

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 770 410**

51 Int. Cl.:

A61K 31/00	(2006.01)	A61K 33/14	(2006.01)
A61K 31/198	(2006.01)		
A61K 31/20	(2006.01)		
A61K 31/375	(2006.01)		
A61K 31/403	(2006.01)		
A61K 31/505	(2006.01)		
A61K 31/519	(2006.01)		
A61K 31/70	(2006.01)		
A61K 31/714	(2006.01)		
A61K 33/06	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.05.2011 PCT/IB2011/000960**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.06.2012 WO12073077**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2011 E 11724029 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2019 EP 2646010**

54 Título: **Combinación de ácido fólico - ramiprilo: composiciones oftalmológicas celulo protectoras, neuro protectoras y retinoprotectoras**

30 Prioridad:

03.12.2010 TN 10566

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

01.07.2020

73 Titular/es:

**REKIK, RAOUF (100.0%)
Tanit Medical Avenue du Japon-Mont Plaisir
1073 Tunis, TN**

72 Inventor/es:

REKIK, RAOUF

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 770 410 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Combinación de ácido fólico - ramiprilo: composiciones oftalmológicas celulo protectoras, neuro protectoras y retinoprotectoras

5 Campo y antecedentes

Se desvela una composición y, en particular, una composición celulo protectora, neuro protectora y retinoprotectora que es especialmente adecuada para el mantenimiento o la mejora de la función visual (la agudeza visual y/o el campo de visión). De acuerdo con un aspecto particular, dicha composición comprende (i) ramiprilo o ramiprilato y (ii) ácido fólico.

También se desvela el uso de dicha composición para la prevención o el tratamiento de diferentes tipos de enfermedades o trastornos y, en especial, de cánceres o de enfermedades o trastornos oftalmológicos que implican el nervio coriorretiniano y/u óptico, lo que da como resultado una pérdida progresiva de la visión (la agudeza visual y/o el campo de visión).

Tales efectos sobre la visión se observan, en particular, en el glaucoma, la degeneración macular, las enfermedades retinianas hereditarias, la miopía, la presbicia, la uveítis y la retinopatía diabética. La invención se dirige más particularmente a una composición para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre la retinopatía pigmentaria y la enfermedad de Stargardt, tal como se define en las reivindicaciones 1 a 8.

De acuerdo con un aspecto particular de la divulgación, una combinación de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, ramiprilo o ramiprilato) y ácido fólico (o folato) y, opcionalmente, uno o varios compuestos elegidos entre vitamina B12, vitamina B6, vitamina C, H4B (tetrahidrobiopterina), L-arginina, ácidos grasos ω-3 (ácidos grasos omega 3), magnesio, potasio, glucosa y/o aminoácidos (por ejemplo, una leucina y, en especial, una acetil-leucina), en cantidades adecuadas, forma un procedimiento novedoso en la prevención y el tratamiento de diversas enfermedades o trastornos y, en particular, de afecciones oftalmológicas, tales como glaucoma, neuropatía por glaucoma, degeneración macular senil, distrofias retinianas hereditarias, miopía, presbicia, retinopatía diabética u otras enfermedades descritas en el presente documento.

Se desvela la provisión de composiciones o medicamentos (o fármacos) y un kit destinado a la prevención y/o el tratamiento de enfermedades o trastornos oftalmológicos, que pueden mejorar la función visual, en particular, el campo de visión y/o la agudeza visual en pacientes que padecen neuropatías, tales como el glaucoma, pero también otros trastornos coriorretinianos o deterioros del nervio óptico que pueden implicar un factor vascular. Los ejemplos de enfermedades oftalmológicas que se pueden mencionar son:

- 1- neuropatía glaucomatosa, incluyendo el propio glaucoma;
- 2- coriorretinopatía degenerativa;
- 3- degeneración macular senil (ARMD en inglés);
- 4- distrofias hereditarias de la retina (incluyendo retinopatía pigmentaria y maculopatía de Stargardt);
- 5- oclusión vascular retiniana;
- 6- miopía;
- 7- presbicia;
- 8- uveítis;
- 9- retinopatía diabética;
- 10- trastornos corneales, por ejemplo, queratoconjuntivitis, síndrome de xeroftalmia o distrofia corneal de Fuchs; y
- 11- degradación visual fisiológica.

Los documentos CN 101 322 743 A, US 6 207 190 B1 y US 2002/164388 A1 analizan los tratamientos para afecciones oftalmológicas, que son, respectivamente, astenopía, empeoramiento de la vista o glaucoma, pero estos documentos no desvelan inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y no analizan la retinopatía pigmentaria o la enfermedad de Stargardt.

El documento WO 2006/015489 A1 se refiere, en general, al uso de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina particular, que es lisonopril, y un compuesto relacionado con la vitamina B6 particular para el tratamiento de la vasculopatía en un paciente diabético. El ácido fólico no se desvela en el presente documento.

La invención se basa, en particular, en el hecho de que cuando se usa, para someter a tratamiento a pacientes, el ramiprilo asociado a un segundo principio activo particular, por ejemplo, el ácido fólico, no solo causa una interrupción, que hasta ahora nunca se había observado en pacientes sometidos a tratamiento por enfermedades oftalmológicas y, en especial, enfermedades de los tipos mencionados en el presente documento, sino, además, al menos una inversión parcial del proceso de degradación de la función visual, con una mejora en cuanto a la agudeza visual y/o el campo de visión (en general, tanto en cuanto a la agudeza visual como en cuanto al campo de visión).

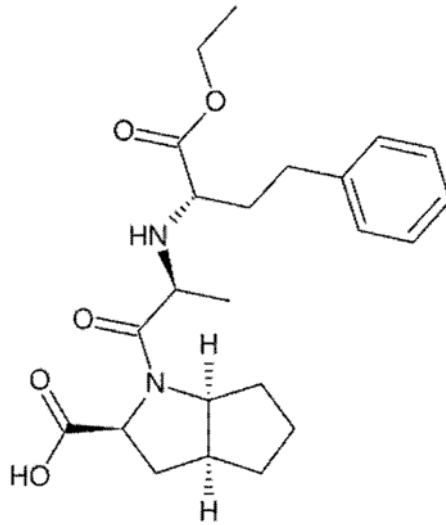
Además, se halló que el ácido fólico, así como otros compuestos particulares y, en especial, la vitamina c, los ácidos grasos ω-3 y la H4B aumentan la actividad de ramiprilo. Por tanto, la combinación de ramiprilo (o ramiprilato) con uno

o varios de estos principios activos, tal como se desvela en el presente documento, es más eficaz para prevenir o someter a tratamiento algunas dolencias oculares y presenta un mayor efecto celulo protector, neuro protector y retinoprotector que cada uno de estos fármacos usados por separado.

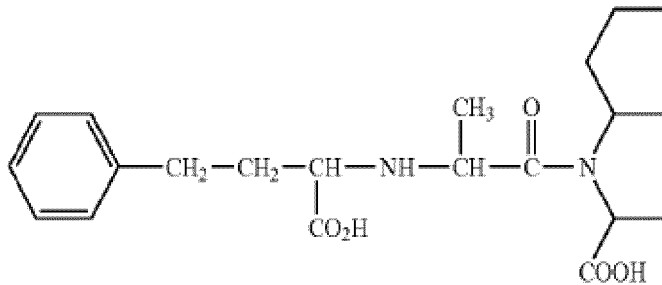
5 Las combinaciones de principios activos desvelados en el presente documento se pueden emplear con éxito para prevenir o ralentizar o incluso detener una disminución "natural" de la agudeza visual, el campo de visión o ambos al mismo tiempo. En particular, estas se pueden usar con éxito para prevenir e incluso revertir el deterioro visual en un animal envejecido (en especial, un animal mamífero humano o no humano envejecido) y, en especial, el deterioro visual fisiológico.

10 La sensibilidad retiniana media se reduce linealmente con la edad. Este deterioro comienza a aparecer muy temprano, a partir de los 20 años, y se acelera después de los 60 años.

