

FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

# MONOGRAFÍA ACTUALIZADA DE METFORMINA



Miranda Megías Ramos



**Universidad de Sevilla**  
**Facultad de Farmacia**

TRABAJO FIN DE GRADO  
Grado en Farmacia

# **MONOGRAFÍA ACTUALIZADA DE METFORMINA**

Alumna: Miranda Megías Ramos  
Tutora: María Luisa González Rodríguez

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Revisión bibliográfica

Curso académico 2022/2023

Junio 2023, Sevilla

## RESUMEN/ABSTRACT

Metformina es un fármaco ampliamente utilizado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. El enfoque que presenta esta revisión se centra en los estudios más relevantes relacionados con este fármaco, ya que su uso resulta ser muy prometedor en prevención y terapia de multitud de patologías.

En primer lugar, se ha profundizado en las propiedades fisicoquímicas del fármaco, demostrando que afectan especialmente a su solubilidad, estabilidad y biodisponibilidad, lo que a su vez puede modificar su eficacia terapéutica. De esta forma, las limitaciones que surgen del uso de este fármaco pueden verse solventadas si conocemos con exactitud de qué manera pueden ser mejoradas en base a distintas técnicas enfocadas a la Tecnología Farmacéutica. Las técnicas en las que nos centramos son el polimorfismo, la formación de sales, los cocrystalos, los complejos de inclusión y los niosomas.

Por otro lado, aparte de la forma de administración oral, existen nuevas formas de administración de metformina que proporcionan ventajas en el cumplimiento del tratamiento de ciertas patologías.

En cuanto a las nuevas aplicaciones terapéuticas, se ha explorado el potencial de la metformina en el tratamiento de distintos tipos de cáncer, puesto que estudios recientes han revelado propiedades antitumorales y capacidad para modular vías metabólicas que están relacionadas con el crecimiento y la proliferación celular. Asimismo, se ha observado que la metformina puede influir beneficiosamente en la remodelación ósea, promoviendo la regeneración de este tejido, sobre todo en pacientes que presentan periodontitis, puesto que es la patología en la que se centran la mayoría de las investigaciones que han sido estudiadas en esta revisión. Para ello, el uso de *scaffolds* es una de las estrategias más empleadas.

Con este estudio se pretende explorar las nuevas opciones terapéuticas en beneficio de los pacientes, y ofrecer una amplia visión de cómo la metformina puede ser fundamental para el abordaje de distintas terapias.

**Palabras clave:** metformina, cocrystal, complejos de inclusión, cáncer, regeneración ósea.

## ÍNDICE

RESUMEN/ABSTRACT .....	1
1. INTRODUCCIÓN .....	4
1.1. Historia y desarrollo de metformina .....	4
1.2. Mecanismos de acción de metformina .....	4
1.3. Farmacocinética y farmacodinamia de metformina .....	6
1.4. Formas de administración de metformina.....	8
1.5. Indicaciones y uso clínico de metformina .....	8
1.6. Reacciones adversas medicamentosas y contraindicaciones de metformina .....	9
2. OBJETIVOS .....	11
3. METODOLOGÍA.....	11
3.1. Criterios de inclusión y de exclusión .....	11
3.2. Fuentes de información .....	12
3.3. Estrategia de búsqueda.....	12
3.4. Selección de datos.....	12
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	13
4.1. Mejora de las propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas .....	13
4.1.1. Polimorfismo .....	13
4.1.2. Formación de sales.....	14
4.1.3. Cocrystalización.....	16
4.1.4. Complejos de inclusión.....	19
4.1.5. Niosomas.....	20
4.2. Otras vías de administración de metformina.....	21
4.2.1. Administración transdérmica .....	21
4.2.2. Administración intravaginal .....	22
4.3. Nuevas aplicaciones terapéuticas .....	22
4.3.1. Reparación y regeneración ósea .....	22
4.3.2. Cáncer e inmunoterapia.....	30
5. CONCLUSIONES .....	36
6. BIBLIOGRAFÍA .....	37

## ANEXO

### Índice de abreviaturas:

- EFG: Equivalente Farmacéutico Genérico
- OCT: Receptores Orgánicos de Cationes
- AMPK: Proteína cinasa activada por adenosín monofosfato
- FBP1: Fructosa-1,6-bifosfatasa-1
- mTOR: Diana de rapamicina en células de mamífero
- DM2: Diabetes Mellitus tipo 2
- LDL: Lipoproteínas de baja densidad
- HCl: Ácido clorhídrico
- BCS: Sistema de Clasificación Biofarmacéutica
- API: Ingredientes Farmacéuticos Activos
- AINEs: Antiinflamatorios No Esteroides
- FDA: Food and Drug Administration
- MHCA: Clorhidrato de metformina con ácido Cítrico
- DFT: Teoría del Funcional de la Densidad
- AIM: Áreas de la teoría funcional de la densidad atómica
- NBO: Orbitales naturales de enlace
- MSC: Células estromales multipotentes
- BMSC: MSC obtenidas a partir de la médula ósea
- ASC: MCS aisladas a partir de tejido adiposo
- ALP: Fosfatasa alcalina
- hDPSC: Células madre de la pulpa dental humana
- PDLSC: Células madre del ligamento periodontal
- ROS: Especies Reactivas de Oxígeno
- CPC: Cemento de fosfato cálcico
- MF: Hidrogel de alginato en microfibra
- HA: Hidroxiapatita
- nHA: Nanohidroxiapatita
- $\beta$ -TCP: fosfato  $\beta$ -tricálcico
- CTS: Quitosano
- SBA-15: Sílice mesoporosa
- $\alpha$ -CSH:  $\alpha$ -Hemihidrato sulfato de calcio
- PU: Poliuretano
- CMTN: Cáncer de mama triple negativo
- CCR: Cáncer colorrectal
- IGF: Factor de crecimiento similar a la insulina
- PDAC: Adenocarcinoma ductal pancreático

### Índice de figuras:

<i>Figura 1. Estructura química de metformina.....</i>	<i>4</i>
<i>Figura 2. Efectos de la Activación de la AMPK por la metformina.....</i>	<i>5</i>
<i>Figura 3. Sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS) de los fármacos.....</i>	<i>14</i>
<i>Figura 4. Proceso de cocrystalización.....</i>	<i>16</i>
<i>Figura 5. Solubilización de un cocrystal.....</i>	<i>18</i>
<i>Figura 6. Complejo de inclusión de metformina.....</i>	<i>19</i>
<i>Figura 7. Representación de periodontitis con riesgo de pérdida del diente.....</i>	<i>23</i>
<i>Figura 8. Tipos de cáncer que van a ser tratados en esta revisión.....</i>	<i>31</i>

### Índice de tablas:

<i>Tabla 1. Propiedades físicas y químicas de la metformina.....</i>	<i>6</i>
<i>Tabla 2. Resumen de las propiedades físicoquímicas de metformina.....</i>	<i>13</i>
<i>Tabla 3. Métodos más comunes de síntesis de cocrystal.....</i>	<i>18</i>
<i>Tabla 4. Otras patologías en las que metformina resulta de utilidad.....</i>	<i>36</i>

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Historia y desarrollo de metformina

Metformina es un fármaco perteneciente a la familia de las biguanidas, procediendo a su vez de la guanidina. Dentro de esta clase, los fármacos funcionan de manera similar. Su eficacia clínica ha sido demostrada en numerosos ensayos clínicos y su uso se ha generalizado en todo el mundo (Rena et al., 2017).

