

Sociedad Latinoamericana de Plantas Medicinales

www.mpc.ms-editions.cl

MEDICINAL PLANT COMMUNICATIONS

Med Plant Commun

3 (2): 17 - 21 (2020) - <https://doi.org/10.37360/mpc.20.3.2.1>

© / ISSN 2452 4433

Short Communication

DE LA INVESTIGACIÓN A LA APLICACIÓN. ¿HASTA DÓNDE VAMOS?

[From research to application. Where are we going?]

Fernando Echeverri

Instituto de Química, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

fernando.echeverri@udea.edu.co

Abstract: The chemistry of natural products offers a wide range of scientific and industrial possibilities. However, while its important role in the generation of new medicines is recognized, from the practical point of view, the investment/results ratio does not seem to be entirely favorable, despite to what is sometimes thought. If the amount of researchers, equipment, money, and time is considered as an investment to exploring natural products and then this amount is compared to the number of products in the market, it is clear that the chances of success are very low and at a high cost. However, a single success covers previous failures given the high incomes produced by a new drug on the market and long times of shelf life. Similarly, basic research (structures, biosynthesis, biochemistry, ecological relationships, biological activities) also represents a high intangible cost, but its usefulness is more typical to the academy. This conference explores the scientific, technical, economic, and research constraints that prevent a greater number of successes in the research and development of bioactive natural products. Similarly, several non-medicinal cases of the author are presented in the exploration of appropriate industrial products or close to it.

Keywords: Research and developments; Natural products; Limits; Natural color; Crop protection; Leishmanicide drug.

Resumen: La química de productos naturales ofrece una amplia gama de posibilidades científicas e industriales. Sin embargo, aunque se reconoce su papel importante en la generación de nuevos medicamentos, realmente desde el punto de vista práctico, la relación inversión/resultados no parece ser del todo favorable, a pesar de lo que usualmente se cree. Si se considera como inversión la cantidad de investigadores, equipo, dinero y tiempo dedicados a explorar los productos naturales y se compara con la cantidad de productos que salen al mercado se establece definitivamente que las probabilidades de éxito son muy pocas y a un costo muy alto. Aunque un solo éxito cubre con creces los fracasos anteriores, dados las altas ganancias que representa un nuevo medicamento en el mercado y los largos tiempos de explotación y vida útil. Similarmente, la investigación básica (estructuras, biosíntesis, bioquímica, relaciones ecológicas, actividades biológicas) representa también un costo intangible alto, pero es más propio de la academia. En esta conferencia se exploran las limitantes científicas, técnicas, económicas e investigativas que impiden un mayor número de éxitos en la investigación y desarrollo de productos naturales bioactivos. Igualmente se presentan varios casos del autor, no necesariamente medicinales, en la exploración de productos industrialmente apropiables o cerca de ello.

Palabras clave: Investigación y desarrollo; Productos naturales; Limitaciones; Colorante azul; Protección de cosechas; Droga leishmanicida

Received: 16 de Septiembre de 2019

Accepted: 15 de Octubre de 2019

Published online: 30 de Mayo de 2020

This article must be cited as: Echeverri F. 2020. De la investigación a la aplicación. ¿Hasta dónde vamos? *Med Plant Commun* 3 (2): 17 – 21.

Participación en Mesa Redonda en VII Congreso Latinoamericano de Plantas Medicinales, Cuenca, Ecuador, 4 al 6 de Septiembre de 2019.

INTRODUCCIÓN

Con las notables excepciones de los países desarrollados, en los demás países existe un gran divorcio entre lo que la sociedad espera de la investigación científica y lo que esta puede brindarle, específicamente en lo relacionado con la participación en la satisfacción de sus necesidades industriales, sanitarias y alimenticias (Figura N° 1). Existe un círculo vicioso de artículos, proyectos, tesis, congresos, y más artículos, proyectos, tesis y congresos, de tal manera que los pocos avances científicos siguen siendo objeto de más investigación y no hay una derivatización hacia su apropiación social. Y ello no implica que la investigación básica debe desaparecer o estar supeditada a temas que únicamente conduzcan hacia el uso o la aplicación de resultados. Es claro que el papel del investigador es investigar y por tanto debe existir un sistema de alerta institucional que permita no solo olfatear las oportunidades de los resultados de las investigaciones, sino también plasmarlas en la realidad. Por muchas veces no basta la buena voluntad del científico para hacerlo, sino que tiene que existir también la infraestructura logística y personal necesaria, la aceptabilidad de su empresariado y un marco jurídico legal que permita una interacción mas libre de trámites burocráticos.

Ahora bien, en algunos de los países mas urgidos de soluciones a sus múltiples problemas, hay una rica biodiversidad, que en primera instancia podría ser la solución a muchos de ellos. Sin embargo, esto no ha sido posible, en parte por su reducida capacidad científica y tecnológica, y en parte por la estricta normativa existente para acceder a la misma. Sin embargo, la biodiversidad no es la única fuente directa de moléculas bioactivas; mensualmente se publican decenas de ellas en las revistas científicas, pero estas no llegan a ser desarrolladas como drogas o como productos de uso industrial. Retomar sus resultados, que usualmente incluyen métodos de purificación y bioensayos sería mucho más sencillo y barato que comenzar a buscar moléculas bioactivas desde cero.

Por otra parte, la mayoría de la investigación en sustancias bioactivas se ha enfocado hacia la búsqueda de nuevas drogas, en un proceso que por demás es muy largo y costoso, y prácticamente fuera de los alcances de un país no desarrollado. Se olvida que las plantas también necesitan la ayuda de sustancias químicas, preferiblemente sustancias naturales, para el control y protección contra plagas e incrementar su productividad y calidad. Pero los alimentos y los cosméticos también son otras áreas en las que la química de productos naturales puede incursionar exitosamente.



Figura N° 1
El conflicto entre el desarrollo científico y las necesidades de la sociedad

En este artículo se presentan tres casos colombianos, en los cuales se ha avanzado hacia la generación de elementos tangibles derivados de la biodiversidad

DESARROLLO DE PRODUCTOS

Un nuevo colorante azul [1]

Del fruto de la Jagua, *Genipa americana*, usado habitualmente como bebida fermentable o para fabricar dulces se obtuvo un colorante azul que se genera duplicando un proceso que en la planta ocurre en miligramo. A diferencia de otros colorantes, el azul es escaso en la naturaleza y este tono se obtiene usualmente con mezclas de antocianinas, por

tanto tiene una gran aplicación en alimentos, bebidas y cosméticos.



Figura N° 2
Nuevos colorantes de Jagua (*Genipa americana*)

Para su desarrollo, una empresa interesada (ECOFLORES CARES, Medellín-Colombia) negoció con la Universidad de Antioquia el know-how, y luego procedió a estudiar sus propiedades físicas y químicas, su estabilidad y rango de aplicabilidad, escalando la producción y analizando la estructura de las sustancias responsables de dicho color (Figura N° 2).

Este colorante es muy soluble en agua, estable en un amplio rango de pH y de temperaturas: para su producción, la empresa ha establecido fuertes nexos con la comunidad que les suministra la fruta proveniente del bosque silvestre y procedió a la protección a través de patentes. Igualmente ha obtenido el respectivo registro en el Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA, Colombia) y durante más de 5 años ha allegado información técnica y toxicológica en la FDA (Estados Unidos) para su aprobación como un colorante apto para alimentos y bebidas. Un proceso similar se ha adelantado para lograr su inclusión en el Códex Alimentario.

Para llegar al estado actual se han invertido más de 8 años, se ha creado una planta de producción, han sido organizados los proveedores y se ha requerido una ingente cantidad de dinero en el proceso I+D.

Un protectante contra el hongo causante de la Sigatoka Negra en el banano [2]

Desde 1985 y a través de casi 20 años, se desarrolló en el Grupo de Investigación Química Orgánica de Productos Naturales (Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia) una intensa actividad investigativa relacionada con la inducción de fitoalexinas en hojas de banano, mediante la aplicación de sustancias del tipo aminoglucósido, con las cuales se simulaba el ataque del hongo patógeno *Mycosphaerella fijiensis*, causante de la enfermedad del banano conocida como Sigatoka Negra. De esta manera se purificaron e identificaron 20 compuestos del tipo fenilfenalenona, algunos de los cuales son fitoalexinas y otros fitoanticipinas; se estableció su actividad fungicida y también fue analizada su biosíntesis.

Ante la resistencia a los fungicidas tradicionales para combatir esta enfermedad, la empresa Sustainable Agro Solutions (SAS, Lleida-España) planteó la posibilidad de financiar una investigación tendiente a buscar moléculas inductoras de fitoalexinas para combatir este hongo y que por tanto actuaran como fitoprotectores [1]. Efectivamente, después de seleccionar un grupo de 10 moléculas que podían actuar como inductores de fitoalexinas, con base en su estructura, abundancia y disponibilidad (pues se debía de tener en cuenta su aplicación en miles de hectáreas), se ensayaron en un vivero cinco de ellas, siendo más efectivos los oligosacáridos. Estos fueron estudiados por cuatro años en plantaciones de varios países, a diversas concentraciones y con diferentes esquemas de aplicación; paralelamente se determinó su

mecanismo inductor de fitoalexinas. Además, fue establecida la acción inhibitoria del crecimiento del tubo germinal del hongo con los extractos de la hoja tratadas con este inductor y la total inocuidad del compuesto puro sobre el hongo.

Este producto se comercializa hoy prácticamente en todo el mundo bananero y es uno de los pocos ejemplos del uso de sustancias no biocidas empleadas para proteger cosechas, el cual, lógicamente tiene protección a través de una patente.

Es de anotar que ante la imposibilidad institucional de la Universidad de participar como cofinanciadora y beneficiaria de sus resultados, las acciones científicas relacionadas con esta investigación se enmarcaron en una consultoría privada. La duración de este proceso desde el planteamiento del problema hasta la demostración de su efecto e inocuidad fue de unos 9 años.

Búsqueda de un medicamento contra la Leishmaniasis Cutánea [3]

La leishmaniasis es una terrible enfermedad parasitaria que afecta a millones de personas en el mundo, en sus formas visceral, mucocutánea y cutánea; esta última causa graves secuelas en la piel, principalmente en el rostro. Las drogas disponibles tienen varios inconvenientes tales como alta toxicidad, difícil aplicación, y falta de adherencia a los largos tratamientos. En la búsqueda de moléculas contra esta enfermedad, en 2004 se emprendió un proyecto para buscar sustancias naturales leishmanicidas, para lo cual se ensayó en un modelo *in vitro* de leishmania la resina del arilo del árbol *Sapindus saponaria* (Chumbimbo o Jaboncillo) con buenos resultados; análisis posteriores en hámster permitieron comprobar este efecto, así como la estructura de los compuestos responsables.

Por otra parte, se tenía disponibilidad en el repositorio del laboratorio de varias withanolidas pertenecientes a las series de las acnistinas y de las withajardinas; estas sustancias también se analizaron *in vitro* contra amastigotes de *Leishmania* sp, demostrando una actividad muy alta, pero tenían el inconveniente de una intensa toxicidad paralela; el análisis de la relación entre la estructura y la actividad demostró que un carbonilo α,β -insaturado en el anillo esteroidal A y un epóxido/doble enlace en el anillo B eran indispensables para ambas acciones. Con el fin de tratar de obtener análogos más selectivos, se comenzó a ensayar con decalinas, pero la estereoquímica planteaba otro problema adicional. Como consecuencia se optó por un modelo abundante y promisorio, una cromanona/tiocromanona; esta estructura se considera privilegiada, dado que está involucrada en un amplio número de actividades biológicas, en esqueletos muy variados de productos naturales. Aunque los ensayos *in vitro* fueron regularmente buenos, los realizados en el modelo animal de la enfermedad, hamster, empleando una solución y en forma de crema, fueron desalentadores.

Para continuar con la optimización molecular, se plantearon dos alternativas, tomando como base que la OMS recomienda preferiblemente la forma tópica para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea. La primera era emplear las sapogeninas de *Sapindus* como agentes tensoactivos que incrementarían la penetrabilidad de la sustancia en la piel, efecto adicional a su propia actividad leishmanicida. La segunda consistió en preparar hidrazonas del cromano/tiocromano, pues este tipo de sustancias han demostrado efectos inhibidores de proteasas parasitarias. Los resultados en hamster con *Leishmania braziliensis*, la forma prevalente en Colombia, indicaron altos niveles de curación, aunque fue necesario mejorar el vehículo (loción, ungüento, crema), la concentración, la frecuencia de aplicación y la duración del tratamiento. Todo eso dio como resultado una preparación consistente en una crema al 4% (50% de una hidrazona y 50% de la mezcla de sapogeninas), que se aplica una vez al día, durante 21 días (Figura N° 3).

Más recientemente se ha pasado a una fase más avanzada de ensayos en perros, que son vectores y pacientes de la leishmaniasis. A través de seis meses de ensayos en perros de diferentes razas, con la enfermedad en diferentes grados de avance y en distintos sitios (hocico, cara, nariz, patas, testículos, vulva, cuello) se ha logrado cicatrización completa. Para estos ensayos se ha tenido que escalar la producción de las hidrazonas sintéticas a nivel de varios cientos de gramos e igualmente mejorar la purificación de las sapogeninas. Para cumplir las expectativas finales, se ha planteado para 2020 ensayos clínicos, que precisan de una financiación que en cierta medida es muy inferior a todo lo invertido en los quince años que ha llevado este desarrollo. Mientras tanto se está examinando su modo de acción, explorando hechos bioquímicos específicos de la *Leishmania*.



Figura N° 2
Desarrollo de un colorante y de un Leishmanicida

La formulación ha sido protegida mediante patente en Estados Unidos y en Colombia, no como una vía para derivar réditos económicos, sino como una alternativa para proteger su accesibilidad para las poblaciones más vulnerables.

CONCLUSION

Los resultados anteriores indican que es posible incursionar en la investigación básica exitosamente, pero también generar elementos directamente apropiables por la sociedad en diferentes niveles de aplicabilidad. Pero este no es un proceso fácil, pues requiere de tanta tenacidad como financiación: Actualmente existen otros productos naturales en diferentes grados de avance, como por ejemplo reguladores del crecimiento vegetal, sustancias para sobreponer la resistencia de las bacterias a antibióticos, nuevos protectantes de frutales y controladores de la formación de cianotoxinas.

REFERENCIAS

- [1] Vargas E *et al.* 2018. Patent US 9890286 B2.
- [2] Echeverri F *et al.* 2010. Patent WO 2010/109290 A2.
- [3] Echeverri F *et al.* 2015. Patente USPTO 9168268 B1.