15 El ramiprilo, que se comercializa, en particular, como Tritace®, Triatec®, Delix® o Altace®, tiene la siguiente fórmula:

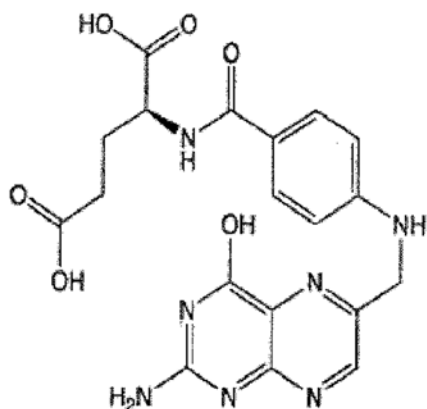


El ramiprilato, que resulta de la desesterificación de ramiprilo, tiene la siguiente fórmula:

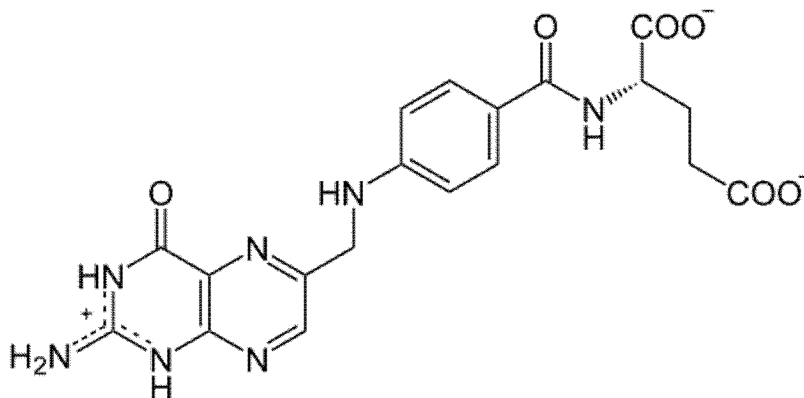


20

El ácido fólico (también conocido como vitamina B9, vitamina M o folacina) tiene la siguiente fórmula:



El folato (la forma natural de ácido fólico) tiene la siguiente fórmula:



5

Sumario de la invención

Se desvela una composición que comprende al menos dos principios activos elegidos entre un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, ácido fólico, folato, magnesio, potasio, glucosa, aminoácidos (en especial, una leucina y, en particular, una acetil-leucina), L-arginina, tetrahidrobiopterina (H4B), vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, ácidos grasos ω -3, agentes antiinflamatorios, agentes beta-bloqueantes, adrenalina, noradrenalina, agentes agonistas adrenérgicos alfa, agentes anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF en inglés), sus sales farmacéuticamente aceptables y las mezclas de los mismos. En un aspecto particular, la composición comprende (i) ramiprilo o ramiprilato y (ii) ácido fólico.

15

Tal composición se puede usar como medicamento y, en particular, como medicamento celuloprotector, neuroprotector y/o retinoprotector. De manera más específica, se desvela en el presente documento tal composición para su uso en la prevención y/o el tratamiento en un animal que lo necesite de una o varias enfermedades o trastornos elegidos de: afecciones oftalmológicas, cánceres, hipertensión arterial, hiperlipemia, arteriopatía coronaria, aterosclerosis, diabetes, afecciones neurodegenerativas (por ejemplo, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer y/o enfermedad de Parkinson), reumatismo, afecciones inflamatorias e inmunitarias generales e infecciones (por ejemplo, infección vírica y, en especial, por VIH, infección bacteriana y/o infecciones parasitarias).

20

La invención se refiere, de manera más específica, a una composición para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre la retinopatía pigmentaria y enfermedad de Stargardt, caracterizada por que esta comprende:

25

a. un primer principio activo, que consiste en un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACEI en inglés) seleccionado del grupo que consiste en: ramiprilo, ramiprilato y una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y

30

b. un segundo principio activo que se selecciona del grupo que consiste en: ácido fólico, folato y una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y

35

c. opcionalmente, al menos un principio activo adicional elegido entre: magnesio, potasio, glucosa, aminoácidos, L-arginina, tetrahidrobiopterina (H4B), vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, ácidos grasos ω -3, agentes antiinflamatorios, agentes beta-bloqueantes, adrenalina, noradrenalina, agentes agonistas adrenérgicos alfa, agentes anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF), sus sales farmacéuticamente aceptables y las

mezclas de los mismos, tal como se indica en la reivindicación 1.

También se desvela una composición para su uso para la prevención y/o el tratamiento de una o varias enfermedades o trastornos en un animal que lo necesite y una composición para su uso para el mantenimiento o la mejora de la visión y, en particular, la agudeza visual y/o el campo de visión en un animal que lo necesite.

También se desvela un kit para su uso para la prevención y/o el tratamiento y, en especial, un kit que comprende al menos dos principios activos, tal como se desvela en el presente documento, y, opcionalmente, instrucciones para el uso de dicho kit.

La invención se refiere, de manera más específica, a un kit para su uso simultáneo o separado en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre la retinopatía pigmentaria y la enfermedad de Stargardt, tal como se define en las reivindicaciones 9 a 13.

De acuerdo con una realización particular, la invención se refiere a un kit que comprende:

a. un primer principio activo, que consiste en un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACEI) seleccionado del grupo que consiste en: ramiprilo, ramiprilato y una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y

b. un segundo principio activo que se selecciona del grupo que consiste en: ácido fólico, folato, y
c. opcionalmente, al menos un principio activo adicional elegido entre: magnesio, potasio, glucosa, aminoácidos, L-arginina, tetrahidrobiopterina (H4B), vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, ácidos grasos ω -3, agentes antiinflamatorios, agentes beta-bloqueantes, adrenalina, noradrenalina, agentes agonistas adrenérgicos alfa, agentes anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF), sus sales farmacéuticamente aceptables y las mezclas de los mismos;

para su uso simultáneo o separado en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre la retinopatía pigmentaria y la enfermedad de Stargardt, tal como se indica en la reivindicación 9.

Se reivindican realizaciones adicionales de tal kit para su uso en las reivindicaciones 10 a 13.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas de la presente invención

El término "visión" o "función visual", tal como se usa en el presente documento, abarca la agudeza visual (de manera más específica, la agudeza visual cercana y/o lejana), así como la visión de contraste, la visión en color y el campo de visión (también denominado campo visual en el presente documento).

La expresión "pérdida de visión" o "degradación de la función visual", tal como se usa en el presente documento, incluye la pérdida de visión parcial o total y, en especial, una pérdida parcial o total de la agudeza visual (agudeza visual cercana y/o lejana) y/o la visión de contraste y/o la visión en color y/o el campo de visión. Esta puede ser el resultado de un deterioro visual "natural" (es decir, este aparece en ausencia de cualquier enfermedad o trastorno ocular aparente), por ejemplo, en un animal envejecido, y/o de una o varias afecciones oftálmicas (en particular, un trastorno ocular y/o una enfermedad ocular), tal como se desvela en el presente documento.

Los términos "tratar" y "tratamiento" significan que se mejora (al menos parcialmente) una afección oftalmológica (en particular, un trastorno ocular y/o una enfermedad ocular) y, en particular, que se mejora la agudeza visual y/o la visión de contraste y/o la visión en color y/o el campo de visión del animal sometido a tratamiento o que se detiene el proceso de degradación de la función visual.

Tal como se usa en el presente documento, el término "afecciones oftalmológicas" (o afecciones oculares) abarca trastornos oftalmológicos y enfermedades oftalmológicas que implican el nervio coriorretiniano y/u óptico, lo que da como resultado una pérdida progresiva de la visión.

El término "trastornos oftalmológicos" (o trastornos oculares), tal como se usa en el presente documento, abarca cambios en la visión, en la apariencia del ojo o tener sensaciones anómalas en el ojo. Los trastornos oculares incluyen trastornos del nervio óptico y trastornos coriorretinianos, así como traumatismos, tales como lesiones en el ojo, y, en especial, trastornos que dan como resultado una degradación visual progresiva o pérdida de visión.

Tal como se usa en el presente documento, el término "enfermedades oftalmológicas" (o enfermedades oculares) significa cualquier enfermedad del ojo y, en particular, cualquier enfermedad del ojo que da como resultado una pérdida progresiva de la visión. Esta terminología abarca las siguientes enfermedades del ojo:

- neuropatía por glaucoma o glaucoma;
- degeneración macular y, en particular, ARMD, con o sin nuevos vasos coroideos;
- retinopatía diabética;
- coriorretinopatía degenerativa;
- distrofia hereditaria de la retina y el epitelio pigmentario, por ejemplo, retinopatía pigmentaria o maculopatía de

Stargardt (o enfermedad de Stargardt);

- oclusiones de la arteria retiniana (en particular, oclusión de la arteria central retiniana);
- oclusión de la vena retiniana (en particular, oclusión de la vena retiniana central u oclusión de la vena retiniana ramificada);
- 5 - uveítis (en particular, uveítis anterior y/o uveítis posterior);
- papilitis;
- ametropía, por ejemplo, miopía (incluyendo miopía alta), presbicia o hipermetropía;
- trastornos corneales, por ejemplo, queratoconjuntivitis (en especial, queratoconjuntivitis causada por el síndrome de xerofthalmia, también denominada queratoconjuntivitis seca), síndrome de xerofthalmia o distrofia corneal de
- 10 Fuchs;
- alergia ocular (conjuntivitis);
- degradación de la visión senil; y
- una pérdida natural de la visión (en especial, una reducción natural en la agudeza visual y/o en el campo visual) y, en particular, deterioro visual fisiológico; y
- 15 - deterioro de la visión nocturna y, en especial, hemeralopía.

El término "animal", tal como se usa en el presente documento, incluye mamíferos, en particular, mamíferos humanos y no humanos, y aves.

20 El término "mamífero" o "animal mamífero", tal como se usa en el presente documento, abarca cualquiera de los diversos animales vertebrados de sangre caliente de la clase *Mammalia*, incluyendo animales mamíferos humanos y no humanos, caracterizados por una capa de pelo sobre la piel y, en el caso de las hembras, por glándulas mamarias productoras de leche para alimentar a las crías.