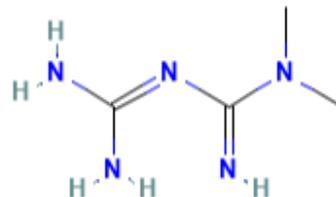


Figura 1. Estructura química de metformina (PubChem, s/f)

A diferencia de muchos de los fármacos conocidos actualmente en la medicina moderna, metformina tiene un origen natural, derivando de la planta *Galega officinalis*, utilizada en la medicina herbal para tratar la diabetes desde hace siglos. Sin embargo, tal y como es usada actualmente, se desarrolló a partir de la investigación científica y no es simplemente una forma purificada de la planta (Rena et al., 2017).

Se sintetizó por primera vez en la década de 1920, ya que la guanidina resultó ser tóxica en los ensayos clínicos que se realizaron con anterioridad (Rena et al., 2017). Desde entonces, este antidiabético oral se ha convertido en el más frecuentemente prescrito en gran cantidad de países, y se ha consolidado como el principal tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), condición en la que el organismo no usa la insulina normalmente y no puede controlar la cantidad de glucosa en sangre (De Vicente Aguilera et al., 2019).

La metformina es segura, efectiva, no tóxica y bien tolerada, y su eficacia depende de la dosis. Se ha demostrado mediante numerosos estudios que, tanto en monoterapia como en terapia combinada con otros hipoglucemiantes, es capaz de mejorar el control glucémico. De esta forma, podemos asegurar que contribuye a mejorar la sensibilidad a la insulina, a disminuir la producción de glucosa en el hígado y a reducir los niveles de glucosa en plasma (Lv y Guo, 2020).

### 1.2. Mecanismos de acción de metformina

Aunque no se comprenden con exactitud los mecanismos de acción de este fármaco y siguen siendo objeto de investigación, se sabe que ayuda a controlar los niveles de glucosa en la sangre de diferentes formas:

- Ayuda al organismo a responder mejor a la insulina que produce.
- Reduce la producción hepática de glucosa, es decir, actúa como hipoglucemiante inhibiendo la gluconeogénesis y la glucogenólisis.

- Reduce la glucosa que los intestinos absorben de los alimentos que ingerimos durante la dieta.

Por tanto, es evidente que los beneficios de metformina son resultado de una variedad de mecanismos moleculares (Rena et al., 2017).

Sus principales efectos metabólicos se resumen en: efectos hipoglucemiantes, efecto protector antidiabético, antiobesidad, antilipidémico, hepatoprotector y cardioprotector (Arocha Rodulfo et al., 2017).

El paso al espacio intracelular ocurre a través de los Receptores Orgánicos de Cationes (OCT), principalmente OCT-1 Y 3, los cuales están relacionados con su función antidiabética, gracias a que su localización principal se encuentra en los hepatocitos. Así, metformina llega a los hepatocitos mediante estos transportadores, provocando la inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial. Como consecuencia, debido a la actividad del OCT-1, aumenta la acumulación en las células y, por consiguiente, aumenta su efecto (De Vicente Aguilera et al., 2019).

Para ejercer sus efectos antihiper glucémicos, metformina suprime la producción de glucosa a través de vías dependientes o independientes de la proteína cinasa activada por adenosín monofosfato (AMPK) (Rena et al., 2017). La AMPK es mediadora del estado de energía celular y actúa de forma decisiva en la protección de las funciones celulares (Arocha Rodulfo et al., 2017). En la figura 2 se recogen los efectos de la activación de la AMPK por la metformina.

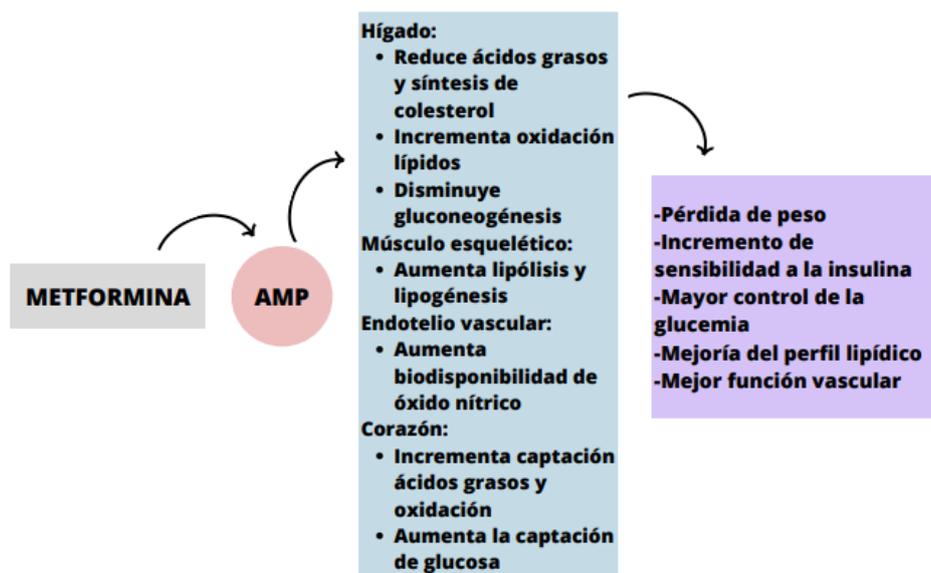


Figura 2. Efectos de la Activación de la AMPK por la metformina (Modificado de Arocha Rodulfo et al., 2017).

A través de la activación de esta vía y la posterior inhibición de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR), se suprime la producción de glucosa por el hígado, es decir, la gluconeogénesis. Para ello, la metformina se dirige a la enzima que controla la velocidad de la gluconeogénesis, fructosa-1,6-bifosfatasa-1 (FBP1), inhibiéndola. Además, la oxidación de ácidos grasos se ve reforzada al igual que la glucólisis (Lv y Guo, 2020).

