

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 965 670**

51 Int. Cl.:

A61K 36/258 (2006.01)

A61K 35/616 (2015.01)

A23L 33/105 (2006.01)

A23L 33/10 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.02.2018** **PCT/KR2018/001722**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.08.2018** **WO18147663**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2018** **E 18751277 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2023** **EP 3586856**

54 Título: **Composición que comprende extracto compuesto de ginseng/ginseng rojo y pepino de mar como ingrediente eficaz para prevenir o tratar la enfermedad relacionada con la hipofunción de la membrana de Bruch**

30 Prioridad:

09.02.2017 KR 20170018196

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.04.2024

73 Titular/es:

ALTREGEN CO., LTD. (100.0%)
(Heungdeok IT Valley Yeongdeok-dong) A-2112
13 Heungdeok 1-ro, Giheung-gu
Yongin-si, Gyeonggi-do 16954, KR

72 Inventor/es:

LEE, YUNHEE;
HUSSAIN, ALI y
KIM, DAE BONG

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 965 670 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

Composición que comprende extracto compuesto de ginseng/ginseng rojo y pepino de mar como ingrediente eficaz para prevenir o tratar la enfermedad relacionada con la hipofunción de la membrana de Bruch

Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad relacionada con la hipofunción de la membrana de Bruch, que incluye un extracto compuesto de ginseng/ginseng rojo y pepino de mar, y más particularmente, a una composición para su uso en la prevención, tratamiento o alivio de una enfermedad relacionada con la hipofunción de la membrana de Bruch, que incluye un extracto compuesto de ginseng/ginseng rojo y pepino de mar que tiene el efecto de regenerar la membrana de Bruch del ojo y de mejorar la función de transporte de la misma.

Antecedentes de la técnica

El ginseng es uno de los medicamentos utilizados tradicionalmente para el tratamiento de diversas enfermedades en países asiáticos como China, Corea, Japón y similares. La saponina de ginseng (ginsenósido), que es un principio activo importante del ginseng, es conocida por tener diversas actividades fisiológicas tal como actividad antienvjecimiento, antiinflamatoria, antioxidante en el sistema nervioso central, el sistema cardiovascular y el sistema inmunitario, actividad antidiabética, actividad antitumoral, y similares. Hasta ahora, se han aislado e identificado más de 30 ginsenósidos a partir de saponinas de ginseng, y los ginsenósidos, que son glucósidos que contienen aglicona y que tienen el esqueleto de damarano, están representados principalmente por los ginsenósidos Rb1, Rb2, Re y Rd, que pertenecen a las saponinas a base de protopanaxadiol y los ginsenósidos Re y Rg1, que pertenecen a la saponina a base de protopanaxatriol.

El ginseng crudo se llama ginseng fresco, el ginseng seco se llama ginseng blanco y el ginseng al vapor y seco se llama ginseng rojo. El ginseng blanco se obtiene pelando ginseng fresco y secando el ginseng pelado al sol durante 1 a 2 días, el ginseng secado en forma recta sin doblarse ni doblarse se llama ginseng recto, y las colas gruesas que se doblan y secan se llaman ginseng curvado o ginseng medio curvado según el grado de curvatura. De manera adicional, las raíces finas secas de ginseng fresco se llaman ginseng de raíz fina.

El pepino de mar es un término genérico para los pepinos de mar, que son equinodermos que pertenecen a la clase *Holothuroidea* y es el alimento más saludable llamado ginseng del mar debido a su gran contenido de ingredientes eficaces como la saponina del ginseng y similares. Se sabe que el pepino de mar es un medicamento para complementar los fluidos corporales que se ha utilizado en los países del este, incluida China, desde la antigüedad, es muy eficaz contra la diabetes, el asma, y similares, y permite a un individuo recuperar energía cuando sufre una pérdida de energía y un estado de colapso debido a mucha sudoración en verano a medida que aumenta la temperatura. De manera adicional, el pepino de mar tiene una fuerza restauradora notable de modo que, cuando se corta una parte del cuerpo, la parte cortada recupera su estado original en tres meses y se forman nuevos intestinos en un mes, incluso cuando se extraen los intestinos. Por tanto, en medicina oriental y remedios caseros, se sabe que el pepino de mar potencia la capacidad fagocítica de los monocitos y macrófagos del cuerpo humano para acelerar por tanto las funciones inmunitarias y es eficaz en la cicatrización de heridas.

Las células visuales detectan la luz presente en la retina y permiten reconocer un objeto transmitiendo información al cerebro en un proceso de visión. Las células visuales son la parte más activa del metabolismo de nuestro cuerpo y, en este sentido, es esencial suministrar nutrientes de manera eficaz y eliminar los residuos. Dado que en estas células abundan los ácidos grasos esenciales, la luz y una alta concentración de oxígeno, en su mayoría son dañadas por los radicales libres. En este caso, el epitelio pigmentario de la retina (RPE) permite que los segmentos externos de las células visuales dañadas se regeneren continuamente.

Las células visuales y el RPE reciben nutrientes a través de la circulación sanguínea de la coroides. Cuando los nutrientes provenientes de la sangre son secretados por los capilares de la coroides, los nutrientes deben atravesar la membrana de Bruch, que es una matriz extracelular, antes de llegar al RPE y a las células visuales. Los nutrientes tales como la glucosa, oxígeno, aminoácidos y similares que tienen tamaños pequeños atraviesan la membrana de Bruch por simple difusión pasiva, y las vitaminas, los oligoelementos metálicos, los lípidos se unen a las proteínas transportadoras y a continuación pasan a través de la membrana de Bruch, que a continuación se separan en el RPE. Por el contrario, los productos residuales producidos en las células visuales y el RPE pasan a través de la membrana de Bruch y se eliminan de la coroides. La mayoría de los productos residuales son tóxicos y, por lo tanto, es probable que dañen la membrana de Bruch y puedan iniciar una respuesta inflamatoria. Por lo tanto, la capacidad de la membrana de Bruch para transportar materiales de manera eficaz se considera esencial para el mantenimiento de la visión normal y la supervivencia de las células visuales (véase la figura 1).

Debido al envejecimiento, el espesor de la membrana de Bruch aumenta de 2 a 3 veces, reduciendo de este modo los gradientes de difusión que permiten el intercambio entre nutrientes y productos residuales, y en consecuencia, la difusión de materiales a través de la membrana de Bruch se vuelve difícil. Esto da como resultado la deposición de

complejos proteo-lípidos y productos residuales desechados del RPE en la membrana, una reticulación aumentada del colágeno y una mayor cantidad de colágeno desnaturalizado. De manera adicional, aumentan los productos finales de glicación de proteínas y lípidos producidos por la glicosilación (AGE; productos finales de glicación de proteínas avanzada, ALE; productos finales de glicación lipídica avanzada) (Handa *et al.* 1999), y también aumenta la deposición de complejos de proteínas dañados o polimerizados. Por otro lado, los grupos tiol expuestos a proteínas normales o desnaturalizadas debido al envejecimiento quedan atrapados en la membrana mientras forman dímeros o polímeros a través del proceso de oxidación, lo que lleva a una reducción de los grupos tiol libres. En consecuencia, todos estos cambios interfieren con la capacidad de transporte de la membrana y afectan negativamente en la función de la membrana para suministrar nutrientes y eliminar los productos residuales (Holz *et al.* 1994) (véase la figura 2).

Estos cambios relacionados con el envejecimiento son mucho más dramáticos y graves en el caso de la degeneración macular asociada con la edad (AMD), en la que el envejecimiento es una causa importante de enfermedad y una reducción en la capacidad de transporte de la membrana de Bruch da como resultado la apoptosis del RPE y las células visuales, dando como resultado la pérdida de la vista (véase la figura 3).

Se ha informado clínicamente que el envejecimiento de la membrana de Bruch en las personas de edad avanzada reduce los umbrales escotópicos debido a una regeneración insuficiente de la vitamina A (Steinmetz *et al.* 1993; Owsley *et al.* 2001), y en algunos países, se realiza la prescripción actualmente añadiendo un metal y un antioxidante a la vitamina A. Sin embargo, este método tiene dos problemas. El primer problema es que, ya que sólo se añade un nutriente específico, otros nutrientes esenciales además de esos siguen siendo deficientes, y el segundo problema es que, cuando se añade un metal a la membrana de Bruch que tiene una función de transporte deteriorada, la concentración del metal en la membrana de Bruch aumenta y el metal continúa depositándose en la membrana, y el daño causado por ello se vuelve mucho mayor. Según el estudio sobre enfermedades oculares relacionadas con la edad (AREDS), que es un ensayo clínico estadounidense sobre AMD que se lleva realizando desde hace más de 10 años, aún no se ha demostrado el efecto de una composición que consiste en vitaminas y aditivos minerales (Kassof *et al.* 2001).

La solución ideal para la discapacidad visual debida al envejecimiento, incluida la degeneración macular asociada con la edad, facilita la capacidad de transporte de la membrana de Bruch, permitiendo por tanto que la membrana reciba todos los nutrientes necesarios presentes en el plasma.

Como resultado de haber realizado intensos esfuerzos para desarrollar un método de tratamiento capaz de abordar las causas fundamentales de la hipofunción ocular relacionada con el envejecimiento, incluida la degeneración macular asociada con la edad, los inventores de la presente invención descubrieron que un extracto compuesto de ginseng/ginseng rojo y pepino de mar tenía un efecto excelente de potenciar la capacidad de transporte de la membrana de Bruch y regenerar la membrana de Bruch, y confirmaron que el extracto compuesto podía usarse como composición para prevenir o tratar una enfermedad causada por la hipofunción de la membrana de Bruch, completando de este modo la presente invención.

El documento WO 2010/068815 divulga una combinación de fucoidan y un extracto antioxidante natural para su uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas, incluida la degeneración macular asociada con la edad; el fucoidan se encuentra en el pepino de mar.

El documento EP 2514431 A1 describe una mezcla de extracto de saponina de pepino de mar nanométrico y de panax pseudoginseng, y su uso médico como agente antitrombótico.

El documento KR20140045260 divulga una composición que comprende un extracto de ginseng para su uso en el tratamiento de la degeneración macular asociada con la edad normalizando la función de la membrana de Bruch de un ojo.

Documentos de referencia

[1] Bird AC y Marshall J. Retinal pigment epithelial detachments in the elderly. (1986) Trans. Soc. Ophthal. Reino Unido. 105: 674-682.

[2] Birkedal-Hansen H, Moore WG, Bodden MK, Windsor LJ, Birkedal-Hansen B, DeCarlo A, Engler JA. (1993) Matrix metalloproteinases: a review. Crit. Rev. Oral Biol. Med. 4: 197-250.

[3] Bok D. Retinal photoreceptor-pigment epithelium interactions. Friedenwald Lecture. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1985; 26: 1659-94.

[4] Bui BV, Kalloniatis M y Vingrys AJ. The contribution of glycolytic and oxidative pathways to retinal photoreceptor function. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 2003. 44: 2707-2715.

[5] Chihara E y Nao-I N. Resorption of subretinal fluid by transepithelial flow of the retinal pigment epithelium. Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol. 1985; 223: 202-204.

- [6] Emi K, Pederson JE, Toris CB. Hydrostatic pressure of the suprachoroidal space. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1989; 30: 233-238.
- 5 [7] Esterbauer H, Schaur RJ y Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic. Biol. Med.* 1991; 11: 81-128.
- [8] Frambach DA y Marmor MF. The rate and route of fluid resorption from the subretinal space of the rabbit. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1982; 22: 292-302.
- 10 [9] Guo L, Hussain AA, Limb GA y Marshall J. Age-dependent variation in the metalloproteinase activity of Bruch's membrane and choroid. (1999) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 40: 2676-2682.
- [10] Handa JT, Verzijl N, Matsunaga H, Aotaki-Keen A, Luttjy GA, te Koppele JM, Miyata T y Hjelmeland LM. Increase in the advanced glycation end-product pentosidine in Bruch's membrane with age. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999; 40: 775-779.
- 15 [11] Holz FG, Sheridah GS, Pauleikhoff D y Bird AC. Analysis of lipid deposits extracted from human macular and peripheral Bruch's membrane. *Arch. Ophthalmol.* 1994; 112: 402-406.
- 20 [12] Hughes BA, Miller SS y Machen TE. The effects of cAMP on fluid absorption and ion transport across frog retinal pigment epithelium: measurements in the open-circuit state. *J. Gene Physiol.* 1984; 83: 875-899.
- [13] Hussain AA, Rowe L, Marshall J. (2002) Age-related alterations in the diffusional transport of amino acids across the human Bruch's-choroid complex. *Journal of the Optical Society of America, A, Optics, Image Science, & Vision.* 19 (1): 166-72.
- 25 [14] Hussain AA, Starita C, y Marshall J. (2004) Chapter IV. Transport characteristics of ageing human Bruch's membrane: Implications for AMD. En: *Focus on Macular Degeneration Research*, (Editor O. R. Iseliani). páginas 59-113. Nova Science Publishers, Inc. New York.
- 30 [15] Hussain AA, Starita C, Hodgetts A, Marshall J. (2010) Macromolecular characteristics of ageing human Bruch's membrane: implications for age-related macular degeneration (AMD). *Exp. Eye Res.* 90:703-710.
- [16] Hussain AA, Lee Y, Marshall J. (2010) High molecular weight gelatinase species of human Bruch's membrane: compositional analyses and age-related changes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 51:2363-71.
- 35 [17] Hussain AA, Lee Y, Zhang JJ, Marshall J. (2011) Disturbed matrix metalloproteinase activity of Bruch's membrane in age-related macular degeneration (AMD). *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 52:4459-66.
- 40 [18] Hussain AA, Lee Y, Zhang JJ, Francis PT, Marshall J. 2016. Disturbed matrix metalloproteinase (MMP) pathway in both age-related macular degeneration (AMD) and Alzheimer's disease (AD). *J. Neurodegenerative diseases* (in Press).
- [19] Karwatowski WSS, Jefferies TE, Duance VC, Albón J, Bailey AJ y Easty DL. Preparation of Bruch's membrane and analysis of the age related changes in the structural collagens. (1995) *Brit. J. Ophthalmol.* 79: 944-952.
- 45 [20] Kassof A, Kassoff J, Buehler J, *et al.*, A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: Informe AREDS N.º 8. *Arch Ophthalmol.* 2001; 119:1417-36.
- 50 [21] Kumar A, El-Osta A, Hussain AA, Marshall J. (2010) Increased sequestration of matrix metalloproteinases in ageing human Bruch's membrane: implications for ECM turnover. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 51:2664-70.
- [22] Lee Y, Hussain AA, Seok J-H, Kim S-H, Marshall J. (2015) Modulating the transport characteristics of Bruch's membrane with steroidal glycosides and its relevance to age-related macular degeneration (AMD). *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 56(13):8403-18.
- 55 [23] Maurice DM, Salmon J y Zauberman H. Subretinal pressure and retinal adhesion. *Exp. Eye Res.* 1971; 12: 212-217.
- 60 [24] Moore DJ, Hussain AA, Marshall J. (1995). Age-related variation in the hydraulic conductivity of Bruch's membrane. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 36(7): 1290-7.
- [25] Owsley C, Jackson GR, White M, Feist R y Edwards D. Delays in rod mediated dark adaptation in early age-related maculopathy. *Ophthalmol.* 2001; 108: 1196-1202.
- 65

[26] Owsley C, McGwin G, Jackson GR, Heinburger DC, Piyathilake CJ, Klein R, White MF, Rallies K. Effect of short term, high-dose retinol on dark adaptation in age and age-related maculopathy. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2006; 47 (4): 1310-8.