25 Por "administración tópica" se entiende en el presente documento una administración que tiene un efecto local. Este término incluye, en especial, una administración subtenoniana o una administración a los ojos (en especial, en la administración intraocular o extraocular).

30 La administración a los ojos se puede realizar, por ejemplo, mediante la aplicación del/de los principio/s activo/s, tal como se desvela en el presente documento (que puede ser, por ejemplo, en la forma de una solución oftálmica, una pomada o un colirio) a la superficie exterior del ojo, es decir, mediante el contacto de los ojos y, en especial, la córnea con dicho/s principio/s activo/s.

35 Como alternativa o de manera adicional, la administración a los ojos se puede realizar mediante la inyección del/de los principio/s activo/s en los ojos y, en especial, en el cuerpo vítreo (es decir, mediante inyección intravítrea), por ejemplo, en la forma de una solución oftalmológica.

40 Los principios activos se pueden administrar a los ojos (por ejemplo, mediante la aplicación a la superficie externa de los ojos y/o mediante inyección intraocular) usando un dispositivo de administración que proporciona una liberación controlada del/de los principio/s activo/s sobre la superficie de los ojos o dentro de los ojos. Dicho dispositivo se puede colocar, por ejemplo, en el fondo de saco inferior o el fondo de saco conjuntival, por debajo de la córnea, o se puede inyectar en los ojos, en especial, en el cuerpo vítreo.

45 Por "forma tópica" se entiende en el presente documento una forma adecuada para la administración tópica y, en especial, una solución (en particular, una solución oftalmológica), una loción, gotas (en particular, un colirio), una crema o una pomada.

50 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" abarca un vehículo (o excipiente) oftalmológicamente aceptable.

55 La expresión "vehículo oftalmológicamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, significa cualquier vehículo que sustancialmente no tenga un efecto perjudicial a largo plazo o permanente sobre los ojos a los que este se administra, en particular, cualquier vehículo que se pueda colocar en los ojos y que no cause irritación ocular. Los vehículos oftalmológicamente aceptables incluyen agua (agua destilada o desionizada), soluciones salinas, soluciones salinas con tampón de fosfato, suero fisiológico y otros medios acuosos.

60 Por "consistir esencialmente en" se entiende en el presente documento que se pueden añadir ingredientes secundarios sin tener un efecto importante sobre los principios activos usados en una composición, un medicamento, un kit o su uso, tal como se desvela en el presente documento.

65 Por "varios/as" se entiende en el presente documento al menos dos, es decir, dos o más de dos (por ejemplo, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez o más de diez).

La expresión "agente adrenérgico", tal como se usa en el presente documento, abarca un agente agonista adrenérgico alfa, un agente beta-bloqueante y las mezclas de los mismos.

Tal como se usa en el presente documento, un "agente agonista adrenérgico alfa" es un medicamento que tiene efectos similares a, o iguales que, la epinefrina (adrenalina) o que es susceptible a la epinefrina o sustancias similares, tales como receptores biológicos. Esta expresión incluye agonistas alfa 1 y agonistas alfa 2. Los agonistas alfa 1 estimulan la actividad de la fosfolipasa C en un cuerpo humano y animal, lo que da como resultado la vasoconstricción y midriasis (dilatación excesiva de la pupila). Los agonistas alfa 2 pueden inhibir la actividad de la adenil ciclasa en un cuerpo humano y animal y se usan principalmente como antihipertensores, sedantes, para reducir las secreciones de humor acuoso de los ojos y para facilitar la salida de flujo del humor acuoso a través de la vía uveoescleral. Los ejemplos de agonista alfa 1 incluyen neosinefrina. Los ejemplos de agonistas alfa 2 incluyen brimonidina, apraclonidina y clonidina. Otros agentes agonistas adrenérgicos alfa que se pueden usar y los compuestos de la presente divulgación incluyen metoxamina, metilnorepinefrina, oximetazolina, fenilefrina, neosinefrina pivalato, beta-metilepinefrina, guanfacina, guanabenz, guanoxabenz, guanetidina, tizanidina y mezclas de los mismos.

Por "agente beta-bloqueante" (o agente antagonista beta-adrenérgico) se entiende en el presente documento un fármaco que bloquea la acción de la epinefrina (adrenalina) y/o norepinefrina (noradrenalina) en un cuerpo humano y animal. Estos compuestos se usan principalmente para reducir la tensión intraocular y/o para reducir las secreciones de humor acuoso de los ojos. Esta expresión abarca antagonistas de los receptores adrenérgicos beta 1, beta 2 y beta 3. Los agentes beta-bloqueantes que se pueden usar, las composiciones y los kits de la presente divulgación incluyen timolol, sotalol, propranolol, penbutolol, nadolol, metoprolol, labetalol, esmolol, carteolol, bisoprolol, betaxolol, atenolol, acebutolol, levobunolol, metipranolol y mezclas de los mismos.

En un primer aspecto, se desvela una composición, en particular, una composición farmacéutica (o fármaco o medicamento), caracterizada por que esta comprende, consiste esencialmente en o consiste en varios (es decir, dos o más de dos) principios activos elegidos entre un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (también denominado inhibidor de la ACE o ACEI en el presente documento), ácido fólico, folato, magnesio, potasio, glucosa, aminoácidos (por ejemplo, una leucina, en especial, una acetil-leucina), L-arginina, tetrahydrobiopterina (H4B), vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, ácidos grasos ω -3, agentes antiinflamatorios, agentes betabloqueantes, adrenalina, noradrenalina, agentes agonistas adrenérgicos alfa, agentes anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF), una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y las mezclas de los mismos.

Tal composición, tal como se desvela en el presente documento, comprende, además, un vehículo farmacéuticamente aceptable y, en particular, uno o varios vehículos oftalmológicamente aceptables. Esto significa que tal composición comprende, consiste esencialmente en o consiste en: (i) una combinación de principios activos, tal como se desvela en el presente documento, y uno o varios vehículos farmacéuticamente aceptables, en especial, uno o varios vehículos oftalmológicamente aceptables, que pueden ser tal como se desvela en el presente documento.

En un aspecto, la composición comprende, consiste esencialmente en o consiste en varios principios activos elegidos entre un ACEI, ácido fólico, folato, magnesio, potasio, glucosa, aminoácidos (por ejemplo, una leucina, en especial, una acetil-leucina), L-arginina, H4B, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, ácidos grasos ω -3, sus sales farmacéuticamente aceptables y las mezclas de los mismos.

Composición 1:

En un aspecto, la composición, que se denomina en el presente documento composición 1, comprende, consiste esencialmente en o consiste en:

- a) un primer principio activo, que comprende, consiste esencialmente en o consiste en un ACEI; y
- b) un segundo principio activo (o una segunda mezcla de principios activos), que se elige entre:
 - ácido fólico, folato, magnesio, potasio, glucosa, aminoácidos (por ejemplo, una leucina, en especial, una acetil-leucina), una de sus sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos; y, en particular, que se elige entre:
 - ácido fólico, folato, glucosa, aminoácidos (por ejemplo, una leucina, en especial, una acetil-leucina), una de sus sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos; y
- c) opcionalmente, un tercer principio activo, que se elige entre: L-arginina, H4B, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, ácidos grasos ω -3, agentes antiinflamatorios, agentes beta-bloqueantes, adrenalina, noradrenalina, agentes agonistas adrenérgicos alfa, agentes anti-VEGF, una de sus sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos.

En un aspecto, el ACEI, tal como se usa en el presente documento, es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina I en angiotensina II.

En un aspecto, el ACEI es más lipófilo en cuanto a su naturaleza que el enalaprilat.

En un aspecto, el ACEI comprende, consiste esencialmente en o consiste en ramiprilo, ramiprilato, una de sus sales

farmacéuticamente aceptables o una mezcla de los mismos.

En otro aspecto, el ACEI comprende, consiste esencialmente en o consiste en ramiprilo.

- 5 En un aspecto, el segundo principio activo de la composición 1 comprende, consiste esencialmente en o consiste en ácido fólico, folato, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o una mezcla de los mismos.

En otro aspecto, el segundo principio activo de la composición 1 comprende, consiste esencialmente en o consiste en ácido fólico.

- 10 En un aspecto, en la composición 1, el primer principio activo es ramiprilo y/o ramiprilato y el segundo principio activo es ácido fólico y/o folato o una mezcla de (i) ácido fólico y/o folato y (ii) magnesio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y/o potasio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 En otro aspecto, la composición 1 comprende, consiste esencialmente en o consiste en:

- ramiprilo y ácido fólico, y
- opcionalmente, magnesio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y/o potasio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- 20 - opcionalmente, un tercer principio activo, tal como se desvela en el presente documento, y, en especial, un tercer principio activo elegido entre L-arginina, H4B, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C y ácidos grasos ω -3.

En otro aspecto, el segundo principio activo de la composición 1 comprende, consiste esencialmente en o consiste en:

- 25 - ácido fólico y/o folato, y
- magnesio (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y/o potasio (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), y
 - glucosa y/o aminoácidos (en particular, una leucina, tal como se desvela en el presente documento), por ejemplo, glucosa y una leucina, tal como se desvela en el presente documento.

