



Evaluación preclínica de un sistema de entrega autoemulsificable cargado con un extracto de *Passiflora ligularis*. Una posible alternativa en el tratamiento de la diabetes mellitus

Preclinical Evaluation of a Self-Emulsifying Delivery System Loaded with a *Passiflora ligularis* extract: A Potential Alternative in the Treatment of Diabetes Mellitus.

Sandra M. Echeverry^{1*}, Diana P. Rey¹, Ivonne H. Valderrama¹, Ingrid A. Rodríguez¹, Bibiana Verlindo de Araujo², Fatima Regina Mena Barreto Silva³ y Marcela Aragón¹

¹ Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia. Av. Carrera 30 # 45-03 Edif. 450, Bogotá 111321, Colombia. * smecheverryg@unal.edu.co

² Programa de Pós-Graduação Em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul (UFRGS), Av. Ipiranga, 2752, Porto Alegre, CEP 90610-000, Brazil

³ Departamento de Bioquímica, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário, Rua João Pio Duarte Silva, 241, Sala G301, Florianópolis 88037-000, SC, Brazil

Presentación Oral 55

ABSTRACT

Colombia is one of the countries with the greatest biodiversity of *Passifloras* in the world. This genus has been extensively studied due to its antioxidant and anti-inflammatory properties, particularly for the species *Passiflora ligularis*, which has been reported to have antihyperglycemic effects in acute in vivo models ^[1;2]. This activity was associated with the presence of *O*-glycosylated flavonoids derived from quercetin, kaempferol, and chrysin ^[3;4].

The antidiabetic activity of *Passiflora ligularis* extract, vehiculized in a self-emulsifying delivery system (PLE-SEDSS) was evaluated using diabetic mice induced by a high-fat diet and intraperitoneal injection of streptozotocin. For 21 days, the mice were orally administered with treatments of non-vehiculized *P. ligularis* extract (PLE) and vehiculized PLE-SEDSS. Blood glucose levels (BGL) were frequently monitored. At the end of the treatment administration, an oral glucose tolerance test (OGTT) was performed, and subsequently, the mice were sacrificed to evaluate oxidative stress markers such as superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and malondialdehyde (MDA) in kidneys, liver, and pancreas. Histopathological analysis complemented these data. Blood parameters associated with hyperlipidemia were also evaluated.

The OGTT results showed that both treated groups significantly reduced the increase in BGL after glucose overload. Additionally, both PLE and PLE-SEDSS increased SOD activity in the liver, although there were no significant differences in CAT activity compared to the control group. Both treatments reduced MDA levels in



all tissues, suggesting a protective effect against lipid peroxidation, with significant differences only in the kidneys. Histological analysis showed that PLE and PLE-SEDDS better preserved pancreatic islets compared to untreated animals. Furthermore, lipid profiles indicated a significant reduction in total triglycerides, cholesterol, and low-density lipoproteins (LDL) in the treated groups, accompanied by an increase in high-density lipoproteins (HDL). In conclusion, PLE-SEDDS demonstrated antihyperglycemic, hypolipidemic, and antioxidant effects, highlighting its potential as a promising therapeutic option for diabetes mellitus.

Keywords:

self-emulsifying system, *Passiflora ligularis*, diabetes, streptozotocin.

RESUMEN

Colombia es uno de los países con mayor biodiversidad de *Passifloras* en el mundo. Este género ha sido objeto de extensos estudios debido propiedades antioxidantes y antiinflamatorios, en particular para la especie *Passiflora ligularis*, se ha reportado efectos antihiperlipemiantes en modelos agudos *in vivo* ^[1;2]. Esta actividad fue asociada a la presencia de flavonoides *O*-glicosilados derivados de quercetina, kaempferol y crisina ^[3;4].

La actividad antidiabética del extracto de *Passiflora ligularis* vehiculizado en un sistema de entrega autoemulsificable (PLE-SEDDS) fue evaluada usando como biomodelo ratones diabéticos inducidos por la ingesta de una dieta alta en grasas e inyección intraperitoneal de estreptozotocina. Durante 21 días, los ratones fueron administrados por vía oral con los tratamientos del extracto de *P. ligularis* sin vehiculizar (PLE) y vehiculizado (PLE-SEDDS). Los niveles de glucosa en sangre (NGS) fueron monitoreados con frecuencia. Al final de la administración de los tratamientos, se realizó una prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT-por sus siglas en inglés) y posteriormente, los ratones fueron sacrificados con el objetivo de evaluar los marcadores de estrés oxidativo de superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) y malondialdehído (MDA) en riñones, hígado y páncreas. El análisis histopatológico complementó estos datos. Igualmente, se evaluaron en sangre parámetros asociados a hiperlipidemia.

Los resultados de la OGTT mostraron que ambos grupos tratados redujeron significativamente el aumento de BGL tras la sobrecarga de glucosa. Además, tanto el PLE como el PLE-SEDDS aumentaron la actividad de la SOD en el hígado, aunque no hubo diferencias significativas en la actividad de la CAT comparado con el grupo control. Ambos tratamientos lograron reducir los niveles de MDA en todos los tejidos, sugiriendo un efecto protector contra la peroxidación lipídica, con diferencias significativas solo en los riñones. El análisis histológico mostró que el PLE y el PLE-SEDDS preservaron mejor los islotes pancreáticos en comparación con los animales no tratados. Asimismo, los perfiles lipídicos indicaron una reducción significativa de triglicéridos totales, colesterol y lipoproteínas de baja densidad (LDL) en los grupos tratados, acompañada de un aumento en las lipoproteínas de alta densidad (HDL). En conclusión, el PLE-SEDDS demostró efectos antihiperlipémicos,



hipolipemiantes y antioxidantes, lo que resalta su potencial como una opción terapéutica prometedora para la diabetes mellitus.

Palabras clave:

sistema autoemulsificable, *Passiflora ligularis*, diabetes, estreptozocina.

Agradecimientos/Acknowledgements

Esta investigación fue aprobada por el Comité Local de Ética de Investigación de la facultad de ciencias, sede Bogotá de la Universidad Nacional de Colombia (Acta 04/2017, Facultad de Ciencias).

Finalmente, los autores agradecen al Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación, COLCIENCIAS, por financiar este proyecto a través del contrato No. 836, 2017, y al Programa de becas de excelencia doctoral del bicentenario, cohorte I.

Referencias/References

- [1] ECHEVERRY, S. M., *et al.* (2021). Development of a Self-Emulsifying Drug Delivery System (Sedds) to Improve the Hypoglycemic Activity of *Passiflora Ligularis* Leaves Extract. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* **64**: 102604. [DOI]
- [2] SEPÚLVEDA, P. M., *et al.* (2020). *Passiflora Ligularis* Leaf Ultrasound-Assisted Extraction in the Optimization of Flavonoid Content and Enhancement of Hypoglycemic Activity. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* **10**(8): 86-94. [DOI]
- [3] SARAVANAN, S. y PARIMELAZHAGAN, T. (2014). In Vitro Antioxidant, Antimicrobial and Anti-Diabetic Properties of Polyphenols of *Passiflora Ligularis* Juss. Fruit Pulp. *Food Science and Human Wellness* **3**(2): 56-64. [DOI]
- [4] MONZÓN DAZA, G., *et al.* (2021). Identification of A-Amylase and A-Glucosidase Inhibitors and Ligularoside a, a New Triterpenoid Saponin from *Passiflora Ligularis* Juss (Sweet Granadilla) Leaves, by a Nuclear Magnetic Resonance-Based Metabolomic Study. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **69**(9): 2919-2931. [DOI]