

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ СПОЛУКИ ПІД ШИФРОМ «L486-0021» ТА НПЗЗ ОРТОФЕНУ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДАНІ)

Яковлева Л.В., Литвиненко Г.Л., Шаповал О.М., Коваленко С.М., Федосов А.І.
Центральна науково-дослідна лабораторія, НФаУ

На сьогоднішній день нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) завдяки поєднанню протизапальної, анальгезуючої та жарознижуючої дії є найчастіше вживаною фармакологічною групою лікарських засобів (ЛЗ) [7]. Щоденно 30 млн. людей у світі приймають НПЗЗ. Щорічно виписується близько 500 млн. рецептів на НПЗЗ та ще більша кількість пацієнтів приймає НПЗЗ без рецепта та лікарського нагляду [8,9]. Серед тих, хто застосовує НПЗЗ, 40-60% осіб похилого віку з різними супутніми захворюваннями [10].

Використання НПЗЗ для самолікування, особливо особами похилого віку, є фактором, що сприяє розвитку цілого ряду побічних ефектів, обумовлених механізмом дії існуючих НПЗЗ. В Україні 46,5% побічних ефектів є наслідком НПЗЗ-фармакотерапії [10,11]. Гастроентерологічні побічні ефекти при застосуванні НПЗЗ розвиваються у 54,5% пацієнтів. Більше 60% усіх пацієнтів, госпіталізованих з приводу шлунково-кишкових кровотеч (ШКК), в анамнезі використовували НПЗЗ [10, 11]. Так в США економічний збиток від гастроентерологічних ускладнень, обумовлених НПЗЗ-терапією, сягає 4 млрд. дол. на рік [11]. З вищевикладеного витікає, що на сьогоднішній день проблема нешкідливості препаратів групи НПЗЗ є актуальною, тому не припиняються дослідження з пошуку нових ефективних та нешкідливих НПЗЗ.

У світлі вищезазначеного з метою пошуку нових перспективних НПЗЗ був проведений синтез 10-ти похідних [2,3-d]-піримідин-6-карбонової кислоти під шифрами «L486-0004», «L486-0005», «L486-0010», «L486-0017», «L486-0021», «L486-0022», «L486-0023», «L486-0024», «L486-0025» та «L486-0026», які за PASS-прогнозом мають велику ймовірність прояву низької токсичності, анальгезуючої та протизапальної дії, що було підтверджено результатами проведеного нами фармакологічного скринінгу, внаслідок аналізу

яких була визначена перспективна, як НПЗЗ сполука під шифром «L486-0021». Ця сполука стала об'єктом наших подальших досліджень.

Завданням даного дослідження визначено вивчення гострої токсичності, анальгезуючої, протизапальної дії та впливу на стан ШКТ сполуки з ряду похідних [2,3-d]-піримідин-6-карбонової кислоти під шифром «L486-0021» в порівнянні з НПЗЗ ортофеном.

Як референт-препарат був обраний широко використовуваний засіб з групи НПЗЗ диклофенак натрію під торговою назвою "Ортофен", що не дивлячись на появу останнього покоління НПЗЗ залишається серед препаратів цієї групи «золотим стандартом (current world wide standard of care)» за ефективністю та нешкідливістю, гостра токсичність, механізм анальгезуючої та протизапальної дії якого добре вивчені та представлені в джерелах літератури [12].

Матеріали та методи дослідження

Для знаходження середньосмертельної дози (LD_{50}) сполуки з ряду похідних [2,3-d]-піримідин-6-карбонової кислоти під шифром «L486-0021» за експрес-методом Т.В. Пастушенко та співавт. [2] проведено попередні та заключні серії експериментів. Попередні дослідження гострої токсичності речовини при пероральному введенні у вигляді водяних суспензій проводили на групі з двох тварин. Спостереження проводили протягом двох тижнів та визначали стан тварин. При цьому стежили за проявом ознак інтоксикації (млявість, зниження рухової активності, відсутність апетиту, пригнічення дихання тощо). Пізніше, враховуючи результати попередніх досліджень, проводили серії підсумкових експериментів. Для цього згідно з методикою [2] декілька доз виучуваної сполуки випробовували на групах, що склалися з трьох тварин. За тваринами спостерігали протягом 2-х тижнів

при цьому стежили за проявом ознак інтоксикації (млявість, зниження рухової активності, відсутність апетиту, пригнічення дихання тощо). Оцінку токсичності проводили за стандартними загальноприйнятими методами [1, 2]. Результати наведені у таблицях 1-3.