- 30 Por tanto, el segundo principio activo de la composición 1 puede comprender, consistir esencialmente en o consistir en, por ejemplo, los siguientes agentes: ácido fólico, magnesio (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), potasio (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), glucosa y una leucina, tal como se desvela en el presente documento, por ejemplo, una N-acetil-leucina y, en especial, la N-acetil-DL-leucina.

- 35 En un aspecto, la sal de potasio farmacéuticamente aceptable, tal como se usa en el presente documento, es cloruro de potasio.

- 40 En un aspecto, la sal de magnesio farmacéuticamente aceptable, tal como se usa en el presente documento, es cloruro de magnesio.

- 45 En un aspecto, por "leucina" se entiende en el presente documento acetil-leucina, por ejemplo, N-acetil-leucina y, de manera más específica, acetil-L-leucina (en especial, N-acetil-L-leucina), acetil-D-leucina (en especial, N-acetil-D-leucina) o, más preferentemente, acetil-DL-leucina (en especial, la N-acetil-DL-leucina). La N-acetil-DL-leucina es comercializada por Pierre Fabre Medicament como un medicamento contra el vértigo con el nombre de Tanganilo. Como alternativa, una DL leucina también se puede usar como "leucina" de acuerdo con la presente divulgación.

- 50 En un aspecto, el tercer principio activo de la composición 1 comprende o consiste en L-arginina o H4B o vitamina B6 o vitamina B12 o vitamina C o un ácido graso ω -3 o un agente antiinflamatorio (por ejemplo, indometacina o dexametasona) o un agente beta-bloqueante (por ejemplo, timolol) o adrenalina o noradrenalina o un agente agonista adrenérgico alfa (por ejemplo, neosinefrina, brimonidina, apraclonidina o clonidina o mezclas de los mismos, en particular, brimonidina) o un anti-VEGF (por ejemplo, bevacizumab, ranibizumab o pegaptanib).

- 55 En otro aspecto, el tercer principio activo de la composición 1 comprende, consiste esencialmente en o consiste en una mezcla de compuestos, tal como se expone en la Tabla 1. Este tercer principio activo se puede usar de acuerdo con la presente divulgación en combinación, por ejemplo, con (i) ramiprilo (o ramiprilato) y (ii) ácido fólico (o folato) y/o magnesio (o una sal de magnesio) y/o potasio (o una sal de potasio y/o una leucina, tal como se desvela en el presente documento, y/o glucosa).

- 60 Se puede usar cualquier ácido graso ω -3 de acuerdo con la presente divulgación y, en particular, un ácido α -linolénico (ALA en inglés), un ácido eicosapentaenoico (EPA en inglés) o un ácido docosahexaenoico (DHA en inglés).

- 65 Los agentes agonistas adrenérgicos alfa que se pueden usar en la composición, un medicamento, el kit y los usos, tal como se desvelan en el presente documento, se pueden seleccionar del grupo que comprende o que consiste en metoxamina, metilnorepinefrina, oximetazolina, fenilefrina, neosinefrina, en particular, neosinefrina pivalato, beta-metilepinefrina, brimonidina, apraclonidina, clonidina, guanfacina, guanabenz, guanoxabenz, guanetidina, tizanidina y

mezclas de los mismos. En particular, el agente agonista adrenérgico alfa puede ser neosinefrina, brimonidina, apraclonidina o clonidina o mezclas de los mismos, por ejemplo, brimonidina (Alphagan®), que se puede usar, por ejemplo, en una cantidad del 0,2 % (p/v).

5 Los agentes beta-bloqueantes que se pueden usar en la composición, un medicamento, el kit y los usos, tal como se desvelan en el presente documento, se pueden seleccionar del grupo que comprende o que consiste en timolol, sotalol, propranolol, penbutolol, nadolol, metoprolol, labetalol, esmolol, carteolol, bisoprolol, betaxolol, bisoprolol, atenolol, acebutolol, levobunolol, metipranolol y mezclas de los mismos. En particular, el agente beta-bloqueante puede ser timolol, que se puede usar, por ejemplo, en una cantidad del 0,5 % (p/v).

10 Los ejemplos de agentes antiinflamatorios que se pueden usar de acuerdo con la presente divulgación son agentes antiinflamatorios no esteroideos o agentes antiinflamatorios esteroideos, en particular, corticosteroides o mezclas de los mismos.

15 Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos se pueden seleccionar, por ejemplo, entre aspirina, ácidos arilalcanoicos, en particular, bromfenaco, indometacina, oxameticina, ácidos 2-arilpropiónicos, en particular, fenbufeno, piroprofeno, ketoprofeno, ibuprofeno, oxaprozina y ketorolaco, ácidos femámicos, derivados de pirazolidina, en particular, clofezonem, kebuzona y fenazona, ocicams, en particular, droxicam y meloxicam, e inhibidores de COX-2, en particular, celecoxib y rofecoxib. En particular, el agente antiinflamatorio no esteroideo puede ser indometacina (Indocollyre®), que se puede usar, por ejemplo, en una cantidad del 0,1 % (p/v).

20 Los ejemplos de corticosteroides que se pueden usar en la composición, un medicamento, el kit y los usos desvelados en el presente documento se pueden seleccionar entre cortisona, hidrocortisona, deltacortisona o prednisolona, prednisona, deltahidrocortisona o prednisolona, metilprednisolona o medrocortisona, fluorohidrocortisona o fluorocortisona, fluorometilprednisolona o dexametazona, fluorometildeltahidrocortisona o betametazona y parametazona. En particular, el corticosteroide puede ser dexametazona (Tobradex®), que se puede usar, por ejemplo, en una cantidad del 0,1 % (p/v).

Los agentes anti-VEGF que se pueden usar en los usos, las composiciones y los kits desvelados en el presente documento se pueden seleccionar entre bevacizumab (Avastin®), ranibizumab (Lucentis®), pegaptanib (Macugen®) y mezclas de los mismos. En particular, el agente anti-VEGF puede ser bevacizumab o ranibizumab.

5 Composición 2:

En otro aspecto, la composición, que se denomina en el presente documento composición 2, comprende, consiste esencialmente en o consiste en:

- 10 a) un primer principio activo (o una primera mezcla de principios activos), que se elige entre ácido fólico, folato, una de sus sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos; y
- b) un segundo principio activo (o una segunda mezcla de principios activos), que se elige entre: magnesio, potasio, glucosa, aminoácidos (por ejemplo, leucina, en especial, acetil-leucina), L-arginina, H4B, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, ácidos grasos ω -3, una de sus sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos; y
- 15 c) opcionalmente, un tercer principio activo, que se elige entre: agentes antiinflamatorios, agentes beta-bloqueantes, adrenalina, noradrenalina, agentes agonistas adrenérgicos alfa, agentes anti-VEGF, una de sus sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos.

20 En un aspecto, el primer principio activo de la composición 2 comprende, consiste esencialmente o consiste en ácido fólico y/o folato.

En un aspecto, el segundo principio activo de la composición 2 comprende, consiste esencialmente en o consiste en:

- 25 - magnesio (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y/o potasio (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y/o glucosa y/o aminoácidos (por ejemplo, leucina, en especial, acetil-leucina) y/o L-arginina, y
- opcionalmente, un principio activo elegido de H4B, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, ácidos grasos ω -3, una de sus sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos.

En otro aspecto, en la composición 2:

- 30 - el primer principio activo comprende, consiste esencialmente o consiste en ácido fólico y/o folato; y
- el segundo principio activo comprende, consiste esencialmente en o consiste en:
- 35 (i) magnesio (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), potasio (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), glucosa y una leucina, tal como se desvela en el presente documento, por ejemplo, una N-acetil-leucina y, en especial, la N-acetil-DL-leucina; o
- (i) magnesio (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), potasio (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), glucosa, una leucina, tal como se desvela en el presente documento (por ejemplo, una N-acetil-leucina y, en especial, la N-acetil-DL-leucina), y L-arginina,
- 40 - el tercer principio activo está o no presente en dicha composición. En otro aspecto, en la composición 2:
- el primer principio activo comprende, consiste esencialmente o consiste en ácido fólico y/o folato; y
- el segundo principio activo comprende, consiste esencialmente en o consiste en:
- 45 (i) magnesio (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y/o potasio (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y/o una leucina, tal como se desvela en el presente documento, y/o glucosa; y
- (ii) una mezcla de compuestos, tal como se expone en la Tabla 1;

- 50 - el tercer principio activo está o no presente en dicha composición.

Composición 3:

En otro aspecto, la composición, que se denomina en el presente documento composición 3, comprende, consiste esencialmente en o consiste en:

- 55 a) un primer principio activo (o una primera mezcla de principios activos), que se elige entre glucosa, una de sus sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de las mismas; y
- b) un segundo principio activo (o una segunda mezcla de principios activos), que se elige entre: magnesio, potasio, una de sus sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos, y
- 60 c) un tercer principio activo elegido entre aminoácidos, por ejemplo, un tercer principio activo que comprende o consiste en una leucina o una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una N-acetil-leucina y, en especial, la N-acetil-DL-leucina.

