

REPUBLICA DE COLOMBIA



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-014540- -00000-0000

Fecha: 2014-01-24 16:59:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCREA
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7 9

PATENTE DE INVENCION

EXPEDIENTE No. _____

Contiene los documentos relativos a la solicitud de Patente de:

Título: SISTEMAS DE UNIÓN DE SITIOS ACTIVADOS QUE
AUMENTAN SELECTIVAMENTE LA
BIOACTIVIDAD DE COMPUESTOS FENÓLICOS
EN SITIOS DIANA

Solicitante: LIVELEAF, INC.

De SAN CARLOS, CALIFORNIA, EE.UU.

Apoderado: MAURICIO JARAMILLO C.

Bogotá, D.C., Enero de 2014

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 14-014540- -00000-0000 Fecha: 2014-01-24 16:59:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCREA Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 8 9
--	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2012/043900	Fecha 22/06/2012
Publicación Internacional No.		WO2012178127	Fecha 27/12/2012
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
SISTEMAS DE UNIÓN DE SITIOS ACTIVADOS QUE AUMENTAN SELECTIVAMENTE LA BIOACTIVIDAD DE COMPUESTOS FENÓLICOS EN SITIOS DIANA			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 31/353 (2006.01), A61K 31/235 (2006.01), A61K 31/35 (2006.01), A61K 31/352(2006.01), A61P 29/00 (2006.01), A61P 31/04 (2006.01)			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
1. LIVELEAF, INC.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		1200 Industrial Road, 9B	No. TELÉFONO
CIUDAD		San Carlos	CORREO ELECTRÓNICO
DEPARTAMENTO/ESTADO		California	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		Estados Unidos de América	Estados Unidos de América
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1.HUANG		Alexander L.	Estados Unidos de América
2.WU		Gin	Estados Unidos de América
3.			
4.			
5.			
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1.Estados Unidos de América	California	Menlo Park	903 Arnold Way
2.Estados Unidos de América	California	San Rafael	20 Bay Way
3.			
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
JARAMILLO CAMPUZANO		MAURICIO	C.C. 80.421.942 T.P. 74.555
DIRECCIÓN	Calle 67 NO. 7 – 35, oficina 1204		No. TELÉFONO 3192900
CIUDAD	Bogotá D.C.		CORREO ELECTRÓNICO jbenoit@gpzlegal.com
PAÍS	Colombia		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL

2

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD X SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN 1.Estados Unidos de América 2. 3.		CÓDIGO PAÍS US	(31) NÚMERO 13/135,124	(32) FECHA (AAAA/MM/DD) 2011/06/24
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i> ☐ SI X NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i> ☐ SI X NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI X NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N°	Fecha	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>			
17	ANEXOS			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. X Descripción N° de folios: 111 2. X Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 20 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 13 4. ☐ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.		Documentación Jurídica 9. ☒ Poderes, si fuera el caso. 10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. X Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. X Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

2

(21) No. de solicitud:	(51) int. Cl: A61K 31/353 (2006.01), A61K 31/235 (2006.01), A61K 31/35 (2006.01), A61K 31/352(2006.01), A61P 29/00 (2006.01), A61P 31/04 (2006.01)
(22) Fecha de solicitud: 24/01/2014	(71) Solicitante(s): LIVELEAF, INC.
(30) Prioridad:	(72) Inventor(es): Alexander L. WUANG Gin WU
(31) No. Prioridad: 13/135,124	
(32) Fecha: 24/06/2011	
(33) País: Estados Unidos de América	(74) Apoderado(s): MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO
(54) Título: SISTEMAS DE UNIÓN DE SITIOS ACTIVADOS QUE AUMENTAN SELECTIVAMENTE LA BIOACTIVIDAD DE COMPUESTOS FENÓLICOS EN SITIOS DIANA	
Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT	
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional: 24/01/2014	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha: 22/06/2012 No. de solicitud PCT: PCT/US2012/043900	(87) Publicación internacional Fecha: 27/12/2012 No. Publicación: WO2012178127

Resumen reivindicación (es):

Las enseñanzas proporcionadas en el presente documento se refieren generalmente a sistemas de unión de sitios activados que aumentan la bioactividad de compuestos fenólicos en sitios diana. Los sistemas pueden incluir un compuesto fenólico unido a una especie de oxígeno reactivo, en los que el compuesto fenólico y la especie de oxígeno reactivo pueden reaccionar en un área diana en presencia de una enzima oxidorreductasa. Los sistemas pueden usarse, por ejemplo, como una antitoxina, un antiinflamatorio o un antimicrobiano. Los usos pueden incluir tratamiento de una afección gastrointestinal, un tejido dérmico lesionado o un tejido mucoso lesionado, además de promover la salud gastrointestinal que puede, por ejemplo, producir el alivio de malestar gastrointestinal o, quizás, crear un aumento de peso en un animal.

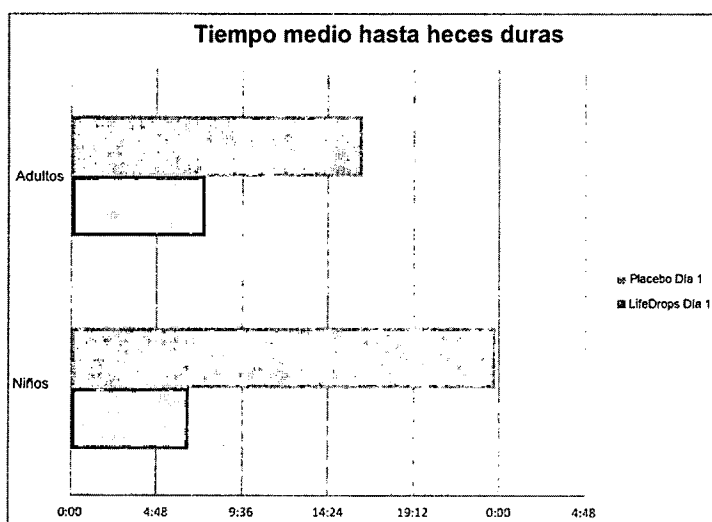


FIG. 6A

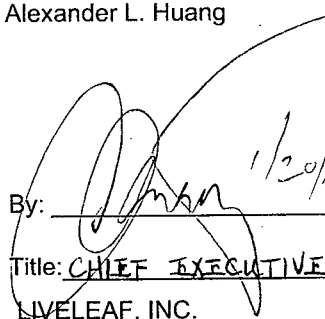
Colombia

DOCUMENTO DE TRASPASO	ASSIGNMENT DOCUMENT
Yo, (nosotros), abajo firmado (s) HUANG, Alexander, L. Domiciliado (s) en 903 Arnold Way, Menlo Park, CA 94025, US Aquí llamado(s) CEDENTE, propietario (s) de los siguientes derechos de propiedad intelectual:	I (we), the undersigned: HUANG, Alexander, L. Domiciled at: 903 Arnold Way, Menlo Park, CA 94025, US Hereinafter the ASSIGNOR owner of the following intellectual property rights:
SITE-ACTIVATED BINDING SYSTEMS THAT SELECTIVELY INCREASE THE BIOACTIVITY OF PHENOLIC COMPOUNDS AT TARGET SITES PCT/US 212/043900	
declara(n) por el presente instrumento que cede(n) dicha invención a: LIVELEAF, INC. sociedades organizadas y existentes bajo las leyes de: US domiciliadas en 1160 Industrial Rd, Ste 11 San Carlos, CA 94070 USA (aquí llamadas la CESIONARIA). Por el presente acto, la CESIONARIA acepta dicho traspaso. Dado y firmado hoy _____ en _____	Declares by this document that assigns the mentioned invention to: LIVELEAF, INC. Corporations organized and existent under the laws of US and domiciled in 1160 Industrial Rd, Ste 11 San Carlos, CA 94070 USA Which in this document will be called the ASSIGNEE. The ASSIGNEE accepts the said assignment. Given and signed this (date) January 20, 2014 _____ in (location) San Carlos, California USA _____

Cedente/Assignor

Alexander L. Huang

Cesionario/Assignee

By: 

Title: CHIEF EXECUTIVE OFFICER
LIVELEAF, INC.
SAN CARLOS, CA

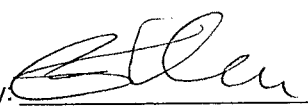
Colombia

DOCUMENTO DE TRASPASO	ASSIGNMENT DOCUMENT
Yo, (nosotros), abajo firmado (s) WU, Gin Domiciliado (s) en 20 Bay Way, San Rafael, CA 94901, US Aquí llamado(s) CEDENTE, propietario (s) de los siguientes derechos de propiedad intelectual:	I (we), the undersigned: WU, Gin Domiciled at: 20 Bay Way, San Rafael, CA 94901, US Hereinafter the ASSIGNOR owner of the following intellectual property rights:
SITE-ACTIVATED BINDING SYSTEMS THAT SELECTIVELY INCREASE THE BIOACTIVITY OF PHENOLIC COMPOUNDS AT TARGET SITES PCT/US 212/043900	
declara(n) por el presente instrumento que cede(n) dicha invención a: LIVELEAF, INC. sociedades organizadas y existentes bajo las leyes de: US domiciliadas en 1160 Industrial Rd, Ste 11 San Carlos, CA 94070 USA (aquí llamadas la CESIONARIA). Por el presente acto, la CESIONARIA acepta dicho traspaso. Dado y firmado hoy _____ en _____	Declares by this document that assigns the mentioned invention to: LIVELEAF, INC. Corporations organized and existent under the laws of US and domiciled in 1160 Industrial Rd, Ste 11 San Carlos, CA 94070 USA Which in this document will be called the ASSIGNEE. The ASSIGNEE accepts the said assignment. Given and signed this (date) January 20, 2014 _____ in (location) San Carlos, California USA _____

Cedente/Assignor

Gin Wu

Cesionario/Assignee

By: 

Title: CHIEF SCIENTIFIC OFFICER
LIVELEAF, INC.
SAN CARLOS, CA

6

Colombia

PODER	POWER OF ATTORNEY
Yo(nosotros), abajo firmado (s)/ I (we), the undersigned LIVELEAF, INC.	
Domiciliado (s) en / of 1160 Industrial Rd, Ste 11, San Carlos, CA 94070 USA	
por el presente nombro a: Mauricio Jaramillo Campuzano con T.P. 74.555, Paula Samper Salazar con T.P. 56.190 and/or José Luis Suarez Parra con T.P. 65.826, para que en obedecimiento a lo dispuesto por el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, actúen en su orden, como mis (nuestros) representantes en la presentación de la solicitud de patente titulada: <u>SITE-ACTIVATED BINDING SYSTEMS THAT SELECTIVELY INCREASE THE BIOACTIVITY OF PHENOLIC COMPOUNDS AT TARGET SITES</u> PCT/US2012/043900	in due compliance with the terms of paragraph 1st of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint Mauricio Jaramillo Campuzano with T.P. 74.555, Paula Samper Salazar with T.P. 56.190 and/or José Luis Suarez Parra with T.P. 65.826, domiciled at Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as my (our) representatives in filing the patent application titled: <u>SITE-ACTIVATED BINDING SYSTEMS THAT SELECTIVELY INCREASE THE BIOACTIVITY OF PHENOLIC COMPOUNDS AT TARGET SITES</u> PCT/US2012/043900
Este Poder comprende la facultad de responder requerimientos u oficios, presentar y contestar oposiciones, interponer recursos, ratificar o confirmar en mi nombre lo actuado, recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir el presente poder en todo o en parte y revocar dichas sustituciones.	This Power of Attorney includes the capacity to answer official actions, file and answer oppositions, appeal, ratify or confirm my actions, receive, desist, compromise, substitute this Power of Attorney entirely or partially and revoke such substitutions.

Dado y firmado hoy / Given and signed this January 20, 2014

San Carlos, California USA

en/in

CHLOE CHAN, CHIEF FINANCIAL OFFICER, LIVELEAF, INC.

por/by

Firma/Signature

7

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia: 2020		Fecha: <u>2014</u> <u>01</u> <u>24</u> , AAAA MM DD 2014	
		Recorrido: 4	
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:		Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-14540	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

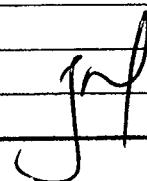
Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
☒	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:

EL CD. ANEXO CONTIENE UN TOTAL DE
1 ARCHIVO

1 EN FORMATO PDF. EL CUAL FUE PROCESADO

EL CD. ESTA UBICADO EN EL FOLIO 7



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 008536

Bogotá D.C., Enero 24 de 2014 - 16:22:02

RECIBIDO DE : GOMEZ PINZON ASEMARCAS S.A.

NI 830.121.797

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	609702472	24/01/2014	27.266.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	609717360	17/01/2014	46.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
10 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	310.000.00
			\$310.000.00

SON: **TRESCIENTOS DIEZ MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-014540-00000-0000

Fecha: 2014-01-24 16:59:18
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCREA
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 9

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 24 de 2014 - 16:22:06

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 008535

Bogotá D.C., Enero 24 de 2014 - 16:22:02

RECIBIDO DE : GOMEZ PINZON ASEMARCA S.A.

NI 830.121.797

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	609702472	24/01/2014	27.266.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	609717360	17/01/2014	46.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
			\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-014540-00000-0000

Fecha: 2014-01-24 16:59:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCREA
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 9

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 24 de 2014 - 16:22:06



No. 14-014540- -00000-0000

Fecha: 2014-01-24 16:59:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCREA
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 8 **9**

PATENTE DE INVENCION ☐ **MODELO DE UTILIDAD**

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

SISTEMAS DE UNIÓN DE SITIOS ACTIVADOS QUE AUMENTAN
SELECTIVAMENTE LA BIOACTIVIDAD DE COMPUESTOS FENÓLICOS EN
SITIOS DIANA

5 ALEX HUANG

GIN WU

Antecedentes

Campo de la invención

Las enseñanzas proporcionadas en el presente documento
10 se refieren a sistemas de unión de sitios activados que
aumentan selectivamente la bioactividad de compuestos
fenólicos en sitios diana.

Descripción de técnica relacionada

Algunos compuestos fenólicos, tales como los polifenoles,
15 se consideran beneficiosos para su uso como antioxidantes en
animales, tales como seres humanos, debido a su capacidad
para secuestrar especies de oxígeno reactivo no deseadas *in*
vivo. Tales especies de oxígeno reactivo pueden incluir, por
ejemplo, oxígeno singlete, peroxinitrito y peróxido de
20 hidrógeno. Esta capacidad para secuestrar estas especies de
oxígeno reactivo puede afectar la señalización célula a
célula, sensibilidad a receptores, actividad enzimática
inflamatoria e incluso la regulación génica. Una molécula
antioxidante puede, por ejemplo, inhibir la oxidación de
25 moléculas y se caracteriza por tener una multiplicidad de
restos polares que forman enlaces con oxidantes tales como
peróxido de hidrógeno.

Los nutricionistas han reconocido hace tiempo los
beneficios únicos para la salud de las frutas y verduras sin
30 cocinar "vivas" en la dieta. La principal fuente de
polifenoles para los seres humanos es actualmente dietética,

ya que se encuentran en una amplia matriz de alimentos que llevan fitoquímicos. Por ejemplo, miel; la mayoría de las legumbres; frutas tales como manzanas, moras, arándanos, melón cantalupo, cerezas, arándanos rojos, uvas, peras, ciruelas, frambuesa y fresas; y verduras tales como brócoli, col, apio, cebolla y perejil son ricos en polifenoles, vino tinto, chocolate, té verde, aceite de oliva, aceite de argán, polen de abeja y muchos cereales son fuentes de estos compuestos. Es muy sabido que muchos polifenoles vegetales ingeridos o introducidos de otro modo en la fisiología animal varían enormemente en biodisponibilidad y potencia. Además, muchos ejemplos de medicinas tradicionales que usan materiales vegetales vivos o recientemente recolectados solo tienen potencia breve. Además, todos los actuales procedimientos de extracción que incluyen disolvente, calentamiento a reflujo, sonicación, maceración y técnicas de microondas alteran las estructuras intracelulares, desencadenando la mezcla de enzimas oxidorreductasas con polifenoles. Los polifenoles normalmente se oxidan en el procedimiento y tienen una tendencia a autopolimerizarse o complejarse indiscriminadamente con otros compuestos extraídos, destruyendo el significativo potencial bioactivo en un corto periodo de tiempo. Otro problema es que muchos compuestos de polifenol medicinalmente útiles también tienen mala biodisponibilidad. Los polifenoles oxidados normalmente tienen elevada actividad de unión astringente, pero también tienen la tendencia a complejarse indiscriminadamente con tejidos corporales, fluidos corporales o alimentos en el tubo digestivo. Además, otro problema es que la bioactivación de los compuestos fenólicos requiere especies de oxígeno reactivo y, en algunas realizaciones, el sitio diana es un

entorno fisiológico anaerobio, y el compuesto fenólico tiene dificultad de activación.

Como resultado de al menos lo anterior, los estudios han fracasado en demostrar beneficios para la salud definitivos de la suplementación dietética con antioxidantes, tales como polifenoles. Otros han mostrado incluso efectos negativos, que incluyen efectos tóxicos de una ingestión excesiva de un antioxidante en un intento por lograr los efectos deseados. Y, la mayoría de los estudios, en el mejor de los casos, han mostrado una baja biodisponibilidad y rápida secreción de suplementos de polifenol antioxidantes ingeridos por vía oral de sistemas in vivo. Como tal, la materia todavía no ha encontrado una forma eficaz para utilizar el potencial de mejora de la salud de estos compuestos fenólicos naturales.

Un experto apreciaría tener un sistema de amplio espectro para unir tejidos comprometidos, irritantes y patógenos que incluyese estos compuestos fenólicos aparentemente deseables, particularmente un sistema que (i) fuera estable, o al menos sustancialmente estable, durante el almacenamiento o administración; (ii) bioactivara selectivamente el sistema de unión en un sitio diana sin significativa complejación indiscriminada en localizaciones no deseables; (iii) sirviera de astringente, una antitoxina, un antimicrobiano, un antiinflamatorio, un antiinfeccioso y similares, reaccionando con patógenos, sus factores de virulencia, compuestos proinflamatorios y tejidos huésped lesionados; y, (iv) funcionara sorprendentemente bien en pequeñas cantidades sobre tejido dérmico, mucoso, o en el tejido del tubo GI de un sujeto animal, tanto si es humano como si no, entornos aerobios o anaerobios, para elegir como diana y unirse a o excluir materiales no deseados para tratar

afecciones de la salud, mantener la salud y suplementar la salud y nutrición del sujeto.

Resumen

Las enseñanzas proporcionadas en el presente documento se refieren generalmente a sistemas de unión de sitios 5 activados que aumentan selectivamente la bioactividad de compuestos fenólicos en un sitio diana.

Las enseñanzas incluyen un sistema de unión que aumenta selectivamente la bioactividad de compuestos fenólicos en un 10 sitio diana. En algunas realizaciones, el sistema puede incluir un compuesto de componente fenólico y un componente de especie de oxígeno reactivo. El componente de compuesto fenólico puede comprender un tanino que tiene un peso molecular que oscila de aproximadamente 500 Daltons a 15 aproximadamente 4000 Daltons; y, el componente de especie de oxígeno reactivo puede comprender peróxido de hidrógeno. En algunas realizaciones, el peróxido de hidrógeno puede unirse de forma separable al tanino, a una relación de peso de tanino:peróxido (una relación en peso molar) que oscila de 20 aproximadamente 1:1000 a aproximadamente 10:1. En algunas realizaciones, la relación de peso del tanino:peróxido oscila de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:50. Y, en algunas realizaciones, el sistema de unión está bioactivado en un sitio diana que tiene una enzima oxidorreductasa que se 25 expresa en respuesta a una lesión de tejido. En estas realizaciones, el componente de compuesto fenólico pueden unirse al sitio diana selectivamente. Además, en algunas realizaciones, el sistema de unión no contiene, o sustancialmente no contiene, peróxido de hidrógeno no unido 30 antes de la bioactivación en el sitio diana. Las enseñanzas también incluyen una formulación farmacéutica que comprende

los sistemas de unión enseñados en el presente documento y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, la molécula de unión comprende un tanino hidrolizable. En algunas realizaciones, la molécula de unión comprende un tanino condensado. Y, en algunas realizaciones, la molécula de unión comprende una combinación de un tanino hidrolizable y un tanino condensado.

En algunas realizaciones, el componente de compuesto fenólico comprende un flavanol. En algunas realizaciones, el componente de compuesto fenólico comprende una catequina. Y, en algunas realizaciones, el componente de compuesto fenólico comprende ácido gálico, ácido epigálico, o una combinación de los mismos.

El sitio diana puede ser un tejido lesionado de un sujeto. Como tales, las enseñanzas incluyen un procedimiento para tratar un tejido dérmico, mucoso o gastrointestinal lesionado. En algunas realizaciones, el procedimiento incluye administrar una cantidad eficaz de un sistema de unión enseñado en el presente documento al tejido lesionado del sujeto. En algunas realizaciones, el sistema de unión sirve de antitoxina cuando se bioactiva en el sitio diana del tejido lesionado y ayuda en la curación del tejido lesionado inactivando compuestos tóxicos en el sitio diana.

Las enseñanzas también se refieren a un procedimiento para tratar un tejido dérmico, mucoso o gastrointestinal lesionado. En algunas realizaciones, el procedimiento puede comprender administrar una cantidad eficaz de un sistema de unión enseñado en el presente documento al tejido lesionado del sujeto. El sistema de unión puede servir de antimicrobiano cuando se bioactiva en el sitio diana del tejido lesionado y ayudar en la curación del tejido lesionado

inactivando compuestos que promueven infección en el sitio diana.

Las enseñanzas también se refieren a un procedimiento para tratar una afección gastrointestinal. En algunas realizaciones, el procedimiento puede comprender administrar una cantidad eficaz de un sistema de unión enseñado en el presente documento al tubo gastrointestinal del sujeto. El sistema de unión puede servir como un astringente, una antitoxina, un antiinflamatorio, o un antimicrobiano, por ejemplo, cuando se bioactiva en el sitio diana del tejido lesionado y ayuda en la curación del tejido lesionado inactivando compuestos que promueven la afección en el sitio diana.

Las enseñanzas también se refieren a un procedimiento para tratar diarrea aguda en un sujeto. En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden administrar por vía oral una cantidad eficaz de un sistema de unión enseñado en el presente documento al sujeto. El sistema de unión puede prevenir, inhibir o mejorar un síntoma de diarrea aguda en el sujeto cuando se compara con un segundo sujeto en un grupo de control en el que no se administró el sistema de unión. En algunas realizaciones, el síntoma está seleccionado del grupo que consiste en una puntuación de heces, ardor de estómago, indigestión, necesidad imperiosa de defecar, náuseas, vómitos, dolor de estómago y meteorismo.

Las enseñanzas también se refieren a un procedimiento de promoción del aumento de peso en un sujeto. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende administrar por vía oral una cantidad eficaz de un sistema de unión enseñado en el presente documento al sujeto como un suplemento a la dieta del sujeto. Los sistemas de unión pueden aumentar la relación

de conversión alimenticia del sujeto cuando se compara con un segundo sujeto en un grupo de control en el que no se administró el sistema de unión.

Las enseñanzas también se refieren a un procedimiento
5 para tratar síndrome del intestino irritable en un sujeto. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende administrar por vía oral una cantidad eficaz de un sistema de unión enseñado en el presente documento al sujeto. El sistema de unión puede prevenir, inhibir o mejorar los síntomas del
10 síndrome del intestino irritable en el sujeto cuando se compara con un segundo sujeto en un grupo de control en el que no se administró el sistema de unión. En algunas realizaciones, el síntoma está seleccionado del grupo que consiste en una puntuación de heces, ardor de estómago,
15 indigestión, necesidad imperiosa de defecar, náuseas, vómitos, dolor de estómago y meteorismo.

Las enseñanzas también se refieren a un procedimiento para tratar una enfermedad inflamatoria del intestino en un sujeto. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende
20 administrar por vía oral una cantidad eficaz de un sistema de unión enseñado en el presente documento al sujeto. El sistema de unión puede prevenir, inhibir o mejorar los síntomas de enfermedad inflamatoria del intestino en el sujeto cuando se compara con un segundo sujeto en un grupo de control en el
25 que no se administró el sistema de unión. En algunas realizaciones, el síntoma está seleccionado del grupo que consiste en una puntuación de heces, ardor de estómago, indigestión, necesidad imperiosa de defecar, náuseas, vómitos, dolor de estómago y meteorismo.

30 Las enseñanzas también se refieren a un procedimiento para tratar intoxicación alimentaria en un sujeto. En algunas

realizaciones, el procedimiento comprende administrar por vía oral una cantidad eficaz de un sistema de unión enseñado en el presente documento al sujeto. El sistema de unión puede prevenir, inhibir o mejorar los síntomas de intoxicación alimentaria en el sujeto cuando se compara con un segundo sujeto en un grupo de control en el que no se administró el sistema de unión. En algunas realizaciones, el síntoma está seleccionado del grupo que consiste en una puntuación de heces, ardor de estómago, indigestión, necesidad imperiosa de defecar, náuseas, vómitos, dolor de estómago y meteorismo.

Las enseñanzas también se refieren a un procedimiento para tratar una herida en un tejido de un sujeto. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende administrar una cantidad eficaz de un sistema de unión enseñado en el presente documento a una herida del sujeto. El sistema de unión puede potenciar la tasa de curación en el sujeto cuando se compara con un segundo sujeto en un grupo de control en el que no se administró el sistema de unión. En algunas realizaciones, la herida es a un tejido dérmico, tejido mucoso o tejido gastrointestinal.

Las enseñanzas también se refieren a un procedimiento de mejora de la salud gastrointestinal en un sujeto. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende administrar por vía oral un sistema de unión enseñado en el presente documento, en el que, el sistema de unión mejora la salud gastrointestinal en el sujeto cuando se compara con un segundo sujeto en un grupo de control en el que no se administró el sistema de unión.

Las enseñanzas también se refieren a un par de reactivos estabilizados para el transporte acuoso a un sitio diana. En algunas realizaciones, el par de reactivos comprende un

tanino que tiene un peso molecular que oscila de aproximadamente 500 Daltons a aproximadamente 4000 Daltons; y, peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno puede ser hidrógeno unido al tanino, a una relación de peso de tanino:peróxido que oscila de aproximadamente 1:1000 a 5 aproximadamente 10:1; el sistema de unión puede bioactivarse en un sitio diana que tiene una enzima oxidorreductasa; y, la molécula de unión se une al sitio diana.

Las enseñanzas también se refieren a una formulación farmacéutica que comprende el par de reactivos enseñados en 10 el presente documento, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. El tanino puede comprender una catequina, y la relación de tanino:peróxido puede oscilar de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:50. En algunas realizaciones, la 15 oxidorreductasa puede comprender una peroxidasa; y, puede no haber, o sustancialmente no hay, peróxido de hidrógeno sin unir en la formulación.

Un experto que lea las enseñanzas que siguen apreciará que los conceptos pueden extenderse a realizaciones 20 adicionales que van más allá de una lectura literal de las reivindicaciones, las invenciones citadas por las reivindicaciones y los términos citados en las reivindicaciones.

Breve descripción de las figuras

25 Las FIG. 1A y 1B ilustran los sorprendentes resultados de añadir el sistema de unión al agua de bebida de lechones, según algunas realizaciones.

La FIG. 2 muestra las pruebas de concentración mínima inhibidora (CMI) para una composición de 50/50 de sistema de 30 unión de granada-extracto de té verde con peróxido de hidrógeno a una relación de 10:1 para el peróxido de

hidrógeno:compuesto de planta (peso molar/peso seco) en comparación con la CMI para otros compuestos antimicrobianos comunes tomados de datos publicados, según algunas realizaciones.

5 La FIG. 3 muestra la eficaz inhibición de los sistemas de unión de un amplio espectro de bacterias por el sistema de unión, según algunas realizaciones.

La FIG. 4 muestra la eficaz reducción del virus que mantiene la viabilidad del cultivo de células huésped, según
10 algunas realizaciones.