[27] Ramratten RS, van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Mulder PGH y e Jong PTVM. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris and the choroid in ageing. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1994; 35: 2857-2864.

[28] Sakai N, Decatur J, Nakanishi K y Eldred GE. Ocular age pigment 'A2E': an unprecedented pyridinium bisretinoid. J Am. Chem. Soc. 1996; 118: 1559-1560.

[30] Steinmetz RL, Haimovici R, Jubb C, Fitzke FW, Bird A. Symptomatic abnormalities of dark adaptation in patients with age-related Bruch's membrane change. Br. J. Ophthalmol. 1993; 77:549-554.

[31] Tsuboi S y Pederson JE. Effect of plasma osmolality and intraocular pressure on fluid movement across the blood-retinal barrier. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1988; 29: 1747-1749.

[32] Witz G. Biological interactions of a,b-unsaturated aldehydes. Free Radic. Biol. Med. 1989; 7: 333-349.

Descripción de las realizaciones

Problema técnico

Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para su uso en la prevención, retraso o tratamiento de una enfermedad relacionada con la hipofunción de la membrana de Bruch.

Solución técnica

La presente invención se ha realizado para abordar el problema descrito anteriormente y, en consecuencia, proporciona una composición farmacéutica para su uso en la prevención, retraso o tratamiento de una enfermedad relacionada con la hipofunción de la membrana de Bruch como se define en las reivindicaciones adjuntas, lo que incluye, como principio activo, un extracto compuesto de ginseng y pepino de mar; o un extracto compuesto de ginseng rojo y pepino de mar.

El término "ginseng" tal como se utiliza en el presente documento incluye *Panax ginseng*, *P. quiquefolius*, *P. notoginseng*, *P. japonicus*, *P. trifolium*, *P. pseudoginseng*, *P. vietnamensis* y *P. quinquefolium*, pero la presente invención no se limita a ello. En particular, la expresión "ginseng rojo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere al ginseng producido calentando ginseng fresco mediante vapor o secado al sol, preferentemente vapor, y más preferentemente ginseng obtenido cociendo al vapor ginseng fresco de 98 °C a 100 °C y secando el ginseng cocido al vapor a aproximadamente 60 °C. Aunque se describe que la presente invención se aplica a un extracto de ginseng o a un extracto de ginseng rojo, la presente invención se puede aplicar a diversas formas procesadas de ginseng, por ejemplo, ginseng fresco, raíz fina, ginseng blanco, ginseng taekuk, ginseng negro, ginseng dextrinado, ginseng tratado enzimáticamente, ginseng fermentado y ginseng rojo fermentado, aunque no de forma limitativa.

La expresión "pepino de mar", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a invertebrados marinos que pertenecen al filo *Echinodermata*, la clase *Holothuroidea*, y ejemplos de los mismos pueden incluir, pero no se limitan a, pepino de mar escamoso, la especie *Lipotrapeza japonica*, la especie *Sclerodactyla multipes*, *Cucumaria frondosa japonica*, la especie *Plesiocolochirus inornatus* y similares que pertenecen al orden *Dendrochirotacea*; la especie *Apostichopus japonicus*, *Holothuria hilla*, *Holothuria argus*, *Holothuria hilla* y similares que pertenecen al orden *Aspidochirotda*; *Synaptidae*, *Polycheira rufescens* y similares que pertenecen al orden *Apodida*; y la especie *Paracaudina chilensis*, *Molpadia oolitica* y similares que pertenecen al orden *Molpadida*. El pepino de mar anterior se recomienda como agente promotor y tónico, para mujeres embarazadas y mujeres débiles, y como alimento saludable para pacientes con hipertensión, arterioesclerosis, diabetes u obesidad, pero nunca se ha conocido su efecto sobre las enfermedades relacionadas con el envejecimiento ocular. El término "extracto", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un extracto en sí mismo y a todas las formas de extractos que pueden formarse utilizando un extracto, tal como un extracto obtenido extrayendo ginseng/ginseng rojo o pepino de mar, un producto seco obtenido secando el ginseng, el ginseng rojo, o el pepino de mar, una solución diluida o concentrado del extracto, un producto seco obtenido secando el extracto, un producto crudo purificado o un producto purificado del extracto, una mezcla de los mismos y similares. El extracto utilizado en la presente invención puede estar preferentemente en forma líquida después de la extracción.

En el extracto compuesto de ginseng/ginseng rojo y pepino de mar para su uso de acuerdo con la presente invención, la extracción del ginseng/ginseng rojo y pepino de mar no está particularmente limitada y puede realizarse según un método comúnmente utilizado en la técnica. Los ejemplos no limitativos del método de extracción pueden incluir extracción con agua caliente, extracción ultrasónica, filtración y extracción a reflujo, y se puede utilizar uno de estos métodos o una combinación de dos o más de estos métodos.

- El tipo de disolvente de extracción utilizado para extraer ginseng/ginseng rojo y pepino de mar no está particularmente limitado y se puede utilizar cualquier disolvente conocido en la técnica. Los ejemplos no limitativos del disolvente de extracción pueden incluir agua, un alcohol y disolventes mixtos de los mismos, y cuando se utiliza un alcohol como disolvente, se puede usar preferentemente un alcohol C₁-C₄, más preferentemente un alcohol inferior C₁ a C₂ y, más preferentemente, una solución acuosa de etanol al 80 %, pero la presente invención no se limita a ello. El extracto de pepino de mar para su uso de acuerdo con la presente invención puede ser, preferentemente, agua o un extracto de etanol.
- 5 Cuando el ginseng/ginseng rojo y el pepino de mar se extraen mediante extracción con agua caliente, la extracción se puede realizar repetidamente de una a cinco veces, más preferentemente tres veces, pero la presente invención no se limita a ello. El disolvente de extracción se puede añadir en una cantidad de 0,1 a 100 veces, preferentemente de 0,3 a 5 veces el peso de ginseng seco/ginseng rojo y un pepino de mar seco. La temperatura de extracción puede variar de 20 °C a 130 °C, pero la presente invención no se limita a ello. De manera adicional, el tiempo de extracción puede variar entre 30 minutos y 48 horas, pero la presente invención no se limita a ello.
- 10 En un método para preparar el extracto de ginseng/ginseng rojo y pepino de mar para su uso de acuerdo con la presente invención, la concentración a presión reducida se puede realizar usando un concentrador de descompresión al vacío o un evaporador rotatorio al vacío, pero la presente invención no se limita a ello. De manera adicional, el proceso de secado puede realizarse mediante secado natural, secado por aire caliente, liofilización, secado a presión reducida, secado al vacío, secado por ebullición, secado por pulverización o liofilización, pero el método de secado no está particularmente limitado siempre que sea cualquier método conocido en la técnica el que se utilice para eliminar la humedad.
- 20 En la extracción o secado de un pepino de mar para su uso de acuerdo con la presente invención, la piel exterior y el intestino de un pepino de mar se pueden extraer o secar completamente o se pueden extraer o secar por separado, y se pueden usar extractos o productos secos de la piel exterior y el intestino de un pepino de mar, respectivamente, o también se puede usar una mezcla de los mismos.
- 25 A modo de ejemplo, el ginseng rojo se produjo lavando y cociendo al vapor ginseng fresco, seguido de secado primario de 60 °C a 70 °C durante 12 horas a 20 horas y secado al sol, y el producto resultante se extrajo cuatro veces con agua caliente como disolvente, seguido de una filtración, enfriamiento, purificación por centrifugación y concentración al vacío, obteniendo de este modo un extracto.
- 30 También a modo de ejemplo, se trituró un pepino de mar seco para preparar polvo de pepino de mar, se añadió etanol al 70 % como disolvente de extracción, el producto resultante se extrajo durante aproximadamente 3 horas a aproximadamente 6 horas, y el etanol se eliminó del mismo al vacío, obteniendo de este modo un extracto.
- 35 El principio activo para su uso de acuerdo con la presente invención potencia la función de transporte de la membrana de Bruch para prevenir de ese modo la aparición de una enfermedad relacionada con la hipofunción de la membrana de Bruch, retrasar la progresión de la enfermedad o tratar la enfermedad.
- 40 El principio activo para su uso de acuerdo con la presente invención puede mejorar la conductividad hidráulica de la membrana de Bruch, mejorar una función de difusión de material de la membrana de Bruch, o mejorar una función de transporte de la membrana de Bruch eliminando una proteína o lípido unido a o atrapado en la membrana de Bruch.
- 45 El principio activo para su uso de acuerdo con la presente invención puede regenerar la membrana de Bruch y potenciar la función de la membrana de Bruch para prevenir de ese modo la aparición de una enfermedad relacionada con la hipofunción de la membrana de Bruch, retrasar la progresión de la enfermedad o tratar la enfermedad.
- 50 El principio activo para su uso de acuerdo con la presente invención puede regenerar la membrana de Bruch y potenciar la función de la membrana de Bruch eliminando un complejo de alto peso molecular (HMW) o un componente lipídico unido o depositado en la membrana de Bruch.
- 55 De manera adicional, el principio activo para su uso de acuerdo con la presente invención puede regenerar la membrana de Bruch y potenciar la función de la membrana de Bruch mediante la secreción de pro-MMP2, pro-MMP9, MMP2 activa y MMP9 activa de una matriz de la membrana de Bruch.
- 60 De manera adicional, el principio activo para su uso de acuerdo con la presente invención puede regenerar la membrana de Bruch y potenciar la función de la membrana de Bruch activando la secreción de MMP activa de las células epiteliales de la retina (RPE).
- 65 De esta manera, el extracto compuesto de ginseng/ginseng rojo y pepino de mar utilizado en la presente invención degrada materiales que envejecen la membrana de Bruch y provocan la pérdida de función de la misma al polimerizarse en la membrana de Bruch, y secreta nutrientes y productos residuales tales como proteínas o lípidos atrapados en o unidos a la matriz de la membrana de Bruch, ayudando de este modo a suministrar nutrientes a los

ojos y eliminar productos residuales. De manera adicional, el principio activo de la presente invención participa en la regeneración de una función de la membrana de Bruch recuperando la función de una enzima a través de la secreción de MMP, y aumenta la conductividad hidráulica de los ojos y el grado de difusión de materiales, evitando de este modo no sólo el envejecimiento de la retina, sino también regenerando la función de la retina, por lo cual se previene, retrasa o trata la pérdida de función de la retina debido al envejecimiento.

El término "prevención" o "retraso" como se usa en el presente documento significa todas las acciones que inhiben o retrasan la aparición de una enfermedad que se produce debido a la hipofunción de la membrana de Bruch mediante la administración de la composición para su uso de acuerdo con la presente invención a un sujeto.

El término "tratamiento" como se usa en el presente documento significa todas las acciones que alivian o cambian beneficiosamente los síntomas de una enfermedad que se produce debido a la hipofunción de la membrana de Bruch mediante la administración de la composición para su uso de acuerdo con la presente invención a un sujeto.

El término "alivio" como se utiliza en el presente documento significa todas las acciones que disminuyen al menos el grado de los parámetros relacionados con las afecciones que se están tratando, p. ej., los síntomas.

En la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la presente invención, el extracto compuesto de ginseng/ginseng rojo y pepino de mar se puede incluir en una cantidad preferentemente del 0,1% en peso al 99,99% en peso, más preferentemente del 10 % en peso al 99,99 % en peso e incluso más preferentemente del 50 % en peso al 99,99 % en peso, con respecto al peso total de la composición farmacéutica. Dentro de los intervalos anteriores, el efecto del extracto compuesto de ginseng/ginseng rojo y pepino de mar para potenciar la función de transporte de la membrana de Bruch, regenerar la membrana de Bruch y potenciar la función de la membrana de Bruch se logra suficientemente y, por lo tanto, es más adecuado para lograr los objetivos de la presente invención.

La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la presente invención puede incluir adicionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable, además del extracto compuesto de ginseng/ginseng rojo y un pepino de mar como principio activo.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento significa comúnmente usado en el campo farmacéutico sin irritar a un organismo vivo cuando se administra ni obstaculizar la actividad biológica y las propiedades de un compuesto que se va a administrar.

La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la presente invención se puede formular junto con el vehículo que se va a usar como alimentos, medicinas, aditivos alimentarios, aditivos para agua potable, y similares. El tipo de vehículo no está particularmente limitado y se puede utilizar cualquier vehículo comúnmente utilizado en la técnica. Ejemplos no limitativos de dichos vehículos incluyen solución salina, agua esterilizada, solución de Ringer, solución salina tamponada, solución de inyección de albúmina, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, xilitol, eritritol, maltitol, maltodextrina, glicerol y etanol. Puede usarse uno de estos vehículos o una mezcla de dos o más de estos vehículos.

De manera adicional, según sea necesario, otros aditivos farmacéuticamente aceptables tales como un excipiente, un diluyente, un antioxidante, un tampón, un bacteriostato o similar pueden añadirse a la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la presente invención, y puede añadirse adicionalmente una carga, un extensor, un agente humectante, un agente disgregante, un dispersante, un tensioactivo, un aglutinante, un lubricante o similar.

La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la presente invención se puede formular en diversas preparaciones adecuadas para administración oral o administración parenteral. Ejemplos no limitativos de tales preparaciones para administración oral incluyen pastillas, pastillas para chupar, comprimidos, suspensiones acuosas, suspensiones aceitosas, polvos preparados, gránulos, emulsiones, cápsulas duras, cápsulas blandas, jarabes y elixires.

Para formular la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la presente invención para administración oral, se puede usar un aglutinante tal como la lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, amilopectina, celulosa, gelatina o similares; un excipiente tal como fosfato dicálcico o similares; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de batata o similar; un lubricante, tal como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearilfumarato de sodio, cera de polietilenglicol o similares; o similar, y un edulcorante, una fragancia, jarabe o similares.

Por otro lado, en el caso de cápsulas, se pueden usar adicionalmente vehículos líquidos tales como aceites grasos distintos de los materiales mencionados anteriormente, o similares.

Los ejemplos no limitativos de la preparación parenteral incluyen inyecciones, supositorios, polvos para inhalación respiratoria, preparaciones en aerosol para pulverización, pomadas, polvos para aplicación, aceites y cremas.

Para formular la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la presente invención para administración parenteral, se pueden usar soluciones acuosas estériles, disolventes no acuosos, suspensiones, emulsiones,

preparaciones secadas por congelación, agentes para aplicación externa, o similares, y como disolventes no acuosos y las suspensiones, se puede usar propilenglicol, polietilenglicol, un aceite vegetal tal como aceite de oliva, un éster inyectable tal como oleato de etilo o similares.

Más específicamente, cuando la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la presente invención se formula en una inyección, la composición se puede mezclar con un estabilizador o un tampón en agua para preparar una solución o una suspensión, seguido de la preparación en una forma de dosificación unitaria de ampolla o vial. Cuando la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la presente invención se formula en una preparación de aerosol, se puede añadir un propulsor o similar junto con un aditivo de manera que se disperse un concentrado dispersado en agua o un polvo húmedo.

De manera adicional, cuando la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la presente invención se formula en forma de pomada, crema, o similares, la formulación se puede llevar a cabo usando un vehículo como aceite animal, aceite vegetal, cera, parafina, almidón, tragacanto, un derivado de celulosa, polietilenglicol, silicio, bentonita, sílice, talco, óxido de zinc o similares pueden usarse.

