



УКРАЇНА

(19) UA (11) 81744 (13) C2
(51) МПК (2006)
A61K 31/502
A61P 37/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

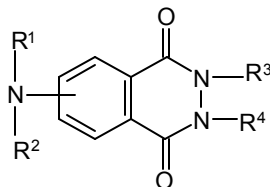
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ АМІНОПОХІДНУ 2,3-ДИГІДРОФТАЛАЗИН-1,4-ДІОНУ, ТА СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ОРГАНІЗМУ

1

(21) 2003021833
(22) 20.07.2001
(24) 11.02.2008
(86) РСТ/IB01/01293, 20.07.2001
(31) 2000/120 330
(32) 02.08.2000
(33) RU
(72) ЖІЛОВ ВАЛЕРІЙ ХАЖМУРАТОВІЧ
(73) МЕДІНКОР ЦММ АГ
(56) GB A 2281860 22.03.95
US A 5874444 23.02.99
(57) 1. Фармацевтична композиція, яка містить як інгредієнт принаймні одну сполуку формули:



де R¹, R², R³ і R⁴ - H-, алкіл-, арил-, алкіларил-, атоми металів або аніони, і/або їх похідні, і/або їх солі, в кількості 0,2 мкг – 100,0 мг.

2. Композиція за п. 1, в якій зазначеним інгредієнтом є літєва, калієва, натрієва, барієва, магнієва і/або срібна сіль 5-аміно-2,3-дигідрофталазин-1,4-діону.

3. Композиція за п. 1, в якій зазначеним інгредієнтом є 5-аміно-2,3-дигідрофталазин-1,4-діону гідроксид, -сульфат, -фосфат, -цитрат, -тарtrat, -фумарат, -оксалат, -малеат, -ацетат, -нітрат і/або -гідробромід.

2

4. Композиція за п. 1, в якій зазначеним інгредієнтом є сіль 6-аміно-2,3-дигідрофталазин-1,4-діону.

5. Композиція за п. 1, в якій зазначеним інгредієнтом є літєва, калієва, натрієва, барієва, магнієва і/або срібна сіль 6-аміно-2,3-дигідрофталазин-1,4-діону.

6. Композиція за п. 1, в якій зазначеним інгредієнтом є 5-метил-аміно-2,3-дигідрофталазин-1,4-діон, і/або 6-метил-аміно-2,3-дигідрофталазин-1,4-діон і/або відповідні фармакологічно прийнятні солі.

7. Композиція за п. 1, в якій зазначеним інгредієнтом є 5,5-диметил-аміно-, 5,5-діетил-аміно-, 5,5-дипропіл-аміно-, 5,5-дибутил-аміно-, 5,5-дипентил-аміно-, 6,6-диметил-аміно-, 6,6-діетил-аміно-, 6,6-дипропіл-аміно-, 6,6-дибутил-аміно і/або 6,6-дипентил-аміно-2,3-дигідрофталазин-1,4-діон і/або відповідні фармакологічно прийнятні солі.

8. Композиція за п. 1, в якій зазначеним інгредієнтом є 5-феніл-аміно і/або 6-феніл-аміно-2,3-дигідрофталазин-1,4-діон, і/або відповідні фармакологічно прийнятні солі.

9. Застосування фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1-8 як імунокоригуючого засобу.

10. Спосіб корекції імунної системи організму за допомогою введення дигідрофталазинових сполук, в якому як імунокоригуючі засоби застосовують фармацевтичні композиції за будь-яким з пп. 1-8 в ефективній кількості в діапазоні від 0,2 мкг до 1000, 0 мг.

Винахід відноситься до нової сучасної галузі медицини і ветеринарії - імунології і може бути застосований для профілактики і лікування різних захворювань, що мають назву імунопатології, зокрема таких як токсикоінфекційні, онкологічні, алергічні та інші.

Відоме широке коло різних препаратів, які мають імуностимулюючу або імунодепресивну активність. Зокрема, до імуностимулюючих

препаратів відносяться такі відомі препарати, як тактивін, декаріс, дибазол та ін., до імунодепресивних - меркаптопурин, циклофосфамід та ін. Однак більшість відомих препаратів має односпрямовану дію на імунну систему.