Оцінку периферичної анальгетичної дії сполуки з ряду похідних [2,3-d]-піримідин-6-карбонової кислоти під шифром «L486-0021» та препарату порівняння ортофену проводили на білих мишах масою 18-20 г. по 8 тварин у групі. Корчі викликали внутрішньоочеревинним уведенням 0,67% розчину оцтової кислоти з розрахунку 0,1 мл на 10 г маси тварини через 60 хв. після внутрішньошлункового введення досліджуваних речовин. Згідно з Методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України [3] виучувані речовини вводили внутрішньошлунково: нові сполуки в інтервалі доз 0,1, 0,5 і 1,0 мг/кг з метою ED_{50} на цій моделі, препарат порівняння ортофен у дозі 5 мг/кг (ED_{50} на цій моделі за даними Сигідіна Я.А та співавт.). Контрольна група мишей одержувала еквівалентну кількість розчинника. Уведення альгогену викликало розвиток корчів. За тваринами спостерігали протягом 20 хвилин і підраховували кількість корчів у кожній тварини. Анальгетичну активність досліджуваних сполук та препаратів порівняння оцінювали за їх здатністю зменшувати кількість корчів у дослідній групі мишей у порівнянні з контрольною і виражали у %, розрахунок проводили за такою формулою:

$$AA = (C_k - C_o / C_k) \times 100\%,$$

де AA – анальгетична активність у %; C_k – середня кількість корчів у тварин контрольної групи; C_o – середня кількість корчів у тварин дослідної групи.

Величину ED_{50} та її довірчі інтервали розраховували з використанням метода найменших квадратів [13,14]. Результати експерименту наведені у таблиці 4.

Протизапальну дію вивчали на моделі гострого карагенінового набряку стопи у білих щурів масою 180-200 г по 8 тварин у групі [15]. Набряк викликали субплантарним уведенням 0,1 мл 1% розчину карагеніну в одну із задніх кінцівок тварин дослідних та контрольних груп через 1

годину після введення виучуваної сполуки у дозах 0,5; 1,0; 5,0 і 10,0 мг/кг та препарату порівняння ортофену у дозі 8,0 мг/кг (ED_{50} на цій моделі за даними Сигідіна Я.А., Шварца Г.Я. та співавт.). Контрольна група щурів одержувала еквівалентну кількість розчинника. Про розвиток набряку судили за збільшенням об'єму стопи, який вимірювали в динаміці через 1; 2; 3; 4 і 5 годин за допомогою механічного онкометра за А.С. Захаревським [16]. Антиексудативну активність речовини виражали у % і визначали за здатністю зменшувати набряк лапи у дослідних тварин у порівнянні з контрольними. Розрахунок проводили за формулою:

$$A = (\Delta V_k - \Delta V_o / \Delta V_k) \times 100\%,$$

де A – Антиексудативна активність у відсотках; ΔV_o і ΔV_k – різниця між набряклою та ненабряклою лапами в досліді і в контролі.

Величину ED_{50} та її довірчі інтервали розраховували з використанням метода найменших квадратів [13,14]. Результати експерименту наведені у таблиці 5.

Враховуючи той факт, що сполука під шифром «L486-0021» є потенційним НПЗЗ, для яких властиво невибіркове пригнічення ПГ, у тому числі і в слизовій оболонці шлунка, що призведе до виявлення ульцерогенної дії, було доцільним провести дослідження по вивченню впливу цієї сполуки на стан слизової оболонки шлунка (СОШ) в порівнянні з референс-препаратом ортофеном.

Вивчення впливу нової сполуки та препарату порівняння ортофену на стан СОШ проводили за методом [6]. Білих щурів вагою 180-200 г по 7 тварин у групі утримували 48 годин на голодній дієті без обмеження доступу до води. Потім дослідним тваринам внутрішньошлунково вводили виучувану речовину в дозі 1 мг/кг, яка близька до її ED_{50} за протизапальною активністю, ортофен – в дозі 8 мг/кг, контрольним – еквівалентну кількість розчинника. Через 3 години тварин виводили з експерименту дислокацією шийних хребців під ефірним наркозом, витягали шлунок та за допомогою лупи макроскопічно досліджували стан СОШ – визначали площу виразок та виражали ступінь ураження СОШ за шкалою у балах:

Таблиця 1

Попередні дослідження гострої токсичності речовини під шифром «L486-0021» при одноразовому внутрішньошлунковому введенні мишам

№ п/п	Доза, мг/кг	Загальна кількість тварин	Кількість загиблих тварин/загальна кількість тварин у групі
1.	1000	2	0/2
2.	2000	2	0/2
3.	3000	2	0/2
4.	5000	2	0/2

Таблиця 2

Підсумкове дослідження гострої токсичності речовини під шифром «L486-0021» при одноразовому внутрішньошлунковому введенні мишам

№ п/п	Доза, мг/кг	Загальна кількість тварин	Кількість загиблих тварин/ загальна кількість тварин у групі
1.	3160	3	0/3
2.	5000	3	1/3
3.	6300	3	3/3

Таблиця 3

Характеристика гострої токсичності речовини під шифром «L486-0021» та ортофену

№ п/п	Об'єкт дослідження	ЛД ₅₀ , мг/кг	Клас токсичності
1.	«L486-0021»	5860 (4840÷6880)	V Практично нетоксичні
2.	«Ортофен»	370 * (247÷555)	III Помірно токсичні

* - за даними Сігідін Я.А., Шварца Г.Я., Арзамасцева А.П., Либермана С.С.[4]

Таблиця 4

Вивчення анальгетичної активності похідного «L486-0021» на моделі «оцтово-кислих» корчів у мишей

№ п/п	Шифр речовини	Доза, мг/кг	Анальгетична активність, %	ЕД ₅₀ , мг/кг
1	«L486-0021»	0,1	29,96±12,40	0,10
		0,5	64,40±2,39	
		1,0	75,50±6,95	
2	Ортофен	5,0	77,14±9,34	5,00

Таблиця 5

Вивчення антиексудативної дії похідної речовини «L486-0021» на моделі карагіненового набряку стопи у щурів

№ п/п	Шифр речовини	Доза, мг/кг	Протизапальна активність, % середня за 5 год	ЕД ₅₀ , мг/кг
1	«L486-0021»	0,5	41,13±3,25	0,98
		1,0	64,23±4,44	
		5,0	45,05±3,26	
		10,0	21,05±4,06	
2	Ортофен	8,0	77,14±9,34	8,00

Таблиця 6

Вплив речовини під шифром «L486-0021» та ортофену на стан СОШ

№ п/п	Умови досліду	Доза, мг/кг	Ступінь ураження, бали
1	Контроль	—	0,15 ± 0,08
2	L486 - 0021	1,0	0,14 ± 0,09*
3	Ортофен	8,0	2,29 ± 0,46

n=7 (кількість тварин у групі)

* – відхилення показника достовірно щодо контрольної групи, p?0,05

1-2 мм² – 1 бал, 3-5мм² – 5 балів, 6-10 мм² – 10 балів, 11-15 мм² – 15 балів, 15 мм² та більше – 20 балів, масивні виразкові ураження – 25 балів. Результати наведені у табл. 6.

Результати та їх обговорення

Отримані під час експерименту по вивченню гострої токсичності речовини з ряду похідних [2,3-d]-піримідин-6-карбонової кислоти під шифром «L486-0021» дані дозволили визначити інтервал доз (таблиця 2) за шкалою, яка запропонована авторами, з урахуванням попередніх досліджень (таблиця 1) з визначення ЛД₅₀ на мишах. Величину ЛД₅₀ визначали

згідно з методикою [1, 2] по таблиці відповідно до найменшої дози, при введення якої спостерігається загибель тварин, та оцінювали за допомогою загальноприйнятої класифікації [1, 3].

За результатами дослідження гострої токсичності нової речовини та згідно з загальноприйнятою класифікацією токсичності речовин К.К.Сидорова сполука з ряду похідних [2,3-d]-піримідин-6-карбонової кислоти під шифром «L486-0021» характеризується ЛД₅₀=5860 мг/кг (табл. 3), що дозволяє віднести її до класу відносно нешкідливих речовин (5000 мг/кг < ЛД₅₀ < 15000 мг/кг), у той час, як референтний препарат ортофен, ЛД₅₀ якого за да-

ними літератури складає 370 мг/кг, належить до групи помірно токсичних речовин ($50 \text{ мг/кг} < \text{LD}_{50} < 500 \text{ мг/кг}$). Порівняльний аналіз середньосмертельних доз нової сполуки та референс-препарату свідчить про те, що за нешкідливістю речовина з ряду похідних [2,3-d]-піримідин-6-карбонової кислоти під шифром «L486-0021» має перевагу над препаратом порівняння ортофеном у 10 разів, тобто у нової сполуки можливість розвитку шкідливих ефектів у 10 разів менша, ніж у ортофену.

