

Metformina HCl Fagron Micro em Pentravan[®]

O Pump da Longevidade



As doenças relacionadas ao envelhecimento estão entre as principais causas de morte em países industrializados e a metformina tem sido avaliada por gerontologistas em triagens clínicas com alvo em longevidade. Pesquisadores do National Institute on Aging, Baltimore, EUA, realizaram uma revisão sobre o uso da metformina como um agente preventivo do envelhecimento. A metformina pode influenciar os processos metabólicos e celulares associados com condições crônicas como inflamação, esteatose hepática, dano oxidativo, glicação de proteína, senescência celular, apoptose e o desenvolvimento de diversos tipos de câncer. Revisões recentes reportaram os efeitos geroprotetores da metformina e o seu elevado perfil de segurança.

Barzilai N, et al. **Metformin as a Tool to Target Aging.** Cell Metab. 2016 Jun 14;23(6):1060-5. Novelle MG, et al. **Metformin: A Hopeful Promise in Aging Research.** Cold Spring Harb Perspect Med. 2016 Mar 1;6(3):a025932. Bulterijs S. **Metformin as a geroprotector.** Rejuvenation Res. 2011 Oct;14(5):469-82. Wang CP, et al. **Differential effects of metformin on age related comorbidities in older men with type 2 diabetes.** J Diabetes Complications. 2017 Apr;31(4):679-686. Wang CP, et al. **Frailty Attenuates the Impact of Metformin on Reducing Mortality in Older Adults with Type 2 Diabetes.** J Endocrinol Diabetes Obes. 2014;2(2). pii: 1031. Ng TP, et al. **Long-term metformin usage and cognitive function among older adults with diabetes.** Alzheimers Dis. 2014;41(1):61-8. Patrone C, et al. **Diabetes drugs and neurological disorders: new views and therapeutic possibilities.** Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 Mar;2(3):256-62

Metformina HCL Fagron Micro em Pentravan[®]

- Somente a Metformina HCl Fagron Micro, com reduzido tamanho de partícula, obtida por um processo exclusivo de micronização, possibilita preparações transdérmicas com características sensoriais únicas para total conforto do paciente.
- É a única com estudo de permeação em pele humana em fase de publicação.
- A absorção oral da metformina é em torno de 50% em jejum, porém na prática, o mais comum é a administração concomitantemente às refeições, na tentativa de reduzir os efeitos adversos gástricos, prejudicando consideravelmente a absorção
- Uma das vantagens da Metformina HCl Fagron Micro em Pentravan[®] administrada por via transdérmica é evitar a passagem pelo trato gastrointestinal e a ocorrência dos indesejáveis efeitos gastrointestinais associados com a sua administração por via oral.
- Conforme demonstrado por avaliações clínicas em andamento, a dosagem de metformina administrada pela via transdérmica pode ser reduzida em relação à dosagem administrada oralmente, dependendo da avaliação clínica de cada paciente.
- Têm sido avaliadas doses entre 100 a 200 mg ao dia em doses divididas.

fagron.com.br



Metformina e Emagrecimento

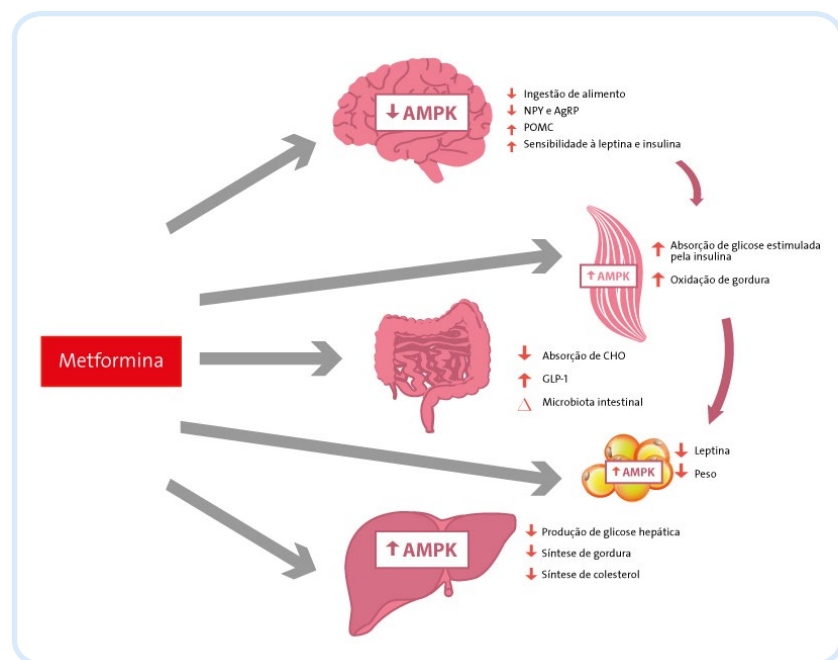
Mecanismo de ação na redução do índice glicêmico e do IMC

