(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 879 148**

(21) Número de solicitud: 202030458

(51) Int. CI.:

C07F 3/06 (2006.01)
C07H 17/07 (2006.01)
A61K 33/30 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)

(12) PATENTE DE INVENCIÓN CON EXAMEN B2

(22) Fecha de presentación:

19.05.2020

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

19.11.2021

Fecha de modificación de las reivindicaciones:

09.02.2021

Fecha de concesión:

25.08.2022

(45) Fecha de publicación de la concesión:

01.09.2022

(73) Titular/es:

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID (100.0%)
Ctt-Otri Casa del Estudiante C/ Real de Burgos, s/nº
47001 VALLADOLID (Valladolid) ES

(72) Inventor/es:

ANDRES JUAN, Celia y
PEREZ LEBEÑA, Eduardo

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

(54) Título: **COMPLEJO BINARIO DE UN QUELATO ORGÁNICO DE ZINC Y FLAVONOIDES Y COMPOSICIÓN QUE LO COMPRENDE PARA LA ESTIMULACIÓN DEL SISTEMA INMUNE Y EL AUMENTO DE LA RESISTENCIA FRENTE A ENFERMEDADES INFECCIOSAS DE TIPO VÍRICO O BACTERIANO**

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015.
Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 879 148**

(21) Número de solicitud: 202030458

(57) Resumen:

Complejo binario de un quelato orgánico de zinc y flavonoides y composición que lo comprende para la estimulación del sistema inmune y el aumento de la resistencia frente a enfermedades infecciosas de tipo vírico o bacteriano.

La invención se refiere a un complejo binario formado por un quelato orgánico de zinc como agente activo y al menos un flavonoide como ionóforo transportador de los iones zinc, donde el complejo está formado por el catión Zn^{2+} unido a través de 4 ligandos a moléculas del flavonoide por quelación, proporcionando una alta estabilidad al complejo. La invención también se refiere al uso de los flavonoides como ionóforos transportadores de iones, así como a una composición farmacéutica y/o nutracéutica que comprende dicho complejo como agente activo, y que puede estar simplemente diluido en agua. Es objeto de la invención el uso del complejo y de la composición que lo comprende en medicina, concretamente en la prevención y tratamiento de enfermedades infecciosas de tipo vírico o bacteriano, así como enfermedades crónicas del tipo hipertensión y diabetes. También se contempla el uso de la composición como nutracéutico.

ES 2 879 148 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015.
Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

DESCRIPCIÓN

COMPLEJO BINARIO DE UN QUELATO ORGÁNICO DE ZINC Y FLAVONOIDES Y COMPOSICIÓN QUE LO COMPRENDE PARA LA ESTIMULACIÓN DEL SISTEMA INMUNE Y EL AUMENTO DE LA RESISTENCIA FRENTE A ENFERMEDADES INFECCIOSAS DE TIPO VÍRICO O BACTERIANO

Sector técnico de la invención

La invención se encuadra en el ámbito de la Química Orgánica y tiene su aplicación fundamental en el sector nutracéutico y farmacéutico. Trata específicamente de un complejo binario formado por un quelato orgánico de zinc, como agente activo, y al menos un flavonoide que ejerce la función de ionóforo, es decir, portador del citado zinc. Este complejo permite transportar de forma estable y, posteriormente, liberar el Zn en el citoplasma celular, con efectos muy positivos en el organismo para el tratamiento y prevención de enfermedades, sobre todo de infecciones de tipo vírico y bacteriano, así como de enfermedades crónicas (diabetes, hipertensión,…). Además, los efectos son muy favorables, ya que no sólo el zinc, como agente activo, sino también el ionóforo, como transportador, que es un flavonoide, tienen efectos antioxidantes y antiinflamatorios, y estos efectos se encuentran potenciados por la quelación del catión al ionóforo, de tal forma que la acción global del complejo es una combinación de las propiedades de cada componente por separado (antioxidante, antiinflamatorio y antiviral, esenciales cada una de ellas para tratar cualquier infección vírica).

Antecedentes de la invención

En noviembre y diciembre de 2019 aparecieron varios casos de neumonía viral atípica en la ciudad de Wuhan, China. El 30 de enero de 2020, el brote inicial llevó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a declarar una emergencia de salud pública de interés internacional. El 12 de marzo de 2020, la OMS declaró la infección del nuevo coronavirus de 2019 como una pandemia mundial. Hasta el 17 de mayo de 2020, se han registrado 4.743.229 casos confirmados y 313.740 muertes en todo el mundo. Se observan los síntomas frecuentes de enfermedades respiratorias: fiebre superior a 37.5ºC (98% de los pacientes), ataques de tos (76%) y fatiga severa o mialgia (44%). La disnea (55% de los casos) aparece después de ocho días y es la primera complicación grave de la enfermedad. Dolor de cabeza, diarrea y hemoptisis son otras manifestaciones clínicas asociadas.

El SARS-CoV-2 entra en las células al unirse con los receptores ECA2, alterando el sistema renina-angiotensina-aldosterona, y ataca principalmente a los órganos en los cuales este receptor está más expresado. Da inicio a su replicación induciendo a la célula a producir y ensamblar proteínas y nuevo ARN viral y, para lograrlo, consume recursos disponibles en la célula huésped, produciendo una depleción y agotamiento en el tejido atacado. El SARS-CoV-2 habitualmente ingresa por las vías respiratorias superiores y, en algunos casos, también afecta el sistema olfativo y del gusto. Las siguientes manifestaciones dependen de la integridad y fortaleza del sistema inmune del paciente: si está deprimido y es débil, el virus avanzará hacia otras zonas, de forma preferente a las vías respiratorias inferiores e incluso al sistema nervioso central.

Entre las infecciones virales, las características principales del SARS-CoV-2 son de especial interés para comprender la fisiopatología y el síndrome inflamatorio sistémico, incluidos los procesos de oxidación dentro de las células, el aumento en los niveles de citocinas circulantes, el síndrome respiratorio agudo atípico y la hiperinflamación pulmonar, que en ocasiones conllevan un fatal desenlace.

En las infecciones virales existen varios pasos que afectan al sistema inmunitario, con los siguientes efectos: (i) activación de especies reactivas de oxígeno (ERO), que inducen el estrés oxidativo (EO), y de citocinas prooxidantes como el factor de necrosis tumoral (TNF); (ii) desequilibrio de sustancias pro y antioxidantes en las células huésped, inhibición de las enzimas antioxidantes (glutatión y superóxido dismutasa SOD2) y aumento de las especies prooxidantes (óxido nítrico); (iii) activación de fagocitos asociados con el EO y liberación de las ERO y citocinas prooxidantes, TNF e interleuquinas IL-β1 e IL-6; y (iv) cambios en el redox celular, liberación del factor de transcripción nuclear kappa-B (NF-κB) de la célula huésped, con el aumento de la replicación viral.

Las especies reactivas de oxígeno ERO incluyen el anión superóxido (O^{2-}), O_2 singlete, H_2O_2 y el radical hidroxilo OH, altamente reactivo. Las ERO pueden alcanzar el sistema circulatorio y penetrar en las membranas celulares, induciendo la peroxidación lipídica de los fosfolípidos de la membrana y dando lugar a disfunciones en procesos vitales celulares, como son el transporte a través de la membrana y la

respiración mitocondrial. Las ERO se llegan a considerar etiológicas en el daño celular (término referido en medicina como el origen de la enfermedad).

El virus SARS-CoV-2 infecta el tracto respiratorio, induce síndrome respiratorio y neumonía en ambos pulmones, con liberación de citocinas inflamatorias, incluidas las interleucinas IL-1β e IL-6, producidas por las células inmunes β y los macrófagos. La interleucina pro-IL-1β es seguida de la IL-1β madura y activa, un mediador de la fiebre y la inflamación y fibrosis pulmonares. La supresión o incluso la modulación de las IL-1β e IL-6 es esencial y tiene un efecto terapéutico en muchas enfermedades inflamatorias, incluidas las infecciones virales. Las citocinas inhibidoras suprimen la respuesta inmune innata y adquirida y evitan la inflamación pulmonar al disminuir la IL-1β, IL-6 y TNF, lo que conduce a la atenuación de la respuesta inflamatoria.

Además, se ha descubierto que la actividad catalítica de la serina proteasa TMPRSS2 (así se denomina la proteasa principal del virus, M^{pro}) es esencial para la propagación viral y la patogénesis en el huésped infectado. La proteasa del coronavirus SARS-CoV-2 es del tipo quimotripsina y la catálisis se lleva a cabo mediante la secuencia His^{57}, Ser^{195} y Asp^{102}, con la serina como iniciador de la reacción. Este sitio de la tríada catalítica se conserva en todas las familias de enzimas serina-proteasa. Cuando comienza la secuencia de hidrólisis, la geometría ya no es plana y forma un intermedio tetraédrico, en el que el residuo a hidrolizar se ajusta al sitio catalítico.

Para preparar la proteína Spike de la cápside del virus, la serina-proteasa por lo general escinde el sustrato a partir de un residuo aromático (triptófano, tirosina o fenilalanina). El mecanismo de inhibición ocurre al llenar el espacio catalítico activo, evitando que la tríada desencadene la reacción. Los inhibidores de la proteasa pueden disminuir o detener la actividad catalítica de las enzimas y están entre los agentes farmacéuticos más importantes en los tratamientos contra el VIH, por ejemplo.

Para limitar los efectos negativos causados por las infecciones virales se ha podido comprobar la eficacia de los compuestos antioxidantes como agentes terapéuticos. Por sí mismo, el Zn es un antioxidante, protege las células de los efectos dañinos de los radicales de oxígeno, regula la expresión de la metalotioneína (la metaloproteína encargada de la homeostasis de Zn en el cuerpo) y de proteínas similares a ésta con actividad antioxidante. Las concentraciones de zinc en la membrana celular están

fuertemente influenciadas por su contenido en la dieta, por lo que la suplementación adicional puede ser importante para preservar su proporción. Cabe destacar que la liberación de zinc de los enlaces tiolato puede prevenir la peroxidación lipídica causada por las ERO. El NO_2 induce la liberación de zinc de la metalotioneína, la proteína primaria de unión y transporte de zinc en el cuerpo, lo que limita el daño de los radicales libres durante la inflamación. Además, se ha demostrado que la suplementación con zinc previene la patología pulmonar debido a la hiperoxia.

El cuerpo humano contiene de 2 a 3 g de zinc, que se encuentra aproximadamente en el 90% de los músculos y los huesos. En las células el 30-40% del zinc se aloja en el núcleo, el 50% en el citosol y la parte restante está en la membrana. Hay altas concentraciones en la retina, las coroides oculares y los huesos, mientras que sólo el 0,1% del zinc total del cuerpo se encuentra en el plasma. Después del hierro, el zinc es el micronutriente más abundante y juega un papel central en el sistema inmune y su deficiencia aumenta la susceptibilidad a una variedad de patógenos. Se sabe que regula las funciones de aproximadamente el 10% del proteoma humano y es crucial para el desarrollo y la función de los neutrófilos y las células asesinas naturales. Los macrófagos, una célula importante en muchas funciones inmunes, se ven afectados negativamente por la deficiencia de zinc, que puede desregular la muerte intracelular, la producción de citocinas y la fagocitosis. Sus efectos como mediador inmune o sobre las funciones celulares básicas, como la replicación del ADN, la transcripción del ARN, la división y la activación celulares, son esenciales para la vida y también tienen propiedades antioxidantes y estabilizadores de las membranas.