Враховуючи результати комп'ютерного PASS-прогнозу та власних попередніх досліджень було за необхідне вивчити можливу периферичну анальгетичну активність сполуки з ряду похідних [2,3-d]-піримідин-6-карбонової кислоти під шифром «L486-0021» в порівнянні з референт-препаратом ортофеном. Вплив речовин на периферичну ноцицептивну систему вивчали на моделі оцтово-кислих корчів у мишей [5], яка дозволяє опосередковано оцінити їх дію на синтез та визволення медіаторів болю: брадикініну, серотоніну, гістаміну та ПГ.

Результати проведеного дослідження свідчать про те, що сполука під шифром «L486-0021» виявляє виражену анальгетичну активність, яка характеризується значенням $\text{ED}_{50} = 0,10 \text{ мг/кг}$ (табл. 4), що свідчить про перевагу нової сполуки над препаратом порівняння ортофеном – $\text{ED}_{50} = 5 \text{ мг/кг}$ – у 50 разів. Спираючись на те, що уведення оцтової кислоти викликає хімічне больове подразнення та сприяє загальній активації ноцицептивної системи та визволенню медіаторів болю брадикініну, гістаміну, серотоніну і ПГ та на результати наших досліджень можна припустити, що сполука з ряду похідних [2,3-d]-піримідин-6-карбонової кислоти під шифром «L486-0021» пригнічує синтез та визволення вищезазначених медіаторів болю.

Відомо, що медіатори болю брадикінін, гістамін, серотонін і ПГ є і медіаторами запалення. Враховуючи те, що нами встановлена можлива пригнічувальна дія вивченої речовини у відношенні цих медіаторів доцільно проведення вивчення впливу сполуки з ряду похідних [2,3-d]-піримідин-6-карбонової кислоти під шифром «L486-0021» в порівнянні з ортофе-

ном на ексудативну фазу запалення. Для цього була обрана модель ексудативного карагенінового запалення стопи у щурів [15]. Цей вибір обґрунтовується тим, що на різних етапах розвитку ексудативного карагенінового запалення, яке є системним, беруть участь різноманітні флоготоропні агенти: серотонін, гістамін, кінінова система та простагландини [15], що дозволяє опосередковано визначити механізм протизапальної дії досліджуваних речовин.

Результати проведеного дослідження свідчать про те, що речовина під шифром «L486-0021» виявляє виражену антиексудативну дію: $\text{ED}_{50} = 0,98 \text{ мг/кг}$, яка переважає ED_{50} ортофену (8,0 мг/кг) у 8,2 рази (табл. 5) і підтверджують визначений нами факт, що механізм дії нової речовини можливо опосередковується пригніченням синтезу та визволення медіаторів запалення, у тому числі і серотоніну, гістаміну, брадикініну та простагландинів.

Вищезазначене також вказує на те, що сполука з ряду похідних [2,3-d]-піримідин-6-карбонової кислоти під шифром «L486-0021» є потенційним НПЗЗ з можливим характерним для цієї групи механізмом дії, а саме – невивірковим пригніченням синтезу ПГ, у тому числі і в слизовій оболонці шлунка, що може призвести до виявлення ульцерогенної дії. Останнє стало обґрунтуванням доцільності проведення дослідження по вивченню впливу нової сполуки на стан слизової оболонки шлунка в порівнянні з референс-препаратом ортофеном.

Аналіз отриманих результатів показав, що нова сполука під шифром «L486-0021» не чинить впливу на стан СОШ піддослідних тварин, про що свідчить показник ураження СОШ, який не відрізняється від такого контрольної групи. На відміну від нього препарат порівняння ортофен сприяє пошкодженню СОШ: ступінь ураження СОШ в цій групі в 15 разів перевищує такий в контрольній групі. Це свідчить також про те, що нова сполука має відмінний від ортофену та НПЗЗ в цілому механізм дії.