Відомо, що імуномодуляційну активність має 2-аміно-1,2,3,4-тетрагідрофталазин-1,4-діону натрієва сіль дігідрат, яка вводиться пацієнтам при

(13) C2

(11) 81744

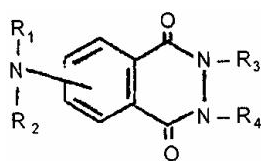
(19) UA

слабкій реакції клітинного імунітету, наприклад при наявності злякислених новоутворень, і яка викликає активацію макрофагів, інтерлейкінів і інших гострофазних білків. Даний препарат застосовується в діапазоні дозувань 10-1000мг і вводиться у вигляді ін'єкцій, наприклад, по 100мг в 1мл води, або перорально, наприклад, по 1000мг препарату в ізотонічному розчині [патент РФ №2113222, А61К31/04, 1998].

Об'єктом даного винаходу є спосіб імунокорекції з застосуванням широкої групи фармакологічно прийнятних солей амінопохідних 2,3-дігідрофалазин-1,4-діону в ефективній дозі, яка становить 0,2мкг-1000мг.

Новий винахід відрізняється від прототипу тим, що збільшує число імунокоригуючих амінофалазиндіонових сполук і значно поширює їх зону застосування як імунодепресантів, так і імуностимуляторів в медицині і ветеринарії при застосуванні значно ширшого, ніж в прототипі, інтервалу ефективних доз.

Як імунокоректори в цьому винаході використовуються відомі фармакологічно прийнятні хімічні сполуки, що застосовувалися раніше за іншим призначенням, наприклад фунгіциди [США, патент №2654689, кл. 514-248, публ. 1953], які мають наступну загальну формулу.



де R₁, R₂, R₃, R₄ = Н, алкіл-, арил-, алкіларил-, атоми металів, аніони.

До таких імуноактивних сполук даної групи, наприклад, відносяться:

- Li, K, Na, Ca, Ba, Mg, Ag солі 5-аміно-2,3-дігідрофалазин-1,4-діону;

- Li, K, Na, Ca, Ba, Mg, Ag солі 6-аміно-2,3-дігідрофалазин-1,4-діону;

- 5-аміно-2,3-дігідрофалазин-1,4-діону гідрохлорид, сульфат, фосфат, цитрат, тартрат, фумарат, оксалат, малеат, ацетат, нітрат, гідробромід;

- відповідні солі 6-аміно-2,3-дігідрофалазин-1,4-діону;

- 5-метиламіно-, 6-метиламіно-2,3-дігідрофалазин-1,4-діони і відповідні їм фармакологічно прийнятні солі;

- 5,5-діметиламіно-, 5,5-діетиламіно-, 5,5-діпропіламіно-, 5,5-дібутиламіно-, 5,5-діпентиламіно-, 6,6-діметиламіно-, 6,6-діетиламіно-, 6,6-діпропіламіно-, 6,6-дібутиламіно-, 6,6-діпентиламіно-2,3-дігідрофалазин-1,4-діони і відповідні їм фармакологічно прийнятні солі;

- 5-феніламіно-, 6-феніламіно-2,3-дігідрофалазин-1,4-діони і відповідні їм фармакологічно прийнятні солі.

Ефективний інтервал доз від 0,2мкг до 1000мг добивався експериментальним шляхом. Вибір в конкретному випадку тієї чи іншої ефективної дози у вказаному інтервалі залежить від характеру захворювання, ваги, віку пацієнта (людини чи

тварини), що підтверджується наведеними нижче прикладами і таблицями. Імунокоректори можуть вводитися в організм у вигляді ін'єкцій, перорально або в складі зовнішніх засобів.