El zinc es un poderoso mediador de la resistencia del huésped a la infección, que afecta a una amplia gama de patógenos. Su homeostasis está relacionada con el funcionamiento normal de las células procariotas y eucariotas, y muchos patógenos se ven afectados directa o indirectamente por alteraciones en dicha homeostasis. El catión Zn^{2+} realiza funciones antivirales en virus, incluidos los coronavirus, arterivirus, rinovirus y virus de la hepatitis C, con efectos significativos en la reducción de la replicación a través de la inhibición de la ARN polimerasa. El catión Zn^{2+} inhibe la entrada viral, la replicación y la propagación a los órganos durante el desarrollo de la patogénesis.

El zinc juega un papel importante en la formación de cristales de insulina, así como de la liberación y transporte de insulina (Khanam S. (2018) *Role of Zinc Supplementation on Diabetes. Rep Endocr Disord Vol.2 No.1:* 2). La deficiencia de zinc se demostró en pacientes diabéticos. Los niveles séricos de zinc disminuyen en la diabetes tipo 1 y tipo 2 debido a la pérdida del mismo por micción excesiva. Se ha demostrado que la administración de suplementos de zinc para pacientes con diabetes tipo 2 mejora los síntomas de la misma al reducir los niveles de colesterol y HbA1c en la sangre. Aproximadamente 10 a 20 µM de zinc se concentran en β células pancreáticas dentro de gránulos secretores de insulina de núcleo denso y es esencial para el almacenamiento y procesamiento de insulina en el cuerpo. En pacientes diabéticos, el contenido de zinc disminuye considerablemente en el páncreas, bajos niveles en el plasma sanguíneo afectan los islotes de Langerhans para secretar y producir insulina. El estudio realizado por Anderson R.A., Roussel A.M., Zouari N., Mahjoub S., Matheau JM. y Kerkeni A. *Potential antioxidant effects of zinc and chromium supplementation in people with type 2 diabetes mellitus*. *J Am Coll Nutr 2001, 20(3)*: 212–8, sugiere los efectos antioxidantes beneficiosos de la suplementación individual y combinada de Zn y Cr en personas con diabetes mellitus tipo 2. Estos resultados son muy importantes a la luz de las consecuencias nocivas del estrés oxidativo en personas con diabetes.

Además, se ha visto que bajos niveles de zinc están presentes en algunos pacientes ancianos sanos. El estudio evaluó las ingestas de hierro y zinc utilizando las dietas de referencia, las recomendadas y los requisitos promedio estimados para adultos mayores, así como las ingestas de calcio utilizando el objetivo de Healthy People 2010. Según Ervin R.B., Kennedy-Stephenson J. *Mineral intakes of elderly adult supplement and non-supplement users in the third national health and nutrition examination survey*. *J Nutr 2002, 132(11)*:3422–7, las prevalencias insuficientes fueron de calcio (hombres, 70-75%; mujeres, 87%) y zinc (hombres, 35-41%; mujeres, 36-45%).

El bajo nivel de zinc es un factor de riesgo para la neumonía en los ancianos. Esta deficiencia desempeña un papel en la prevalencia, la morbilidad y la mortalidad en este grupo de población, en la etiología de la neumonía y en la desregulación del sistema inmune asociada con el aumento de la edad. La evidencia demuestra que el bajo nivel de zinc (comúnmente detectado en ancianos) deteriora la función inmune, disminuye la resistencia a los patógenos y se asocia con una mayor incidencia y

duración de la neumonía, del tratamiento antimicrobiano y una mayor mortalidad general en los ancianos (Junaidah B Barnett, Davidson H Hamer, Simin N Meydani. *Low zinc status: a new risk factor for pneumonia in the elderly? Nutrition Reviews, Volume 68, Issue 1,* 1 January 2010, Pages 30–37, https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2009.00253.x).

Por otra parte, los pacientes hipertensos son tratados frecuentemente con hidroclorotiazida, sola o en combinación con otros medicamentos para tratar la presión arterial alta. La hidroclorotiazida también se usa para tratar el edema (exceso de líquido retenido en los tejidos corporales) causado por diversos problemas, como enfermedades cardíacas, renales y hepáticas, o por el uso de ciertos medicamentos como estrógenos y corticosteroides. Este tratamiento puede provocar un aumento de la excreción urinaria con deficiencia posterior de zinc. El estudio sugiere evidencias sobre el uso de inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina 2 o diuréticos tiazídicos, que tienen el potencial de reducir los niveles de zinc en pacientes hipertensos (Braun LA, Rosenfeldt F. *Pharmaco-nutrient interactions – a systematic review of zinc and antihypertensive therapy*. Int J Clin Pract 2013; 67:715–25).

A la luz de lo anteriormente expuesto, es importante resaltar que los grupos de mayor riesgo en la pandemia actual COVID19 son los diabéticos y los pacientes hipertensos, así como el grupo de población de mayor edad, incluso estando sanos.

Además, el Zn^{2+} también disminuye la actividad de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, siglas en inglés), el receptor de proteína Spike en el SARS-CoV-2, mecanismo mediante el cual el virus se ancla a la parte externa de la membrana celular antes de entrar al interior. La inmunidad antiviral activada por el zinc ocurre a través de la regulación positiva de la producción de interferón α y el aumento de su actividad antiviral. Posee actividad antiinflamatoria al inhibir la señalización de NF-κB y la modulación de las funciones reguladoras de las células T que pueden limitar la tormenta de citoquinas en los procesos de inflamación. El Zn^{2+} posee un efecto protector como agente antioxidante y como terapia preventiva y adyuvante al reducir la inflamación, proceso que es de vital importancia evitar, ya que en todos los casos se convierte en la fase más peligrosa de la infección (*tormenta de citocinas*).

Altas concentraciones intracelulares de zinc inhiben la replicación de los virus de tipo ARN, al bloquear la ARN polimerasa (RdRp, RNA-dependent RNA polymerase, siglas en inglés), la enzima central involucrada en el complejo de replicación y transcripción, proceso crítico para la copia de ARN viral. Por esta razón, es necesario transportar el catión Zn^{2+} al área donde ocurre la replicación viral, en el interior de las células.

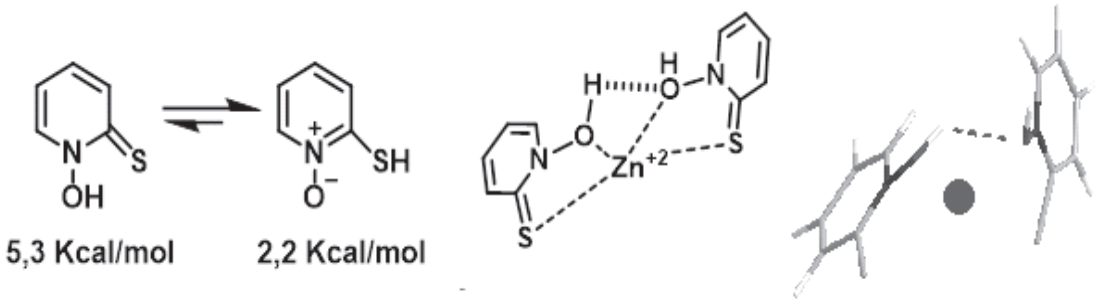
El Zn debe estar presente en los alimentos para que sea absorbible, preferentemente quelado a las proteínas alimentarias, en este caso será absorbido en el intestino delgado. Si se toma como suplemento, quelado a un compuesto orgánico, hay que tener atención a la solubilidad del mismo, si es reducida tampoco será absorbido (caso del citrato de zinc), por lo que es necesario una estructura molecular que garantice una mayor biodisponibilidad. Como se muestra en la Figura 1, el Zn se distribuye en gradientes transmembrana y penetra a través de los canales de sodio/potasio, generados por la actividad orquestada de múltiples transportadores y reguladores del mismo. El ZnT2-10 se ha ilustrado en un solo compartimiento, pero se puede encontrar en múltiples orgánulos. LTCC es la homeostasis que ocurre a través de los canales de Ca^{2+} (L-type calcium channels). Los ZnT indican Zn^{2+} Transporter y están formados por diferentes familias, en concreto 15 miembros de la familia ZIP (Zn-Iron Protein) y 3 formas diferentes de metalotioneínas.

Los gradientes de iones son generados por dos mecanismos principales: 1) una bomba primaria, que utiliza la energía de la hidrólisis de ATP; 2) un mecanismo activo secundario que utiliza un gradiente de iones como Na^{+} para generar gradientes de Zn^{2+}. La hidrólisis de ATP es el proceso de reacción catabólica mediante el cual la energía química, que se ha almacenado en los enlaces de fosfato de hidruro de alta energía en el trifosfato de adenosina (ATP), se libera al dividir estos enlaces, por ejemplo en los músculos, en forma de energía mecánica (trabajo).

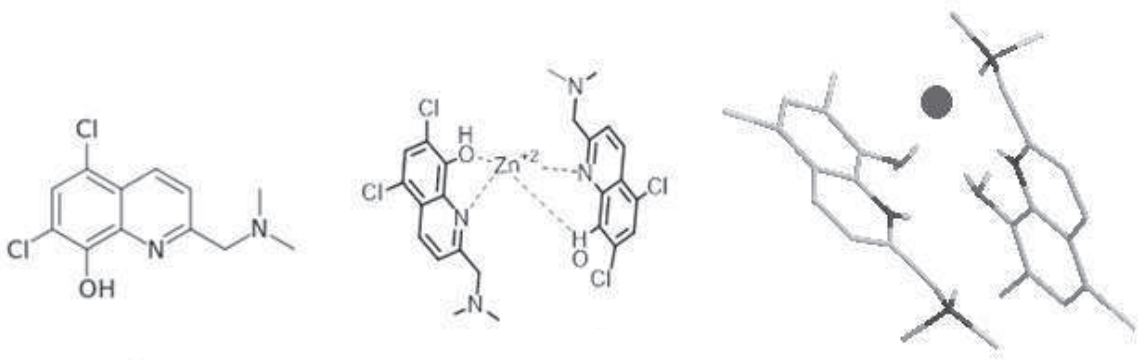
Ionóforo significa en griego "portador de iones". Estos compuestos motorizan el transporte de iones a través de las membranas lipídicas en las células vivas. Por ejemplo, la cloroquina ha demostrado ser uno de ellos, y se ha probado para el zinc. Se proporciona en esta solicitud de patente una comprensión más completa de la función ionóforo y el papel de los más conocidos y utilizados.