Висновки

1. Вивчення гострої токсичності сполуки з ряду похідних [2,3-d]-піримідин-

6-карбонової кислоти під шифром «L486-0021» з використанням експрес-методу за Пастушенко Т.В. та співав. при одноразовому пероральному введенні мишам дозволило встановити, що за класифікацією Сидорова К.К. за значенням $LD_{50}=5860$ мг/кг належить до V класу практично нетоксичних речовин.

2. За результатами вивчення впливу сполуки з ряду похідних [2,3-d]-піримідин-6-карбонової кислоти під шифром «L486-0021» на перебіг периферичної ноцицептивної реакції на моделі “оцтовокислих корчів” на щурах встановлено її $ED_{50} = 0,10$ мг/кг, яка переважає ED_{50} препарату порівняння ортофену (5 мг/кг) у 50 разів.

3. Вивчення впливу досліджуваної речовини та препарату порівняння на ексудативну фазу запалення на моделі карагенінового набряку лапи у щурів показало виражену антиексудативну дію сполуки під шифром «L486-0021»: $ED_{50} = 0,98$ мг/кг, яка переважає ED_{50} ортофену (8,0 мг/кг) у 8,2 рази.

4. Встановлено, що нова сполука під шифром «L486-0021» не чинить впливу на стан СОШ піддослідних тварин, про що свідчить показник ураження СОШ, який не відрізняється від такого контрольної групи. На відміну від нього препарат порівняння ортофен сприяє пошкодженню СОШ: ступінь ураження СОШ в цій групі в 15 разів перевищує такий в контрольній групі. Це свідчить також про те, що нова сполука має відмінний від ортофену та НПЗЗ в цілому механізм дії.

5. За результатами проведеного дослідження встановлено, що сполука з ряду похідних [2,3-d]-піримідин-6-карбонової кислоти під шифром «L486-0021» є перспективною для подальшого вивчення з метою створення нового НПЗЗ, який є не токсичним, за вираженістю анальгетичної та протизапальної дії має перевагу над стандартним препаратом ортофеном (диклофенак натрію) в 8,2-50 разів, та на відміну від останнього не пошкоджує сли-

зову оболонку шлунка, що свідчить про відмінний від нього та НПЗЗ в цілому механізм дії.

Література

1. Коваленко В.М., Стефанов О.В., Максимов Ю.М., Трахтенберг І.М. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів. У кн.: Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В.Стефанова. Київ, 2001.С. 74-97.
2. Пастушенко Т.В., Маруший Л.Б., Жуков А.А. Экспресс-метод определения среднесмертельных доз химических веществ // Гигиена и санитария. 1985. № 6. С. 46-49.
3. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения. В кн.: Токсикология новых промышленных химических веществ. М, 1973. Вып. 13.С. 47-57.
4. Сигидин Я.А., Шварц Г.Я., Арзамасцев А.П., Либерман С.С. Лекарственная терапия воспалительного процесса: Экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов. - М.: Медицина, 1988.С. 240.
5. Пошук та експериментальне вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як ненаркотичні анальгетики (Методичні рекомендації)/ М.А.Мохорт, Л.В.Яковлева, О.М.Шаповал. Київ: ДФЦ МОЗ України, 2000.С. 23.
6. Андреева А.И., Шарова С.А. Определение влияния веществ на секрецию соляной кислоты в желудке / Фармакология и токсикология. 1978. № 4. С. 428-432.
7. Дзяк Г.В., Викторов А.П., Гришина Е.И. Нестероидные противовоспалительные препараты. К.: Морион, 1999.С. 122.
8. Champion G.D, Feng P.H., Azuma T. et al. NSAID-induced gastrointestinal damage // Drugs. - 1997, 53.P. 6-19.
9. Barat I, Andreasen F, Damsgaard EMS. The consumption of drugs by 75-year-old individuals living in their own homes. Eur J Clin Pharm 2000; 56:501-09.
10. Викторов А.П. Побочное действие антиревматических лекарственных средств и целесообразность применения некоторых из них // Материалы украинской ревматологической школы.- К.: Четверта хвиля, 2002.С. 65-83.
11. Smalley WE, Griffin MR. The risks and costs of upper gastrointestinal disease attributable to NSAIDs. Gastroenterol Clin North Am. 1996; 25:373-96.
12. Насонова В.А. Трудный пациент 2004; 2 (3): 6-10.
13. Хаджай Я.И. О графическом способе определения эффективной дозы и её доверительных границ при учете реакций в градуированной форме // Фармакология и токсикология. 1968, №1. С.118-123.
14. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1990.С. 352.
15. Дроговоз С.М., Зупанець І.А., Мохорт М.А., Яковлева Л.В., Клебанов Б.М. Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як нестероїдні протизапальні засоби. У кн.: Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації)/ За редакцією член.-кор. АМН України О.В.Стефанова. К.: Авіцена, 2001.С. 292-306.
16. Захаревский А.С. Влияние некоторых произ-