En un aspecto, la composición 3 comprende, consiste esencialmente en o consiste en:

- 65 - glucosa, como primer principio activo;

- magnesio (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) y potasio (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables), como segundo principio activo;
- una leucina, tal como se desvela en el presente documento, por ejemplo, una N-acetil-leucina y, en especial, la N-acetil-DL-leucina, como tercer principio activo.

5 En un aspecto, el tercer principio activo de la composición 3 comprende, además, L-arginina.

En un aspecto, la composición (por ejemplo, la composición 1, 2 o 3) es una celulo protectora y/o una neuro protectora y/o retinoprotectora.

10 En una realización, una composición o un medicamento, tal como se desvela en el presente documento o tal como se reivindica, resultan adecuados para la prevención, la ralentización o la interrupción del proceso de degradación de la función visual o incluso la reversión de su transcurso en un animal (en especial, un animal mamífero humano o no humano) y, en particular, en un animal envejecido y/o en un animal con una afección ocular (en especial, una enfermedad o un trastorno ocular).

15 Por tanto, en una realización, dicha composición es adecuada para el mantenimiento o la mejora de la agudeza visual y/o el campo de visión en un animal (en especial, un animal mamífero humano o no humano) y, en particular, en un animal envejecido y/o en un animal con una afección ocular (en especial, una enfermedad o un trastorno ocular). Dicha composición también se puede aplicar a un sujeto normal (es decir, a un animal que no tenga ninguna enfermedad o trastorno ocular aparente), para el mantenimiento de la visión ocular (es decir, para la prevención de una pérdida de visión) o incluso para la mejora de la agudeza visual y/o el campo visual.

20 La composición o el medicamento, tal como se desvela en el presente documento o tal como se reivindica, puede estar en una forma adecuada para (y, en particular, puede comprender un vehículo adecuado para) su administración entérica (por ejemplo, bucal), parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea), transdérmica, local o tópica y, en especial, su administración tópica a los ojos. Las formas adecuadas para la administración a los ojos incluyen las que son adecuadas para la aplicación a la superficie externa de los ojos, para la administración (o inyección) intraocular, en especial, la inyección intravítrea, y/o para la administración subtenoniana.

25 En un aspecto, la composición (por ejemplo, la composición 1, 2 o 3, tal como se desvela en el presente documento) está en la forma de un comprimido, una solución (por ejemplo, una solución oftálmica), una loción, gotas (por ejemplo, un colirio), una crema o una pomada.

30 En otro aspecto, la composición (por ejemplo, la composición 1,2 o 3, tal como se desvela en el presente documento) está en la forma de una solución oftálmica, una pomada para los ojos o un colirio, pudiéndose obtener tal composición, por ejemplo, mediante la dilución de los principios activos en un vehículo oftalmológicamente aceptable, por ejemplo, en un suero fisiológico.

35 La composición o el kit para su uso de la invención pueden estar en la forma indicada en la reivindicación 4, 5 u 11.

40 En una realización, la composición desvelada en el presente documento (por ejemplo, la composición 1, tal como se desvela en el presente documento) es una solución oftálmica o un colirio que comprende, consiste esencialmente en o consiste en ramiprilo y ácido fólico.

45 En otra realización más, la composición desvelada en el presente documento (por ejemplo, la composición 2, tal como se desvela en el presente documento) es una solución oftálmica o un colirio que comprende, consiste esencialmente en o consiste en ácido fólico, magnesio (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), potasio (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), glucosa, una leucina, tal como se desvela en el presente documento (por ejemplo, la N-acetil-DL-leucina), y, opcionalmente, L-arginina.

50 En otra realización, la composición (por ejemplo, la composición 3, tal como se desvela en el presente documento) es una solución oftálmica o un colirio, que comprende, consiste esencialmente en o consiste en glucosa, magnesio (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables), potasio (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) y una leucina, tal como se desvela en el presente documento (por ejemplo, la N-acetil-DL-leucina), y, opcionalmente, L-arginina.

55 En otro aspecto, se desvela una composición, tal como se desvela en el presente documento, para su uso como un medicamento. En particular, esta composición se puede usar como medicamento celulo protector, neuro protector y/o retinoprotector.

60 De acuerdo con un aspecto de la presente divulgación, la composición desvelada en el presente documento es para su uso en la prevención o el tratamiento de una o varias enfermedades o trastornos elegidos de: afecciones oftalmológicas (en especial, enfermedades y trastornos oftalmológicos, tal como se desvelan en el presente documento), cánceres (por ejemplo, carcinoma y, más especialmente, adenocarcinoma), hipertensión arterial, hiperlipemia, arteriopatía coronaria, aterosclerosis, diabetes, afecciones neurodegenerativas (por ejemplo, esclerosis

múltiple, enfermedad de Alzheimer y/o enfermedad de Parkinson), reumatismo, afecciones inflamatorias e inmunitarias generales e infecciones (por ejemplo, infección vírica y, en especial, por VIH, infección bacteriana y/o infección parasitaria).

5 De acuerdo con un aspecto de la presente divulgación, la composición divulgada en el presente documento es para su uso en la prevención o el tratamiento de una o varias afecciones oftalmológicas, tal como se desvela en el presente documento, y, en particular, de una o varias afecciones oftalmológicas elegidas de: neuropatía por glaucoma, glaucoma, miopía, presbicia, ametropía, distrofia hereditaria de la retina y el epitelio pigmentario, por ejemplo, retinopatía pigmentaria o enfermedad de Stargardt, ARMD, retinopatía diabética y queratoconjuntivitis causada por el
10 síndrome de xeroftalmia.

De acuerdo con la invención, la afección oftalmológica es tal como se indica en las reivindicaciones 1 y 9.

15 De acuerdo con un aspecto de la presente divulgación, la afección oftalmológica es una distrofia hereditaria de la retina y el epitelio pigmentario. De acuerdo con la invención, la afección oftalmológica es la retinopatía pigmentaria o la enfermedad de Stargardt y los pacientes sometidos a tratamiento son, de acuerdo con un aspecto particular, menores de cuarenta años, preferentemente menores de treinta años y más preferentemente menores de veinte años, por ejemplo, de 6 a 30 o de 6 a 20 años.

20 En una realización, la composición, un medicamento, el kit y los usos desvelados en el presente documento o de acuerdo con la invención están destinados a o se usan para prevenir, ralentizar, detener o incluso revertir (al menos parcialmente) una pérdida de visión y, en especial, una pérdida de agudeza visual y/o campo de visión, resultando dicha pérdida de visión, por ejemplo, de un deterioro visual natural y/o de un trastorno o enfermedad oftalmológica, tal como se desvela en el presente documento.

25 Por tanto, en una realización, la composición, un medicamento, el kit y sus usos están destinados a o se usan para el mantenimiento o la mejora (es decir, el aumento) de la visión ocular (en particular, la agudeza visual y/o el campo visual), por ejemplo, en un sujeto normal (es decir, en un animal que no tiene ninguna enfermedad o trastorno ocular aparente) y/o en un animal envejecido (en especial, un animal mamífero humano o no humano envejecido) y/o en un animal que tiene una afección oftalmológica, tal como se desvela en el presente documento.
30

La composición, un medicamento, el kit y los usos pueden estar destinados a o se usan, en particular, para el mantenimiento o la mejora de la visión de uno o ambos ojos y, más particularmente, para la mejora de la visión a distancia y/o visión de cerca de uno o ambos ojos en un animal normal y/o en un animal envejecido
35 (en especial, un animal mamífero humano o no humano envejecido) y/o en un animal que tiene una afección oftalmológica, tal como se desvela en el presente documento.

40 En un aspecto, se desvela una composición celulo protectora, neuro protectora y retino protectora que comprende o que consiste en un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, ramiprilo o ramiprilato) asociado a ácido fólico, con o sin magnesio, con o sin potasio, con o sin vitamina B6, con o sin vitamina B12, con o sin vitamina C, con o sin L-arginina, con o sin ácidos grasos ω -3, con o sin H4B, con o sin glucosa y con o sin aminoácidos (por ejemplo, con o sin leucina, en especial, una acetil-leucina y, más especialmente, la N-acetil-DL-leucina), composición que es suficientemente estable no solo para interrumpir el proceso de degradación de la función visual en un animal (en especial, un paciente) que padece una afección oftalmológica (en especial, un trastorno o enfermedad oftalmológica), tal como se desvela en el presente documento, sino también para revertir o remitir ese proceso.
45

En otro aspecto, la divulgación se refiere al uso de los principios activos descritos en el presente documento para la fabricación de una composición, un medicamento o un kit (tal como se desvela en lo sucesivo en el presente documento) destinados a su uso en la inducción de una mejora de la agudeza visual y el campo de visión en un animal sometido a tratamiento (en especial, un animal mamífero humano o no humano).
50

En otro aspecto, la divulgación también se refiere a un kit que comprende o consiste en:

- 55 - varios (al menos dos) principios activos elegidos entre un ACEI, ácido fólico, folato, magnesio, potasio, glucosa, aminoácidos (en especial, una leucina y, en particular, una acetil-leucina), L-arginina, H4B, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, ácidos grasos ω -3, agentes antiinflamatorios, agentes beta-bloqueantes, adrenalina, noradrenalina, agentes agonistas adrenérgicos alfa, agentes anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF), sus sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y las mezclas de los mismos; y
- 60 - opcionalmente, instrucciones para el uso de dicho kit,

en donde dichos principios activos están asociados en la misma composición o en donde al menos dos de estos principios activos están en composiciones separadas.

