



## INHIBIDORES NATURALES DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA Y ALÉRGICA

Solicitud de patente: MX/a/2019/005091  
(estatus: patente pendiente)



### RESUMEN

En la presente invención se describen los mecanismos por los cuales la jacareubina (Figura 1) produce un efecto antialérgico en un individuo de sangre caliente y por tanto evita la desgranulación de células cebadas que generan los síntomas de la alergia, demostrando las propiedades antioxidantes, antialérgicas y antiinflamatorias del compuesto.

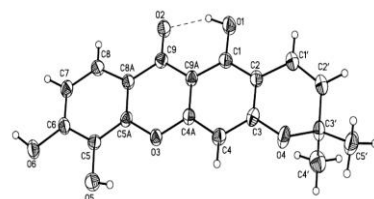
### ANTECEDENTES E IMPORTANCIA

Las enfermedades asociadas a alergias dependientes de IgE, se consideran un problema de salud mundial con un aumento epidémico durante los últimos 60 años, se estima que más de 1000 millones de personas presentan este tipo de padecimientos, los cuales permanecerán por el resto de sus vidas, se espera que su prevalencia alcance los 4 mil millones en 2050.

Hasta la fecha se carece de herramientas farmacológicas efectivas para el control de la desgranulación producida por el sistema de señalización del receptor FcεRI de las células cebadas, debido a diversos factores, entre los que se encuentran la falta de conocimiento sobre el mecanismo de acción de los compuestos con actividad antiinflamatoria.

Por otro lado, la caracterización de nuevas moléculas capaces de inhibir la desgranulación, así como el conocimiento de los mecanismos de inhibición de esos principios activos, permitirá generar conocimiento de cómo la activación de un receptor membranal ocasiona la exocitosis de diversos compuestos celulares, permitiendo generar estrategias terapéuticas más eficientes para los padecimientos inflamatorios agudos y crónicos donde participan las células cebadas. Algunos polifenoles derivados de productos naturales han surgido como un importante grupo de agentes químicos con la capacidad de inhibición de las células cebadas.

En este sentido, se han descrito diversos compuestos derivados de plantas con actividad antiinflamatoria y antialérgica, siendo los más comunes los flavonoides (luteolina y sus análogos, la quercetina, el resveratrol, la epigallocatequina 3-O-galato), las cumarinas (escoparona, los tunberginolos A y B, y el artekeiskeanol A), los terpenos y sesquiterpenos, alcaloides y los policétidos.



**Figura 1.** Estructura tridimensional de la jacareubina obtenida por difracción de rayos X



## INHIBIDORES NATURALES DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA Y ALÉRGICA

Solicitud de patente: MX/a/2019/005091

(estatus: patente pendiente)



### DESCRIPCIÓN

La presente invención reporta por primera vez la actividad anti-inflamatoria y anti-alérgica de la jacareubina y otras xantonas obtenidas del extracto de la madera del árbol tropical *Calophyllum brasiliense*, mostrando una actividad anti-inflamatoria similar a la indometacina y anti-alérgica superior a la apocinina.

La invención comprende un grupo de compuestos medicinales con actividad anti-inflamatoria de amplio espectro para tratar diversas enfermedades alérgicas (reacciones de hipersensibilidad clásicas de tipo I), como se mencionó anteriormente, el principal ingrediente activo es la jacareubina (xantona III), así como otras xantonas, por separado o combinaciones de las xantonas, o en extracto que contiene entre 1% y 99.8% de la dosis, donde la jacareubina es utilizada como el principal ingrediente activo, junto con los vehículos adecuados para producir la actividad anti-inflamatoria, mejorando el sistema inmune, sin efectos secundarios identificados y de rápido efecto contra la enfermedad inflamatoria alérgica inducida por células cebadas.



### APLICACIÓN INDUSTRIAL

El presente desarrollo demostró los beneficios del uso del extracto del árbol *Calophyllum brasiliense* o su principal componente, la jacareubina, como un farmoquímico eficaz y seguro para la elaboración de formulaciones o medicamentos que eviten el desarrollo de reacciones inflamatorias y alérgicas.

La invención puede ser utilizada en dosis de 1 a 250 mg/kg al día para prevenir el desarrollo de reacciones alérgicas sistémicas tales como la anafilaxia; de tipo cardiovascular como vasculitis; de tipo pulmonar y vías respiratorias como asma bronquial, bronquitis alérgica, rinitis, sinusitis; de tipo ocular como conjuntivitis, blefaritis; de oreja como otitis externa; de tipo cutáneo como urticaria, angioedema; de tipo gastrointestinal como alergia a los alimentos con náusea.

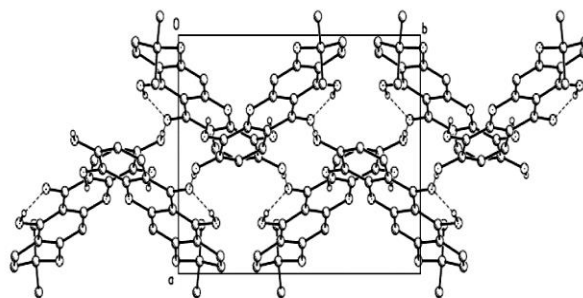


Figura 2. Celda del cristal de jacareubina obtenida por difracción de rayos X.



## INHIBIDORES NATURALES DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA Y ALÉRGICA

Solicitud de patente: MX/a/2019/005091  
(estatus: patente pendiente)



### VENTAJAS COMPETITIVAS

- La jacareubina es la más potente de las xantonas y otros compuestos naturales y sintéticos que se han probado en la desgranulación de células cebadas inducida por IgE/Ag.
- Los resultados en el laboratorio mostraron que la jacareubina, es la más potente xantona y la única con un anillo extra que se origina de la ciclización del sustituyente dimetil alil en el C-2, confiriéndole propiedades hidrofóbicas en esa región de la molécula. En el otro extremo de la molécula, sustituyentes hidroxilo en C-5 y C-6 permiten la interacción de la jacareubina debido a los puentes de hidrógeno con carbonilos de otras biomoléculas, de una manera similar a como se ha reportado para el colesterol.
- De manera interesante, otras xantonas menos potentes como la nujiangexantona A y las mangostinas mantienen el sustituyente dimetil alil sin ciclizar, la mangiferina es el menos potente y el más hidrofílico debido a la presencia de cuatros sustituyentes hidroxilo y uno de glucosa.

### GRADO DE AVANCE

De acuerdo con los TRL definidos por la NASA, internacionalmente usados en el sector industrial para delimitar el grado de madurez de una tecnología, el presente desarrollo se encuentra en un nivel 4 de maduración. A través de difracción de rayos X se determinó la estructura tridimensional de la xantona jacareubina, y se evaluaron sus efectos sobre la desgranulación inducida por complejos IgE/Ag de células cebadas (CC) utilizando modelos *in vitro* e *in vivo*; así como su actividad antiinflamatoria en dos modelos murinos: el modelo de anafilaxia pasiva cutánea y el modelo de edema en el pabellón auricular, inducido por TPA (12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetate).