

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
—
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
—
PARIS
—

①⑪ N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 551 659

②① N° d'enregistrement national : **83 14339**

⑤① Int Cl⁴ : A 61 K 31/44 // C 07 D 213/65.

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 8 septembre 1983.

③① Priorité :

④③ Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 11 du 15 mars 1985.

⑥① Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦① Demandeur(s) : INSTITUT KHIMICHESKOI FIZIKI AKA-
DEMII NAUK SSSR, MOSKOVSKY NAUCHNO-SSLEDO-
VATELSKY INSTITUT GLAZNYKH BOLEZNEI IMENI
GELMGOLTSIA et VSESOJUZNY NAUCHNO-SSLEDOVA-
TELSKY KHIMIKO-FARMATSEVTICHESKY INSTITUT
IMENI S. ORDZHONIKIDZE. — SU.

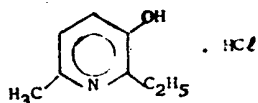
⑦② Inventeur(s) : Emanuel Nikolai Markovich, Shvedova
Anna Alexandrovna, Smirnov Leonid Dmitrievich, Spirina
Larisa Vladimirovna et Katsnelson Lev Abramovich.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : Cabinet Lavoix.

⑤④ Composition rétinoprotectrice à base de chlorhydrate de 2-éthyl-6-méthyl-3-hydroxypyridine.

⑤⑦ Composition rétinoprotectrice pour le traitement des hé-
morragies intraoculaires, des dystrophies chorio-rétiniennes
myopiques, des dystrophies congénitales de la rétine, des
brûlures de la rétine et pour la prévention des lésions au cours
de la coagulation au laser, comportant comme principe actif du
chlorhydrate de 2-éthyl-6-méthyl-3-hydroxypyridine de formule



et d'un solvant pharmaceutique. Ce produit trouve son applica-
tion dans la thérapie de la phase sèche et de la phase
exsudativo-hémorragique de la dystrophie chorio-rétinienne
centrale, des hémorragies post-thrombotiques de la rétine, des
dystrophies chorio-rétiniennes myopiques, des hémophtalmies
de diverses origines, des brûlures de la rétine, des abiotrophies
tapéto-rétiniennes centrales et des dystrophies vitréo-chorio-
rétiniennes, ainsi que dans la prévention des lésions au cours
de la coagulation au laser.

FR 2 551 659 - A1

D

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention — 75732 PARIS CEDEX 15

La présente invention se rapporte à la médecine, et plus précisément, elle a trait à un nouvel agent médicamenteux - une composition rétinoprotectrice pour le traitement des hémorragies intra-oculaires, des dystrophies chorio-rétiniennes myopiques, des dystrophies congénitales de la rétine, des brûlures de la rétine et pour la prévention des lésions au cours de la coagulation au laser.

On connaît actuellement toute une série de produits qui accélèrent la résorption des hémorragies récidivantes massives, tels que la fibrinolyse, l'urokinase, la streptokinase, le dicinon (ethamzilate), le doxium et autres.

Les agents antihémorragiques utilisés actuellement dans la pratique ophtalmologique représentent soit seulement des produits angiotropes (doxium), capables de stabiliser le système de microcirculation oculaire, soit des agents hémostatiques (dicinon), qui sont utilisés dans les cas aigus pour la prévention des hémorragies capillaires, soit des produits améliorant les propriétés rhéologiques du sang (trental), qui sont appliqués lors des remaniements post-hémorragiques dans la rétine, soit enfin des produits dont l'action vise exclusivement à la résorption des thrombus (streptodécase, héparine).

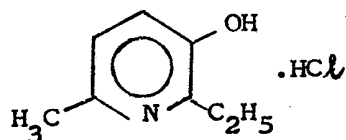
Cependant, aucun des médicaments connus ne possède d'action associée, qui serait orientée, primo, sur la stabilisation des microvaisseaux de l'oeil (des structures membraneuses de la paroi vasculaire), secundo, sur les systèmes anticoagulateur et fibrinolytique du sang, tertio, sur les processus destructifs se réalisant à la suite de l'activation des réactions d'oxydation des radicaux libres des lipides au cours des processus d'assombrissement, et plus particulièrement à la suite de l'action de la lumière, c'est-à-dire d'action englobant le plus pleinement possible tout l'ensemble pathogénique des événements survenant pendant les hémorragies.

Le problème posé dans la présente invention consiste

en la création d'un nouvel agent médicamenteux peu toxique, doué de l'ensemble des propriétés d'action antihémorragique : stabilisation des structures membraneuses, protection des structures membraneuses contre l'activation de l'oxydation des radicaux libres, apparaissant au cours des hémorragies et d'autres pathologies ; capacité de produire la désagrégation des éléments figures du sang, capacité de normaliser l'utilisation de l'oxygène par la rétine et de réduire la perméabilité des capillaires.

Le produit proposé dans la présente invention est nouveau et n'est pas décrit dans la littérature. Le rétinoprotecteur proposé pour le traitement des hémorragies intra-oculaires, des dystrophies chorio-rétiniennes myopiques et congénitales de la rétine, des brûlures de la rétine et pour la prévention des lésions au cours de la coagulation au laser, comportant un principe actif et un solvant pharmaceutique, comprend, selon l'invention, à titre de principe actif le chlorhydrate de 2-éthyl-6-méthyl-3-hydroxy-pyridine de formule suivante :

20



De préférence on utilise le produit de l'invention sous la forme de solutés injectables ou pour instillation, contenant le principe actif à raison de 1 % en poids.

On utilise de préférence l'eau distillée à titre de solvant pharmaceutique pour les solutés injectables.

Il est recommandé d'utiliser le produit proposé dans la présente invention, et que nous avons conventionnellement nommé "Emoxipine" à titre d'agent thérapeutique dans les pathologies suivantes :

1. Phase sèche de la dystrophie chorio-rétinienne centrale (pour l'augmentation de la vue) ;
2. Phase exsudative-hémorragique de la dystrophie cho-

rio-rétinienne centrale (pour la résorption partielle des hémorragies, la réduction de la surface de décollement du neuro-épithélium, l'augmentation de la vue) ;

3. Hémorragies post-thrombiques de la rétine et dépôt
5 de lipides dans la partie centrale du fond de l'oeil (pour la résorption des hémorragies, la réduction des lipides, l'augmentation de la vue), phase sub-aiguë de thromboses de la veine centrale de la rétine et de ses ramifications à l'échéance de 1,5 mois et plus après la catastrophe vasculaire ;
10

4. Dystrophies chorio-rétiniennes myopiques :

a) phase sèche, b) phase hémorragique, c) tache de Fuchs (pour la résorption des hémorragies, l'augmentation de la vue) ;

5. Hémophtalmies de différentes origines vasculaires,
15 de différentes durées, à l'exception de l'hémophtalmie diabétique (pour la résorption partielle de l'hémophtalmie, l'augmentation de la vue) ;

6. Brûlures solaires de la rétine, brûlures de la rétine survenant pendant le travail avec des lasers techniques
20 (pour la résorption des hémorragies, la réduction de l'activité hémorragique et exsudative, la réduction du scotome, l'augmentation de la vue) ;

7. Abiotrophies tapéto-rétiniennes centrales.

8. Dystrophies vitréo-chorio-rétiniennes.

25 9. Prévention des lésions au cours de la coagulation au laser.

Le produit de la présente invention est un rétino-protecteur, il protège la rétine contre l'action destructive d'une agression, de la lumière de haute intensité, de l'hypoxie, des hémorragies intra-oculaires. Il normalise l'utilisation de l'oxygène dans la membrane rétinienne, accroît le taux des nucléotides cycliques dans la rétine et les autres tissus, réduit la perméabilité des capillaires, entraîne la désagrégation des plaquettes, réduit la viscosité sanguine, ralentit la transformation de la fibrine-monomère en
35

fibrine-polymère, freine le processus de formation de la thrombine, accroît l'activité fibrinolytique du sang, ce qui favorise la résorption des hémorragies intra-oculaires.

Le rétinoprotecteur de l'invention a été soumis à des
5 études expérimentales chez les animaux et à des essais cliniques chez l'homme.

On réalise également une étude comparative de l'action thérapeutique du produit de l'invention avec celle de l'héparine associée au dexasone sur la résorption des hémorra-
10 gies intra-oculaires.

Des hémorragies intra-oculaires ont été induites chez des lapins à l'aide du laser à argon. On a appliqué les coaguli au-dessous du disque du nerf optique, la puissance du faisceau lumineux étant égale à 200-400 mw, la dimension du
15 faisceau lumineux à 50-100 microns, avec un temps d'exposition de 0,1 à 0,2 s. L'étude comparative de l'action thérapeutique du produit de l'invention, et de l'héparine associée au dexasone a porté sur 10 lapins de race "Chinchilla", d'une masse de 2,5 à 3 kg. Chaque lot comportait 5 lapins (10
20 yeux).

On a commencé le traitement des animaux immédiatement après la production des hémorragies dans le fond d'oeil. Le produit de l'invention a été injecté par la voie rétrobulbaire à raison de 0,5 ml de soluté à 1 %, une fois par jour
25 durant 15 jours de suite. L'héparine avec le dexasone (héparine à raison de 750 Ün. et dexasone à raison de 20 mg dans une même seringue) a été injecté par la voie rétrobulbaire une fois par jour durant 15 jours de suite également.

A l'échéance de 5 jours après le début de l'hémorragie,
30 chez les animaux traités par le produit de l'invention, les hémorragies étaient dans une grande mesure résorbées, tandis que chez les animaux traités par l'association d'héparine et de dexasone les hémorragies dans le fond de l'oeil restaient pratiquement inchangées.

35 Vers le 14^e jour, chez les animaux traités par le pro-

duit de l'invention, les hémorragies se résorbaient totalement, tandis que chez les animaux traités par l'héparine et le dexasone on constatait encore après ce délai des hémorragies importantes dans le fond d'oeil, bien qu'il s'y marque
5 une tendance nette de leur proche résorption. La résorption complète des hémorragies intra-oculaires traitées par l'héparine et le dexasone se réalise vers le 25-30^e jour.

On peut donc déduire de ces résultats que le produit de la présente invention accélère, contrairement à l'héparine associée au dexasone, la résorption des hémorragies intra-oculaires.
10

On effectue une étude comparative de l'action thérapeutique du produit de l'invention et du dicinon sur la résorption des hémorragies intra-oculaires.