A metformina tem ganhado interesse clínico pelo seu potencial na redução do IMC (índice de massa corporal). Muitos indivíduos lutam pela manutenção do peso após mudanças no estilo de vida e intervenções cirúrgicas. A terapia com metformina é sugerida para pacientes obesos, pois tem demonstrado reduzir a incidência de diabetes tipo 2 e apresenta um perfil de eficácia e segurança favorável em comparação com medicações para perda de peso.

Além do seu efeito redutor do índice glicêmico, a metformina também promove a redução da ingestão de alimento, sendo este seu primeiro mecanismo de ação na redução de peso. Seu efeito na redução de apetite aparenta ser multifatorial com mudanças na fisiologia do eixo hipotálamo-hipofisário, incluindo a sensibilidade à leptina e insulina. Novos achados demonstram que a metformina promove mudanças na fisiologia gastrointestinal e no ritmo circadiano, além de regular a oxidação e o depósito de gordura no fígado, músculo esquelético e tecido adiposo.

- Promove perda de peso duradoura;
- Reduz a ingestão de alimento;
- Age no sistema nervoso central;
- Reduz o apetite por atenuar a atividade da AMPK no hipotálamo;
- Diminui a expressão de NPY (neuropeptídeo orexígeno);
- Aumenta a expressão de POMC (neuropeptídeo anorexígeno);
- Melhora a sensibilidade à insulina e leptina;
- Aumenta os níveis de GLP-1 afetando a microbiota intestinal;
- Reduz depósitos lipídicos ectópicos (fígado e músculo esquelético);
- Aumenta a oxidação lipídica;
- Diminui a síntese lipídica.

Compreender os mecanismos de ação pelos quais a metformina leva à perda de peso podem aperfeiçoar estratégias de prevenção e reversão da obesidade.



Potencial mecanismo de redução de IMC com atuação da metformina no cérebro, músculo esquelético, trato gastrointestinal, tecido adiposo e fígado. A metformina apresenta efeitos tecido-específicos sobre a AMPK que favorecem a ingestão reduzida de alimentos através de mecanismos neuronais e endócrinos. Além disso, a metformina aumenta a oxidação de gordura e diminui as reservas de lipídeos ectópicos, complementando assim as reduções do peso corporal.

AgRP, proteína relacionada à agouti; AMPK, adenosina monofosfato quinase; CHO, carboidrato; GLP-1, peptídeo 1 tipo glucagon; NPY, neuropeptídeo Y; POMC, pró-opiomelanocortina; Δ, mudança na microbiota intestinal.

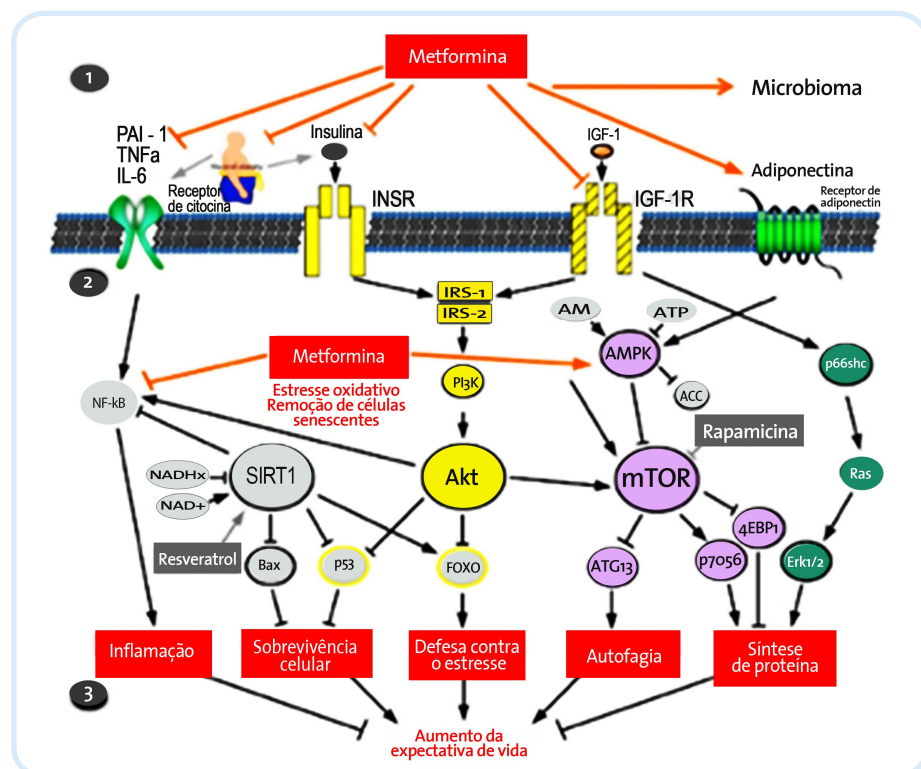
Igel LI, et al. **Metformin: an Old Therapy that Deserves a New Indication for the Treatment of Obesity.** *Curr Atheroscler Rep.* 2016 Apr;18(4):16.
Malin SK, et al. **Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms.** *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014 Oct;21(5):323-9.