Сравнительный анализ фармакологической активности соединения под шифром «L486-0021» и НПВС Ортофена (экспериментальные данные)

/ Яковлева Л.В., Литвиненко Г.Л., Шаповал О.М., Коваленко С.М., Федосов А.И.
// Медицина и... 2009. № 1(23) С. 78-92

С целью поиска новых потенциальных НПВС представлены результаты изучения соединения из ряда производных [2,3-d]-пиримидин-6-карбоновой кислоты под шифром «L486-0021» в сравнении со стандартным НПВС ортофеном. Установлено, что соединение под шифром «L486-0021» является безопасным и относится к V классу практически нетоксичных веществ, проявляет выраженные анальгетические и противовоспалительные свойства, превосходящие таковые референс-препарата ортофена в 8,2-50 раз, и в отличие от последнего, не повреждает слизистую оболочку желудка, что свидетельствует об отличном от него и НПВС в целом механизме действия. Таким образом, соединение из ряда производных [2,3-d]-пиримидин-6-карбоновой кислоты под шифром «L486-0021» является перспективным для дальнейшего изучения с целью создания на его основе нового высокоэффективного и безопасного НПВС.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, соединение под шифром «L486-0021», ортофен, острая токсичность, противовоспалительное действие, анальгетическое действие, язвеногенное действие.

Порівняльний аналіз фармакологічної активності сполуки під шифром «L486-0021» та нпзз ортофену (експериментальні дані) / Яковлева Л.В., Литвиненко Г.Л., Шаповал О.М., Коваленко С.М., Федосов А.И. // Медицина і... 2009. № 1(23). С. 78-82

У даному досліді з метою пошуку нових потенційних НПЗЗ представлені результати вивчення сполук ряду прохідних [2,3-d]-піримідин-6-карбонової кислоти під шифром «L486-0021» в порівнянні зі стандартним НПЗЗ ортофеном. Встановлено, що сполука під шифром «L486-0021» є безпечним та відноситься до V класу практично нетоксичних речовин, проявляє виразну анальгетичну та протизапальну дію, перевершуючи референс-зразок ортофен в 8,2-50 рази, і на відміну від останнього, не ушкоджує слизову оболонку шлунка, що свідчить на відміну від НПЗЗ в цілому о його механізмі дії. Таким чином, сполука з ряду похідних [2,3-d]-піримідин-6-карбонової кислоти під шифром «L486-0021» являється перспективним для подальшого вивчення з метою пошуку на його основі нового високоефективного та безпечногo НПЗЗ.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні засоби, сполука під шифром «L486-0021», ортофен, гостра токсичність, анальгетична дія, протизапальна дія, язвеногенна дія.

Comparative analysis of pharmacological activity of compound with code «L486-0021» and nsaid ortofen(experimental data) /Yakovlieva L.V., Litvinienko G.L., Shapoval O.M., Kovalienko S.M., Fiedosov A.I. // Medicine and... 2009. № 1(23). P.78-82.

In the given work for the purpose of new potential NSAID results of study of compound from line of derivatives of [2,3-d]- pyrimidine-6-carboxylic acid with code «L486-0021» in comparison with standard NSAID ortofen are given. It is determined that compound with code «L486-0021» is safe and related to the V class of practically nontoxic substances, shows marked analgesic and anti-inflammatory properties, which excel the properties of reference drug ortofen in 8.5-50 times, and in contrast to ortofen do not affect mucous coat of stomach. It proves different from ortofen and NSAID in general mechanism of action. Thus compound from line of derivatives of [2,3-d]-pyrimidine-6- carboxylic acid with code «L486-0021» is prospective for further study for the purpose of creation on its base new highly effective and safe NSAID.

Key words: nonsteroid anti-inflammatory drugs, compound with code «L486-0021», ortofen, acute toxicity, anti-inflammatory action, analgesic action, ulcerogenic action.