Las FIG. 5A y 5B son estudios que muestran la significativa elevación de la inhibición de polimixina B, según algunas realizaciones.

Las FIG. 6A y 6F muestran la rápida resolución de
15 diarrea aguda líquida en 86 sujetos, según algunas realizaciones.

Descripción detallada

Las enseñanzas proporcionadas en el presente documento generalmente se refieren a sistemas de unión de sitios
20 activados que aumentan selectivamente la bioactividad de compuestos fenólicos en un sitio diana. Más particularmente, los sistemas enseñados aquí incluyen un compuesto fenólico unido a una especie de oxígeno reactivo, en los que el compuesto fenólico y la especie de oxígeno reactivo
25 reaccionan en un área diana en presencia de una enzima oxidorreductasa para proporcionar una bioactivación específica de sitio del sistema de unión.

Sin pretender quedar ligado por teoría o mecanismo de acción alguno, los compuestos fenólicos enseñados en el
30 presente documento se seleccionan para formar múltiples enlaces de hidrógeno con una especie de oxígeno reactivo para

formar un sistema de unión que es administrable a un sitio diana como una estructura estable, o sustancialmente estable. La estructura tiene un efecto elegido como diana y potenciado de la activación de sitio selectiva y localizada del par de
5 unión en el sitio diana cuando se compara con el efecto observado de la administración del compuesto fenólico solo. Una composición tal puede administrarse a un sitio diana, por ejemplo, en una disolución polar tal como agua o un alcohol. En algunas realizaciones, la especie de oxígeno reactivo es
10 peróxido de hidrógeno, y al menos una cantidad sustancial del peróxido de hidrógeno queda unida, y así estable o sustancialmente estable, con el compuesto fenólico.

Las enseñanzas incluyen un sistema de unión que aumenta selectivamente la bioactividad de compuestos fenólicos en un
15 sitio diana. En algunas realizaciones, el sistema puede incluir un compuesto de componente fenólico y un componente de especie de oxígeno reactivo. El componente de compuesto fenólico puede comprender un tanino que tiene un peso molecular que oscila de aproximadamente 500 Daltons a
20 aproximadamente 4000 Daltons; y el componente de especie de oxígeno reactivo puede comprender peróxido de hidrógeno. En algunas realizaciones, el peróxido de hidrógeno puede unirse de forma separable al tanino, a una relación de peso de tanino:peróxido (una relación en peso molar) que oscila de
25 aproximadamente 1:1000 a aproximadamente 10:1. En algunas realizaciones, la relación de peso del tanino:peróxido oscila de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:50. Y, en algunas realizaciones, el sistema de unión está bioactivado en un sitio diana que tiene una enzima oxidorreductasa que se
30 expresa en respuesta a una lesión de tejido. En estas realizaciones, el componente de compuesto fenólico puede

unirse al sitio diana selectivamente. Además, en algunas realizaciones, el sistema de unión no contiene, o sustancialmente no contiene, peróxido de hidrógeno sin unir antes de la bioactivación en el sitio diana. Las enseñanzas
5 también incluyen una formulación farmacéutica que comprende los sistemas de unión enseñados en el presente documento y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, la molécula de unión comprende un tanino hidrolizable. En algunas realizaciones, la molécula
10 de unión comprende un tanino condensado. Y, en algunas realizaciones, la molécula de unión comprende una combinación de un tanino hidrolizable y un tanino condensado.

En algunas realizaciones, el componente de compuesto fenólico comprende un flavanol. En algunas realizaciones, el
15 componente de compuesto fenólico comprende una catequina. Y, en algunas realizaciones, el componente de compuesto fenólico comprende ácido gálico, ácido epigálico, o una combinación de los mismos.

Los términos "composición", "compuesto", "sistema de
20 unión" y "par de unión" pueden usarse indistintamente en algunas realizaciones y debe apreciarse que una "formulación" puede comprender una composición, compuesto, sistema de unión o par de unión presentados en el presente documento. Asimismo, en algunas realizaciones, los sistemas de unión también
25 pueden denominarse un "agente", un "agente bioactivo" o un "suplemento" tanto solos, en una composición o formulación farmacéuticamente aceptable como en una forma líquida o seca. Además, el término "bioactividad" puede referirse al aumento en la función del compuesto fenólico que se produce mediante
30 el uso de los sistemas de unión proporcionados en el presente documento, pudiéndose referir la función a un aumento en la

unión del compuesto fenólico en un sitio diana tras la bioactivación.

Un experto apreciará que el término "unir", "unión", "unido", "asociado", "conectado", "químicamente conectado" o "químicamente asociado" pueden usarse indistintamente, en algunas realizaciones. Tales términos pueden referirse a cualquier mecanismo de unión química conocido para un experto tal como, por ejemplo, covalente, iónico, interacciones dipolo-dipolo, fuerzas de dispersión de London y enlace de hidrógeno. En algunas realizaciones, el sistema de unión comprende un compuesto fenólico que comparte enlaces de hidrógeno con una especie de oxígeno reactivo, tal como peróxido de hidrógeno. En algunas realizaciones, el compuesto fenólico puede comprender un polifenol que se une covalentemente a un aminoácido o poliol.

En algunas realizaciones, el término "sitio diana" puede usarse para referirse a una localización seleccionada, que proporciona, tanto endógenamente como exógenamente, una enzima oxidorreductasa que puede bioactivar un sistema de unión enseñado en el presente documento tras el contacto con el sistema de unión. En algunas realizaciones, el sistema diana puede estar en o sobre un sujeto. En algunas realizaciones, el sitio diana puede localizarse sobre o en una planta o un material inerte. Un experto apreciará que la diana puede incluir cualquier sitio de acción en el que el compuesto fenólico pueda ser activado en sitios por una enzima oxidorreductasa que está disponible en el sitio. La enzima oxidorreductasa puede producirse endógenamente por un tejido en un sitio diana, producirse endógenamente por un microbio, introducirse exógenamente al sitio diana, incluir más de una enzima, co-enzima, catalizador o cofactor, o una

combinación de los mismos.

El sitio diana puede ser un tejido lesionado de un sujeto. Como tales, las enseñanzas incluyen un procedimiento para tratar un tejido dérmico, mucoso o gastrointestinal lesionado. En algunas realizaciones, el procedimiento incluye 5 administrar una cantidad eficaz de un sistema de unión enseñado en el presente documento al tejido lesionado del sujeto. En algunas realizaciones, el sistema de unión sirve de antitoxina cuando se bioactiva en el sitio diana del 10 tejido lesionado y ayuda en la curación del tejido lesionado inactivando compuestos tóxicos en el sitio diana.

Un experto apreciará que los sistemas de unión deben permanecer estables, o al menos sustancialmente estables, hasta útiles o activados, y esto puede referirse a una 15 estabilidad en almacén, o un tiempo entre la creación del par de unión y la administración del par de unión, o alguna combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el par de unión es estable, o sustancialmente estable, cuando es utilizable como se prevé dentro de una cantidad de tiempo 20 razonable. En algunas realizaciones, el par de unión debe ser utilizable dentro de un tiempo razonable desde la creación del par de unión hasta la administración del par de unión y, en algunas realizaciones, el par de unión debe tener una estabilidad en almacén comercial razonable.

25 El par de unión puede considerarse "estable" si el par de unión pierde menos del 10 % de su potencial de oxidación original, y esto puede medirse comparando su potencial de oxidación después de la preparación del par de unión con el momento de la administración, y esto puede incluir una 30 estabilidad en almacén razonable, en algunas realizaciones. En algunas realizaciones, el par de unión puede considerarse

estable si el par de unión pierde menos del 5 %, 3 %, 2 % o 1 % de su potencial de oxidación original cuando se compara su potencial de oxidación después de la preparación del par de unión con el momento de la administración, y esto puede
5 incluir una estabilidad en almacén razonable, en algunas realizaciones.

El par de unión puede considerarse "sustancialmente estable" si el sistema de unión pierde más de aproximadamente el 10 % de su potencial de oxidación original, en tanto que
10 la composición pueda realizar su uso previsto a un grado de eficacia razonable. La pérdida puede medirse, como antes, comparando su potencial de oxidación después de la preparación del par de unión con el momento de la administración, y esto puede incluir una estabilidad en
15 almacén razonable, en algunas realizaciones. En algunas realizaciones, el par de unión puede considerarse sustancialmente estable si una especie de oxígeno reactivo pierde más de aproximadamente el 12 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 45 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 60 %, o incluso aproximadamente el 70 % de
20 su potencial de oxidación original. La pérdida puede medirse comparando su potencial de oxidación después de la preparación del par de unión con el momento de administración, y esto puede incluir una estabilidad en almacén razonable, en
25 algunas realizaciones.

En algunas realizaciones, el par de unión es estable o sustancialmente estable si es útil durante un periodo que oscila de aproximadamente 2 minutos a aproximadamente 10
30 minutos, de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 30 minutos, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente una

hora, de aproximadamente una hora a aproximadamente 12 horas, de aproximadamente 12 horas a aproximadamente un día, de aproximadamente un día a aproximadamente una semana, de aproximadamente una semana a aproximadamente 1 mes, de
5 aproximadamente 1 mes a aproximadamente 3 meses, de aproximadamente 1 mes a un año, de 3 meses a un año, de 3 meses a 2 años, de 3 meses a 3 años.

En algunas realizaciones, el par de unión es estable, o sustancialmente estable, durante un periodo que oscila de
10 aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 2 días, de aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 5 segundos, de aproximadamente 5 segundos a aproximadamente 10 segundos, de aproximadamente 10 segundos a aproximadamente 30 segundos, de aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 1 minuto, de
15 aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 5 minutos, de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 15 minutos, de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 30 minutos, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente una hora, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 12 horas, de
20 aproximadamente 12 horas a aproximadamente 1 día, de aproximadamente 1 día a aproximadamente 2 días, o cualquier intervalo entremedias. En algunas realizaciones, el par de unión es estable, o sustancialmente estable, durante hasta aproximadamente 2 días, aproximadamente 1 semana, o cualquier
25 intervalo entremedias.

La estructura estable del sistema de unión proporciona, durante un periodo de tiempo prolongado, una unión mejorada entre el compuesto fenólico y la diana cuando se compara con la unión del compuesto fenólico y la diana en una disolución
30 difusa. Como tales, los sistemas de unión de sitios activados generalmente aumentan la bioactividad de los compuestos

fenólicos en los sitios diana a un grado sorprendente, que se ha mostrado que produce un nivel sorprendente de bioactividad y potencia global en sitios diana.

Un experto apreciará que el compuesto fenólico en el sistema de unión puede ser cualquier compuesto fenólico que funcione de acuerdo con las enseñanzas proporcionadas en el presente documento, y hay al menos varios miles de compuestos fenólicos conocidos para aquellos expertos. Como tales, las enseñanzas proporcionadas en el presente documento pueden solo incluir ejemplos de los conceptos generales en vez de un listado completo de todas las posibilidades y permutaciones de los sistemas que están permitidos por las enseñanzas. Asimismo, un experto apreciará que hay numerosas especies de oxígeno reactivo que pueden usarse en los sistemas enseñados en el presente documento, en tanto que las especies de oxígeno reactivo funcionen de acuerdo con tales enseñanzas.

En términos generales, los compuestos fenólicos son aquellos que incluyen un grupo hidroxilo unido directamente a un grupo de hidrocarburo aromático. El más simple de la clase es el fenol (C_6H_5OH). Un experto apreciará que la clase entera de compuestos fenólicos es muy grande, y que no todos los compuestos fenólicos pueden usarse con las enseñanzas proporcionadas en el presente documento. Por ejemplo, el fenol es inoperable con las enseñanzas proporcionadas en el presente documento, ya que no puede reticularse o polimerizarse consigo mismo en las condiciones en las que se usan los sistemas de unión. Sin embargo, el experto también apreciará que las enseñanzas proporcionadas en el presente documento pueden usarse con muchos compuestos dentro de la clase entera de los compuestos fenólicos.

En algunas realizaciones, los compuestos fenólicos en

los sistemas de unión (i) tienen grupos hidroxilo fenólicos que son oxidables en presencia de una especie de oxígeno reactivo y una enzima oxidorreductasa, (ii) pueden reticularse o polimerizarse con otros compuestos fenólicos en los sistemas; y (iii) son solubles en un líquido polar, tal como agua o un alcohol, por ejemplo, o al menos moderadamente solubles. Y, en algunas realizaciones, los compuestos fenólicos deben también ser (iv) no tóxicos para un sujeto tras la administración.

10 En algunas realizaciones, el compuesto fenólico tiene al menos un grupo arilo, o resto de areno, y al menos dos grupos aromáticos polares, tales como grupos hidroxilo aromáticos. En algunas realizaciones, los grupos aromáticos polares pueden ser, por ejemplo, hidroxilo, amina, amida, acilo, 15 carboxi o carbonilo. En algunas realizaciones, el compuesto fenólico tiene al menos dos grupos arilo, y al menos dos grupos hidroxilo. En algunas realizaciones, los compuestos fenólicos pueden producirse naturalmente, tal como de una planta u otro producto natural. Y, en algunas realizaciones, 20 los compuestos fenólicos pueden producirse sintéticamente o semisintéticamente. Los compuestos pueden ser monómeros simples, oligómeros o polímeros. Los polímeros pueden estar en la clase de los polifenoles o fenoles poliméricos, entendiendo un experto que la diferencia general es 25 normalmente que los polifenoles generalmente no tienen una unidad de repetición, pero sí los fenoles poliméricos. Sin embargo, hay excepciones, de forma que grupos de polifenoles y fenoles poliméricos puedan solaparse. En la mayoría de las realizaciones, el compuesto fenólico usado en el sistema de 30 unión puede ser cualquier compuesto fenólico enseñado en el presente documento, o cualquier profármaco, cofármaco,

metabolito, análogo, homólogo, congénere, derivado, sal, solvato y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, los compuestos fenólicos se unen con el peróxido de hidrógeno para formar un par de unión
5 y, en algunas realizaciones, el par de unión sigue estable, o sustancialmente estable, en agua. En algunas realizaciones, el par de unión sigue estable, o sustancialmente estable, en un alcohol. Y, en algunas realizaciones, el par de unión sigue estable, o sustancialmente estable, en un disolvente
10 polar tal como, por ejemplo, una solución salina, una emulsión acuosa, un hidrogel y similares.

En algunas realizaciones, los compuestos fenólicos son polifenoles que tienen pesos moleculares que oscilan de aproximadamente 500 a aproximadamente 4000 Daltons, que
15 tienen de aproximadamente 12 a aproximadamente 16 grupos hidroxilo fenólicos, y que tienen de aproximadamente cinco a aproximadamente siete anillos aromáticos, por cada aproximadamente 1000 Daltons de peso molecular. En algunas realizaciones, los compuestos fenólicos sirven para
20 precipitar alcaloides y proteínas. En algunas realizaciones, los compuestos fenólicos pueden unirse a aminoácidos, péptidos, oligopéptidos, polioles, sacáridos o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los compuestos fenólicos tienen al menos de aproximadamente 1 a
25 aproximadamente 20 unidades fenólicas polihidroxiladas y tienen al menos solubilidad en agua moderada.

En algunas realizaciones, los compuestos fenólicos son polifenoles que tienen pesos moleculares que oscilan de aproximadamente 300 a aproximadamente 4000 Daltons, que
30 tienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 16 grupos hidroxilo fenólicos, y que tienen de aproximadamente cinco a

aproximadamente siete anillos aromáticos, por cada aproximadamente 1000 Daltons de peso molecular. En algunas realizaciones, los compuestos fenólicos sirven para precipitar alcaloides y proteínas. En algunas realizaciones, los compuestos fenólicos pueden unirse a aminoácidos, péptidos, oligopéptidos, polioles, sacáridos, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los compuestos fenólicos tienen al menos de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 unidades fenólicas polihidroxiladas y tienen al menos solubilidad en agua moderada.

En algunas realizaciones, los compuestos fenólicos son polifenoles que tienen pesos moleculares que oscilan de aproximadamente 500 a aproximadamente 4000 Daltons, más de 12 a grupos hidroxilo fenólicos, y que tienen de aproximadamente cinco a aproximadamente siete anillos aromáticos, por cada aproximadamente 1000 Daltons de peso molecular. En algunas realizaciones, los compuestos fenólicos sirven para precipitar alcaloides y proteínas. En algunas realizaciones, los compuestos fenólicos pueden unirse a aminoácidos, péptidos, oligopéptidos, polioles, sacáridos, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los compuestos fenólicos tienen al menos de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 unidades fenólicas polihidroxiladas y tienen al menos solubilidad en agua moderada.

El término "solubilidad" puede referirse a una concentración de un soluto en un disolvente, por ejemplo, el compuesto fenólico en agua. La concentración puede expresarse en masa, por ejemplo, mg del compuesto fenólico por kg de agua a temperatura y presión ambiente. Esta relación de mg/kg puede usarse indistintamente con ppm, y ng/kg puede usarse indistintamente con ppb. En algunas realizaciones, la

solubilidad del compuesto fenólico puede ser superior a aproximadamente 500.000 ppm o inferior a aproximadamente 1 ppm. En algunas realizaciones, la solubilidad del compuesto fenólico oscila de aproximadamente 10 ppb a aproximadamente 500.000 ppm, de aproximadamente 100 ppb a aproximadamente 250.000 ppm, de aproximadamente 1 ppm a aproximadamente 100.000 ppm, de aproximadamente 10 ppm a aproximadamente 50.000 ppm, de aproximadamente 50 ppm a aproximadamente 25.000 ppm, de aproximadamente 100 ppm a aproximadamente 10.000 ppm, de aproximadamente 100 ppm a aproximadamente 100.000 ppm, de aproximadamente 200 ppm a aproximadamente 100.000 ppm, de aproximadamente 250 ppm a aproximadamente 50.000 ppm, de aproximadamente 500 ppm a aproximadamente 25.000 ppm de aproximadamente 250 ppm a aproximadamente 10.000 ppm, o cualquier intervalo entremedias. En algunas realizaciones, la solubilidad puede oscilar de aproximadamente 1 g/L a aproximadamente 10.000 g/L, de aproximadamente 5 g/L a aproximadamente 5000 g/L, de aproximadamente 10 g/L a aproximadamente 3000 g/L, de aproximadamente 20 g/L a aproximadamente 2000 g/L, de aproximadamente 50 g/L a aproximadamente 1000 g/L, de aproximadamente 100 g/L a aproximadamente 500 g/L, o cualquier intervalo entremedias. Para los fines de las enseñanzas proporcionadas en el presente documento, un compuesto puede considerarse que tiene una baja solubilidad si la solubilidad es inferior a aproximadamente 50 g/L, una solubilidad moderada si la solubilidad oscila de aproximadamente 50 g/L a aproximadamente 1000 g/L, y una solubilidad alta si la solubilidad está por encima de aproximadamente 1000 g/L. En algunas realizaciones, el compuesto fenólico puede tener una solubilidad baja. En

algunas realizaciones, el compuesto fenólico puede tener una solubilidad moderada. Y, en algunas realizaciones, el compuesto fenólico puede tener una solubilidad alta.

Un experto apreciará que los compuestos fenólicos pueden todavía ser útiles a bajas solubilidades en casos en los que la solubilidad sea demasiado baja para formar una disolución verdadera. En algunas realizaciones, los compuestos fenólicos pueden molerse en partículas para formar una mezcla o suspensión coloidal que funcionará de acuerdo con las enseñanzas proporcionadas en el presente documento. Como tales, las formulaciones líquidas incluyen coloides y suspensiones en algunas realizaciones. Las formulaciones pueden estar en mezcla de fase dispersa en forma de aerosoles coloidales, emulsiones coloidales, espumas coloidales, dispersiones coloidales o hidrosoles. En algunas realizaciones, la formulación líquida puede incluir partículas que tienen tamaños que oscilan, por ejemplo, de aproximadamente 5 nm a aproximadamente 200 nm, de aproximadamente 5 nm a aproximadamente 500 nm, de aproximadamente 5 nm a aproximadamente 750 nm, de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 1 μ m. En algunas realizaciones, las formulaciones líquidas pueden ser suspensiones, en las que el tamaño de partícula oscila de aproximadamente 1 μ m a aproximadamente 10 μ m, de aproximadamente 1 μ m a aproximadamente 7 μ m, de aproximadamente 1 μ m a aproximadamente 5 μ m, o cualquier intervalo entremedias. En algunas realizaciones, la formulación líquida puede incluir partículas que tienen tamaños que oscilan de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 10 μ m.

La funcionalidad de un compuesto fenólico en las

enseñanzas en el presente documento puede depender, para al menos el motivo de solubilidad, del peso molecular, solo o además de otros factores tratados en el presente documento tales como, por ejemplo, grado de hidroxilación, presencia y
5 localización de grupos cetona o quinina, y la presencia de otros grupos funcionales. En algunas realizaciones, los pesos moleculares de los compuestos fenólicos pueden oscilar de aproximadamente 110 Daltons a aproximadamente 40.000 Daltons. En algunas realizaciones, los pesos moleculares de los
10 compuestos fenólicos pueden oscilar de aproximadamente 200 Daltons a aproximadamente 20.000 Daltons, de aproximadamente 300 Daltons a aproximadamente 30.000 Daltons, de aproximadamente 400 Daltons a aproximadamente 40.000 Daltons, de aproximadamente 500 Daltons a aproximadamente 10.000
15 Daltons, de aproximadamente 1000 Daltons a aproximadamente 5.000 Daltons, de aproximadamente 500 Daltons a aproximadamente 4000 Daltons, de aproximadamente 500 Daltons a aproximadamente 3.000 Daltons, de aproximadamente 300 Daltons a aproximadamente 2.000 Daltons, de aproximadamente
20 110 Daltons a aproximadamente 30.000 Daltons, de aproximadamente 200 a aproximadamente 5000 Daltons, o cualquier intervalo entremedias.

En algunas realizaciones, la relación de anillos aromáticos con el peso molecular de los compuestos fenólicos
25 puede oscilar de aproximadamente cinco a aproximadamente siete anillos aromáticos por cada aproximadamente 1000 Daltons. En algunas realizaciones, la relación de anillos aromáticos con el peso molecular de los compuestos fenólicos puede oscilar de aproximadamente 2 a aproximadamente 10
30 anillos aromáticos por cada aproximadamente 1000 Daltons, de aproximadamente 3 a aproximadamente 9 anillos aromáticos por

cada aproximadamente 1000 Daltons, de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 anillos aromáticos por cada aproximadamente 1000 Daltons, de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 anillos aromáticos por cada aproximadamente 1000 Daltons, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por cada aproximadamente 500 Daltons, de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 por cada aproximadamente 500 Daltons, de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 por cada aproximadamente 500 Daltons, de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 por cada aproximadamente 500 Daltons, o cualquier intervalo entremedias.

Un experto apreciará que los compuestos fenólicos deben tener grupos funcionales que puedan unirse de forma separable a una especie de oxígeno reactivo, en una forma estable o sustancialmente estable, hasta que se separen tras la bioactivación en un sitio diana. En algunas realizaciones, una unión separable puede incluir cualquier unión distinta de un enlace covalente. En algunas realizaciones, una unión separable es un enlace de hidrógeno. Como tales, los compuestos fenólicos deben ser capaces de formar, por ejemplo, un enlace de hidrógeno con una especie de oxígeno reactivo tras tal bioactivación. En algunas realizaciones, el compuesto fenólico comparte enlace de hidrógeno con peróxido de hidrógeno y se separa mediante una bioactivación que se produce cuando el par de unión se pone en contacto con una enzima oxidorreductasa u otro agente reductor. En algunas realizaciones, el compuesto fenólico puede tener grupos funcionales que comprenden funcionalidad acilo, amido, amino, carbonilo, carboxilo, hidroxilo o peroxilo. En algunas realizaciones, el enlace de hidrógeno entre las especies de oxígeno reactivo y el compuesto fenólico puede incluir

cualquier donante de hidrógeno y cualquier aceptor de hidrógeno que tenga un par solitario disponible de electrones. En algunas realizaciones, el aceptor de hidrógeno puede incluir, por ejemplo, un átomo de N, O o F, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el compuesto fenólico pueden tener una funcionalidad tal, puede derivatizarse para tener una funcionalidad tal, puede ligarse a otro compuesto que tiene una funcionalidad tal, puede disponerse en un vehículo que tiene una funcionalidad tal, o alguna combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, los compuestos fenólicos pueden incluir fenoles simples, tales como aquellos que contienen 6 carbonos, una estructura C6 y 1 ciclo fenólico, tal como los bencenoalcoholes, ejemplos de los cuales incluyen fenol, bencenodiolos y sus isómeros tales como catecol, y los bencenotrioles. En algunas realizaciones, los compuestos fenólicos pueden incluir ácidos fenólicos y aldehídos, tales como aquellos que contienen 7 carbonos, una estructura C6-C1 y 1 ciclo fenólico, ejemplos de los cuales incluyen ácido gálico y ácido salicílicos. En algunas realizaciones, los compuestos fenólicos pueden incluir, por ejemplo, derivados de tirosina y ácidos fenilacéticos, tales como aquellos que contienen 8 carbonos, una estructura C6-C2 y 1 ciclo fenólico, ejemplos de los cuales incluyen 3-acetil-6-metoxibenzaldehído, tirosol y ácido p-hidroxifenilacético. En algunas realizaciones, los compuestos fenólicos pueden incluir ácidos hidroxicinámicos, fenilpropenos, cromonas tales como aquellos que contienen 9 carbonos, una estructura C6-C3 y 1 ciclo fenólico, ejemplos de los cuales incluyen ácido cafeico, ácidos ferúlicos, miristicina, eugenol, umbeliferona, esculetina, bergenona y eugenina. En algunas

realizaciones, los compuestos fenólicos pueden incluir naftoquinonas tales como aquellas que contienen 10 carbonos, una estructura C6-C4 y 1 ciclo fenólico, ejemplos de los cuales incluyen juglona y plumbagina. En algunas

5 realizaciones, los compuestos fenólicos pueden incluir xantonoides, tales como aquellos que contienen 13 carbonos, una estructura C6-C1-C6 y 2 ciclos fenólicos, ejemplos de los cuales incluyen mangiferina. En algunas realizaciones, los compuestos fenólicos pueden incluir estilbenoides, y

10 antraquinonas, tales como aquellos que contienen 14 carbonos, una estructura C6-C2-C6 y 2 ciclos fenólicos, ejemplos de los cuales incluyen resveratrol y emodina. En algunas realizaciones, los compuestos fenólicos pueden incluir calconoides, flavonoides, isoflavonoides y neoflavonoides,

15 tales como aquellos que contienen 15 carbonos, una estructura C6-C3-C6 y 2 ciclos fenólicos, ejemplos de los cuales incluyen quercetina, miricetina, luteolina, cianidina y genisteína. En algunas realizaciones, los compuestos fenólicos pueden incluir lignanos y neolignanos, tales como

20 aquellos que contienen 18 carbonos, una estructura C6-C3-C6 y 2 ciclos fenólicos, ejemplos de los cuales incluyen pinoresinol y eusiderina. En algunas realizaciones, los compuestos fenólicos pueden incluir biflavonoides, tales como aquellos que contienen 30 carbonos, una estructura (C6-C3-

25 C6)₂ y 4 ciclos fenólicos, ejemplos de los cuales incluyen amentoflavona. En algunas realizaciones, los compuestos fenólicos pueden incluir polifenoles, proteínas polifenólicas, ligninas y catecolmelaninas, tales como aquellos que contienen >30 carbonos. En estas realizaciones, los

30 compuestos fenólicos pueden tener, por ejemplo, una estructura (C6-C3)_n, una estructura (C6)_n, una estructura (C6-

C3-C6)_n, o alguna combinación de las mismas, además de más de aproximadamente 12 ciclos fenólicos. Ejemplos de tales realizaciones pueden incluir, por ejemplo, los flavolanos, en la clase de los taninos condensados.

5 En algunas realizaciones, los compuestos fenólicos son fenoles naturales que pueden polimerizarse enzimáticamente. También pueden usarse derivados de fenoles naturales en algunas realizaciones. Estas realizaciones pueden incluir compuestos fenólicos que tienen menos de 12 grupos fenólicos,
10 de forma que pueden oscilar de monofenoles a oligofenoles. En algunas realizaciones, los fenoles naturales se encuentran en plantas, tienen una actividad antioxidante, o una combinación de los mismos. Ejemplos de los fenoles naturales incluyen, por ejemplo, tipos de catecol y resorcinol (bencenodiolos)
15 con dos grupos hidroxilo fenólicos, y tipos de pirogalol y floroglucinol (bencenotrioles) con tres grupos hidroxilo. Los fenoles naturales pueden tener sustituyentes de heteroátomos distintos de grupos hidroxilo, enlaces éter y éster, derivados de ácido carboxílico, o alguna combinación de los
20 mismos. En algunas realizaciones, los fenoles naturales incluyen fármacos de fenol naturales y sus derivados. Ejemplos de tales fármacos incluyen, pero no se limitan a, fármacos de antraquinona, fármacos de flavona y fármacos de flavonol. Ejemplos de fármacos de antraquinona incluyen, pero
25 no se limitan a, aloe emodina, aquayamicina y diacereína. Ejemplos de fármacos de flavona incluyen, pero no se limitan a, ansoxetina e hidrosmina. Ejemplos de fármacos de flavonol incluyen, pero no se limitan a, monoxerutina y troxerutina.

En algunas realizaciones, el compuesto fenólico es un
30 tanino, un fenilpropanoide polifenólico, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el tanino es un tanino

hidrolizable, un tanino condensado, o una combinación de los mismos. Los taninos hidrolizables pueden encontrarse, por ejemplo, en vesícula biliar china, que es casi pura porque no tiene o sustancialmente no tiene taninos condensados. Los
5 taninos condensados pueden encontrarse, por ejemplo, en té verde, que también es casi puro porque no tiene o sustancialmente no tiene taninos hidrolizables.

Ejemplos de taninos hidrolizables pueden incluir ácidos galotánicos, ácidos quercitánicos, elagitaninos, galotanino,
10 pentagaloilglucosa, ácido galoilquínico, ácido galoil-sikímico y punicalagina. En algunas realizaciones, el tanino hidrolizable es un galotanino o elagitanino, e isómeros de los mismos, tales como isómeros que pueden precipitar proteína. Ejemplos de galotaninos incluyen los ésteres de
15 ácido gálico de glucosa en ácido tánico ($C_{76}H_{52}O_{46}$) y pentagaloilglucosa (PGG), e isómeros de los mismos, tales como los isómeros de PGG que sirven para precipitar proteínas. Ejemplos de un elagitanino incluyen castalina y punicalagina. En algunas realizaciones, el tanino es un éster de ácido
20 gálico que tiene un peso molecular que oscila de aproximadamente 500 Daltons a aproximadamente 3000 Daltons. En algunas realizaciones, el tanino es una proantocianidina que tiene un peso molecular de hasta aproximadamente 20.000 Daltons. En algunas realizaciones, los taninos hidrolizables
25 son derivados de ácido gálico y caracterizados por un núcleo de glucosa, ácido quínico o ácido sikímico con sus grupos hidroxilo parcialmente o totalmente esterificados con grupos ácido gálico o ácido elágico. Los compuestos pueden tener 3 a 12 residuos de galoílo, pero pueden estar adicionalmente
30 oxidativamente reticulados y complejos. Los taninos hidrolizables pueden sintetizarse fácilmente, por ejemplo,

para obtener un compuesto fenólico con un alto número de grupos funcionales polares que forman múltiples enlaces de hidrógeno estables entre el tanino y peróxido de hidrógeno en el sistema de unión.

5 Debe apreciarse que, aunque los taninos hidrolizables y la mayoría de los taninos condensados son solubles en agua, algunos taninos condensados muy grandes son insolubles. En algunas realizaciones, el compuesto fenólico puede comprender un tanino hidrolizable tal como, por ejemplo, burkinabina C,
10 castalagina, castalina, casuarictina, ácido chebulágico, ácido chebulínico, corilagina, ácido digálico, elagitanino, ácido galágico, galotanino, glucogalina, grandinina, ácido hexahidroxidifénico, pentagaloilglucosa, punicalagina alfa, punicalaginas, elagitanino de frambuesa, roburina A,
15 estenofilanina A, estenofilanina A, tanato, ácido tánico, telimagrandina II, terflavina B o ácido 3,4,5-tri-O-galoilquínico.

En algunas realizaciones, el compuesto fenólico puede ser un flavonoide que incluye varios miles de compuestos de
20 fenol naturales. Ejemplos de los flavonoides incluyen los flavonoles, flavonas, flavan-3-ol (catequinas), flavanonas, antocianidinas, isoflavonoides e híbridos de cualquier combinación de estos compuestos. En algunas realizaciones, los compuestos fenólicos son los taninos hidrolizables tales
25 como, por ejemplo, ácido gálico. En algunas realizaciones, los compuestos fenólicos son las ligninas tales como, por ejemplo, ácido cinámico. En algunas realizaciones, las unidades fenólicas pueden dimerizarse o adicionalmente polimerizarse para formar cualquiera de una variedad de
30 híbridos. Por ejemplo, el ácido elágico es un dímero de ácido gálico y forma la clase de elagitaninos, o una catequina y

una galocatequina pueden combinarse para formar teaflavina o la gran clase de tearubiginas encontradas en el té. En otro ejemplo, un flavonoide y un lignano pueden combinarse para formar un híbrido, tal como un flavonolignano.

5 En algunas realizaciones, el compuesto fenólico puede ser un flavan-3-ol. Ejemplos incluyen las catequinas y los galatos de catequina, siendo los galatos de catequina ésteres de ácido gálico de las catequinas. En algunas realizaciones, el compuesto fenólico es una catequina o compuesto de
10 epicatequina (los isómeros cis o trans). En algunas realizaciones, el compuesto fenólico es (-)-epicatequina o (+)-catequina. En algunas realizaciones, el compuesto fenólico es epigalocatequina (EGC) o galocatequina (EC). En algunas realizaciones, el compuesto fenólico es un galato de
15 catequina, tal como galato de epigalocatequina (EGCG).

 En algunas realizaciones, el compuesto fenólico puede seleccionarse del grupo de flavonas que consiste en apigenina, luteolina, tangeritina, flavonoles, isoramnetina, kaempferol, miricetina (por ejemplo, extraíble de nueces),
20 proantocianidinas o taninos condensados, y quercetina y compuestos fenólicos relacionados, tales como rutina.

 En algunas realizaciones, el compuesto fenólico puede seleccionarse del grupo de flavanonas que consiste en eriodictiol, hesperetina (se metaboliza a hesperidina) y
25 naringenina (metabolizada de naringina).

 En algunas realizaciones, el compuesto fenólico puede seleccionarse del grupo de flavanoles que consiste en catequina, galocatequina y sus ésteres de galato correspondientes, epicatequina, epigalocatequina y sus
30 ésteres de galato correspondientes, teaflavina y sus ésteres de galato, tearubiginas, fitoestrógenos de isoflavona

(encontrados principalmente en soja, cacahuets y otros miembros de la familia *Fabaceae*), daidzeína, genisteína, gliciteína, estilbenoides, resveratrol (encontrado en las pieles de uvas de color oscuro y concentrado en vino tinto),
5 pteroestilbeno (análogo metoxilado de resveratrol, abundante en bayas *Vaccinium*), antocianinas, cianidina, delphinidina, malvidina, pelargonidina, peonidina y petunidina. Y, en algunas realizaciones, el compuesto fenólico puede ser ubiquinol, una forma rica en electrones (reducida) de la
10 coenzima Q10.

En algunas realizaciones, el compuesto fenólico puede seleccionarse del grupo de carotenoide terpenoide que consiste en alfa-caroteno, astaxantina (encontrada naturalmente en algas rojas y animales superiores en la
15 cadena alimentaria marina, un pigmento rojo familiarmente reconocido en conchas de crustáceos y carne/huevas de salmón), beta-caroteno (encontrado en altas concentraciones en calabaza almizclera, zanahorias, pimientos dulces naranjas, calabazas y boniatos), cantaxantina, luteína (encontrada en
20 alta concentración en espinaca, kiwi y pimientos rojos), licopeno (encontrado en alta concentración en tomates rojos maduros y sandías) y zeaxantina (el principal pigmento encontrado en maíz amarillo, también abundante en kiwi).

En algunas realizaciones, el compuesto fenólico puede
25 seleccionarse del grupo de ácidos fenólicos y sus ésteres que consiste en ácido chicórico (otro derivado del ácido cafeico, se encuentra solo en la hierba medicinal *Echinacea purpurea*), ácido clorogénico (encontrado en alta concentración en café (más concentrado en granos de robusta que de arabica,
30 arándanos y tomates, y producido a partir de la esterificación de ácido cafeico), ácido cinámico y sus

derivados, tales como ácido ferúlico (encontrado en semillas de plantas tales como en arroz pardo, trigo y avenas integrales, además de en café, manzana, alcachofa, cacahuete, naranja y piña), ácido elágico (encontrado en alta
5 concentración en frambuesa y fresa, y en forma de éster en taninos de vino tinto), elagitaninos (polímero de tanino hidrolizable formado cuando el ácido elágico, un monómero de polifenol, se esterifica y se une con el grupo hidroxilo de un hidrato de carbono de poliol tal como glucosa), ácido
10 gálico (encontrado en nueces de agallas, zumaque, hamamelis, hojas de té, corteza de roble, y muchas otras plantas), galotaninos (polímero de tanino hidrolizable formado cuando el ácido gálico, un monómero de polifenol, se esterifica y se une con el grupo hidroxilo de un hidrato de carbono de poliol
15 tal como glucosa), ácido rosmarínico (encontrado en alta concentración en romero, orégano, bálsamo de melisa, salvia y mejorana) y ácido salicílico (encontrado en la mayoría de las verduras, frutas y hierbas; pero más abundantemente en la corteza de sauces, de donde se extrajo para su uso en la
20 primera fabricación de aspirina).

En algunas realizaciones, el compuesto fenólico puede seleccionarse del grupo de fenólicos no flavonoides que consiste en curcumina (tiene baja biodisponibilidad, debido a que gran parte de ella es secretada por glucuronidación, pero
25 la biodisponibilidad puede potenciarse sustancialmente por solubilización en un lípido (aceite o lecitina), calor, adición de piperina o mediante nanoparticularización, flavonolignanos, por ejemplo, silimarina, que es una mezcla de flavonolignanos extraídos de cardo mariano), eugenol y
30 xantonas (mangostán, por ejemplo, se cree que contiene una gran variedad de xantonas, algunas de las cuales, como la

mangostina, se cree que están solo presentes en la vaina no comestible).

En algunas realizaciones, el compuesto fenólico puede tener un bajo peso molecular (inferior a aproximadamente 400
5 Daltons), seleccionado del grupo que consiste en ácido cafeico, ácido gentísico, ácido protocatecuico, ácido fenilacético, ácido gálico, ácido carboxílico de floroglucinol, y derivados de los mismos. Tales compuestos pueden formar un par de unión suficientemente soluble, y su
10 relación relativamente alta de grupo hidroxilo con respecto a peso molecular crea condiciones favorables para obtener los enlaces de hidrógeno intermoleculares deseados para los sistemas de unión.

En algunas realizaciones, los compuestos fenólicos
15 pueden ser de un extracto natural, tal como un extracto de una planta u otro producto natural. Véanse, por ejemplo, las solicitudes de patente publicadas de EE.UU. n° 20100158885 y 20110070198, cada una de las cuales se incorpora por este documento por referencia en el presente documento en su
20 totalidad. Aquellos expertos en la materia de tales extractos entenderán que los extractos de materiales vegetales no son normalmente puros en un tipo de compuesto fenólico. Los extractos de tanino de las plantas, por ejemplo, normalmente comprenden mezclas heterogéneas y derivados de las clases
25 anteriores.

En algunas realizaciones, el compuesto fenólico se extrae de un tejido de planta completo o parcial seleccionado del grupo que consiste en semillas y frutos; ovarios; zumo; pulpa; hieles; cascarillas; cortezas; tallos; hojas; flores;
30 vainas; cáscaras; brotes; bulbos; bayas de espino; tubérculos; raíces de cereales; céspedes; legumbres; árboles; verduras;

hierbas medicinales; hojas de té; algas; plantas marinas; y forrajes. Un experto apreciará que puede esperarse que el tipo y contenido de compuesto fenólico obtenido varíe con la especie, estación, localización geográfica, cultivo y
5 almacenamiento.

En términos generales, las especies de oxígeno reactivo incluyen aquellas que pueden facilitar la oxidación de un grupo hidroxilo de fenol a un grupo cetona y formar una estructura de quinona reactiva tras la bioactivación. En
10 algunas realizaciones, las especies de oxígeno reactivo pueden incluir peróxido de hidrógeno, anión superóxido, oxígeno singlete, o un radical hidroxilo. En algunas realizaciones, la especie de oxígeno reactivo es peróxido de hidrógeno. En algunas realizaciones, la especie de oxígeno
15 reactivo es peróxido de hidrógeno.

En algunas realizaciones, la especie de oxígeno reactivo es peróxido de hidrógeno o un material que libera peróxido de hidrógeno que incluye, pero no se limita a, hidratación de aductos de peróxido de hidrógeno tales como peróxido de
20 carbamida, peróxido de magnesio y percarbonato de sodio; aminoperhidratos; descomposición por superóxido dismutasa de ozono, superóxidos o sales de superóxidos; glucosa oxidasa y glucosa, dilución acuosa de miel; producción de H_2O_2 por *Lactobacillus*; hidrogenación de quinonas catalíticas; superóxidos; y, superóxido dismutasa. En algunas
25 realizaciones, la especie de oxígeno reactivo puede incluir ión peróxido, peróxidos orgánicos, hidroperóxidos orgánicos, superóxidos de perácido, dioxigenilos, ozonos y ozónidos.

Y, en términos generales, un experto apreciará que hay
30 una amplia variedad de enzimas que pueden activar el sistema de unión enseñado en el presente documento. Y, la enzima que

bioactiva el sistema de unión es, al menos en parte, responsable de la selectividad de los sistemas de unión en un sitio diana. Generalmente, las enzimas se clasifican en las clases de oxidorreductasas. Como tales, hay varias enzimas e

5 isozimas que estarán presentes en un sitio diana y que pueden bioactivar los sistemas de unión. En algunas realizaciones, las oxidorreductasas pueden clasificarse en aproximadamente 22 clases, y la selectividad de la bioactivación del sistema de unión en un sitio diana depende, al menos en parte, de la

10 selectividad de la oxidorreductasa en el sitio diana. En algunas realizaciones, la oxidorreductasa puede incluir aquellas oxidorreductasas que actúan sobre el grupo CH-OH de donantes (alcohol oxidorreductasas, por ejemplo; número de clase de EC 1.1). En algunas realizaciones, la

15 oxidorreductasa puede incluir aquellas oxidorreductasas que actúan sobre difenoles y sustancias relacionadas como donantes (catecol oxidasa, por ejemplo, número de clase de EC 1.10). En algunas realizaciones, la oxidorreductasa puede incluir aquellas oxidorreductasas que actúan sobre peróxido

20 como aceptor (peroxidasas, tales como peroxidasa de rábano picante y catalasa; número de clase de EC 1.11). En algunas realizaciones, la oxidorreductasa puede incluir aquellas oxidorreductasas que actúan sobre fenoles como aceptor (tirosinasas, por ejemplo; número de clase de EC 1.14).

25 Ejemplos de otras enzimas útiles para las enseñanzas proporcionadas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, glutatión peroxidasa 1 y 4 (en muchos de tejidos de mamífero), glutatión peroxidasa 2 (en tejidos de mamífero intestinales y extracelulares), glutatión peroxidasa 3 (en

30 plasma de tejidos de mamífero), lactoperoxidasa, mieloperoxidasa (en tejidos de mamífero salivales y mucosos),

mieloperoxidasa (en tejidos de mamífero neutrófilos),
citocromo peroxidasa (en levaduras tales como *Candida albicans*) y peroxidasa de rábano picante (común que muestre actividad *in vitro*). Un experto apreciará que las
5 oxidorreductasas son selectivas y, en algunas realizaciones, la oxidorreductasa puede incluir una enzima alternativa que sea selectiva para un sistema de unión que tiene un compuesto fenólico que actúa de sustrato para la enzima alternativa.

En algunas realizaciones, las oxidorreductasas incluyen
10 mono-oxigenasas tales como, por ejemplo, fenilalanina monooxigenasa, tirosina monooxigenasa y triptófano monooxigenasa. En algunas realizaciones, las oxidorreductasas incluyen dioxigenasas tales como, por ejemplo, triptófano dioxigenasa, homogentisato dioxigenasa, trimetil lisina
15 dioxigenasa y óxido nítrico sintasa. En algunas realizaciones, las oxidorreductasas incluyen peroxidasas tales como, por ejemplo, catalasa, mieloperoxidasa, tiroperoxidasa. En algunas realizaciones, las oxidorreductasas actúan en presencia de un co-factor o co-enzima, tal como nicotinamida
20 adenina dinucleótido fosfato (NADP) o nicotinamida adenina dinucleótido (NAD).

Los compuestos descritos en el presente documento pueden tener una o más sustituciones químicas. En algunas realizaciones, la sustitución puede estar en cualquier
25 localización sobre la molécula o macromolécula y puede designarse un "grupo R". Los grupos R pueden usarse para representar casi cualquier resto químico, o grupo funcional. Por ejemplo, un experto sustituiría o podría sustituir el grupo y todavía obtener las funciones de acuerdo con las enseñanzas proporcionadas en el presente documento. Por
30 ejemplo, en algunas realizaciones, un grupo R puede ser un

alquilo, alcanilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, acilo, arilo, aralquilo, halógeno, heteroalquilo, heteroalcanilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, heteroarilo, heteroaralquilo y similares.

5 "Alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, puede referirse a un radical de hidrocarburo monovalente saturado o insaturado ramificado, de cadena lineal o cíclico, derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alcano, alqueno
10 o alquino parental. Grupos alquilo típicos pueden incluir, pero no se limitan a, metilo; etilos tales como etanilo, etenilo, etinilo; propilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo, ciclopropan-1-ilo, prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butilos
15 tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metil-propan-1-ilo, 2-metil-propan-2-ilo, ciclobutan-1-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; y similares. El término "alquilo" prevé específicamente incluir grupos que tienen cualquier grado o nivel de saturación, es decir, grupos que tienen exclusivamente enlaces sencillos carbono-carbono, grupos que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono, grupos que tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono y grupos que tienen mezclas de enlaces carbono-carbono sencillos, dobles y triples. Las expresiones "alcanilo", "alquenilo" y "alquinilo" se usan donde esté
25 previsto un nivel de saturación específico. En algunas realizaciones, un grupo alquilo comprende de 1 a 20 átomos de

30

carbono (alquilo C₁-C₂₀). En algunas realizaciones, un grupo alquilo comprende de 1 a 2, 1 a 3, 1 a 4, 1 a 5, 1 a 6, 1 a 7, 1 a 8, 1 a 9, o 1 a 10 átomos de carbono (alquilo C₁-C₁₀). En algunas realizaciones, un grupo alquilo comprende de
5 aproximadamente 1 a 3 a aproximadamente 1 a 6 átomos de carbono (de alquilo C₁-C₃ a alquilo C₁-C₆). En algunas realizaciones, un grupo alquilo comprende de 1 a 4 átomos de carbono (alquilo C₁-C₄).

"Alcanilo", por sí mismo o como parte de otro
10 sustituyente, puede referirse a un radical alquilo saturado ramificado, de cadena lineal o cíclico, derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alcano parental. Grupos alcanilo típicos pueden incluir, pero no se limitan a, metanilo; etanilo; propanilos
15 tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo (isopropilo), ciclopropan-1-ilo, etc.; butanilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo (sec-butilo), 2-metil-propan-1-ilo (isobutilo), 2-metil-propan-2-ilo (t-butilo), ciclobutan-1-ilo, etc.; y similares.

20 "Alquenilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, puede referirse a un radical alquilo insaturado ramificado, de cadena lineal o cíclico, que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un
25 alqueno parental. El grupo puede estar en tanto la conformación *cis* como *trans* alrededor del (de los) doble(s) enlace(s). Grupos alquenilo típicos pueden incluir, pero no se limitan a, etenilo; propenilos tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo, 30 cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo; butenilos tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo,

but-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, etc.; y similares.

5 "Alquinilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, puede referirse a un radical alquilo insaturado ramificado, de cadena lineal o cíclico, que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alquino parental. Grupos alquinilo típicos pueden incluir, 10 pero no se limitan a, etinilo; propinilos tales como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butinilos tales como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; y similares.

"Alcoxi", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, 15 puede referirse a un radical de fórmula $-O-R^{400}$ en la que R^{400} es alquilo o alquilo sustituido como se define en el presente documento.

"Acilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, puede referirse a un radical $-C(O)R^{401}$ en la que R^{401} es 20 hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido como se definen en el presente documento. Ejemplos representativos incluyen, pero no se 25 limitan a formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoílo, bencilcarbonilo y similares.

"Arilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, puede referirse a un grupo de hidrocarburo aromático 30 monovalente derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema de

anillo aromático parental, como se define en el presente documento. Grupos arilo típicos pueden incluir, pero no se limitan a, grupos derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiaden, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno y similares. En algunas realizaciones, un grupo arilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono (arilo C₆-C₂₀). En algunas realizaciones, un grupo arilo comprende de 6 a 15 átomos de carbono (arilo C₆-C₁₅). En otras realizaciones más, un grupo arilo comprende de 6 a 15 átomos de carbono (arilo C₆-C₁₀). En algunas realizaciones, un grupo arilo puede ser un resto de areno que forma al menos una parte de una molécula usada en las enseñanzas en el presente documento.

"Arilalquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, puede referirse a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o *sp*³, se sustituye con un grupo arilo como, como se define en el presente documento. Grupos arilalquilo típicos pueden incluir, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. La nomenclatura arilalcanilo, arilalquenilo y/o arilalquinilo se usa donde estén previstos restos alquilo específicos. En algunas realizaciones, un grupo arilalquilo es arilalquilo (C₆-C₃₀), por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es alquilo (C₁-C₁₀)

y el resto arilo es arilo (C_6-C_{20}). En algunas realizaciones, un grupo arilalquilo es (C_6-C_{20}), por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es alquilo (C_1-C_8) y el resto arilo es arilo (C_6-C_{12}). En otras
5 realizaciones más, un grupo arilalquilo es arilalquilo (C_6-C_{15}), por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es alquilo (C_1-C_5) y el resto arilo es arilo (C_6-C_{10}).

“Compuestos” puede referirse a compuestos englobados por
10 fórmulas estructurales desveladas en el presente documento e incluyen cualquier compuesto específico dentro de estas fórmulas cuya estructura se desvela en el presente documento. Los compuestos pueden identificarse tanto por sus estructuras químicas como nombre químico. Cuando la estructura química y
15 nombre químico discrepen, la estructura química es determinante de la identidad del compuesto. Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por tanto, pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros de doble
20 unión (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros o diaestereómeros. Por consiguiente, las estructuras químicas representadas en el presente documento engloban todos los posibles enantiómeros y estereoisómeros de los compuestos ilustrados que incluyen la forma estereoisoméricamente pura
25 (por ejemplo, geométricamente pura, enantioméricamente pura o diaestereoméricamente pura) y mezclas enantioméricas y estereoisoméricas. Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas pueden resolverse en sus enantiómeros o estereoisómeros componentes usando técnicas de separación o
30 técnicas de síntesis quiral muy conocidas para el experto. Los compuestos también pueden existir en varias formas

tautómeras que incluyen la forma enol, la forma ceto y mezclas de los mismos. Por consiguiente, las estructuras químicas representadas en el presente documento engloban todas las posibles formas tautómeras de los compuestos
5 ilustrados. Los compuestos descritos también incluyen compuestos isotópicamente marcados en los que uno o más átomos tienen una masa atómica diferente de la masa atómica convencionalmente encontrada en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la
10 invención incluyen, pero no se limitan a, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , etc. Los compuestos pueden existir en formas sin solvatar o sin hidratar, además de formas solvatadas, que incluyen formas hidratadas y como N-óxidos. En general, los compuestos pueden hidratarse, solvatarse o N-óxidos. Ciertos
15 compuestos pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados en el presente documento y pretenden estar dentro del alcance de la presente invención. Además, debe entenderse, cuando se ilustren
20 estructuras parciales de los compuestos, que los paréntesis indican el punto de unión de la estructura parcial al resto de la molécula.

En algunas realizaciones, los compuestos pueden tener uno o más grupos aceptores de electrones. Un "grupo aceptor
25 de electrones" puede referirse a un grupo funcional químico que acepta electrones de un centro de reacción. Ejemplos de grupos aceptores de electrones pueden incluir halógenos (por ejemplo, Cl), nitrilos (por ejemplo, CN); carbonilos (por ejemplo, CO) y grupos nitro (NO_2). Uno cualquiera o cualquier
30 combinación de restos nitro, acilo, formilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, trifluorometilo, ciano, halo (por ejemplo,

flúor, cloro, bromo y yodo), y otros grupos aceptores de electrones, pueden usarse en algunas realizaciones. En algunas realizaciones, grupos halógeno, nitrato y fluorometilo (CF_3 , CHF_2 o CH_2F) pueden ser grupos aceptores de electrones adecuados. Un experto apreciará que hay varios átomos, grupos químicos o estructuras, es decir, restos químicos, que puede servir de grupos aceptores de electrones para los fines de las enseñanzas proporcionadas en el presente documento. Si un resto químico particular actúa de grupo aceptor de electrones o no puede depender de la naturaleza del resto o restos químicos vecinos, ya que un grupo aceptor de electrones atrae densidad electrónica de átomos vecinos hacia sí mismo, normalmente por resonancia o efectos inductivos. En algunas realizaciones, una base más débil puede atraer electrones de base más fuerte. Para los fines de ilustración, el ión trifluoroacetato es una base más débil que el ión acetato debido a que el grupo trifluorometilo puede atraer densidad electrónica del carboxilato cuando está en una relación química vecina, haciendo del grupo trifluorometilo un grupo aceptor de electrones en esta situación. Un experto apreciará que grupos aceptores de electrones pueden añadirse en una o más posiciones de una estructura química para producir un efecto acumulado, y cada grupo aceptor de electrones puede seleccionarse independientemente.

"Halógeno", o "halo", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, pueden referirse a un radical -F, -Cl, -Br o -I.

"Heteroalquilo", "heteroalcanilo", "heteroalquenilo" y "heteroalquinilo", por sí mismos o como parte de otros sustituyentes, se refieren a grupos alquilo, alcanilo, alquenilo y alquinilo, respectivamente, en los que uno o más

de los átomos de carbono (y opcionalmente cualquier átomo de hidrógeno asociado), están cada uno, independientemente entre sí, sustituidos con los mismos grupos de heteroátomos o heteroatómicos o grupos de heteroátomos o heteroatómicos diferentes. Grupos de heteroátomos o heteroatómicos típicos que pueden sustituir los átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, -O-, -S-, -N-, -Si-, -NH-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)NH-, -S(O)₂NH- y similares y combinaciones de los mismos. Los heteroátomos o grupos heteroatómicos pueden disponerse en cualquier posición interior de los grupos alquilo, alquenilo o alquinilo. Grupos heteroatómicos típicos que pueden incluirse en estos grupos pueden incluir, pero no se limitan a, -O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -OS-, -NR⁵⁰¹R⁵⁰²-, =N-N=, -N=N-, -N=N-NR⁵⁰³R⁵⁰⁴-, -PR⁵⁰⁵-, -P(O)₂-, -POR⁵⁰⁶-, -O-P(O)₂-, -SO-, -SO₂-, -SnR⁵⁰⁷R⁵⁰⁸- y similares, siendo R⁵⁰¹, R⁵⁰², R⁵⁰³, R⁵⁰⁴, R⁵⁰⁵, R⁵⁰⁶, R⁵⁰⁷ y R⁵⁰⁸ independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.

"Heteroarilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, puede referirse a un radical heteroaromático monovalente derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de un sistema de anillo heteroaromático parental, como se define en el presente documento. Grupos heteroarilo típicos pueden incluir, pero no se limitan a, grupos derivados de acridina, β-carbolina, cromano, cromona, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromona, isoindol,

isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, 5 pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno y similares. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo comprende de 5 a 20 átomos de anillo (heteroarilo de 5-20 miembros). En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo 10 comprende de 5 a 10 átomos de anillo (heteroarilo de 5-10 miembros). Grupos heteroarilo a modo de ejemplo pueden incluir aquellos derivados de furano, tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, bencimidazol, indol, piridina, pirazol, quinolina, imidazol, oxazol, isoxazol y pirazina.

15 "Heteroarilalquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, puede referirse a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , se sustituye con un grupo heteroarilo. La nomenclatura 20 heteroarilalcanilo, heteroarilalqueno y/o heteroarilalquino se usa donde estén previstos restos alquilo específicos. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de 6-21 miembros, por ejemplo, el resto alcanilo, alqueno o alquino del 25 heteroarilalquilo es alquilo (C_1-C_6) y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 5-15 miembros. En algunas realizaciones, el heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de 6-13 miembros, por ejemplo, el resto alcanilo, alqueno o alquino es alquilo (C_1-C_3) y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 5-30 10 miembros.

"Sistema de anillo aromático parental" puede referirse a

un sistema de anillo cíclico o policíclico insaturado que tiene un sistema de electrones π conjugado. Específicamente incluidos dentro de la definición de "sistema de anillo aromático parental" están sistemas de anillo condensados en los que uno o más de los anillos son aromáticos y uno o más de los anillos están saturados o insaturados, tales como, por ejemplo, fluoreno, indano, indeno, fenaleno, etc. Sistemas de anillo aromático parentales típicos incluyen, pero no se limitan a, aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, 10 antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiaden, 15 pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno y similares.

"Sistema de anillo heteroaromático parental" puede referirse a un sistema de anillo aromático parental en el que uno o más átomos de carbono (y opcionalmente cualquier átomo de hidrógeno asociado) están cada uno independientemente 20 sustituidos con el mismo heteroátomo o heteroátomos diferente. Heteroátomos típicos para sustituir los átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, N, P, O, S, Si, etc. Específicamente incluidos dentro de la definición de "sistema de anillo heteroaromático parental" están sistemas de anillo condensados en los que uno o más de los anillos son aromáticos y uno o más de los anillos están saturados o insaturados, tales como, por ejemplo, benzodioxano, benzofurano, cromano, cromona, indol, indolina, xanteno, etc. 25 Sistemas de anillo heteroaromático parentales típicos incluyen, pero no se limitan a, arsindol, carbazol, β -

carbolina, cromano, cromona, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromona, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno y similares.

10 "Sal" puede referirse a una sal de un compuesto, que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Tales sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido *terc*-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón

15

20

25

30

ácido presente en el compuesto parental se sustituye con un ión metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión de metal alcalinotérreo o un ión aluminio; o coordinados con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares.

"Sustituido", cuando se usa para modificar un grupo o radical especificado, significa que uno o más átomos de hidrógeno del grupo o radical especificado están cada uno, independientemente entre sí, sustituidos con el (los) mismo(s) sustituyente(s) o sustituyente(s) diferente(s). Grupos de sustituyentes útiles para sustituir átomos de carbono saturados en el grupo o radical especificado incluyen, pero no se limitan a, $-R^a$, halógeno, $-O^-$, $=O$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $=S$, $-NR^cR^c$, $=NR^b$, $=N-OR^b$, trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O^-$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O^-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$ en las que R^a está seleccionado del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo; cada R^b es independientemente hidrógeno o R^a ; y cada R^c es independientemente R^b o alternativamente, los dos R^c se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un cicloheteroalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente de 1 a 4 de los mismos heteroátomos adicionales o heteroátomos adicionales diferentes seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Como ejemplos específicos, $-NR^cR^c$ pretende incluir $-NH_2$, $-NH-$

alquilo, N-pirrolidinilo y N-morfolinilo.

Similarmente, grupos de sustituyente útiles para sustituir átomos de carbono insaturados en el grupo o radical especificado incluyen, pero no se limitan a, $-R^a$, halógeno, $-O^-$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^cR^c$, trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O^-$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O^-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$ en las que R^a , R^b y R^c son como se han definido previamente.

Grupos de sustituyentes útiles para sustituir átomos de nitrógeno en grupos heteroalquilo y cicloheteroalquilo pueden incluir, pero no se limitan a, $-R^a$, $-O^-$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^cR^c$, trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-NO$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$ en las que R^a , R^b y R^c son como se han definido previamente.

Grupos de sustituyentes de las listas anteriores útiles para sustituir otros grupos o átomos especificados serán evidentes para aquellos expertos en la materia. Los sustituyentes usados para sustituir un grupo especificado pueden sustituirse adicionalmente, normalmente con uno o más de los mismos grupos o grupos diferentes seleccionados de los diversos grupos anteriormente especificados.

Procedimientos de preparación de los sistemas de unión

El diseño de los sistemas de unión incluye (i) seleccionar el compuesto fenólico, (ii) seleccionar la especie de oxígeno reactivo, (iii) seleccionar la relación de compuesto fenólico con respecto a especie de oxígeno reactivo, y (iv) seleccionar un vehículo. En algunas realizaciones, el compuesto fenólico puede derivatizarse o unirse a otro resto químico mediante un ligador, u otro procedimiento conocido tal como, por ejemplo, esterificación para facilitar o mejorar una asociación entre el compuesto fenólico y la especie de oxígeno reactivo, además de modificar posiblemente la solubilidad, absorción por tejido o toxicidad.

Un experto apreciará que, al menos a partir de las enseñanzas proporcionadas en el presente documento, hay un amplio número de sistemas de unión que pueden seleccionarse para bioactivación en un sitio diana dado, la selección del cual es, al menos en parte, dependiente del tipo de enzima, coenzimas, cofactores o catalizadores presentes en el sitio diana para la bioactivación del sistema de unión. El diseño del sistema de unión puede incluir por ejemplo, (i) identificar el sitio diana; (ii) identificar una enzima, coenzimas, cofactores o catalizadores presentes en el sitio diana, pero no presentes en el tejido que rodea al sitio diana; (iii) seleccionar un par de unión para la activación en el sitio diana por la enzima, co-enzimas, cofactores o catalizadores; y, (iv) seleccionar un vehículo en el que el par de unión es estable o sustancialmente estable.

Identificar el sitio diana incluye, por ejemplo, seleccionar un tejido diana para el tratamiento, tal como un tejido lesionado en el que la enzima, co-enzimas, cofactores o catalizadores estén presentes. En algunas realizaciones, el sitio diana es un tejido mucoso lesionado, tal como un tejido

GI lesionado, en el que peroxidasa u oxidasa pueden estar presentes.

Identificar una enzima, co-enzimas, cofactores o catalizadores presentes en el sitio diana, pero no presentes
5 en el tejido que rodea al sitio diana, puede incluir identificar el tejido tipo, y el tipo de lesión, además de la presencia de, por ejemplo, un microbio. Patógenos anaerobios tales como *Pseudomonas* y *Vibrio* pueden expresar un peróxido o una oxidasa, proporcionando estas enzimas en el sitio diana.

10 Dadas las enseñanzas proporcionadas en el presente documento, un experto puede seleccionar un par de unión para activación en el sitio diana por la enzima, co-enzimas, cofactores o catalizadores. Después de conocer el par de unión y el entorno de uso, un experto puede un vehículo en el
15 que el par de unión sea estable o sustancialmente estable. En un ejemplo, el sistema de unión puede comprender una mezcla de compuestos fenólicos en una relación deseada con respecto a peróxido de hidrógeno. Los compuestos fenólicos incluyen una mezcla de un extracto de granada y un extracto de té
20 verde, y la relación de compuesto fenólico con respecto a peróxido de hidrógeno puede oscilar de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:20 en una base en peso/peso (peso molar). El peróxido de hidrógeno puede añadirse al compuesto fenólico usando una concentración de aproximadamente el 0.1 % a
25 aproximadamente el 10 % de disolución de peróxido de hidrógeno. Un experto puede seleccionar fácilmente la dosis para un uso particular, que variará según uso, debido a condiciones ambientales en el sitio de uso. En otro ejemplo, el sistema de unión puede comprender una mezcla de compuestos
30 fenólicos en una relación deseada con respecto a peróxido de hidrógeno. Los compuestos fenólicos incluyen una mezcla de un

extracto de granada y un extracto de té verde, y la relación de compuesto fenólico con respecto a peróxido de hidrógeno puede oscilar de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3 en una base en peso/peso (peso molar). El peróxido de hidrógeno
5 puede añadirse al compuesto fenólico usando una concentración de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 10 % de disolución de peróxido de hidrógeno. Un experto puede seleccionar fácilmente la dosis para un uso particular, que variará según uso, debido a condiciones ambientales en el
10 sitio de uso. En algunas realizaciones, esta formulación ha funcionado bien para sus usos en animales que no son humanos.

Como tal, el sistema de unión elegirá selectivamente como diana tejido lesionados y patógenos que infectan aquellos tejidos, mientras que los mismos microbios que
15 ocupan pasivamente tejidos de alrededor sanos y los propios tejidos de alrededor sanos no activarán el sistema de unión. Puede esperarse el mismo tipo de respuesta localizada y selectiva, por ejemplo, para inflamaciones e infecciones como con toxinas.

20 El sistema de unión puede llevarse en un líquido, polvo, cápsula, comprimido o gas para administración a un sujeto. La selección del compuesto fenólico debe tener en consideración el modo en el que la especie de oxígeno reactivo se unirá al compuesto fenólico para formar un par de unión estable, o
25 sustancialmente estable. El par de unión puede considerarse sustancialmente estable si la especie de oxígeno reactivo retiene toda, la mayoría, o al menos una cantidad predecible de intensidad de oxidación, para los usos y funciones citados en el presente documento.

30 Un experto apreciará que un compuesto fenólico puede derivatizarse para introducir o potenciar una función deseada.

El compuesto fenólico puede derivatizarse, por ejemplo, para aumentar su funcionalidad para unirse a la especie de oxígeno reactivo, que mantiene la estabilidad o miscibilidad en un vehículo, o unirse a un sitio diana, usando cualquier
5 procedimiento conocido para un experto. En algunas realizaciones, el compuesto fenólico puede unirse a un poliol, PEGilarse, asociarse a un sacárido, o asociarse, por ejemplo, a glucosa.

Un experto apreciará que un compuesto fenólico puede
10 ligarse a otra entidad química por un ligador con el fin de introducir o potenciar una función deseada. En algunas realizaciones, un ligador puede incluir, por ejemplo, de 1 a 4 aminoácidos, naturales o sintéticos. En algunas realizaciones, un ligador sintético puede incluir un ácido
15 aminoalcanoico que tiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 carbonos, de aproximadamente 2 a aproximadamente 14 carbonos de aproximadamente 3 a aproximadamente 12 carbonos, de aproximadamente 4 a aproximadamente 11 carbonos, de aproximadamente 5 a
20 aproximadamente 10 carbonos, o cualquier intervalo entremedias. Ejemplos pueden incluir, pero no se limitan a, ácido 4-aminobutanoico, ácido 5-aminopentanoico, ácido 6-aminohexanoico, ácido 7-aminoheptanoico, ácido 8-aminooctanoico, ácido 9-aminononanoico, ácido 10-
25 aminodecanoico, ácido 11-aminoundecanoico, y similares. Un experto apreciará que estos ligadores pueden estar sustituidos, en tanto que el ligador funcione según las enseñanzas proporcionadas en el presente documento. En algunas realizaciones, el sistema de unión puede estar
30 reticulado sobre una microperla, partícula magnética, nanopartícula u otro sustrato para formar una reacción

potenciada, específica de tejido o de ligando orientable o sistema terapéutico.

Los sistemas de unión pueden incluir, por ejemplo, una relación de peso de compuesto fenólico con respecto a especie

5 de oxígeno reactivo que oscila de aproximadamente 1:1000 a aproximadamente 1000:1. En algunas realizaciones, la relación de compuesto fenólico con respecto a especie de oxígeno reactivo puede oscilar de aproximadamente 1:1000 a

aproximadamente 500:1, de aproximadamente 1:500 a

10 aproximadamente 500:1, de aproximadamente 1:250 a aproximadamente 500:1, de aproximadamente 1:500 a aproximadamente 250:1, de aproximadamente 1:250 a aproximadamente 250:1, de aproximadamente 1:100 a aproximadamente 250:1, de aproximadamente 1:250 a

15 aproximadamente 100:1, de aproximadamente 1:100 a aproximadamente 100:1, de aproximadamente 1:100 a aproximadamente 50:1, de aproximadamente 1:50 a aproximadamente 100:1, de aproximadamente 1:50 a aproximadamente 50:1, de aproximadamente 1:25 a

20 aproximadamente 50:1, de aproximadamente 1:50 a aproximadamente 25:1, de aproximadamente 1:25 a aproximadamente 25:1, de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 10:1, de aproximadamente 1:1000 a aproximadamente 250:1, de aproximadamente 1:1000 a

25 aproximadamente 100:1, de aproximadamente 1:1000 a aproximadamente 50:1, de aproximadamente 1:1000 a aproximadamente 25:1, de aproximadamente 1:1000 a aproximadamente 10:1, de aproximadamente 1:1000 a aproximadamente 5:1, de aproximadamente 1:10 a

30 aproximadamente 1:20, de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:30, de aproximadamente 1:10 a

aproximadamente 1:40, de aproximadamente 1:10 a
aproximadamente 1:50, de aproximadamente 1:10 a
aproximadamente 1:60, de aproximadamente 1:10 a
aproximadamente 1:70, de aproximadamente 1:10 a
5 aproximadamente 1:80, de aproximadamente 1:10 a
aproximadamente 1:90, de aproximadamente 1:20 a
aproximadamente 1:30, de aproximadamente 1:20 a
aproximadamente 1:40, de aproximadamente 1:20 a
aproximadamente 1:50, de aproximadamente 1:20 a
10 aproximadamente 1:60, de aproximadamente 1:20 a
aproximadamente 1:70, de aproximadamente 1:20 a
aproximadamente 1:80, de aproximadamente 1:20 a
aproximadamente 1:90, de aproximadamente 1:30 a
aproximadamente 1:90, o cualquier intervalo entremedias.

15 En algunas realizaciones, el sistema de unión comprende una relación de un tanino y peróxido de hidrógeno, un fenilpropanoide y un peróxido de hidrógeno, una catequina y peróxido de hidrógeno, un ácido epigálico y un peróxido de hidrógeno, o una combinación de los mismos y de estos
20 compuestos fenólicos con peróxido de hidrógeno.

En algunas realizaciones, los sistemas de unión incluyen un complejo unido a hidrógeno estable entre el compuesto fenólico y la especie de oxígeno reactivo. Por ejemplo, un compuesto de polifenol altamente hidroxilado puede combinarse
25 con una alta concentración de peróxido de hidrógeno, conduciendo la combinación a la unión del peróxido de hidrógeno al compuesto fenólico para producir el sistema de unión. El sistema de unión puede estar previsto para dilución en agua o un excipiente sólido. Un experto apreciará que un
30 complejo tal puede denominarse un peroxisolvato de polifenol, en algunas realizaciones, cuando está en una forma líquida

para almacenamiento o administración a un sujeto, y un perhidrato fenólico cuando está en una forma anhidra, o sustancialmente anhidra, para almacenamiento o administración a un sujeto.

5 Un experto apreciará que los sistemas de unión deben producirse libres de compuestos que puedan conducir a degradación de los otros pares de unión de otro modo estables, o sustancialmente estables. Como tales, en algunas realizaciones, las composiciones comprenden solutos que están
10 sustancialmente libres de metales de transición, iones metálicos, metales pesados, enzimas oxidorreductasas, otros oxidantes fuertes, compuestos de halógeno reactivos, haluros de hidrógeno, y otros compuestos que pueden producir una descomposición de la especie de oxígeno reactivo, o su
15 disociación del compuesto fenólico con el que forma un par de unión.

Procedimientos de uso de los sistemas de unión

Las composiciones enseñadas en el presente documento pueden usarse para fines médicos, como un suplemento para la
20 salud, o una composición nutritiva. Las composiciones pueden proporcionar un efecto terapéutico y/o profiláctico en el tratamiento de una afección en un sujeto. La acción elegida como diana de los sistemas de unión permite la administración de dosis sorprendentemente bajas eficaces de los compuestos
25 fenólicos. Como resultado, los sistemas de unión también mejoran la seguridad aumentando sustancialmente la separación entre una dosis eficaz y cualquier efecto tóxico/secundario.

Los términos "tratan", "tratar" y "tratamiento" pueden usarse indistintamente y se refieren a la administración o
30 aplicación de los sistemas de unión enseñados en el presente documento, que incluyen administración tal como un suplemento

para la salud o nutritivo, y todas las administraciones dirigidas a la prevención, inhibición, mejora de los síntomas o cura de una afección enseñada en el presente documento. Los términos "enfermedad", "afección", "trastorno" y "dolencia" pueden usarse indistintamente en algunas realizaciones. El término "sujeto" y "paciente" pueden usarse indistintamente y se refieren a un animal tal como un mamífero que incluye, pero no se limita a, no primates tales como, por ejemplo, una vaca, cerdo, caballo, gato, perro, rata y ratón; y primates tales como, por ejemplo, un mono o un ser humano. Como tales, los términos "sujeto" y "paciente" también pueden aplicarse a aplicaciones biológicas no humanas que incluyen, pero no se limitan a, veterinaria, animales de compañía, ganado comercial, acuicultura y similares. Muchas de las aplicaciones pueden incluir controlar patógenos ambientales que están sobre o en plantas, además de sitios no necesariamente en huéspedes vivos, tales como aquellos que están en agua y sistemas acuosos, por ejemplo, además de tierra, aire, y alimento para control microbiano, alteración de las características superficiales, o en cualquier parte que pueda beneficiarse del suministro de una fuente de oxidante estable.

En algunas realizaciones, el sistema de unión incluye (i) un compuesto fenólico seleccionado del grupo que consiste en taninos condensados, taninos hidrolizables, taninos complejos, florotaninos, psuedotaninos, y derivados de los mismos; y, (ii) peróxido de hidrógeno en una asociación no covalente estable, o sustancialmente estable. Cuando el sistema de unión se combina con una enzima oxidoreductasa en un sitio diana, la combinación promueve la elevada unión, complejación, metabolización o reticulación del compuesto fenólico con los

tejidos, patógenos y toxinas en o sobre un sujeto. Los sistemas de unión pueden administrarse para aumentar la bioactividad del compuesto fenólico en una reacción de unión. Debe observarse que la bioactividad en un sitio diana GI, dérmico o mucoso puede afectarse perjudicialmente por una reducida biodisponibilidad, tal como por las tasas de absorción del compuesto fenólico en la circulación sistémica. Y, los efectos adversos de tal absorción sobre un sujeto, los compuestos fenólicos que los crean y las cantidades a las que se producen, siguen siendo desconocidas. Sin embargo, se sabe que el ácido gálico e isoflavonas, por ejemplo, pueden considerarse como los fenoles mejor absorbidos, seguido de catequinas (flavan-3-oles), flavanonas y glucósidos de quercetina, cada uno de los cuales tiene diferente cinética. A diferencia, los fenoles menos bien absorbidos son las proantocianidinas, catequinas de té galoilado y antocianinas.

En términos generales, los sistemas de unión proporcionados en el presente documento se unen selectivamente con, y reducen, la infectividad o propagación de virus, bacterias, levadura u hongos; y, tras la bioactivación enzimática por patógenos o tejidos lesionados, presentan elevada inactivación de unión de endotoxinas, tales como lipopolisacáridos, y exotoxinas, tales como toxina del cólera, botulismo, y otros factores de virulencia de bacterias que son patógenos a un sujeto, humano o no humano. Asimismo, los sistemas de unión presentan un efecto astringente localizado sobre un tejido lesionado de un sujeto. Sin pretender quedar ligado por teoría o mecanismo de acción alguno, se cree que esto es debido a que el tejido presenta mayores niveles de enzimas oxidoreductasas que los tejidos sin lesionar comparables, haciendo que la acción del sistema

de unión sirva de acción localizada y dirigida que es selectiva para el tejido lesionado. Además, los sistemas de unión sirven para tratar un tejido que padece inflamación, reduciendo la inflamación, también de un modo dirigido, tras la bioactivación del sistema de unión en el sitio diana. Los sistemas pueden usarse, por ejemplo, para tratar una afección GI, una afección dérmica o una afección mucosa. Y, debe apreciarse que, en algunas realizaciones, los sistemas de unión pueden usarse como suplemento para la salud o nutritivo como procedimiento de tratamiento profiláctico para prevenir la aparición de una afección; un tratamiento, gestión o cura de una afección que ya ha aparecido; o una forma de mejorar los síntomas de una afección tal que ya ha aparecido.

En algunas realizaciones, los sistemas de unión enseñados en el presente documento pueden usarse para proteger, mantener, mejorar o restaurar una salud digestiva de un sujeto cuando se administran por vía oral en una cantidad eficaz, medida la eficacia comparando con un grupo de control que no recibió el sistema de unión. Los sistemas de unión pueden usarse para prevenir, inhibir o mejorar los síntomas asociados a una pérdida de homeostasis del tubo digestivo. En algunas realizaciones, los sistemas de unión pueden usarse para prevenir, tratar, mejorar los síntomas de, o incluso curar, una afección gastrointestinal crónica. Tales afecciones pueden incluir, pero no se limitan a, hiperacidez, colitis, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, enteritis necrótica, enfermedades colónicas funcionales, malabsorción, una úlcera péptica, enfermedad por reflujo gastroesofágico, colitis ulcerosa y diverticulitis. En algunas realizaciones, los sistemas de unión pueden usarse para reducir inflamación de tejido mucoso, disfunción o

lesión. Tales afecciones pueden inducirse, por ejemplo, por efectos secundarios de fármacos, quimioterapia, disbiosis, radiación, cambios en la flora normal, hiperinmunidad, reacciones autoinmunitarias, deficiencias inmunitarias, nerviosismo, alergias, irritación química y estrés. En algunas realizaciones, los sistemas de unión pueden administrarse para inhibir selectivamente el crecimiento de patógenos gastrointestinales. Debe apreciarse que puede haber menor inhibición de cepas no patógenas, particularmente bacterias probióticas comunes tales como bifidobacterias y lactobacilos. Y, en algunas realizaciones, la administración de los sistemas de unión puede producir efectos de modulación inmunitaria a corto plazo, además de cambiar posiblemente la expresión crónica de las enzimas activantes asociadas a algunas afecciones con uso a largo plazo de los sistemas de unión.

En algunas realizaciones, los síntomas de una afección gastrointestinal pueden incluir, por ejemplo, diarrea, deshidratación, desnutrición, estreñimiento, náuseas y/o cólico. Y, en algunas realizaciones, los síntomas de una afección gastrointestinal pueden ser temporales e incluir irritación, indigestión, meteorismo, calambres, peristalsis espasmódica, diarrea y estreñimiento. La administración de los sistemas de unión para el tratamiento y/o gestión de afecciones gastrointestinales puede considerarse un suplemento nutritivo o para la salud, en algunas realizaciones. En algunas de tales realizaciones, por ejemplo, el par de unión puede administrarse para prevenir, inhibir o mejorar el efecto, infectividad y virulencia de patógenos que incluyen bacterias, virus, hongos, levadura, priones, protozoos y parásitos en un sujeto por vía oral tomando una

cantidad eficaz del suplemento.

Como tales, en algunas realizaciones, las enseñanzas se refieren a un sistema para facilitar una bioactividad mejorada y elevadas tasas de activación enzimática tras el
5 contacto del sistema de unión con células lesionadas, glóbulos blancos o infección bacteriana, mientras que permanece pasivo a tejidos que no presentan tales enzimas y microbiota no patógena. En estas realizaciones, la bioactivación puede estar mediada por enzimas
10 oxidorreductasas, por ejemplo, que modifican compuestos fenólicos *in situ*. La tasa de reacción puede limitarse, por ejemplo, por disponibilidad de peróxido de hidrógeno o uno de sus productos de degradación. En algunas realizaciones, las enzimas oxidorreductasas pueden ser nativas a células
15 animales lesionadas o bacterias patógenas. El sistema puede, por tanto, proporcionar un aumento localizado en la capacidad de los compuestos fenólicos enseñados en el presente documento para formar complejos covalentes con una diana. La diana puede incluir, por ejemplo, aminoácidos, alcoholes,
20 péptidos, oligopéptidos, proteínas, sacáridos, polioles y similares, además de otras macromoléculas que participan en la infección bacteriana, respuesta inflamatoria, lesión de tejido, curación de tejido.

Los sistemas de unión también son útiles en el
25 tratamiento de heridas. En términos generales, los sistemas de unión pueden proteger, sellar, desinfectar, promover, curar o mejorar la función de la piel o mucosa. En algunas realizaciones pueden tratarse, por ejemplo, una herida y una afección inflamatoria crónica que incluyen, pero no se limita
30 a, una herida por (i) lesión física, (ii) una lesión de piel diabética, (iii) una úlcera de decúbito, (iv) una quemadura,

(v) una calentura, (vi) psoriasis, (vii) eccema, y (viii) inflamación dermatológica producida por patógenos, por nombrar algunas.

Los sistemas de unión también son útiles en el
5 tratamiento de inflamaciones. En algunas realizaciones, los sistemas de unión son útiles en el tratamiento de inflamaciones del aparato digestivo, vías urinarias, aparato reproductor o inflamaciones del aparato respiratorio en un sujeto, en las que los sistemas de unión pueden administrarse,
10 por ejemplo, en forma de un enema, espray nasal o niebla respiratoria para prevenir, tratar, inhibir o mejorar los síntomas de una inflamación de un tejido mucoso.

Los sistemas de unión también son útiles en el tratamiento de infecciones. En algunas realizaciones, los
15 sistemas de unión pueden usarse para tratar infecciones del aparato digestivo, vías urinarias, aparato reproductor, o infecciones del aparato respiratorio en un sujeto, en las el que los sistemas de unión pueden administrarse, por ejemplo, en forma de un enema, espray nasal o niebla respiratoria para
20 prevenir, tratar, inhibir o mejorar los síntomas de una infección de un tejido mucoso. En algunas realizaciones, los sistemas de unión encuentran una aplicación particularmente útil en mujeres, niños y mascotas.

En algunas realizaciones, el sistema de unión está en
25 una forma líquida como un tónico para la salud general. Los sistemas líquidos pueden incluir, pero no se limitan a, cualquier formulación líquida conocida para un experto. En algunas realizaciones, la formulación líquida puede incluir una disolución, un coloide, una suspensión, una emulsión, una
30 formulación liposómica y similares. En algunas realizaciones, el sistema de unión está en una forma líquida para el

tratamiento de una afección digestiva aguda a corto plazo. Ejemplos de tales afecciones incluyen, pero no se limitan a, diarrea, intoxicación alimentaria y diarrea del turista. Y, en algunas realizaciones, el sistema de unión está en una
5 forma líquida para tratamiento de una afección digestiva crónica. Ejemplos de tales afecciones incluyen, pero no se limitan a, enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable y alergias alimentarias.