A metformina reduz a ingestão de alimento e o peso corporal devido à sua ação direta nos centros hipotalâmicos, ocorrendo uma regulação da saciedade. Podendo com isso influenciar os processos metabólicos e celulares associados às condições crônicas de envelhecimento.

Novelle MG, et al. **Metformin: A Hopeful Promise in Aging Research.** *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016 Mar 1;6(3):a025932.

Metformina e Prevenção do Envelhecimento

Metformina e as vias metabólicas alvo na terapia antienvelhecimento



(1) A metformina interage com os receptores para citocinas, insulina, IGF-1 e adiponectina, mecanismos que quando modulados, são associados com o aumento da expectativa de vida.

(2) A metformina inibe as vias inflamatórias e ativa a AMPK, aumentando a inibição da mTOR, que aparentemente é um dos alvos principais na modulação do envelhecimento. Através de alguns desses mecanismos ela também modula o estresse oxidativo e remove células senescentes.

(3) Juntos, esses processos afetam a inflamação, a sobrevivência celular, a defesa contra o estresse, autofagia e a síntese de proteínas que são os principais resultados biológicos associados com o aumento da expectativa de vida.

Barzilai N, et al. *Cell Metab.* 2016 Jun 14;23(6):1060-5.

Redução do risco de declínio cognitivo

Evidências recentes sugerem que a metformina apresenta efeitos positivos na função cognitiva. Um estudo placebo-controlado em pacientes com diabetes tipo 2 e depressão, a metformina demonstrou uma melhor performance cognitiva e redução dos sintomas depressivos, além do controle glicêmico. Uma avaliação de 4 anos em 365 pacientes diabéticos com mais de 55 anos demonstrou que a metformina pode reduzir o risco de declínio cognitivo.

Barzilai N, et al. *Metformin as a Tool to Target Aging.* *Cell Metab.* 2016 Jun 14;23(6):1060-5. Guo M, et al. *Metformin may produce antidepressant effects through improvement of cognitive function among depressed patients with diabetes mellitus.* *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2014 Sep;41(9):650-6. Ng TP, et al. *Long-term metformin usage and cognitive function among older adults with diabetes.* *J Alzheimers Dis.* 2014;41(1):61-8.

Redução da neuroinflamação

A metformina demonstrou manter o equilíbrio redox e a homeostase celular do cérebro em modelos animais com envelhecimento induzido. Ocorreu a indução de vias autofágicas protetoras simultaneamente com a redução da neuroinflamação. Esses resultados levantam a possibilidade de que a metformina apresenta a habilidade de promover uma proteção saudável durante o envelhecimento.

Garg G, et al. *Antiaging Effect of Metformin on Brain in Naturally Aged and Accelerated Senescence Model of Rat.* *Rejuvenation Res.* 2017 Jan 9.

Redução da mortalidade

Uma observação clínica em mais de 100 mil pacientes identificou que os que apresentavam diabetes tipo 2 e foram tratados com metformina apresentaram uma expectativa de vida maior em comparação com os pacientes não diabéticos utilizados como controle e muito maior em comparação com os pacientes diabéticos tratados com outro fármaco.

Barzilai N, et al. *Metformin as a Tool to Target Aging.* *Cell Metab.* 2016 Jun 14;23(6):1060-5. Bannister CA, et al. *Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls.* *Diabetes Obes Metab.* 2014 Nov;16(11):1165-73.