15 On a obtenu des hémorragies intra-oculaires chez les lapins au moyen de lasers. Les coaguli ont été appliqués au-dessous du disque du nerf optique, avec une puissance du faisceau lumineux de 200 à 400 mw, une dimension du faisceau lumineux de 50 à 100 microns, et un temps d'exposition de
20 0,1 à 0,2 s. L'étude comparative du produit de l'invention et du dicinon sur la résorption des hémorragies intra-oculaires a porté sur 10 lapins de race "Chinchilla", d'une masse moyenne de 2,5-3 kg. Chaque lot comptait 5 lapins (10 yeux).

25 On a commencé le traitement des animaux immédiatement après la formation des hémorragies dans le fond d'oeil. Le produit de l'invention a été injecté par la voie rétrobulbaire à raison de 0,5 ml de soluté à 1 %, une fois par jour durant 15 jours de suite. Le dicinon a été administré par la
30 voie rétrobulbaire à raison de 0,5 ml de soluté à 12,5 %, une fois par jour durant 15 jours.

Au cinquième jour après la formation des hémorragies chez les animaux traités par le produit de l'invention, les hémorragies se résorbèrent notablement dans le fond de l'oeil,
35 l'oedème autour des coaguli disparut, tandis que chez les a-

nimaux traités par le dicinon l'aire des hémorragies dans le fond de l'oeil restait pratiquement la même qu'au premier jour.

5 Le 14^e jour après l'apparition des hémorragies chez les animaux traités par le produit de l'invention, les hémorragies se résorbèrent totalement, tandis que chez les animaux traités par le dicinon, on enregistrait encore dans le fond de l'oeil des hémorragies importantes qui disparaissaient seulement à l'échéance de 30-35 jours après le début du traitement.
10

Il est donc possible de conclure sur la base des expériences décrites ci-dessus que par rapport au dicinon le produit de la présente invention présente une nette propriété d'accélération de la résorption des hémorragies intra-oculaires obtenues au moyen du laser.
15

On réalise une étude comparative de l'action thérapeutique du produit de l'invention, et de la streptodécase sur la résorption des hémorragies intra-oculaires.

Les hémorragies intra-oculaires ont été produites chez
20 les lapins au moyen des lasers. On a appliqué les coaguli au-dessous du disque du nerf optique, la puissance du faisceau lumineux étant égale à 200-400 mw, la dimension dudit faisceau lumineux - à 50-100 microns, et le temps d'exposition à 0,1-0,2 s. L'étude comparative du produit de l'invention et de la streptodécase sur la résorption des hémorragies intra-oculaires a été réalisée chez 10 lapins de race "Chinchilla" d'une masse moyenne de 2 à 3 kg. Chaque lot comptait
25 5 lapins (10 yeux).

On a commencé le traitement des animaux immédiatement
30 après la création du modèle d'hémorragies. Le produit de l'invention a été administré par la voie rétrobulbaire à raison de 0,5 ml de soluté à 1 %, une fois par jour et durant 15 jours de suite. La streptodécase était également injectée par la voie rétrobulbaire à raison de 0,5 ml, au total 4 injections à partir du moment de l'apparition des hémorragies,
35

à raison d'une injection tous les deux jours (10 000 Un dans 1 ml).

5 Au 5^e jour après le début de l'hémorragie, chez les animaux traités par le produit de l'invention, les hémorragies du fond de l'oeil étaient presque complètement résorbées, tandis que chez les animaux traités par la streptodécasé, les hémorragies conservaient pratiquement leurs dimensions initiales. Il faut cependant remarquer, que chez ces animaux (traités par la strepto-décasé) se manifestait une
10 importante réaction allergique à la suite de l'administration du médicament, cette réaction se traduisant par un oedème et une hyperémie des paupières et de la conjonctivite.

A l'échéance de 14 jours après la formation des hémorragies, chez les animaux traités par le produit de l'inven-
15 tion, les hémorragies du fond de l'oeil étaient totalement résorbées. A ce même délai, chez les animaux traités par la streptodécasé les hémorragies dans le fond d'oeil restaient encore importantes.

On peut donc déduire à partir des résultats présentés
20 ci-dessus que le produit de l'invention accélère par rapport à la streptodécasé la résorption des hémorragies intra-oculaires.

On réalise une étude de l'action thérapeutique du produit de l'invention dans les hémorragies intraoculaires produites au moyen du laser, chez les animaux de deux lots, dont
25 l'un expérimental et l'autre témoin.

Les hémorragies intra-oculaires ont été produites chez les lapins au moyen du laser à argon. Les coaguli ont été appliqués au-dessous du disque du nerf optique, avec une puissance du faisceau lumineux de 200 à 400 mw, une dimension du
30 faisceau lumineux de 50 à 100 microns et un temps d'exposition de 0,1 à 0,2 s. Le fond d'oeil était photographié à l'aide du rétinophote. Le traitement des animaux fut réalisé par le produit de l'invention à raison de 0,3 - 0,5 ml de son soluté à
35 1 %, en injection sub-conjonctivale ou rétrobulbaire une fois

par jour et durant 15 jours de suite. On a enregistré l'électrorétinogramme au moyen de l'encéphalographe à enregistrement à l'encre, par le biais d'une lentille munie de deux électrodes, dont l'une indifférente (aiguille en acier) que
5 l'on introduisait sous la peau de la tête de l'animal. La stimulation lumineuse était réalisée par un flash d'une puissance de 0,3 J et une durée de l'éclat égale à 50 ms. Le potentiel récepteur précoce et les potentiels oscillatoires étaient enregistrés à partir de l'écran de l'oscillographe
10 sur une pellicule. L'impulsion lumineuse était déclanchée par la lampe pulsée. L'énergie efficace de l'éclat était égale à 180 J, la durée de l'impulsion à 350 ms. Le traitement des animaux (40 animaux, 80 yeux) par le produit de l'invention était lancé immédiatement après la coagulation au laser (la
15 formation des hémorragies intra-oculaires). Les groupes des animaux témoins étaient au nombre de deux : les animaux du premier groupe obtenaient un placebo (10 animaux, 20 yeux), tandis que les animaux du second groupe n'obtenaient rien (20 animaux, 40 yeux).
20 Immédiatement à la suite de la coagulation au laser et à l'échéance d'un jour après celle-ci on notait chez les animaux des lots témoins et expérimental des hémorragies péri-rétiniennes et rétiniennes dans le fond d'oeil près des coaguli avec prééminence des hémorragies dans le corps vitré.
25 Ce phénomène était moins prononcé chez les animaux qui obtenaient le produit de l'invention. Au 7^e jour après le début des hémorragies chez les animaux du lot expérimental (traité) on enregistrerait une nette résorption des hémorragies dans le fond d'oeil, et la disparition de l'oedème autour des coaguli.
30 Chez les animaux des lots témoins les hémorragies ne s'étaient pratiquement pas réduites dans leurs dimensions, et le sang avait pénétré de la rétine dans le corps vitré, en formant chez certains animaux une hémophtalmie partielle. Le
14^e jour après la formation des hémorragies chez les animaux
33 du lot expérimental les hémorragies étaient totalement ré-

sorbées, tandis que dans des lots des animaux témoins on continuait d'enregistrer dans le fond d'oeil des hémorragies encore importantes de la rétine et une hémophtalmie partielle dans le corps vitré de certains animaux. Chez les animaux des lots témoins les hémorragies se résorbèrent complètement à l'échéance de 1-1,5 mois.

Ainsi donc, le produit de l'invention présente un net effet thérapeutique dans le traitement des hémorragies intra-oculaires.

10 Pour l'évaluation de l'activité fonctionnelle de la rétine au cours des hémorragies intra-oculaires, on a réalisé des études électrophysiologiques chez les animaux des lots témoins (non traités) et expérimental (traités par le produit de l'invention).

15 Les résultats des études électrophysiologiques (électro-rétinogramme) sont exprimées dans les fig. 1 et 2, où l'axe des ordonnées porte les paramètres d'amplitude de l'onde "a" (fig.1) et de l'onde "b" (fig.2) en pourcent par rapport à la valeur initiale de l'électrorétinogramme. L'axe des abscis-
20 ses montre le temps écoulé après le développement des hémorragies (le premier point - 60 minutes, puis chaque jour jusqu'à 14 jours). Dans les fig. 1 et 2 les courbes portant le numéro 1 représentent les résultats des études chez les témoins, et les courbes portant le numéro 2 - chez les animaux
25 expérimentaux (traités par le produit de l'invention).

Les résultats des études électrophysiologiques montrent que chez les animaux n'ayant pas été traités par le produit de l'invention (fig. 1, 2, courbes 1), l'électrorétinogramme (ERG) est fortement inhibé. La restitution des ondes "a" et
30 "b" de l'ERG chez les animaux traités par le produit de l'invention (fig. 1, 2 courbes 2) s'effectue vers le 10-15^e jour, tandis que dans ce même délai, chez les animaux n'ayant pas eu le traitement la valeur d'amplitude des ondes "a" et "b" de l'ERG représente respectivement 37 % et 42 % par rapport à
35 celle des animaux témoins. La restitution de l'ERG chez les

animaux n'ayant pas eu le produit de l'invention, s'effectue beaucoup plus lentement que chez les animaux soumis au traitement, et la complète restitution de l'activité électrique de la rétine chez ces animaux s'enregistre à l'échéance
5 de 1,5 - 2 mois.

Le potentiel récepteur précoce (R2RRP) est également fortement perturbé chez les animaux non-traités (fig. 3A/3), et son amplitude à l'échéance de 7 jours après le début des hémorragies ne représente que 60 % par rapport à la norme,
10 tandis que chez les animaux traités par le produit de l'invention (fig. 3A/2) la valeur R2RRP regagne complètement son niveau initial. La valeur des potentiels oscillatoires chez les animaux traités regagne également son niveau initial à l'échéance de 7 jours (fig. 3B/2), tandis que chez les ani-
15 maux non-traités les paramètres d'amplitude (fig. 3B/1) de ces potentiels ne représentent que 60-70 % par rapport aux témoins.

Dans les fig. 3 (A,B) le chiffre 3 représente le repère de la stimulation lumineuse.

Il en ressort que le produit de l'invention protège
20 l'activité fonctionnelle et les potentiels biologiques de la rétine contre les perturbations qui se développent à la suite des hémorragies intra-oculaires.

Le produit de l'invention possède non seulement la propriété d'accélérer la résorption des hémorragies intra-oculaires récidivantes, mais aussi celle de protéger les membranes internes de l'oeil contre de nouvelles hémorragies.
25

Les propriétés protectrices du produit de l'invention, dans la période post-opératoire et à la suite de la coagulation au laser ont été également étudiées dans des expériences sur les animaux.
30

On a réalisé la coagulation au laser à l'aide du laser à argon et au krypton. On a induit les coaguli au-dessous du disque du nerf optique avec une puissance du faisceau lumineux de 400 mw, une dimension du faisceau lumineux de 200 microns et un temps d'exposition égal à 0,1-0,2 ms. Le fond
35

d'oeil des animaux a été photographié au moyen du rétinophote. Le nombre des animaux, entrant dans les lots expérimental et témoin était égal à 60 (120 yeux, à raison de 60 yeux dans chaque lot).

5 Le traitement préventif (24 heures et une heure avant la coagulation au laser) et le traitement curatif des animaux a été réalisé par le produit de l'invention, à raison de 0,5 ml de soluté à 1 % en injection rétrobulbaire journalière, une fois par jour et au cours de 10 à 15 jours de
10 suite.

Immédiatement après la coagulation au laser et dans les 24 heures suivantes, on a enregistré dans le fond d'oeil des animaux du lot témoin (non traités) et de celui expérimental (traités) des phénomènes oedémateux dans la zone des
15 coaguli, ces phénomènes étant beaucoup plus prononcés chez les animaux qui n'avaient pas été soumis à la thérapie préventive. Chez les animaux qui avaient eu le produit de l'invention avant la coagulation au laser, on arrivait avec difficulté à produire des hémorragies dans le fond d'oeil. A
20 l'échéance de 24 heures après la coagulation on n'enregistra pas de pigmentation des coaguli ni chez les animaux du lot témoin, ni chez ceux du lot expérimental.

Les observations ophtalmoscopiques ultérieures établirent chez tous les animaux du lot témoin sans exclusion, que
25 l'oedème disparaît de la zone des coaguli au plus tôt vers le 7^e jour après la coagulation. Juste après commence le processus de pigmentation des coaguli. On peut conclure d'après les données de l'observation ophtalmoscopique que chez les animaux n'ayant pas eu le produit de l'invention, la disparition des phénomènes de la lésion thermique de la rétine
30 s'effectue vers les 7-8^{èmes} jours après la coagulation au laser.

L'utilisation du produit de l'invention dans la coagulation au laser apporte une importante accélération des processus réparateurs dans la rétine à la suite de ladite coa-
35

gulation. Les observations ophtalmoscopiques des animaux soumis à un traitement préventif par le produit de l'invention montrent que les phénomènes d'œdème dans la zone des coaguli disparaissent complètement vers le 3ème jour, et qu'à ce moment se produit une nette pigmentation des coaguli. On peut conclure, d'après les données des études ophtalmoscopiques, que chez les animaux ayant eu le produit de l'invention, la pigmentation des coaguli dans la rétine s'achève totalement vers le 3-5ème jour après la coagulation au laser, mais vers le 7-8ème jour chez les animaux du lot témoin.

Dans le but d'étudier l'activité fonctionnelle de la rétine à la suite de la coagulation au laser on a réalisé des investigations électrophysiologiques chez les animaux d'un lot témoin (non traités) et d'un lot expérimental (traités).

Les résultats des investigations électrophysiologiques (ERG) sont représentés dans la fig.4, où sur l'axe des ordonnées sont portées les caractéristiques d'amplitude des ondes "a" et "b" en microvolts. L'axe des abscisses montre le temps écoulé après l'apparition des hémorragies (le premier point se situe à 60 minutes, et par la suite toutes les 24 heures jusqu'à 14 jours).

Les résultats des investigations électrophysiologiques de la Fig. 4 montrent que chez les animaux qui ont eu dans un but préventif et curatif le produit de l'invention, la restauration des ondes "a" et "b" (II) de l'ERG jusqu'au niveau initial se réalise vers le 10-15ème jour. Avec ce même délai, chez les animaux n'ayant pas eu le produit de l'invention, les caractéristiques d'amplitude des ondes "a" et "b" (I) de l'ERG n'atteignaient que 60 % du niveau initial.

Notons que la restitution de l'ERG chez les animaux qui n'avaient pas eu ledit produit s'effectuait beaucoup plus lentement que chez les animaux qui avaient été soumis à un traitement préventif et curatif par le produit de l'invention. La restitution complète des ondes de l'ERG s'effectuait chez

les animaux du lot témoin (non traités par ledit produit) à l'échéance de 1,5-2 mois.

Il en ressort que le produit de l'invention possède une action protectrice dans la coagulation au laser, il préserve
5 l'activité fonctionnelle de la rétine, accélère les processus de régénération dans la rétine à la suite de la coagulation au laser et préserve la résine des hémorragies.

On a réalisé l'étude de l'action thérapeutique du produit de l'invention dans les brûlures par laser de la rétine.

10 Les recherches expérimentales portèrent sur 20 lapins de race "Chinchilla" d'un poids de 3-3,5 kg. Les brûlures par laser furent provoquées au moyen du laser à argon. On appliquait les brûlures sur le fond d'oeil des animaux au-dessous du disque du nerf optique. Puissance du faisceau lumineux du
15 laser - 600 mw, dimension du faisceau - 500 microns, temps d'exposition 0,1 - 0,2 s. Le contrôle de l'évolution du processus fut réalisé par le biais de l'ophtalmoscopie directe et indirecte et de l'enregistrement photographique au moyen du rétinophote. Les animaux du lot témoin n'avaient pas de
20 traitement. Chez les animaux du lot expérimental le traitement fut réalisé par le produit de l'invention, à la dose de 0,5 ml de soluté à 1 % en injection rétrobulbaire durant 7 jours à partir du moment de l'action du facteur lésionnel sur la rétine des animaux. Immédiatement après l'application des brû-
25 lures sur la rétine on a observé dans le fond d'oeil des animaux des lots témoin et expérimental, dans la zone de la lésion, des phénomènes importants d'oedème, avec ici et là de petites hémorragies. Un jour plus tard chez les animaux du lot expérimental on pouvait noter une nette réduction de l'ac-
30 tivité exsudative, qui s'achevait complètement vers le 3-5ème jour, et vers le 5-7ème jour il se formait sur le site de la brûlure une cicatrice pigmentée.

Chez les animaux du lot témoin (non traités) on notait à l'ophtalmoscopie au 1er et 3ème jour des phénomènes oedé-
35 mateux et de petites hémorragies. Au 5ème jour l'oedème se

réduisait partiellement et on enregistrait une pigmentation partielle des coaguli. La pigmentation complète des coaguli chez les animaux témoins s'achevait en moyenne vers le 14ème jour.

5 Nous pouvons donc conclure que le produit de l'invention représente un moyen efficace pour la thérapie des brûlures rétiniennes produites par le laser.

On a réalisé l'étude de l'hémodynamique de l'oeil par rhéophtalmographie dans les hémorragies intra-oculaires
10 provoquées par le laser.

Les hémorragies intra-oculaires furent produites chez les lapins au moyen du laser. On appliquait les coaguli au-dessous du disque du nerf optique, avec une puissance du faisceau lumineux égale à 200-400 mw, une dimension du faisceau
15 égale à 50-100 microns et un temps d'exposition allant de 0,1 à 0,2 secondes. On photographiait le fond d'oeil de l'animal à l'aide du rétinophote. Le traitement des animaux par 0,5 ml de soluté à 1 % du produit de l'invention était lancé à partir du début des hémorragies, en injection rétrobulbaire
20 journalière une fois par jour, pendant 15 jours de suite. La rhéo-ophtalmographie fut réalisée selon le procédé de L.A. Katsnelson, utilisant l'adaptateur rhéographique sur l'électro-encéphalographe. Le calcul du coefficient rhéographique a été effectué selon la formule

$$25 \quad RQ = \frac{A \cdot E_w \cdot 1000}{E_z \cdot R} \quad \text{où}$$

A - l'amplitude des ondes pulsantes en mm,

E_w - l'impulsion-étalon en ohms,

R - la résistance entre les électrodes (résistances d'é-
30 quilibre) en ohms,

E_z - l'impulsion-étalon en mm.

Il ressort de l'analyse des données obtenues (tableau 1), qu'au terme du développement des hémorragies intra-oculaires l'amplitude du rhéo-ophtalmogramme se réduit notablement ;

ainsi, à l'échéance d'une heure après le développement des hémorragies la valeur du coefficient rhéographique ne représente déjà que 50 % par rapport à la valeur initiale (R_Q). Cette chute du rhéo-ophtalmogramme s'avère suffisamment stable, car même 14 jours après le début de l'hémorragie la valeur du coefficient rhéographique R_Q reste inchangée. La lente restitution de l'hémodynamique du tractus vasculaire de l'oeil des lapins ne commence qu'à l'échéance de deux semaines à partir du moment de l'apparition des hémorragies, et vers le 30ème jour la valeur du coefficient rhéographique représente déjà 56 % par rapport au niveau témoin. La restitution complète du rhéophtalmogramme s'achève à l'échéance de 1-1,5 mois après le début de l'hémorragie. Les résultats de cette étude figurent dans le tableau 1.

TABLEAU 1
 Changement de la valeur du coefficient rhéographique
 à la suite des hémorragies intra-oculaires, produites par le laser

N°	Valeur du coef- ficient rhéogra- phique en %	Nombre d'ex- périences	Contrôle	Après 1 heure	Après 24 heures	3 Jours	7 jours	14 jours	30 jours
1	R _Q	20	4,39±0,26	2,19±0,31	2,59±0,42	2,63±0,36	2,24±0,17	2,17±0,24	2,46±0,38

On a réalisé l'étude comparative de l'effet thérapeutique de la solution à 1 % du produit de l'invention et de la solution à 1 % de la vitamine B₆ sur la résorption des hémorragies intra-oculaires produites par le laser. La comparaison de l'action thérapeutique desdits produits a semblé rationnelle compte tenu de ce que la vitamine B₆ représente un analogue structural du produit de l'invention. On a réalisé le traitement de deux lots d'animaux par une solution à 1 % du produit de l'invention (0,5 ml) et une solution à 1 % de vitamine B₆ (0,6 ml) à partir du jour de la formation des hémorragies, en injection rétrobulbaire journalière, une fois par jour, durant toute la cure (au total 15 injections). A titre de témoins on se servait des animaux, auxquels on injectait un placebo (0,5 ml en 15 injections). Les résultats de ces expériences figurent dans le tableau 2.