10 En algunas realizaciones, el sistema de unión es un sistema seco. Por ejemplo, el sistema puede estar en forma de un polvo, píldora, comprimido, cápsula, o un componente seco separado para mezclar en una forma líquida. En estas realizaciones, tanto el compuesto fenólico como la especie de
15 oxígeno reactivo están en una forma seca tanto antes como después de la creación del par de unión, y el sistema de unión puede usarse en la forma seca, o convertirse en una forma líquida, para cualquiera de los usos enseñados en el presente documento. Las ventajas de las composiciones secas
20 pueden incluir, por ejemplo, la facilidad de almacenamiento y transporte. En algunas realizaciones, los sistemas de unión, tanto en forma líquida como seca, pueden combinarse con vitaminas, electrolitos y/u otros nutrientes en tanto forma líquida como seca. La forma seca del sistema de unión puede
25 fabricarse usando cualquier procedimiento de secado conocido para un experto, tal como intercambio de disolvente, secado a vacío, secado de punto crítico, calentamiento, desecación, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el compuesto fenólico se seca como un único componente. En
30 algunas realizaciones, el par de unión se forma, y el par de unión se seca colectivamente. Y, en algunas realizaciones, la

especie de oxígeno reactivo puede estar, independientemente, en cualquier forma seca conocida para un experto, tal como las formas secas enseñadas en el presente documento. En realizaciones que tienen la especie de oxígeno reactivo en una forma seca independiente, el compuesto fenólico seco y la especie de oxígeno reactivo seca pueden combinarse en un disolvente polar, por ejemplo, para crear el par de unión antes de uso. La forma seca de un material que genera peróxido de hidrógeno puede comprender, por ejemplo, un componente seleccionado del grupo que consiste en percarbonato de sodio, percarbonato de potasio, un peróxido de carbamida y peróxido de urea.

Los sistemas de unión pueden estar en forma de un kit. En algunas realizaciones, el kit puede comprender un sistema de unión enseñado en el presente documento, en el que el kit comprende una forma seca del componente de compuesto fenólico y una forma seca del componente de especie de oxígeno reactivo, además de instrucciones para mezclar los componentes para crear el sistema de unión para administración y factores de dilución sugeridos para diversos sitios diana. En algunas realizaciones, el kit puede comprender una forma seca del sistema de unión, además de instrucciones para diluir el sistema de unión para administración con factores de dilución sugeridos para diversos sitios diana. Los factores de dilución sugeridos pueden seleccionarse de los intervalos enseñados en el presente documento.

Como se describe en el presente documento, los sistemas de unión pueden usarse en un procedimiento para tratar un tejido dérmico, mucoso o gastrointestinal lesionado. En algunas realizaciones, el procedimiento puede comprender

administrar una cantidad eficaz de un sistema de unión enseñado en el presente documento al tejido lesionado del sujeto. El sistema de unión puede servir de antimicrobiano cuando se bioactiva en el sitio diana del tejido lesionado y ayuda en la curación del tejido lesionado inactivando compuestos que promueven la infección en el sitio diana.

Como se describe en el presente documento, los sistemas de unión pueden usarse en un procedimiento para tratar una afección gastrointestinal. En algunas realizaciones, el procedimiento puede comprender administrar una cantidad eficaz de un sistema de unión enseñado en el presente documento al tubo gastrointestinal del sujeto. El sistema de unión puede servir de astringente, una antitoxina, un antiinflamatorio o un antimicrobiano, por ejemplo, cuando se bioactiva en el sitio diana del tejido lesionado y ayuda en la curación del tejido lesionado inactivando compuestos que promueven la afección en el sitio diana.

Como se describe en el presente documento, los sistemas de unión pueden usarse en un procedimiento para tratar diarrea aguda en un sujeto. En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden administrar por vía oral una cantidad eficaz de un sistema de unión enseñado en el presente documento al sujeto. El sistema de unión puede prevenir, inhibir o mejorar un síntoma de diarrea aguda en el sujeto cuando se compara con un segundo sujeto en un grupo de control en el que no se administró el sistema de unión. En algunas realizaciones, el síntoma está seleccionado del grupo que consiste en una puntuación de heces, ardor de estómago, indigestión, necesidad imperiosa de defecar, náuseas, vómitos, dolor de estómago y meteorismo.

Como se describe en el presente documento, los sistemas

de unión pueden usarse en un procedimiento de promoción del aumento de peso en un sujeto. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende administrar por vía oral una cantidad eficaz de un sistema de unión enseñado en el presente documento al sujeto como un suplemento a la dieta del sujeto. Los sistemas de unión pueden aumentar la relación de conversión alimenticia del sujeto cuando se compara con un segundo sujeto en un grupo de control en el que no se administró el sistema de unión.

10 Como se describe en el presente documento, los sistemas de unión pueden usarse en un procedimiento para tratar síndrome del intestino irritable en un sujeto. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende administrar por vía oral una cantidad eficaz de un sistema de unión enseñado en el presente documento al sujeto. El sistema de unión puede prevenir, inhibir o mejorar los síntomas de síndrome del intestino irritable en el sujeto cuando se compara con un segundo sujeto en un grupo de control en el que no se administró el sistema de unión. En algunas realizaciones, el síntoma está seleccionado del grupo que consiste en una puntuación de heces, ardor de estómago, indigestión, necesidad imperiosa de defecar, náuseas, vómitos, dolor de estómago y meteorismo.

25 Como se describe en el presente documento, los sistemas de unión pueden usarse en un procedimiento para tratar una enfermedad inflamatoria del intestino en un sujeto. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende administrar por vía oral una cantidad eficaz de un sistema de unión enseñado en el presente documento al sujeto. El sistema de unión puede prevenir, inhibir o mejorar los síntomas de enfermedad inflamatoria del intestino en el sujeto cuando se

30

compara con un segundo sujeto en un grupo de control en el que no se administró el sistema de unión. En algunas realizaciones, el síntoma está seleccionado del grupo que consiste en una puntuación de heces, ardor de estómago, indigestión, necesidad imperiosa de defecar, náuseas, vómitos, dolor de estómago y meteorismo.

Como se describe en el presente documento, los sistemas de unión pueden usarse en un procedimiento para tratar intoxicación alimentaria en un sujeto. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende administrar por vía oral una cantidad eficaz de un sistema de unión enseñado en el presente documento al sujeto. El sistema de unión puede prevenir, inhibir o mejorar los síntomas de intoxicación alimentaria en el sujeto cuando se compara con un segundo sujeto en un grupo de control en el que no se administró el sistema de unión. En algunas realizaciones, el síntoma está seleccionado del grupo que consiste en una puntuación de heces, ardor de estómago, indigestión, necesidad imperiosa de defecar, náuseas, vómitos, dolor de estómago y meteorismo.

Como se describe en el presente documento, los sistemas de unión pueden usarse en un procedimiento para tratar una herida en un tejido de un sujeto. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende administrar una cantidad eficaz de un sistema de unión enseñado en el presente documento a una herida del sujeto. El sistema de unión puede potenciar la tasa de curación en el sujeto cuando se compara con un segundo sujeto en un grupo de control en el que no se administró el sistema de unión. En algunas realizaciones, la herida es a un tejido dérmico, tejido mucoso o tejido gastrointestinal.

Como se describe en el presente documento, los sistemas

de unión pueden usarse en un procedimiento de mejora de la salud gastrointestinal en un sujeto. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende administrar por vía oral un sistema de unión enseñado en el presente documento, en el que, 5 el sistema de unión mejora la salud gastrointestinal en el sujeto cuando se compara con un segundo sujeto en un grupo de control en el que no se administró el sistema de unión.

Procedimientos de administración

En algunas realizaciones, los sistemas de unión pueden 10 administrarse a un sujeto en cualquier modo no parenteral conocido para un experto, implicando una administración parenteral perforar la piel o una membrana mucosa. En estas realizaciones, la administración puede ser oral, ocular, otológica, nasal, urogenital, rectal, dérmica, o a una 15 membrana mucosa. En algunas realizaciones, la administración puede ser oral o tópica, usando cualquier modo de administración conocido para un experto. La administración por vía oral puede incluir administración al tubo digestivo, bucal, sublingual, sublabial y a vías respiratorias, y puede 20 usarse un vehículo tal como un sólido o líquido. Un experto apreciará que el programa terapéutico seleccionado, los agentes administrados, la afección del sujeto y los efectos deseados pueden afectar el programa de administración y programa usado.

25 En muchas realizaciones, los sistemas de unión pueden administrarse por vía oral en disoluciones acuosas diluidas, o incorporarse con excipientes. Los sistemas de unión pueden estar contenidos en formas que incluyen comprimidos, trociscos, cápsulas, elixires, bebidas, suspensiones, jarabes, 30 obleas, chicles, geles, hidrogeles y similares. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos, líquidos y

similares también pueden contener aglutinantes, excipientes, agente disgregante, lubricantes, deslizantes, agentes quelantes, tampones, modificadores de la tonicidad, tensioactivos, edulcorantes y aromatizantes. Algunos ejemplos de aglutinantes incluyen celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina. Algunos ejemplos de excipientes incluyen almidón o maltodextrina. Algunos ejemplos de agentes disgregantes incluyen ácido algínico, almidón de maíz y similares. Algunos ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio o estearato de potasio. Un ejemplo de un agente quelante es EDTA. Algunos ejemplos de tampones son acetatos, citratos o fosfatos. Algunos ejemplos de modificadores de la tonicidad incluyen cloruro sódico y dextrosa. Algunos ejemplos de tensioactivos para la micelación o aumentar la permeación celular incluyen jabón de coco, detergentes aniónicos, catiónicos o de etoxilato. Un ejemplo de un deslizante es dióxido de silicio coloidal. Algunos ejemplos de edulcorantes incluyen sacarosa, sacarina y similares. Algunos ejemplos de aromatizantes incluyen aromatizante de menta, camomila, naranja y similares. Debe apreciarse que los materiales usados en la preparación de estas diversas composiciones deben ser farmacéuticamente puros y no tóxicos en las cantidades usadas.

En el tubo digestivo, un sólido puede incluir una píldora, cápsula, comprimido, o tecnología de liberación con el tiempo en algunas realizaciones; y un líquido puede incluir una disolución, gel suave, suspensión, emulsión, jarabe, elixir, tintura, o un hidrogel. La administración al tubo digestivo puede incluir administración oral o rectal usando cualquier procedimiento conocido para un experto. Para administración bucal, sublingual y sublabial, un sólido puede

incluir un comprimido disgregante por vía oral, una película, una piruleta, una pastilla para chupar, o chicle; y un líquido puede incluir un enjuague bucal, una pasta de dientes, una pomada, o un espray oral.

5 Para administración a las vías respiratorias, que también incluye cualquier tejido o cavidad en comunicación con las vías respiratorias, tal como los senos, un sólido puede administrarse usando un dispositivo humeante; y un líquido puede administrarse usando un inhalador de dosis
10 medida presurizado, un nebulizador o un vaporizador. En algunas realizaciones puede usarse administración nasal e incluye administrar el sistema de unión a las membranas mucosas de la fosa nasal o cavidad nasal de un sujeto. Puede usarse cualquier procedimiento de administración nasal
15 conocido para un experto por ser adecuado para las composiciones proporcionadas en el presente documento. En algunas realizaciones, la administración nasal puede incluir espray nasal, gota nasal, suspensión, gel, pomada, crema o polvo. En algunas realizaciones puede usarse un tapón nasal o
20 esponja nasal.

 Para administraciones ocular, otológica y nasal, los compuestos pueden administrarse usando un espray nasal, gotas óticas, colirios, una pomada, un hidrogel, suspensión de nanoesferas o un microdisco mucoadhesivo. Para
25 administraciones urogenitales, los compuestos pueden administrarse usando una pomada, un pesario tal como un supositorio vaginal, o un lavado vaginal. Para administraciones rectales, que también incluyen administración al intestino grueso en algunas realizaciones,
30 los compuestos pueden administrarse usando una pomada, un supositorio, un enema, un gotero de Murphy, un enema

nutriente, o usando un dispositivo endoscópico. Para administraciones dérmicas, los compuestos pueden administrarse usando una pomada, un linimento, una pasta, una película, un hidrogel, liposomas, vesículas de transfersomas, crema, loción, bálsamo labial, champú medicado, un parche dérmico o un spray dérmico.

Un experto entiende que la cantidad de los agentes administrados puede variar según factores tales como, por ejemplo, el tipo de enfermedad, edad, sexo y peso del sujeto, además del procedimiento de administración. Por ejemplo, una administración puede requerir cantidades sustancialmente diferentes para ser eficaces. Las pautas de dosificación también pueden ajustarse para optimizar una respuesta terapéutica. En algunas realizaciones pueden administrarse un único bolo; pueden administrarse varias dosis divididas con el tiempo; la dosis puede reducirse o aumentarse proporcionalmente; o cualquier combinación de los mismos, como se indica por las exigencias de la situación terapéutica y factores conocidos para un experto en la materia. Debe observarse que los valores de dosificación pueden variar con la gravedad de la afección que va a aliviarse, además de si la administración es o no profiláctica, de forma que la afección no haya aparecido en realidad o producido síntomas. Las pautas de dosificación pueden ajustarse con el tiempo según la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o que supervisa la administración de las composiciones, y los intervalos de dosificación expuestos en el presente documento son a modo de ejemplo solo y no limitan los intervalos de dosificación que pueden ser seleccionados por médicos.

Los términos "administración" o "administrar" pueden

usarse para referirse a un procedimiento de incorporación de una composición en las células o tejidos de un sujeto, tanto *in vivo* como *ex vivo*, para probar la actividad de un sistema, además de para diagnosticar, prevenir, tratar o mejorar un
5 síntoma de una enfermedad. En un ejemplo, un compuesto puede administrarse a un sujeto *in vivo* usando cualquier medio de administración enseñado en el presente documento. En otro ejemplo, un compuesto puede administrarse *ex vivo* combinando el compuesto con tejido celular del sujeto para los fines que
10 incluyen, pero no se limitan a, ensayos para determinar la utilidad y eficacia de una composición. Y, por supuesto, los sistemas de unión pueden usarse *in vitro* para probar su estabilidad, actividad, toxicidad, eficacia, y similares. Cuando el compuesto se incorpora en el sujeto en combinación
15 con uno o agentes activos, los términos "administración" o "administrar" pueden incluir incorporación secuencial o concurrente del compuesto con los otros agentes tales como, por ejemplo, cualquier agente descrito anteriormente. Una composición farmacéutica de la invención puede formularse, en
20 algunas realizaciones, para ser compatible con su vía de administración prevista.

Una "cantidad eficaz" de un compuesto puede usarse para describir una cantidad terapéuticamente eficaz o una cantidad profilácticamente eficaz. Una cantidad eficaz también puede
25 ser una cantidad que mejora los síntomas de una enfermedad. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" puede referirse a una cantidad que es eficaz a las dosificaciones y periodos de tiempo necesarios para lograr un resultado terapéutico deseado y también puede referirse a una cantidad de compuesto
30 activo, profármaco o agente farmacéutico que provoca cualquier respuesta biológica o medicinal en un tejido,

sistema o sujeto que se busca por un investigador, veterinario, doctor médico u otro profesional clínico que pueda ser parte de un plan de tratamiento que conduzca a un efecto deseado. En algunas realizaciones, la cantidad
5 terapéuticamente eficaz debe administrarse en una cantidad suficiente para producir la mejora de uno o más síntomas de un trastorno, prevención del avance de un trastorno, o regresión de un trastorno. En algunas realizaciones, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz puede referirse
10 a la cantidad de un agente que proporciona una respuesta medible de al menos el 5 %, al menos el 10 %, al menos el 15 %, al menos el 20 %, al menos el 25 %, al menos el 30 %, al menos el 35 %, al menos el 40 %, al menos el 45 %, al menos el 50 %, al menos el 55 %, al menos el 60 %, al menos
15 el 65 %, al menos el 70 %, al menos el 75 %, al menos el 80 %, al menos el 85 %, al menos el 90 %, al menos el 95 % o al menos el 100 % de una acción deseada de la composición.

Una "cantidad profilácticamente eficaz" puede referirse a una cantidad que es eficaz a las dosificaciones y periodos
20 de tiempo necesarios para lograr un resultado profiláctico deseado, tal como prevenir la aparición de una inflamación, alergia, náuseas, diarrea, infección y similares. Normalmente, una dosis profiláctica se usa en un sujeto antes de la aparición de una enfermedad, o en una etapa temprana de la
25 aparición de una enfermedad, para prevenir o inhibir la aparición de la enfermedad o síntomas de la enfermedad. Una cantidad profilácticamente eficaz puede ser inferior a, superior a, o igual a una cantidad terapéuticamente eficaz.

Puede usarse cualquier vehículo de administración
30 conocido para un experto por ser adecuado para administración de los compuestos, composiciones y formulaciones enseñados en

el presente documento. Un "vehículo" puede referirse a, por ejemplo, un diluyente, excipiente o vehículo con el que un compuesto se administra a un sujeto.

Los compuestos pueden administrarse en unidades de dosificación. El término "unidad de dosificación" puede referirse a cantidades predeterminadas discretas de un compuesto que puede administrarse como dosificaciones unitarias a un sujeto. Una cantidad predeterminada de compuesto activo puede seleccionarse para producir un efecto terapéutico deseado y puede administrarse con un vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad predeterminada en cada dosificación unitaria puede depender de factores que incluyen, pero no se limitan a, (a) las características únicas del compuesto activo y el efecto terapéutico particular que va a lograrse, y (b) las limitaciones inherentes en la materia de crear y administrar tales unidades de dosificación.

Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" es un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que la composición se administra. Un vehículo es farmacéuticamente aceptable después de la aprobación por una agencia reguladora estatal o federal o listado en la Convención de la Farmacopea de EE.UU. u otras fuentes generalmente reconocidas para su uso en sujetos.

Los vehículos farmacéuticos incluyen todos y cada uno de disolventes fisiológicamente compatible, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y que retrasan la absorción, y similares. Ejemplos de vehículos farmacéuticos incluyen, pero no se limitan a, líquidos estériles, tales como agua, aceites y lípidos tales como, por ejemplo, fosfolípidos y glucolípidos.

Estos líquidos estériles incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético tales como, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, y similares.

5 Excipientes farmacéuticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidón, azúcares, polímeros inertes, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro sódico, leche desnatada en polvo, glicerol,
10 propileno, glicol, agua, etanol, y similares. La composición también puede contener cantidades menores de agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de tamponamiento del pH, o una combinación de los mismos. Las composiciones pueden tomar la forma de disoluciones, suspensiones, emulsión,
15 comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida y similares. Las formulaciones orales pueden incluir vehículos convencionales tales como, por ejemplo, manitol de calidad farmacéutica, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato
20 de magnesio, y similares. Véase Martin, E.W. Remington's Pharmaceutical Sciences. Compuestos activos suplementarios también pueden incorporarse en las composiciones.

En algunas realizaciones, una administración, tal como una administración oral o tópica, puede incluir liposomas. En
25 algunas realizaciones, el liposoma puede ayudar en un sistema de administración dirigida. Los liposomas pueden diseñarse, por ejemplo, para unirse a una proteína diana y ser captados selectivamente por la célula que expresa la proteína diana.

Las composiciones terapéuticas normalmente deben ser
30 estériles y estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento. La composición puede formularse como una

disolución, microemulsión, liposoma, u otra estructura ordenada adecuada para una concentración deseada del compuesto. En algunas realizaciones, el vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que incluye, pero no se
5 limitan a, agua; etanol; un poliol tal como, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido, y similares; y, combinaciones de los mismos. La fluidez apropiada puede mantenerse en una variedad de formas tales como, por ejemplo, usando un recubrimiento tal como lecitina,
10 que mantiene un tamaño de partícula requerido en dispersiones, y usando tensioactivos.

En algunas realizaciones pueden usarse agentes isotónicos tales como, por ejemplo, azúcares; polialcoholes que incluyen, pero no se limitan a, manitol, sorbitol,
15 glicerol, y combinaciones de los mismos; y cloruro sódico. Pueden introducirse características de absorción sostenidas en las composiciones incluyendo agentes que retrasan la absorción tales como, por ejemplo, sales de monoestearato, gelatina, y polímeros de liberación lenta. Pueden usarse
20 vehículos para proteger contra la rápida liberación, y tales vehículos incluyen, pero no se limitan a, formulaciones de liberación controlada en implantes y sistemas de administración microencapsulados. Pueden usarse polímeros biodegradables y biocompatibles tales como, por ejemplo,
25 acetato de etilenvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres, ácido poliláctico, policaprolactona, copolímero poliglicólico, y similares. Tales formulaciones pueden prepararse generalmente usando procedimientos conocidos para un experto en la materia.

30 Los compuestos pueden administrarse como suspensiones o emulsiones. Disolventes o vehículos lipófilos incluyen, pero

no se limitan a, aceites grasos tales como, por ejemplo, aceite de sésamo; ésteres de ácidos grasos sintéticos tales como oleato de etilo o triglicéridos; y liposomas. Las suspensiones que pueden usarse para inyección también pueden
5 contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, una suspensión puede contener estabilizadores o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos y permiten la preparación de
10 disoluciones altamente concentradas.

En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de una composición puede oscilar en concentración de aproximadamente 0.01 nM a aproximadamente 0.10 M; de aproximadamente 0.01 nM a aproximadamente 0.5 M;
15 de aproximadamente 0.1 nM a aproximadamente 150 nM; de aproximadamente 0.1 nM a aproximadamente 500 μ M; de aproximadamente 0.1 nM a aproximadamente 1000 nM, de 0.001 μ M a aproximadamente 0.10 M; de aproximadamente 0.001 μ M a aproximadamente 0.5 M; de aproximadamente 0.01 μ M a
20 aproximadamente 150 μ M; de aproximadamente 0.01 μ M a aproximadamente 500 μ M; de aproximadamente 0.01 μ M a aproximadamente 1000 nM, o cualquier intervalo entremedias. En algunas realizaciones, las composiciones pueden administrarse en una cantidad que oscila de aproximadamente
25 0.005 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg; de aproximadamente 0.005 mg/kg a aproximadamente 400 mg/kg; de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg; de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg; de aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg; de aproximadamente 0.2
30 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg; de aproximadamente 0.4 mg/kg a aproximadamente 120 mg/kg; de aproximadamente 0.15

mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 0.15 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, de aproximadamente 0.5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, o cualquier intervalo entremedias, suponiéndose frecuentemente un sujeto humano
5 promedio de aproximadamente 70 kg.

En algunas realizaciones, los compuestos pueden administrarse por inhalación mediante un espray de aerosol o un nebulizador que puede incluir un propulsor apropiado tal como, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclороfluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono, o una combinación de los mismos. En un ejemplo, una unidad de dosificación para un aerosol presurizado puede administrarse mediante una válvula dosificadora. En otra realización pueden usarse, por ejemplo, cápsulas y cartuchos
10 de gelatina en un inhalador y pueden formularse para contener una mezcla en polvo del compuesto con una base de polvo adecuada tal como, por ejemplo, almidón o lactosa.

Las administraciones rectales pueden hacerse usando cualquier procedimiento conocido para un experto. Por ejemplo,
20 puede prepararse una formulación de supositorio calentando glicerina a aproximadamente 120°C, combinando el sistema de unión con la glicerina calentando, mezclando la combinación, añadiendo agua purificada a una consistencia deseada y vertiendo la consistencia deseada en un molde para formar el
25 supositorio.

Para administración tópica, formulaciones adecuadas pueden incluir un aceite biocompatible, cera, gel, polvo, emulsión, polímero, u otros vehículos líquidos o sólidos. Tales formulaciones pueden administrarse aplicando
30 directamente a los tejidos afectados. Por ejemplo, una formulación líquida para tratar infección del canal auditivo

puede administrarse gota a gota en el oído del sujeto. En otro ejemplo, un hidrogel infundido con el sistema de unión puede aplicarse a una quemadura. En otro ejemplo, una formulación en crema puede administrarse a un área de psoriasis. La administración transdérmica incluye absorción 5 percutánea de la composición a través de la piel. Las formulaciones transdérmicas incluyen parches, pomadas, cremas, geles, ungüentos y similares.

En algunas realizaciones, el sistema de unión se 10 administra en una formulación de liberación sostenida, y la formulación puede incluir uno o más agentes, además del sistema de unión. En algunas realizaciones, las formulaciones de liberación sostenida pueden reducir la dosificación y/o frecuencia de las administraciones de tales agentes a un 15 sujeto. En algunas realizaciones, un catalizador exógeno o enzima se introduce a una diana y uno o más de la especie de oxígeno reactivo, compuesto fenólico, o el catalizador exógeno o enzima se segregan por encapsulación o micelación para retrasar la bioactivación hasta que el sitio diana sea 20 alcanzado por todos los componentes.

La cantidad del compuesto administrado puede variar 25 ampliamente dependiendo del tipo de formulación, tamaño de una dosificación unitaria, tipo de excipientes, y otros factores muy conocidos para aquellos expertos habituales en la materia. La formulación puede comprender, por ejemplo, de aproximadamente el 0.0001 % a aproximadamente el 6 % (peso/peso), de aproximadamente el 0.01 % a aproximadamente el 1 %, de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 0.8 %, o cualquier intervalo entremedias, comprendiendo el 30 resto el excipiente o excipientes.

En algunas realizaciones, la composición puede

administrarse conjuntamente con al menos otro agente terapéutico para la afección que está tratándose. Las cantidades de los agentes pueden reducirse, incluso sustancialmente, de forma que la cantidad del agente o
5 agentes deseados se reduzca hasta el punto que se observe una respuesta significativa del sujeto. Una respuesta significativa puede incluir, pero no se limita a, una reducción o eliminación de náuseas, un aumento visible en la tolerancia, una respuesta más rápida al tratamiento, una
10 respuesta más selectiva al tratamiento, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, los compuestos, composiciones y formulaciones pueden administrarse en combinación con una composición enseñada en el presente documento usando
15 cualquier cantidad, momento y procedimiento de administración conocido por ser eficaz por un experto. El compuesto puede administrarse, por ejemplo, en una cantidad que oscila de aproximadamente 0.1 µg/kg a aproximadamente 1 mg/kg, de aproximadamente 0.5 µg/kg a aproximadamente 500 µg/kg, de
20 aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 250 µg/kg, de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 100 µg/kg de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 50 µg/kg, o cualquier intervalo entremedias. Un experto puede seleccionar fácilmente la frecuencia y duración de cada administración.

25 En algunas realizaciones, los procedimientos enseñados en el presente documento pueden incluir adicionalmente la administración de una cantidad eficaz de un agente bioactivo adicional o tratamiento terapéutico. En algunas realizaciones, los términos "agente" y "terapia" pueden ser intercambiables.
30 En muchas realizaciones, el peso molecular de un agente debe ser de o inferior a aproximadamente 40.000 Daltons para

garantizar la eliminación del agente de un sujeto. En algunas realizaciones, el peso molecular del agente oscila de aproximadamente 300 Daltons a aproximadamente 40.000 Daltons, de aproximadamente 8.000 Daltons a aproximadamente 30.000 Daltons, de aproximadamente 10.000 Daltons a aproximadamente 20.000 Daltons, o cualquier intervalo entremedias.

Pueden administrarse terapias de combinación, por ejemplo, durante 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 18 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 6 semanas, 3 meses, 6 meses, 1 año, cualquier combinación de los mismos, o cualquier cantidad de tiempo considerada necesaria por un experto. Los agentes pueden administrarse concomitantemente, secuencialmente o cíclicamente a un sujeto. La terapia cíclica implica administrar un primer agente durante un periodo de tiempo predeterminado, administrar un segundo agente o terapia durante un segundo periodo de tiempo predeterminado, y repetir este ciclo para cualquier fin deseado tal como, por ejemplo, para potenciar la eficacia del tratamiento. Los agentes también pueden administrarse simultáneamente. El término "simultáneamente" no se limita a la administración de agentes en exactamente el mismo momento, sino que significa que los agentes pueden administrarse en una secuencia e intervalo de tiempo de forma que los agentes puedan trabajar juntos para proporcionar beneficio adicional. Cada agente puede administrarse por separado o juntos en cualquier forma apropiada usando cualquier medio apropiado de administración del agente o agentes.