### **1.3. Farmacocinética y farmacodinamia de metformina**

La metformina es una molécula hidrofílica, con propiedades de base débil y con limitada difusión a través de membranas (Arocha Rodulfo et al., 2017). A modo de resumen, se recopilan en la Tabla 1 las propiedades físicoquímicas más interesantes de este fármaco.

*Tabla 1. Propiedades físicas y químicas de la metformina.*

Fórmula molecular	C <sub>4</sub> H <sub>12</sub> N <sub>5</sub>
Forma	Cristales
Color	Blanco
Olor	Inodoro
pH	6,7 a 10 g/l 20 °C
Punto de fusión	225 °C
Punto / intervalo de ebullición	97°C
Índice de compresibilidad	35,7 %
Índice de Hausner	1,5
Inflamabilidad	No inflamable
Presión de vapor	<0,00001 hPa a 20 °C (Método: Directrices de ensayo 104 del OECD)
Densidad	1,36 g/cm <sup>3</sup> a 20,1 °C (Método: Directrices de ensayo 109 del OECD)
Solubilidad	350 g/l a 20 °C Muy soluble en agua, parcialmente soluble en acetona, éter, cloroformo
Coeficiente de reparto n-octanol/agua	Log Pow: - 3,5 (20 °C) Baja permeabilidad (Directrices de ensayo 107 del OECD)
Temperatura de autoinflamación	> 400 °C
Temperatura de descomposición	>230 °C
Propiedades explosivas	No explosivo
Propiedades comburentes	No es oxidante (Método A17, propiedades oxidantes)
Tamaño de partícula	Diámetro medio de partículas: 0,3 mm

*(Ficha de datos de seguridad Metformina, Merck). OECD: Organization for Economic Co-operation and Development.*

Tras su administración oral, la mayor parte de la dosis se absorbe en el tracto gastrointestinal superior, a nivel de intestino delgado, y el resto de la dosis pasa al colon antes de ser excretada por las heces de forma inalterada (Rena et al., 2017). Su absorción

gastrointestinal es limitada debido a la baja permeabilidad que presenta en el tracto gastrointestinal inferior (Arocha Rodulfo et al., 2017), perteneciendo a la Clase III de la clasificación BCS (Metry et al., 2021).

El  $t_{max}$  se alcanza en 2,5 horas, y la biodisponibilidad absoluta en un comprimido de 500-850 mg de metformina es aproximadamente del 50-60 % en individuos sanos. Después de administrar una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en heces es del 20-30 %. Por tanto, la absorción de la metformina es saturable e incompleta, presentando una farmacocinética de absorción no lineal (Ficha técnica metformina Cinfa 850 mg comprimidos recubiertos con película equivalente farmacéutico genérico (EFG)).

Las concentraciones plasmáticas estables del fármaco se alcanzan en 24-48 horas y normalmente son inferiores a 1  $\mu\text{g/mL}$ , siendo más bajas que las concentraciones observadas en ayunas. (Ficha técnica metformina Cinfa 850 mg comprimidos recubiertos con película EFG).

La metformina oral se distribuye de forma rápida en los tejidos presentes en intestino, hígado, riñones y vejiga, y en fluidos periféricos, y de forma más lenta en los eritrocitos. Estos órganos se convierten en las dianas farmacológicas claves para el impacto beneficioso de este fármaco en nuestro organismo (Rena et al., 2017).

No se metaboliza en el hígado ni se une a proteínas plasmáticas, por lo que se excreta inalterada en la orina (<https://www.vademecum.es/principios-activos-metformina-a10ba02>).

Se ha demostrado que metformina presenta polimorfismo genético, que se manifiesta en las variaciones de determinadas partes de una secuencia de ADN. Se sabe que estas variantes en los alelos son las responsables de la diversidad de fenotipos en la respuesta al fármaco y la susceptibilidad a enfermedades. La farmacogenética utiliza diferentes herramientas moleculares para detectar estos polimorfismos (Li et al., 2022).

La metformina no se metaboliza, pero es transportada por los Transportadores de Cationes Orgánicos 1 (OCT1) y 2 (OCT2), los cuales afectan de manera significativa a la efectividad reductora de glucosa del fármaco en estudio (Li et al., 2022). Estos OCT son un tipo de proteínas de transporte que secretan y absorben sustancias catiónicas. El OCT1 transporta el fármaco al torrente sanguíneo, y el OCT2, expresado fundamentalmente en la membrana basolateral de los túbulos renales, afecta principalmente a la captación de metformina de la circulación en las células epiteliales renales (Borra et al., 2023).

La activación de AMPK cuando la metformina entra en la célula provoca un aumento de la captación de glucosa en el músculo y las células hepáticas, lo que conlleva a una mejora en líneas

celulares que poseen actividad OCT, mejorando la respuesta a la metformina (Tood y Florez, 2014).

Se han identificado 13 polimorfismos de nucleótido único OCT2 en varios grupos de pacientes, los cuales alteran la capacidad de respuesta de la metformina. Esto indica que los genes resultan de especial importancia para determinar la respuesta de este fármaco en el organismo. Por tanto, si se introduce una terapia individualizada con DM2 y para aclarar el papel de los polimorfismos, es necesaria la optimización de los regímenes de dosificación individualizados de la metformina (Li et al., 2022), de forma que los pacientes con polimorfismo genético OCT2 obtendrían beneficios significativos en el resultado de su tratamiento (Borra et al., 2023).

La vida media aparente de eliminación es casi de 6,5 horas. Su excreción es exclusivamente por vía renal. Si la función renal no se encuentra alterada, el aclaramiento renal de metformina es > 400 mL/min, lo que señala que este fármaco se excreta por filtración glomerular y por secreción tubular. Su empleo está contraindicado en pacientes cuyo funcionamiento renal esté demasiado alterado, puesto que se incrementaría el riesgo de acidosis láctica (Arocha Rodulfo et al., 2017).

#### **1.4. Formas de administración de metformina**

Este medicamento se administra por vía oral en forma de líquido, comprimidos de liberación inmediata y comprimidos de liberación prolongada (<https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a696005-es.html>). Aunque los alimentos retrasan la absorción de la metformina de forma ligera, se recomienda la ingesta de este fármaco con las comidas (<https://www.vademecum.es/principios-activos-metformina-a10ba02>).