Las propiedades de permeabilidad de las membranas y la capacidad de los ionóforos para inducir vías de permeación de cationes adicionales son esenciales para permitir el paso a las células. Para este propósito, se requieren una fuerza y un camino de conducción. Las fuerzas impulsoras pueden ser metabólicas, gradientes de concentración, potenciales eléctricos o combinaciones de todos estos. Algunos agentes ionóforos conocidos, capaces de modular las concentraciones intracelulares de zinc, son piritiona, PBT2, TPEN, hinoquitiol, clioquinol y cloroquina. Las siguientes imágenes representan la estructura molecular de estos agentes ionóforos.

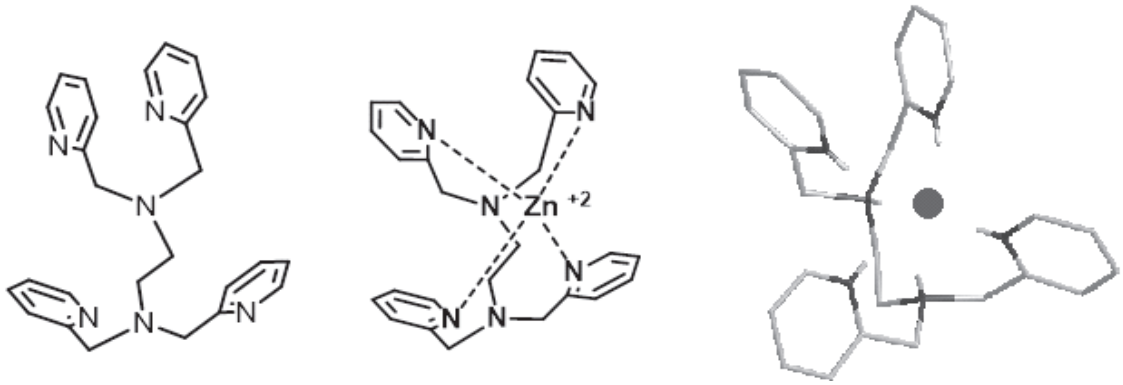
Así, en la primera imagen (izquierda) se representa la piritiona, de tal forma que la estructura molecular de la izquierda tiene 5,3 kcal/mol y la estructura de la derecha tiene 2,2 kcal/mol (menor energía representa mayor estabilidad, por lo que el balance está desplazado a la derecha). La estructura molecular del centro de la imagen es Zinc-piritiona, con una energía interna de -37,2 kcal/mol, más estable que la piritiona por sí misma. En todas las figuras de la derecha de cada una de las imágenes siguientes, el punto representa el catión Zn^{2+}.



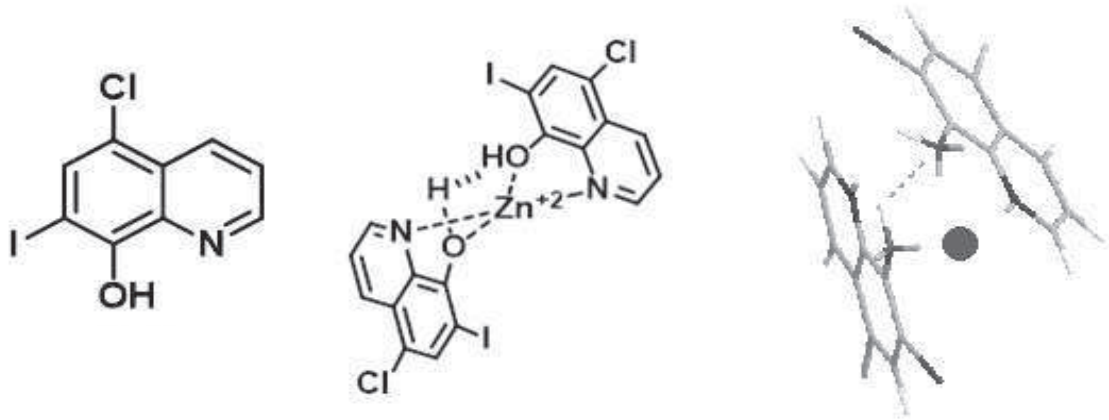
PBT2, 5,7-dicloro-2-((dimetilamino) metil) quinolin-8-ol, estructura molecular de la izquierda en la siguiente imagen, es un ionóforo de zinc seguro y un candidato experimental a medicamento, con 11,7 kcal/mol. El complejo PBT2/Zn^2+ (ver esquema siguiente, figura del centro), tiene una energía final de -110,5 kcal/mol.



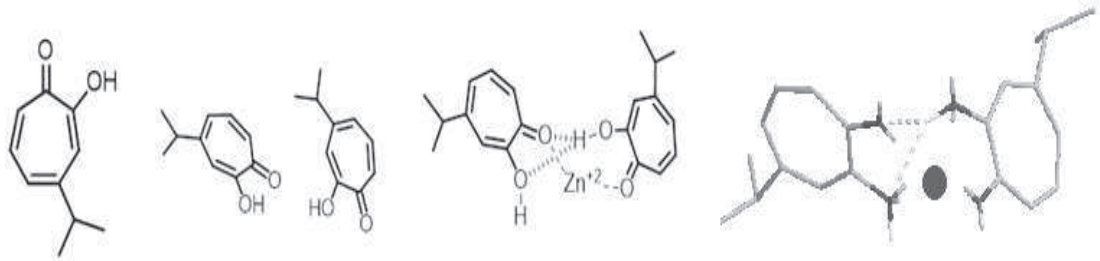
TPEN (*N*,*N*,*N*′,*N*′-tetrakis(2-piridinilmetil)-1,2-etnediamina), cuya estructura molecular se muestra a la izquierda en la siguiente imagen, con una energía de 38,9 kcal/mol, tiene gran afinidad por el zinc. Además de quelante de Zn^{2+}, es conocido como inductor de apoptosis, por lo que es tóxico para las células. El complejo con el Zn^{2+}, representado en la estructura molecular central de la imagen, tiene -126,6 kcal/mol.



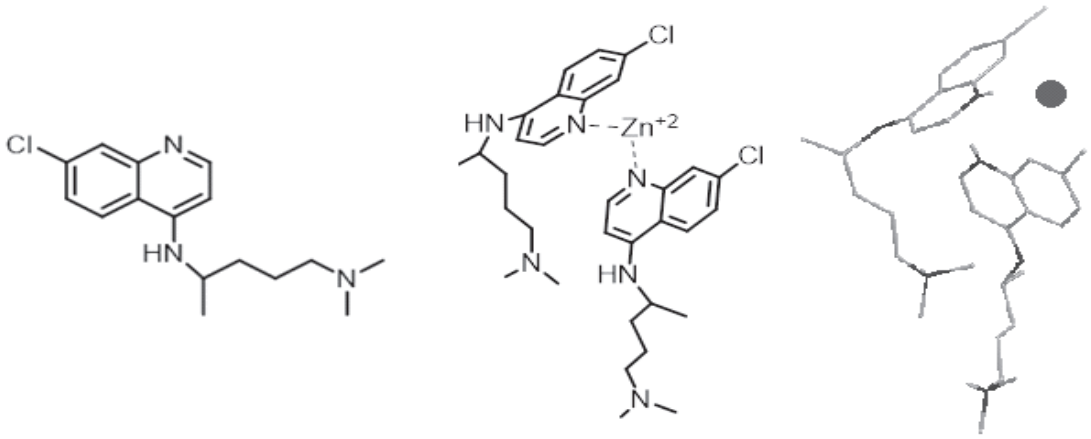
Clioquinol, 7 Yodo-5 Cloro 8 hidroxiquinoleina, como se muestra en la estructura molecular de la izquierda de la siguiente imagen, tiene 6,9 Kcal/mol y el complejo con Zn^2+, mostrado en la estructura del centro, posee un valor negativo de -78,4 kcal/mol.



El Hinoquitiol, 2-hidroxiciclohepta-2,4,6-trien-1-ona, estructura molecular de la izquierda en la siguiente imagen, está estructuralmente relacionado con el tropolone (conocido agente quelante). El Hinoquitiol posee 18,1 Kcal/mol. El dímero, mostrado en la segunda figura por la izquierda de la imagen, tiene una energía de 29,5 kcal/mol. El complejo Hinoquitiol/Zn2+, mostrado en la tercera figura por la izquierda de la imagen, posee un contenido energético de -125,6 kcal/mol.



La cloroquina, (RS)-N´-(7 cloroquinolin-4-il)-N,N dietil-pentano-1,4 diamina, figura de la izquierda en la siguiente imagen, es una medicación usada inicialmente para prevenir y tratar la malaria, con un contenido de 22,4 Kcal/mol. Tiene ligeros efectos antivirales al incrementar ligeramente el pH citoplasmático. La cloroquina es un ionóforo de zinc, transporta éste al interior de la célula e inhibe la ARN polimerasa. El complejo Zn^2+/Cloroquina, mostrado en la figura central de la imagen, posee un contenido energético de -2,8 Kcal/mol.



En la publicación *Does zinc supplementation enhance the clinical efficacy of chloroquine/hydroxychloroquine to win todays battle against COVID-19?*, Derwand R. et al., 2020, se analiza la posibilidad de utilizar de forma complementaria hidroxicloroquina HCQ y zinc, con la capacidad de que la HCQ actúe como un ionóforo para permitir la entrada del catión Zn^{2+} en las células. Como conclusión, recomiendan administrar zinc en el rango del límite superior de dosificación basado en las dietas actuales. Por lo tanto, para un paciente adulto de sexo masculino o femenino con función renal normal y sin contraindicaciones, se podría implementar una dosis diaria parenteral de 40 mg de zinc.

Por los motivos expuestos, se ha investigado sobre la eficacia de la cloroquina CQ (y sus derivados) para el tratamiento de las infecciones causadas por coronavirus. Los hallazgos más recientes indican el potencial de la CQ para tratar pacientes infectados con SARS-CoV-2, el nuevo coronavirus de la pandemia de 2019. La hidroxicloroquina HCQ es preferible en el tratamiento de enfermedades inflamatorias porque es menos tóxica que la CQ. Se elimina lentamente, ya que se pueden detectar pequeñas cantidades en la orina meses después del tratamiento, aunque esto puede acelerarse si la orina es ácida. La eliminación de CQ sigue un patrón bifásico, con una vida media de alrededor de 50 días. La fracción no absorbida se elimina en las heces. La hemodiálisis sólo elimina una pequeña fracción de la dosis.

Sin embargo, en dosis altas, la CQ es citotóxica y causa daños al sistema nervioso, el corazón, los riñones y el hígado. Se observan efectos secundarios como dolor de cabeza, picazón, malestar gastrointestinal, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, cólico, estimulación psíquica y raramente episodios psicóticos y convulsiones. Varios estudios

han informado efectos cardiotóxicos, incluidos los trastornos del ritmo y desarrollo de cardiomiopatía en pacientes con enfermedades reumáticas. Se ha informado de algunos casos de sordera de tipo nervioso después de tratamientos prolongados, generalmente en dosis altas, así como neuromiopatías, discrasias sanguíneas, erupciones de liquen plano y cambios de pigmentación en la piel y la mucosa. La complicación más grave por su uso prolongado es la retinopatía, ya que puede causar daños a la retina al interrumpir un paso importante en el ciclo visual, mediado por la degradación lisosómica. La retinopatía se asocia más comúnmente con la CQ que con la HCQ.