La cantidad farmacéuticamente eficaz y la dosificación eficaz de la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la presente invención se pueden variar dependiendo del método de formulación, método de administración, tiempo de administración y/o vías de administración de la composición farmacéutica, y puede variarse dependiendo de diversos factores, incluido el tipo y grado de respuesta que se debe lograr mediante la administración de la composición farmacéutica, el tipo, edad y peso corporal de un sujeto al que se administra la composición farmacéutica, estados de salud general, el síntoma o gravedad de la enfermedad, el género, la dieta, la excreción, y otras composiciones de fármacos usadas juntas simultáneamente o por separado en el sujeto correspondiente, y factores similares conocidos en el campo médico. Los expertos en la materia pueden determinar y prescribir fácilmente un nivel de dosificación eficaz para el tratamiento deseado.

La dosificación de la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la presente invención para un efecto más preferentemente puede variar de, preferentemente 0,01 mg/kg/día a 1.000 mg/kg/día, y más preferentemente de 1 mg/kg/día a 500 mg/kg/día. La composición farmacéutica se puede administrar una o varias veces al día. Por tanto, la dosis no pretende limitar el alcance de la invención en modo alguno.

La vía de administración y el método de administración de la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la presente invención pueden ser independientes entre sí, el método no está particularmente limitado, y se puede usar cualquier vía de administración y método de administración siempre que permitan que la composición farmacéutica llegue al sitio objetivo. La preparación farmacéutica puede administrarse por vía oral o parenteral.

La administración parenteral puede ser, por ejemplo, administración intravenosa, administración intraperitoneal, administración intramuscular, la administración transdérmica, administración subcutánea, o similar, y la composición también puede aplicarse o pulverizarse sobre un sitio de enfermedad o inhalarse, pero la presente invención no se limita a ello.

La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la presente invención se puede administrar preferentemente por vía oral o transdérmica.

La composición para su uso de acuerdo con la presente invención puede incluir además uno o más seleccionados del grupo que consiste en aminoácidos, antioxidantes, vitaminas, minerales, sustancias metálicas, luteína, astaxantina, zeaxantina y extractos de arándano para potenciar el efecto de prevención, retraso o tratamiento de una enfermedad relacionada con la hipofunción de la membrana de Bruch. Más en particular, las vitaminas o minerales pueden ser vitamina C, vitamina E, beta-caroteno, óxido de zinc u óxido cúprico que son eficaces para mejorar la función ocular, pero la presente invención no se limita a ello.

En la presente invención, la enfermedad relacionada con la hipofunción de la membrana de Bruch es la degeneración macular asociada a la edad (AMD), distrofia del fondo de ojo de Sorsby, Malattia Levintanese (ML), enfermedad de Stargardt, distrofia retiniana viteliforme de Best o distrofia retiniana en panal de Dooyne (DHRD).

Efectos ventajosos de la invención

Una composición compuesta para su uso de acuerdo con la presente invención puede tener el efecto de retrasar o recuperar el envejecimiento ocular mejorando la función de transporte de la membrana de Bruch y acelerar la regeneración de la membrana de Bruch mediante la eliminación de componentes lipídicos depositados y similares, y por tanto, es eficaz para la prevención o el tratamiento de diversas enfermedades que se producen debido a la hipofunción de la membrana de Bruch según el envejecimiento, incluida la degeneración macular asociada con la edad (AMD) y puede mantener la salud ocular de personas normales y abordar problemas debidos a una reducción en el transporte de vitaminas, metales y antioxidantes causados por el envejecimiento.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 ilustra una imagen en sección transversal de una retina humana y componentes de la modulación de la luz visible (fototransducción).

5 La figura 2 es un conjunto de gráficos que muestran cambios estructurales de la membrana de Bruch debidos al envejecimiento, en donde el espesor de la membrana de Bruch aumenta 2-3 veces (A), la cantidad de colágeno dañado o desnaturalizado aumenta (B), las principales sustancias lipídicas, tales como los ésteres de colesterol, aumentaron exponencialmente (C) y disminuyó el número de grupos tiol libres, dando lugar a la agregación de proteínas.

10 La figura 3 es un diagrama que ilustra un cambio en la membrana de Bruch debido al envejecimiento y un cambio dramático en pacientes con degeneración macular.

La figura 4 ilustra el mecanismo de acción de MMP para el envejecimiento y la regeneración de la membrana de Bruch y un mecanismo de acción anormal de MMP en pacientes con degeneración macular.

15 La figura 5 ilustra cambios en la conductividad hidráulica de la membrana de Bruch humana debido al envejecimiento de personas normales y pacientes con degeneración macular.

20 La figura 6 ilustra cambios en el grado de difusión de la membrana de Bruch humana debido al envejecimiento de personas normales y pacientes con degeneración macular.

La figura 7 ilustra los resultados que muestran el efecto de un extracto de ginseng rojo (A) y un extracto de pepino de mar (B) usados en la presente invención para potenciar la función de transporte de la membrana de Bruch.

25 La figura 8 ilustra resultados que muestran un efecto de potenciación de la conductividad hidráulica de la membrana de Bruch mediante tratamiento repetido con un extracto de ginseng rojo usado en una realización de la presente invención.

30 La figura 9 ilustra resultados que muestran el efecto de un extracto de ginseng rojo o pepino de mar usado en la presente invención para potenciar la función de transporte de la membrana de Bruch.

La figura 10 ilustra un efecto sinérgico de un extracto compuesto de ginseng rojo y pepino de mar para su uso de acuerdo con la presente invención para potenciar la función de transporte de la membrana de Bruch.

35 La Figura 11 ilustra curvas de dosis-respuesta que muestran el efecto de un extracto de ginseng rojo y un extracto de pepino de mar para su uso de acuerdo con la presente invención sobre la secreción de lípidos de la membrana de Bruch.

40 La figura 12 es un conjunto de tablas que muestran las constantes cinéticas (A) y su eficiencia relativa (B), que muestra el efecto de un extracto de ginseng rojo y un extracto de pepino de mar para su uso de acuerdo con la presente invención sobre la secreción de diversos tipos de lípidos presentes en la membrana de Bruch.

La figura 13 ilustra los resultados de la eliminación de MMP libres de una membrana de Bruch humana.

45 La figura 14 ilustra los resultados que muestran los efectos de un extracto de ginseng rojo, un extracto de pepino de mar y un extracto compuesto del mismo para su uso de acuerdo con la presente invención para eliminar MMP unidas a una membrana de Bruch humana.

50 La figura 15 ilustra los resultados de confirmar la secreción de diferentes tipos de MMP a partir de productos residuales de la membrana de Bruch cuando se usaron un extracto de ginseng rojo y un extracto de pepino de mar usados en la presente invención.

55 La figura 16 ilustra los resultados de confirmar el efecto de un extracto compuesto de ginseng rojo y pepino de mar para su uso de acuerdo con la presente invención para retrasar el envejecimiento ajustando las curvas de conductividad hidráulica hacia arriba.

La figura 17 ilustra resultados que muestran un efecto sinérgico de un extracto compuesto de ginseng y un pepino de mar para potenciar la función de transporte de la membrana de Bruch.

60 En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá con más detalle.

Los cambios degenerativos en la función de transporte de la membrana de Bruch resultantes del envejecimiento causan discapacidad visual en las personas de edad avanzada y causan degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD), lo que conduce a la pérdida de la visión en casos graves.

65 Varios estudios han demostrado que el envejecimiento tiene un grave efecto adverso sobre la capacidad de transporte

de material y los procesos de eliminación de residuos de la membrana de Bruch (Hussain *et al.*, 2002; 2004; 2010; Starita *et al.* 1996; Moore *et al.* 1995; Moore y Clover, 2001), y se sabe que los productos residuales acumulados en la membrana de Bruch, que aumenta de espesor debido al envejecimiento, están compuestos por lípidos y proteínas desnaturalizadas. De manera adicional, se descubrió que la causa fundamental de la acumulación de residuos en la membrana de Bruch se debía a la incapacidad de la enzima proteolítica llamada metaloproteinasas de matriz (MMP) para desempeñar un papel en la regeneración de la membrana de Bruch.

Una MMP es una enzima proteolítica que se secreta desde el RPE a la membrana de Bruch en forma de una forma pro que es inerte. El péptido pequeño se elimina de este precursor para convertirse en la forma activa, MMP2 activa y MMP9 activa. Las enzimas MMP2 y MMP9 activadas son capaces de degradar la mayoría de los componentes de la matriz extracelular a través del proceso de activación y eliminar los componentes dañados y reemplazarlos con nuevos materiales. El mecanismo de regeneración de esta membrana juega un papel en el mantenimiento de la estructura y función de la membrana de Bruch en un estado saludable. Se ha demostrado, sin embargo, que las cantidades de formas activadas de MMP2 y MMP9 se reducen debido al envejecimiento de la membrana de Bruch (Guo *et al.*, 1999), y que las cantidades de MMP2 y MMP9 activadas en la membrana de Bruch de pacientes con degeneración macular se redujeron en aproximadamente un 60 % en comparación con grupos de edad promedio similares (Hussain *et al.*, 2011).

En concreto, el mecanismo de acción de la MMP según el envejecimiento se ilustra en la figura 4. Las formas precursoras pro-MMP2 y pro-MMP9 forman complejos de alto peso molecular (HMW), llamados HMW 1 y HMW 2, en la membrana de Bruch mediante polimerización. De manera adicional, estos materiales se combinan con otras moléculas pro-MMP2 y pro-MMP9 para formar sustancias macromoleculares cada vez más grandes llamadas grandes complejos macromoleculares (LMMC) (Kumar *et al.*, Hussain *et al.*, 2010). Cuando la síntesis de dicho material polimérico aumenta debido al envejecimiento, el compuesto polimérico queda atrapado o unido a la matriz, y la pro-MMP y la MMP activa también quedan atrapadas en la membrana y no pueden usarse. Como resultado, se reduce la cantidad de MMP libre necesaria para la regeneración de la membrana, para que la membrana no se descomponga y se regenere normalmente. Como resultado, se acumula una cantidad considerable de productos residuales, dando como resultado el deterioro de la capacidad de transporte de la membrana de Bruch.

Para confirmar cambios en la función de transporte de la membrana de Bruch debido al envejecimiento, la evaluación se realizó en la parte macular que desempeña un papel en la visión central y la parte periférica de los ojos de 56 individuos normales y 11 pacientes con degeneración macular, con edades comprendidas entre 1 año y 96 años.

En primer lugar, se midió la conductividad hidráulica de las membranas de Bruch aisladas de los ojos donados para determinar la capacidad de transporte de residuos. Se cargó una membrana de Bruch aislada en una cámara Ussing de tipo abierto para medir los cambios en la cantidad de fluido bajo presión hidrostática, y se calcularon los cambios en la conductividad hidráulica (véanse las figuras 5B y 5C). Como resultado, la capacidad de transporte de fluidos de la parte macular disminuyó exponencialmente a medida que avanzaba el envejecimiento, y la capacidad de transporte se redujo a la mitad cada 16 años (véase la figura 5D). Los datos de la figura 5D muestra el eje Y como una conversión lineal de la caída exponencial utilizando un gráfico semilogarítmico. Para mantener la función de las células visuales, la membrana de Bruch requiere una función de conductividad hidráulica mínima, lo cual está indicado por una línea de fallo. Este valor umbral de función se puede obtener dividiendo la cantidad de fluido transportado en el RPE por la presión hidrostática de la membrana de Bruch. La conductividad hidráulica de la membrana de Bruch necesaria para suministrar el fluido de RPE se puede calcular a partir de la siguiente ecuación.

Conductividad hidráulica (CH) = flujo de fluido/presión

Sin embargo, es imposible medir la presión hidrostática a través de la membrana de Bruch humana debido a dificultades técnicas. En el caso de los monos, se estimó que la diferencia de presión entre el espacio vítreo y coroideo era de aproximadamente 4 mmHg (534 Pa) (Emi *et al.*, 1989) y en realidad es mucho menor. Usando un valor de 4 mmHg, la conductividad hidráulica necesaria para transportar el fluido (0,1248 ml/hora/mm²) a la membrana de Bruch por el RPE se puede calcular como $0,65 \times 10^{-16}$ m/s/Pa.

Cuando la función de transporte disminuye, el fluido se acumula debajo del RPE, provocando la exfoliación del RPE y provocando la muerte de las células visuales en la parte superior. Estos síntomas ocurren en aproximadamente el 12-20 % de los pacientes con degeneración macular. En individuos normales, esta línea no desciende por debajo del umbral de fallo durante toda la vida, pero puede cruzar el umbral de disfunción en una población de edad avanzada típica y aparecer problemas graves tal como visión nocturna anormal. En pacientes con degeneración macular, es imposible medir sólo el área macular de forma independiente porque el área macular está gravemente dañada debido a la naturaleza de la enfermedad. La conductividad hidráulica del área circundante también disminuyó exponencialmente en un patrón similar al de la mácula, y la vida media de la función fue de aproximadamente 22 años (véase la figura 5E). Se puede confirmar que la conductividad hidráulica medida en la parte periférica de 11 pacientes con degeneración macular está por debajo de la línea de regresión media (véanse los círculos negros y las líneas rojas en la figura 5E), y esto demuestra que una reducción severa en la capacidad de transporte de material progresó en el área periférica, no el área macular.

Seguidamente, se realizó un experimento de difusión de proteínas para confirmar la capacidad de transporte de nutrientes de la membrana de Bruch. En concreto, se examinó la difusión de FITC-dextrano (MW 23 kDa) a través de la membrana de Bruch usando una cámara Ussing común (véanse las Figuras 6B y 6C). Se eligió dextrano como material portador de tamaño similar a la mayoría de las proteínas portadoras que desempeñan un papel en el transporte de sustancias tal como la vitamina A, los oligoelementos metálicos, los lípidos y similares. Se confirmó que el grado de difusión de la sustancia del tamaño de una proteína que pasa a través de la región macular disminuyó drásticamente debido al envejecimiento de la membrana de Bruch (véase la figura 6D). A pesar de la presencia de niveles normales de vitaminas y antioxidantes en el plasma, se observan deficiencias de estas sustancias en la zona macular. En la parte periférica, el grado de reducción de la difusión fue más lento que en el área macular (véase la figura 6E), pero en el caso de pacientes con degeneración macular, disminuyó bruscamente (véanse los círculos negros y las líneas rojas de la figura 6E). De esta manera, si es posible medir la función del área macular en pacientes con degeneración macular en comparación con el grado de reducción en la parte periférica, se puede comprobar que es muy probable que el grado sea mucho más rápido y más acelerado que en la zona periférica. Esta reducción en el transporte por difusión interfiere con el suministro de nutrientes y la eliminación de residuos peligrosos, lo que a su vez aumenta el riesgo de daño y muerte del RPE y de las células visuales y provoca ceguera.

Un objeto de la presente invención es mejorar la capacidad de transporte de la membrana de Bruch en personas de edad avanzada en general y en pacientes con degeneración macular. Esto es posible eliminando los productos residuales presentes en la membrana y reactivando el sistema de descomposición en la membrana.

Según un informe clínico, debido al envejecimiento de la membrana de Bruch de las personas de edad avanzada, la vitamina A no se suministra suficientemente desde la sangre al RPE y a las células visuales, lo que da como resultado un umbral de adaptación a la oscuridad más bajo. La solución ideal es facilitar la capacidad de transporte de la membrana de Bruch y aportar todos los nutrientes necesarios presentes en el plasma para la membrana de Bruch. En el caso de pacientes con AMD, también es necesario mejorar la capacidad de transporte de la membrana de Bruch para que el suministro de nutrientes, antioxidantes, metales, vitaminas y similares y la eliminación de residuos tóxicos se lleve a cabo sin problemas para evitar daños metabólicos que pueden causar enfermedades.

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá en más detalle con referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, será obvio para las personas normalmente versadas en la materia que estos ejemplos se proporcionan solo para fines ilustrativos y no se pretende que limiten el alcance de la presente invención.

