REPOSICIONAMENTO DE METFORMINA E POTENCIALIDADE DE INTERCALAÇÃO EM ARGILAS ANIÔNICAS PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA

Mônica Alves Toledo[1], Renato Rosseto[1]

[1]*Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, Brasil (monicaatqi@gmail.com)*

Resumo: O reposicionamento de medicamentos consiste em encontrar novos usos para um fármaco já existente. A Metiformina foi desenvolvida para o tratamento de diabetes tipo II, apresenta outras atividades, como, anti-inflamatória, renoporotetora, entre outras. Um desafio encontrado está em sua baixa disponibilidade, que pode ser minimizado com a utilização de sistemas de liberação controlada. As argilas ânionicas podem ser empregadas para promover a liberação controlada de medicamentos como a metformina.

Palavras-chave: Reposicionamento; Metformina; Intercalação; Argilas aniônicas.

INTRODUÇÃO

O reposicionamento de medicamentos consiste em encontrar novos usos para um fármaco já existente. Essa nova indicação pode estar relacionada tanto a suas propriedades biológicas para qual o medicamento já foi aprovado ou pelos seus efeitos colaterais, que são responsáveis pelo seu efeito adverso. Assim um medicamento pode ter eficácia contra uma doença diferente daquela pela qual foi inicialmente desenvolvido, se um dos seus alvos secundários tiver um papel em uma nova doença (JOURDAN, et al., 2020).

Estima-se que o desenvolvimento e um novo medicamento custa em média de 2 a 3 bilhões dólares, sendo a taxa de sucesso apenas de 2%. Uma alternativa para superar essas dificuldades consiste no reposicionamento de fármacos, pois este já está aprovado nos parâmetros de qualidade estabelecidos e pode ser aplicado em outras prescrições. Essa perspectiva oferece vantagens, como, um risco menor de eventos adversos, menor tempo para distribuição no mercado e custo reduzido (ADASME, et al., 2020).

A Metiformina, foi desenvolvida por Jean Stern na França em 1957, mas foi aprovado pelo *American Food and Drugs Administration* (FDA) para ser comercializado somente em 1995. Estudos mostram que a metformina apresenta eficácia superior ao demais membros de sua família empregados para o tratamento de diabetes tipo II. Outra característica promissora da metformina está na ausência de efeitos colaterais significativos, sendo relatado como eventos adversos distúrbio digestivo, dor no estômago, diarreia e vômito que podem ser minimizados em formas farmacêuticas de liberação prolongada. (YOUSEF, et al., 2017).

Foi relatado que a metformina também apresenta atividade anti-inflamatória, antiapoptótica, anticancerígena, hepatoprotetora, cardioprotetora, otoporotetora, renoprotetora, radioprotetora, radiossensibilizante e antioxidante. Devido ao seu perfil seguro em relação ao efeito adversos, relatado em menos de 5% dos pacientes e por ser um fármaco de múltipla ação com baixo custo, a metformina tonar-se um candidato para recolocação em outras prescrições (ANINDITA, KUPPUSAMY, 2020).

Um dos desafios encontrados na metformina está em sua baixa disponibilidade, pois apresenta um tempo de meia-vida de 6,2 h, com disponibilidade absoluta de 50-60%, o que ocasiona necessidade de altas dosagens para obtenção do efeito terapêutico proposto, causando um aumento dos efeitos colaterais. A solução para esse desafio é o desenvolvimento de sistemas de liberação controlada. Os minerais argilosos são frequentemente empregados como carreadores e podem ser utilizados para obtenção de liberação controlada da metformina (REBITSKI, et al., 2020).

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada um breve resivão bibliografica sobre o tema na plataforma *pubmed,* com a utilização das palavras-chave: "*drug-repositioning*","*metformin*", "*intercaltion*". Reunindo e comparando as novas aplicações do medicamento metformina com foco em seu reposicionamento no mercado. E a perspectiva de intercalação em carreadores de fármacos para obtenção de sua liberação controlada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Leva-se em torno de 10 a 15 anos para desenvolver um novo medicamento, com uma taxa de sucesso de 2%. O número de medicamentos aprovados está em declínio desde 1995 conforme relatado pelo FDA. Diante desse cenário tem-se uma menor eficiência na descoberta e o aumento de custos, por isso torna-se necessário encontrar novas estratégias para o tratamento de doenças (LI, et al., 2018).

As principais abordagens para o reposicionamento de fármacos são: experimental, incluem ensaios de ligação e métodos de triagem fenotípica, interação ligação e ligante. E por abordagens computacionais no qual utiliza-se quimioinformática, bioinformática e biologia de rede, que exploram alvos, drogas e biomarcadores de doenças. O número de publicações voltadas para essa abordagem cresceu exponencialmente nos últimos anos (JOURDAN, et al., 2020).