A la vista de los problemas detectados en el estado de la técnica, derivados del uso de los ionóforos conocidos para el transporte de iones, como es el zinc, se hace necesario desarrollar nuevos mecanismos vehiculares que permitan contener de forma estable, transportar y liberar este ión para su uso en medicina. Con este objetivo, la presente invención propone como solución innovadora y ventajosa el uso de los flavonoides como ionóforos, concretamente del catión zinc, siendo el complejo formado de gran interés para el fortalecimiento del sistema inmune, así como en el tratamiento de enfermedades virales infecciosas y otras enfermedades crónicas, como es la diabetes y la hipertensión, e incluso en sujetos sanos que muestran una carencia de este ión.

En la literatura técnica se ha encontrado la referencia Wei Y, Guo M. *Zinc-binding sites on selected flavonoids*. Biol Trace Elem Res. 2014 Nov; 161(2): 223-30. doi: 10.1007/s12011-014-0099-0, en el cual se hace un estudio químico de los sitios donde se realiza el binding (la quelación) entre el zinc y los flavonoides, a partir de reacciones de cloruro de zinc. Sin embargo, en estos experimentos se descompone el flavonoide y el disolvente está en el compuesto, que es tóxico. De este modo, no es posible analizar, predecir o sugerir las propiedades biológicas del compuesto obtenido en la presente invención y tampoco se describen los tratamientos médicos que se reivindican aquí. Por otra parte, se describen sitios de quelación que se exponen simplemente a nivel teórico y que no concuerdan con los obtenidos en la presente invención.

Se ha encontrado también la patente WO2018153331A1, donde se describe un mecanismo de reacción entre una amentoflavona y una sal inorgánica de Zn para

obtener un complejo denominado amentoflavona/Zn para su uso como compuesto antitumoral, obteniendo mayores beneficios que los propios de la amentoflavona. La sal inorgánica de partida la describe como nitrato de zinc $Zn(NO_3)_2$, o cloruro de zinc $ZnCl_2$. La segunda no está indicada para la reacción ya que es un ácido de Lewis y las flavonas son lábiles a ese tipo de ácidos y se descomponen a la temperatura de reacción indicada. En la estructura molecular indicada aparecen dos átomos de azufre, que se obtienen de la reacción con el dimetil sulfóxido, ya que el disolvente pasa a formar parte de la estructura del complejo obtenido, lo que no es muy conveniente dados los problemas que este genera en el cuerpo humano, por su toxicidad.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Descripción general de la invención

La presente invención se sustenta en los resultados hallados mediante experimentación acerca de la capacidad de los flavonoides para actuar como ionóforos de zinc y permitir el transporte de este catión al interior de las células, donde se produce la replicación viral. De este modo, es objeto de la presente invención un complejo binario formado por un agente activo, que es un quelato orgánico de zinc, y un ionóforo, que es al menos un flavonoide que actúa de agente transportador y liberador del ión, donde el complejo está formado al menos por el catión Zn^{2+} que está unido a través de 4 ligandos a una o dos moléculas de cada ionóforo o flavonoide por quelación entre grupos carbonilo y grupos hidroxilo, proporcionando una alta estabilidad adicional al complejo.

La relación molar estequiométrica del quelato orgánico de zinc y el flavonoide está preferentemente comprendida entre 1:1 y 1:2, siendo la relación óptima 1:1.

Las moléculas de flavonoide a las que se une el zinc pueden ser iguales o diferentes entre sí.

Así, se presenta un nuevo enfoque sobre el papel de los flavonoides como agentes transportadores de cationes para el tratamiento de infecciones (virales y bacterianas) y de enfermedades crónicas, con énfasis en la capacidad de formar complejos mediante quelación con el Zn^{2+}. En efecto, se ha observado que, para que esto ocurra de forma ventajosa, el Zn debe estar quelado primariamente en un compuesto orgánico, como

citrato, acetato, bisglicinato, lactato, gluconato, piruvato, etc., pero también es altamente conveniente que este quelato primario se una a su vez a un compuesto que actúe como un transportador ionofórico, y como en el caso de la presente invención que, además de ser inocuo, aporte resultados beneficiosos a la salud. La estructura de los flavonoides permite que puedan funcionar como ionóforos, de forma que el complejo "*quelato orgánico de Zn^{2+}/flavonoide*" se revela muy importante para suministrar Zn^{2+} dentro de las células, permitiendo que cruce la membrana lipídica y se evite la deficiencia de este catión en el organismo intracelular. En efecto, se ha comprobado que el complejo catión Zn^{2+}/ionóforo (flavonoide) de la presente invención presenta un gradiente iónico que atraviesa la membrana celular, mientras que en forma metálica (nanopartículas de Zn), como catión inorgánico o como óxido de Zn no puede hacerlo. Una forma gráfica de ver el complejo objeto de la presente invención es como un conjunto de motociclista/motocicleta, ambos son necesarios para que el conjunto funcione.

Dentro de sus capacidades, el complejo se configura como un compuesto activo de relevancia por sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias en el tratamiento de enfermedades muy diversas, desde infecciosas a crónicas, y también en la prevención de las mismas. Además, los flavonoides son sustancias inocuas sin efectos secundarios en el organismo. El complejo destaca también como inhibidor de la actividad de la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp, siglas en inglés) y la posterior interrupción de la replicación viral, actuando especialmente como un agente de tratamiento para infecciones virales, tales como el COVID-19. Estos hallazgos pueden proporcionar una nueva perspectiva para desarrollar medicamentos cuyo objetivo sea la inhibición del RdRp viral. Pero no solamente en los virus SARS, sino abriendo el abanico a un mayor número de virus.

Breve descripción de las figuras

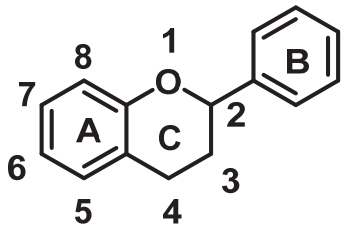
Figura 1.- Representación esquemática de los mecanismos de la homeostasis del zinc en células de mamíferos.

Descripción detallada de la invención

El zinc se encuentra presente en el complejo en forma de un quelato orgánico de zinc primario, que es preferentemente una sal orgánica de zinc, soluble en agua y no tóxica para el organismo (se excluyen las sales inorgánicas de Zn). Más preferentemente, la

sal orgánica de zinc es seleccionada dentro del grupo compuesto por: citrato de zinc, acetato de zinc, bisglicinato de zinc, lactato de zinc, gluconato de zinc y piruvato de zinc. Éstas son las formas comerciales más comunes, que ofrecen una mayor estabilidad debida a una mayor reducción energética en el complejo final formado, como se explica más adelante.

En cuanto a los flavonoides, sustancias encontradas en el mundo vegetal, se han identificado más de 4.000 variedades. De forma general, todos ellos son fenil-benzopironas con una estructura que comprende dos anillos aromáticos de benceno (A y B), unidos entre sí por un heterociclo que es pirano o pirona formado por tres átomos de carbono y uno de oxígeno (C) (figura 2). Se subdividen en los siguientes seis grupos de compuestos: antocianidinas, flavanoles, flavanonas, flavonoles, flavonas e isoflavonas. Las diferencias fundamentales entre las diferentes familias son el número y la distribución de los grupos hidroxilo en los anillos A, B y C, así como sus sustituciones; esto hace que sus efectos biológicos varíen de una molécula a otra.



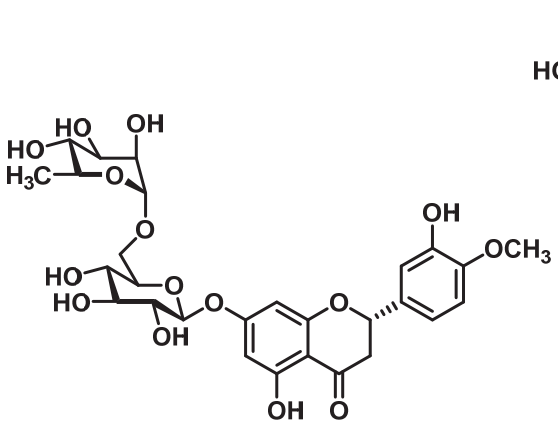
Los flavonoides son importantes para la salud humana debido a su capacidad antioxidante, potencial terapéutico en enfermedades cardiovasculares, úlceras gástricas o duodenales y patologías hepáticas. Sus propiedades antivirales y antialérgicas son importantes, así como sus propiedades antitrombóticas y antiinflamatorias. Los flavonoides son por sí mismos agentes antioxidantes y antiinflamatorios, capaces de capturar radicales libres para evitar su reacción con los componentes celulares. Este mecanismo ocurre a través de los hidroxilos fenólicos y su número y ubicación determina la capacidad de eliminación de radicales libres.

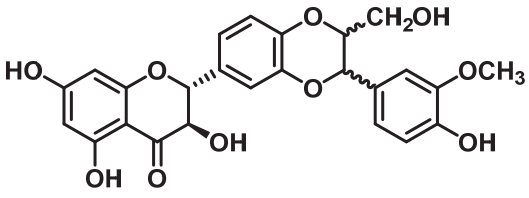
Se ha visto además que, junto a los efectos beneficiosos del zinc y la capacidad antiinflamatoria y antioxidante de los flavonoides, estos compuestos que actúan como ionóforos tienen también capacidad para unirse al sitio activo de la serina proteasa, actuando como inhibidores de la TMPRSS2 proteasa del coronavirus SARS-CoV2.

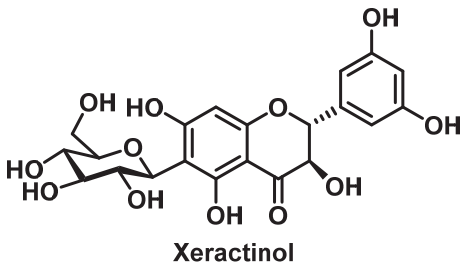
El flavonoide o polifenol puede ser cualquiera que se encuentre de forma comercial en el mercado. Más preferentemente, el complejo binario comprende al menos uno de los flavonoides seleccionados dentro del grupo compuesto por: apigenina, naringenina, rutina, hesperidina, diosmina, catequina, epicatequina, isoramnetina, xeractinol, kaempferol, miricetina o quercetina, cianidina, delfinidina, malvidina, peonidina, petunidina, silimarina (particularmente, la silibina), así como cualquiera de sus constituyentes por separado (como la silibina contenida en la silimarina) y cualquier combinación de los mismos. En el caso más preferido de todos, al menos un flavonoide que es silimarina (compuesto por silibina y otros), la hesperidina y la diosmina.

De forma inesperada, se ha comprobado además que el contenido energético del complejo formado con los flavonoides y el quelato orgánico de zinc es mucho más bajo que el obtenido con las moléculas convencionales, anteriormente comentadas, que se emplean como ionóforos, lo que otorga una estabilidad significativamente mayor a su combinación. De este modo, la presente invención divulga un nuevo complejo con una estabilidad adicional incrementada, como se demuestra en las siguientes imágenes con sus correspondientes cálculos, efectuados mediante simulación asistida por computador.