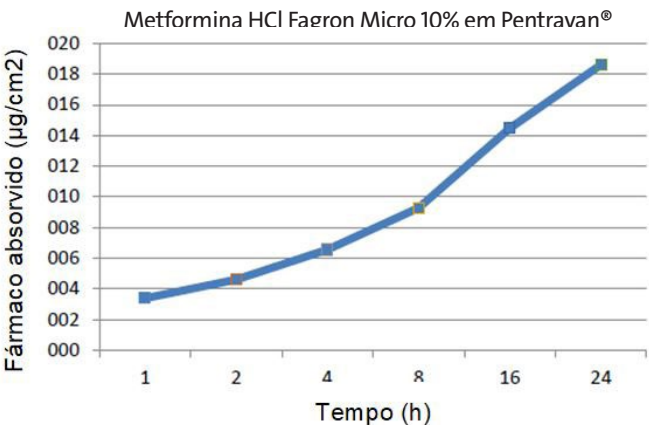
Metformina HCl Fagron Micro em Pentravan®

Estudo de Permeação

Neste estudo de permeação *ex vivo* em célula Franz, em pele humana *full thickness*, realizado pelo Laboratório Ortofarma, avaliou a performance de permeação de uma formulação com metformina a 10% em Pentravan®.

Foram observados os resultados em relação ao aproveitamento da dose aplicada na superfície da pele em 24h. Os resultados demonstraram 46,7% de permeação.

Relatório Ortofarma. Skin permeation – metformin in Pentravan.



Sugestões de formulações

Metformina HCl Fagron Micro em Pentravan®

Metformina HCl Fagron Micro	50 mg a 100 mg
Pentravan®	qsp 1 ml

Preparar 60 mL

Posologia: Aplicar 1 ml (pump dosador) 2 vezes ao dia no antebraço.

Metformina HCl Fagron Micro e Resveratrol em Pentravan®

Metformina HCl Fagron Micro	50 mg
Resveratrol	50 mg
Pentravan®	qsp 1 ml

Preparar 60 mL

Posologia: Aplicar 1 ml (pump dosador) 2 vezes ao dia no antebraço.

Polonini HC, et al. In vitro drug release and ex vivo percutaneous absorption of resveratrol cream using HPLC with zirconized silica stationary phase. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2014 Feb 1;947-948:23-31. Bhullar KS, et al. Lifespan and healthspan extension by resveratrol. *Biochim Biophys Acta.* 2015 Jun;1852(6):1209-18. Kodali M, et al. Resveratrol prevents age-related memory and mood dysfunction with increased hippocampal neurogenesis and microvasculature, and reduced glial activation. *Sci Rep.* 2015 Jan 28;5:8075. Pearson KJ, et al. Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span. *Cell Metab.* 2008 Aug;8(2):157-68. Tresguerres IF, et al. Resveratrol as anti-aging therapy for age-related bone loss. *Rejuvenation Res.* 2014 Oct;17(5):439-45.



Pentravan®: É um veículo promotor de permeação cutânea na forma de matriz fosfolipídica desenvolvida por tecnologia lipossomal. Atua aumentando a permeação cutânea de ingredientes farmacêuticos ativos (APIs) com elevada compatibilidade celular. Apresenta permeação cutânea cientificamente comprovada, além de eficácia e segurança garantidas. É o único veículo transdérmico clinicamente testado com resultados publicados e mais estudado globalmente. Pentravan® apresenta o mais elevado grau de evidências científicas publicadas.

Shruthi M, et al. Formulation and evaluation of proliposomal gel containing metformin hydrochloride using mannitol as a water soluble carrier. *IJPD / 5(1)*, 2015, 27-34. Sharma RK, et al. Solid lipid nanoparticles as a carrier of metformin for transdermal delivery. *International Journal of Drug Delivery* 5 (2013) 137-145. Allena RT, et al. Preparation and evaluation of transdermal patches of metformin hydrochloride using natural polymer for sustained release. *Int J Pharm Pharm Sci, Vol 4, Suppl 3, 2012, 297-302.* Jahan L, et al. In vitro Transdermal Delivery of Metformin from a HPMC/ PVA Based TDS-patch at Different pH. *J. Sci. Res.* 3 (3), 2011, 651-657.



A Fagron, multinacional holandesa, está presente em mais de 30 países e é líder mundial em inovação e otimização no tratamento customizado.

fagron.com.br