L'étude de l'hémodynamique du tractus vasculaire de l'oeil des animaux soumis à l'expérience montra que les paramètres rhéophtalmographiques chez les animaux traités par la vitamine B₆ ne diffèrent pas de façon significative des paramètres rhéographiques observés aussi bien dans le lot des animaux témoins non-traités, que chez ceux obtenant le placebo.

En accord avec les données de l'observation ophtalmoscopique, la thérapie des animaux par la vitamine B₆ n'apporte pas d'accélération de la résorption des hémorragies intra-oculaires. En effet, chez les animaux de ce lot de même que chez ceux servant de témoins, les hémorragies se résorbèrent à l'échéance de 30 à 45 jours.

Au terme du traitement par le produit de l'invention, les hémorragies intra-oculaires se résorbèrent beaucoup plus rapidement que chez les animaux du lot témoin. Vers le 7ème jour après le début des hémorragies, chez les animaux traités par le produit de la présente invention on constatait dans le fond d'oeil une nette résorption des hémorragies, qui pratiquement se résorbaient quasi-totalement vers le 14ème

jour, alors que chez les animaux du lot témoin (n'ayant rien eu) et chez ceux du lot traité par la vitamine B₆, les hémorragies dans la rétine et le corps vitré restaient encore fort importantes à l'échéance de ce délai.

5 Le changement des coefficients rhéographiques se traduit comme suit : chez les animaux du lot traité par le produit de l'invention, 24 heures après le début des hémorragies ledit coefficient atteint 82 % par rapport au niveau initial, alors que dans le lot des témoins et dans le lot des
10 animaux traités par la vitamine B₆ ces coefficients sont réduits, respectivement R_Q est égal à 59 et à 61 % par rapport au niveau initial (de contrôle). La restitution du rhéophtalmogramme dans le lot des animaux traités par le produit de l'invention s'effectue vers le 3-7ème jour, tandis que dans
15 le lot des animaux témoins et dans le lot de ceux traités par la vitamine B₆, la restitution du rhéophtalmogramme ne se réalise qu'à l'échéance de 1-1,5 mois après le début des hémorragies.

Ainsi donc les études expérimentales ci-dessus décrites
20 montrent que dans les hémorragies intra-oculaires l'hémodynamique oculaire se perturbe. Contrairement à la vitamine B₆, le produit de l'invention présente la propriété d'accélérer la résorption des hémorragies intra-oculaires et de restaurer l'hémodynamique oculaire.

25 Des études ont été réalisées afin d'établir l'effet du produit de l'invention sur l'oxygénation et les biopotentiels de la rétine oculaire. L'étude des processus d'oxydation et des phénomènes bio-électriques de la rétine fut réalisée par l'enregistrement simultané de la pression d'oxygène (polarographie) et des biopotentiels (électrorétinographie) de la
30 rétine du lapin dans les conditions d'expérience chronique. A cette fin on a introduit une électrode de platine en forme de "T" d'un diamètre de 130 microns dans les membranes oculaires du lapin du côté de la sclérotique dans la zone de
35 l'équateur et en utilisant une micro-vis . Pour le contrôle

de la précision de l'introduction de l'électrode dans l'enveloppe réticulaire on a réalisé l'étude histologique des globes oculaires, énucléés chez les animaux soumis à l'expérience au terme de celle-ci.

- 5 Les résultats de l'expérience ont été estimés corrects quand l'examen histologique de la coupe de l'oeil du lapin a établi que le canal de la plaie, passant par la sclérotique et la choroïde, aboutissait dans la rétine, autrement dit quand l'about de l'électrode entraînait réellement en contact avec l'enveloppe réticulaire sans perturber son entité.
- 10

TABLEAU 2
Changement de la valeur du coefficient rhéographique lors du traitement des hémorragies
intra-oculaires provoquées par le laser, au moyen du produit de l'invention, de la vitamine
B₆ et du placebo.

N° d'ordre	Coefficient rhéographique R ₀	Nombre des expériences	Contrôle	Après 1 h	Après 24 h	3 jours	7 jours	14 jours	30 jours
1	Lot traité par la vitamine B ₆	10	4,47±0,34	2,25±0,35	2,72±0,51	2,55±0,41	2,18±0,43	2,21±0,38	2,51±0,17
2	Lot traité par le produit de l'invention	15	4,44±0,17	2,44±0,32	3,64±0,48	4,26±0,27	4,49±0,36	4,48±0,29	4,45±0,41
3	Lot témoin (placebo)	10	4,41±0,28	2,38±0,41	2,68±0,46	2,61±0,37	2,28±0,25	2,32±0,4	2,63±0,51

Pour les investigations polarographiques on eut recours au couple platine-fer avec un effet galvanique interne, donnant un potentiel de demi-onde d'oxygène égal à 0,6 w, quand la force du courant de diffusion est proportionnelle à la valeur de pression de l'oxygène. Les données étaient enregistrées sur polarographe électronique.

On a utilisé pour l'évaluation quantitative de l'état fonctionnel de la rétine les tests d'oxygène, consistant en de brèves inhalations dosées d'oxygène (dans des conditions standard) durant 30 secondes.

D'après les données polarographiques on a calculé les paramètres suivants :

- 1) la période latente ($\mathcal{J}$) - temps écoulé entre le début de l'inhalation d'oxygène et le début de la hausse polarographique ;
- 2) la hauteur de la hausse (H) - hausse maximale de la courbe polarographique sous l'influence du test d'oxygène ;
- 3) la vitesse d'utilisation de l'oxygène par les tissus de la rétine - tangente de l'angle de pente ($\text{tg}\alpha$), formé par la tangente, passant par le coude descendant de l'onde polarographique ;
- 4) la valeur de non-utilisation de l'oxygène (h) après l'administration du produit, objet de l'invention, que l'on a calculée comme rapport de $\frac{h}{H} \cdot 100$ (%).

Le schéma du polarogramme est représenté sur la Fig.5. Au bas du schéma du polarogramme se trouve le repère de l'action du test d'oxygène (O_2).

L'électrorétinogramme (ERG) était enregistré sur un encéphalographe avec une électrode implantée dans la rétine, et une électrode indifférente (aiguille en acier), introduite sous la peau de la tête de l'animal. La stimulation lumineuse était réalisée par l'illuminateur à impulsions de Sonocle, avec une puissance de l'éclair d'éclairage de 0,3 J. Le traitement des animaux était réalisé par le produit de l'invention à partir de la journée suivante après la coagulation au

laser, à raison de 0,63 mg/kg en injections intraveineuses et rétrobulbaires, ou en injections intra-musculaires à raison de 3-10 mg/kg, ainsi que sous la forme d'instillations (solution à 0,2 %) dans le sac conjonctival.

5 Les résultats des investigations polarographiques chez les animaux témoins montrent que le produit de l'invention ralentit l'utilisation de l'oxygène dans la rétine, la valeur de non-utilisation de l'oxygène représentant, après l'administration du produit de l'invention, 16-42 % (tableau
10 3). Dans la plupart des expériences la période latente et l'amplitude du polarogramme ne se voyaient pas significativement modifiées. Le maximum d'action dudit produit se manifestait à l'échéance de 20 à 30 minutes après l'administration. En référence aux paramètres étudiés l'action du produit de
15 l'invention s'achève dans les 60-90 minutes qui suivent l'administration.

Les résultats des examens électrorétinographiques sont présentés dans le tableau 4. On voit que sous l'action du produit de l'invention, dans les 10-20 minutes qui suivent
20 son administration l'amplitude des ondes "a" et "b" de l'ERG augmente de façon significative : de $28,2 \pm 4,8$ microV jusqu'à $48,4 \pm 8,5$ microV pour l'onde "a" ($p < 0,01$) (70 %), et de $111 \pm 13,4$ microV à $144 \pm 13,6$ microV pour l'onde "b" ($p < 0,02$) (30 %).

TABLEAU 3

Action du produit de l'invention sur la vitesse d'utilisation de l'oxygène dans la rétine de l'oeil du lapin.

N° d'ordre	Voie d'administration et doses	Nombre des expériences (n)	Avant l'administration Vitesse d'utilisation de l'oxygène (Un.relat.)	Après l'administration (à l'échéance de 10-60 minutes)		P
				Vitesse d'utilisation de l'oxygène (Un.relat.)	Vitesse d'utilisation de l'oxygène (Un.relat.)	
1	Injection IV, 0,6 mg/kg	6	0,93 $\pm$ 0,1	0,38 $\pm$ 0,02	$\leq$ 0,01	16 $\pm$ 4,2
2	Injection IV, 2-2,5 mg/kg	5	0,88 $\pm$ 0,09	0,64 $\pm$ 0,08	$\leq$ 0,01	42,3 $\pm$ 4,2

TABLEAU 4

Action du produit de l'invention sur l'ERG du lapin						
N° d'ordre	Voie d'administration et doses	Nombre des expériences (n)	Avant l'administration		Après l'administration (à l'échéance de 10-20 minutes)	
			onde "a" de l'ERG (microV)	onde "b" de l'ERG (microV)	onde "a" de l'ERG (microV)	onde "b" de l'ERG (microV)
1	Injection IM, 4-8 mg/kg	5	28,2±4,8	111,0±13,4	48,4±8,5	0,01 144±13,6 0,2
2	Injection IM, 10-15 mg/kg	4	37,8±1,9	146±19,7	53,3±3,3	0,02 163±24,4 0,6

Ainsi donc, les données de l'ERG et de la polarographie montrent (dans les conditions d'enregistrement simultanées) que malgré l'inhibition de la vitesse d'utilisation de l'oxygène dans la rétine sous l'influence du produit de l'invention, les amplitudes des ondes "a" et "b" de l'ERG augmentent.

