.С. Лагута, Ю.А. Карпов // *Российский медицинский журнал.* – 2012. – Т. 20, № 25. – С. 1256–1263.
49. Многоликая ацетилсалициловая кислота (к 120-летию создания антиагреганта) / А. И. Данилов, А. В. Литвинов, С. Н. Козлов [и др.] // *Клин. фармакол. тер.* – 2018. – Т. 27, № 1. – С. 79–82.
50. Данилов А.И. Золотой фонд фармакологии (к 120-летию открытия ацетилсалициловой кислоты) / А. И. Данилов, А. В. Литвинов // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 136–141.
51. Николаевский В. А. Изучение влияния ацетилсалициловой кислоты в широком диапазоне доз на кислотную резистентность клеточной мембраны эритроцитов в экспериментах *in vivo* и *in vitro* / В. А. Николаевский, П. А. Федосов, А. И. Сливкин // *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация.* – 2013. – № 2. – С. 206–209.
52. Cadavid A. P. Aspirin: the mechanism of action revisited in the context of pregnancy complications / A. P. Cadavid // *Front. Immunol.* – 2017. – Vol. 8. – 261.
53. Танащян М. М. Аспирин: легенда продолжается / М. М. Танащян, А. А. Раскуражев, П. И. Кузнецова // *Профилактическая медицина.* – 2018. – Т. 21, № 5. – С. 124–129.
54. Desborough M.J.R. The aspirin story – from willow to wonder drug / M.J.R. Desborough, D.M. Keeling // *Br. J. Haematol.* – 2017. – Vol. 177, № 5. – P. 674–683.
55. Garcia-Albeniz X. Aspirin for the prevention of colorectal cancer / X. Garcia-Albeniz, A. T. Chan // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 25, № 4-5. – P. 461–472.
56. Kim S. E. The benefit-risk consideration in long-term use of alternate-day, low dose aspirin: focus on colorectal cancer prevention / S. E. Kim // *Ann. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 27, № 1. – P. 87–88.
57. Estimates of benefits and harms of prophylactic use of aspirin in the general population / J. Cuzick, M. A. Thorat, C. Bosetti [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2015. – Vol. 26, № 1. – P. 47–57.
58. Richman I. B. Aspirin for primary prevention / I. B. Richman, D. K. Owens // *Med. Clin. North. Am.* – 2017. – Vol. 101, № 4. – P. 713–724.
59. Chandra S. Aspirin induces lysosomal biogenesis and attenuates amyloid plaque pathology in a mouse model of alzheimer's disease via PPAR α / S. Chandra, M. Jana, K. Pahan // *J. Neurosci.* – 2018. – Vol. 38, № 30. – P. 6682–6699.
60. Randomized placebo-controlled trial of the effects of aspirin on dementia and cognitive decline / J. Ryan, E. Storey, A. M. Murray [et al.] // *Neurology.* – 2020. – Vol. 95, № 3. – P. e320-e331.
61. Kodela R. NOSH-Aspirin: a novel nitric oxide-hydrogen sulfide-releasing hybrid: a new class of anti-inflammatory pharmaceuticals / R. Kodela, M. Chattopadhyay, K. Kashfi // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 3, № 3. – P. 257–262.
62. Голубчиков О. А. Полипропиленовые материалы медицинского назначения, модифицированные ацетилсалициловой кислотой / О. А. Голубчиков, О. В. Горнухина, И. А. Вершинина // *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* – 2007. – Т. 50, вып. 5. – С. 65–68.
63. Комплексы пектинового полисахарида с ацетилсалициловой кислотой / С.Т. Минзанова, В. Ф. Миронов, А. Б. Выштакалюк [и др.] // *Доклады Академии наук.* – 2013. – Т. 452, № 2. – С. 177–180.
64. Солодка: Биоразнообразие, химия, применение в медицине / Г. А. Толстикова, Л. А. Балтина, В. П. Гранкина [и др.]. – Новосибирск: Гео, 2007. – 311 с.
65. Yakovishin L. A. Ivy and licorice triterpene glycosides: promising molecular containers for some drugs and biomolecules / L. A. Yakovishin, V. I. Grishkovets // *Stud. Nat. Prod. Chem.* – 2018. – Vol. 55. – P. 351–383.
66. Новые лекарственные средства на основе моноаммониевой соли глицирризиновой кислоты / Д. Н. Далимов, А. Д. Матчанов, М. Б. Гафуров [и др.] // *Тезисы докладов Всероссийской*