#### **1.5. Indicaciones y uso clínico de metformina**

Las indicaciones más comunes y extendidas que presenta este fármaco son las siguientes:

- Prevención de Diabetes. El uso de metformina en monoterapia para prevenir la diabetes no es tan efectivo como los cambios en el estilo de vida, pero se ha demostrado que presenta efectos beneficiosos mejorando el perfil lipídico y la glucemia en ciertos tipos de pacientes (De Vicente Aguilera et al., 2019).
- DM2. Metformina es considerada el fármaco de primera elección en monoterapia en el tratamiento de esta patología, ya que presenta claras ventajas respecto al resto de

fármacos orales. Estos fármacos y la insulina pueden ser utilizados en combinación con el tratamiento de elección (De Vicente Aguilera et al., 2019).

El resultado más importante del tratamiento para la DM2 resulta ser la prevención de complicaciones cardiovasculares, algo alcanzable con el uso de la metformina. Además, este fármaco presenta una tendencia baja a la aparición de cuadros hipoglucémicos y un bajo riesgo de producir acidosis láctica. Por tanto, existe la posibilidad de poder ser utilizada en pacientes con la función renal disminuida (De Vicente Aguilera et al., 2019). Los factores de riesgo con mayor importancia para esta patología son la escasa actividad física, la obesidad, una dieta deficiente y una edad superior a 45 años.

Se recomienda una dosis máxima de metformina de 2 g/día (De Vicente Aguilera et al., 2019).

- Diabetes Mellitus tipo 1. La combinación de metformina e insulina proporciona un mejor control de los niveles de glucosa (Lv y Guo, 2020). El uso de metformina implica una reducción del peso y de los niveles de colesterol LDL (De Vicente Aguilera et al., 2019).
- Embarazo. La metformina es el fármaco de elección en el tratamiento de la diabetes gestacional debido a su buen perfil de seguridad. No existen evidencias de que su uso pueda ocasionar malformaciones en el feto o abortos (De Vicente Aguilera et al., 2019).
- Síndrome de ovario poliquístico. Es una patología que la mayoría de las veces se acompaña de hiperinsulinemia, lo que se traduce en un aumento de la producción de andrógenos por los ovarios y en la inhibición de la producción de globulina fijadora de hormonas sexuales por parte del hígado, lo que produce un aumento de testosterona. Además, el uso de insulina impide la ovulación. Metformina, por su parte, actúa reduciendo los niveles de testosterona al inhibir la producción de glucosa hepática y aumentar la sensibilidad de los tejidos a la insulina (De Vicente Aguilera et al., 2019).

Además de su utilidad como antidiabético, se han demostrado otras diversas aplicaciones de este fármaco, ejerciendo efectos en el retraso del crecimiento de diversos tipos de cánceres, regeneración ósea, obesidad, enfermedades hepáticas y enfermedades renales, entre otras (Lv y Guo, 2020).

#### **1.6. Reacciones adversas medicamentosas y contraindicaciones de metformina**

Metformina, aunque es un fármaco bien tolerado (<https://www.vademecum.es/principios-activos-metformina-a10ba02>), también presenta una serie de reacciones adversas, siendo las alteraciones digestivas las más frecuentes al inicio del tratamiento, principalmente: náuseas, vómitos, diarrea, molestias abdominales y pérdida de apetito (Ficha técnica Metformina Cinfa

850 mg comprimidos recubiertos con película EFG). Estos efectos leves y transitorios podrían ser causa de la acumulación de fármaco en los enterocitos del intestino delgado, generalmente por la dosis ingerida (De Vicente Aguilera et al., 2019).

Del mismo modo, son frecuentes los trastornos del sistema nervioso, como las alteraciones del gusto (Ficha técnica Metformina Cinfa 850 mg comprimidos recubiertos con película EFG). Sin embargo, aunque la metformina presenta bajo riesgo de ocasionar hipoglucemia, dado que no aumenta la concentración de insulina, el riesgo de sufrir esta afección se sitúa entre los efectos adversos más temidos (De Vicente Aguilera et al., 2019).

Por su parte, existe la posibilidad de que la probabilidad de sufrir acidosis láctica con el consumo de metformina se vea incrementada en pacientes con predisposición a padecer esta reacción poco frecuente, pero, a su vez, peligrosa. Esto ocurre cuando el fármaco alcanza unas concentraciones séricas que superan los niveles terapéuticos llegando a niveles tóxicos. Normalmente, se debe al metabolismo anaeróbico por interferencia con la respiración mitocondrial, que provoca el incremento de la generación de lactato (De Vicente Aguilera et al., 2019).

La disminución gradual de la vitamina B12 por malabsorción sería otro efecto adverso causado por el uso de metformina (De Vicente Aguilera et al., 2019).

Por tanto, se recomienda la interrupción de su consumo cuando el paciente muestre algún signo de acidosis láctica, precoma diabético, insuficiencia renal grave, situaciones agudas que alteren la función renal, como la deshidratación, ya que no se toleraría de forma adecuada, enfermedades que ocasionen hipoxia tisular o con insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda o alcoholismo (Ficha técnica Metformina Cinfa 850 mg comprimidos recubiertos con película EFG).

Podríamos resumir que la metformina es una molécula que se reinventa continuamente por sí misma (Arocha Rodulfo et al., 2017), y aunque su bajo costo le asegura el primer lugar en el tratamiento de la DM2 (De Vicente Aguilera et al., 2019), presenta muchas más aplicaciones terapéuticas que serán objeto del presente trabajo para proporcionar una visión más clara del alcance de este fármaco en la mejora de la vida de los pacientes.

## 2. OBJETIVOS

Este fármaco presenta muchas más aplicaciones terapéuticas de las conocidas, por lo que, hoy en día, la metformina constituye un avance en la atención médica. Con ella, se abre un abanico de posibilidades farmacéuticas que abordaremos a partir de las nuevas propiedades fisicoquímicas y aplicaciones terapéuticas que se han ido demostrando en los últimos años mediante numerosos estudios.

Por tanto, el objetivo general de esta revisión bibliográfica consiste en ampliar la información disponible sobre el objeto de estudio, la metformina. En otros términos, actualizar las monografías existentes.

A parte del objetivo principal, la revisión consta de varios objetivos parciales:

- Recopilar información necesaria sobre las propiedades fisicoquímicas de metformina.
- Aunar las características fisicoquímicas innovadoras encontradas y analizarlas para confirmar cómo mejoran las propiedades de metformina.
- Indagar en nuevas formas de administración de metformina.
- Analizar las patologías en las que la metformina contribuye a su mejora.

## 3. METODOLOGÍA

En esta revisión bibliográfica se ha procedido a recopilar evidencias científicas ya existentes sobre la metformina y sus nuevas posibilidades terapéuticas a través de diferentes artículos científicos, trabajos académicos y revistas especializadas, entre otros.

### 3.1. Criterios de inclusión y de exclusión

Con el fin de establecer los límites de la revisión y de cumplir con los objetivos establecidos, en este trabajo se han aplicado una serie de criterios de inclusión y exclusión, los cuales han permitido una búsqueda lo más precisa y ajustada posible a las necesidades marcadas.

Los criterios de inclusión que se han seguido durante la revisión son la lectura de publicaciones en los últimos 6 años (2017-2023), artículos tanto en inglés como en español, textos que fueran accesibles para su entendimiento y estudios que tras la lectura del *abstract* resultaran de interés. Por el contrario, los criterios de exclusión serían los estudios previos al año 2017, textos que no fueran accesibles y los cuales tras la lectura del *abstract* se encontrarán fuera del objeto de estudio del presente trabajo.

La lectura e inclusión de artículos científicos con fecha de publicación anterior a 2017 se justifican por resultar de especial interés para un tema concreto, y que se identificó tras la lectura de algún artículo publicado en estos últimos 5 años.

### **3.2. Fuentes de información**

Se llevaron a cabo búsquedas a través de distintas bases de datos enfocadas al ámbito de las ciencias de la salud, siendo PubMed, Scopus y Web Of Science, además de páginas de internet verificadas como MedlinePlus y Google Académico, las utilizadas para obtener la información deseada. Todo ello a través de la herramienta proporcionada por la biblioteca de la Universidad de Sevilla.

### **3.3. Estrategia de búsqueda**

Para cumplir con los requisitos de esta revisión, se ha llevado a cabo una estrategia de búsqueda marcada por palabras claves y filtros basados en los criterios de inclusión. La búsqueda se centró en la combinación de la palabra “*Metformin*” empleando el operador booleano AND junto con las siguientes palabras claves: *Mechanism of action, Physicochemical properties, Pharmacokinetic properties, Clinical applications, Cancer, Bone regeneration, Polymorphs, Cocrystals, Inclusion complexes, Cyclodextrins, Solubility, Stability, Scaffolds y Nanotechnology.*

### **3.4. Selección de datos**

<b>Palabras clave</b>	<b>Filtros</b>
<i>Metformin AND Mechanism of action</i>	Artículos de investigación y revisiones 6 últimos años (preferiblemente) Textos relacionados con farmacia Texto accesible Lectura del <i>abstract</i>
<i>Metformin AND Physicochemical properties</i>	
<i>Metformin AND Pharmacokinetic properties</i>	
<i>Metformin AND Solubility</i>	
<i>Metformin AND Stability</i>	
<i>Metformin AND Clinical applications</i>	
<i>Metformin AND Cancer</i>	
<i>Metformin AND Bone regeneration</i>	
<i>Metformin AND Polymorphs</i>	
<i>Metformin AND Cocrystals</i>	
<i>Metformin AND Inclusion complexes AND Cyclodextrins</i>	
<i>Metformin AND Scaffolds</i>	
<i>Metformin AND Nanotechnology</i>	

A través de la lectura de los *abstracts* de los artículos, se han ido rechazando aquellos que se salían del objeto de estudio, obteniendo al final de la lectura un total de 63 artículos. De estos, 56 son artículos de revisión y 7 son textos electrónicos.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1. Mejora de las propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas

Como inicio a este apartado, en la Tabla 2 se ven reflejadas en forma de resumen algunas de las propiedades fisicoquímicas que presenta la metformina, según los artículos consultados, y cuál sería su aportación a la mejora de las propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas de la misma.

*Tabla 2. Resumen de las propiedades fisicoquímicas de Metformina (Met).*

<b>Propiedades fisicoquímicas</b>	<b>Aportación</b>	<b>Referencias</b>
Polimorfismo	Velocidad de disolución y biodisponibilidad	(Ruiz, 2017)
Formación de sales	Met-HCl: Solubilidad y estabilidad	(Yu et al., 2022)
	Met-Docusato: Lipofilia y biodisponibilidad	(Saeed et al., 2021)
	Met-Rheína: Higroscopicidad y efectos secundarios	(Yu et al., 2023)
	Met-Gliclazida: Higroscopicidad	(Putra et al., 2016)
	Met-AINE: Estabilidad	(Acebedo-Martínez et al., 2023)
Cocristales	Solubilidad, estabilidad y velocidad de disolución	(Yan et al., 2022)
	Met-Ácido cítrico: Solubilidad y biodisponibilidad	(Batisai, 2021)
	Met-Barbital: Higroscopicidad	(Cai et al., 2021)
Complejos de inclusión	Solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad, liberación sostenida y efectos adversos	(Kaur et al., 2019) (Corti et al., 2007) (Lizy Roselet y Prema Kumari, 2020)
Niosomas	Estabilidad, biodisponibilidad y liberación sostenida	(Samed et al., 2018)

#### 4.1.1. Polimorfismo

La metformina es conocida por tener diferentes formas cristalinas, lo que significa que tiene polimorfos. Se denomina polimorfo a cada forma en la que este compuesto es capaz de cristalizar (Ruiz, 2017).

La metformina clorhidrato presenta dos polimorfos diferentes, la forma termodinámicamente estable y el polimorfo metaestable, teniendo estructuras monocíclicas y con unas características propias de compresión y flujo que repercutirán en la velocidad de disolución. Asimismo, las diferentes formas polimórficas de la metformina pueden tener diferentes velocidades de disolución o biodisponibilidad, lo que afecta a su eficacia terapéutica (Ruiz, 2017).

Nanubolu et al. (2013) discuten dos nuevas estructuras cristalinas polimórficas de **metformina-embonato**. Su estructura cristalina ha sido difícil de alcanzar, pero estos autores informan sobre la preparación y caracterización completa de dos modificaciones cristalinas a través de difracción, espectroscopía y métodos térmicos. Sugieren que los polimorfos tienen una relación enantiotrópica, de manera que la forma I es la estable a alta temperatura y la forma II es estable a temperatura ambiente (Nanubolu et al., 2013).

#### 4.1.2. Formación de sales

Metformina es un principio activo muy soluble en agua, pero contiene grupos ionizables que pueden formularse como sales para mejorar su solubilidad y estabilidad (Batisai, 2021).

La solubilidad se define de forma cuantitativa como la concentración de soluto en una solución saturada a una cierta temperatura, y de forma cualitativa como la interacción espontánea de dos o más sustancias para dar lugar a una dispersión molecular homogénea. Es una propiedad esencial que afecta tanto a la biodisponibilidad como a la dosificación de los medicamentos. Cada vez hay más interés en el diseño de estrategias que mejoren la solubilidad de las moléculas de los fármacos sin necesidad de cambiar su estructura molecular o su actividad (Batisai, 2021).