On a étudié l'action du produit de l'invention sur l'oxygénation de la rétine dans les conditions de simulation des hémorragies intra-oculaires. Les hémorragies intra-oculaires étaient provoquées par irradiation dirigée des vaisseaux rétinien des animaux expérimentaux au moyen du laser à argon. On appliquait les coaguli au-dessous du disque du nerf optique, avec une force du faisceau lumineux de 500 mw, une dimension du faisceau lumineux de 50 à 100 microns et un temps d'exposition de 0,1 à 0,2 s. La Fig. 6 reflète les résultats de ces expériences, concernant l'étude des changements de l'utilisation de l'oxygène à la suite de l'administration du produit de l'invention, au lapin sain (I) et au lapin ayant des hémorragies intra-oculaires produites par le laser à argon (II). La figure présente les polarogrammes originaux, dont :

- N°1 - polarogramme de la rétine oculaire du lapin avant l'administration du produit,
- N°2 - polarogramme 15 min. après l'injection du produit,
- 25 N°3 - 55 min. après l'injection,
- N°4 - polarogramme de la rétine oculaire du lapin avant l'apparition des hémorragies,
- N°5 - polarogramme rétinien du lapin 24 h après l'apparition des hémorragies, sans administration du produit,
- 30 N°6 - polarogramme de la rétine oculaire du lapin à partir du moment de l'apparition des hémorragies, au terme de l'administration du produit, objet de l'invention.

Les résultats de ces expériences témoignent de ce que la coagulation au laser produit des perturbations dans le processus d'utilisation de l'oxygène dans la rétine. La vi-

tesse d'utilisation de l'oxygène dans le jour qui suit la coagulation au laser se réduit de 1,0 à 0,17 (de 6 fois par rapport au niveau initial de contrôle), la valeur de non-utilisation de l'oxygène représentant dans ce cas 70 %. A

5 partir du 2-5ème jours après la coagulation au laser on enregistre la normalisation des processus de l'utilisation de l'oxygène par la rétine oculaire (v. le tableau 5).

TABLEAU 5

Action du produit de l'invention sur la dynamique de l'oxygène dans la rétine du lapin dans les modèles d'hémorragies provoquées par le laser.

N° d'ordre	Délais après la coagulation au laser	Administration et doses	Avant l'injection		Après l'injection	
			Hauteur de la hausse du polarogramme (mm)	Vitesse de l'utilisation de l'oxygène (Uh.rel.)	Hauteur de la hausse du polarogramme (mm)	Vitesse de l'utilisation de l'oxygène (Uh.rel.)
1	2 jours	I, V. 2 mg/kg	90	1,25	95	1,1
2	5 jours	I, V. 2 mg/kg	124	1,9	132	2,4

Dans ce cas également le produit de l'invention procure une action positive qui se traduit par l'accélération des processus de réparation après la coagulation au laser (normalisation du processus d'utilisation de l'oxygène).

5 Donc le produit de l'invention a une action significative sur l'oxygénation et l'activité bio-électrique de la rétine, réduit les lésions réactives dans la rétine à la suite de la coagulation au laser, élève l'activité fonctionnelle de la rétine.

10 Le produit de la présente invention a été soumis à des essais cliniques. Les buts posés dans les essais cliniques peuvent être formulés comme suit :

1) étude clinique de l'efficacité du nouvel agent médicamenteux ;

15 2) étude comparative de l'action thérapeutique dudit agent médicamenteux et des autres médicaments utilisés actuellement en clinique ophtalmologique.

Le produit de l'invention fut utilisé dans les pathologies suivantes :

20 1. Les dystrophies chorio-rétiniennes centrales :

a) phase sèche de la dystrophie chorio-rétinienne centrale ;

b) phase exsudativo-hémorragique de la dystrophie chorio-rétinienne centrale.

25 2. Thromboses de la veine rétinienne centrale et de ses ramifications :

a) hémorragies post-thrombotiques de la rétine,

b) dépôts de lipides dans la zone centrale du fond d'oeil.

30 3. Les hémophtalmies de différentes origines vasculaires :

a) diabète sucré,

b) angéites,

c) thromboses avec néovascularisation,

d) dystrophies chorio-rétiniennes centrales.

35 4. Dystrophies chorio-rétiniennes myopiques :

- a) phase sèche
- b) phase hémorragique
- c) tache de Fuchs

- 5. Les abiotrophies tapéto-rétiniennes centrales.
- 5 6. Les brûlures solaires et par laser de la rétine.
- 7. Les dystrophies vitréo-chorio-rétiniennes.
- a) rétinoshizis juvénile X-chromosomique
- b) rétinoshizis dystrophique myopique.

L'essai clinique du produit de la présente invention
10 porta sur 380 patients et 453 yeux. Tous les malades souffraient de maladies à un stade chronique. Avant l'administration du produit de l'invention, les malades avaient été traités avec des angioprotecteurs tels que le dicinon, le doxium avec une thérapie de résorption de différents types
15 - injections de lidase, de chimiotrypsine en intra-musculaire, de fibrinolysine ou de leucosime sous la conjonctive, avec divers types de physiothérapie, tous ces traitements n'ayant pas apporté d'action efficace sur la résorption des hémorragies rétiniennes et vitreuses, et n'ayant pas élevé l'acuité
20 visuelle dans les processus dystrophiques de la partie centrale du fond de l'oeil.

Les résultats de l'essai clinique utilisant le produit de l'invention démontrèrent son efficacité pour la résorption des hémorragies dans le corps vitré et la rétine. L'effet
25 thérapeutique dudit produit fut étudié dans différentes pathologies de l'oeil de genèse vasculaire : hémorragies vitreuses, stade sub-aigu des thromboses de la veine rétinienne centrale et de ses ramifications, hémorragies d'origine myopique, dystrophie chorio-rétinienne centrale dans la phase
30 exsudativo-hémorragique. On étudia l'action du produit dans la phase sèche de la dystrophie chorio-rétinienne et la phase sèche de chorioidose myopique, dans les rétinoshizis juvénile X-chromosomique et dystrophique, ainsi que dans la période post-opératoire tardive (à l'échéance de 1-1,5 an après
35 l'intervention chirurgicale) en présence de décollement dys-

trophique de la rétine, dans le but de stimuler les fonctions visuelles. Le produit de l'invention fut utilisé dans le traitement des brûlures solaires de la rétine et des brûlures de la rétine conditionnées par le travail avec les lasers techniques. Les résultats cliniques furent évalués d'après les paramètres subjectifs et objectifs, les investigations de l'acuité visuelle, du champ visuel, les modifications du tableau ophtalmoscopique (réduction de la superficie des hémorragies rétinienues ou du décollement du neuro-épithélium), d'après les examens électrophysiologiques. Dans certains cas on eut recours à l'angiographie fluorescente et à la photographie du fond d'oeil. On estimait comme améliorés les cas où l'on enregistrait une évolution positive dans le tableau ophtalmoscopique avec obligatoirement une hausse de l'acuité visuelle. Sans hausse de l'acuité visuelle et élargissement du champ visuel, aucun résultat n'était qualifié comme "amélioration".

Les dystrophies de type Kunt-Junius furent rapportées aux dystrophies chorio-rétiniennes centrales, l'âge des malades variant de 40 à 80 ans. En règle générale la maladie était bilatérale. Parmi ces malades 10,4 % souffraient d'hypertonie, 58,3 % - d'hypertonie et d'athérosclérose, 14,6 % d'athérosclérose généralisée. Dans les dystrophies chorio-rétiniennes centrales, le produit de l'invention fut utilisé pour 175 yeux. Au cours de l'essai clinique dudit produit, les malades furent répartis en deux groupes. Le premier de ces groupes comportait les yeux où s'était installée la phase sèche de dystrophie chorio-rétinienne centrale, c'est-à-dire les cas où il s'agissait de défectuosité de l'épithélium pigmentaire ou de décollement partiel de l'épithélium pigmentaire. Dans le second groupe entraient les yeux présentant le tableau clinique de décollement séreux du neuroépithélium ou de décollement séreux-hémorragique, c'est-à-dire la phase exsudativo-hémorragique de la dystrophie du type Kunt-Junius. Le tableau 6 présente les données concernant l'utilisation du

produit de l'invention dans la phase sèche de la dystrophie chorio-rétinienne centrale.

TABEAU 6

5 Evolution de l'acuité visuelle à la suite du traitement de la phase sèche de la dystrophie chorio-rétinienne centrale par le produit de l'invention.

10 Nom- bre d'yeux	Amélioration, élévation de l'acuité visuelle de			Sans chan- gement
	0,1	0,2	0,3	
22	5	6	2	9

Dans cette phase de la maladie, le tableau clinique ne se voyait pas modifié au terme de la thérapie. L'élévation de l'acuité visuelle de 0,2 à 0,3 chez 36,4 % des ma-
 15 lades démontre l'efficacité du produit de l'invention dans cette phase de la pathologie. A la suite de l'utilisation clinique du trental dans cette phase de la maladie, également en injections rétrobulbaires, chez 67 malades, dans aucun cas on ne constata une élévation de l'acuité visuelle
 20 de 0,3. Les investigations électrophysiologiques réalisées avant et après le traitement par le produit de l'invention chez 40 malades, établirent une nette amélioration de l'activité fonctionnelle de la rétine.

Dans le second groupe de malades souffrant de phase
 25 exsudativo-hémorragique de la dystrophie chorio-rétinienne centrale, le traitement porta sur 153 yeux. Avant le traitement au moyen du produit de l'invention, tous ces malades avaient eu d'autres médicaments, tels que l'anginine et le myscéron par la voie orale, le dicinon ou l'association de
 30 dicinon et le dexasone en injections sub-conjonctivales ou rétrobulbaires (dicinon à raison de 0,3-0,5 ml de soluté à 12,5 %, ou dexasone 750 Un. 0,1-0,2 ml en association à 0,3-

O,5 ml de soluté à 12,5 % de dicinon dans une même seringue). Le traitement mentionné ne donna pas de réduction de la surface de décollement du neuro-épithélium ou de la surface de décollement exsudativo-hémorragique du neuro-épithélium. Dans le tableau 7 nous rapportons les données concernant l'utilisation du produit de l'invention, ainsi que du dicinon en association avec le dexasone pour le traitement de la phase exsudativo-hémorragique de la dystrophie chorio-rétinienne centrale.