Оцінка імуногенних і алергічних властивостей сполук, що пропонуються, проводилась згідно з методичними рекомендаціями ["Экспериментальное изучение иммуотропной активности фармакологических препаратов", Минздрава России (Р. М. Хаитов, И. С. Гущин, Б.В. Пинегин, А.И. Зебрев. Ж. Ведомости фармакологического комитета, 1999, №1, с.31-36)].

В роботі були використані миші різних ліній в залежності від застосованого методу дослідження. Всі миші були одержані з розплідника "Столбовая" АМН РФ. Під час вивчення утворення антитіл і антитілоутворюючих клітин використовували мишей лінії СВА і С₅₇BL₆ вагою 16-18г.

Дію сполук *in vitro* на проліферацію лімфоїдних клітин і індукцію інтерлейкіну-2 оцінювали, використовуючи мишей лінії BalB/c вагою 16-18г. Тварини в контрольних і експериментальних групах були однієї статі, однієї ваги. Кожна доза препарату випробовувалась на 10 тваринах, разом було використано більше 800 мишей.

Оцінку алергуючої дії препаратів проводили на морських свинках, самках вагою 250-300г, отриманих з Центрального розпліднику лабораторних тварин АМН РФ. Всього використано 70 морських свинок. Препарати вводили тваринам внутрішньочеревно і внутрішньошкірно.

Утворення антитіл і антитілоутворюючих клітин досліджували на моделі баранячих еритроцитів, які знаходились в розчині Олсвера. Еритроцити, отримані з розплідника інституту полімієліту і вірусних енцефалітів ім. М.П. Чумакова.

Винахід ілюструється наступними прикладами.

Приклад 1. Дослідження впливу кальцієвої солі 5-аміно-2,3-дігідрофалазин-1,4-діону на неспецифічну резистентність організму.

Мишам лінії С₅₇BL₆ вводили препарат внутрішньочеревно в дозах від 200 до 0,2мкг з десятикратним інтервалом в 0,5мл фізіологічного розчину за 2 години до зараження мишей. Мишей заражали S/Typhi в дозі 1·10⁴ мікробних клітин, іншу групу тварин заражали E.Coli шт.264 в дозі 1·10⁸ мікробних клітин. Контролем були миші, заражені тією ж дозою мікробної культури, але які не отримали препарату. Загибель мишей враховували на протязі 10 днів.

В результаті експерименту було встановлено, що вплив препарату на неспецифічну резистентність мишей лінії С₅₇BL₆ залежить від введення дози і інфекційної моделі.

При зараженні мишей E.Coli препарат в дозі від 200 до 2мкг на мишу не впливає на резистентність організму мишей, і тривалість їхнього життя була такою ж, як і в контролі. (Таблиця 1).

Доза препарату (мкг)	Число мишей	Загибель мишей (одн.) при 37°C, потім середнє значення				Середнє значення
		1	2	3	4	
		Зараження Е.Солітронею 199, жидка суміш				
200	10	10	-	-	додавали препарат з концентраціями 200, 20	10
20	10	10	-	-	2мкг на 1мл, до контрольні пробірки - середовище	10
2	10	10	-	-	199 Після інкубації в термостаті протягом 30хв	10
0,2	10	4	-	6	при 37°C пробірки центрифугували 1, готували	2
Контр.	10	10			препарати за вищепописаною методикою експерименту	10

фагоцитарний індекс і фагоцитарне число. Одержані результати наведені в Таблиці 2.

Вплив різних доз калієвої солі
5-аміно-2,3-дігідрофталазин-1,4-діону на
фагоцитоз нейтрофілів *in vitro*

Доза (мкг)	Дослід		Контроль	
	Фагоцит. число	Фагоцит індекс	Фагоцит. число	Фагоцит індекс
1	2	3	4	5
200	78	5,6	77	6,1
	85	4,7	86	5,1
	84	9,1	85	8,7
	71	6,4	72	7,2
	67	7,4	68	8,1
Середня	77±0,26	6,0±0,04	77,6±0	7,0±0,04
20	80	3,9	76	4,2
	96	2.8	66	3,5
	88	4.6	82	6,6
	94	6.8	82	5,6
	84	13.2	83	5.0
	96	9.1	92	10,0
	86	16.3	74	5.5
	84	5.2	62	4,4
Середня	89±1,25	7,8±0,04	77±0,35	5,6±0,1
	88	6,4	87	6,2
	92	4.5	80	7,3
	78	7.4	30	5,8
	84	6,4	80	5,5
	92	5,6	80	9,1
Середня	86±0,32	6,0±0,16	71,4±0	6,8±0,2