Se analiza a continuación la quelación de Zn^{2+} con varios flavonoides preferidos: silibina (un flavanolignano), hesperidina (una flavanona) y xeractinol (un flavanonol). Se ha realizado mediante cálculos energéticos de los complejos formados, de forma que este estudio se puede extrapolar para la familia completa de flavonoides.

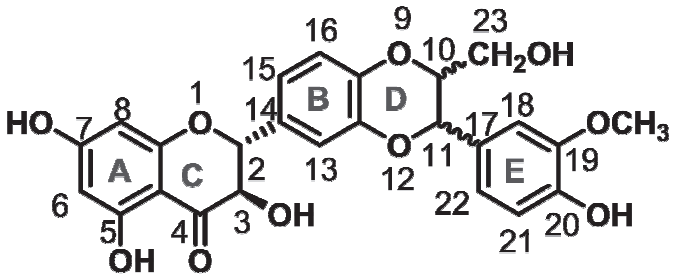




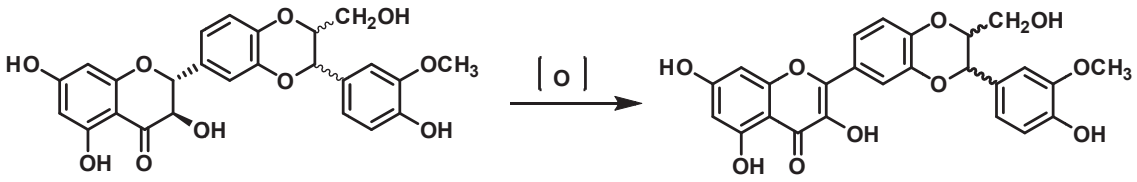


A modo ilustrativo de casos preferidos de la invención, se exponen a continuación una serie de complejos de silibina con diferentes quelatos orgánicos de Zn, explicándose la carga energética de cada uno y cómo se reduce a medida que se forma el complejo, incrementándose como resultado su estabilidad sin afectar a la biodisponibilidad de los componentes por separado.

El extracto de cardo mariano (silimarina) se compone de diferentes moléculas, es una mezcla compleja de flavolignanos (75-80%), entre los que destacan silibina (A y B; 50%), isosilibina (A y B; 5%), dehidrosilibina (A y B), silidianina (10%), silicristina (20%), un derivado de flavanol (taxifolina). La silibina es el componente mayoritario y está constituida por una mezcla equimolar de dos diastereoisómeros: silibina A y silibina B. La silibina natural es una mezcla equimolar de dos diastereoisómeros: silibina A y B:



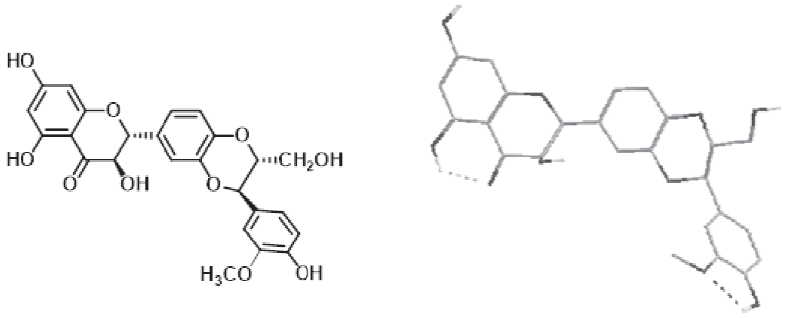
La energía interna de esta molécula es de 15,8 kcal/mol. La silibina es una molécula formada por carbo y heterociclos, estable frente a ácidos de Bronsted e inestable en presencia de ácidos de Lewis y bajo condiciones básicas. Es resistente a la reducción, pero se oxida fácilmente a 2,3-dehidrosilibina perdiendo dos estereocentros:



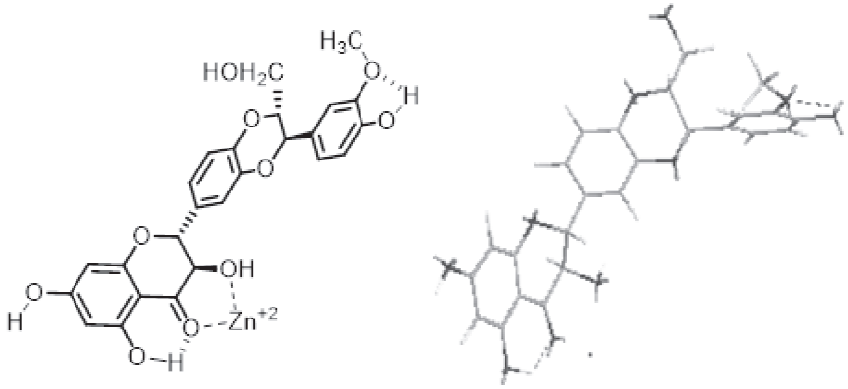
En la silibina existen tres grupos hidroxílicos diferentes: tres fenólicos en los carbonos 5, 7 y 20, un hidroxilo secundario en el carbono 3 y un alcohol primario sobre el carbono 23. El hidroxilo fenólico en C5 forma puente de hidrógeno con el grupo carbonílico adyacente, conjugado con el anillo aromático y por tanto un grupo donor de

pares de electrones en la formación de puente de hidrógeno con el hidroxilo C5, también hay un puente de hidrógeno entre el OH de C19 y OCH_3 de C20. El hidroxilo fenólico en C7 tiene menos impedimento estérico que el hidroxilo de C20 y por lo tanto es más reactivo. El hidroxilo en C23 puede oxidarse a aldehído o incluso ácido carboxílico. En este primer caso de estudio, la quelación del catión Zn^{2+} se produce preferentemente entre el grupo carbonilo y el hidroxilo del anillo C (indicado en la figura con E = -95 Kcal/mol, debajo).

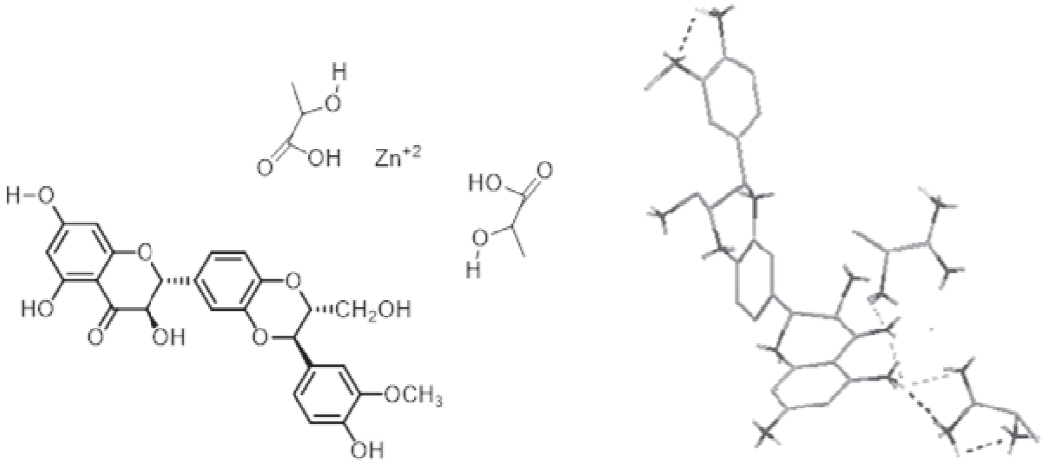
La siguiente estructura química representa la sibilina, molécula que tiene un contenido energético E = +15,8 Kcal/mol:



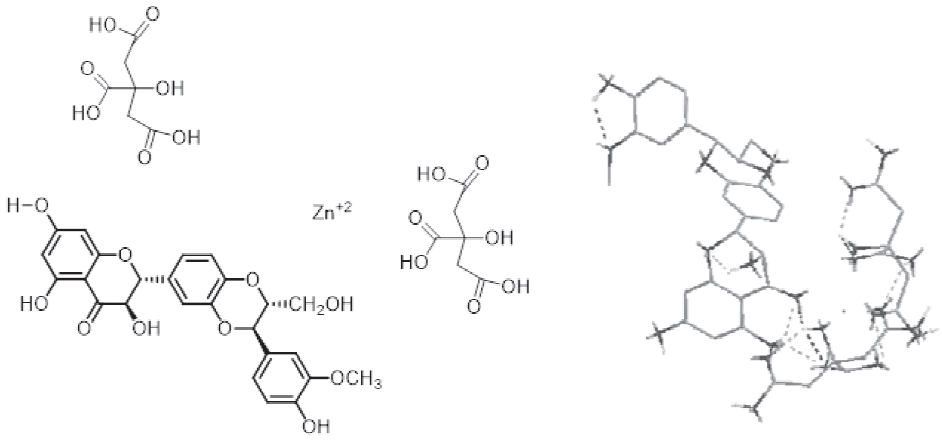
La siguiente estructura molecular representa el complejo binario Zn^{+2}/silibina. El Zn^{+2} se quela al carbonilo de C4 y al OH de C3. Para este caso se ha obtenido una energía de E = -95 Kcal/mol:



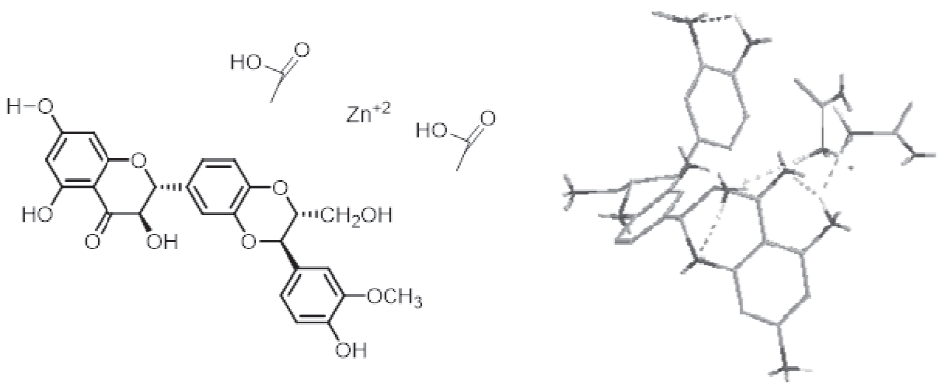
La siguiente estructura molecular muestra un complejo formado por 1 molécula de silibina con Zn lactato, obteniéndose E= -307,3 Kcal/mol:



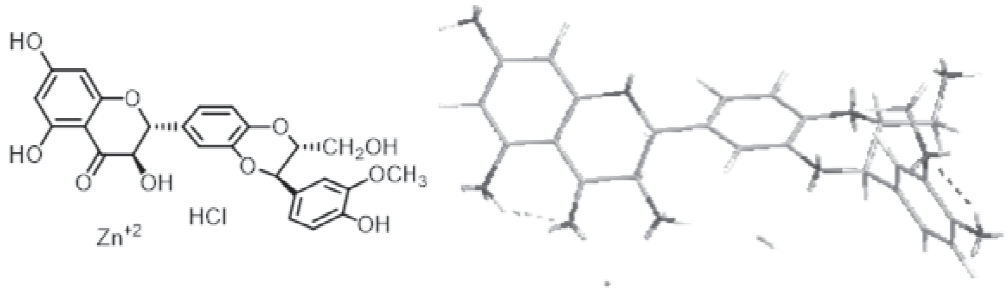
La siguiente estructura molecular muestra un complejo formado por 1 molécula de silibina con Zn citrato, obteniéndose E= -304 Kcal/mol:



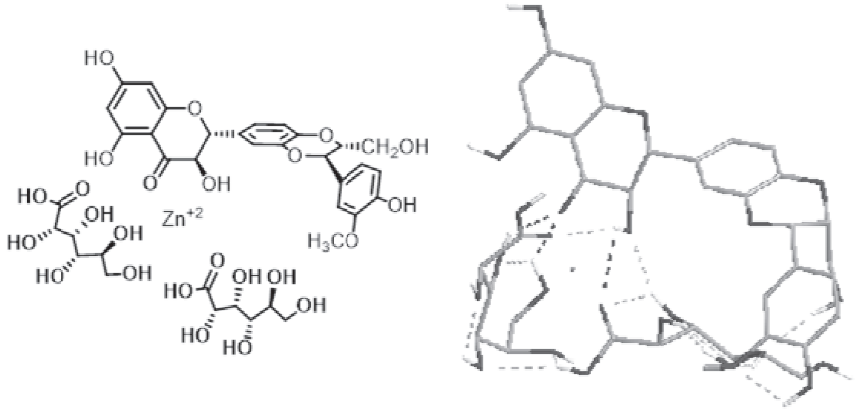
La siguiente estructura molecular muestra un complejo formado por silibina con Zn acetato, obteniéndose E= -185,8 Kcal/mol:



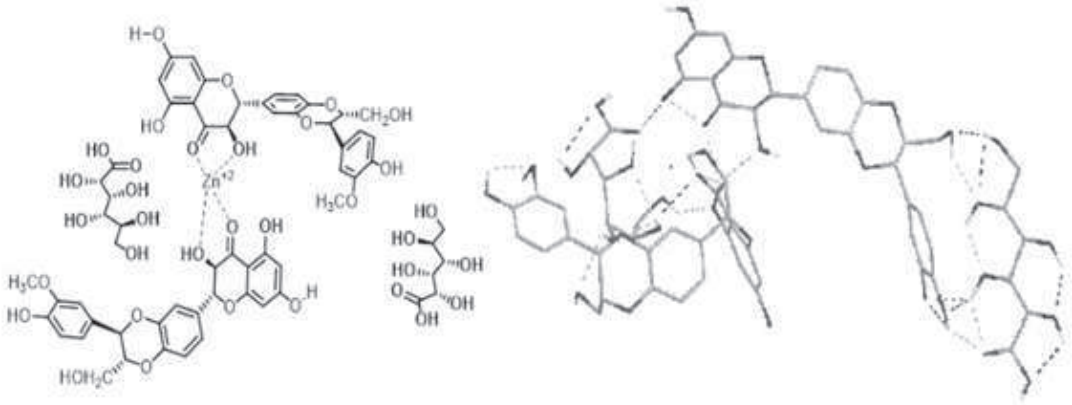
La siguiente estructura molecular muestra un complejo formado por Zn^{2+}/Silibina y ácido clorhídrico (HCl), siendo la energía de E = -102,5 Kcal/mol. Se mantiene la quelación, pero la molécula se pliega y en su interior queda ocluido el zinc y el ácido clorhídrico.



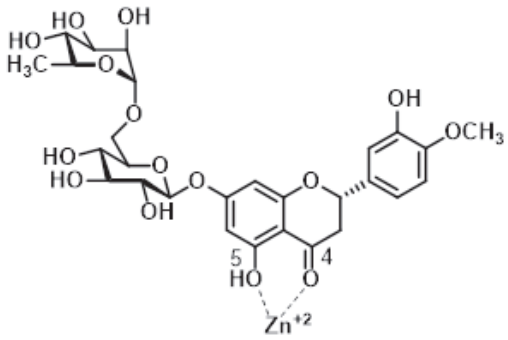
La siguiente estructura molecular muestra un complejo formado por la silibina y Zn gluconato, siendo la energía de E = -413.5 kcal/mol:



La siguiente estructura molecular muestra un complejo formado por el Zn gluconato y 2 moléculas de silibina, siendo la energía de E = -398.2 kcal/mol:

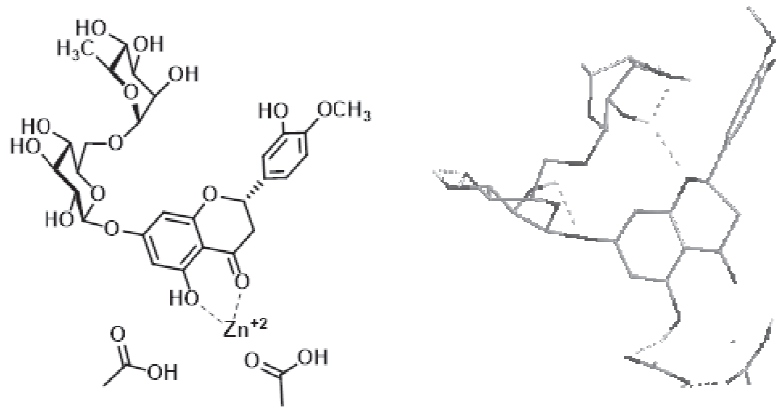


Para la hesperidina (E = 39 Kcal/mol), su estructura se ve abajo con el punto de quelación con el Zn:

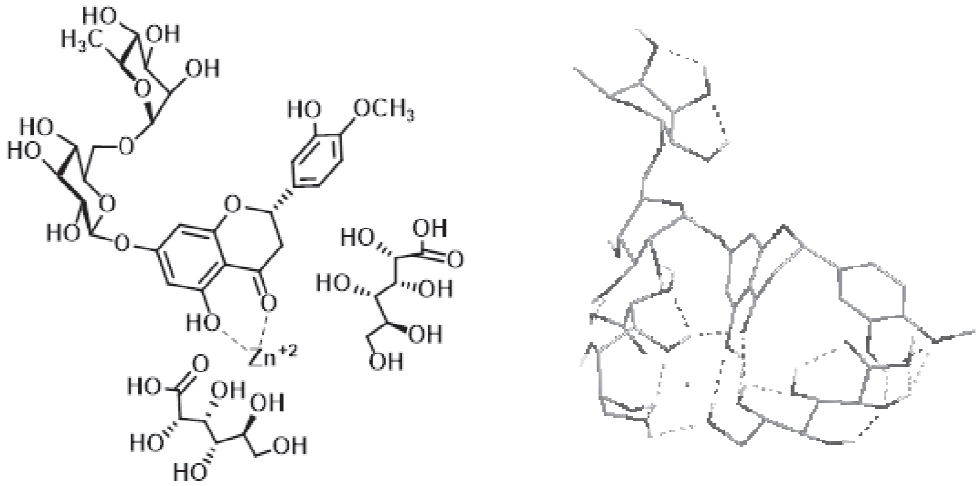


Hesperidina

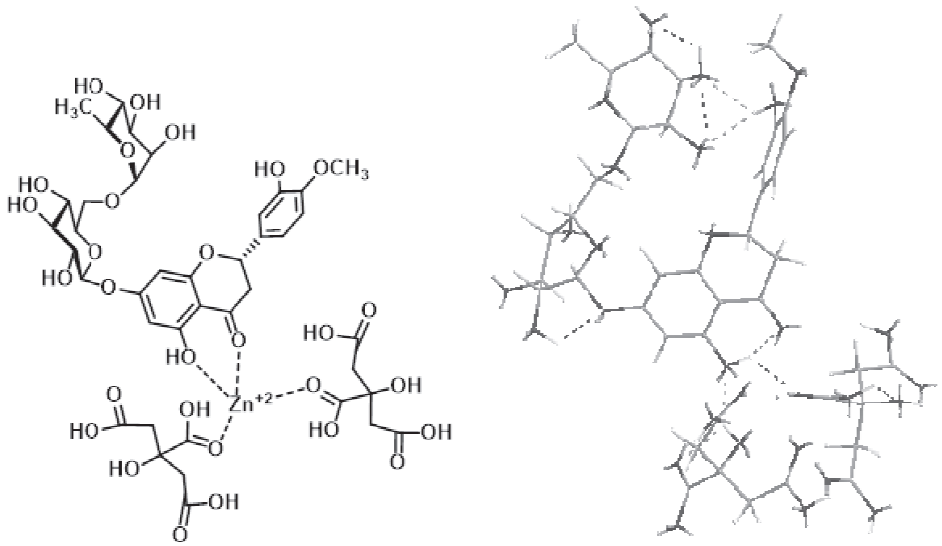
La siguiente estructura molecular muestra un complejo formado por el Zn acetato y una molécula de hesperidina, siendo la energía de E = -159 kcal/mol:



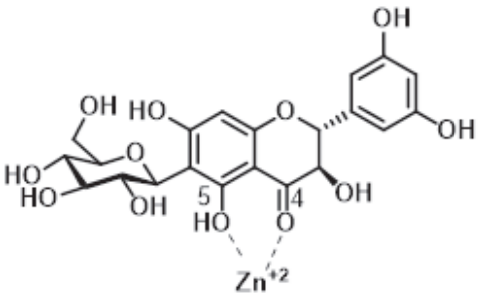
La siguiente estructura molecular muestra un complejo formado por el Zn gluconato y una molécula de hesperidina, siendo la energía de E = -314 kcal/mol:



La siguiente estructura molecular muestra un complejo formado por el Zn citrato y una molécula de hesperidina, siendo la energía de E = -255 kcal/mol:

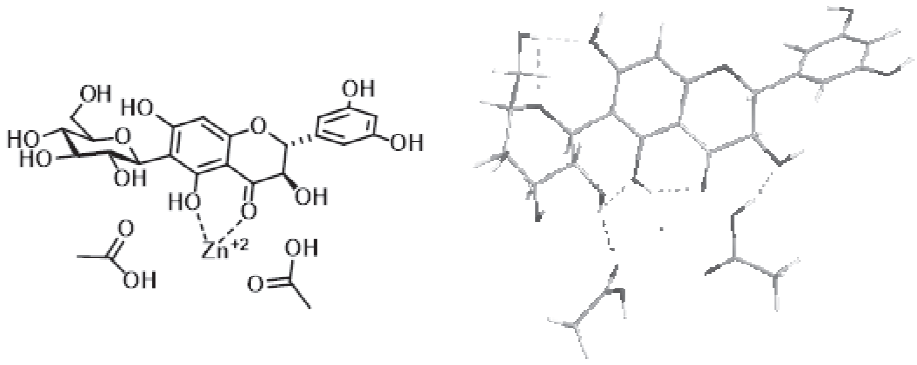


Para el xeractinol (E = 15,5 Kcal/mol), su estructura se ve abajo con el punto de quelación con el Zn:

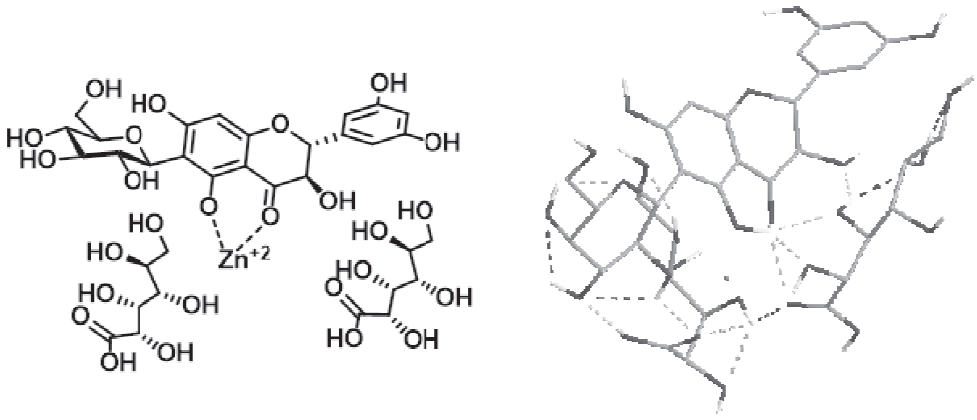


Xeractinol

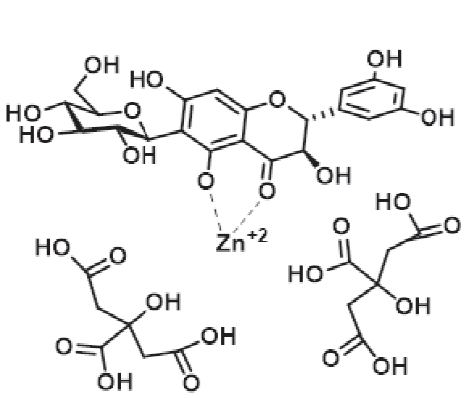
La siguiente estructura molecular muestra un complejo formado por el Zn acetato y una molécula de xeractinol, siendo la energía de E = -228 kcal/mol:

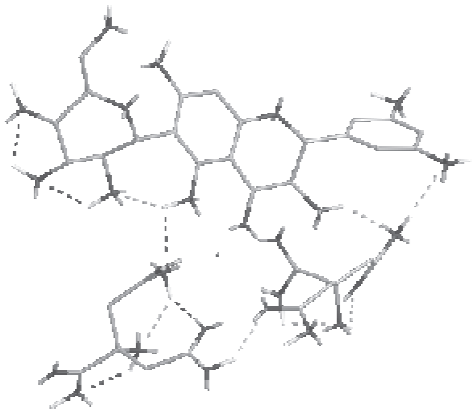


La siguiente estructura molecular muestra un complejo formado por el Zn gluconato y una molécula de xeractinol, siendo la energía de E = -412.5 kcal/mol:



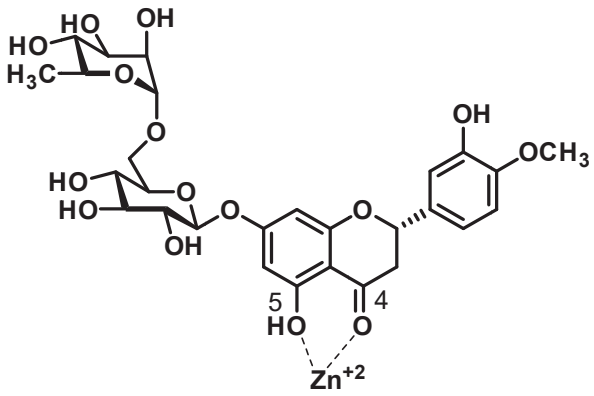
La siguiente imagen muestra un complejo formado por el Zn citrato y una molécula de xeractinol, siendo la energía de E = -302,5 kcal/mol:



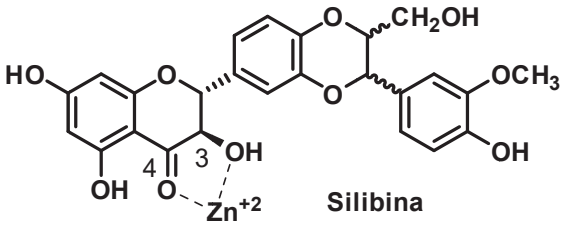


A la luz de lo anteriormente expuesto, se observa en todos los casos que, con independencia de la forma de presentación del zinc (en forma de quelato de Zn como citrato, acetato, lactato o gluconato han sido las formas analizadas), se observa una acusada reducción en la energía del complejo. Esto redunda en una mayor estabilidad del mismo y determina la fiabilidad de los estudios energéticos simulados.

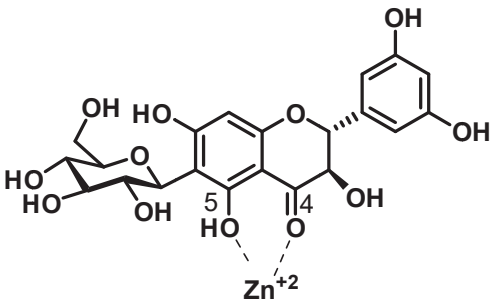
Se encontró que los sitios de quelación energéticamente favorecidos con relación molar 1:1 eran los sitios O- en C3 y el C=O en C4 o el O- en C5 y el C=O en C4, dependiendo del flavanoide. Para la hesperidina y el xeractinol el C=O en C4 y el OH de C5 y para la silibina el OH de C3 y el C=O en C4, como se observa en la siguiente figura.



Hesperidina



Silibina



Xeractinol

Con los tres flavonoides estudiados, el orden de estabilidad del complejo es superior con gluconato de zinc que con el citrato, por lo que el primero es preferido. El que tiene mayor contenido energético de los tres (por lo tanto es un poco menos estable), es el complejo con el acetato de zinc. La gran estabilidad del complejo con el gluconato se debe a la formación de mayor número de puentes de hidrógeno intramoleculares entre las funciones oxigenadas del flavonoide y el derivado del ácido glucónico. Se indican como resumen los contenidos energéticos para la silibina (E=-413 Kcal/mol), para la hesperidina (E=-314 Kcal/mol) y para el xeractinol (E=-412,5Kcal/mol), con el gluconato de zinc.

Para sintetizar el complejo se pueden emplear métodos conocidos para el acomplejamiento de flavonoides con otros compuestos, como los detallados en las patentes españolas P201731489 y P202030007, donde se emplea la cavitación por ultrasonidos, previo calentamiento de los componentes, o en la solicitud de patente española P202030273, donde se describe la dispersión mediante agitación, previo calentamiento de los componentes y que son propiedad del solicitante de este documento. Esta solicitud de patente no es una simple continuación de las anteriores, ya que se describe una propiedad de los flavonoides que no se conocía hasta el momento (como agente ionóforo), un uso general como quelante de metales y un uso muy determinado como complejo de Zn con propiedades antivirales y antibacterianas.

El procedimiento general de obtención se basa en disolver primero el flavonoide en glicerina, con alguna de las técnicas descritas en las patentes presentadas por el mismo peticionario y comentadas arriba. Una vez disuelto este, se procede a añadir el quelato orgánico de Zn, en las mismas condiciones de temperatura y agitación en que se ha procedido a la disolución del flavonoide.

De este modo, un método preferido de obtención del complejo binario descrito puede comprender:

- mezclar y dispersar el flavonoide en glicerol, mediante agitación durante al menos 3 minutos a una temperatura comprendida entre 50ºC y 65ºC, en una proporción de flavonoide y glicerol comprendida entre 1:10 y 1:25 en peso, hasta formar complejos macromoleculares en disolución mediante al menos interacciones intermoleculares débiles por enlaces de puente de hidrógeno entre los grupos hidroxilo del glicerol y los grupos hidroxilo fenólicos del flavonoide;

- mezclar y dispersar el quelato orgánico de zinc en la mezcla anterior de flavonoide y glicerol, mediante agitación durante al menos 3 minutos a una temperatura comprendida entre 50ºC y 65ºC, en una proporción de forma que el equivalente molar sea el mismo o parecido al equivalente del flavonoide, hasta formar interacciones intermoleculares débiles por enlaces de puente de hidrógeno entre los grupos hidroxilo del glicerol, los hidroxilo del quelato orgánico de zinc y los hidroxilo fenólicos del flavonoide.

En una realización preferente, en 1 litro de glicerina se disuelven 40 gramos de flavonoide, de acuerdo con las técnicas anteriormente desarrolladas por el peticionario, y posteriormente se añaden 7 gramos de Zn en forma de quelato orgánico. Las técnicas de temperatura y agitación ya están descritas en las patentes citadas.

Así, preferentemente, la temperatura a la que se llevan a cabo estas etapas está entre 40º y 60ºC. Preferentemente también, el tiempo de agitación está comprendido entre 5 y 7 minutos.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los flavonoides como ionóforo o portador de iones, preferiblemente como ionóforo de quelatos orgánicos de zinc, en sus formas preferentes de citrato, acetato, lactato, gluconato, piruvato o bisglicinato, pero no limitándose a ellas, ya que apenas son las formas comerciales más habituales del momento; lo que es de gran relevancia en la formación de composiciones farmacéuticas.

Por esta razón, la presente invención se refiere también a una composición que comprende como agente activo el complejo binario *quelato orgánico de zinc/flavonoide* descrito, en cualquiera de sus variantes. De manera preferida, la composición contiene glicerina, que actúa como agente vehiculizante del flavonoide para poder formar complejos con el quelato orgánico de zinc.

Preferentemente, esta composición, que se obtiene en forma de jarabe o sirope, se puede diluir en agua, más preferentemente aún en una proporción de 5 ml de agente activo en agua, desde 50 ml hasta 500 ml. De manera preferida, el complejo puede estar diluido en agua en una proporción en peso comprendida entre 1:1 y 1:100.

Otro aspecto de la presente invención es el uso de la composición descrita para uso farmacéutico cuando se emplea en tratamientos médicos, pero también como nutracéutico para uso preventivo de enfermedades dados los beneficios que aporta al organismo independientemente del estado de salud de la persona que lo ingiere. De manera preferida, el compuesto descrito se usa para la prevención (nutracéutico) y el tratamiento (farmacéutico) de enfermedades infecciosas de tipo vírico o bacteriano, preferentemente en el tratamiento de infecciones de virus ADN o virus ARN: VIH, SARS, MERS, Dengue, IAV o HCV, entre otros.

La composición descrita también se usa para el tratamiento (farmacéutico) y prevención (nutracéutico) de la inmunodeficiencia, ya que estimula y fortalece la regulación del sistema inmune. Especialmente, esta composición se puede usar en pacientes afectados por enfermedades crónicas, como diabetes e hipertensión.