Esse crescimento exponencial pode ser confirmado pelo levantamento na plataforma *Pubmed* em que resultado de artigos correspondentes com as palavras-chave "*drug repositioning*" entre 2005 a 2021 está expresso na figura 1:

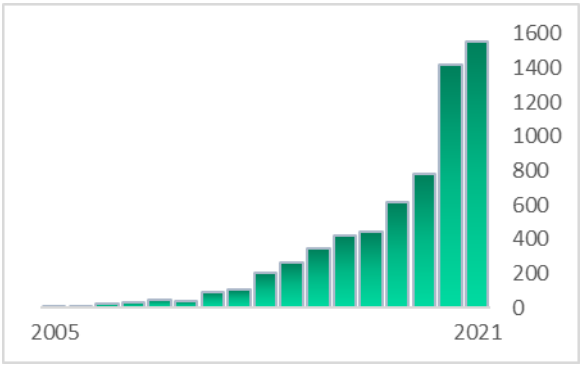

Figura 1. Número de publicações por ano com as palavras-chave "*drug repositioning*".

Dentre os fármacos candidatos para reposicionamento, a metformina está entre os principais, pois seus efeitos adversos não são significativos, são relacionados em sistema digestivo e de baixa recorrência. Novas aplicações para o uso de metformina estão sendo avaliadas, atualmente tem-se relato de eficácia contra síndrome dos ováris policístico, lipodistrofia associada ao vírus de imunodeficiência humana, acantose nigricans, distúrbios neurodegenerativos e diminuição do risco de câncer (BAILEY, 2017).

A tabela 1 apresenta outros empregos para administração da metformina no campo de reposicionamento deste fármaco.

Tabela 1. Vertentes para o reposicionamento do fármaco metformina

Aplicação	Referência
Parkinson	(AGOSTINI, et al., 2022)
Câncer	(ANINDITA, KUPPUSAMY, 2020)
Cardioproteção	(CHRISTINE, et al., 2018)
Câncer de próstata	(TURANLI, et al., 2018)
Doenças pulmonares	(NAKASHIMA, et al., 2022)
Inibição de necrose tumoral	(AUGUSTO, et al., 2021)

Inúmeras são as possibilidades de reaproveitamento da metformina para novas prescrições, mas um desafio encontrado está na baixa biodisponibilidade absoluta de 50-60% e uma meia-vida biológica de 6,2 h, o que implica a administração de altas doses para um efeito terapêutico ideal que pode resultar em graves problemas gastrointestinais (REBITSKI, et al., 2020).

Nesse contexto, o desenvolvimento de sistemas de liberação de drogas é necessário para oferecer uma melhor biodisponibilidade e, assim, diminuir seus efeitos colaterais.

Os sistemas inorgânicos apresentam-se como melhor alternativa em relação aos sistemas orgânicos, pois eles promovem a liberação sustentada de princípios ativos e apresentam baixa toxicidade. Devido a facilidade de síntese e modificação, pode-se controlar o tamanho, a forma e a funcionalização da superfície dos carreadores inorgânicas (ZHANG; LI; YU, 2014).

Os hidróxidos duplos lamelares (HDL), também conhecidos como argilas aniônicas, são constituídos por lamelas compostas por cargas positivas de metais di e trivalentes, exibindo espaçamentos lamelares intercalados com moléculas de água e ânions de diferentes cargas. Portanto, é possível incorporar espécies negativas na região interlamelar do HDL, neutralizando assim as cargas positivas das lamelas, o que proporciona estabilidade ao composto inserido por meio de interações eletrostáticas (DEL HOYO, 2007).

REBITSKI e colaboradores 2020, investigaram a intercalação da metformina em argilas sintéticas e naturais, como suporte para liberação controlada. A metformina foi intercalada pelo mecanismo de troca iônica, e os resultados demonstraram que foi possível intercalar a metformina entre as lamelas das argilas com evidências de espaçamento basal característico. Mas a liberação não teve o sucesso esperado devido a possibilidade de liberação em pH baixo, como o

sistema gastrointestinal. Assim as argilas tornam-se promissoras, uma vez que foi possível intercalar entre suas lamelas com alta eficiência. Portanto elas podem ser empregadas para liberação controlada de metformina com a utilização de um revestimento protetor que confere proteção em meio ácido (REBITSKI, et al., 2020).