- конференции по органической химии, посвященной 75-летию со дня основания Института органической химии имени Н. Д. Зелинского РАН. – М.: ИОХ РАН, 2009. – С. 271.
67. Перспективы получения модифицированных производных кислоты глицирризиновой и ее комбинированных препаратов / Т. А. Арыстанова, А. Б. Шукирбекова, С. А. Шуншалиев [и др.] // Фармация Казахстана. – 2010. – № 7. – С. 27–30.
 68. Shoieb S. M. Targeting arachidonic acid-related metabolites in COVID-19 patients: potential use of drug-loaded nanoparticles / S. M. Shoieb, M. A. El-Ghiaty, A. O. S. El-Kadi // Emergent Mater. – 2021. – Vol. 4. – P. 265–277.
 69. Гуманова Н. Г. Ацетилсалициловая кислота Эйхенгрин–Хоффмана, медиаторы воспаления и вопросы терапии начального этапа коронавирусной инфекции COVID-19 / Н. Г. Гуманова // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 8. – С. 83–92.
 70. The effects of aspirin on the outcome of COVID-19: a systematic review and meta-analysis / I. Wijaya, R. Andhika, I. Huang [et al.] // Clin. Epidemiol. Glob. Health. – 2021. – Vol. 12. – 100883.

ACETYLSALICYLIC ACID: HISTORY OF OBTAINING AND CURRENT USE

Yakovishin L. A.

Sevastopol State University, Sevastopol, Russia

E-mail: chemseventu@rambler.ru

Acetylsalicylic acid (2-acetyloxybenzoic acid, 2-(acetyloxy)benzoic acid, *o*-acetyloxybenzoic acid, acetic acid salicylic ester, AcSal) is one of the most famous medicinal substances. AcSal drugs have several hundred synonyms. The most famous AcSal drug is Aspirin.

AcSal was first obtained in 1852 by the French chemist Charles Gerhardt (1816–1856) from sodium salicylate and acetyl chloride. However, he believed that he obtained a mixed anhydride of salicylic and acetic acids. The synthesized product was not pure. C. Gerhardt presented his research to the French Academy of Sciences on May 17 and June 14, 1852. The results of this experiment were published in 1853.

On August 10, 1897, the German chemist Felix Hoffmann (1868–1946) of Friderich Bayer & Co obtained pure and stable AcSal by heating salicylic acid and acetic anhydride in a ratio of 2:3 for 3 hours. In 1899 Aspirin began to arrive in pharmacies. The German chemist Arthur Eichengrün (1867–1949) claimed that he directed the development of the drug Aspirin, while F. Hoffmann was only a mere executor of AcSal synthesis.

Russian Aspirin was first obtained in 1914 by the head of the organic chemistry department, Professor Alexander Erminingeldovich Arbuzov (1877–1968) in the chemical laboratory of the Imperial Kazan University. A. E. Arbuzov's group had the difficult task of developing a laboratory synthesis and industrial technology for obtaining AcSal, based on benzene obtained from oil refinery waste at the local city gas plant. In 1915, on the basis of the soap and candle factory of the Krestovnikov brothers, the Kazan city phenol-salicylic plant was opened, producing AcSal (up to 16 kg/day), phenol, salicylic acid, sodium salicylate and salol. By the end of the First World War, AcSal was being produced in Russia at 16 enterprises.

AcSal activity is associated with irreversible inhibition of cyclooxygenase-1 (COX-1) and cyclooxygenase-2 (COX-2) enzymes. Some other mechanisms of AcSal activity have also been established.

AcSal began to be considered not only as a classic analgesic-antipyretic and antithrombotic drug, but also as an antitumor and cancer preventive agent. For example, AcSal at low doses has been shown to reduce the risk of colorectal cancer.