TABLEAU 7

Evolution de l'acuité visuelle au terme du traitement par le produit de l'invention, de la phase exsudativo-hémorragique de la dystrophie chorio-rétinienne centrale.

15	Produit	Nombre d'yeux	Résultats de la thérapie	
			amélioration	sans changement
	Produit de l'invention	153	123 (81,5 %)	30 (18,5 %)
	Dexasone+dicinon	58	28 (48,8 %)	30 (51,8 %)

Au terme de la cure du produit de l'invention en injections rétrobulbaires, une évolution positive dans les changements du fond de l'oeil fut enregistrée dans 123 yeux sur 153, avec une amélioration de l'acuité visuelle de 0,08 à 0,1 en moyenne, tandis qu'à la suite du traitement par le dexasone associé au dicinon, l'amélioration de l'acuité visuelle fut en moyenne égale à 0,03.

Au tableau 8 figurent les données concernant l'examen électrophysiologique des malades souffrant de la phase exsudativo-hémorragique de la dystrophie chorio-rétinienne centrale. Il ressort de ce tableau qu'au terme de la cure du traitement par le produit de l'invention, les valeurs des ondes "a" et "b" de l'ERG augmentent respectivement de 38 % et 24 % par rapport aux niveaux initiaux de ces valeurs.

TABLEAU 8

Evolution des caractéristiques d'amplitude des ondes de l'ERG de malades souffrant de dystrophie chorio-rétinienne centrale à la suite du traitement par le produit de l'invention

5

	Nombre d'yeux traités	Avant le traitement		Après le traitement	
		ERG (μ V)		ERG (μ V)	
		onde "a"	onde "b"	onde "a"	onde "b"
10	40	45,75 $\pm$ 2,23	185,8 $\pm$ 4,93	63,4 $\pm$ 2,1 38 %	230,8 $\pm$ 6,21 24 %

Le traitement par le produit de l'invention apporta une réduction de la superficie de décollement du neuro-épithélium et une hausse de l'acuité visuelle chez 81,5 % des patients. L'amélioration si fréquente de l'acuité visuelle chez les malades souffrant d'une aussi grave pathologie de la partie centrale du fond d'oeil témoigne de la haute efficacité du produit de l'invention. La comparaison de l'efficacité thérapeutique du produit de l'invention, et du dexasone associé au dicinon montre la plus grande efficacité dudit produit, étant donné que l'association dexasone et dicinon n'entraîne une amélioration que dans 48,8 % des cas.

Rapportons, à titre d'exemple, le dossier du malade T., âgé de 83 ans, et souffrant de la phase cicatricielle de la dystrophie chorio-rétinienne centrale. Avant le traitement l'acuité visuelle de l'oeil droit se traduit en l'identification du nombre de doigts sur une distance de 40 cm, et celle de l'oeil gauche - en l'identification des doigts sur une distance de 20 cm. Au terme du traitement (injections rétrobulbaires de 0,5 ml de soluté à 1 % du produit, objet de l'invention, au total 15 injections) l'acuité visuelle de l'oeil droit se hausse jusqu'à 0,03, et celle de l'oeil gauche 0,02. L'effet thérapeutique se maintient durant 3 mois,

après quoi l'acuité visuelle redescend à son niveau de départ. La réalisation d'une cure au trental (0,5 ml de trental, 15 injections rétrobulbaires) n'entraîne pas d'effet visible. Après une nouvelle cure avec le médicament de l'invention (15 injections rétrobulbaires de 0,5 ml de soluté à 1%), l'acuité visuelle de l'oeil droit remonte à 0,01, et celle de l'oeil gauche à 0,03.

Ainsi la hausse de la vision résiduelle dans la phase cicatricielle de la dystrophie chorio-rétinienne centrale à la suite de l'utilisation du produit de l'invention confirme nos données expérimentales sur l'amélioration des processus métaboliques dans la rétine oculaire.

Le produit de l'invention fut utilisé pour le traitement des hémorragies rétinienne et des dépôts secondaires de lipides dans la partie centrale du fond d'oeil sur 138 yeux avec des thromboses de la veine rétinienne centrale et de ses ramifications, dans le stade sub-aigu de la pathologie, à l'échéance de 1,5 mois et plus après le début de la maladie. Dans la période aiguë de la maladie des malades étaient traités, en règle générale, avec des angio-protecteurs, des produits de l'anhydrase carbonique, des injections rétrobulbaires d'héparine et de dexasone, des injections sub-conjonctivales de fibrinolysine. Les traitements susmentionnés ne réduisent pas complètement les séquelles de la thrombose, et il restait à leur suite de grandes surfaces d'hémorragies rétinienne, ne permettant pas par la suite de réaliser la coagulation au laser. Le tableau 9 rapporte les résultats concernant l'application du produit de l'invention, l'application du dicinon, de l'héparine en association au dexasone pour le traitement des hémorragies post-thrombotiques de la rétine.

L'amélioration de l'acuité visuelle et la réduction de la superficie des hémorragies rétinienne furent constatées dans 101 yeux (73,1 %) à la suite du traitement par le produit de l'invention (15 injections rétrobulbaires de 0,5 ml de soluté du produit à 1 %), et à la suite du traite-

ment par le dicinon et l'héparine en association au dexasone
 - dans 45,9 % et 30 % des cas respectivement. L'accroissement
 de l'acuité visuelle atteignit en moyenne, au terme du trai-
 tement par le produit de l'invention, 0,2, tandis qu'à la
 5 suite de la thérapie au dicinon et à l'héparine associée au
 dexasone 0,06 et 0,07 respectivement.

TABLEAU 9

Résultats du traitement des hémorragies post-
 thrombotiques rétiniennes par le produit de l'invention,
 10 le dicinon et l'héparine avec le dexasone

Produit	Nombre d'yeux	Résultats du traitement	
		Amélioration	Sans changement
Produit de			
15 l'invention	138	101(73,1 %)	37(26,9 %)
Dicinon	45	20(44,5 %)	25(55,5 %)
Héparine +			
dexasone	42	17(36,9 %)	25(63,1 %)

Le tableau 10 représente les données concernant l'étu-
 20 de de l'activité fonctionnelle de la rétine chez les malades
 souffrant des thromboses de la veine centrale rétinienne.
 Comme il ressort de ce tableau, les caractéristiques d'ampli-
 tude des ondes "a" et "b" de l'ERG s'accroissent de 34 % et
 16 % (par rapport au niveau initial) à la suite de la théra-
 25 pie par le produit de la présente invention.

TABLEAU 10

Evolution des caractéristiques d'amplitude des ondes de l'électrorétinogramme au terme du traitement par le produit de l'invention, des patients souffrant de thromboses de la veine rétinienne centrale et de ses ramifications

Nombre d'yeux malades		Avant le traitement ERG (μ V)		Après le traitement ERG (μ V)	
		onde "a"	onde "b"	"onde "a"	onde "b"
10	24	46,1 $\pm$ 2,85	206,1 $\pm$ 5,71	61,7 $\pm$ 2,34	239,5 $\pm$ 5,81
				34 %	16 %

Ainsi les résultats cliniques et électrophysiologiques du traitement par le produit de l'invention témoignent de sa haute efficacité dans le stade sub-aigu des thromboses de la veine rétinienne centrale et de ses ramifications.

Chez 10 malades ayant des thromboses des ramifications de la veine rétinienne centrale on observait à l'ophtalmoscopie dans la zone centrale du fond de l'oeil une grande quantité d'exsudat solide (lipides), qui était à l'origine de la réduction de l'acuité visuelle. A la suite du traitement par le produit de l'invention l'ophtalmoscopie établit la réduction des dépôts de lipides au centre du fond de l'oeil, et l'acuité visuelle augmenta en moyenne de 0,2. Les données cliniques obtenues confirment les résultats des recherches expérimentales en ce qui concerne l'action du produit de l'invention sur le métabolisme des lipides. L'essai clinique démontrera également la grande efficacité du produit de l'invention pour le traitement des hémophtalmies. Dans le tableau 11 sont rapportés les résultats du traitement par ledit produit des hémophtalmies récidivantes dans 70 yeux.

TABLEAU 11

Résultats du traitement des hémophtalmies
récidivantes par le produit de l'invention.

5	Pathologie	Nombre d'yeux	Résultats du traitement	
			Amélioration	Sans changement
	Diabète sucré	28	20	8
	Maladie de Ilse			
10	angéites	14	13	1
	Thromboses avec			
	néovascularisation	25	24	1
	Dystrophie chorio- rétinienne centrale	3	3	-
15	Au total	70	(60) (85,7 %)	10 (14,3 %)

De ce tableau on peut déduire que les hémophtalmies étaient conditionnées par de graves pathologies vasculaires de l'oeil : stade prolifératif de la rétinopathie diabétique, maladie de Ilse ou hémorragies juvéniles dans le corps vitré, néovascularisation de la rétine, conditionnée par des throm-
20 boses des ramifications de la veine rétinienne centrale dans les antécédents, et qui n'avaient pas été coagulés opportunément. Les hémorragies dans le corps vitré dans ce groupe de malades revêtaient un caractère récidivant. Avant le traite-
25 ment par le produit de l'invention les malades avaient suivi un traitement sous la forme d'injections sub-conjonctivales de fibrinolysine, d'injections rétrobulbaires de dicinon. Ce traitement n'avait pas entraîné l'élévation de l'acuité vi-
30 suelle. L'évolution positive du tableau clinique (résorption partielle de l'hémophtalmie) et l'accroissement de l'acuité visuelle chez 85,7 % des patients, traités par le produit, objet de l'invention, pour hémophtalmies récidivantes témoignent de la haute efficacité thérapeutique dudit produit dans

cette grave pathologie vasculaire de l'oeil.

Dans les hémophtalmies d'origine diabétique le traitement par le produit de l'invention apporta une élévation de l'acuité visuelle égale en moyenne à 0,06, cet accroissement fluctuant de 0,03 à 0,2. La hausse de l'acuité visuelle chez les patients souffrant d'hémophtalmies récidivantes à la suite de thromboses des ramifications de la veine rétinienne centrale atteignait en moyenne 0,2. Dans le groupe des malades atteints d'angéites on constate une hausse de l'acuité visuelle de 0,12 en moyenne, et dans le groupe des malades avec des dystrophies chorio-réiniennes centrales: 0,23. Le tableau 12 présente les résultats du traitement des hémophtalmies par le produit de l'invention.