Отримані дані свідчать про те, що препарат, який був введений мишам в дозах від 200 до 2мкг, виявляє стимулюючу дію на фагоцитарну активність макрофагів, а в дозі 200мкг - не впливає на фагоцитарну функцію *in vivo*.

Результати експерименту показали, що препарат в дозі 200мкг не виявляє стимулюючої дії на фагоцитарні клітини, а в дозах 2мкг і 20мкг - вірогідно посилював поглинальну здатність клітин.

Приклад 3. Дослідження впливу натрієвої солі 5-аміно-2,3-дігідрофталазин-1,4-діону на гуморальну імунну відповідь.

Мишей імунізували внутрішньочеревно відмитим фізіологічним розчином еритроцитами барана в дозі $5 \cdot 10^6$ клітин. Інші групи тварин отримували еритроцити барана в дозах від 200 до 0,2мкг з десятикратним інтервалом. При вивченні

продуктивної фази гуморальної імунної відповіді препарат вводили мишам на 5-ту добу після їхньої імунізації еритроцитами. Кров у мишей забирали на 7, 14 і 21 день після імунізації. Антитіла визначали під час реакції гемаглютинації. Сироватку крові мишей розчиняли двократно в 96-лункових планшетах для імунологічних реакцій з U-подібним дном в об'ємі 25мкл. В контрольну ямку вносили 25мкл фізіологічного розчину. У всі лунки додавали 25мкл 1%-ного розчину еритроцитів барана. Планшети інкубували в термостаті протягом 2-х годин при 37°C. Як титр приймали останнє розведення досліджуваної сироватки, за якої ще спостерігається позитивний результат. Контрольна лунка повинна бути негативною.

Під час дослідження впливу препарату на індуктивну фазу імунної відповіді його вводили одночасно з еритроцитами барана. Кров у мишей забирали на 7, 14 і 21 добу після імунізації. Антитіла визначали під час реакції гемаглютинації, як було вказано вище.

Результати, отримані під час сумісного введення еритроцитів барана (ЕБ) і препарату, представлені в Таблицях 3, 4. У тварин низькореагуючих ліній C₅₇BL₆ спостерігається тенденція до збільшення титрів гемаглютининів на 21 день після введення доз 0,2 і 20мкг на мишу. Вивчення впливу препарату на продуктивну фазу імунної відповіді мишей свідчить про супресивну дію всіх доз препарату на мишах високореагуючих ліній CBA і про тенденцію зростання гемаглютининів на 21 день після введення препарату мишам низькореагуючих ліній C₅₇BL₆.

час введення препарату в продуктивну фазу, тобто на 5-тий день після введення антигену (еритроцитів барана), він пригнічує в широкому діапазоні доз антитілоутворення на 7- й і 14-й дні після імунізації у мишей лінії CBA, генетично високочутливих до еритроцитів барана. У низькочутливих мишей лінії C₅₇BL₆ препарат викликає суттєве підвищення титрів гемаглютининів на 21 добу експерименту.

Приклад 4. Дослідження впливу натрієвої солі 6-аміно-2,3-дигідро-1,4-фталазиндіону на клітинну імунну відповідь.