Metformina pertenece a la clase III, de alta solubilidad y baja permeabilidad (Figura 3); por tanto, depende de las sales que se formen, se podrán mejorar unas u otras propiedades fisicoquímicas (Saeed et al., 2021).

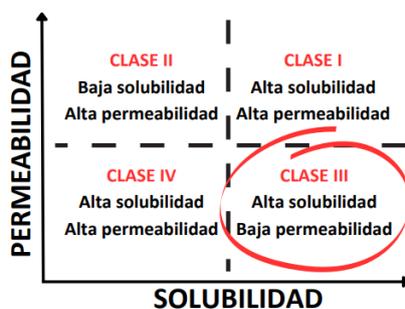


Figura 3. Sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS) de los fármacos.

El **clorhidrato de metformina** es la sal más común y utilizada de la metformina, presenta una mayor estabilidad y es más fácil de ser absorbida en el organismo en comparación con el fármaco puro, convirtiéndose este hecho en una ventaja (Yu et al., 2022).

- Sales lipofílicas

Constituye una estrategia que puede producir una mejora de la lipofilidad aparente, solubilidad del vehículo lipídico, permeabilidad y biodisponibilidad de fármacos ionizables pertenecientes al Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) de clase II y clase III (Saeed et al., 2021).

En este caso, se plantea el uso de potenciadores de permeación aniónica que proporcionan una mejora en la capacidad de permeación de moléculas hidrófilas con membrana de baja permeabilidad como la metformina. Estos son utilizados como contraiones para mejorar las propiedades fisicoquímicas del fármaco. Tal es el caso de **docusato de metformina**, el cual es un potenciador de permeación de tipo aniónico. Es capaz de mejorar la lipofilia del fármaco, permitiendo que sea miscible con excipientes lipídicos que mejoran la biodisponibilidad (Saeed et al., 2021).

- Cristal multicomponente

Un cristal multicomponente puede ser tanto una sal como un cocrystal y consiste en la combinación de fármaco-fármaco. Las propiedades fisicoquímicas del cristal final son diferentes de las de los fármacos originales, y las limitaciones o inconvenientes de cada uno de ellos se resuelven con la asociación. La preparación de cristales multicomponentes es una técnica que se utiliza para alterar las propiedades fisicoquímicas de los fármacos mediante la reorganización de moléculas para dar lugar a una nueva estructura cristalina. Se debe controlar cómo interactúan las moléculas para simplificar el análisis de estas propiedades (Putra et al., 2016).

Un ejemplo de este tipo es el cristal multicomponente de tipo **sal de Metformina-Rheína**. La rheína es un compuesto derivado de antraquinona con diversas actividades farmacológicas, como hipoglucemiante, regulador de la función renal, antitumoral, antiinflamatorio y antibacteriano. Según la clasificación BCS, pertenece a la clase II, con alta permeabilidad y baja solubilidad. Esta solubilidad insatisfactoria causa problemas en la biodisponibilidad, lo que limita su aplicación clínica. Por tanto, teniendo en cuenta las ventajas de las sales multicomponente para conseguir una mejora de las propiedades fisicoquímicas de los Ingredientes Farmacéuticos Activos (API), se usó el método de salificación para mejorar la solubilidad de la rheína. Por su parte, los efectos adversos gastrointestinales de metformina pueden verse disminuidos al igual que su higroscopicidad, gracias a que la rheína contribuirá a que esto ocurra. Por el contrario,

mediante la preparación de esta sal molecular de doble fármaco, al ser la metformina altamente soluble, contribuye a la mejora de la baja solubilidad de la rheína, aumentando de esta misma forma su biodisponibilidad (Yu et al., 2023).

Otro ejemplo es el cristal multicomponente de tipo **sal de metformina y gliclazida**. Putra et al. (2016) mostraron una mejoría en la solubilidad y velocidad de disolución en comparación con la gliclazida pura. Además, el problema de higroscopicidad que presenta la metformina se solventó. Estas alteraciones se asociaron a la existencia de la estructura del canal hidrófilo, el cual estaba formado por moléculas de gliclazida y en su interior se localizaron las moléculas de metformina que eran protegidas (Putra et al., 2016).

Recientemente, se han sintetizado **sales moleculares de metformina-AINEs**. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) pueden ayudar a que la metformina, siendo una molécula altamente higroscópica mejore su estabilidad. Con esta combinación, se mejoran las propiedades fisicoquímicas de los API originales. Los AINEs muestran un bajo perfil de solubilidad y deben administrarse en dosis altas conduciendo a un incremento de los efectos secundarios. Tras la caracterización del estado sólido junto con estudios de solubilidad y estabilidad, estas nuevas formulaciones de sales moleculares mejoran no solo la estabilidad oral de la metformina sino, además, la solubilidad de los AINEs (Acebedo-Martínez et al., 2023).

#### 4.1.3. Cocrystalización

La cocrystalización es una técnica de ingeniería cristalina que mejora las propiedades fisicoquímicas de moléculas de fármacos mediante la formación de cocrystalos, es decir, mejora la solubilidad, la velocidad de disolución y la estabilidad (Batisai, 2021).

Cuando se habla de ingeniería de cristales se hace referencia a la comprensión de las interacciones intermoleculares en el empaquetamiento de cocrystalos, es decir, de cómo las moléculas interactúan entre sí durante el proceso de cocrystalización y de cómo utilizar esta información para diseñar nuevos sólidos con las propiedades físicas y químicas deseadas sin interferir en su actividad. La finalidad es obtener un nuevo cocrystal multicomponente conocido con el nombre de cocrystal (Batisai, 2021).



Figura 4. Proceso de cocrystalización (Modificada de Thakuria y Sarma, 2018).

Un cocrystal es un complejo cristalino formado por dos o más especies neutras que se encuentran en la misma celda cristalina y que se mantienen unidas por interacciones no covalentes, sobre todo por enlaces de hidrógeno. De esta manera, se mantiene la estructura 3D de las moléculas. En cuanto a su composición, los cocrystal están formados por el API y uno o más agentes formadores de cocrystal. La búsqueda de nuevos cocrystal es competencia de la química supramolecular, la cual se encarga del estudio de las interacciones no covalentes presentes en las moléculas. Estas interacciones se llevan a cabo entre los sitios de reconocimiento de las moléculas (grupos funcionales). Hay que tener en cuenta que los grupos funcionales del API van a permitir el reconocimiento molecular por parte del agente cocrystalizante. Se utilizan sintones supramoleculares que se complementan con los grupos funcionales del API facilitando el reconocimiento molecular (Saucedo-Balderas et al., 2014).