Como se describe en el presente documento, un par de reactivos estabilizado puede administrarse para el transporte

acuoso a un sitio diana. En algunas realizaciones, el par de reactivos comprende un tanino que tiene un peso molecular que oscila de aproximadamente 500 Daltons a aproximadamente 4000 Daltons; y, peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno puede ser hidrógeno unido al tanino, a una relación de peso de tanino:peróxido que oscila de aproximadamente 1:1000 a aproximadamente 10:1; el sistema de unión puede bioactivarse en un sitio diana que tiene una enzima oxidorreductasa; y, la molécula de unión se une al sitio diana. En algunas realizaciones, una formulación farmacéutica que comprende un par de reactivos enseñado en el presente documento puede usarse en una administración, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. El tanino puede comprender una catequina, y la relación de tanino:peróxido puede oscilar de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:50. En algunas realizaciones, la oxidorreductasa puede comprender una peroxidasa; y, puede no haber, o sustancialmente no hay, peróxido de hidrógeno sin unir en la formulación.

Artículos de fabricación

La presente invención proporciona artículos de fabricación que engloban productos acabados, envasados y etiquetados. Los artículos de fabricación incluyen la forma de dosificación unitaria apropiada en un recipiente apropiado o contenedor tal como, por ejemplo, un vial de vidrio u otro contenedor que está herméticamente cerrado. En el caso de formas de dosificación adecuadas para administración por vía oral, el principio activo, por ejemplo, uno o más agentes que incluyen una forma de dosificación enseñada en el presente documento, puede ser adecuado para administración por vía oral, rectalmente, vaginalmente, o similares. Alternativamente, la forma de dosificación unitaria puede ser

un sólido adecuado para administración oral, transdérmica, tópica o mucosa.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria es adecuada para administración oral o tópica. Así,
5 la invención engloba disoluciones, que son preferentemente estables o sustancialmente estables, estériles y adecuadas para tales administraciones. La concentración de agentes y cantidades administradas están incluidas como se describe en el presente documento.

10 Como con cualquier producto tal, el material de envasado y el recipiente se diseñan para proteger la estabilidad del producto durante el almacenamiento y transporte. Además, los artículos de fabricación pueden incluir instrucciones para su uso u otro material de información que pueda aconsejar al
15 usuario tal como, por ejemplo, un médico, técnico o paciente, en lo referente a cómo administrar apropiadamente la composición como un tratamiento profiláctico, terapéutico o meliorativo de la enfermedad en cuestión. En algunas realizaciones, las instrucciones pueden indicar o sugerir una
20 pauta de dosificación que incluye, pero no se limita a, dosis actual y procedimientos de monitorización.

En algunas realizaciones, las instrucciones pueden incluir material informativo que indica cómo administrar los sistemas de unión para un uso particular o variedad de usos,
25 además de cómo monitorizar al sujeto para respuestas positivas y/o negativas a los sistemas de unión.

En algunas realizaciones, los artículos de fabricación pueden comprender uno o más materiales de envasado tales como, por ejemplo, una caja, botella, tubo, vial, recipiente,
30 pulverizador, insuflador, bolsa intravenosa (I.V.) sobre, y similares; y al menos una forma de dosificación unitaria de

un agente que comprende un extracto enseñado en el presente documento dentro del material de envase. En algunas realizaciones, los artículos de fabricación también pueden incluir instrucciones para usar la composición como un
5 tratamiento profiláctico, terapéutico o meliorativo para la enfermedad en cuestión.

En algunas realizaciones, los artículos de fabricación pueden comprender uno o más materiales de envase tales como, por ejemplo, una caja, botella, tubo, vial, recipiente,
10 pulverizador, insuflador, sobre, y similares; y una primera composición que comprende al menos una forma de dosificación unitaria de un agente que comprende un sistema de unión como se enseña en el presente documento dentro del material de envase, junto con una segunda composición que comprende un
15 segundo agente tal como, por ejemplo, cualquier otro agente bioactivo que pueda administrarse en combinación con el sistema de unión, o cualquier profármaco, cofármaco, metabolito, análogo, homólogo, congénere, derivado, sal, solvato, y combinaciones de los mismos. En algunas
20 realizaciones, los artículos de fabricación también pueden incluir instrucciones para usar la composición como un tratamiento de diagnóstico, profiláctico, terapéutico o meliorativo para la afección en cuestión.

En algunas realizaciones, el artículo de fabricación
25 puede incluir un sistema de unión sustancialmente anhidro. Por ejemplo, puede ensamblarse un kit que incluye el sistema de unión anhidro que comprende un tanino anhidro con instrucciones que combinan el tanino con y un componente que genera especies reactivas anhidras que forma una composición
30 terapéuticamente, profilácticamente o nutricionalmente útil tras la hidratación.

Sin pretender limitarse a teoría o mecanismo de acción alguno, los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente las enseñanzas presentadas en el presente documento. Debe apreciarse que hay varias variaciones
5 contempladas dentro de la experiencia en la materia, y que los ejemplos no pretenden interpretarse como que proporcionen limitaciones a las reivindicaciones.

Ejemplo 1. Preparación de un sistema de unión de tanino hidrolizable unido a peróxido de hidrógeno y que muestra un
10 par de unión estable, o sustancialmente estable

La vesícula china es una excelente fuente de un tanino hidrolizable. La vesícula china (GALLAE CHINENSES de las vesículas de *Rhus semialata*), contienen 60 % al 75 % de ácido tánicos y 2 % al 4 % de ácido gálico. Los extractos de
15 vesícula no contienen característicamente flavanoides significativos. Las poligaloilglucosas o ésteres de ácido poligaloilquínico que presentan 2-12 residuos de galato con una disposición estérica relativamente abierta y conformable son favorables para formar múltiples enlaces de hidrógeno
20 estables con peróxido de hidrógeno.

En este experimento, 1 a 10 gramos de una cantidad diferente en serie de ácido galotánico de vesícula china (vesícula china de Sigma-Aldrich) se disolvieron en 20 cm³ de peróxido de hidrógeno al 35 % de calidad alimentaria. Las
25 comparaciones del potencial de oxidación se hicieron colorimétricamente usando tiras de comprobación de peróxido WATERWORKS (Industrial Test Systems, Inc., Rock Hill, SC). La disolución se desecó calentando a 80 °C hasta que la disolución fue una masa altamente viscosa oscura. La mitad de
30 la disolución se reconstituyó a su volumen original. Después de 2 h de tiempo de equilibración, la medición del potencial

de oxidación de esta disolución mostró menos del 10 % de diferencia del estado pre-desechado, que indica unión preferencial. Una relación molar mínima de H_2O_2 con respecto a compuestos de tanino requirió retener más del 90 % del potencial de H_2O_2 para definir una relación óptima. Los presentes inventores encontraron que esta relación molar mínima variaba significativamente con la elección y/o combinación de compuestos fenólicos.

La otra mitad de la disolución se dispuso a temperatura fría (baño de hielo) hasta que se formó un precipitado. Después de centrifugar y extraer 50 cm^3 de líquido que contenía el precipitado de la disolución y devolver las muestras a temperatura ambiente, el equilibrio de la disolución mostró concentración de peróxido significativamente menor que la que puede justificarse por el volumen de fluido extraído. El añadir de nuevo los 50 cm^3 de líquido que contenían el precipitado restauró los niveles de peróxido libre a niveles originales, que indica claramente la incorporación de una alta concentración de peróxido de hidrógeno en el precipitado.

Ejemplo 2. Comparación de sistemas de unión usando un tanino hidrolizable, un tanino condensado, una mezcla de taninos hidrolizables y condensados, y resveratrol unido a peróxido de hidrógeno para comparar los pares de unión

Tanino hidrolizable - Para este ejemplo se usó la vesícula china del Ejemplo 1 como tanino hidrolizable, además de lo siguiente:

Tanino condensado - El extracto de té verde (*Camellia sinensis*) contiene catequinas y otros compuestos flavanoides, pero característicamente no contiene contenido significativo de ácido tánico. Múltiples residuos de galato y catecol de

diversos dímeros de catequina y flavanol, trímeros, oligómeros y polímeros son estructuras favorables para la formación de agregados estables de peróxido de hidrógeno, aunque es más probable que la estructura de flavano produzca
5 el bloqueo estérico que la estructura de galotánico.

Mezcla de tanino hidrolizables y condensados - Extracto POMx de granada (*Punica granatum L*, marca POM Wonderful) de residuo de fruta después de exprimir que contiene 86.0 % de elagitaninos. La distribución aproximada de polifenoles es
10 19 % de elagitaninos como punicalaginas y punicalinas, 4 % de ácido elágico libre y 77 % de oligómeros heterogéneos de ácido gálico, ácido elágico y glucosa con 2-8 restos de fenol. La estructura plana de las punicaliginas y el número generalmente alto de residuos de galato sobre los
15 elagitaninos proporcionan abundantes oportunidades para la perhidratación de hidrógeno estable.

Resveratrol de *Polygonum cuspidatum* (NutraBio 99.87 % - normalizado al 50 % de trans-resveratrol activo), un monómero estilbenoide con solo tres hidroxilos y baja solubilidad en
20 agua (0.003 g/l). Tiene una baja relación de sitios de unión de 0.013. Monómeros, y fenólicos de menor peso molecular con grupos hidroxilo separados tales como restos de resorcinol, son estructuras desfavorables para la formación estable de perhidratos.

25 Con el fin de comparar las muestras proporcionadas anteriormente se preparó una serie de prueba en tubos de 30 ml que contenían de 1 g ~ 10 g de los extractos anteriores de vesícula china, té verde, granada y resveratrol. Cada uno se disolvió en 20 ml de peróxido de hidrógeno al 35 %, luego se
30 separaron en dos alícuotas. Una parte se calentó a 80 °C dando un semilíquido viscoso oscuro y se dejó desecar a un

volumen final de 5 ml. Cada uno se rehidrató y se diluyó sucesivamente al intervalo de detección. Las tiras colorimétricas para peróxido de hidrógeno que mostraron concentraciones cualitativamente diferentes de peróxido de hidrógeno fueron retenidas por los diferentes tipos de compuestos polifenólicos.

La vesícula china y los extractos de granada mostraron la mayor capacidad de retención de peróxido, los extractos de té verde también mostraron buena retención (aproximadamente $\frac{1}{2}$) y el resveratrol mostró relativamente menos capacidad para formar perhidratos estables. Los resultados soportan las características moleculares supuestas para la formación de sistemas de unión útiles.

La otra alícuota se dispuso en un baño de hielo para precipitar los sistemas de unión. Después de centrifugar y cargar el precipitado en un tubo separado y redisolver en 10 ml de agua, el material se disolvió, pero el nivel de oxidación inicial estuvo sorprendentemente por debajo de los límites de detección. Las mediciones tomadas cada 10 minutos mostraron un aumento gradual de la oxidación, alcanzando equivalencia con la otra alícuota después de aproximadamente 50 minutos. Esto se determinó usando las tiras de comprobación de peróxido WATERWORKS (Industrial Test Systems, Inc., Rock Hill, SC). Esto demuestra que los sistemas de unión no son complejos covalentes y también pueden usarse como medio de liberación controlada.

Ejemplo 3. Datos que muestran la selectividad y elección de enzimas como diana

Un aspecto clave de la invención es que los agregados de polifenol-peróxido de hidrógeno son generalmente no reactivos con enzimas digestivas tales como proteasas y peptidasas que

fraccionan proteínas en sus monómeros, los aminoácidos, lipasas que fraccionan grasas en tres ácidos grasos y una molécula de glicerol, carbohidrasas que fraccionan hidratos de carbono tales como almidón y azúcares en azúcares simples, 5 o nucleases que fraccionan ácidos nucleicos en nucleótidos.

Los sistemas de unión que responden a enzimas específicas para diana presentan órdenes de magnitud (500x o más) diferenciales entre estados activos y pasivos proporcionando unión a toxina dirigida, efectos específicos 10 para patógenos o lesión con una reducción en efectos colaterales no deseables. En el cuerpo animal, los sistemas de unión activados pueden formar activamente enlaces glucosídicos, además de proteínas complejas y aminoácidos. La unión del compuesto fenólico a, por ejemplo, ácido 15 glucurónico u otros restos de glucosa puede neutralizar la actividad de lipopolisacáridos y otras toxinas importantes.

En este experimento, primero, una dilución sucesiva de un sistema de unión de vesícula china-peróxido de hidrógeno (de 0 a 10 µg/ml) se incubó con un lipopolilsacárido, luego 20 se hizo reaccionar con polimixina B convencional con y sin peroxidasa de rábano picante a 37 °C. El resultado mostró que, cuando se combinó con peroxidasa de rábano picante, el sistema de unión vesícula china-peróxido de hidrógeno presentó un aumento de más de 500x en la unión de 25 lipopolisacárido en comparación con la composición sin peroxidasa de rábano picante como se ha determinado por medidas de ELISA de la prueba de inhibición de la unión con polimixina B.

A continuación, los presentes inventores realizaron un 30 experimento de inhibición de la unión a anticuerpo anti-toxina B del cólera. Una dilución sucesiva de un sistema de

unión de vesícula china-peróxido de hidrógeno (de 0 a 10 µg/ml) se combinó con toxina del cólera, luego se hizo reaccionar con anticuerpo anti-toxina B del cólera con y sin peroxidasa de rábano picante a 37 °C. El resultado mostró que la combinación de peroxidasa de rábano picante y el sistema de unión de vesícula china-peróxido de hidrógeno presentó un aumento de más de 500x con respecto a la composición sin la peroxidasa en la unión de anticuerpo anti-toxina B del cólera como se ha determinado por medidas de ELISA.

Estos resultados demuestran claramente una unión sorprendente y extraordinariamente eficaz de dos toxinas claramente diferentes tras la activación con enzima. El gran diferencial en la actividad indica la viabilidad de administrar un perhidrato de polifenol estable para activación remota localizada y agresiva por tejidos, condiciones de tejido, o patógenos que expresan enzimas peroxidasa u otras enzimas específicas para sitio que utilizan peróxido de hidrógeno o sus productos de descomposición como sustrato promotor de la reacción.

Ejemplo 4. Datos que muestran que un aumento en H₂O₂ unido sobre vesícula china produce una mayor actividad inhibidora de la vesícula china

Muestra A, que contenía 100 mg de vesícula china (Sigma Aldrich, vesícula china) disuelta en 100 ml de peróxido de hidrógeno al 10 %, luego diluida a un volumen total de 1000 ml, se comparó contra la muestra B, que contenía 1 mg de vesícula china disuelta en 100 ml de peróxido de hidrógeno al 0.1 % (una dilución del peróxido de hidrógeno al 10 % por 100x) y luego también se diluyó a 1000 ml. Debido a la dilución, la molaridad del peróxido de hidrógeno diluido fue 1/100 de la disolución de muestra A, de forma que 100x menos

de H₂O₂ estuvo disponible para la unión con la vesícula china. Se sospechó que una cantidad proporcionalmente menor de H₂O₂ se uniría sobre la muestra A con respecto a la muestra B. Para comparar los efectos relativos de las diferentes
5 cantidades de H₂O₂ disponible, la actividad de los dos sistemas de unión se comparó usando un ensayo de unión. La muestra A tuvo un mayor efecto de inhibición, que muestra que la mayor cantidad de H₂O₂ disponible produjo una mayor actividad del compuesto fenólico en el sistema de unión.

10 Ejemplo 5. Datos que muestran tratamiento de diarrea

Los datos han mostrado que los sistemas de unión pueden proteger, mejorar, mantener o restaurar la homeostasis del cuerpo, especialmente la salud gastrointestinal. Los sistemas de unión proporcionan funciones antisecretora, antiinfecciosa,
15 antipatógena, antiadhesiva, antialérgica y antitoxina; además de promover una formación de barrera de tejido localizado, curación de tejido, reducción de la permeabilidad macroscópica, astringencia y una restauración de la homeostasis.

20 Este ejemplo ilustra cómo los sistemas de unión pueden restaurar la salud gastrointestinal mediante estas funciones específicas de lesión que se solapan para derrotar sinérgicamente las defensas de los patógenos sin participar mecanismos de resistencia de antibióticos típicos. Se mostró
25 que el sistema de unión proporcionaba una resolución altamente eficaz de infecciones y la alteración de la homeostasis producida por una diarrea microbiana.

En una prueba de doble ciego, 86 sujetos humanos padecían diarrea aguda de moderada a grave. A los sujetos se
30 les administró o un sistema de unión o un placebo el primer día, y luego lo opuesto al día siguiente. El sistema de unión

contenía menos de 5 miligramos de equivalente en peso seco de un sistema de unión de una mezcla de granada y extractos de té verde con peróxido de hidrógeno. El tiempo hasta la resolución (últimas heces sueltas) fue 7 horas con una $P < 0.06$.

5 El 43 % de los sujetos que recibieron producto activo el primer día no tuvieron más heces sueltas después de la dosis única. La mayoría de los sujetos también informaron del rápido cese de síntomas de molestia.

Este ejemplo muestra que los sistemas de unión pueden
10 tratar afecciones de la salud digestiva asociadas a colonización de patógenos, toxinas, crecimiento excesivo de bacterias (disbiosis) u organismos fúngicos (*Candida*).

Ejemplo 5. Datos que muestran el tratamiento de una infección crónica por *Candida albicans* con síntomas relacionados

15 Un varón de 42 años de edad con una infección por *Candida albicans* crónica diagnosticada, o intestino que también se expresa como erupción cutánea, experimentó reducción significativa de tanto la erupción como las molestias abdominales después de 5 días de ingestión de un
20 sistema de unión de granada/té verde con peróxido de hidrógeno. Los síntomas volvieron gradualmente a la gravedad original durante 2 semanas después de la terminación de la pauta.

Este ejemplo muestra que los sistemas de unión pueden no
25 solo tratar una afección GI, sino que también pueden reducir síntomas asociados a la afección GI. Tales síntomas pueden incluir, pero no se limitan a, inflamación, septicemia, reacción alérgica, dolor, cólico, espasmos intestinales, dolor de estómago, irritación por ácido, diarrea,
30 estreñimiento, meteorismo, náuseas y fatiga.

Ejemplo 6. Datos que muestran el tratamiento de afección GI

con alivio casi inmediato

A 43 adultos en un estudio con grupos cruzados de 24 h controlado por placebo se les administró una disolución de 25 ml de un sistema de unión de té verde/granada con peróxido de hidrógeno y se observaron durante 2 h después de la ingestión. Los sujetos informaron reducción significativa en las molestias por ácido gástrico superiores, náuseas, meteorismo y dolor abdominal en el plazo de 2 h desde la ingestión del activo frente a reducción no notable en placebos. $P < 0.05$ en todas las categorías.

Ejemplo 7. Datos que muestran el tratamiento de una variedad de afecciones GI

En un estudio de sujetos adultos administrados con el sistema de unión, los sujetos informaron beneficios relacionados con el tratamiento de úlceras, fístulas, síndrome del intestino irritable, reflujo ácido, intoxicación alimentaria, enfermedades inflamatorias del intestino, sensibilidad alimentaria, diarrea del turista, cambio dietético y agitación física (es decir, agitación al tubo GI de correr).

46 sujetos voluntarios que no habían sufrido diarrea aguda, pero que experimentaban frecuentes síntomas, tales como aquellos en la FIG 6b a 6f (incluyendo 6 personas con SII diagnosticada o SII), ingirieron la composición de unión de polifenol/peróxido según se necesitara para aliviar los síntomas. El 78 % informó beneficio significativo.

El éxito en una amplia variedad tal de afecciones GI sugiere que el sistema de unión también puede ser útil en el tratamiento de los síntomas GI y afecciones relacionadas con la administración de quimioterapia y radioterapia. Por tanto, los sistemas de unión parecerían ser útiles en el tratamiento

de afecciones gastrointestinales crónicas que incluyen, pero no se limitan a, colitis, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, enteritis necrótica, enfermedades colónicas funcionales, malabsorción, úlcera péptica, enfermedad por reflujo gastroesofágico, colitis ulcerosa, diverticulitis y mejorar sus síntomas.

Ejemplo 8. Datos que muestran tratamiento de una afección GI de respuesta inmunitaria

Los sistemas de unión pueden enlazarse eficazmente, bloquear o neutralizar agentes inflamatorios, además de complementos inmunitarios, anticuerpos y receptores. Esta actividad facilita la modulación de la respuesta inflamatoria del animal a factores bióticos y abióticos, que incluyen reducir la actividad autoinmunitaria. Las bacterias pueden influir en el fenómeno conocido como tolerancia oral, en el que el sistema inmunitario es menos sensible a un antígeno, que incluye aquellos producidos por bacterias del intestino, una vez se ha ingerido. Esta tolerancia, mediada en parte por el aparato digestivo inmunitario y en parte por el hígado, puede inducir una respuesta inmunitaria hiperreactiva como aquella encontrada en alergias y enfermedad autoinmunitaria.

Algunos sospechan que la inflamación en enfermedad inflamatoria del intestino, por ejemplo, es debida a la elevada permeabilidad del revestimiento interno del colon. Esta permeabilidad puede permitir que las bacterias invadan los tejidos y produzcan una reacción inmunitaria que conduce a inflamación prolongada. La lesión de tejido en enfermedad inflamatoria del intestino resulta de la errónea percepción inmunológica de peligro dentro de la flora que se produce naturalmente o un fallo de la tolerancia normal a bacterias patógenas. Todavía no está claro si la inflamación que se

produce es debida o no a un subconjunto específico de microbios intestinales o debida a un problema con la tolerancia de la flora intestinal comensal. Se han encontrado uniones celulares permeables anormales, que se supone que previenen la permeabilidad, en las células de pacientes con enfermedad inflamatoria. Varios estudios han informado del efecto inhibidor de las catequinas del té verde. Por ejemplo, el galato de epicatequina (ECG) y el galato de eligalocatequina (EGCG) pueden incorporarse en un sistema de unión para administración oral o distal al tubo digestivo para proporcionar mayor efecto antiinflamatorio que EGCG o EGC solo.

Con el fin de soportar esta teoría de que los sistemas de unión pueden tratar una afección GI de respuesta inmunitaria tal, se trataron varios voluntarios. Los voluntarios sufrían síntomas que sugerían un problema de respuesta inmunitaria tal. Tenían dolor abdominal bajo frecuente, e ingirieron un equivalente de 1 miligramo de peso seco de una formulación del sistema de unión de granada/peróxido de hidrógeno durante 5 días consecutivos. Todos informaron reducción significativa en el dolor con un efecto continuado que duró durante 2-5 días después de la última dosis.

Ejemplo 9. Datos que muestran tratamiento de una afección GI referente a una respuesta inmunitaria innata

La mayoría de los síntomas de alergia están ligados al sistema inmunitario innato. Algunas veces, el cuerpo responde en exceso a alérgenos liberando cantidades en exceso de histamina, serotonina, prostaglandina, interleucinas, etc., causando síntomas de alergia. Debido a las similitudes estructurales y de comportamiento de ciertas porciones de

estas moléculas inmunitarias a compuestos fenólicos o proteínas, un sistema de unión activado por enzima puede tener el potencial de complejarse directamente con, e inactivar, compuestos de respuesta inmunitaria o inhibir sus
5 receptores.

Con el fin de soportar esta teoría de que los sistemas de unión pueden tratar una respuesta inmunitaria innata tal en el tubo GI, se trataron varias personas con alergias alimentarias frecuentes. Las alergias se relacionaron con el
10 gluten, compuestos lácteos e indeterminados, y los sujetos estuvieron expresando una variedad de síntomas tales como cefaleas, diarrea, meteorismo, náuseas, erupción o fatiga, informaron anecdóticamente una reducción o eliminación coherente de síntomas después de la ingestión del sistema de
15 unión.

Ejemplo 10. Datos que muestran tratamiento tópico de una herida dérmica

Sin pretender quedar ligado por teoría o mecanismo de acción alguno, se cree que los sistemas de unión pueden
20 facilitar la cicatrización por al menos dos mecanismos. El primer mecanismo es la activación del sistema de unión en el tejido herido por la peroxidasa del tejido lesionado. Esta activación iniciará la liberación de oxígeno reactivo y molécula de oxígeno para tanto dañar los posibles patógenos
25 perjudiciales en el sitio herido como iniciar la función de reticulación o unión para neutralizar la toxina e interferir con la función de crecimiento normal del patógeno para reducir la posible infección. El segundo mecanismo es la rápida reticulación de la superficie de tejido lesionado con
30 una función similar a los mecanismos de reticulación de proteína durante el procedimiento de crecimiento y curación

normal. Los efectos astringentes y la rápida formación de una barrera insensible por el sistema de unión ayudan a reducir la pérdida de fluido y actúan de sustrato para facilitar la curación más rápida del tejido epitelial.

5 Con el fin de soportar esta teoría se hizo una prueba de cicatrización controlada proporcionando 0 a 20 µg/ml de un extracto de té verde perhidratado directamente a heridas de lanceta bilateral sobre los lomos de ratones sin pelo. La curación subdérmica se midió electrónicamente usando un
10 escáner de potencial de la piel BioelectricMed y observación visual. El tiempo de curación fue 3x menor que el tiempo de curación de heridas tratadas con neosporina de comparación y equivalente al tiempo de curación observado usando una emulsión de oxígeno hiperbárica 02Cure.

15 Para soportar adicionalmente esta teoría, una disolución de 10 ug/mg de un sistema de unión de extracto de té verde/peróxido se aplicó pulverizando dos veces diariamente a las lesiones de un varón de 62 años de edad con abrasiones de la piel profundas completas sobre la pantorrilla y el muslo.
20 El exudado de las lesiones se detuvo sustancialmente en el plazo de 12 horas. La epitelización se completó al 95 % en el plazo de 21 días, y un seguimiento de 3 meses solo mostró decoloración menor, además de folículos pilosos y textura de la piel normales.

25 Para soportar adicionalmente esta teoría, un chico de 12 años con una gran quemadura de 2º grado sobre su pantorrilla y una chica de 9 años con una quemadura de 2º grado sobre su brazo superior. Ambos sujetos presentaron cese de la exudación de las quemaduras en el plazo de un día desde la
30 aplicación y epitelización anormalmente rápida. Las heridas se curaron sin infección visible o cicatrización.

Este experimento muestra que los sistemas de unión pueden facilitar el proceso de cicatrización para cortes, abrasiones y quemaduras de tejido dérmico.

Ejemplo 11. Datos que muestran tratamiento tópico de una
5 afección inflamatoria

La combinación sinérgica de efectos antimicrobianos, antiinflamatorios y de reparación de tejido presentados por la aplicación directa o indirecta de los sistemas de unión a tejidos comprometidos tiene valiosa aplicación en la
10 corrección de afecciones anormales sobre cualquier tejido dérmico, tejido epidérmico o tejido mucoso. Éstas incluyen afecciones inflamatorias o autoinmunitarias del tubo digestivo, vías urinarias, aparato reproductor, vías respiratorias, senos, canal auditivo, conductos lagrimales,
15 peritoneo y piel.

Para ilustrar la aplicabilidad de los sistemas de unión a afecciones inflamatorias, la observación anecdótica de la resolución completa y permanente de psoriasis escamosa de larga duración aislada a las piernas y manos, cara o cuero
20 cabelludo de 5 individuos después de la administración tópica directa del sistema de unión granada/extracto de té verde con peróxido de hidrógeno durante 7 días. Dos veces al día se administró un espray de 20 ug/ml de disolución y provocó que la escama empezara a desprenderse en el plazo de 2 días con
25 reducción significativa en el picor. En el plazo de 5 días estaba emergiendo piel sana con función barrera normal, y se observó una resolución sustancialmente completa en 7 días. La administración se terminó y un seguimiento en todos los sujetos mostró restauración completa de la piel normal con
30 indicación no visible de trastorno previo. Se observaron resultados similares tras la aplicación a úlceras de la piel

y áreas de piel anormales de varias mascotas domésticas.