De acuerdo con otro aspecto, el kit comprende o consiste en:

- 65 (i) un primer principio activo; y

- (ii) un segundo principio activo; y
- (iii) opcionalmente, un tercer principio activo; y
- (iv) opcionalmente, instrucciones para el uso de dicho kit (por ejemplo, en un uso tal como se desvela en el presente documento),

5 en donde el primer principio activo, el segundo principio activo y, si está presente, el tercer principio activo es tal como se desvela en el presente documento para la composición 1, 2 o 3 y están asociados en la misma composición o en donde al menos dos de estos principios activos están en composiciones separadas.

10 La expresión "asociado/a en la misma composición" (o "presente en la misma composición") significa que los principios activos presentes en el kit y, en particular, el primer principio activo, el segundo principio activo y, si está presente, el tercer principio activo, tal como se desvela en el presente documento para la composición 1, 2 o 3, están en la forma de una composición individual, es decir, que el kit comprende una composición, tal como se desvela en el presente documento (por ejemplo, la composición 1, 2 o 3).

15 Como alternativa, cuando "al menos dos de estos principios activos están en composiciones separadas", esto significa que el kit comprende al menos dos o tres composiciones separadas, comprendiendo, consistiendo esencialmente en o consistiendo cada una de estas composiciones en uno o varios principios activos (y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en especial, un vehículo oftalmológicamente aceptable). Por ejemplo, un kit que comprende un primer principio activo, un segundo principio activo y, opcionalmente, un tercer principio activo, tal como se desvela en el presente documento para la composición 1, 2 o 3:

- puede comprender solo dos composiciones separadas cuando:

- 25 (i) el tercer principio activo no está presente (en este caso, una composición comprende el primer principio activo y la otra composición comprende el segundo principio activo); o
- (ii) el tercer principio activo está presente, pero el primer, el segundo o el tercer principio activo está separado de los otros dos principios activos en una composición separada; y

30 - puede comprender tres composiciones separadas cuando el tercer principio activo está presente y cuando cada uno de los tres principios activos está presente en una composición separada (es decir, cada una de estas tres composiciones comprende, consiste esencialmente en o consiste en uno de los tres principios activos y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en especial, un vehículo oftalmológicamente aceptable).

35 O, por supuesto, cuando el primer principio activo, el segundo principio activo o el tercer principio activo que se usa en el kit o los usos desvelados en el presente documento comprende una mezcla de varios principios activos, estos principios activos pueden estar presentes en la misma composición o, como alternativa, al menos dos de estos principios activos pueden estar en composiciones separadas.

40 Las al menos dos o tres composiciones separadas que pueden estar presentes en el kit se pueden administrar de manera simultánea o no (en cualquier orden) a un animal (en especial, un animal mamífero humano o no humano envejecido), por ejemplo, para llevar a cabo un uso, tal como se desvela en el presente documento.

45 En un aspecto, los principios activos presentes en el kit y, en particular, el primer, el segundo y, si está presente, el tercer principio activo presentes en el kit están asociados a vehículos farmacéuticamente aceptables que permiten su administración, en diferentes formas, en particular: formas entéricas, en especial, formas orales, formas parenterales, por ejemplo, formas intravenosas o formas intramusculares, formas transdérmicas y formas tópicas, en particular, formas tópicas adecuadas para la administración a los ojos, incluyendo las formas tópicas adecuadas para la aplicación a la superficie externa de los ojos, para la inyección intraocular o intravítrea y/o para la administración subtenoniana (por ejemplo, soluciones oftálmicas u oculares o colirios). De manera evidente, la dosificación de cada uno de los principios activos presentes en una composición, un medicamento o un kit de acuerdo con la presente divulgación puede variar de un paciente a otro y el ajuste preciso puede dejarse al profesional clínico. Cuando una composición, un medicamento o un kit de acuerdo con la presente divulgación están destinados al tratamiento de la prevención de una pérdida de visión y, en especial, al tratamiento de la prevención de afecciones oculares, tal como se desvela en el presente documento, existe una preferencia evidente por las formas tópicas de administración, en particular, las soluciones oftálmicas u oculares o los colirios. En otras palabras, en las formas de administración preferidas de una composición o un medicamento o de los principios activos presentes en el kit desvelados en el presente documento, los principios activos combinados usados están asociados a vehículos farmacéuticos que permiten su aplicación clínica en la forma de baños oculares, una pomada ocular, soluciones oculares o colirios, preferentemente soluciones oculares o colirios.

60 En un aspecto, al menos dos de los principios activos del kit están en composiciones separadas y al menos una de estas composiciones separadas se formula en una forma tópica adecuada para la administración a los ojos, por ejemplo, una forma adecuada para el contacto de los ojos con los principios activos, tal como se desvela en el presente documento (en especial, colirios o una solución ocular) y/o para la inyección intraocular o intravítrea y/o se usa para la administración a los ojos (por ejemplo, mediante el contacto de los ojos con los principios activos, tal como se

desvela en el presente documento, o mediante inyección intraocular o intravítrea). En este caso, la/s otra/s composición/composiciones separada/s se puede/n formular en una forma tópica adecuada para la administración a los ojos (por ejemplo, colirio o una solución ocular) o en otra forma de administración, por ejemplo, en una forma oral.

5 En un aspecto adicional, se desvela una composición para su uso para la prevención y/o el tratamiento de una o varias enfermedades o trastornos (en particular, una o varias afecciones oculares, tal como se desvela en el presente documento) en un animal (en especial, un animal mamífero humano o no humano) que lo necesite, que abarca la administración a dicho animal de al menos dos principios activos, tal como se define en el presente documento, y, en particular, un primer principio activo, un segundo principio activo y, opcionalmente, un tercer principio activo, tal como se define en el presente documento para la composición 1, 2 o 3 (o la/s composición/composiciones o medicamento/s que los comprenden), en donde dichos principios activos se administran por separado (es decir, en composiciones separadas) o no por separado (por ejemplo, en la misma composición) y en donde dicha/s enfermedad/es o trastorno/s es/son, por ejemplo, tal como se define en el presente documento.

15 En otro aspecto, se desvela una composición para su uso para el mantenimiento o la mejora de la visión y, en particular, la agudeza visual y/o el campo de visión en un animal (en especial, un animal mamífero humano o no humano) que lo necesite, que abarca la administración a dicho animal de al menos dos principios activos, tal como se define en el presente documento, y, en particular, un primer principio activo, un segundo principio activo y, opcionalmente, un tercer principio activo, tal como se desvela en el presente documento para la composición 1, 2 o 3 (o la/s composición/composiciones o medicamento/s que los comprenden), en donde dichos principios activos se administran por separado (es decir, en composiciones separadas) o no por separado.

25 Por "administrado por separado o no" se entiende en el presente documento administrado en la forma de composiciones separadas o no. Por tanto, cuando estos se administran "por separado", esto significa que se usan al menos dos o tres composiciones separadas: en particular, cuando se administran un primer principio activo, un segundo principio activo y, opcionalmente, un tercer principio activo, tal como se desvela en el presente documento, se usan al menos dos composiciones separadas cuando no existe un tercer principio activo y se usan al menos tres composiciones separadas cuando se usa un tercer principio activo. Por "no administrado por separado" se entiende en el presente documento que al menos dos de estos principios activos están en composiciones separadas (tal como se desvela en el presente documento para el kit). Estas composiciones separadas se pueden administrar de manera simultánea o no al animal.

Los usos desvelados en el presente documento se pueden realizar usando el kit desvelado en el presente documento.

35 En un aspecto, la/s composición/composiciones que comprende/n los principios activos (por ejemplo, el primer principio activo y/o el segundo principio activo y/o el tercer principio activo, tal como se desvela en el presente documento para la composición 1, 2 o 3) que se administra/n de acuerdo con un uso desvelado en el presente documento es/son una composición/composiciones celulo protectora/s, neuro protectora/s y/o retinoprotectora/s.

40 En una realización, por "administrar" se entiende en el presente documento aplicar los principios activos (por ejemplo, el primer, el segundo y/o el tercer principio activo, tal como se desvela en el presente documento) y, en particular, la composición desvelada en el presente documento, a la superficie externa de un ojo o ambos ojos de un animal (en especial, un animal mamífero humano o no humano) y, en particular, poner en contacto la superficie de un ojo o de ambos ojos de un animal con dichos principios activos o con una composición, tal como se desvela en el presente documento. Los principios activos o la composición administrados pueden estar, por ejemplo, en la forma de una solución oftálmica, un colirio o una pomada.