La síntesis del cocrystal comenzaría con la selección de coformadores adecuados con grupos funcionales que interactúen de forma adecuada con los del API. No son tóxicos y se seleccionan a partir de una lista que es considerada como segura según la *Food and Drug Administration* (FDA). El mayor reto planteado en la ingeniería de cristales es poder predecir la estructura de un cocrystal a partir de sus bloques de construcción (Batisai, 2021).

Como las propiedades fisicoquímicas de las formas cristalinas del API dependen del empaquetamiento de las moléculas y de la intensidad de la interacción intermolecular, se podría controlar la composición y el empaquetamiento cristalino para lograr un control total de sus propiedades (Yan et al., 2022).

La formación de cocrystal puede modificar las propiedades fisicoquímicas del API, como la morfología, la velocidad de disolución, la solubilidad, la higroscopicidad y la estabilidad con interacciones intermoleculares no covalentes. Por tanto, las estrategias para lograr sólidos cristalinos multicomponentes resultan de gran interés en la ingeniería cristalina. La formación de cocrystal implica la formación de enlaces de hidrógeno, el apilamiento de  $\Pi$  (interacción aromática o  $\Pi$ - $\Pi$  es una interacción no covalente entre compuestos orgánicos con grupos aromáticos) y fuerzas de dispersión entre un coformador de cocrystal y una molécula terapéutica. Por esta razón, se utilizan fármacos ionizables de sales y moléculas de fármacos no ionizables para el diseño de cocrystal (Yan et al., 2022).

Tabla 3. Métodos más comunes de síntesis de cocristales (Batisai, 2021).

Métodos para la síntesis de cocristales	
Basados en soluciones	Basados en sólidos
Evaporación de solventes	Cristalización por contacto
Antisolvente	Molienda en estado sólido
Cristalización por enfriamiento	Cristalización por fusión
Cristalización por reacción	
Conversión de lodo	

La solubilización de un cocrystal implica:

- Rotura de los enlaces del cocrystal
- Rotura de los enlaces del solvente
- Formación de interacciones solvente-soluto

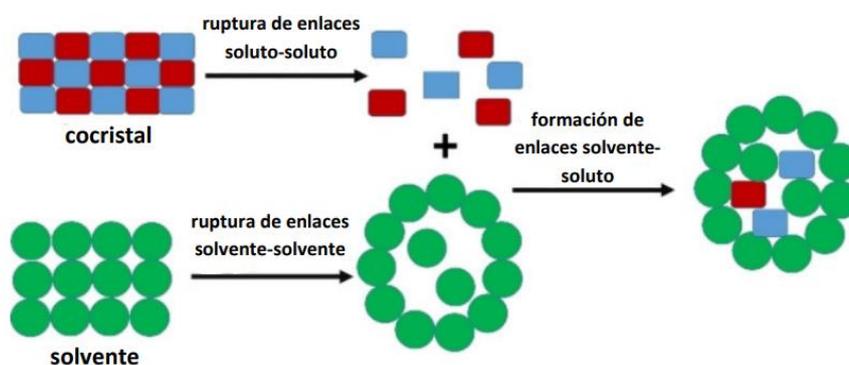


Figura 5. Solubilización de un cocrystal (Modificada de Batisai, 2021).

La solubilidad se ve influenciada por la energía reticular y las interacciones solvente-soluto, además de que la formación de cocristales reduce la energía de la red provocando una mejora de la solubilidad. De esta manera, se puede seleccionar un coformador en función de su solubilidad. Esta mejora de la solubilidad del coformador se atribuye a la reducción de la barrera de solvatación para un cocrystal de forma proporcional a la del coformador puro (Batisai, 2021).

Se ha sintetizado un nuevo **cocrystal de clorhidrato de metformina con ácido cítrico (MHCA)** utilizando métodos de cristalización o de molienda. Tras la evaluación de las propiedades fisicoquímicas, se llegó a la conclusión de que MHCA aumenta la solubilidad del clorhidrato de metformina en casi 1-4 veces en agua, metanol y etanol, por lo que se produce una mejora de la biodisponibilidad del cocrystal (Yan et al., 2022).

La existencia de sintones intermoleculares facilitó la síntesis de un nuevo **cocrystal multicomponente de metformina y barbital** (ácido dietil barbitúrico, Met-Bar) mediante la reacción de intercambio aniónico y un método de cristalización por enfriamiento. Los

barbitúricos son usados comúnmente como sedantes-hipnóticos. El barbital se caracteriza por su pequeño peso molecular, su simetría y por los múltiples sitios de enlace de hidrógeno, lo que facilita la formación de compuestos supramoleculares (Cai et al., 2021).

Met-Bar se estabilizó a través de homo y heterosintones supramoleculares unidos por enlaces de hidrógeno, generándose una estructura cristalina. Esta red de enlaces de hidrógeno cambió la disposición molecular de los componentes individuales y dio lugar a una nueva forma de empaquetamiento de células unitarias afectando a las propiedades fisicoquímicas del cristal. Redujo la absorción de humedad de Met e incrementó la estabilidad de Bar (Cai et al., 2021).

#### 4.1.4. Complejos de inclusión

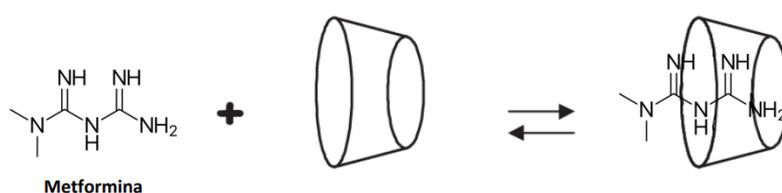


Figura 6. Complejo de inclusión de metformina.

##### 4.1.4.1. Con ciclodextrinas

Las ciclodextrinas son oligosacáridos macrocíclicos las cuales se producen tras la degradación enzimática del almidón en presencia de *Bacillus macerans*. Son unidades de  $\alpha$ -1,4  $\alpha$ -D-glucopiranosas unidas y dispuestas en conformación de silla. La estructura que presentan presenta una superficie externa hidrófila y una cavidad interna hidrófoba. La característica distintiva de las ciclodextrinas es la presencia de moléculas de agua ubicadas en la cavidad apolar central. Esta cavidad permite que las ciclodextrinas encapsulen moléculas lipofílicas como la metformina y pueden cambiar sus propiedades fisicoquímicas (Kaur et al., 2019).