Ejemplo 12. Datos que muestran que mantener un tubo digestivo sano en animales promueve el crecimiento, reduce la tasa de mortalidad y mejora la salud general de los animales

5 Los sistemas de unión interaccionan con mucosa digestiva animal para promover la función digestiva sana; proporcionar efecto profiláctico contra la infección intestinal; reducir la incidencia y duración de diarrea, mejorar las puntuaciones fecales; reducir la tasa de mortalidad; mejorar el aumento de
10 la tasa de peso y relación de alimento/aumento; mejorar el vigor; reducir la eliminación fecal de patógenos; y, reducir el efecto de endotoxinas. El sistema de unión puede usarse como una alternativa a los antibióticos de producción animal, y particularmente aditivos alimentarios. El sistema de unión
15 tiene un procedimiento de acción distinto de los antibióticos actuales, haciéndolo útil contra bacterias resistentes a antibióticos e improbable que promueva la resistencia a antibióticos.

El efecto de los sistemas de unión sobre el tejido
20 intestinal lesionado es reducir irritación y estímulos inflamatorios mientras que proporciona protección contra otras agresiones hasta que se cure el tejido comprometido. Como tales, el uso de los sistemas de unión es una estrategia eficiente para mejorar las relaciones de conversión
25 alimenticia sin el uso de antibióticos. Un tubo digestivo sano sigue estando disponible para la máxima captación nutritiva. En comparación, los aditivos que estimulan el apetito y el sistema inmunitario pueden ser contraproducentes para la maximización de la conversión alimenticia. Además, la
30 sabiduría convencional es que el uso de compuestos de tanino en cantidades eficaces en piensos animales es antinutritivo.

Lo siguiente representa los sorprendentes resultados para aquellos expertos habituales en la materia.

Las FIG. 1A y 1B ilustran los sorprendentes resultados de añadir el sistema de unión al agua de bebida de lechones, según algunas realizaciones. En la FIG. 1A, un sistema de unión 50/50 de extracto de té verde/granada en una relación 1:10 de peróxido de hidrógeno se introdujo en agua de bebida a lechones destetados para lograr una dosificación diaria de 2 ug de equivalente en peso de planta seca total por kg de peso animal. Después de 5 semanas, los animales complementados ganaron acumuladamente 26 % más de peso durante el periodo que los controles. La FIG. 1B muestra que 93 lechones previos al destete que recibieron la misma dosificación diaria en agua de bebida proporciona una mortalidad reducida de más del 40 % y puntuaciones de heces mejoradas.

Se realizaron otros experimentos en otros animales para ver si los resultados se obtendrían en una especie diferente. Varios cientos de pollos camperos se alimentaron con dietas sin antibiótico que se complementaron con una cantidad relativa similar del sistema de unión. El suplemento redujo la variación en el peso del animal individual, mejoró la consistencia de las heces y de nuevo redujo la mortalidad con respecto a un grupo de control.

Ejemplo 13. Datos que muestran el rendimiento microbiológico
in vitro

La FIG. 2 muestra las pruebas de concentración mínima inhibidora (CMI) para una composición de sistema de unión 50/50 de granada-extracto de té verde con peróxido de hidrógeno a una relación 10:1 para el compuesto peróxido de hidrógeno: planta (peso molar/peso seco) en comparación con la CMI para otros compuestos antimicrobianos comunes tomados

de datos publicados, según algunas realizaciones. El sistema de unión tiene actividad antimicrobiana muy fuerte, teniendo niveles de CMI similares a los más potentes de los biocidas industriales (Kathon). Además, el rendimiento del sistema de unión es especialmente consistente contra las bacterias Gram-positivas y las Gram-negativas. Merece la pena observar que todos los compuestos tienen química y modos de acción muy diferentes. Todos son compuestos bacteriostáticos de acción relativamente lenta, y es importante enfatizar que solo RIFAXAMINA y el sistema de unión están previstos para consumo humano. Por tanto, el intervalo de CMI del sistema de unión también es significativamente varias veces inferior que la CMI para peróxido de hidrógeno solo.

El sistema de unión es un sistema de unión 50/50 de granada-té verde con peróxido de hidrógeno a una relación 10:1 para el compuesto peróxido de hidrógeno: fenólico (peso seco/peso seco). El sistema de unión tiene actividad antimicrobiana muy fuerte, teniendo niveles de CMI similares a los más potentes de los biocidas industriales (Kathon). Además, el rendimiento del sistema de unión es especialmente consistente contra las bacterias Gram-positivas y las Gram-negativas. Merece la pena observar que todos los compuestos tienen química y modos de acción muy diferentes. Todos son compuestos bacteriostáticos de acción relativamente lenta, y es importante enfatizar que solo RIFAXAMINA y el sistema de unión están previstos para consumo humano. La RIFAXAMINA presentó un escaso rendimiento en comparación con el sistema de unión.

La FIG. 3 muestra la eficaz inhibición del sistema de unión de un amplio espectro de bacterias por el sistema de unión, según algunas realizaciones. El sistema de unión de la

FIG. 2 se usó en este ejemplo, y la selección de bacterias representa diferentes clases de patógenos que incluyen tipos Gram-positivos y Gram-negativos. Se obtuvieron resultados similares con varias formulaciones diferentes usando extracto de té verde, extracto de granada y combinaciones de los mismos. El sistema mostró que 3-23 ug/ml de extracto de planta con respecto a agua era la concentración mínima inhibidora contra la gama completa de bacterias. Un experto también apreciará que esto muestra de nuevo que se necesita una concentración muy baja para ser eficaz como antimicrobiano. El rendimiento idéntico del sistema de unión entre las cepas de estafilococos no resistentes y resistentes es una indicación de que el mecanismo de acción es diferente del mecanismo de antibióticos. Leyenda: '+' indica crecimiento visible en cultivo en caldo (turbidez), '-' indica sin crecimiento (no turbidez), y la CMI se encuentra dentro de la primera '+'.
5
10
15

La FIG. 4 muestra la eficaz reducción de virus que mantiene la viabilidad del cultivo de células huésped, según algunas realizaciones. El sistema de unión de la FIG. 2 se usó en este ejemplo, y esta figura indica que el sistema de unión no depende del metabolismo celular y puede destruir un virus.
20

Las FIG. 5A y 5B son estudios que muestran la significativa elevación de la inhibición de polimixina B, según algunas realizaciones. El sistema de unión de la FIG. 2 se usó en este ejemplo, y esta figura muestra que cuando la peroxidasa de rábano picante se añade al sistema de unión, la eficacia sobre tanto la endotoxina de lipopolisacárido, una toxina de intoxicación alimentaria común, y la exotoxina del cólera, una toxina bacteriana basada en proteína típica, que
25
30

indica la capacidad para inactivar una amplia gama de factores de virulencia de patógenos responsables de la lesión de tejido, inflamación y otros efectos fisiológicos no deseables. Como tal, esto es una demostración *in vitro* del
5 elevado efecto de activación de las enzimas sobre el sistema de unión. También muestra la unión altamente efectiva sobre una gama de toxinas, un lipopolisacárido (no tiene estructura de proteína, sino una estructura de glucosa) y una estructura de proteína, la endotoxina.

10 Las FIG. 6A y 6F muestran la rápida resolución de diarrea aguda líquida en 86 sujetos, según algunas realizaciones. El estudio es un estudio con grupos cruzados de 86 personas de edades a partir de 2 años con diarrea aguda líquida y muestra la rápida reducción en la duración en
15 comparación con un grupo de placebo que recibió tratamiento 24 horas después. La escala de tiempo es el último momento para heces líquidas o no formadas.

En la FIG. 6A puede verse que tras la recepción de una única dosis de 1.125 mg del sistema de unión tanto en el
20 primer día como el segundo día, el tiempo medio hasta las últimas heces no formadas fue 7 horas para los sujetos. Las FIG. 6B a 6F muestran la reducción significativa de diversos síntomas secundarios en el mismo estudio que la FIG. 6A. En la FIG. 6B, los síntomas de ardor de estómago e indigestión
25 en los pacientes con diarrea infecciosa aguda se redujeron rápidamente en duración en comparación con un grupo de placebo que recibieron tratamiento 24 horas después. En la FIG. 6C, los síntomas de náuseas en pacientes con diarrea infecciosa aguda se redujeron significativamente en
30 comparación con un grupo de placebo que recibió tratamiento 24 horas después. En la FIG. 6D, los síntomas de vómitos en

pacientes con diarrea infecciosa aguda se redujeron significativamente en comparación con el grupo de placebo que recibió tratamiento 24 horas después. En la FIG. 6E, el dolor abdominal en pacientes con diarrea infecciosa aguda se redujo significativamente en comparación con un grupo de placebo que recibió tratamiento 24 horas después. En la FIG. 6F, el meteorismo en pacientes con diarrea infecciosa aguda se redujo significativamente en comparación con un grupo de placebo que recibió tratamiento 24 horas después.

Aunque estos síntomas están asociados a diarrea aguda inducida por patógenos, aquellos expertos reconocerán que algunos de estos síntomas son típicos de muchas afecciones gastrointestinales crónicas tales como síndrome del intestino irritable (SII), enfermedades inflamatorias del intestino (EII) y enfermedad por reflujo gastroesofágico. Basándose en la mejora altamente eficaz de tales sistemas por el sistema de unión de polifenol/peróxido, es razonable esperar beneficios similares a aquellos que sufren estas otras afecciones gastrointestinales.

Debe apreciarse que las condiciones experimentales y componentes en el presente documento se proporcionan solo como ilustración y a modo de ejemplo. Un experto puede variar las condiciones experimentales y componentes para adaptarse a un diseño experimental particular o alternativo. Las condiciones experimentales pueden ser *in vitro* o *in vivo*, o diseñarse para cualquier sujeto, por ejemplo, humano o no humano. Por ejemplo, el ensayo en animales puede variarse para adecuarse a un procedimiento experimental deseado.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica

la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de unión que aumenta selectivamente la bioactividad de un compuesto fenólico en un sitio diana,
5 comprendiendo el sistema:

un componente fenólico que comprende un tanino que tiene un peso molecular que oscila de aproximadamente 500 Daltons a aproximadamente 4000 Daltons; y,

10 peróxido de hidrógeno;

en el que

el peróxido de hidrógeno está unido de forma separable al tanino, a una relación de peso de tanino:peróxido que oscila de aproximadamente 1:1000 a aproximadamente 10:1;

15 el sistema de unión está bioactivado en un sitio diana que tiene una enzima oxidorreductasa que se expresa en respuesta a una lesión de tejido de un sujeto;

el componente fenólico se une al sitio diana selectivamente, consistiendo el sitio diana en el tejido lesionado; y,

20 el sistema de unión no contiene, o sustancialmente no contiene, peróxido de hidrógeno sin unir antes de la bioactivación en el sitio diana.

2. Un sistema de unión que aumenta selectivamente la bioactividad de un compuesto fenólico en un sitio diana,
25 comprendiendo el sistema:

un componente fenólico que comprende un tanino que tiene un peso molecular que oscila de aproximadamente 500 Daltons a aproximadamente 4000 Daltons; y,

30 peróxido de hidrógeno;

en el que

el peróxido de hidrógeno está unido de forma separable

al tanino, a una relación de peso de tanino:peróxido que oscila de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:50;

el sistema de unión está bioactivado en un sitio diana que tiene una enzima oxidorreductasa que se expresa en
5 respuesta a una lesión de tejido de un sujeto, comprendiendo la enzima oxidorreductasa una peroxidasa u oxidasa;

el componente fenólico se une a un sitio diana selectivamente, consistiendo el sitio diana en el tejido lesionado; y,

10 el sistema de unión no contiene, o sustancialmente no contiene, peróxido de hidrógeno sin unir antes de la bioactivación en el sitio diana.

3. Un sistema de unión que aumenta selectivamente la bioactividad de un compuesto fenólico en un sitio diana,
15 comprendiendo el sistema:

un componente fenólico que comprende un extracto de granada, un extracto de té verde o una combinación de los mismos; y,

peróxido de hidrógeno;

20 en el que la relación de componente fenólico con respecto a peróxido de hidrógeno oscila de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:20 en una base en peso molar

el sistema de unión está bioactivado en un sitio diana que tiene una peroxidasa u oxidasa que se expresa en
25 respuesta a una lesión de tejido;

el componente fenólico se une al sitio diana selectivamente, consistiendo el sitio diana en el tejido lesionado; y,

el sistema de unión no contiene, o sustancialmente no
30 contiene, peróxido de hidrógeno sin unir antes de la bioactivación en el sitio diana.

4. Un par de reactivos estabilizados para el transporte acuoso a un sitio diana, comprendiendo el par de reactivos:

un tanino que tiene un peso molecular que oscila de aproximadamente 500 Daltons a aproximadamente 4000 Daltons; y,

5 peróxido de hidrógeno;

en el que

el peróxido de hidrógeno es hidrógeno unido al tanino, a una relación en peso de tanino:peróxido que oscila de aproximadamente 1:1000 a aproximadamente 10:1;

10 el sistema de unión está bioactivado en un sitio diana que tiene una enzima oxidorreductasa; y,

la molécula de unión se une al sitio diana selectivamente, consistiendo el sitio diana en el tejido lesionado y,

15 el sistema de unión no contiene, o sustancialmente no contiene, peróxido de hidrógeno sin unir antes de la bioactivación en el sitio diana.

5. Una formulación farmacéutica que comprende el par de reactivos de la reivindicación 4 y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en la que el tanino comprende una catequina, la relación de tanino:peróxido oscila de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:50, la oxidorreductasa comprende una peroxidasa; y, no hay, o sustancialmente no hay, peróxido de hidrógeno sin unir en la
25 formulación.

6. Una formulación farmacéutica que comprende el sistema de la reivindicación 1, 2 o 3 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

7. El sistema de la reivindicación 1, 2 o 3, en el que
30 el componente fenólico comprende un tanino hidrolizable, un tanino condensado, o una combinación de los mismos.

8. El sistema de la reivindicación 1, 2 o 3, en el que el componente fenólico comprende un flavanol.

9. El sistema de la reivindicación 1, 2 o 3, en el que el componente fenólico comprende una catequina.

5 10. El sistema de la reivindicación 1, 2 o 3, en el que el componente fenólico comprende ácido gálico, ácido epigálico, o una combinación de los mismos.

11. El sistema de la reivindicación 1, 2 o 3, en el que la relación de peso de tanino:peróxido oscila de
10 aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:50.

12. Un kit que comprende el sistema de la reivindicación 1, 2 o 3, en el que el kit comprende
una forma seca del componente fenólico; y,
un material seco para liberar peróxido de hidrógeno.

15 13. Un kit que comprende el sistema de la reivindicación 12, en el que el material seco para liberar peróxido de hidrógeno es seleccionado del grupo que consiste en percarbonato de sodio, percarbonato de potasio, un aminoperhidrato, un peróxido de carbamida, un peróxido de
20 magnesio y peróxido de urea, además de instrucciones para mezclar los componentes para crear el sistema para administración y factores de dilución sugeridos para diversos sitios diana, además de instrucciones para diluir el sistema para administración con factores de dilución sugeridos para
25 diversos sitios diana.

14. Un uso del sistema de la reivindicación 1, 2 o 3, en la fabricación de un medicamento para su uso como una antitoxina.

15. Un uso del sistema de la reivindicación 1, 2 o 3, en
30 la fabricación de un medicamento para su uso como un antiinflamatorio.

16. Un uso del sistema de la reivindicación 1, 2 o 3, en la fabricación de un medicamento para su uso como un antimicrobiano.

17. Una composición que comprende el sistema de la
5 reivindicación 1, 2 o 3, para su uso en el tratamiento de una afección gastrointestinal.

18. Un uso del sistema de la reivindicación 1, 2 o 3, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un tejido dérmico lesionado.

10 19. Un uso del sistema de la reivindicación 1, 2 o 3, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un tejido mucoso lesionado.

20. Un suplemento dietético que comprende el sistema de la reivindicación 1, 2 o 3, para su uso en promover el
15 aumento de peso en un animal.

RESUMEN

Las enseñanzas proporcionadas en el presente documento se refieren generalmente a sistemas de unión de sitios
5 activados que aumentan la bioactividad de compuestos fenólicos en sitios diana. Los sistemas pueden incluir un compuesto fenólico unido a una especie de oxígeno reactivo, en los que el compuesto fenólico y la especie de oxígeno reactivo pueden reaccionar en un área diana en presencia de
10 una enzima oxidorreductasa. Los sistemas pueden usarse, por ejemplo, como una antitoxina, un antiinflamatorio o un antimicrobiano. Los usos pueden incluir tratamiento de una afección gastrointestinal, un tejido dérmico lesionado o un tejido mucoso lesionado, además de en promover la salud
15 gastrointestinal que puede, por ejemplo, producir el alivio de malestar gastrointestinal o, quizás, crear un aumento de peso en un animal.

Promoción del crecimiento con Grazix
Después del destete, 35 días

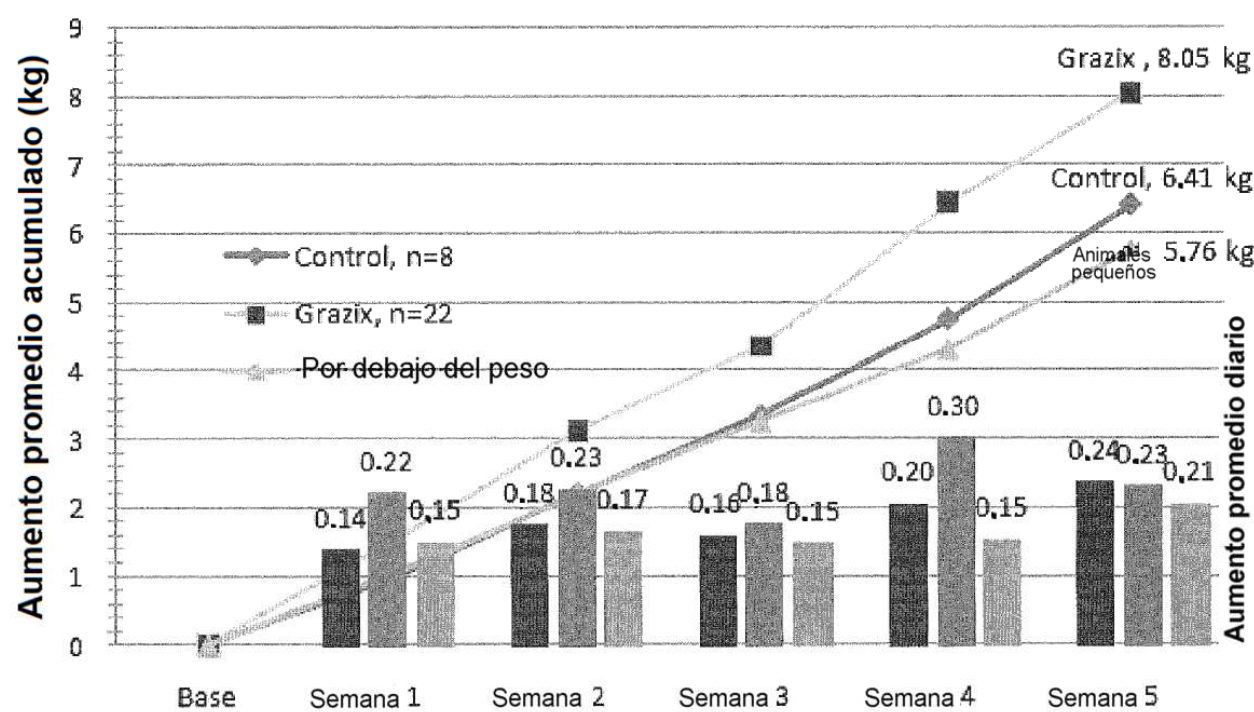


FIG. 1A

	T1	Control 2	T3	T4	Control 5	T6	T7	T8	Control 9	T10
ID de cerda	LY32 5	LY421	LY38 6	LY52 1	LY410	LY35 0	LD41 8	LY38 5	LD430	LY46 0
Fecha del parto	2/11	3/11	3/11	3/11	4/11	4/11	4/11	5/11	6/11	6/11
Variedad	Cruzada	Cruzada	Cruzada	Cruzada	Cruzada	Cruzada	Cruzada	Cruzada	Cruzada	Cruzada
Paridad	6	3	4	2	3	5	6	4	3	2
Nacidos vivos	10	8	10	7	10	9	12	11	7	9
1º-7 día GI*	++	+++	++	+	++	+	+	+	++	+
8º-14 día GI	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+
Supervivientes	10	7	9	7	8	8	12	10	7	9

• Índice de diarrea por trastornos GI + leve ++ moderado +++ grave

FIG. 1B

Comparación de concentraciones inhibidoras mínimas (ug/ml) a 10 ⁴ – 10 ⁵ UFC de bacterias							
	FURA- P03	Metil parabeno	Peróxido de PomGT	Kathon	Cloruro de benzalconio	Rifaxamina	Triclosán
	Aceites herbales	Conservante cosmético		Germicida industrial	Antiséptico	Antibiótico	germicida
E. Coli	1.250	1.250	6	8	50	128	5
Pseudomonas A.	5.000	2.500	12	5	250		>300
Staphylococcus A.	2.500	5.000	6	2	0.5	>8	0.1

FIG. 2

Especies de bacteria		Concentración (equiv. en peso de planta seca)												
		(ul/ml)	500	250	125	62.5	31.3	15.6	7.81	3.9	1.95	0.98	0.49	
	(ug/ml o ppm)	750	375	188	94	47	23	12	6	3	1.5	0.74		
<i>Escherichia coli</i>		—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	
<i>Salmonella enterica st. Typh.</i>		—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	
<i>Staphylococcus aureus</i>		—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	
<i>(MRSA) Staphylococcus aureus</i>		—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	
<i>Listeria monocytogenes</i>		—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	
<i>Pasteurella multocida</i>		—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	
<i>Proteus vulgaris</i>		—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	
<i>Bacillus cereus</i>		—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	
<i>Bordetella bronchiseptica</i>		—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	

