

**Encapsulamiento de un extracto de *Eucalyptus tereticornis* en Nanopartículas de PLGA y su evaluación *in vivo* de la actividad Antiobesogénica y Antidiabética en un modelo de ratón.**

**JUSTIFICACIÓN**

La DM2 ha alcanzado proporciones endémicas, se estimó que aproximadamente 150 millones de personas alrededor del mundo padecían esta enfermedad en el año 2000, con estimaciones de 350 millones de personas para el año 2025.

Existen fuertes evidencias de la relación existente entre la obesidad y la DM2; aumento en el índice de masa corporal, especialmente en la región del abdomen se asocia con incrementos en la resistencia a la insulina y el riesgo de desarrollar DM2. En la última década ha habido un rápido aumento en la prevalencia de la obesidad, que es paralelo al incremento de la DM2. La obesidad está presente hasta en un 90% de los pacientes con DM2 (OMS, 2018). En Colombia y Latinoamérica en general, el sobrepeso y la obesidad han sido subestimados, por ser considerados problemas propios de los países desarrollados y comparativamente menos relevantes frente a los problemas de desnutrición. Colombia es parte de ese grupo de países que vislumbran una epidemia de obesidad. No ha habido estudios a gran escala, pero las cifras coinciden en que aproximadamente cuatro de cada diez colombianos tienen sobrepeso, y uno de cada seis tiene obesidad (Instituto Nacional de Salud de Colombia, 2008).

Aunque agentes reguladores de la glucemia de administración oral e insulina son los principales apoyos al tratamiento de la DM2, algunos de estos generan efectos colaterales de consideración y otros fallan para alterar significativamente el curso de las complicaciones asociadas con la diabetes. A medida que el conocimiento en la heterogeneidad de este desorden avanza, existe la necesidad de identificar agentes terapéuticos más eficaces con menos efectos colaterales.

El uso tradicional de plantas con fines medicinales cada vez toma más fuerza, debido al creciente número de estudios fitoquímicos y farmacológicos, para la obtención de sustancias con actividad biológica. Entre los años 1981 y 2002 el 28% de todas las drogas nuevas que se introducían al mercado eran derivadas de productos naturales. Por otro lado, el 24% de las drogas totales son compuestos sintéticos que imitan a los productos naturales, los cuales están basados en estudios de farmacóforos relacionados con compuestos de origen natural. En total sería más de un 50% de medicamentos, de origen natural o basado en ello, lo cual permite suponer que estos están tomando mayor fuerza por sus propiedades beneficiosas (Newman *et al.*, 2012).

Resultados de cientos de investigaciones, han puesto en evidencia que, frente a enfermedades complejas, las compañías farmacéuticas siguen considerando a los productos naturales como una fuente valiosa para la producción de medicamentos, ya que sus estructuras han cursado procesos evolutivos por millones de años. Las plantas medicinales

se convierten en una alternativa válida en el arsenal terapéutico, para aliviar las alteraciones asociadas a la obesidad, como la DM2.

Por otro lado, la estrategia de medicina tradicional de la OMS 2014-2023 impulsa el uso de la medicina tradicional como una forma de contribuir a la salud, el bienestar y la atención médica centrada en las personas y promover el uso seguro y efectivo de las plantas y la medicina tradicional incentivando la validación del uso tradicional de plantas.

Los grupos GENMOL y QOPN, vienen trabajando desde hace varios años en la identificación de compuestos químicos obtenidos a partir de plantas comúnmente utilizadas en la medicina tradicional colombiana, como hipoglucemiantes/antidiabéticas. Uno de los hallazgos más relevantes y novedosos ha sido la identificación de una fracción estandarizada de triterpenos, a partir de hojas de *Eucalyptus tereticornis*. Los resultados obtenidos a la fecha confirman el efecto de la mezcla de estos tres triterpenos, en el catabolismo de los ácidos grasos, tanto a nivel hepático, como a nivel del adipocito. Igualmente, confirma la actividad anti-inflamatoria, establecida en el tejido adiposo de ratones obesos, lo que muy probablemente, contribuya a cortar el circuito entre inflamación crónica leve y resistencia a la Insulina. (Guillén *et al.*, 2015; Acín *et al.*, 2021; Ceballos *et al.*, 2018).