Triterpene glycosides have been proposed as molecular containers for AcSal. Based on the complexes of saponins and AcSal, new drugs have been developed. It is proposed to use AcSal in the treatment of COVID-19 disease caused by the SARS-CoV-2 coronavirus.

Thus, despite the extensive study of AcSal, it is necessary to clarify the mechanisms of its activity and a more detailed study of some pharmacological properties for which contradictory results have been obtained. There are discussions about the role of a number of scientists in the development of the drug Aspirin.

Keywords: acetylsalicylic acid, synthesis, Aspirin, drug, pharmacological activity.

References

1. Mashkovskii M. D., *Drugs*, 2 vols., 13 ed., 1, 560 p. (Torsing, Kharkov, 1997). (in Russ.).
2. Lafont O., Mise au point sur les publications relatives à la synthèse de l'acide acétylsalicylique, *Revue d'Histoire de la Pharmacie*, **84** (310), 269 (1996).
3. Gerhardt C., Recherches sur les acides organiques anhydres, *Ann. de Chim. et de Phys.*, **37**, 285 (1853).
4. Gerhardt C., Untersuchungen über die wasserfreien organischen Säuren, *Annalen Der Chemie Und Pharmacie*, **87** (2), 149 (1853).
5. Gerhardt C., *Traité de Chimie Organique*, **3**, 1008 p. (Firmin Didot Frère, Paris, 1854).
6. Gerhardt C., *Lehrbuch der Organischen Chemie. Deutsche Originalausgabe unter Mitwirkung von Prof. Dr. Rudolf Wagner*, **3**, 1056 p. (Verlag Otto Wigand, Leipzig, 1855).
7. von Gilm H., Acetyl-derivate der Phloretin- und Salicylsäure, *Annalen der Chemie und Pharmacie*, **112** (2), 180 (1859).
8. Schröder A., Prinzhorn A., Kraut K. Ueber Salicylverbindungen, *Annalen der Chemie und Pharmacie*, **150** (1), 1 (1869).
9. Rinsema T. J., One hundred years of aspirin, *Med. Hist.*, **43** (4), 502 (1999).
10. Schrör K., *Acetylsalicylic Acid*, 376 p. (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2009).
11. Jack D. B., One hundred years of aspirin, *Lancet*, **350** (9075), 437 (1997).
12. Eichengrün A., 50 Jahre Aspirin, *Pharmazie*, **4**, 582 (1949).
13. Sneader W., The discovery of aspirin: a reappraisal, *BMJ*, **321** (7276), 1591.(2000).
14. Aspirin and related drugs, ed. by K. D. Rainsford, 770 p. (Taylor & Francis Ltd, London, New York, 2004).
15. Dreser H., Pharmacologisches über Aspirin (Acetylsalicylsäure), *Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie*, **76**, 306 (1899).
16. Dayhoff K., An aspirin a day: The history of a popular pain reliever, *Carroll County Times*, 20 Feb., (2022), <https://www.baltimoresun.com/maryland/carroll/lifestyles/cc-1t-dayhoff-022022-20220219-wsk35q24x37nyypqi5qwuya-story.html> (Accessed March 07, 2022).
17. *The Bayer Cross – Logo and Landmark. History & Background*, <https://www.bayer.com/en/history/logo-history> (Accessed November 20, 2022).
18. Eldoradsky B., Aspirin in Russia: first steps, *Treatment in Germany*, **6** (2011), <https://www.medplus24.ru/magazine/tradition/527.html> (Accessed August 05, 2022).
19. *Novaspirin. Trade-mark for an analgesic and antirheumatic*, Pat. US 71024888, FARBENFABRIKEN VORM. FRIEDR. BAYER & CO, Reg. No. 0062613, reg. 14.05.1907.
20. Jenkins G., Hartung W., *The chemistry of organic medicinal products*, 740 p. (Publishing house of foreign literature, Moscow, 1949). (in Russ.).