La dosificación a ingerir diariamente para el tratamiento de las infecciones víricas y bacterianas es preferentemente de 10 ml diarios, durante al menos 15 días, preferentemente durante 30 días. Por otra parte, la dosificación a ingerir diariamente para la prevención de dichas infecciones virales y bacterianas es preferentemente de 3 ml diarios, durante 60 días. Del mismo modo, la dosificación a ingerir diariamente para el tratamiento de la inmunodeficiencia es preferentemente de 10 ml diarios, durante al menos 15 días, preferentemente durante 30 días, mientras que la dosificación a ingerir diariamente para la prevención de la inmunodeficiencia es preferentemente de 3 ml diarios, durante 60 días.

Así, como alternativa para evitar los efectos secundarios peligrosos comentados para los ionóforos conocidos, como la CQ o la HCQ, o incluso de tratamientos ineficaces, se propone aquí una nueva composición para tratamientos preventivos y correctivos de las infecciones virales y bacterianas, indicado desde las primeras etapas de las infecciones, que reduce la carga de replicación viral o bacteriana, la etiología oxidativa producida por la infección y el subsecuente proceso inflamatorio inducido por la emisión de citocinas. Los resultados principales del complejo Zn^{2+}/flavonoide como agente activo son:

i) Elevada capacidad antioxidante al formarse un quelato de dos componentes, que por separado ya son antioxidantes (incidiendo en una mayor producción

de glutatión y superóxido dismutasa, dos excelentes antioxidantes endógenos) para reducir el daño oxidativo causado por la infección viral;

ii) alta capacidad antiinflamatoria para modular y reducir la emisión de interleucinas y citocinas proinflamatorias;

iii) capacidad inhibitoria de la proteasa viral, que es necesaria para el anclaje del virus a la parte externa de la membrana celular, mediante interacciones por pi-stacking en la triada catalítica de la enzima; y

iv) inhibición de la actividad de la ARN polimerasa (RdRp, siglas en inglés) e interrupción de la replicación viral debido a la capacidad del catión Zn^{2+} para cruzar la membrana celular.

El complejo "*quelato orgánico de Zn^{2+}/flavonoide"* es más efectivo como captador de radicales libres que los flavonoides libres, debido a la activación y generación de centros antioxidantes adicionales, del tipo glutatión y superóxido dismutasa.

Respecto a la característica descrita en iii), se ha observado un efecto inhibitorio sobre la proteasa principal del virus (TMPRSS2), por interacciones pi-stacking entre la histidina de la tríada catalítica de la serina proteasa y los anillos aromáticos de los flavonoides, ya que los flavonoides analizados en el estudio (silibina principalmente, 50% concentración en la silimarina) poseen la capacidad de insertarse espacialmente entre los tres aminoácidos de la triada catalítica e inhibir su mecanismo.

Adicionalmente, la inhibición de la polimerasa gracias al complejo binario objeto de la invención se puede explicar de acuerdo con el siguiente mecanismo: los sitios activos de la polimerasa, encargados de la replicación del nuevo ARN viral, están dominados por cationes divalentes de Mg^{2+} y Mn^{2+}, pero no hay presencia de Zn^{2+} en el interior. Gracias al transporte inducido por el ionóforo y después de penetrar en la membrana celular, se ha logrado que la concentración de Zn^{2+} dentro de la célula sea alta, esta abundancia en comparación con la escasez relativa de cationes Mg^{2+} y Mn^{2+} (proporcionalmente muy inferior respecto al Zn^{2+}) hace que la nueva polimerasa se forme con el Zn^{2+}. Esto provoca una pérdida de fidelidad de la nueva polimerasa, que a su vez induce la interrupción de la replicación viral.

Ejemplos de realización

Ejemplo 1: Procedimiento de obtención del complejo binario formado por gluconato de Zn/silibina de acuerdo con la presente invención

Se toman 1.250 gramos de glicerina (1 litro) y se disuelven 40 gramos de silimarina (0,09 moles). Una vez que se ha completado la disolución se pesan 40 gramos de gluconato de zinc (0,09 moles) y se añaden a la mezcla anterior en las mismas condiciones de temperatura y agitación hasta la formación del complejo, en un tiempo de 5 a 15 minutos. Se deja enfriar y reposar el complejo.

Ejemplo 2: Procedimiento de obtención del complejo binario formado por lactato de Zn/hesperidina de acuerdo con la presente invención

Se toman 1.250 gramos de glicerina (1 litro) y se disuelven 60 gramos de hesperidina (0,1 moles). Una vez que se ha completado la disolución se pesan 24 gramos de lactato de zinc (0,1 moles) y se añaden a la mezcla anterior en las mismas condiciones de temperatura y agitación hasta la formación del complejo, en un tiempo de 5 a 15 minutos. Se deja enfriar y reposar el complejo.

Ejemplo 3: Procedimiento de obtención del complejo binario formado por acetato de Zn/xeractinol de acuerdo con la presente invención

Se pesan 1.250 gramos de glicerina (1 litro) y se disuelven 42 gramos de xeractinol (0,09 moles). Una vez que se ha completado la disolución se pesan 17 gramos de acetato de zinc (0,09 moles) y se añaden a la mezcla anterior en las mismas condiciones de temperatura y agitación hasta la formación del complejo, en un tiempo de 5 a 15 minutos. Se deja enfriar y reposar el complejo.

REIVINDICACIONES

1. Un complejo binario que comprende quelato orgánico de zinc como un agente activo y al menos un flavonoide como ionóforo, caracterizado por que el flavonoide es seleccionado dentro del grupo compuesto por silimarina, hesperidina y diosmina; y donde el complejo está formado al menos por el catión Zn^{2+} que se une a través de 4 ligandos a una o dos moléculas del ionóforo por quelación entre grupos carbonilo y grupos hidroxilo.

2. El complejo binario según la reivindicación 1, donde la relación molar estequiométrica del quelato orgánico de zinc y el flavonoide está comprendida entre 1:1 y 1:2.

3. El complejo binario según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, donde las moléculas de flavonoide a las que se une el zinc son iguales o diferentes entre sí.

4. El complejo binario según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el quelato orgánico de zinc es una sal orgánica de zinc.

5. El complejo binario según la reivindicación 4, donde la sal orgánica de zinc es seleccionada dentro del grupo compuesto por: citrato de zinc, acetato de zinc, bisglicinato de zinc, lactato de zinc, gluconato de zinc y piruvato de zinc.

6. Un método de obtención del complejo binario descrito según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que comprende:

- mezclar y dispersar el flavonoide en glicerol, mediante agitación durante al menos 3 minutos a una temperatura comprendida entre 50ºC y 65ºC, en una proporción de flavonoide y glicerol comprendida entre 1:10 y 1:25 en peso, hasta formar complejos macromoleculares en disolución mediante al menos interacciones intermoleculares débiles por enlaces de puente de hidrógeno entre los grupos hidroxilo del glicerol y los grupos hidroxilo fenólicos del flavonoide;
- mezclar y dispersar el quelato orgánico de zinc en la mezcla anterior de flavonoide y glicerol, mediante agitación durante al menos 3 minutos a una temperatura comprendida entre 50ºC y 65ºC, en una proporción de forma que el equivalente molar sea el mismo o parecido al equivalente del flavonoide, hasta formar

interacciones intermoleculares débiles por enlaces de puente de hidrógeno entre los grupos hidroxilo del glicerol, los hidroxilo del quelato orgánico de zinc y los hidroxilo fenólicos del flavonoide.

7. Uso de un flavonoide seleccionado dentro del grupo compuesto silimarina, hesperidina y diosmina como ionóforo transportador de iones.

8. El uso del flavonoide según la reivindicación anterior, como ionóforo de quelatos orgánicos de zinc.

9. Una composición caracterizada por que comprende como agente activo el complejo binario descrito según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

10. La composición según la reivindicación 9, que comprende además glicerina.

11. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 9 ó 10, donde el complejo binario se encuentra diluido en agua en una proporción en peso comprendida entre 1:1 y 1:100.

12. Composición descrita según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 para uso en medicina.

13. La composición para uso según la reivindicación anterior, en el tratamiento de enfermedades infecciosas de tipo vírico o bacteriano.

14. La composición para uso según la reivindicación anterior, donde la enfermedad infecciosa es seleccionada dentro del grupo de virus ARN y virus ADN.

15. La composición según la reivindicación 12 para uso en el tratamiento de inmunodeficiencia.

16. La composición según la reivindicación 12 para uso en el tratamiento de diabetes y/o hipertensión.

17. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, donde la dosificación a ingerir diariamente para el tratamiento de la enfermedad es de 10 ml diarios, durante al menos 15 días.

18. Uso de la composición descrita en una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, como compuesto nutracéutico.

19. El uso según la reivindicación anterior, para la prevención de una enfermedad seleccionada dentro del grupo compuesto por: enfermedades infecciosas de tipo vírico o bacteriano, inmunodeficiencia, diabetes e hipertensión.

20. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 18 ó 19, donde la dosificación a ingerir diariamente es de 3 ml diarios, durante 60 días.

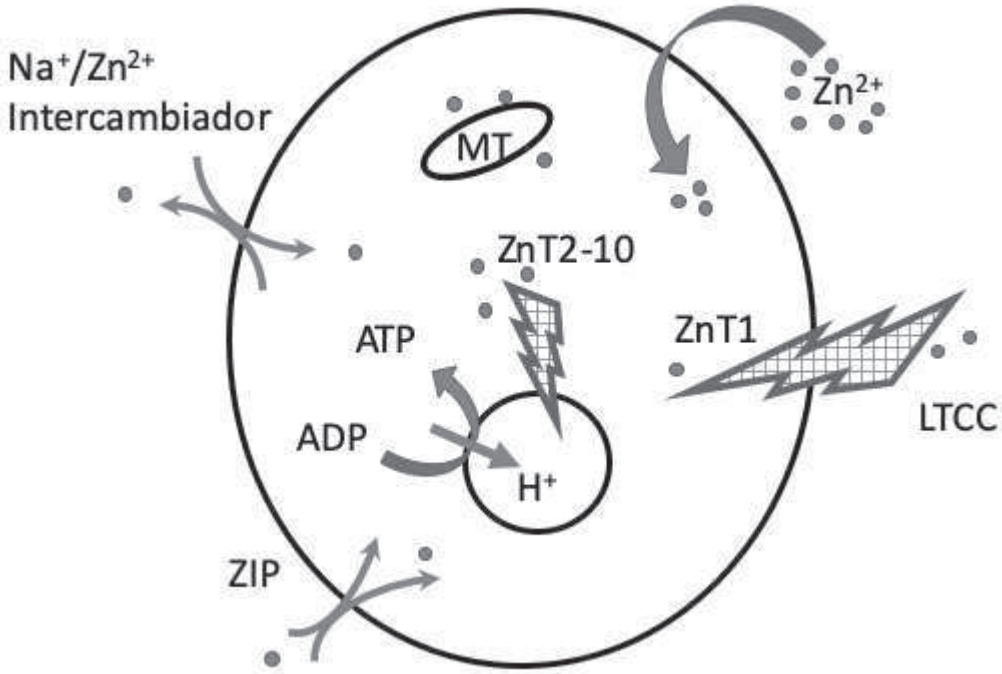


FIG. 1