FIG. 3

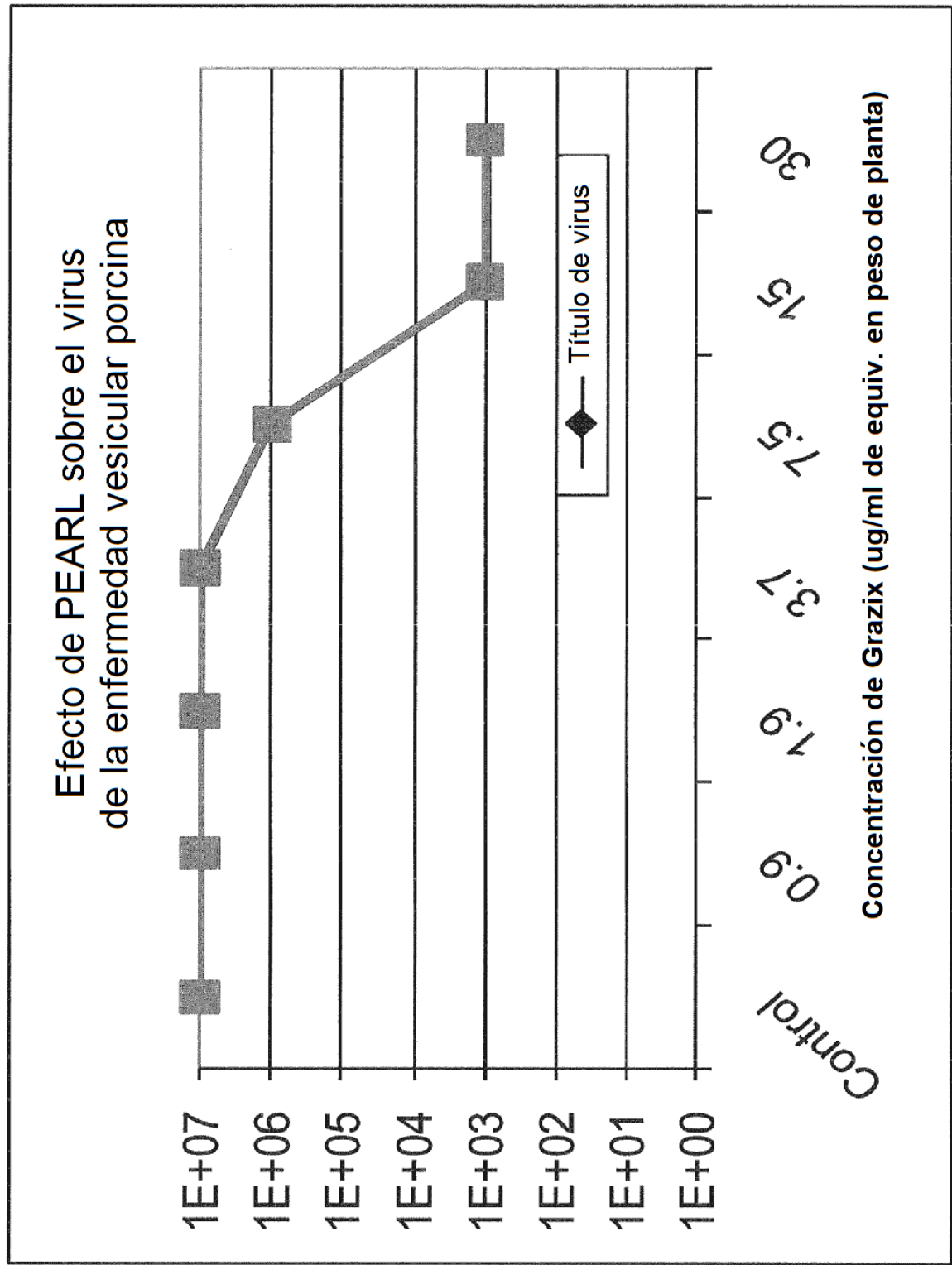


FIG. 4

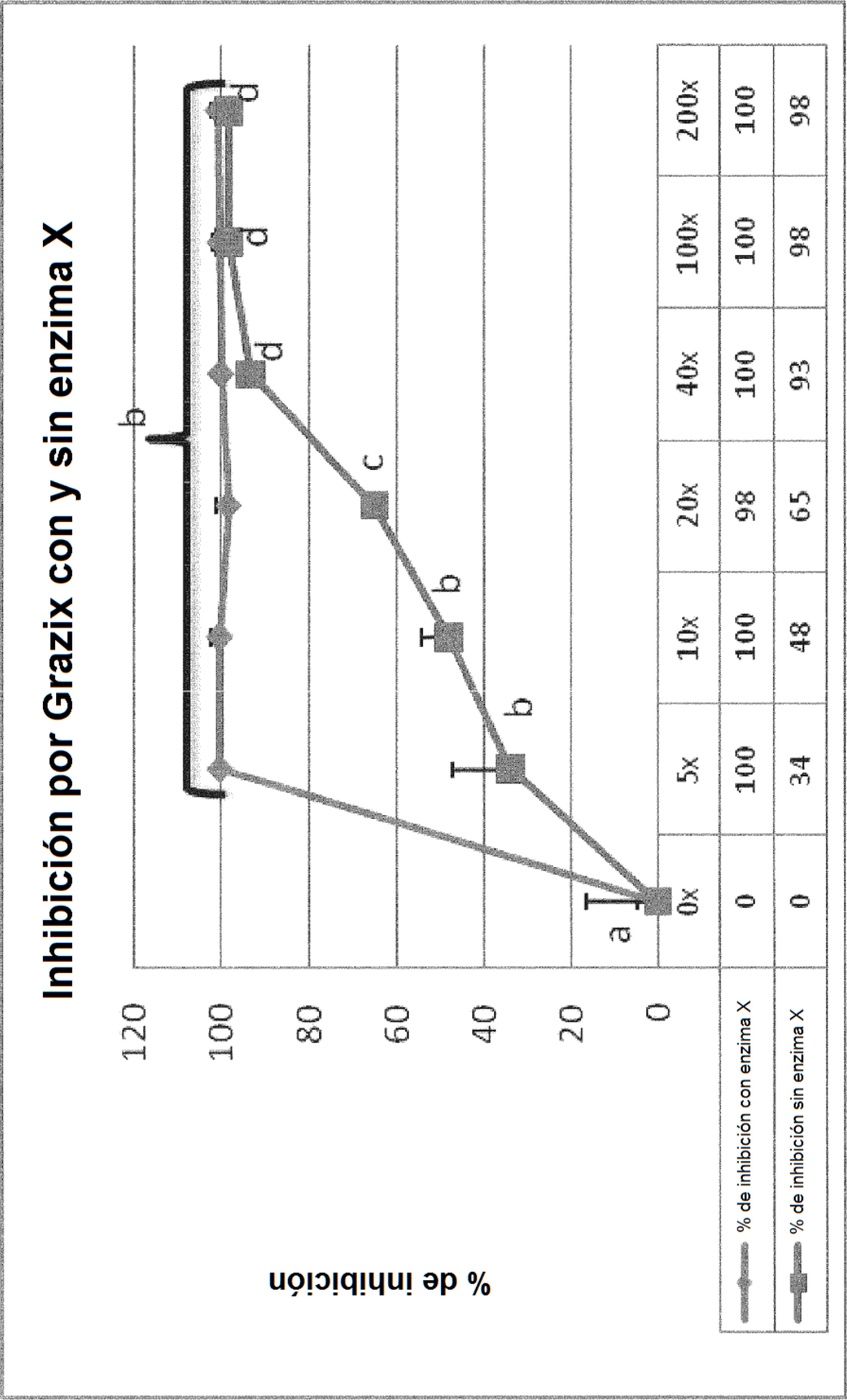


FIG. 5A

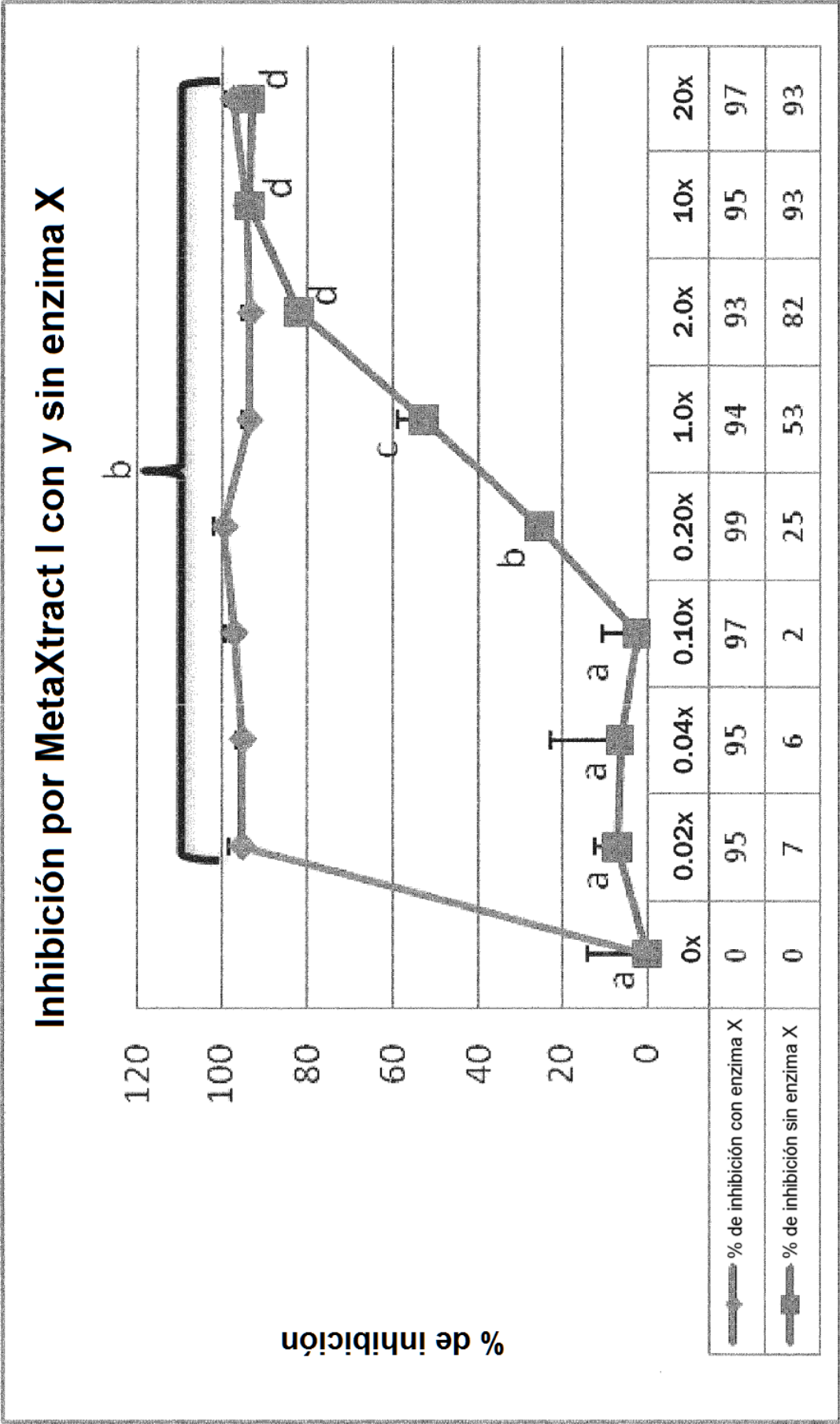


FIG. 5B

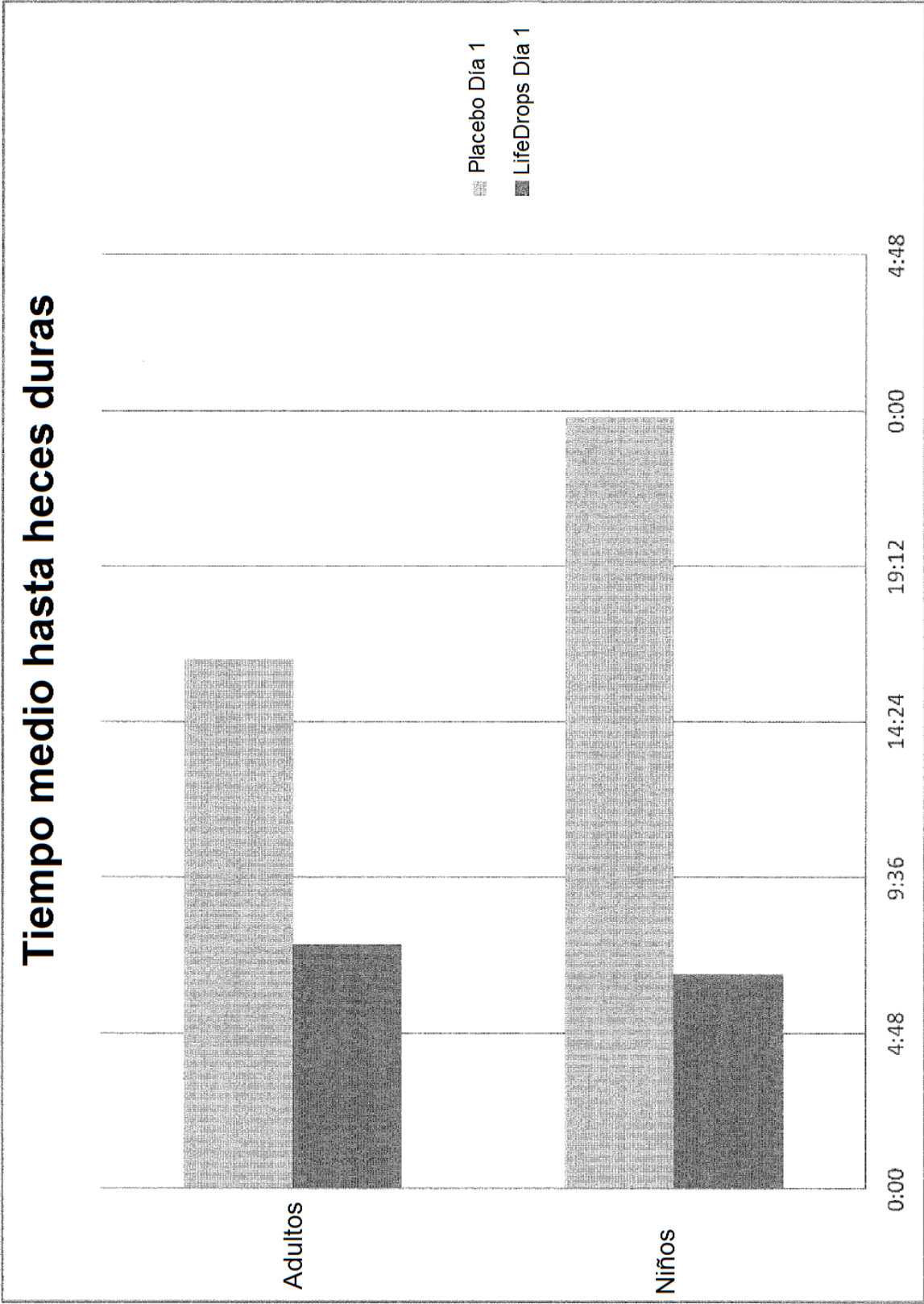


FIG. 6A

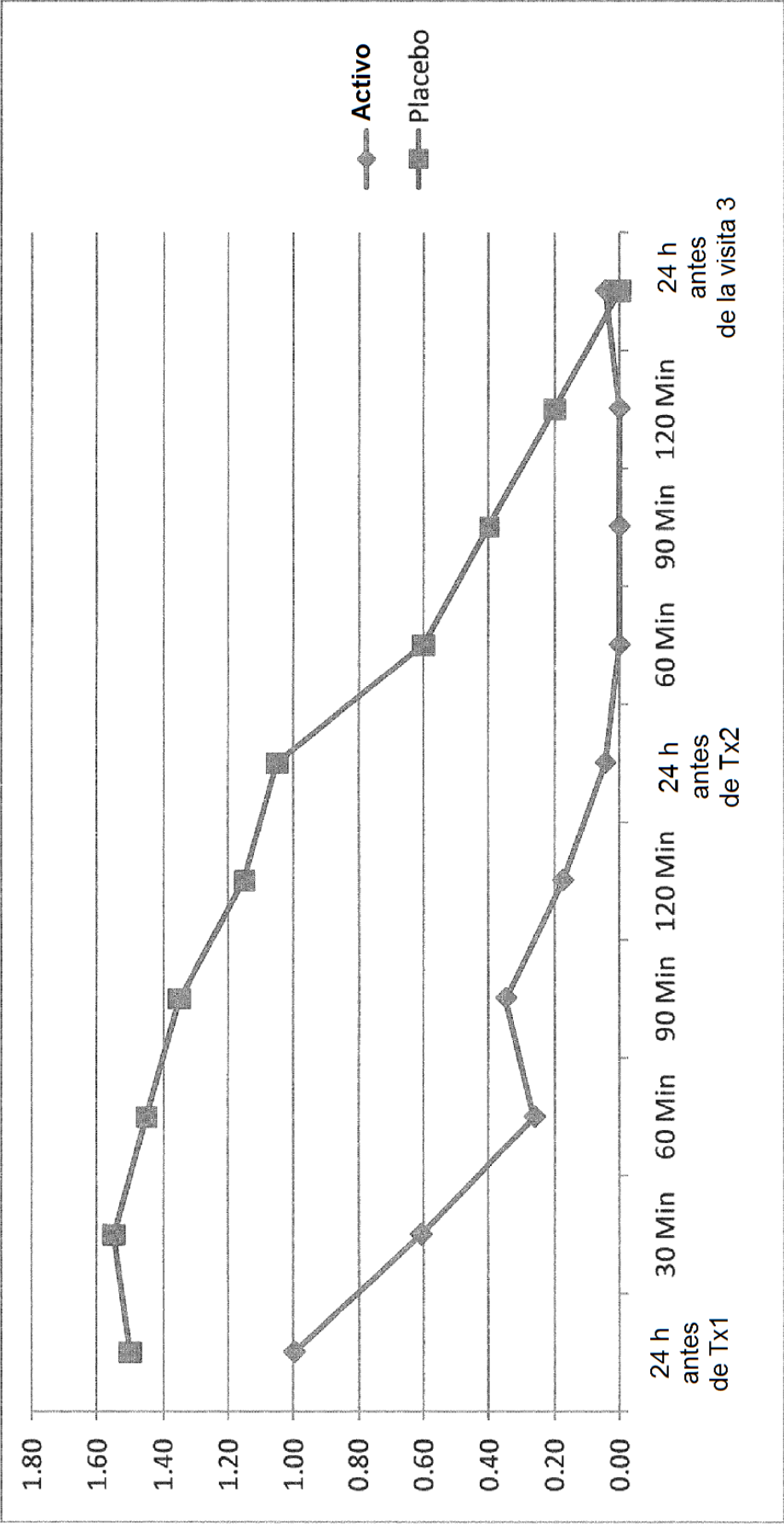


FIG. 6B

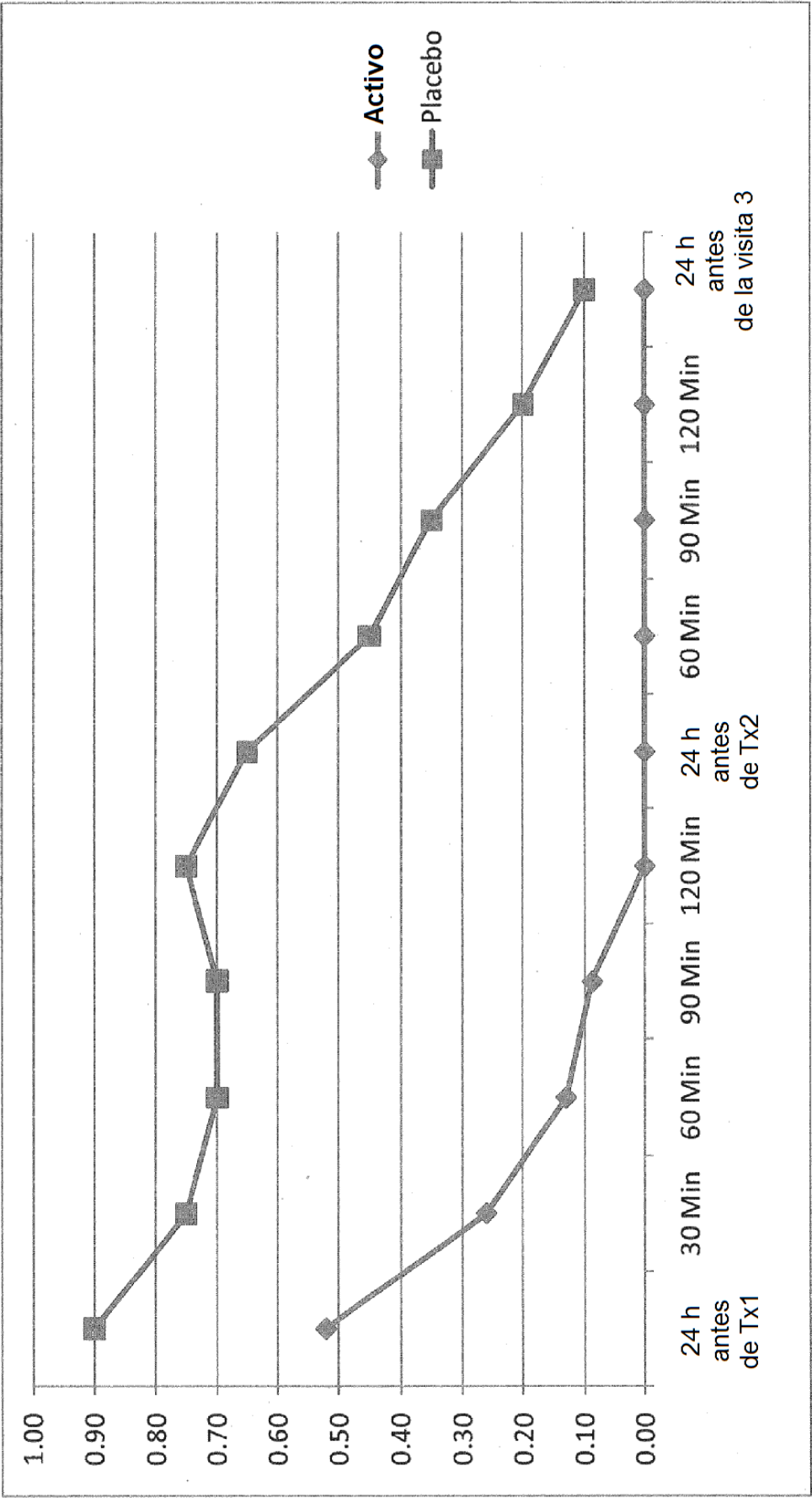


FIG. 6C

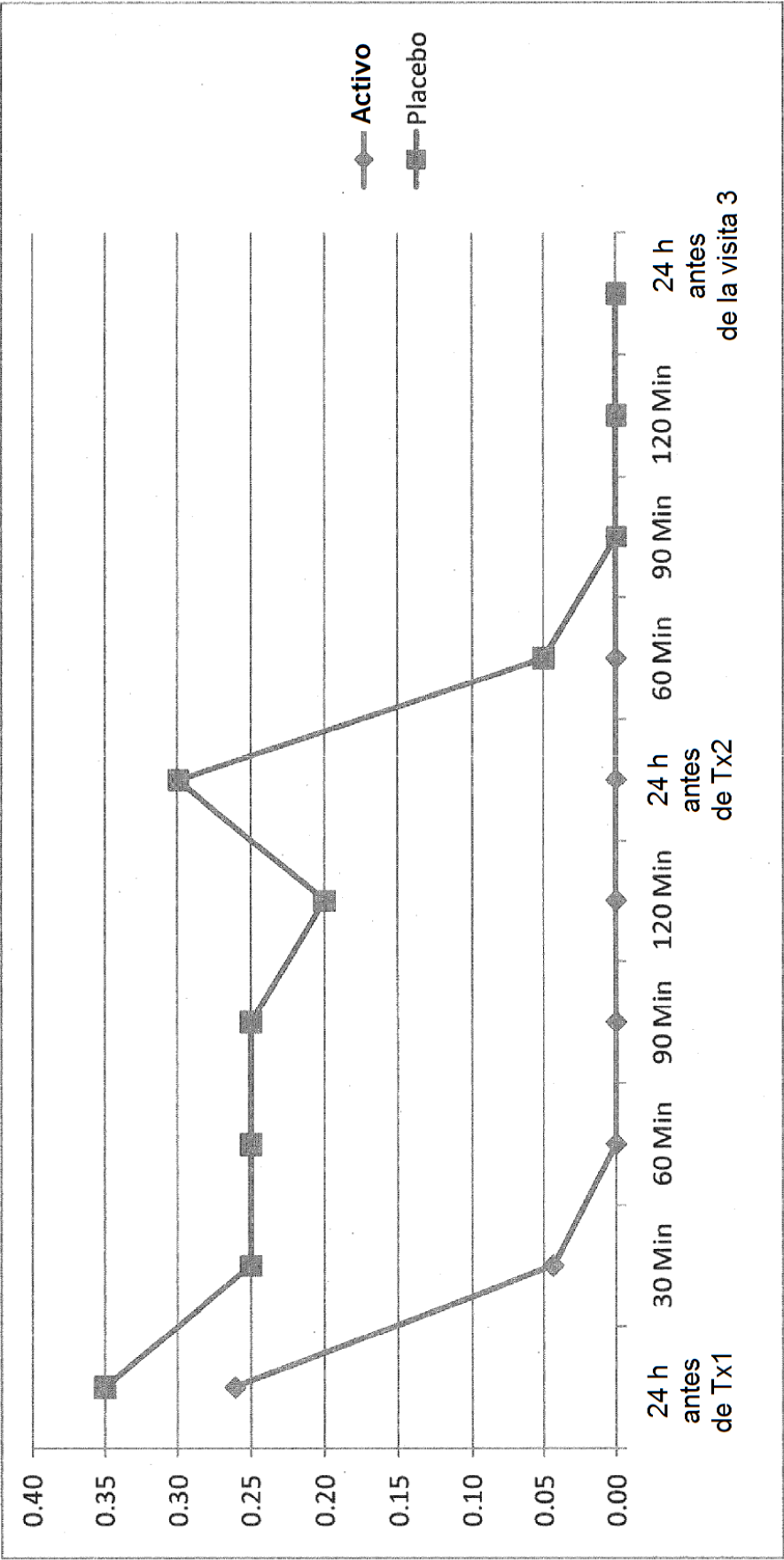


FIG. 6D

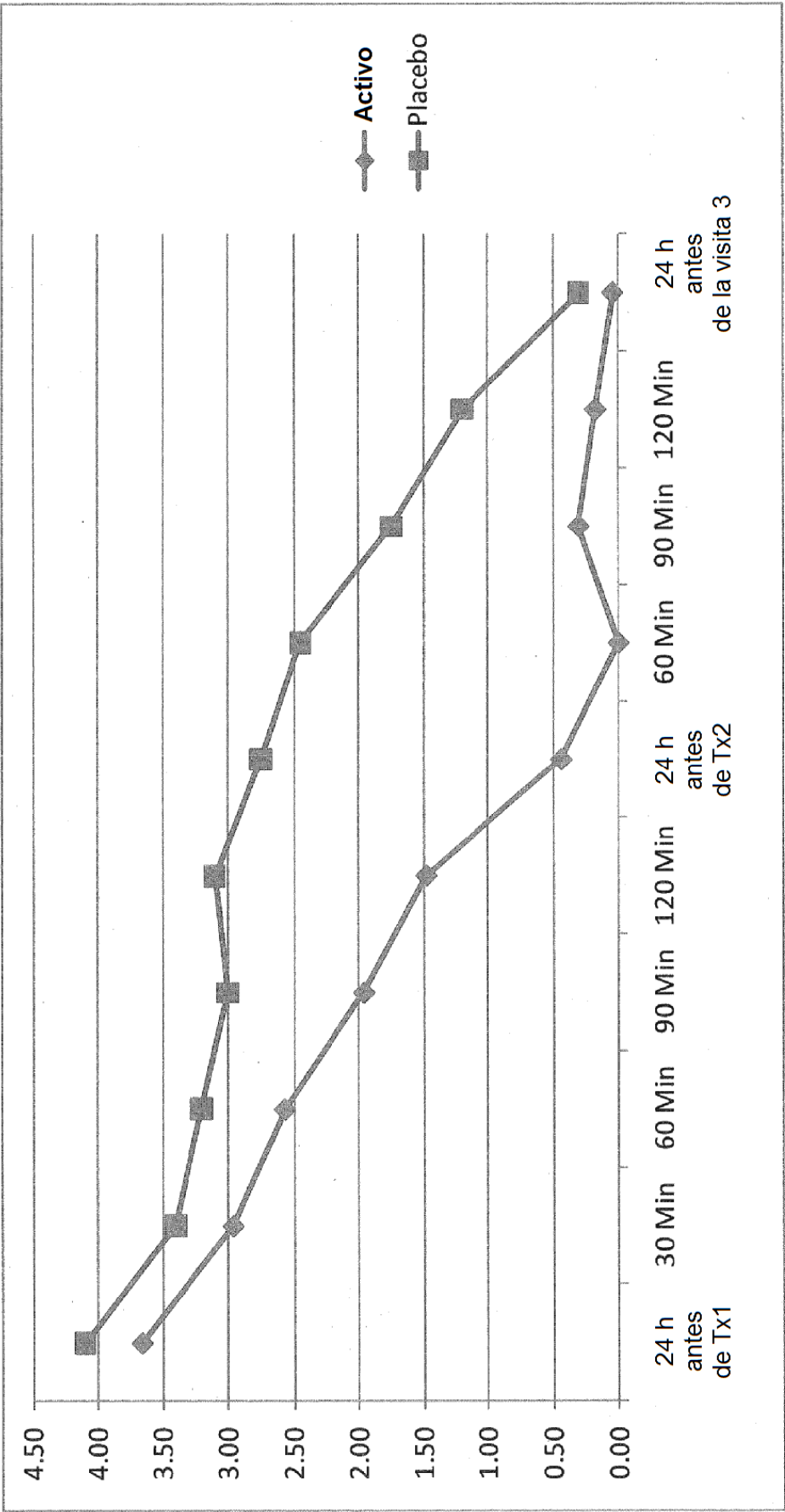


FIG. 6E

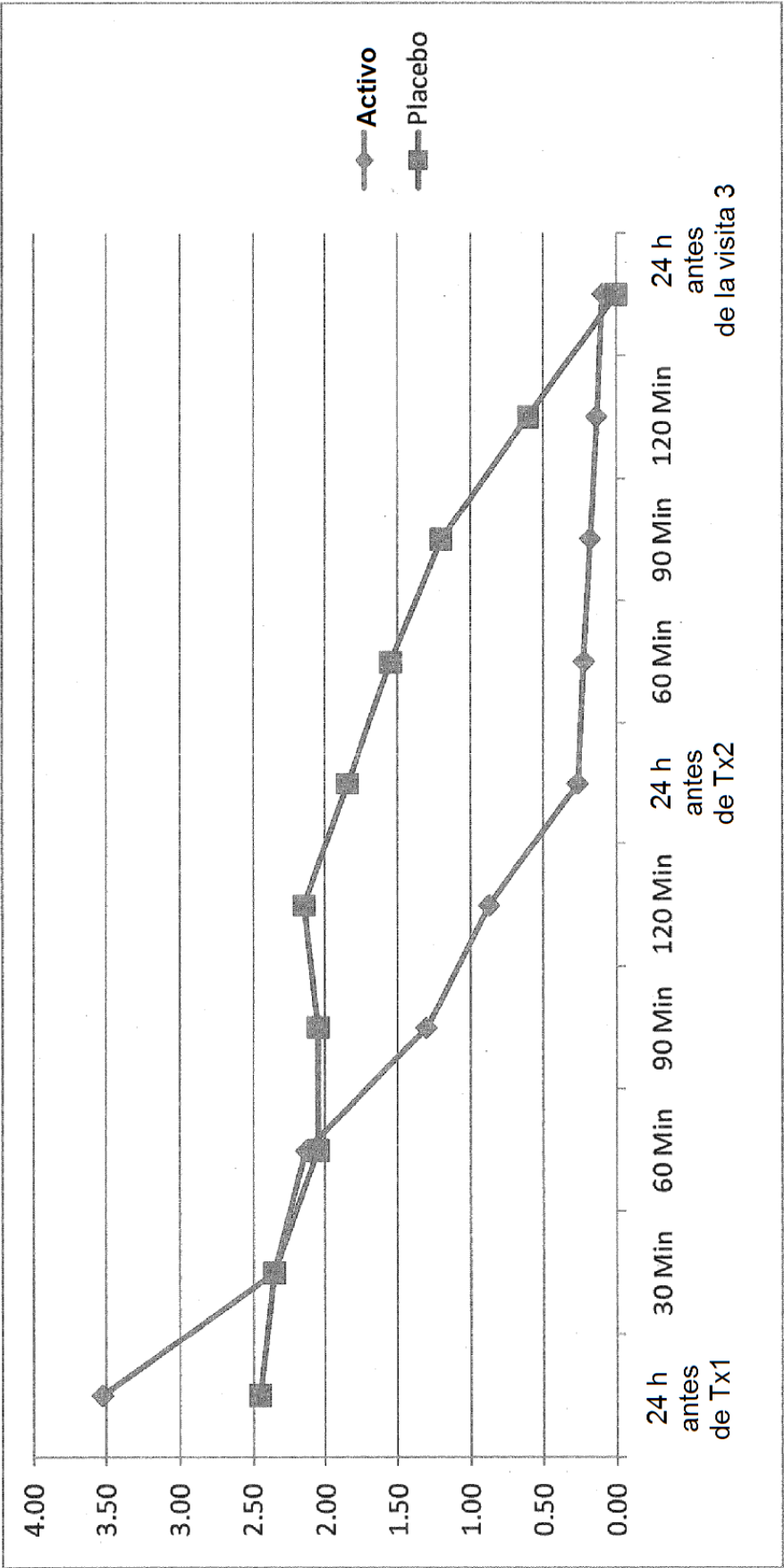


FIG. 6F