21. Hanzlik P. J., Scott R. W., Weidenthal C. M., Fetterman J., Cinchophen, neocinchophen and novaspirin in rheumatic fever; comparative therapeutic efficiency, toxicity and renal functional effects, *JAMA*, **76** (25), 1728 (1921).
22. *Russian medical list published by the Office of the Chief Medical Inspector of the Ministry of Internal Affairs for 1910*, 890 p. (Printing house of the Ministry of Internal Affairs, St. Petersburg, 1910). (in Russ.).
23. *Russian medical list published by the Office of the Chief Medical Inspector of the Ministry of Internal Affairs for 1908*, 845 p. (Printing house of the Ministry of Internal Affairs, St. Petersburg, 1908). (in Russ.).
24. *Russian medical list published by the Office of the Chief Medical Inspector of the Ministry of Internal Affairs for 1914*, 1124 p. (Printing house of the Ministry of Internal Affairs, St. Petersburg, 1914). (in Russ.).
25. Valitova G., Sorokina T., *Domestic aspirin, obtained in the laboratory of Kazan University, is 100 years old*, <https://kpfu.ru/news-archive/otechestvennomu-aspirinu-poluchennomu-v-99342.html> (Accessed March 15, 2022). (in Russ.).
26. Parfenova D., Irreplaceable aspirin: 100 years ago, a universal drug was created in Kazan, *Arguments and Facts – Tatarstan*, 47 (2014), <https://kazan.aif.ru/health/treatment/1383352> (Accessed March 29, 2022). (in Russ.).
27. *Significant and anniversaries in the history of medicine and healthcare of the Republic of Tatarstan in 2021: calendar*, comp. by T. L. Kulikovskaya, T. V. Shosheva, I. V. Blokhin, 54 p. (Medicine, Kazan, 2021). (in Russ.).
28. *A. E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry 2018. Yearbook*, 179 p. (Fiztekhpess, Publishing house of KPTI FRC KazSC RAS, Kazan, 2019). (in Russ.).
29. *Alexander Erminingeldovich Arbuzov: Essays. Memories. Materials*, ed. by B.A. Arbuzov, 334 p. (Nauka, Moscow, 1989). (in Russ.).
30. Evdokimenkova Yu. B., Soboleva N. O., Return the former glory. To the 150th anniversary of Academic A. E. Chichibabin, *Herald of the Russian Academy of Sciences*, **91** (7), 695 (2021). (in Russ.).
31. Ilchenko E. V., A. E. Chichibabin, <http://letopis.msu.ru/peoples/8497> (Accessed November 24, 2022) (in Russ.).
32. Miroshnichenko Yu. V., Bunin S. A., Kononov V. N., Perfil'ev A. B., Organization of medical supplies for troops of Russian army during the First World War, *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*, 3, 235 (2014). (in Russ.).
33. Conroy M. Sh., Russian pharmaceutical industry during the First World War, *Proceedings of International scientific and practical conference "Medicine at the turn of the century: to the 100th anniversary of the First World War"* (Grodno State Medical University, Grodno, 2014), p. 211. (in Russ.).
34. *Professionals in the era of reforms: the dynamics of ideology, status and values. Collective monograph*, ed. by V. A. Mansurova, 315 p. (IS RAS, ROS, Moscow, 2013). (in Russ.).
35. Ivanichko A. A., Development of the pharmaceutical market of Russia (historical and geographical aspect), *Geopolitics and ecogeodynamics of regions*, **6** (1), 67 (2020). (in Russ.).
36. Rabinovich V. A., Havin Z. Ya., *Brief chemical guide*, ed. by A. A. Potekhin, A. I. Efimov, 432 p. (Chemistry, Leningrad, 1991). (in Russ.).
37. Nokhodchi A., Ghafourian T., Nashed N., Asare-Addo K., Behboudi E., Sefid-Sefidehkan Y., Zarghampour A., Rahimpour E., Jouyban A., Solubility study of acetylsalicylic acid in ethanol + water mixtures: measurement, mathematical modeling, and stability discussion, *AAPS PharmSciTech*, **23** (1), 42 (2022).
38. Danil de Namor A. F., Cambanis A., Hakawati N. A., Khalife R., From Solution Studies of pharmaceuticals (aspirin and related compounds) to the thermodynamics of aspirin- β -cyclodextrin interaction in water and N,N-dimethylformamide, *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 11750 (2022).
39. Apelblat A., Manzurola E., Solubilities of *o*-acetylsalicylic, 4-aminosalicylic, 3,5-dinitrosalicylic, and *p*-toluic acid, and magnesium-DL-aspartate in water from T=(278 to 348) K, *J. Chem. Thermodyn.*, **31** (1), 85 (1999).