Для оцінки впливу препарату на клітинну імунну відповідь використовували реакцію гіперчутливості уповільненого типу (ГУТ). Для сенсibiliзації мишам підшкірно вводили 1·10⁷ еритроцитів барана в об'ємі 20мкл. Препарат вводили одночасно з сенсibiliзуючою і дозволеною дозою антигену в дозах від 0,2 до 2000мкг з десятикратним інтервалом. Дозову дозу 1·10⁸ еритроцитів барана вводили на 5-й день після сенсibiliзації під апоневротичну пластинку лівої задньої кінцівки. В контрольну (праву) лапу в якості контролю вводили фізіологічний розчин в об'ємі 20мкл. Облік інтенсивності запальної реакції здійснювали через 24 години після введення дозволеної дози антигену. Для цього мишей забивали, відразу після цього обидві лапки відрізали на рівні голіковостопного суглобу і зважували на торсійних вагах. Індекс реакції (ІР) визначали за різницею маси дослідної (Д) і контрольної (К) лапок.

$$IP = \frac{O - K}{K} \times 100\%$$

Таблиця 3

Титри гемаглютининів при спільному введенні натрієвої солі 5-аміно-2,3-дигідрофталазин-1,4-діону і ЕБ

Доза препарату (мкг)	Лінія CBA				Лінія C ₅₇ BL ₆			
	7 днів	14 днів	21 день	21 день	7 днів	14 днів	21 день	21 день
0,2	112±106	168±109	15±13	59±58	50±48	266±200	24±29	24±29
2	28±26	154±97	10±8	54±57	256±0	560±160	160±138	256±0
20	96±37	256±0	83±70	91±64	512±0	560±160	160±138	256±0
200	35±33	75±59	46±32	512±0	512±0	560±160	160±138	256±0
ЕБ	112±106	512±0	24±12	512±0	512±0	560±160	160±138	256±0
Контроль	0	4±0	0	0	0	4±0	0	0

Таблиця 5

Вплив натрієвої солі 6-аміно-2,3-дигідрофталазин-1,4-діону на реакцію гіперчутливості сповільненого типу (ГУТ) у мишей

Доза препарату (мкг)	Лінія CBA			Доза препарату (мкг)	Індекс реакції	
	7 днів	14 днів	21 днів		Лінія CBA	Лінія CBA
0,2	0	9±7	0	2	11±8	19±9
2	10±8	173±110	22±1	20	10±5	16±9
20	0	256±0	23±1	200	2±1,5	15±6
200	128±13	158±120	47±1	Контроль	6±3,5	12±7
ЕБ	111±106	512±0	24±1			
Контроль	0	4±0	0	0	4±0	0

Таким чином, виявлена здатність натрієвої солі 5-аміно-2,3-дигідрофталазин-1,4-діону змінювати антитілоутворення в залежності від дози і від вихідної імунореактивності організму. Під

Таким чином, препарат в дозі 200мкг у мишей лінії CBA супресував розвиток реакції ГУТ. Решта доз препарату (20-2мкг) не впливали на розвиток ГУТ у мишей обох опозитно реагуючих ліній.

Приклад 5. Дослідження впливу гідрохлориду 5-аміно-2,3-дігідрофалазин-1,4-діону на проліферацію лімфоїдних клітин.

Для постановки імунологічних реакцій у тварин брали селезінку. Органи надрізали і гомогенізували в скляному гомогенізаторі. Гомогенат фільтрували крізь фільтри з нержавіючої сталі з отворами діаметром 50-100мкм і потім тричі промивали в середовищі для центрифугування (СЦ), яке складається з середовища 199 з 5% ембріональною телячою сироваткою виробництва НІЕЕМ ім.М.Ф.Гамалії АМН СРСР, 1 мМ буферного розчину НЕРЕС, 50мкг/мл гентаміцину. Суспензії було центрифуговано при 4°C, 1500об/хв., на центрифугі К23 протягом 10 хвилин.

Кількість клітин підраховували в камері Горяєва, розводячи суспензію 100 разів 3%-ною оцтовою кислотою, підфарбованою метиленовим синім. Життєздатність клітин визначали за допомогою 0,1% трипанового синього в фізіологічному розчині.

Результати дослідження мітогенної дії препарату, а також його вплив на проліферацію, викликану Т-клітинним (КонА) і В-клітинним (ЛПС) мітогенами, наведені в Таблиці 6 (КонА - Конканавалін А, ЛПС - ліпополісахарід).