50 Como alternativa o de manera adicional, en una realización, por "administrar" se entiende en el presente documento inyectar en un ojo o en ambos ojos, en especial, inyectar en el cuerpo vítreo de un ojo o de ambos ojos de un animal (en especial, un animal mamífero humano o no humano), el/los principio/s activo/s (en particular, el primer, el segundo y/o el tercer principio activo, tal como se desvela en el presente documento), principio/s activo/s que puede/n estar, por ejemplo, en la forma de una solución oftálmica.

55 Los principios activos y, en particular, el primer principio activo y/o el segundo principio activo y/o el tercer principio activo (o la/s composición/composiciones que los comprenden), se pueden administrar por la misma vía (por ejemplo, la vía tópica, tal como se desvela en el presente documento) o por diferentes vías, vías que se pueden elegir de manera independiente, por ejemplo, de las vías de administración desveladas en el presente documento.

60 Al menos uno de estos principios activos puede estar en la forma de una solución oftálmica o un colirio o una pomada.

En un aspecto de los usos desvelados en el presente documento (en especial, para el mantenimiento o la mejora de la visión de acuerdo con la presente divulgación), el animal sometido a tratamiento (en especial, un animal mamífero humano o no humano) tiene una o varias afecciones oftalmológicas, tal como se define en el presente documento, y/o es anciano.

65 En una realización, una composición, un medicamento, un kit o un uso de acuerdo con la presente divulgación está

destinado a o se aplica a un ser humano (o paciente). En esta realización, por "anciano" o "envejecido" se entiende, por ejemplo, mayor de 50 años, mayor de 60 años o mayor de 70 años.

5 Se usan cantidades eficaces y/o cantidades farmacéuticamente aceptables (en especial, cantidades fisiológica u oftalmológicamente aceptables) de los principios activos y, en especial, del primer principio activo, el segundo principio activo y, si lo hay, el tercer principio activo.

10 Como forma de ilustración, normalmente se administra un principio activo a un ser humano o un animal con el fin de prevenir o someter a tratamiento una afección ocular en una concentración que varía del 0,001 al 15 % (p/v), preferentemente del 0,05 al 10 % (p/v) y más preferentemente del 0,1 al 3 % (p/v). En particular, se puede usar un principio activo en la forma de un colirio, por ejemplo, en una concentración que varía del 0,1 al 5 % y más preferentemente del 0,5 al 3 %, por ejemplo, en una concentración del 0,5 %, del 1 % o del 2 %.

15 En especial, el ramiprilo o ramiprilato se pueden administrar a un ser humano:

- por vía tópica (por ejemplo, en la forma de un colirio) en una concentración del 0,5 al 5 % o del 0,5 al 3 %, por ejemplo, en una concentración del 0,5 %, del 1 % o del 2 %; y/o
- por vía bucal en una cantidad de 0,5 a 5 mg/día, preferentemente de 1 a 2 mg/día, por ejemplo, de 1,25 mg/día; y

20 el ácido fólico o el folato se pueden administrar a un ser humano,

- por vía tópica (por ejemplo, en la forma de un colirio) en una concentración del 0,5 al 5 % o del 0,5 al 3 %, por ejemplo, en una concentración del 0,5 %, del 1 % o del 2 %; y/o
- por vía bucal, en una cantidad de 2 a 8 mg/día, preferentemente de 4 a 6 mg/día, por ejemplo, de 5 mg/día.

25 Las composiciones o los medicamentos que contienen los principios activos, tal como se define en el presente documento, se pueden administrar a los ojos de un mamífero tan a menudo como sea necesario para obtener una mejora del trastorno o la enfermedad (y, en especial, de la afección oftálmica). Aquellos expertos en la materia reconocerán que la frecuencia de administración y la duración del tratamiento depende de la naturaleza precisa de los principios activos y su concentración en la composición y diversos factores, tales como el tipo y la gravedad del trastorno o la enfermedad, la edad y el peso del animal, el estado físico general del animal y la causa del trastorno o la enfermedad. Dentro de estas pautas, se contempla que la composición oftálmica (preferentemente las soluciones oftálmicas o los colirios) desvelada en el presente documento se administrará por vía tópica a los ojos de un mamífero y, en particular, se dejará caer en los ojos y/o inyectará en los ojos de un mamífero aproximadamente una vez, dos veces o tres veces al día.

40 La duración del tratamiento administrado de acuerdo con la presente divulgación puede variar, por ejemplo, desde unas pocas semanas (al menos una semana) hasta unos pocos meses (al menos un mes), en particular, de 1 semana a 6 meses, preferentemente al menos 2 semanas y menos de 4 meses y más preferentemente al menos 3 semanas y menos de 3 meses. Sin embargo, se puede requerir un tratamiento prolongado. En particular, el tratamiento puede durar uno o varios años o incluso de por vida, por ejemplo, en caso de recaída del/de los trastorno/s o la/s enfermedad/es y, en especial, de una afección oftálmica.

45 Por supuesto, uno de varios principios activos adicionales y, en especial, uno de varios compuestos adicionales para el tratamiento de trastornos y/o enfermedades oculares se puede usar en los usos desvelados en el presente documento o puede estar presente en una composición para su uso, un medicamento o un kit para su uso de acuerdo con la presente divulgación, siempre que estos no interactúen con el primer y segundo principios activos y, si está presente, con el tercer principio activo, a fin de proporcionar efectos secundarios adversos.

50 Además, la invención se ilustrará mediante la descripción de los siguientes ejemplos clínicos.

EJEMPLOS - OBSERVACIONES CLÍNICAS

55 En el caso de los casos clínicos desvelados a continuación, los principios activos, en particular, el ramiprilo y el ácido fólico, se administraron de manera continua (es decir, al menos una vez al día), en una forma oral de 1,25 mg al día de ramiprilo y 5 mg al día de ácido fólico o en una forma tópica.

60 Con respecto a las observaciones clínicas desveladas a continuación, resulta destacable que se hicieron observaciones equivalentes en pacientes "normales", que no presentan ninguna dolencia ocular (en particular, pacientes mayores de 60 años), a quienes se les administró el medicamento; estos pacientes observaron una mejora de su visión, en particular, los individuos envejecidos recuperaron la sensibilidad media que estos experimentaron cuando eran mucho más jóvenes. Los ejemplos a continuación, que no se relacionan con la retinopatía pigmentaria o la enfermedad de Stargardt, se proporcionan solo como ejemplos comparativos. GLAUCOMA Y NEUROPATÍA GLAUCOMATOSA (Ejemplo comparativo): la administración de la combinación de ramiprilo y ácido fólico en forma oral o tópica induce una mejora en la función visual (la agudeza visual o el campo visual) y una disminución de la presión intraocular en 18 individuos.

MIOPÍA (Ejemplo comparativo): se sometieron a ensayo 3 pacientes. La visión de los pacientes se sometió a ensayo antes y después de la administración de la primera formulación de colirio. 2 horas después, mejoró la visión a distancia sin ayuda de los pacientes. Distancia de uso: con gafas de corrección, mejoró la visión de los pacientes.

5 PRESBICIA (Ejemplo comparativo): se sometieron a ensayo 5 pacientes. La visión de cerca de los pacientes se sometió a ensayo antes del tratamiento. 2 horas después de este tratamiento, aumentó la visión de cerca de los pacientes.

AMETROPIA (Ejemplo comparativo): mejora de la visión de cerca y de lejos 2 horas después del tratamiento.
DISTROFÍA HEREDITARIA DE LA RETINA Y EL EPITELIO PIGMENTARIO:

10 1- Retinosis pigmentaria: este trastorno corresponde a una distrofia en los conos y bastones. Esta se caracteriza por la aparición de ceguera nocturna en la infancia o adolescencia, contracciones progresivas del campo de visión periférico y da como resultado una pérdida sustancial de la agudeza visual o incluso ceguera en la edad adulta. Cuatro pacientes se sometieron a ensayo por vía bucal o tópica y su agudeza visual mejoró.

15 2- Enfermedad de Stargardt: dos pacientes se sometieron a ensayo visualmente. La agudeza mejoró de 2 a 4/10.

DEGENERACIÓN MACULAR SENIL (ARMD) (Ejemplo comparativo): se sometieron a ensayo 12 pacientes. La mayoría de los pacientes que presentaban una degeneración macular senil con o sin neovasos subretinianos sometidos a tratamiento con la combinación de ramiprilo y ácido fólico experimentaron una agudeza visual mejorada.

20 RETINOPATÍA DIABÉTICA (Ejemplo comparativo): los 10 pacientes se sometieron a ensayo con la combinación de ramiprilo y ácido fólico y mejoraron su visión y la apariencia del fondo ocular.

QUERATOCONJUNTIVITIS POR XEROFTALMIA (Ejemplo comparativo): 2 pacientes recibieron este tratamiento y sus afecciones mejoraron.