Ejemplo 1. Producción de extracto de ginseng rojo

El ginseng fresco se lavó y se coció al vapor entre 94 °C y 98 °C, una presión de vapor de 3 kg/cm², y una presión de 1,5 kg/cm², seguido de un secado primario a entre 60 °C y 70 °C durante 12 a 20 horas, y secado a la luz del sol hasta que el contenido de humedad fuera del 15 % al 18 %, completando de este modo la producción de ginseng rojo.

Para preparar un extracto de disolvente del ginseng rojo, en general, para la extracción se puede utilizar uno seleccionado de agua, etanol y una mezcla de los mismos. Para la extracción primaria, se añadió agua en una cantidad que era de aproximadamente 5 veces a aproximadamente 10 veces el peso del ginseng crudo, seguido de extracción entre 80 °C y 85 °C durante 12 horas, y para la extracción secundaria, se añadió agua en una cantidad que era de aproximadamente 5 veces a aproximadamente 10 veces el peso del ginseng crudo, seguido de extracción entre 80 °C y 85 °C durante 8 horas, la extracción terciaria se realizó de 80 °C a 85 °C durante 8 horas después de que se añadió agua en una cantidad que era de aproximadamente 5 veces a aproximadamente 10 veces el peso del ginseng crudo, y a continuación, la extracción cuaternaria se realizó de 80 °C a 85 °C durante 8 horas después de añadir agua en una cantidad que era de aproximadamente 5 veces a aproximadamente 10 veces el peso del ginseng crudo. A continuación, el extracto resultante se filtró para eliminar impurezas, se enfrió hasta que la temperatura alcanzó entre 10 °C y 15 °C, se purificó por centrifugación y a continuación se sometió a concentración al vacío, completando de este modo la producción de un extracto de ginseng rojo utilizado en los ejemplos de la presente invención.

Ejemplo 2. Producción de extracto de pepino de mar

Se trituró un pepino de mar seco usando una trituradora para preparar polvo de pepino de mar y se le añadió etanol al 70 %, seguido de extracción durante aproximadamente 3-6 horas. El etanol se eliminó al vacío para preparar un extracto de pepino de mar para su uso en los ejemplos de la presente invención.

Ejemplo 3. Efecto de los extractos de ginseng rojo y pepino de mar para potenciar la conductividad hidráulica de la membrana de Bruch según la concentración

Para investigar el efecto de los extractos de ginseng rojo y pepino de mar sobre la potenciación de la función de transporte de la membrana de Bruch, se midieron las membranas de Bruch aisladas de los ojos de 4 personas de entre 69 y 84 años y se expresaron como una curva dosis-respuesta para mejorar la conductividad hidráulica.

En concreto, cada membrana de Bruch se montó en una cámara Ussing de tipo abierto y se perfundió con tampón Tris-HCl a través de tubos bajo presión hidrostática, y se recogió una solución que había pasado a través de cada

membrana de Bruch después de un cierto período de tiempo y se midió para el transporte de fluido. Para grupos experimentales, cada membrana se trató con entre un 0 % y un 10 % de extracto de ginseng rojo o entre un 0 % y un 10 % de extracto de pepino de mar, se cultivó durante 24 horas y a continuación se midió el transporte de fluido de las mismas.

Los cambios en las respuestas según la concentración de extracto con respecto a la conductividad hidráulica basal medida antes de la respuesta se expresaron en forma de gráficos. Como resultado, como se ilustra en la figura 7, tanto el extracto de ginseng rojo como el de pepino de mar presentaron curvas hiperbólicas de dosis-respuesta, de lo cual se confirmó que la conductividad hidráulica de la membrana se potenciaba a medida que aumentaba la dosis. Los resultados experimentales mostraron que el extracto de ginseng rojo presentó $K_m = 0,7 \%$ y un cambio de 3,17 veces en $V_{máx}$ y el extracto de pepino de mar presentó $K_m = 1,56 \%$ y una mejora, es decir, un cambio de 4,11 veces en $V_{máx}$. Por tanto, se confirmó que cada uno de los extractos de ginseng rojo y pepino de mar estaba saturado, mostrando la máxima mejora en la conductividad hidráulica a una concentración de aproximadamente el 3 %.

Se confirmó que, en estado saturado, el extracto de ginseng rojo presentó un aumento de aproximadamente 3 veces en la conductividad hidráulica y el extracto de pepino de mar presentó un aumento de aproximadamente 3,2 veces en la conductividad hidráulica en comparación con cuando no se añadió ninguno de los extractos, de lo cual se confirmó que el extracto de ginseng rojo y el extracto de pepino de mar podían tener un efecto significativo en la potenciación de la función de transporte de la membrana de Bruch en varios grupos de edad.

Ejemplo 4. Efecto del tratamiento repetido con extracto de ginseng rojo para potenciar la conductividad hidráulica de la membrana de Bruch

Para examinar si la función de transporte de la membrana de Bruch mejoró tras el tratamiento con el extracto de ginseng rojo una o más veces, se llevó a cabo un experimento para medir la conductividad hidráulica utilizando membranas de Bruch aisladas de ojos de donantes de edades comprendidas entre 73 y 79 años.

En concreto, se realizó el experimento de la misma manera que en el ejemplo 3, excepto que solo se usó Tris-HCl como control y cada grupo experimental fue tratado con un extracto de ginseng rojo al 2,5 %. Las muestras se sometieron a un cultivo primario para medir el transporte de líquidos y se trataron posteriormente con un extracto de ginseng rojo al 2,5 %, seguido de cultivo durante 24 horas, seguido de una medición secundaria.

Como resultado del cultivo primario de la membrana de Bruch junto con el extracto de ginseng rojo al 2,5 %, los donantes de 73 años mostraron una mejora en la conductividad hidráulica de $0,91 \times 10^{-10}$ m/s/Pa a $1,94 \times 10^{-10}$ m/s/Pa y los donantes de 79 años mostraron una mejora en la conductividad hidráulica de $1,36 \times 10^{-10}$ m/s/Pa a $3,38 \times 10^{-10}$ m/s/Pa. Tras el tratamiento con extracto de ginseng rojo dos veces, se presentaron efectos significativos, es decir, aumentos en la conductividad hidráulica de $1,94 \times 10^{-10}$ m/s/P a $2,68 \times 10^{-10}$ m/s/P ($p < 0,05$) y desde $3,38 \times 10^{-10}$ m/s/P a $5,07 \times 10^{-10}$ m/s/P ($p < 0,005$) en donantes de 73 y 79 años, respectivamente.

Los resultados se ilustran en la figura 8, de los cuales se confirmó que, si bien no hay cambios en el control incluso cuando se expone al extracto dos veces, la capacidad de transporte de la membrana de Bruch mejoró aún más cuando se expuso repetidamente al extracto de ginseng rojo.

Ejemplo 5. Efecto de los extractos de ginseng rojo y pepino de mar para potenciar la conductividad hidráulica de la membrana de Bruch

Para confirmar el efecto del extracto de ginseng rojo preparado según el Ejemplo 1, el extracto de pepino de mar preparado según el Ejemplo 2, y una mezcla de los mismos para potenciar la conductividad hidráulica de la membrana de Bruch, se llevó a cabo un experimento de la misma manera que en el Ejemplo 3 usando las membranas de Bruch de los ojos de donantes de edades comprendidas entre 12 y 89 años.

En concreto, las membranas de Bruch aisladas de los ojos de 38 donantes (entre 12 y 89 años) se cultivaron junto con un 10 % del extracto de ginseng rojo durante 24 horas y se utilizó Tris-HCl como control. Los resultados se ilustran en la figura 9A, de los cuales se confirmó que se presentó un aumento de 2,2 veces en la conductividad hidráulica de la membrana de Bruch tras el tratamiento con el extracto de ginseng rojo (control $1,11 \pm 0,22$ ($n = 15$, expresado por o), grupo tratado con extracto de ginseng rojo al 10 % $2,05 \pm 0,38$ ($n=23$, expresado por ●); unidades: 10^{-10} m/s/Pa, $p < 0,001$).

Seguidamente, las membranas de Bruch aisladas de los ojos de 28 donantes (entre 52 y 84 años) se cultivaron junto con un 2,5 % del extracto de pepino de mar durante 24 horas y se utilizó Tris-HCl como control. Los resultados se ilustran en la figura 9B, de los cuales se confirmó que el extracto de pepino de mar incrementó la conductividad hidráulica de la membrana de Bruch 2,3 veces ($p < 0,001$).

De manera adicional, para confirmar un efecto sinérgico tras el tratamiento conjunto con el extracto de ginseng rojo y el extracto de pepino de mar, las membranas de Bruch aisladas de los ojos de 17 donantes (entre 52 y 84 años) se cultivaron durante 24 horas junto con tampón Tris-HCl (control), 3 % del extracto de ginseng rojo, 3 % del extracto de

pepino de mar, o una mezcla de los mismos, y los resultados se ilustran en la figura 10.

Como resultado, el extracto de ginseng rojo y el extracto de pepino de mar potenciaron de manera similar la conductividad hidráulica de la membrana de Bruch (ginseng rojo: aumento de $2,15 \pm 0,33$ veces, pepino de mar: aumento de $2,13 \pm 0,47$ veces, Media $\pm$ DE) y una combinación de los dos extractos presentó un aumento de $2,89 \pm 0,58$ veces en la conductividad hidráulica. A partir de estos resultados, se confirmó que un excelente efecto de mejora, que fue estadísticamente significativo, se presentó cuando se trató con el extracto compuesto en comparación con el extracto único ($p < 0,001$, Media $\pm$ DE).

Tal efecto de los extractos de ginseng rojo y pepino de mar para potenciar la conductividad hidráulica es el mismo que el efecto de rejuvenecimiento que hace que la membrana de Bruch parezca tener entre 20 y 25 años. Debido al efecto de mejora de la conductividad hidráulica, el umbral de fallo de los ojos no se cruza, con lo cual se puede reducir el riesgo de progresión patológica como la degeneración macular, o se puede prevenir una reducción de la visión debida al envejecimiento.

Ejemplo 6. Efecto de los extractos de ginseng rojo y pepino de mar en la eliminación de productos residuales lipídicos de la membrana de Bruch

Ésteres de colesterol, colesterol, triglicéridos y fosfolípidos son los principales constituyentes de los productos residuales lipídicos de la membrana de Bruch. Se realizaron experimentos de dosis-respuesta para examinar si el extracto de ginseng rojo y el extracto de pepino de mar tienen el efecto de eliminar los extractos lipídicos acumulados en la membrana de Bruch.

En concreto, las membranas de Bruch aisladas de los ojos de cuatro donantes (entre 50 y 82 años) se homogeneizaron mezclándolas en tampón Tris-HCl y el sedimento insoluble que contenía el sobrenadante y los residuos lipídicos se separaron mediante centrifugación. El sedimento separado se mezcló nuevamente con tampón Tris-HCl y se incubó con el extracto de ginseng rojo o el extracto de pepino de mar a una concentración del 0 % al 2,5 % en una incubadora a 37 °C durante 24 horas. Después de la incubación, cada muestra se centrifugó y la cantidad de lípido secretada del sedimento al sobrenadante se cuantificó mediante cromatografía en capa fina (TLC) en una placa de gel de sílice.

Como resultado, las curvas dosis-respuesta, los datos de secreción de lípidos y la cinética de diversos tipos de secreción de lípidos se muestran en las figuras 11 y 12. Tal como se ilustra en la figura 11, se encontró que un éster de colesterol, colesterol, un triglicérido y un fosfolípido, que se habían depositado en la membrana de Bruch, cuando se cultivan junto con los extractos de ginseng rojo y pepino de mar, fueron secretados para eliminar varios tipos de lípidos de la membrana. Ambos extractos alcanzaron un estado de saturación con el efecto máximo a una concentración de aproximadamente el 2,5 %. De manera adicional, como resultado de comparar los datos de secreción de lípidos (véase la figura 12A) y el efecto de secreción (véase la figura 12B) de cada extracto, se confirmó que, dado que los efectos de eliminación del extracto de ginseng rojo y del extracto de pepino de mar son diferentes según el tipo de lípido, una composición que consistía en los dos extractos fue la más eficaz para eliminar los residuos lipídicos de la membrana de Bruch.

Ejemplo 7. Efecto de los extractos de ginseng rojo y pepino de mar para secretar MMP de la membrana de Bruch

Las MMP de la membrana de Bruch están presentes en forma libre o unidas a la membrana. Para confirmar si los extractos de ginseng rojo y pepino de mar son capaces de eliminar las MMP de la membrana de Bruch, en primer lugar, en la membrana de Bruch aislada se investigaron las MMP unidas a la membrana.

La membrana de Bruch aislada se montó en una cámara Ussing de tipo abierto y se perfundió con tampón Tris-HCl para eliminar los materiales en estado libre. Se realizó una medición en tiempo real del fluido que pasa a través de la membrana, las cantidades de MMP secretadas se confirmaron mediante zimografía en gelatina y, después del experimento, se cortó una membrana de Bruch que tenía un diámetro de 6 mm para medir el contenido de MMP.

Las MMP libres se eliminaron dentro de 1 hora después del inicio de la perfusión, y a continuación se secretaron lentamente y casi todas las MMP libres se eliminaron dentro de las 5 horas posteriores a la perfusión (véase la figura 13). Después de que la membrana secretó MMP libres, la membrana de Bruch se separó de la cámara, seguido de la extracción de las MMP restantes en la membrana utilizando tampón SDS. Se confirmó que las MMP presentes en forma soluble o libre se secretaban en su mayoría lentamente entre 5 y 12 horas de perfusión, pero no se eliminan y permanecen en la membrana incluso después de 5 a 12 horas de perfusión, ya que la mayoría de las MMP presentes en la membrana de Bruch están unidas o atrapadas en la membrana.

Para examinar si las MMP unidas a la membrana o atrapadas podrían eliminarse mediante los extractos de ginseng rojo y pepino de mar, las membranas de Bruch aisladas de los ojos de donantes de 73 y 79 años se perfundieron con Tris-HCl durante 12 horas para secretar y eliminar primero las MMP libres. Posteriormente, cada membrana de Bruch se perfundió junto con un 2,5 % de extracto de ginseng rojo (RG), 2,5 % del extracto de pepino de mar (SC), y una mezcla de extractos (RG+SC), y después de 24 horas, se perfundió nuevamente con tampón Tris-HCl para confirmar las cantidades de MMP secretadas mediante zimografía en gelatina.

Como resultado, como se ilustra en la figura 14, se confirmó que las MMP unidas a la membrana se secretaban cuando se trataban con extracto de ginseng rojo (RG), el extracto de pepino de mar (SC) y el extracto compuesto de ginseng rojo y extractos de pepino de mar (RG+SC). Haciendo referencia a la figura 14, se observaron MMP de control (C), de lo cual se confirmó que las MMP libres no podían eliminarse por completo incluso después de 12 horas de perfusión. No obstante, en el caso de la membrana de Bruch usando el extracto de ginseng rojo (RG) al 2,5 %, se confirmó que se secretaron eficazmente MMP unidas a la membrana, tal como HMW1, y formas activas y no activas de MMP2 y MMP9. El extracto de pepino de mar (SC) al 2,5 % tuvo un efecto secretario de MMP similar al del extracto de ginseng rojo y, en particular, tuvo un efecto excelente al eliminar una gran cantidad de HMW2 unido a la membrana. El compuesto de extractos de ginseng rojo y pepino de mar (RG+SC) mostró un efecto más fuerte en la eliminación de MMP unidas a la membrana en comparación con el extracto de ginseng rojo o pepino de mar, de lo cual se confirmó un efecto sinérgico del compuesto.