CONCLUSÃO

O reposicionamento de medicamentos para uma nova indicação terapêutica é uma tendência crescente, pois os custos são extremamente reduzidos e os seus efeitos adversos já são conhecidos. A metformina é um dos principais candidatos nesse campo de recolocação, pois apresenta propriedades anti-inflamatória, antiapoptótica, anticancerígena, hepatoprotetora, cardioprotetora, otoporotetora, renoprotetora, radioprotetora, radiossensibilizante e antioxidante. Mas seu desafio consiste em uma liberação controlada, pois tem baixa biodisponibilidade absoluta de 50-60% e uma meia-vida biológica de 6,2 h. Com isso o desenvolvimento de sistemas de liberação controlada é necessário. Nesse contexto o HDL torna-se um candidato ideal para carrear a metformina e assim potencializar suas propriedades.

REFERÊNCIAS

ABELLÁN, G.; MARTÍ-GASTALDO, C.; RIBERA, A.; CORONADO, E. Hybrid materials based on magnetic layered double hydroxides: a molecular perspective. Accounts of Chemical Research, v. 48, p. 1601–1611, 2015.

ADASME, F. M.; PARISI, D.; SVESHNIKOVA, A.; SCHROEDER, M. Structure-based drug repositoning: potencial and limits. Seminars in Cancer Biology, v. 68, p. 192-198, 2020.

AGOSTINI, F.; MASATO, A.; BUBACCO, L.; BISAGLIA, M. Metformin repurposing for parkison disease therapy: opportunities and challenges. International Journal of Molecular Sciences, v. 23, p. 1-9, 2022.

ANINDITA; KUPPUSAMY, G. Metformin in breast câncer: preclinical and clinicl evidence. Current Problems in Cancer, v. 44, p. 1-17, 2020.

AUGUSTO, P.; MATSUI, C. T.; BRAGA, V. A.; RODRIGUES, F. F.; MORAIS, I. M.; DUTRA, M.; MELO, I.; COSTA, S.; BERTOLLO, M. C.; COELHO, M. M.; MACHADO, R. R. Metformin effect in models of inflammation is associated with activation of atp-dependent potassium channels and inhibition of tumor necrossis fator-production. Inflammopharmacology, v. 30, p. 233-241, 2021.

BAILEY, C. J. Metformin: historical overview. Diabetologia, v. 60, p. 1566-1576, 2017.

CHRISTINE, D.; KAYODE, B., ANIESSA, K.; MEHNAAZ, O.; NTSOAKI, N.; PETER, O. Cardioprotective effects of metformin. Journal of Cardivascular Pharmacology, v. 72, p. 121-127, 2018.

DEL HOYO, C. Layered double hydroxides and human health: An overview. Applied Clay Science, v. 36, p. 103–121, 2007.

JOURDAN, J-P.; BUREAU, R.; ROCHAIS, C.; DALLEMAGNE, P. Drug repositioning: a brief overview. Journal of Pharmacy and Pharmacology, v. 72, p. 1145-1151, 2020.

LI, X. H.; XIE, H.; WANG, Y. Review of drug reposition approches and resources. International Journal of Biological Sciences, v.14, p. 1232-1244, 2018.

NAKASHIMA, R.; NOHARA, H.; TAKASASHI, N.; NASU, A.; HAYASHI, M.; KISHIMOTO, T.; KAMEI, S.; FUJIKAMA, H.; MARUTA, K.; KAWAKAMI, T.; ETO, Y.; UENO-SHUTO, K.; SUICO, A. M.; SHUTO, T. Merformim suppresses epitelial sodium channel hyperactivation and ist associated phenotypes in a mouse model of obstructive lung diseases. Journal of Pharmacological Sciences, v. 149, p. 37-46, 2022.

REBITSKI, P. E.; DARDER, M.; SAINZ-DIAZ, I.; CARRARO, R.; ARANDA, P.; RUIZ-HITZKY, E. Theoretical and experimental investigation on the intercalation of metformin into layered clay minerals. Applied Caly Science, v. 186, p. 1-9, 2020.

TURANLI, B.; GROTLI, M.; BOREN, J.; NIELSEN, J.; UHLEN, M.; ARGA, K.; MARDINOGLU, A. Drug repoisitiong for effective prostate câncer treatment. Frontiers in Physiology, v.1, p. 1-22, 2018.

YOUSEF, N.; YOUSEF, F.; MANSOUR, O.; HERBALI, J. Merformin: A unique origin medication. global journal of medical research: b pharma, drug discovery. Toxicology & Medicine, v.17, p. 31 -37. 2017.

ZHANG, K.; XU, Z.; LU. J.; TANG, Z.; ZHAO, H.; GOOD, D.; WEI, M. Potential for layered double hydroxides-based, innovative drug delivery sustems. International Journal of Molecular Sciences, v.15, p.7409-7428, 2014.

PubMed, 2022. Disponível em: < https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em 30/05/2022.

.