25 El término "función visual", tal como se usa en el presente documento, se debe entender que se refiere más particularmente a la agudeza visual o al campo de visión o, tal como resulta preferible, a ambos a la vez. La divulgación, por tanto, se refiere, en un aspecto, a un fármaco oftalmológico celulo protector, neuro protector y retinoprotector que puede interrumpir el proceso de degradación de la función visual e incluso revertir su transcurso.

30 De acuerdo con un aspecto particular, la combinación de ramiprilo y ácido fólico también se puede asociar, por ejemplo, a uno o varios compuestos elegidos entre vitamina B12, vitamina B6, vitamina C, H4B, L-arginina, ácidos grasos ω -3, magnesio, potasio, glucosa y aminoácidos (por ejemplo, leucina y, en especial, acetil-leucina).

35 CÁNCER (Ejemplo comparativo): una mujer de ochenta años acudió por un adenocarcinoma (cáncer) en la lengua. Ella recibió el mismo tratamiento (es decir, ramiprilo y ácido fólico), que se administró por vía bucal, y, después de cuatro meses de tratamiento diario, el volumen del tumor disminuyó en aproximadamente un 30 %.

40 Parece que el efecto beneficioso logrado mediante la combinación de ácido fólico y ramiprilo se puede explicar mediante el aumento de la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO) en una célula. Esto es solo una hipótesis y se debe explorar más a fondo.

45 El aumento de la biodisponibilidad de NO mejora la función endotelial, reduce de manera significativa la disfunción endotelial, actúa contra el estrés oxidativo, reduce de manera significativa la inflamación, tiene actividad antitrombótica e inhibe la formación de coágulos sanguíneos.

50 El ramiprilo como ACEI o ramiprilato reduce la degradación de la bradiquinina que estimula la reducción de NO. La estimulación de bradiquinina a largo plazo potencia la liberación de NO, causando la vasodilatación. El ramiprilo (o ramiprilato) reduce de manera considerable la producción de superóxido y el estrés oxidativo. Sin embargo, la formación de NO depende crucialmente de la disponibilidad del cofactor H4B que estimula la conversión de L-arginina en L-citrulina y NO mediante NOS (NO sintasa). El ácido fólico o el folato (vitamina B9) estimula la regeneración de H4B endógena, un cofactor necesario para la síntesis de eNO, inhibe la generación de superóxido intracelular y, por tanto, potencia la semivida de NO.

55 La alteración de la actividad endotelial de NO (eNO) es un marcador temprano de la cardiopatía. La mayoría de los factores de riesgo de la aterosclerosis están asociados a una alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio debido a la producción reducida de NO. El folato no solo reduce los niveles de homocisteína en plasma sino que también potencia la síntesis de eNO y muestra acciones antiinflamatorias. Este estimula la regeneración de H4B endógena, un cofactor necesario para la síntesis de eNO, inhibe la generación de superóxido intracelular y esto potencia la semivida de NO. La vitamina C aumenta la síntesis de eNO mediante el aumento de la H4B intracelular.

60 La capacidad del folato para aumentar la generación de eNO es independiente de su capacidad para reducir los niveles en plasma de homocisteína.

65 En conclusión, se propone que el ácido fólico, la vitamina C, los ácidos grasos ω -3, la H4B, la L arginina y el magnesio aumentan la actividad del ramiprilo y, por tanto, pueden actuar en sinergia con el ramiprilo mediante la potenciación de la producción de NO. Esto explicaría por qué esta asociación es más eficaz para prevenir o someter a tratamiento algunas dolencias oculares y se presenta como más celulo protectora, neuro y retinoprotectora que estos fármacos

usados de manera individual.

5 Por tanto, se cree que el mecanismo común mediante el que el ramiprilo, el ácido fólico, la vitamina C, los ácidos grasos ω -3, la H4B, la L arginina y el magnesio logran sus acciones beneficiosas en diversas enfermedades vasculares y oculares es mediante la potenciación de la producción de eNO.

10 En vista de las observaciones clínicas, la combinación de ramiprilo y ácido fólico y, opcionalmente, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, ácidos grasos ω -3, H4B, L-arginina, potasio, magnesio, glucosa y/o aminoácidos (por ejemplo, leucina y, en especial, acetil-leucina) podría ser acertada para un procedimiento novedoso en la prevención y el tratamiento de diversas afecciones, tales como afecciones oculares (tal como se desvela en el presente documento), hipertensión arterial, hiperlipidemia, arteriopatía coronaria, aterosclerosis, diabetes, afecciones neurodegenerativas (esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, etc...), reumatismo, afecciones inflamatorias e inmunitarias generales, infecciones (infecciones víricas, bacterianas y/o parasitarias), en especial, infecciones por VIH, y cáncer.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre la retinopatía pigmentaria y la enfermedad de Stargardt, caracterizada por que esta comprende:
- 5 a. un primer principio activo, que consiste en un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACEI en inglés) seleccionado del grupo que consiste en: ramiprilo, ramiprilato y una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y
- 10 b. un segundo principio activo que se selecciona del grupo que consiste en: ácido fólico, folato y una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y
- 15 c. opcionalmente, al menos un principio activo adicional elegido entre: magnesio, potasio, glucosa, aminoácidos, L-arginina, tetrahidrobiopterina (H4b), vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, ácidos grasos ω -3, agentes antiinflamatorios, agentes beta-bloqueantes, adrenalina, noradrenalina, agentes agonistas adrenérgicos alfa, agentes anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF en inglés), sus sales farmacéuticamente aceptables y las mezclas de los mismos.
2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el primer principio activo es ramiprilo y el segundo principio activo es ácido fólico, comprendiendo la composición, además, magnesio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y/o potasio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 3. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la leucina es una acetil-leucina y, en particular, una N-acetil-DL-leucina.
- 25 4. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que está en una forma adecuada para su administración entérica, en especial, bucal, parenteral, en especial, intravenosa, intramuscular o subcutánea, transdérmica o tópica, en especial, para su administración tópica a los ojos, incluyendo la inyección intravítrea, o para su administración subtenoniana.
- 30 5. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que está en la forma de un comprimido, una solución, una loción, gotas, una crema o una pomada.
6. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que está en la forma de una solución oftálmica o un colirio.
- 35 7. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde
- el ramiprilo o ramiprilato se administra por vía tópica en una concentración del 0,5 al 5 % o del 0,5 al 3 %, por ejemplo, del 0,5 %, del 1 % o del 2 %, y/o por vía bucal, en una cantidad de 0,5 a 5 mg/día, preferentemente de 1 a 2 mg/día, por ejemplo, de 1,25 mg/día a un ser humano; y/o
- 40 - el ácido fólico o folato se administra por vía tópica en una concentración del 0,5 al 5 % o del 0,5 al 3 %, por ejemplo, del 0,5 %, del 1 % o del 2 %, y/o por vía bucal, en una cantidad de 2 a 8 mg/día, preferentemente de 4 a 6 mg/día, por ejemplo, de 5 mg/día a un ser humano.
8. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el ramiprilo o ramiprilato y/o el ácido fólico o folato se administran por vía tópica en la forma de colirio.
- 45 9. Un kit que comprende:
- 50 a. un primer principio activo, que consiste en un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACEI) seleccionado del grupo que consiste en: ramiprilo, ramiprilato y una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y
- b. un segundo principio activo que se selecciona del grupo que consiste en: ácido fólico, folato, y
- 55 c. opcionalmente, al menos un principio activo adicional elegido entre: magnesio, potasio, glucosa, aminoácidos, L-arginina, tetrahidrobiopterina (H4b), vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, ácidos grasos ω -3, agentes antiinflamatorios, agentes beta-bloqueantes, adrenalina, noradrenalina, agentes agonistas adrenérgicos alfa, agentes anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF), sus sales farmacéuticamente aceptables y las mezclas de los mismos;
- 60 para su uso simultáneo o separado en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre la retinopatía pigmentaria y la enfermedad de Stargardt.
10. Kit para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el primer principio activo y/o el segundo principio activo y/o el tercer principio activo, si lo hay, se administran por la misma vía o por diferentes vías.
- 65 11. Kit para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10, en donde al menos uno de los principios activos está en la forma de una solución oftálmica o un colirio o una pomada.

12. Kit para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en donde

- 5 - el ramiprilo o ramiprilato se administra por vía tópica en una concentración del 0,5 al 5 % o del 0,5 al 3 %, por ejemplo, del 0,5 %, del 1 % o del 2 %, y/o por vía bucal, en una cantidad de 0,5 a 5 mg/día, preferentemente de 1 a 2 mg/día, por ejemplo, de 1,25 mg/día a un ser humano; y/o
- 10 - el ácido fólico o folato se administra por vía tópica en una concentración del 0,5 al 5 % o del 0,5 al 3 %, por ejemplo, del 0,5 %, del 1 % o del 2 %, y/o por vía bucal, en una cantidad de 2 a 8 mg/día, preferentemente de 4 a 6 mg/día, por ejemplo, de 5 mg/día a un ser humano.

13. Kit para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el ramiprilo o ramiprilato y/o el ácido fólico o folato se administran por vía tópica en la forma de colirio.