La mezcla de triterpenos podría revertir potencialmente otras alteraciones metabólicas asociadas con la obesidad, como la ECV. Los beneficios en el tratamiento de la ECV requieren de validación en los modelos biológicos respectivos, pero el hecho de que la

mezcla de triterpenos, reduzca la inflamación crónica leve y los niveles elevados de colesterol total generados en la obesidad, podría contribuir a la reversión de la resistencia a la insulina y el desarrollo potencial de la DM2 y la ECV.

La gran limitación de los resultados iniciales, para obtener el efecto biológico deseado, es la administración por vía intraperitoneal. Por esta razón se viene adelantando el desarrollo de una formulación, que tenga potencialmente un mayor poder de adherencia, como la vía oral.

Los resultados de esta investigación pretenden avanzar en la generación de información útil en el diseño de nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de la DM2 y contribuir a establecer una plataforma tecnológica para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos. A partir de los trabajos realizados con los recursos aportados por Minciencias y el sistema general de regalías, se ha avanzado bastante en el desarrollo de un fitoterapéutico con base en el uso de un recurso vegetal. La presente propuesta quiere seguir avanzando en dicho desarrollo y de ejecutarse, el fitoterapéutico desarrollado, quedaría listo para seguir su camino hacia su evaluación en humanos.

En el proceso de desarrollo de medicamentos y/o nutraceúticos se deben superar diferentes etapas que están claramente establecidas por organismos internacionales y que deben seguirse si se pretende desarrollar un producto de alta calidad. Una de las etapas

avanzadas es realizar estudios preclínicos de seguridad y prueba de concepto, para finalmente iniciar los respectivos ensayos clínicos en sus diferentes fases.

En Colombia urge del montaje de una plataforma tecnológica que permita la producción de medicamentos y/o nutraceuticos contra enfermedades de relevancia en salud pública. Esto garantizaría la disponibilidad y el acceso de medicamentos a toda la población, reduciendo los enormes costos sociales y económicos que representa tener una población enferma. Si se obtienen principios activos, se podría disponer de un acervo farmacológico para el tratamiento de las enfermedades como la DM2. El principio activo o ingrediente farmacéutico activo es la base del medicamento. Adicionalmente, por ser compuestos o moléculas nuevas, cuyo conocimiento acerca de la síntesis o la obtención recae en los investigadores, no se pueden adquirir de terceros y por ello se necesita disponer de la plataforma tecnológica que permita producir dichos ingredientes activos.

## **BIBLIOGRAFIA**

Acin, S., Muñoz, DL., Guillen, A., Soscue, D., Castaño, A., Echeverri, F., Balcazar, N. (2021). Triterpene-enriched fractions from *Eucalyptus tereticornis* ameliorate metabolic alterations in a mouse model of diet-induced obesity. *J. Ethnopharmacol.* 265: 113298. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113298>.

Ceballos, S., Guillen, A., Muñoz, DL., Castaño, A., Echeverri, LF., Acin, S., Balcazar, N., 2018. Immunometabolic regulation by triterpenes of *Eucalyptus tereticornis* in adipose tissue cell line models. *Phytomedicine* (2018),doi:10.1016/j.phymed.2018.03.059.

Guillén, A., Granados, S., Rivas KE., Estrada, O., Echeverri, F, Balcázar, N. 2015. Antihyperglycemic activity of *Eucalyptus tereticornis* in insulin resistant cells and a nutritional model of diabetic mice. *Adv. Pharm. Sci.* 2015:1-10. Article ID 418673.

Instituto Nacional de Salud de Colombia. Enfermedad Cardiovascular: Principal Causa de muerte en Colombia. Boletín ONS. Boletín 1, Diciembre 9 de 2013.

Newman, D., and Gordon M. (2012). "Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010." *Journal of natural products* 75.3: 311-335.

Organization WH. (2008). Population-based and individual approaches to the prevention and management of diabetes and obesity. 48th Directing Council World Health Organization Washington, DC. 29 Sept- 3 Oct.