Tal como se ha descrito anteriormente, el compuesto de extractos de ginseng rojo y pepino de mar es el más eficaz para eliminar las MMP atrapadas en la membrana, y una combinación de estos extractos actúa sobre la secreción de un compuesto de alto peso molecular unido o atrapado en la membrana, presentando de este modo un efecto excelente para potenciar la capacidad de transporte de la membrana de Bruch. Lo más importante es que el extracto compuesto sea capaz de normalizar un sistema secretor de la membrana mediante la eliminación de MMP2 y MMP9 activadas, que es eficaz en la degradación de proteínas anormales, ayudando por tanto a regenerar la membrana de Bruch. *In vivo*, se prevé que, debido a la mejora de la porosidad de la membrana de Bruch, el extracto compuesto es capaz de desempeñar un papel eficaz en la regeneración y degradación de la membrana de Bruch junto con las nuevas MMP secretadas por el RPE.

Ejemplo 8. Efecto de los extractos de ginseng rojo y pepino de mar para secretar MMP presentes en el gránulo de la membrana de Bruch del ojo humano

Para confirmar el efecto de secreción de las MMP de la membrana de Bruch del extracto de ginseng rojo y pepino de mar, se utilizaron membranas de Bruch aisladas de los dos ojos de un donante de 75 años. Las MMP estaban presentes en el sedimento de la membrana de Bruch utilizada como muestra en una forma de estar atrapadas o unidas a la membrana.

Se cultivó un cierto volumen del sedimento con tampón Tris-HCl como control, y los grupos experimentales se cultivaron con un extracto de ginseng rojo al 2,5 % o un extracto de pepino de mar al 2,5 %. Después de cultivar a 37 °C durante 24 horas, se realizó una centrifugación para medir la cantidad de MMP secretada en el sobrenadante y las MMP presentes en un estado unido al sedimento.

Como resultado, como se ilustra en la figura 15, las MMP2 y MMP9 activadas se secretaron en pequeñas cantidades en el control, y HMW2 permaneció unido al sedimento en la mayoría de los casos. Tras el tratamiento con extracto de ginseng rojo, se secretó una enzima algo activada, pero HMW2 todavía permaneció en la membrana como en el control.

Por otra parte, se confirmó que, tras el tratamiento con extracto de pepino de mar, la mayor parte del HMW2 fue secretada y también se secretaron formas activadas de HMW1, MMP2 y MMP9. A partir de estos resultados, se confirmó que el extracto de pepino de mar secretaba la forma activada de HMW1 y las formas precursoras de pro-MMP2 y pro-MMP9 de la membrana para eliminar de este modo los productos residuales presentes en la membrana de Bruch, proporcionando por tanto un efecto positivo para potenciar la función de transporte de la membrana.

Los datos confirmados en los ejemplos anteriores de la presente invención muestran claramente que cada uno del extracto de ginseng rojo y el extracto de pepino de mar presenta un efecto de potenciar la función de la membrana de Bruch, pero tienen diferentes mecanismos de acción en términos de un efecto de la secreción de lípidos y varios tipos de MMP presentes en la membrana de Bruch. Por tanto, es evidente que un compuesto de dos tipos de extractos presenta un efecto sinérgico en comparación con el caso en el que se usan los dos extractos por separado, y se confirmó a partir de resultados experimentales que el extracto compuesto en realidad tuvo un efecto notablemente grande para potenciar la estructura y la función de la membrana de Bruch.

El efecto de regeneración de la membrana de Bruch identificado en condiciones de laboratorio se amplificará aún más *in vivo* mediante una acción adicional con el RPE.

Por lo tanto, estos extractos brindan la posibilidad de tratar diversas enfermedades y discapacidad visual debido al envejecimiento al elevar la curva funcional que disminuye con el envejecimiento mediante la mejora de la capacidad de transporte de sustancias de la membrana de Bruch. Dado que existen diferencias individuales en la respuesta a las sustancias y que las composiciones de los productos residuales lipídicos individuales son diferentes entre sí, es ideal para superar la heterogeneidad mediante el uso de un complejo de ginseng/ginseng rojo y pepino de mar.

En concreto, la estrategia de tratamiento propuesta en la presente invención mejora la capacidad de transporte de material resultante del envejecimiento como se muestra en la figura 16, elevando de este modo la línea recta hacia

arriba. Una mejora de 1,5 veces en la conductividad hidráulica rejuvenece la función de la membrana de Bruch en 9 años y una mejora de 4 veces en la conductividad hidráulica mejora la función del ojo del donante en 32 años. Por tanto, el grado de mejora puede determinarse según el grupo de edad del objetivo del tratamiento. En la población general que aún no ha tenido enfermedades visuales, la salud ocular se puede mantener tomando dosis bajas, y en la población de edad avanzada, se pueden usar dosis más altas para prevenir el envejecimiento y las enfermedades relacionadas con la hipofunción de la membrana de Bruch debido al envejecimiento. Para pacientes con signos de enfermedad ocular debida al envejecimiento, se pueden usar dosis mucho más altas para retrasar o tratar la progresión de la enfermedad.

Ejemplo 9. Efecto de los extractos de ginseng y pepino de mar para potenciar la conductividad hidráulica de la membrana de Bruch

Para confirmar el efecto sinérgico del tratamiento conjunto con extractos de ginseng y pepino de mar, se cultivaron membranas de Bruch aisladas de ojos de cerdo durante 24 horas junto con tampón Tris-HCl (control), 0,5 % de extracto de ginseng, 0,5 % de extracto de pepino de mar, una mezcla de extractos de ginseng y pepino de mar, y los resultados se ilustran en la Tabla 1 a continuación y en la figura 17.

Como resultado, el extracto de ginseng y el extracto de pepino de mar mejoraron la conductividad hidráulica de la membrana de Bruch (ginseng: aumento de $1,81 \pm 0,18$ veces, pepino de mar: aumento de $2,32 \pm 0,05$ veces, Media $\pm$ DE), y el compuesto de los dos extractos aumentó la conductividad hidráulica $3,58 \pm 0,65$ veces. A partir de los resultados, se confirmó que un excelente efecto de mejora, que fue estadísticamente significativo, se presentó cuando se trató con el extracto compuesto en comparación con el extracto único ($p < 0,05$, Media $\pm$ DE).

[Tabla 1]

	Media	DE	n
Control	1,36	0,26	11
0,5 % de Ginseng blanco	1,81	0,18	3
0,5 % de SC	2,32	0,05	4
0,5 % de Ginseng blanco+SC	3,58	0,65	3

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para su uso en la prevención, retraso o tratamiento de una enfermedad relacionada con la hipofunción de la membrana de Bruch, comprendiendo la composición farmacéutica, como principio activo, un extracto compuesto de ginseng rojo y pepino de mar; o un extracto compuesto de ginseng y pepino de mar, en donde la enfermedad relacionada con la hipofunción de la membrana de Bruch es la degeneración macular asociada con la edad (AMD), distrofia del fondo de ojo de Sorsby, Malattia Levintanese (ML), enfermedad de Stargardt, distrofia retiniana viteliforme de Best o distrofia retiniana en panal de Doyne (DHRD).
2. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el principio activo potencia la función de transporte de la membrana de Bruch.
3. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el principio activo potencia la función de transporte mejorando la conductividad hidráulica o la función de difusión del material de la membrana de Bruch.
4. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el principio activo potencia la función de transporte eliminando una proteína o lípido unido o atrapado en la membrana de Bruch.
5. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el principio activo regenera la membrana de Bruch y potencia la función de la membrana de Bruch.
6. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el principio activo regenera la membrana de Bruch eliminando los complejos de alto peso molecular 1 (HMW1), los complejos de alto peso molecular 2 (HMW2) o un componente lipídico que están unidos a o depositados en la membrana de Bruch, y potencia la función de la membrana de Bruch.
7. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el principio activo regenera la membrana de Bruch secretando, a partir de una matriz de la membrana de Bruch, metaloproteinasas de la matriz 2 con actividad proteolítica (pro-MMP2), metaloproteinasas de la matriz 9 con actividad proteolítica (pro-MMP9), metaloproteinasas de la matriz 2 activas (MMP2) y metaloproteinasas de la matriz 9 activas (MMP9), y potencia la función de la membrana de Bruch.
8. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el principio activo regenera la membrana de Bruch activando la secreción de MMP activas del epitelio pigmentario de la retina (RPE) y potencia la función de la membrana de Bruch.
9. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste en aminoácidos, antioxidantes, vitaminas, minerales, metales, luteína, astaxantina, zeaxantina y extractos de arándano.
10. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición farmacéutica es una composición de alimento saludable funcional.
11. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la composición de alimento saludable funcional es un aditivo alimentario.
12. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la composición de alimento saludable funcional es una composición de bebida.

La unidad visual

FIG. 1

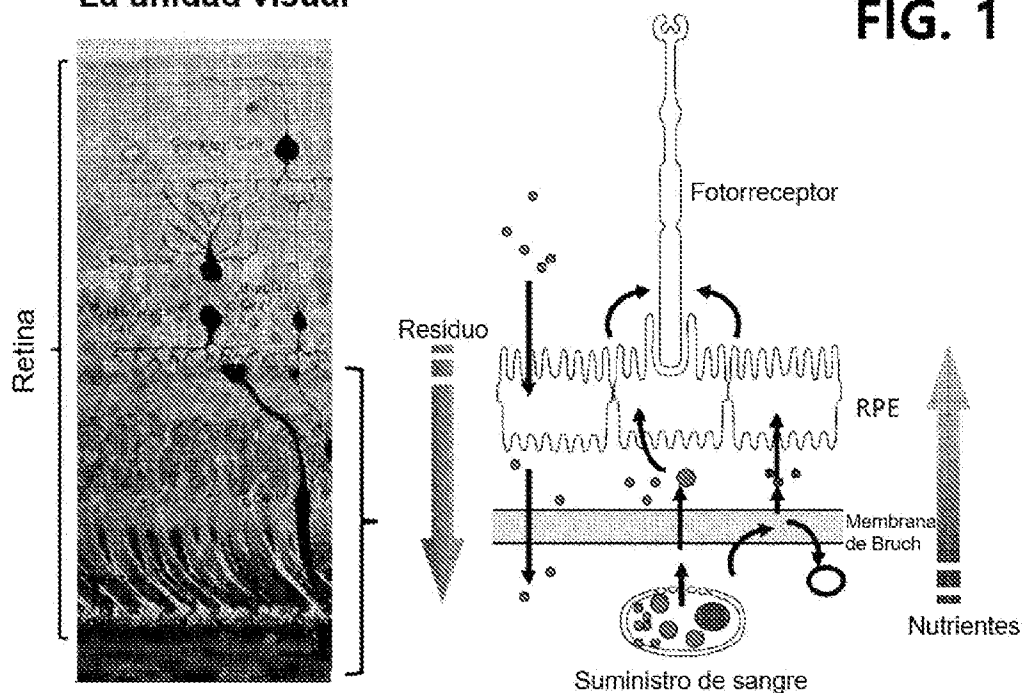
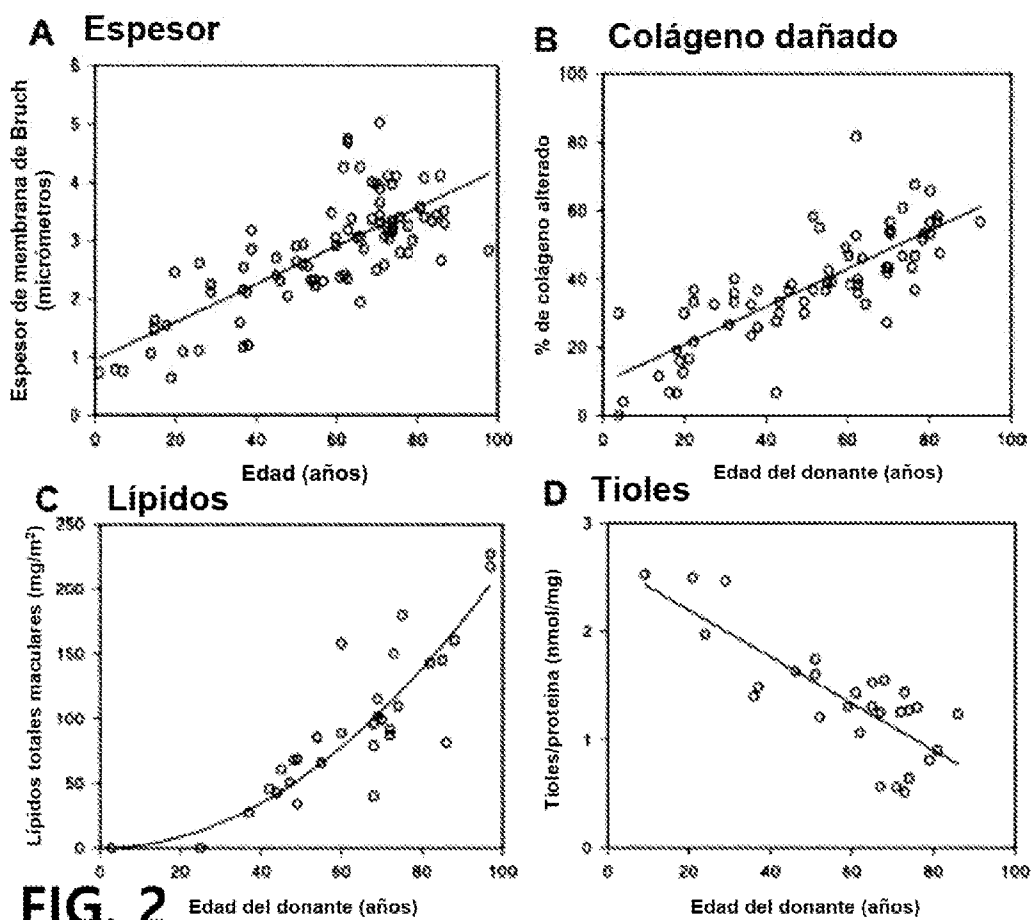
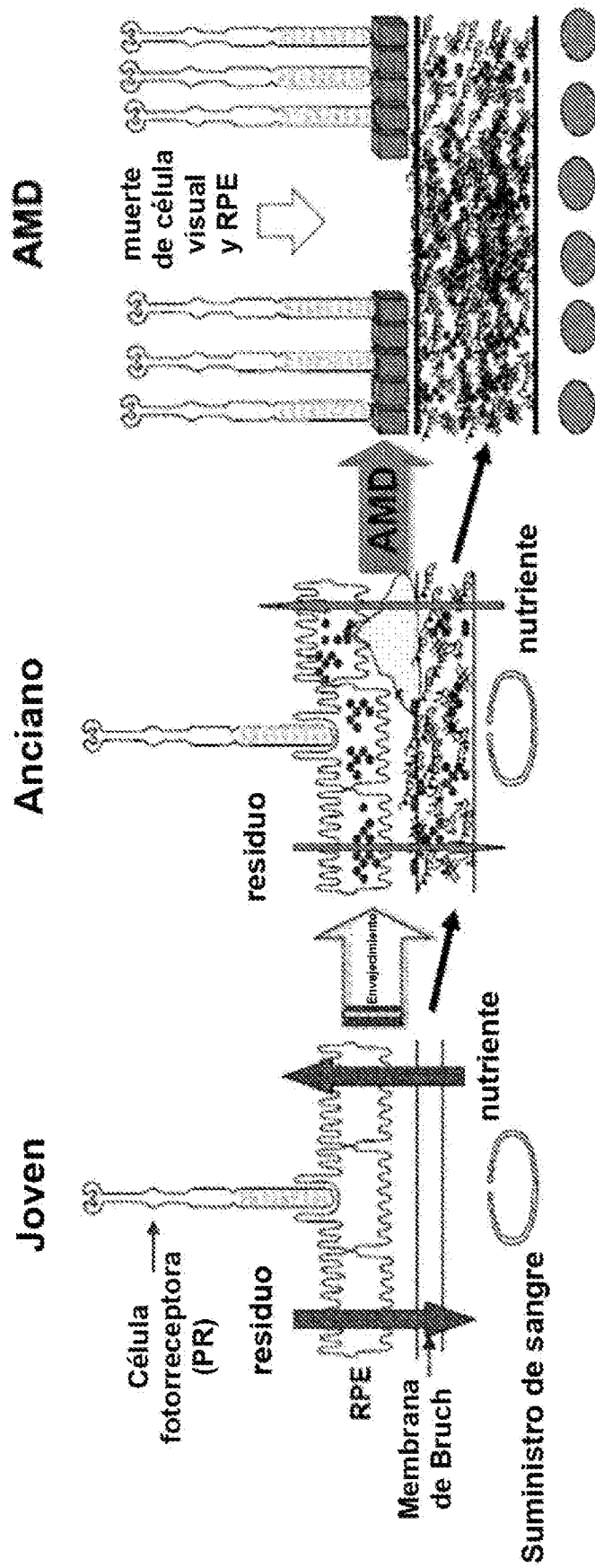


FIG. 3



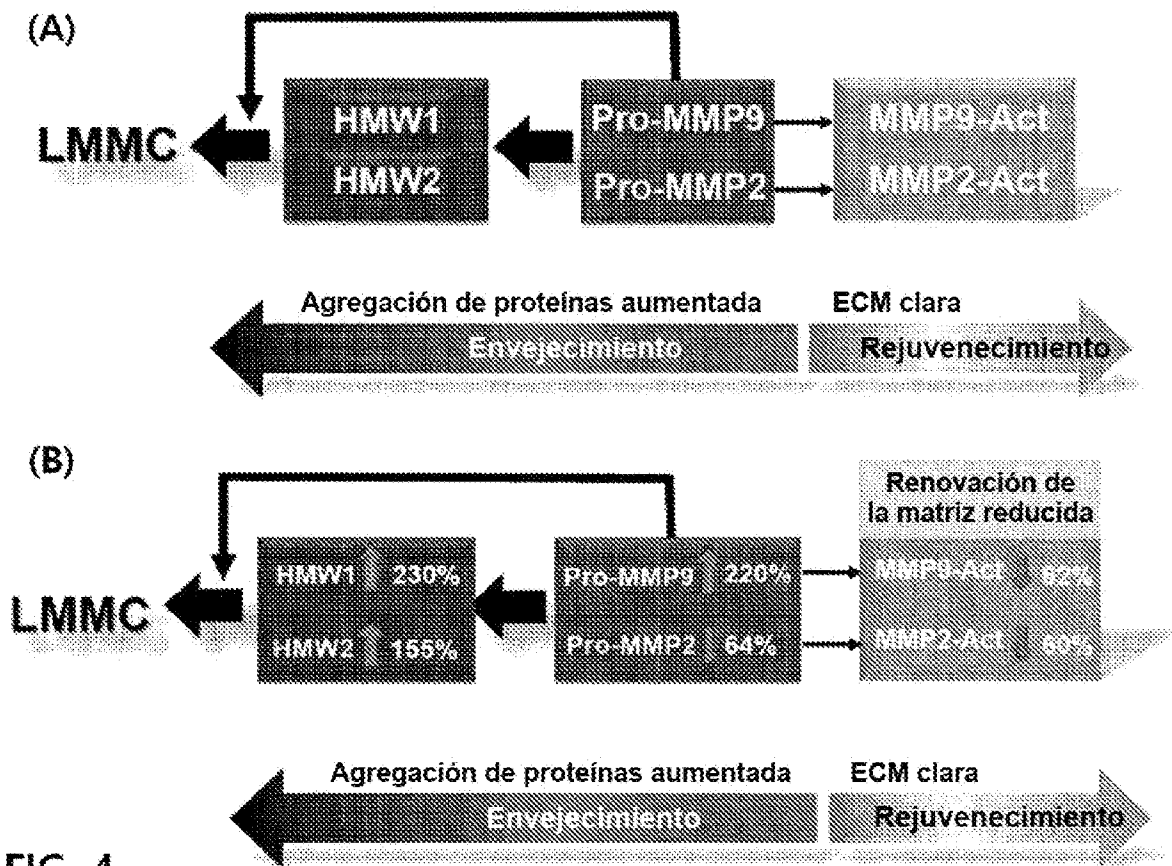
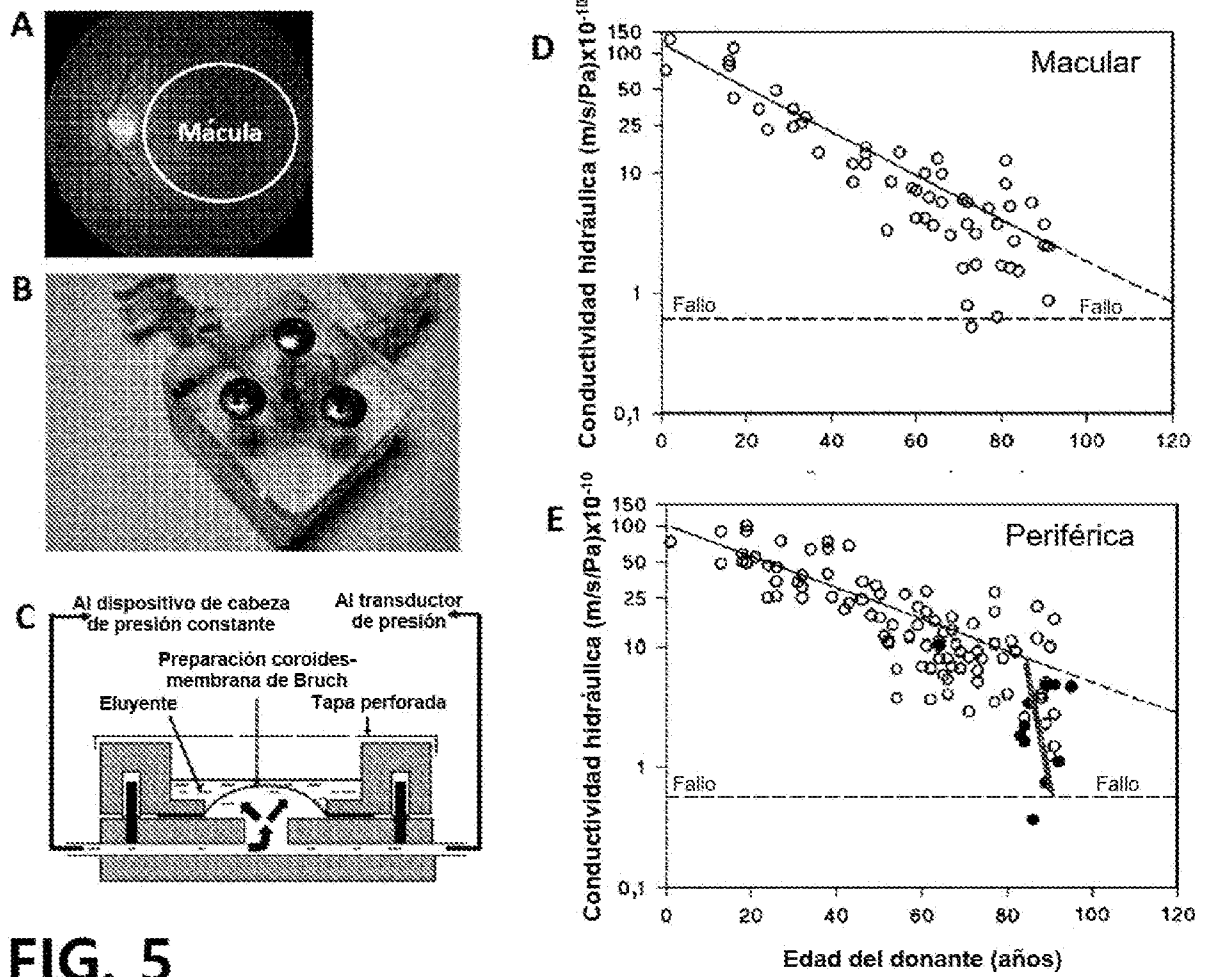


FIG. 4



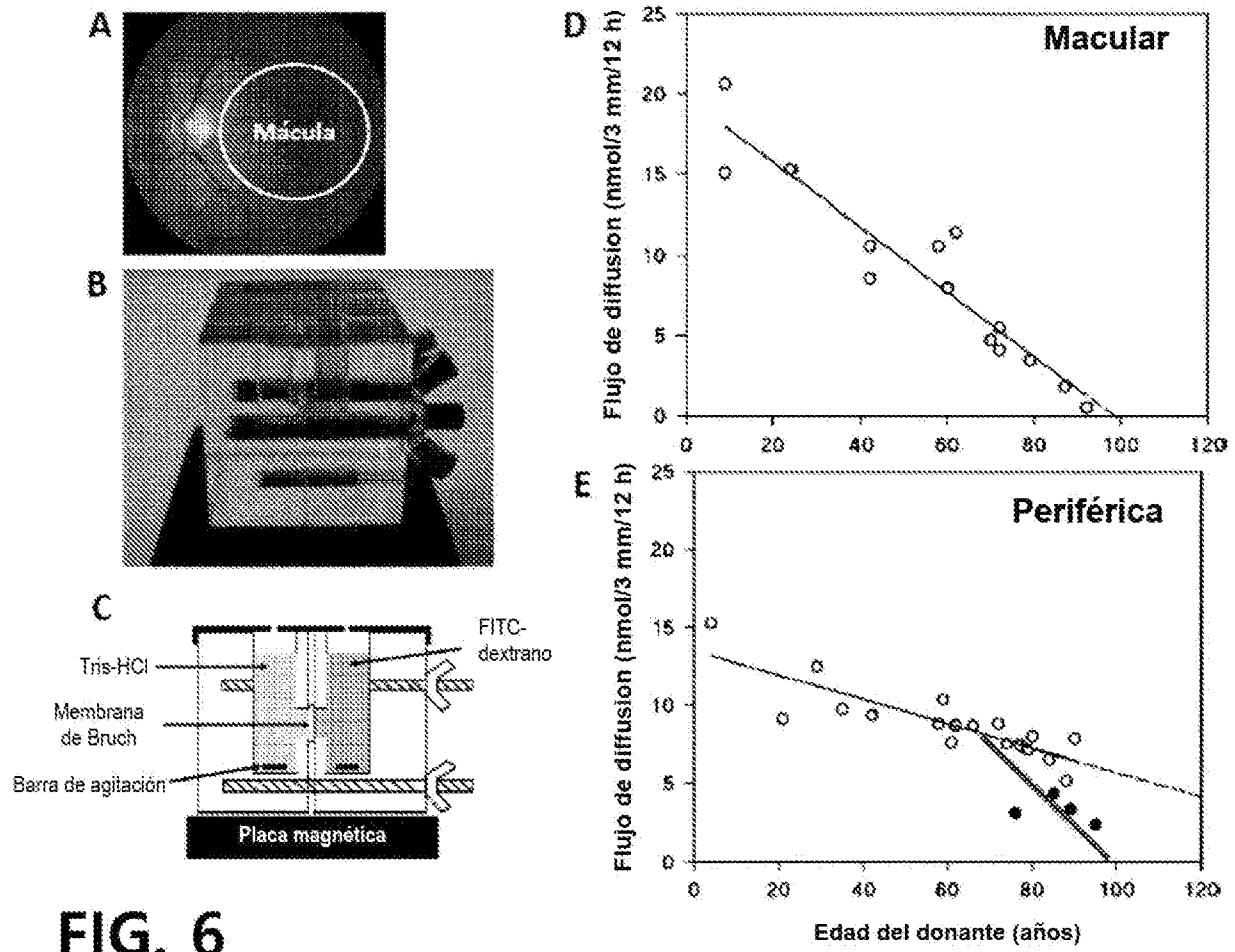
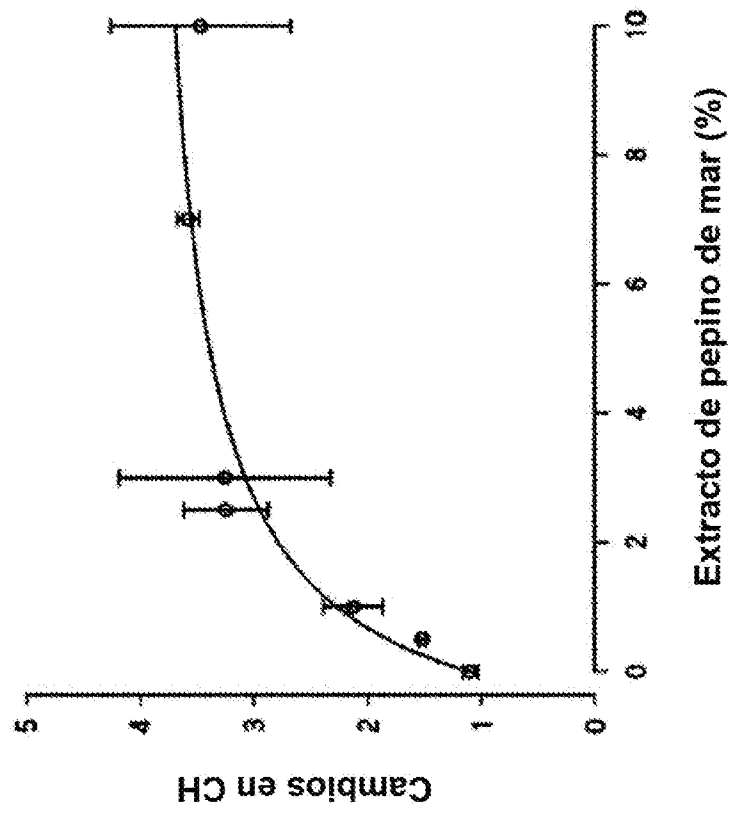