TABLEAU 12

Résultats du traitement des hémophtalmies d'origine vasculaire par le produit de l'invention et le dicinon.

Produit	Nombre d'yeux	Résultats du traitement	
		amélioration	sans changement
Produit de l'in-			
vention	70	60(85,7 %)	10(14,3 %)
Dicinon	42	17(40,4 %)	25(59,6 %)

La hausse de l'acuité visuelle à la suite du traitement des hémophtalmies par le dicinon fut en moyenne égale à 0,02.

Ainsi donc les résultats cliniques de cette étude montrent une plus grande efficacité du produit de l'invention par rapport aux autres médicaments utilisés dans la pratique ophtalmologique pour le traitement des hémophtalmies de différentes origines vasculaires.

L'étude clinique de l'effet thérapeutique du produit de l'invention porta également sur 44 yeux de malades souffrant de myopies de moyenne et de forte gravité, et associée à la réduction de l'acuité visuelle à la suite de lésions fo-

cales dans la partie centrale du fond de l'oeil. Sur ces 44 yeux, dans 20 yeux il s'agissait de la phase sèche de processus dystrophique du type de chorioïdose myopique, et dans 22 yeux de phase hémorragique du processus pathologique (dont dans 13 yeux conditionnés par des taches de Fuchs). Le produit de l'invention s'avéra efficace pour ce groupe de malades graves. Dans la phase sèche de la pathologie, on constata une hausse moyenne de l'acuité visuelle de 0,2 dans 15 yeux sur 20 (75 %), sans modification dans le tableau clinique. Rapportons à titre d'exemple les données du malade T., âgé de 52 ans, et souffrant de myopie progressive bilatérale depuis son enfance (-18 D). Périodiquement le malade subissait deux fois par an une vitaminothérapie et une thérapie tissulaire. Au terme de la cure réalisée par le produit de l'invention (soluté à 1 %), à raison de 0,5 ml en injections rétrobulbaires, au total 15 injections, l'acuité visuelle de l'oeil droit monta jusqu'à 0,4 (de 0,2) et celle de l'oeil gauche de 0,1 à 0,4. D'après les données électrophysiologiques, avant le traitement l'onde "a" de l'ERG était à peine perceptible, tandis qu'à la fin de la cure son amplitude arrivait déjà à 25-30 μ V ; l'onde "b" avant le traitement par le produit de l'invention, arrivait à 75 μ V, après le traitement à 220-225 μ V (oeil droit). Les résultats de l'examen ERG de l'oeil gauche montrent que l'onde "a" qui était à peine perceptible avant le traitement atteint après celui-ci 12,5 μ V, l'accroissement de l'onde "b" passant respectivement de 100 μ V à 160-175 μ V après le traitement. A la suite d'une seconde cure par le produit de l'invention, l'acuité visuelle de l'oeil droit arrive à 0,6-0,8, et celle de l'oeil gauche à 0,6.

Dans la phase hémorragique du processus pathologique on constata une évolution positive dans le tableau clinique de la maladie, la résorption partielle des hémorragies, la hausse de l'acuité visuelle fut obtenue dans 10 yeux sur 22. A titre d'exemple rapportons les données cliniques du malade M., âgé de 35 ans, et souffrant de grave myopie avec des hé-

morragies rétinienne récentes dans la partie centrale du fond de l'oeil ; l'acuité visuelle des deux yeux est égale à 0,1 avec correction. Au terme du traitement par le produit de l'invention, (soluté à 1 %, 0,5 ml en injections rétro-bulbaires, au total 15 injections) les hémorragies rétiniennes s'effacent partiellement, l'acuité visuelle arrive à 0,2 pour l'oeil droit avec correction, et 0,4 pour l'oeil gauche avec correction par verre optique.

Nous pouvons donc conclure que le produit de l'invention possède une grande efficacité thérapeutique chez les malades ayant une grave pathologie du fond d'oeil à la suite de dystrophies chorio-rétiniennes myopiques.

On réalise également l'essai clinique du produit de l'invention chez 11 malades (22 yeux) souffrant de la maladie de Stargard. Le tableau 13 présente les données concernant l'action du produit de l'invention sur l'acuité visuelle et le champ visuel dans la maladie de Stargard.

TABLEAU 13
Evolution de l'acuité visuelle et du champ visuel dans la maladie
de Stargard

Stade de la maladie	Nombre d'yeux	Acuité visuelle				Champ visuel	
		Accroissement de l'acuité visuelle				Amélioration	sans chan- gement
		O,07-O,08	O,1	O,2	sans chan- gement		
I-II	2	-	-	2	-	2	-
II-III	16	2	4	4	6	10	6
III-IV	4	2	-	-	2	3	1
Au total	22	4	4	6	8	15	7

Le résultat le plus important, découlant de l'essai dans ce groupe de malades, consiste en la hausse de l'acuité visuelle dans 14 yeux sur 22, et la réduction du scotome central dans 13 yeux sur 20 dans les stades II-IV de la ma-
5 ladié, qui sont en général résistants à la thérapie. A la suite de la comparaison des résultats fonctionnels de la thérapie de la maladie de Stargard par le produit de l'invention et l'agent médicamenteux connu flavinate, il fut établi que le traitement utilisant le produit de l'invention est
10 plus efficace.

Le traitement par le produit de l'invention (15 injections rétrobulbaires de soluté à 1 % à raison de 0,5 ml) fut entrepris chez 5 malades (7 yeux) souffrant de brûlures solaires de la zone maculaire à la suite de l'observation d'une
15 éclipse de soleil sans lunettes de protection. L'âge des malades variait de 16 à 35 ans, la durée de la lésion de 2 à 3 mois. Au moment de la consultation médicale les malades se plaignaient de réduction de l'acuité visuelle et présentaient un scotome central dans l'oeil atteint de $10 \times 10^\circ$.
20 L'acuité visuelle était réduite à 0,8 dans 5 yeux. Il y avait dans le champ visuel de tous ces malades des scotomes centraux absolus. Au terme du traitement par le produit de l'invention, dans 5 yeux l'acuité visuelle monta de 0,8 à 1,0, et dans 2 yeux de 0,5 à 0,6. Dans tous les yeux le scotome
25 absolu diminua jusqu'à $2 \times 3^\circ$. Le tableau clinique restait sans changement.

Le traitement par le produit de l'invention fut entrepris chez 3 malades (3 yeux) souffrant de brûlures par laser de la zone maculaire, ces brûlures étant apparues à la suite
30 de travail avec des lasers techniques. La durée de la lésion était de deux jours. Dans la zone de la brûlure, dans le fond d'oeil, on observait des hémorragies rétiniennes, l'oedème du neuro-épithélium. Dans deux cas l'acuité visuelle était réduite à 0,3 dans un cas - à 0,1-0,2. Le champ visuel portait
35 un scotome central absolu de $5 \times 10^\circ$. Au terme du traitement

par le produit de la présente invention, l'acuité visuelle se rétablit dans deux yeux jusqu'à 1,0, les hémorragies et l'oedème se résorbaient totalement. Dans un oeil (lors de la lésion massive, où le foyer de l'hémorragie et l'oedème re-
5 présentaient une superficie du disque) l'acuité visuelle resta sans changement, les hémorragies prérétiniennes se résorbèrent, et dans la zone centrale il se forma un foyer pigmentaire solide, comme une cicatrice.

Le produit de l'invention présente donc un effet thérapeutique prononcé dans le traitement des brûlures solaires et par laser de la rétine, étant donné que dans 80 % des cas l'acuité visuelle et le champ visuel se rétablissent vers la fin du traitement. Avec les autres méthodes de traitement la restitution de l'acuité visuelle s'effectue dans 15-30 % des
15 cas à l'échéance de 1,5-2 mois après le début du traitement. Nous pouvons donc conclure que le produit de l'invention représente un agent efficace pour la thérapie des brûlures de la rétine de différentes origines.

Le produit de l'invention étant un rétino protecteur,
20 protège la rétine contre l'action nuisible des agressions de la lumière de forte intensité, de l'hyperoxie, des hémorragies intra-oculaires. L'étude expérimentale, clinique et pharmacologique dudit produit montre qu'il possède un ensemble de propriétés qui favorisent l'accélération de la résorption
25 des hémorragies intra-oculaires, la réduction de l'activité exsudative, la réduction de la superficie de décollement du neuro-épithélium, la réduction du dépôt des lipides, la restitution des fonctions visuelles. L'analyse des données expérimentales sur l'étude des mécanismes d'action du produit de
30 l'invention montre qu'il inhibe l'oxydation peroxyde des lipides, induites par l'hémoglobine sanguine, stabilise les structures membraniennes des cellules sanguines (globules rouges), freine l'agréga tion des éléments figurés du sang (plaquettes), inhibe le processus de transformation de la
35 fibrine-monomère en fibrine-polymère (activité d'antipolymé-

risation), élève l'activité fibrinolytique du sang, améliore les propriétés rhéologiques du sang, manifeste des propriétés vaso-actives dans les hémorragies intra-oculaires et inhibe de façon efficace la phosphodiesterase des nucléotides cycliques.

Possédant un large éventail de propriétés pharmacologiques, le produit de l'invention est recommandé pour le traitement des hémorragies intra-oculaires de différentes origines, des dystrophies chorio-rétiniennes et congénitales et des brûlures de la rétine, ainsi que pour la prévention des lésions dans la coagulation au laser.

Le principe actif du produit de l'invention se présente sous la forme d'une poudre finement cristalline de couleur blanche, inodore, de goût acide, facilement soluble dans l'eau, l'alcool, difficilement soluble dans l'éther, l'acétone, résistante aux hautes températures (jusqu'à 200 °C).

Le produit de l'invention est préparé par des procédés connus. Il peut être utilisé sous différentes formes médicamenteuses (gouttes pour instillation dans l'oeil, soluté injectable, comprimés). De préférence, le produit de l'invention sera utilisé sous forme d'injections sub-conjonctivales ou rétrobulbaires. A titre d'agent thérapeutique on injecte le produit sous la conjonctive à la dose de 0,3 ml de soluté à 1 % une fois par jour, chaque jour durant 10-15 jours, ou par la voie rétrobulbaire à raison de 0,5 ml de soluté à 1 % une fois par jour et durant 10-15 jours de suite.