40. Dressman J. B., Nair A., Abrahamsson B., Barends D. M., Groot D. W., Kopp S., Langguth P., Polli J. E., Shah V. P., Zimmer M., Biowaiver monograph for immediate-release solid oral dosage forms: acetylsalicylic acid, *J. Pharm. Sci.*, **101** (8), 2653 (2012).
41. Dushkin A. V., Suntsova L. P., Khalikov S. S., Mechanochemical technology for improving solubility of drugs, *Fundamental Research*, 1-2, 448 (2013). (in Russ.).
42. Bender M., Bergeron R., Komiyama M., *Bioorganic chemistry of enzymatic catalysis*, 352 p. (Mir, Moscow, 1987). (in Russ.).
43. Gilmer J. F., Murphy M. A., Shannon J. A., Breen C. G., Ryder S. A., Clancy J. M., Single oral dose study of two isosorbide-based aspirin prodrugs in the dog, *J. Pharm. Pharmacol.*, **55** (10), 1351 (2003).
44. Li L. L., Zhan X. C., Tao J. L., Evaluation of the stability of aspirin in solid state by the programmed humidifying and non-isothermal experiments, *Arch. Pharm. Res.*, **31** (3), 381 (2008).
45. Mujahid A., Farooq M. U., Hameed A., Hussain T., Shah A. T., Ahmad S., Shehzad K., Quantitative degradation monitoring in core and enteric coated aspirin tablets, *Int. J. Curr. Pharm. Res.*, **5** (4), 68 (2013).
46. Mukherjee D., Ray A. K., Barghi S., Mechanism of acetyl salicylic acid (aspirin) degradation under solar light in presence of a TiO₂-polymeric film photocatalyst, *Processes*, **4** (2), 13 (2016).
47. *State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed.*, **3**, 5187 p. (Moscow, 2018), <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol3/> (Accessed November 15, 2022). (in Russ.).
48. Laguta P. S., Karpov Yu. A., Aspirin: history and modernity, *Russ. Med. J.*, **20** (25), 1256 (2012). (in Russ.).
49. Danilov A. I., Litvinov A. V., Kozlov S. N., Skotnikov A. S., Rozhnov O. G., Many faces of acetylsalicylic acid (on the 120th anniversary of the discovery of the antiplatelet), *Clin. Pharmacol. Ther.*, **27** (1), 79 (2018). (in Russ.).
50. Danilov A. I., Litvinov A. V., Golden fund of pharmacology (to the 120th anniversary of the discovery of acetylsalicylic acid), *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*, **16** (4), 136 (2017). (in Russ.).
51. Nikolaevsky V. A., Fedosov P. A., Slivkin A. I., Study the influence of acetylsalicylic acid in a wide range dose on acid resistant of the erythrocytes cell membrane in experiments *in vivo* and *in vitro*, *Bulletin of the Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*, **2**, 206 (2013). (in Russ.).
52. Cadavid A. P., Aspirin: the mechanism of action revisited in the context of pregnancy complications, *Front. Immunol.*, **8**, 261 (2017).
53. Tanashyan M. M., Raskurazhev A. A., Kuznetsova P. I., Aspirin: the legend continues, *The Russian Journal of Preventive Medicine*, **21** (5), 124 (2018). (in Russ.).
54. Desborough M. J. R., Keeling D. M., The aspirin story – from willow to wonder drug, *Br. J. Haematol.*, **177** (5), 674 (2017).
55. Garcia-Albeniz X., Chan A. T., Aspirin for the prevention of colorectal cancer, *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, **25** (4-5), 461 (2011).
56. Kim S. E., The benefit-risk consideration in long-term use of alternate-day, low dose aspirin: focus on colorectal cancer prevention, *Ann. Gastroenterol.*, **27** (1), 87 (2014).
57. Cuzick J., Thorat M. A., Bosetti C., Brown P. H., Burn J., Cook N. R., Ford L. G., Jacobs E. J., Jankowski J. A., La Vecchia C., Law M., Meyskens F., Rothwell P. M., Senn H. J., Umar A., Estimates of benefits and harms of prophylactic use of aspirin in the general population, *Ann Oncol.*, **26** (1), 47 (2015).
58. Richman I. B., Owens D. K., Aspirin for primary prevention, *Med. Clin. North Am.*, **101** (4), 713 (2017).
59. Chandra S., Jana M., Pahan K., Aspirin induces lysosomal biogenesis and attenuates amyloid plaque pathology in a mouse model of alzheimer's disease via PPAR α , *J. Neurosci.*, **38** (30), 6682 (2018).
60. Ryan J., Storey E., Murray A. M., Woods R. L., Wolfe R., Reid C. M., Nelson M. R., Chong T. T. J., Williamson J. D., Ward S. A., Lockery J. E., Orchard S. G., Trevaks R., Kirpach B., Newman A. B., Ernst M. E., McNeil J. J., Shah R. C., ASPREE Investigator Group, Randomized placebo-controlled trial of the effects of aspirin on dementia and cognitive decline, *Neurology*, **95** (3), e320 (2020).
61. Kodela R., Chattopadhyay M., Kashfi K., NOSH-Aspirin: a novel nitric oxide-hydrogen sulfide-releasing hybrid: a new class of anti-inflammatory pharmaceuticals, *ACS Med. Chem. Lett.*, **3** (3), 257 (2012).