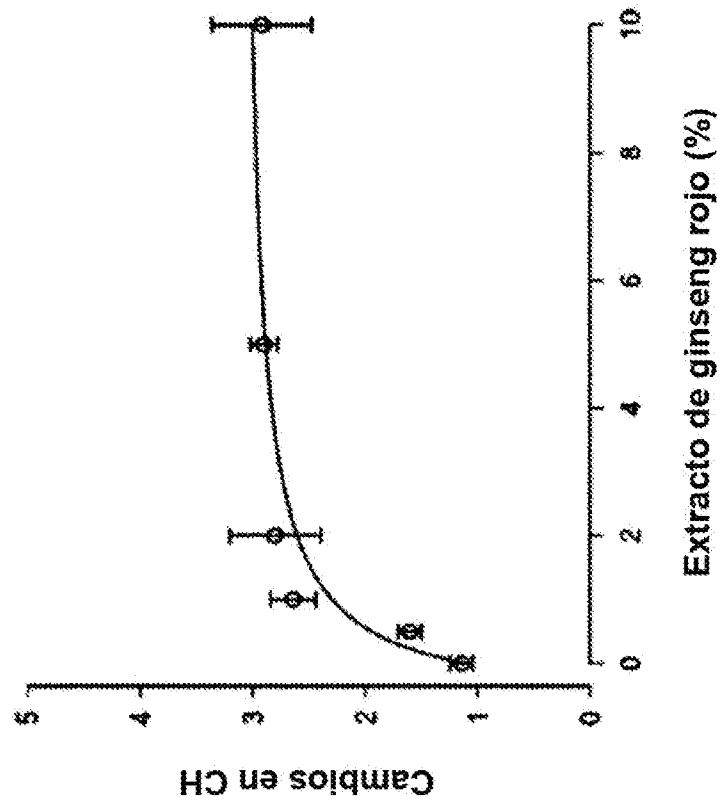
FIG. 6

FIG. 7

B



A



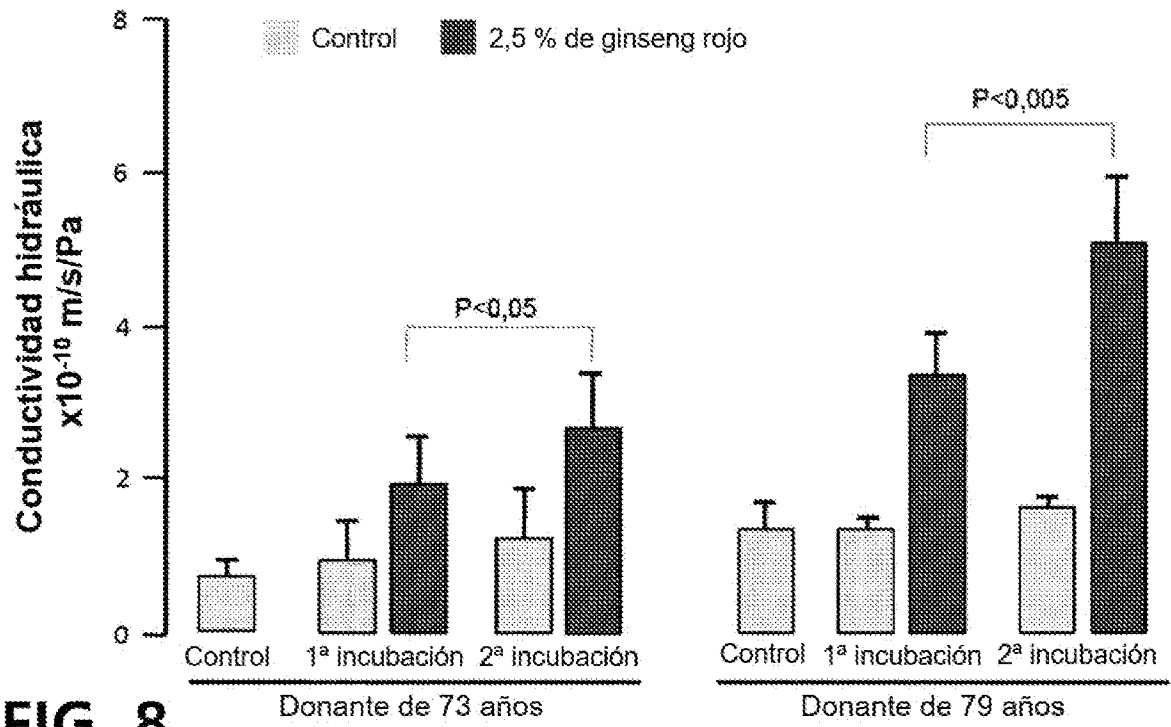
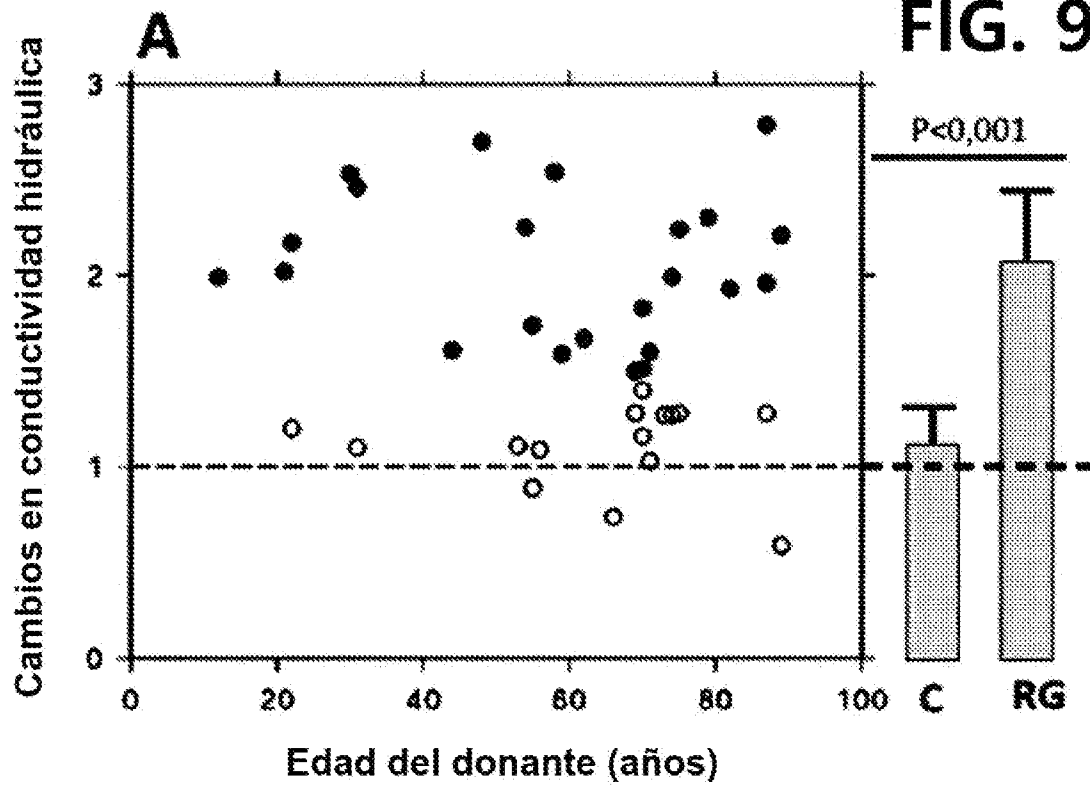
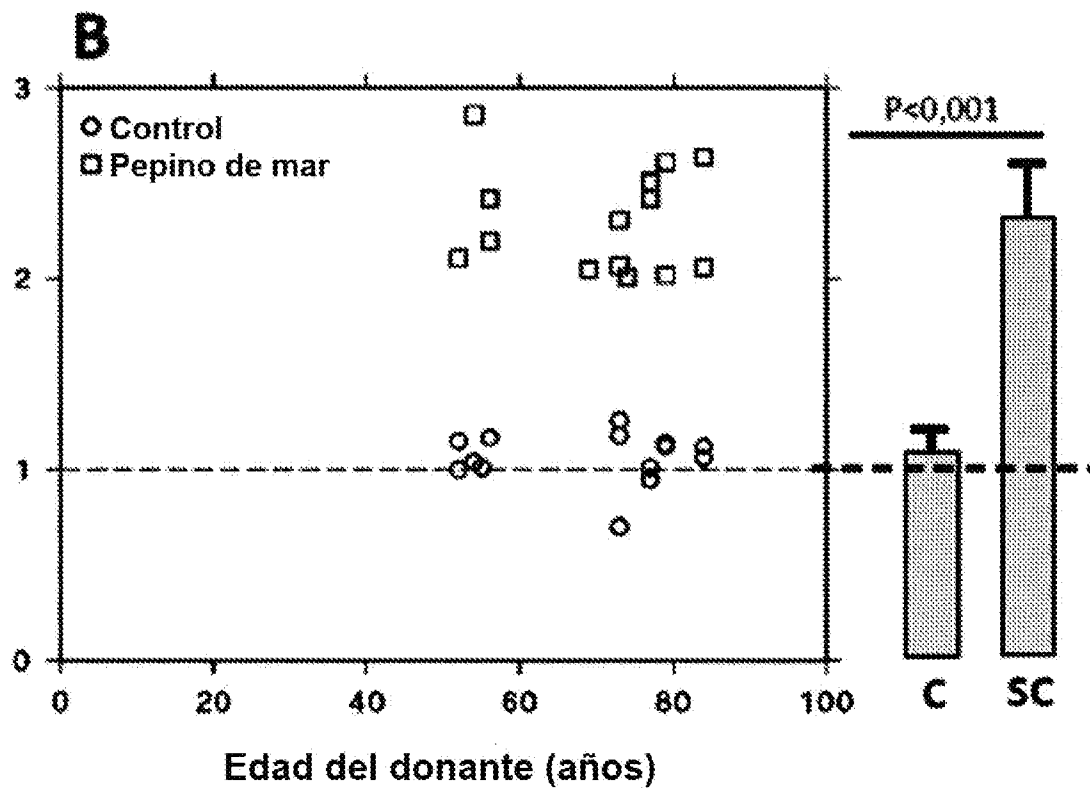
**FIG. 8**

FIG. 9



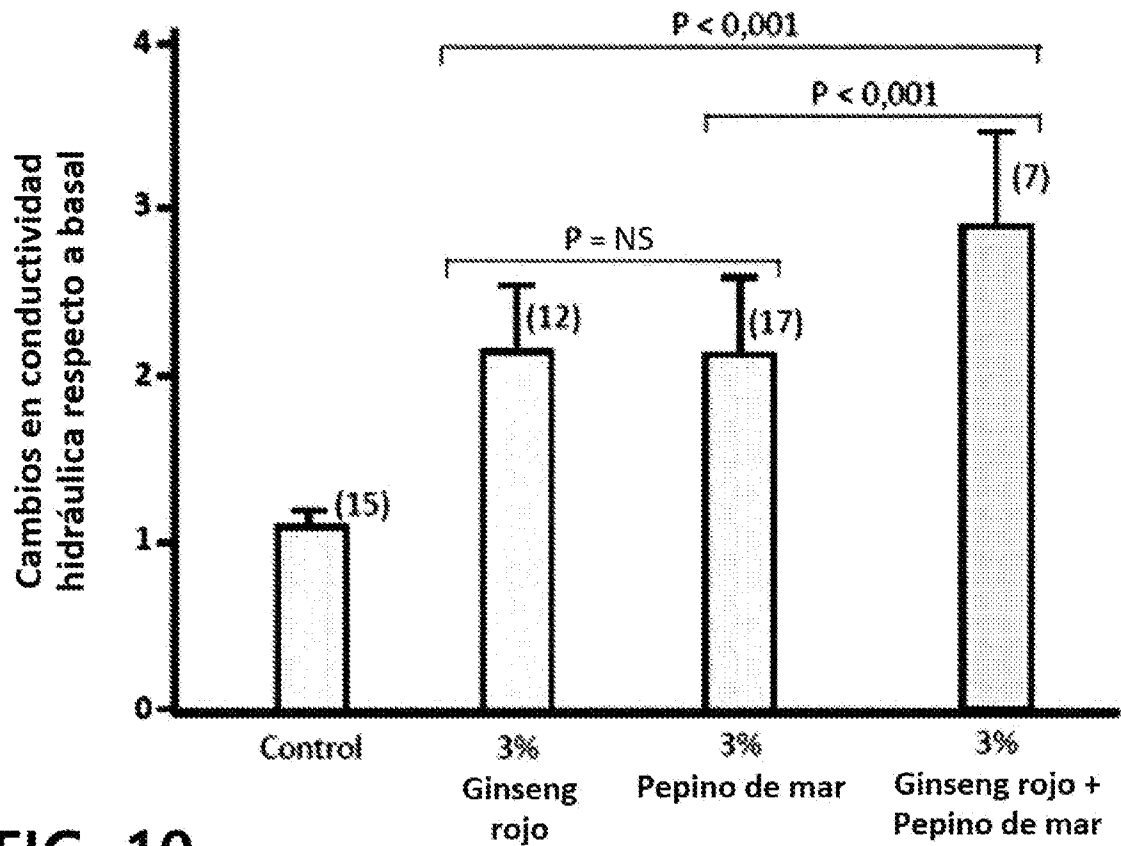


FIG. 10

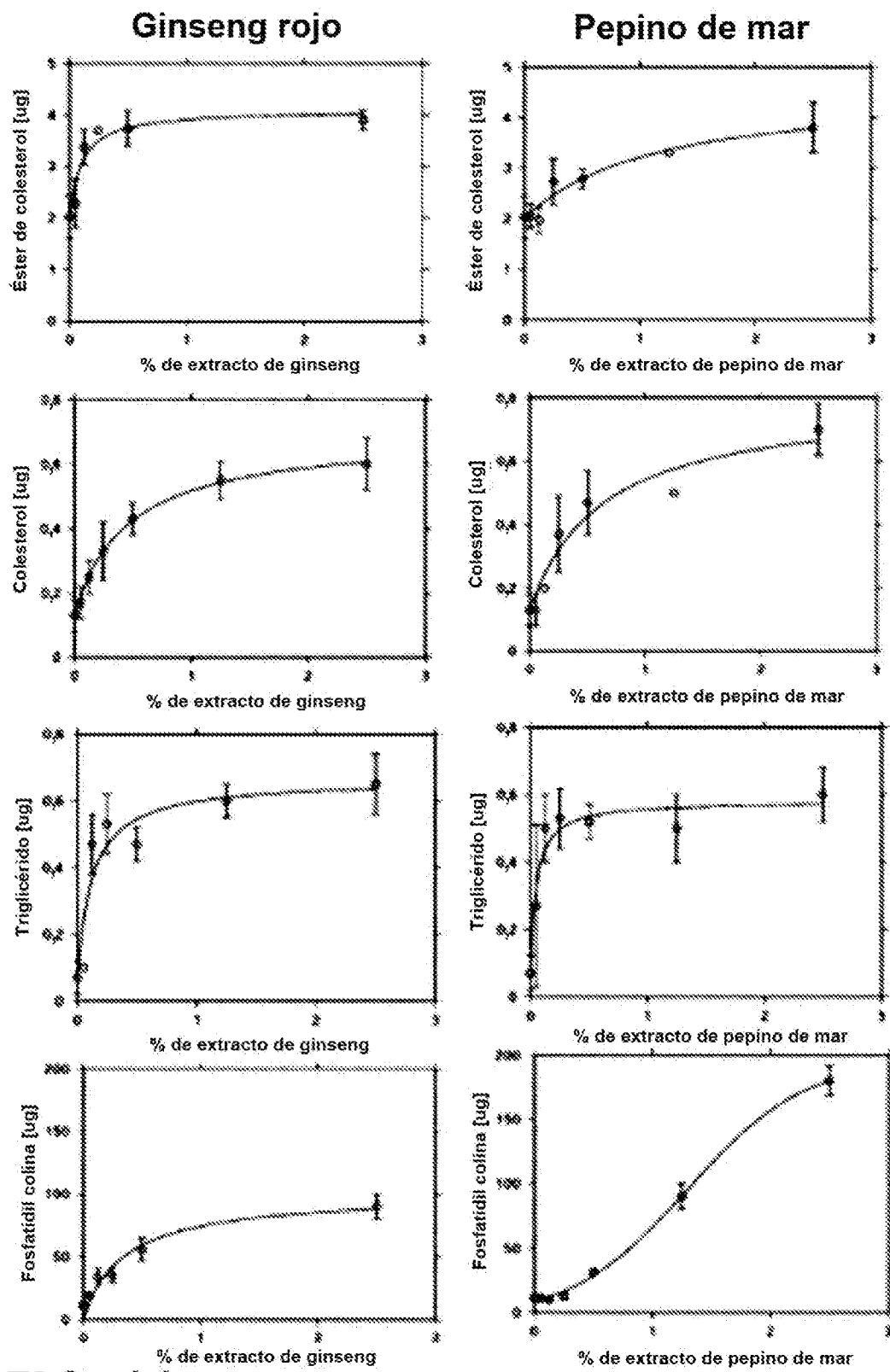


FIG. 11

A Resumen de constantes cinéticas:

Clase de lípido	Extracto de ginseng rojo	Extracto de pepino de mar
Ésteres de colesterol	$K_m = 0,1\%$; $V_{máx} = 4,1\mu g$	$K_m = 1,2\%$; $V_{máx} = 4,6\mu g$
Colesterol	$K_m = 0,45\%$; $V_{máx} = 0,69\mu g$	$K_m = 0,62\%$; $V_{máx} = 0,9\mu g$
Triglicéridos	$K_m = 0,13\%$; $V_{máx} = 0,67\mu g$	$K_m = 0,05\%$; $V_{máx} = 0,58\mu g$
Fosfatidilcolina	$K_m = 0,35\%$; $V_{máx} = 111\mu g$	X-50 = 1,3%; $V_{máx} = 197\mu g$

FIG. 12**Eficacia de eliminación de lípido****B**

Clase de lípido	Ginseng rojo	Pepino de mar
Ésteres de colesterol	↑↑↑	↑
Colesterol	↑	↑
Triglicéridos	↑	↑↑
Fosfatidilcolina	↑	↑↑↑

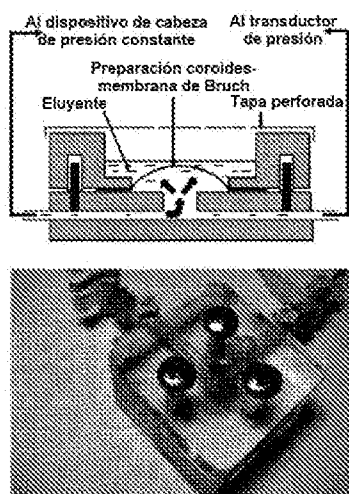
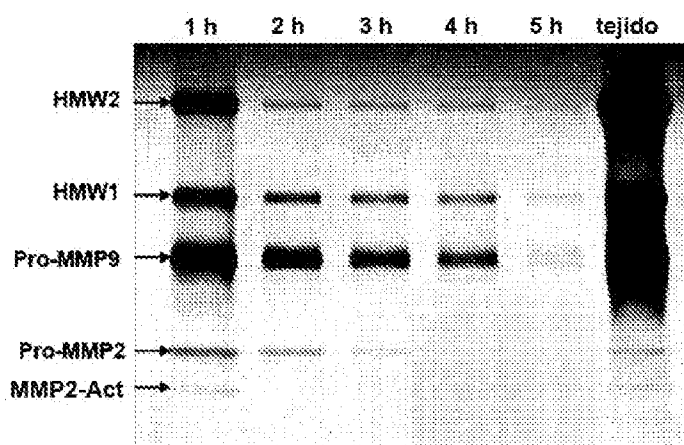
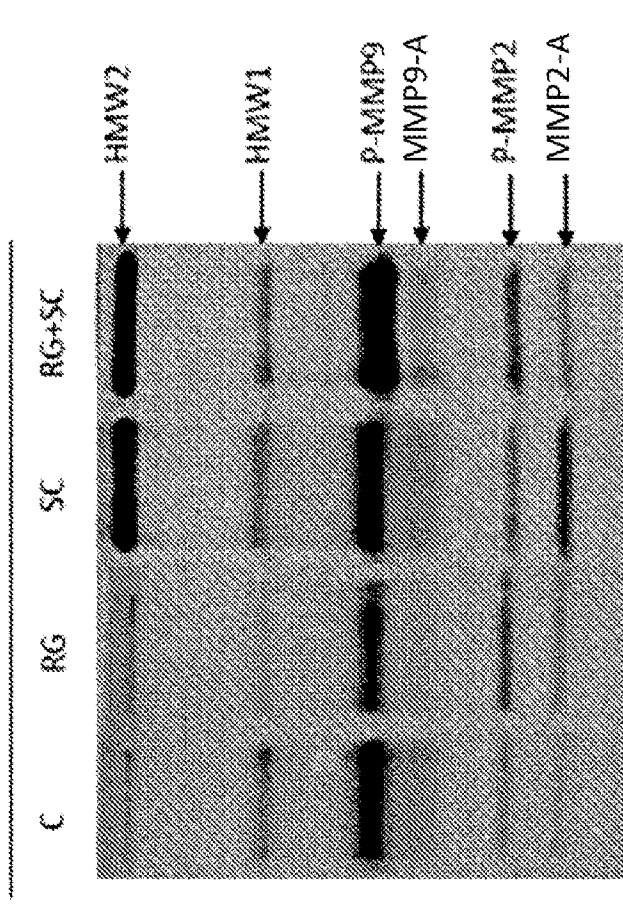
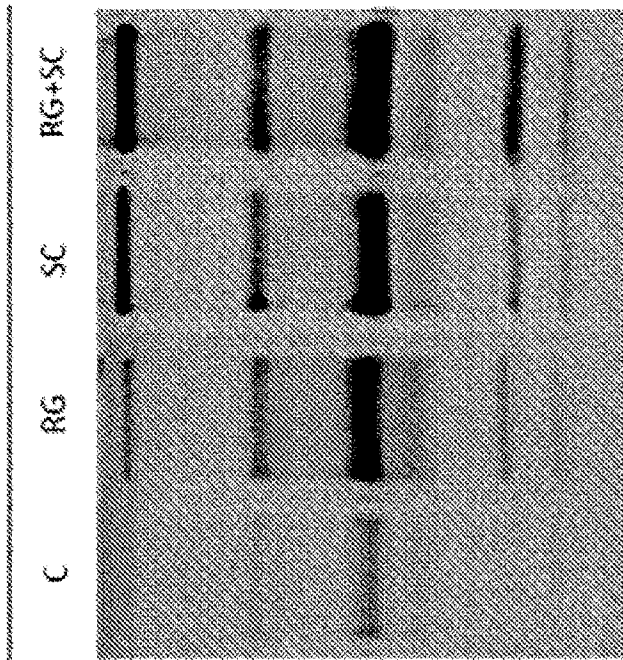
**FIG. 13**

FIG. 14

Membrana de Bruch: donante de 79 años.

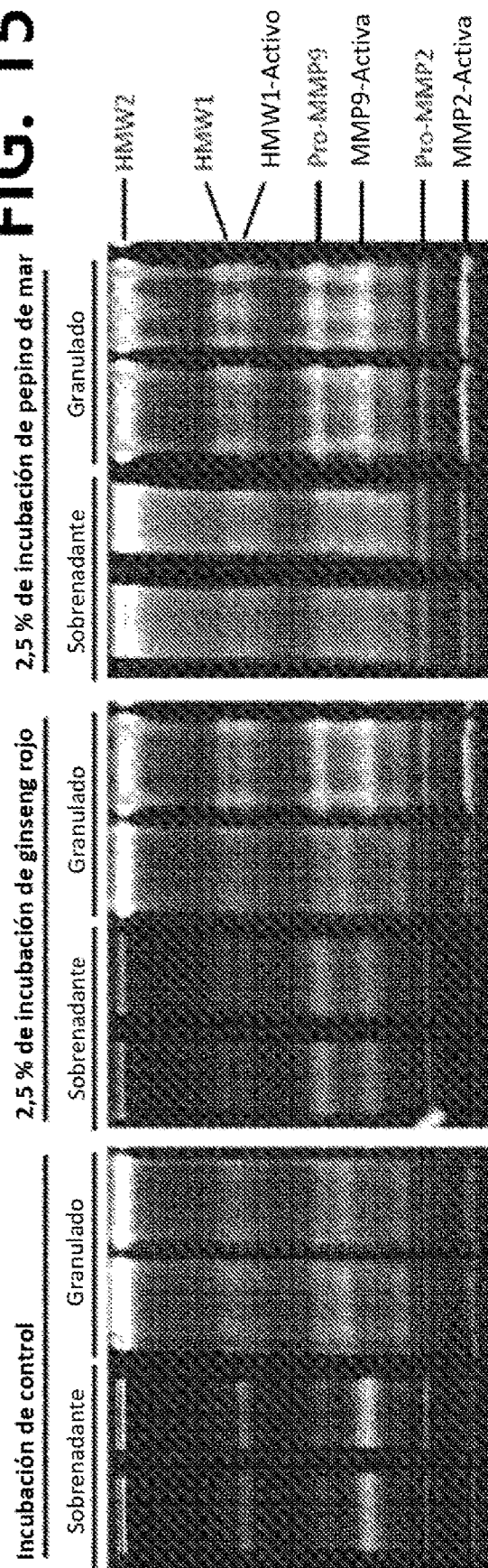


Membrana de Bruch: donante de 73 años.



C: Control; RG: 2,5 % de ginseng rojo; SC: 2,5 % de pepino de mar; RG+SC: 2,5 % cada uno de ginseng rojo y pepino de mar.

FIG. 15



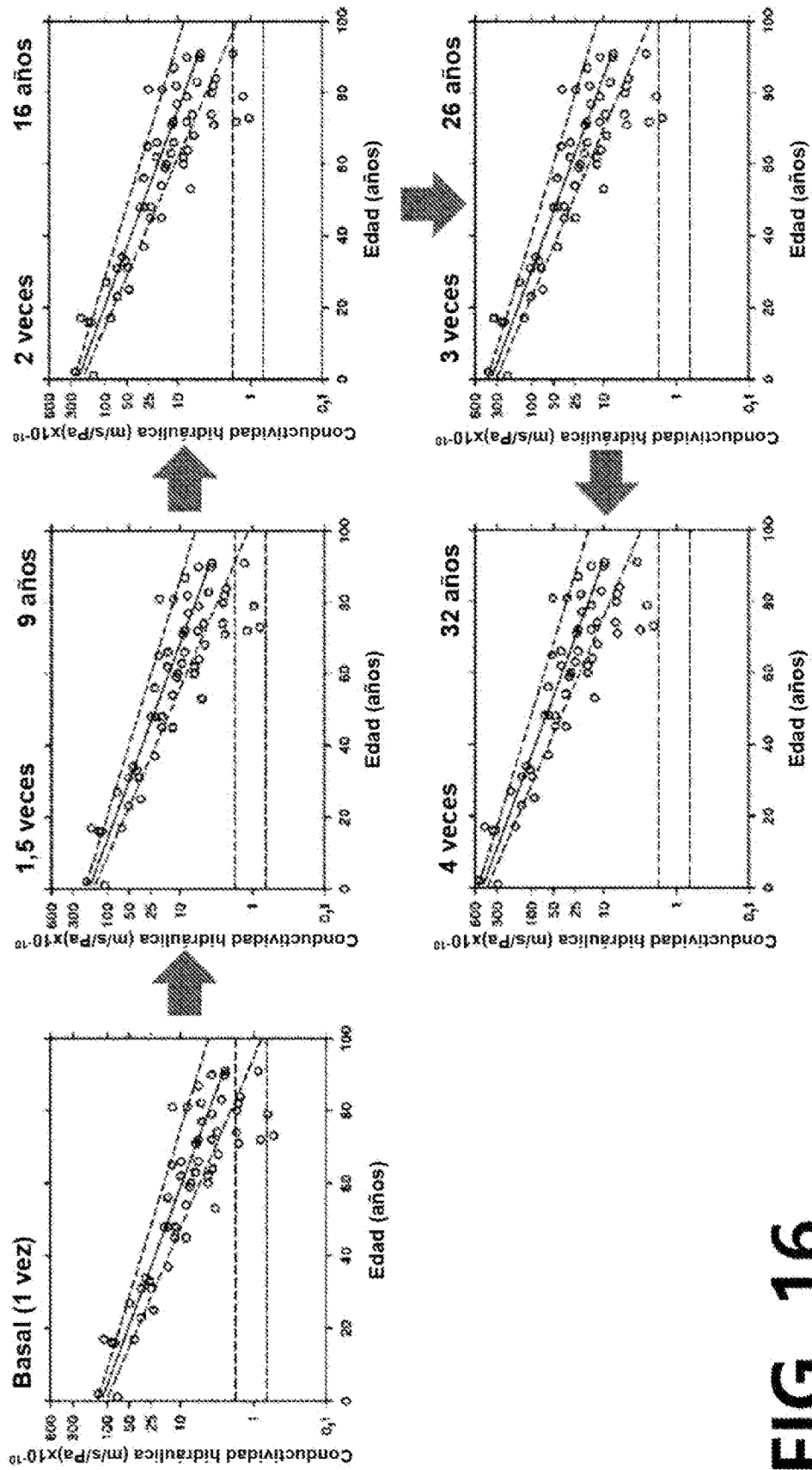


FIG. 16

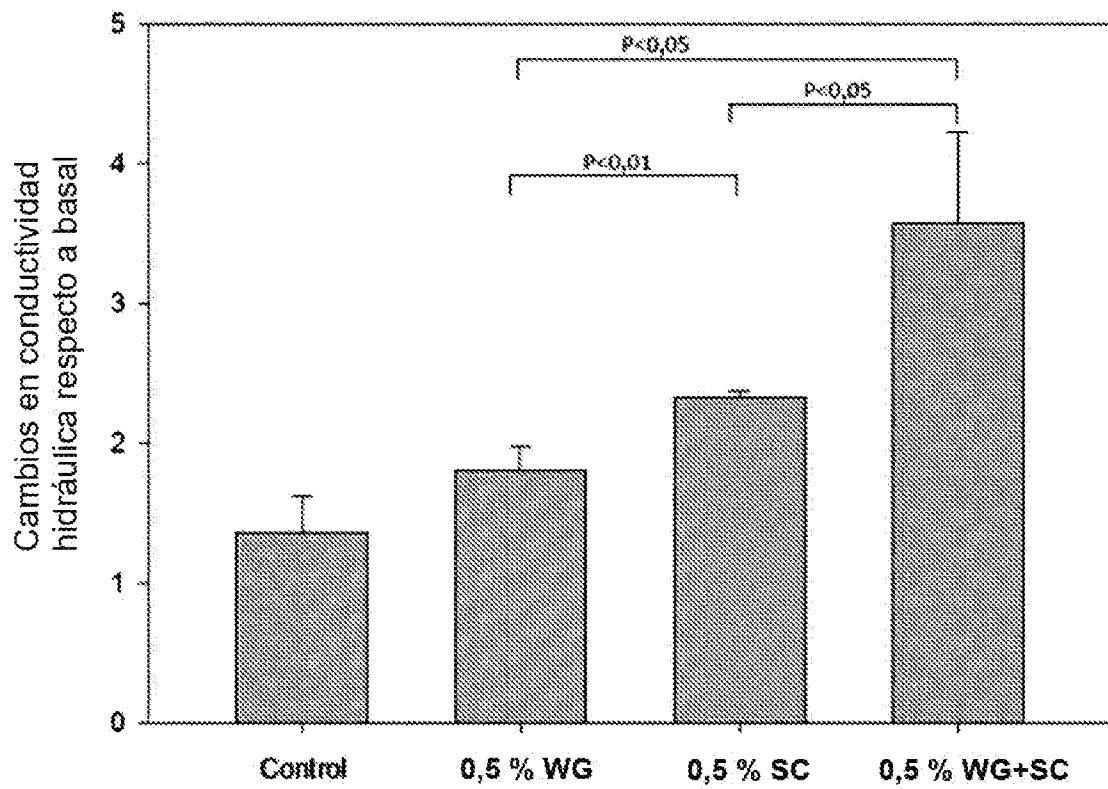


FIG. 17

C: Control; WG: ginseng blanco; SC: pepino de mar