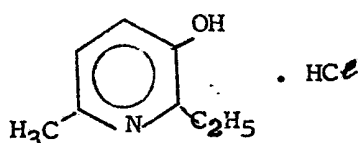
Dans le but de protéger la rétine contre la radiation cohérente au cours de la coagulation au laser, on injecte le produit par la voie rétrobulbaire à raison de 0,5 ml de soluté à 1 % 24 heures avant la coagulation et une heure avant la coagulation au laser. Par la suite le produit est injecté par la voie rétrobulbaire (0,5 ml de soluté à 1 %) pendant 2-3 jours.

Le produit de l'invention ne donne pas d'effets secondaires, et n'a pas de contre-indications à son emploi. Stockage - liste B, dans un endroit abrité de la lumière.

REVENDICATIONS

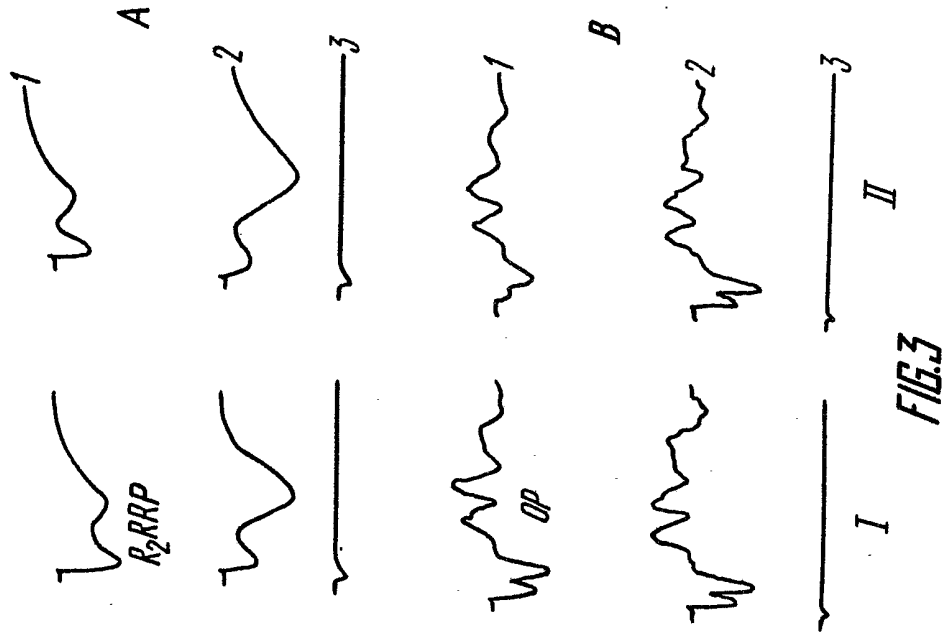
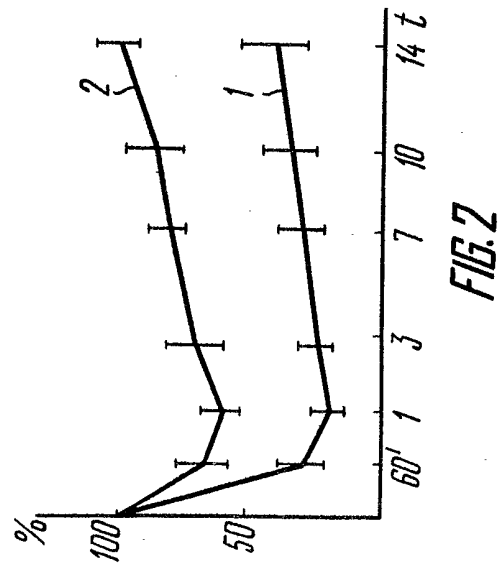
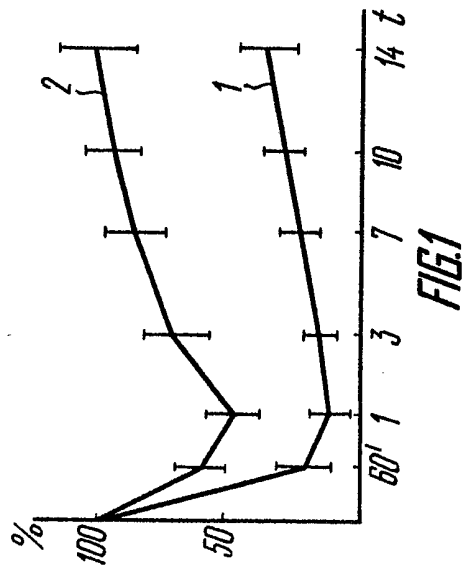
- 1 - Composition rétinoprotectrice pour le traitement
des hémorragies intra-oculaires, des dystrophies chorio-ré-
tiniennes myopiques, des dystrophies congénitales de la ré-
tine, des brûlures de la rétine et pour la prévention des
lésions au cours de la coagulation au laser, comportant un
principe actif et un solvant pharmaceutique, caractérisée
en ce que à titre de principe actif elle comporte le chlorhy-
drate de 2-éthyl-6-méthyl-3-hydroxypyridine de formule

10



- 2 - Composition rétinoprotectrice selon la revendica-
tion 1 sous la forme de soluté injectable, caractérisée en
ce qu'elle comporte le principe actif à raison de 1 % en
poids.

- 3 - Composition rétinoprotectrice selon l'une des re-
vendications 1 ou 2, caractérisée en ce que le solvant phar-
maceutique est l'eau distillée.



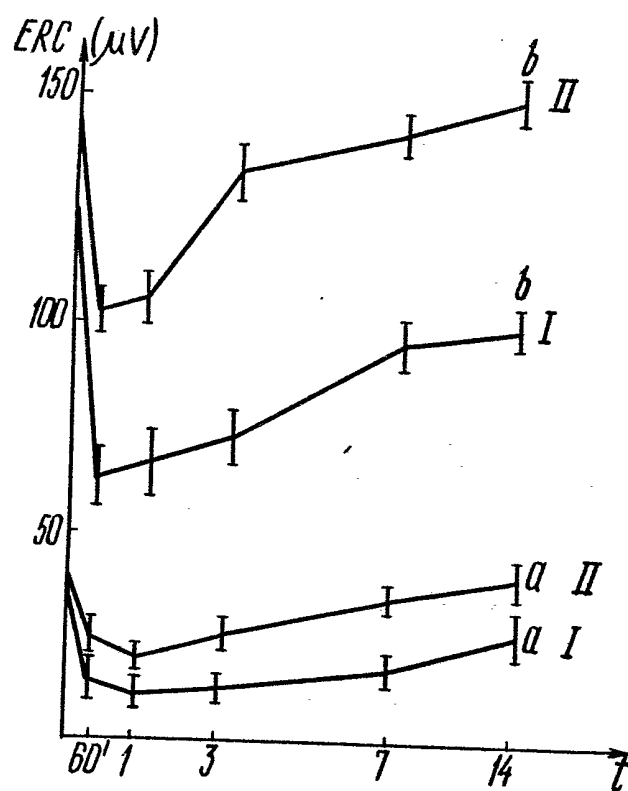


FIG.4

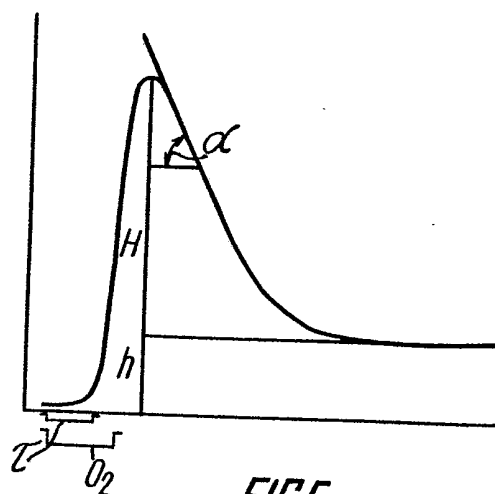
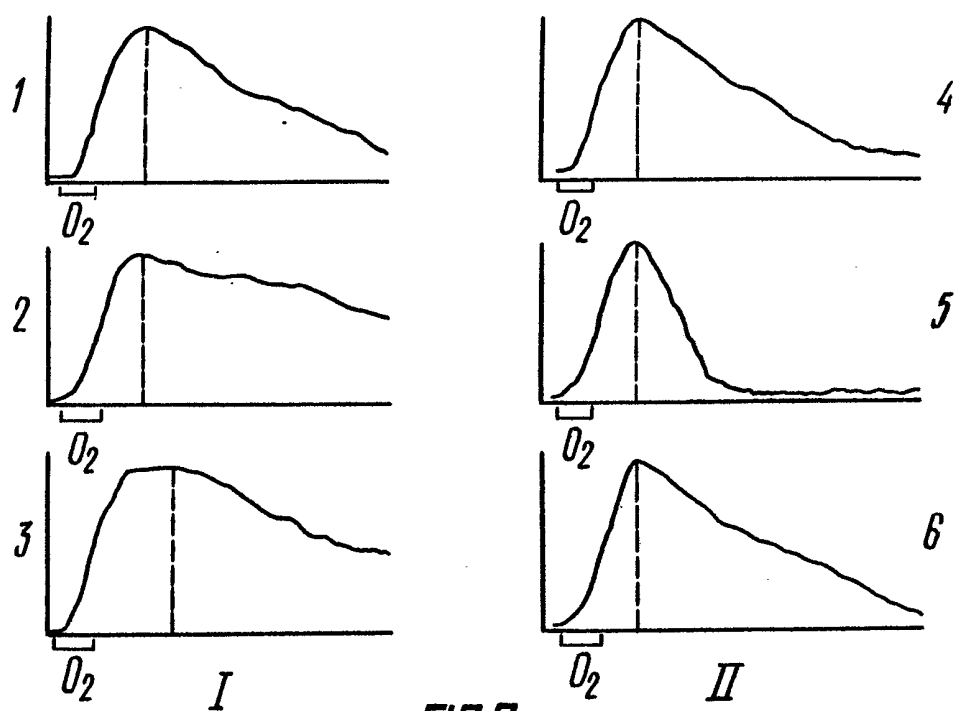


FIG.5

**FIG. 6**