Таблиця 6

Вплив гідрохлориду 5-аміно-2,3-дігідрофалазин-1,4-діону на проліферацію лімфоїдних клітин

Концентрація препарату	Мітоген, який додали до культури клітин селезінки		
	-	КонА	ЛПС
-	3534±563	17896±2080	18874±355
50мкг/мл	2576±237	11860±1566	13232±928
500мкг/мл	1763±94	1323±192	3870±308
2,5мкг/мл	249±93	195±27	251±44
12,5мкг/мл	369±56	178±28	256±40

Як видно з наведених даних, препарат не має мітогенних властивостей в досліджуваному діапазоні доз (від 50мкг/мл до 12,5мкг/мл). В той же час за більш високих концентрацій препарат пригнічував як спонтанну проліферацію клітин селезінки, так і проліферацію індуквану неспецифічними мітогенами (КонА і ЛПС).

Приклад 6. Дослідження впливу натрієвої солі 5-метиламіно-2,3-дігідрофалазин-1,4-діону на функціональну активність природних кілерів.

Вивчено вплив різних концентрацій препарату на цитотоксичну активність природних кілерів (фенотипу CD3⁺, CD16⁺, CD56⁺) при використанні мічених клітин мишей мієлобластоподібної лінії K-562, а також мононуклеарні клітини 10 здорових донорів крові і 10 хворих різної патології з низькими і високими рівнями цитотоксичності.

Для цього брали клітини лінії K-562 в співвідношенні клітини/ефектори 1:25 (по 100мкл мічених клітин і 100мкл мононуклеарів). Дослідження проводили в 96-лункових планшетах, протягом 16-24 годин інкубували в CO₂-інкубаторі при 37°C. Далі переносили вміст лунок на фільтри,

промивали, висушували, розміщували в розчині із сцинтиляторною рідиною і визначали показник на β-лічильнику. Цитотоксичний індекс вираховували за формулою

$$CI = 1 - \frac{(A - B)}{(C - B)} \times 100$$

A - радіоактивність клітин-мішеней в присутності клітин-ефекторів;

B - радіоактивність клітин, що залишилися після обробки трибоном X-100 (максимальний вихід);

C - радіоактивність клітин-мішеней у відсутності клітин-ефекторів.

Одержані результати наведені в Таблицях 7, 8.

Таблиця 7

Вплив різних концентрацій натрієвої солі 5-метиламіно-2,3-дігідрофалазин-1,4-діону на цитотоксичний індекс в залежності від рівня ЦІ контролю

Конц. препарату, мкг/мл	ЦІ, %
Контроль	41,0±3,0
2,5	41,9±2,8
5,0	38,8±3,1
10,0	40,8±3,0
25,0	41,4±3,0
50,0	39,1±4,0
75,0	37,7±4,1
150,0	41,0±3,5

Одержані результати свідчать про те, що за нормального рівня ЦІ концентрації препарату (в діапазоні 2,5-300мкг/мл) суттєво не модифікують цитотоксичність природних кілерів.

Таблиця 8

Вплив низьких концентрацій натрієвої солі 5-метиламіно-2,3-дігідрофалазин-1,4-діону на цитотоксичний індекс в залежності від його рівня в контролі

Конц. препарату мкг/мл	Рівень Цитотоксичного індексу % (M)		
	Середній	Високий	Низький
Контроль	41,0±0,8	64±0,8	20,7±1,0
2,5	41,9±0,9	57±0,7	34±1,3
5,0	38,8±0,34	54±0,8	30±1,2
Кількість спостережень	10	10	10

З Таблиці 8 витікає, що за початково високого рівня ЦІ препарат в дозах 2,5 і 5,0мкг/мл достовірно пригнічує цитотоксичність, а за початково низьких показників достовірно стимулює функціональну активність природних кілерів, тобто виявляє здатність модулювати цитотоксичність залежно від її початкового рівня.

Приклад 7. Дослідження анафілактогенної активності натрієвої солі 5-аміно-2,3-дігідрофталазин-1,4-діону.