62. Golubchikov O. A., Gornukhina O. V., Vershinina I. A., Polypropylene materials for medical purposes modified with acetylsalicylic acid, *Izv. universities. Chemistry and chem. technology*, **50** (5), 65 (2007). (in Russ.).
63. Minzanova S. T., Mironov V. F., Vyshtakalyuk A. B., Tsepaeva O. V., Mironova L. G., Ryzhkina I. S., Murtazina L. I., Gubaidullin A. T., Complexes of pectin polysaccharide with acetylsalicylic acid, *Doklady Chemistry*, **452** (1), 230 (2013). (in Russ.).
64. Tolstikov G. A., Baltina L. A., Grankina V. P., Kondratenko R. M., Tolstikova T. G., *Licorice: Biodiversity, chemistry, and application in medicine*, 311 p. (Geo, Novosibirsk, 2007). (in Russ.).
65. Yakovishin L. A., Grishkovets V. I., Ivy and licorice triterpene glycosides: promising molecular containers for some drugs and biomolecules, *Stud. Nat. Prod. Chem.*, **55**, 351 (2018).
66. Dalimov D. N., Matchanov A. D., Gafurov M. B., Yuldashev Kh. A., Niyazimbetova D., Vypova N. L., New drugs based on the monoammonium salt of glycyrrhizic acid, *Proceedings of Russian conference on Organic Chemistry, dedicated to the 75th anniversary of the founding of the N. D. Zelinskiy Institute of Organic Chemistry RAS* (IOC RAS, Moscow, 2009), p. 271. (in Russ.).
67. Arystanova T. A., Shukirbekova A. B., Shuinshaliev S. A., Ospanov E. S., Sihimbaeva L. M., Erseitova Zh. E., Prospects for obtaining modified derivatives of glycyrrhizic acid and its combined preparations, *Pharmacy of Kazakhstan*, **7**, 27 (2010). (in Russ.).
68. Shoieb S. M., El-Ghiaty M. A., El-Kadi A. O. S., Targeting arachidonic acid-related metabolites in COVID-19 patients: potential use of drug-loaded nanoparticles, *Emergent Mater.*, **4**, 265 (2021).
69. Gumanova N. G., Acetylsalicylic acid of Eichengrin-Hoffmann, inflammatory mediators and issues of therapy of the initial stage of coronavirus infection COVID-19, *Profilakticheskaya Meditsina*, **23** (8), 83 (2020). (in Russ.).
70. Wijaya I., Andhika R., Huang I., Purwiga A., Budiman K. Y., The effects of aspirin on the outcome of COVID-19: a systematic review and meta-analysis, *Clin. Epidemiol. Glob. Health*, **12**, 100883 (2021).