Морським свинкам 3-х груп вводили досліджуваний препарат за схемою: 1-ша ін'єкція підшкірно в кількості 0,1мл різними дозами (1мкг, 10мкг, 100мкг), 2-га ін'єкція через день внутрішньом'язово в ділянку стегна 0,1мл препарату і ще через день третя ін'єкція кількістю 0,1мл. На 21 день проводилася дозвільна ін'єкція основної фармакологічної дії при одноразовому використанні. Результати наведені в Таблиці 9.

дослідження за 3 бальною шкалою. У 19 з 20 хворих інтоксикаційний синдром зник на протязі 1-3 днів хвороби, що дозволило оцінити як "повне зниження" важкості хвороби, у одного хворого як "незначне зниження" в перші дні і "повне зниження" до 5 дня лікування.

Із закінченням дослідження була зроблена загальна оцінка клінічної ефективності і безпеки препарату за 4 бальною шкалою, залежно від нозологічних форм, результати якої наведені в Таблиці 10.

Ефективність калієвої солі 5-аміно-2,3-дігідрофталазин-1,4-

Вираженість (прояв) ана

Сенсибілізація препаратом (мкг)	Дозвільна ін'єкція (мкг)	Кількість тварин	В	Форма захворювання	Всього хворих	Еф	
						Відмінний	Хороший
100	100	10	5	Гостра дизентерія	9	1	7
10	100	10	7	Сальмонельоз	3	1	2
1,0	100	10	10	Харчова інтоксикація	4	1	3
				Гострий гастроентерит	4	2	1

Таким чином, анафілактична активність вивченого препарату виявлена дуже слабко і тільки у високих дозах.

Крім розглянутих вище досліджень, що проводилися на тваринах, були зроблені клінічні дослідження імунотропної активності амінопохідних 2,3-дігідрофталазин-1,4-діону на прикладі натрієвої солі 5-аміно-2,3-дігідрофталазин-1,4-діону при лікуванні низки захворювань у людей, зокрема як протизапальний імунотропний засіб при лікуванні виразкових захворювань.

Результати клінічних досліджень проілюстровані прикладами 8-9:

Приклад 8. Хвора К. 35 років Хронічно рецидивна виразка на передньо-нижній стінці цибулини розмірами близько 1,5см діаметром, глибиною близько 0,5см, на протилежній стінці - виразка "що цілується" 0,3см діаметром. Супутній катаральний бульбіт. Напівдомашній режим.

Лікування: Ін'єкція 100мг натрієвої солі 5-аміно-2,3-дігідрофталазин-1,4-діону периульцерально. Повторна ін'єкція препарату на 7-ий день. Приймання препарату в суспензії альмагелю, з 7-го дня в маалоксі (у зв'язку з запорами). Омепразол за схемою. З 7-го дня - Де-нол з трихололом.

Значне ослаблення болю на 2-ий день лікування, повне зникнення болю на 7-ий день. Зменшення розмірів виразки на 1/3 і очищення дна виразкового дефекту на 7-ий день. Епітелізація виразки на верхній стінці і зменшення явищ бульбіту на 7-ий день. На 15 день лікування - зменшення явищ виразкового дефекту на 2/3. Повне рубцювання виразки на 21 день. На протязі всього курсу лікування хворою було прийнято 1000мг препарату.

Приклад 9. Дослідження ефективності калієвої солі 5-аміно-2,3-дігідрофталазин-1,4-діону при лікуванні гострих кишкових інфекцій (ГКІ).

Ефективність препарату у відношенні зниження важкості прояву різних форм ГКІ оцінювалася за запропонованою програмою

Таким чином, у всіх 20 хворих, за якими велись спостереження, з різними формами ГКІ препарат виявився ефективним засобом лікування, причому у 90% (18 хворих) препарат виявив "відмінний" і "хороший" ефект.

З вищенаведених даних випливає, що дослідження імунотропної активності амінопохідних 2,3-дігідрофталазин-1,4-діонів виявили їхню дозозалежну імунотропну активність в інтервалі від 0,2мкг до 1000мг.