Puesto que la metformina presenta numerosas reacciones adversas como los trastornos gastrointestinales, malestar e hiperventilación, la complejación de este fármaco en agentes encapsulantes permite reducir estos efectos adversos además de aumentar su solubilidad. Las ciclodextrinas presentan una cavidad interna hidrófoba con afinidad por las moléculas del fármaco, y una parte externa hidrófila que ayuda a que se produzca un aumento de la solubilidad de la metformina y una reducción de sus efectos adversos (Bezerra y Pessine, 2019)

Por otra parte, la absorción de metformina se ve limitada al tracto gastrointestinal superior, una limitación que se puede eliminar con la ayuda de la preparación de sistemas de liberación sostenida del fármaco. La complejación con ciclodextrinas ha demostrado ser uno de los

métodos más eficientes para aumentar la biodisponibilidad, estabilidad, velocidad de disolución, solubilidad y liberación sostenida (Kaur et al., 2019).

Se ha demostrado que el complejo de inclusión formado por **metformina clorhidrato y triacetil- $\beta$ -ciclodextrina**, que es un derivado hidrófobo, es idóneo para el desarrollo de una forma de dosificación oral de liberación sostenida del fármaco metformina. Esto es así porque se producen interacciones eficaces entre los componentes capaces de modificar de forma adecuada el comportamiento de disolución del fármaco (Corti et al., 2007).

Los complejos de inclusión de **clorhidrato de metformina con hidroxipropil- $\alpha$ -ciclodextrina** se preparan con la finalidad de que la ciclodextrina sea una ruta viable para la mejora de la biodisponibilidad del clorhidrato de metformina (Lizy Roselet y Prema Kumari, 2020).

#### 4.1.4.2. Con péptidos cíclicos

La encapsulación de metformina en distintos tipos de péptidos cíclicos selectivos es una forma de administración del fármaco. Fakhari et al. (2021) utilizan técnicas como la DFT (Teoría del Funcional de la Densidad), AIM (Áreas de la teoría funcional de la densidad atómica) y el estudio NBO (Orbitales Naturales de Enlace) para analizar la estructura, las propiedades electrónicas y las interacciones moleculares del complejo de inclusión. Se concluye que los péptidos cíclicos son portadores efectivos de metformina en el ámbito de la nanomedicina, ofreciendo estabilidad, selectividad y potencia (Fakhari et al., 2021).

#### 4.1.5. **Niosomas**

Aún se encuentra en sus etapas de desarrollo la implementación de sistemas de administración de nanofármacos para el tratamiento de la DM2. Entre los sistemas nanoportadores más estudiados en nanotecnología se han encontrado que los niosomas (portadores vesiculares de tamaño nano) son efectivos para incrementar la biodisponibilidad oral y la estabilidad del fármaco, manifestando una liberación sostenida y una alta capacidad de penetración a través de membranas biológicas. La ventaja de los niosomas en comparación con los liposomas es que la formulación es más estable contra procesos de hidrólisis y oxidación, y más económica, conduciendo a una mejora de la vida útil de la formulación (Samed et al., 2018).

El fármaco hidrófilo, la metformina HCl, se encapsula en el núcleo acuoso de los niosomas. En esta formulación se agregó colesterol para mejorar su integridad estructural (Samed et al., 2018).

El uso de niosomas como portadores de fármacos antidiabéticos puede hacer que la administración oral de estos medicamentos sea más cómoda para pacientes jóvenes y geriátricos en lugar de someterlos a la deglución de comprimidos. Además, estos niosomas, al ser capaces de proporcionar una liberación sostenida del fármaco cargado, ayudan a evitar efectos secundarios (Samed et al., 2018).

#### **4.2. Otras vías de administración de metformina**

Aparte de la vía de administración oral, que es la más comúnmente utilizada para este fármaco, en los últimos años se han identificado otras vías que pueden resultar de gran interés en un futuro próximo.

##### **4.2.1. Administración transdérmica**

Esta administración podría ofrecer ventajas en términos de comodidad y cumplimiento del tratamiento en los pacientes. Además, la administración selectiva podría reducir los efectos secundarios asociados a la administración oral de metformina (Liu et al., 2021).

###### **a) Mediante tecnología de líquido iónico**

Los líquidos iónicos son compuestos líquidos que contienen iones orgánicos e inorgánicos y se utilizan en diversas aplicaciones farmacéuticas debido a que presentan propiedades únicas. Las propiedades de los líquidos iónicos están relacionadas con las estructuras del contraión, el cual es el ion que acompaña a una especie iónica y mantiene la neutralidad eléctrica. Los líquidos iónicos proporcionan una nueva forma de superar la barrera permeable para la administración de fármacos con baja lipofilia como metformina. Las estructuras y propiedades de los contraiones, como la longitud de cadena y la presencia de grupos funcionales específicos, influyen en la capacidad de los líquidos iónicos para transportar la metformina a través de la piel. Uno de los candidatos más prometedores resultó ser el dihexilsulfosuccinato de metformina, con propiedades fisicoquímicas y biológicas adecuadas y con una biodisponibilidad relativa más alta. Estos hallazgos podrían tener implicaciones significativas en el desarrollo de formulaciones transdérmicas más eficientes para la administración de medicamentos (Hong et al., 2022).

###### **b) Mediante microagujas**

Se ha estudiado la utilización de microagujas para la administración transdérmica. Se han llevado a cabo experimentos en ratas diabéticas para evaluar la eficacia de esta administración utilizando un material polimérico que permitía que las microagujas se disolvieran o separaran

fácilmente tras la inserción en la piel. Los resultados sugieren un enfoque prometedor para el tratamiento de pacientes diabéticos (Liu et al., 2021).

Otro estudio recientemente publicado desarrolla nueva aplicación de administración de metformina utilizando microagujas cargadas con micropartículas que incorporan un polímero sensible a la glucosa, que podría aumentar la biodisponibilidad y controlar la liberación de metformina de acuerdo con los niveles de glucosa en el organismo. Metformina se formuló en forma de micropartículas sensibles a la glucosa. Estos sistemas de administración ofrecen una protección adecuada y efectos prolongados de metformina (Syafika et al., 2023).

#### **4.2.2. Administración intravaginal**

Se han utilizado niosomas catiónicos cargados con clorhidrato de metformina y han sido combinados con un gel termosensible para el desarrollo de una nueva forma de administración en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico. El gel termosensible está compuesto de quitosano/ $\beta$ -glicerofosfato, el cual se puede administrar fácilmente a través de la vagina y actúa como un vehículo de administración sostenido para los niosomas. Además, proporciona una matriz en la que los niosomas pueden estar dispersos y proteger al fármaco encapsulado. El quitosano es un producto utilizado por su alta solubilidad, biodegradabilidad y perfil de seguridad deseado. Los resultados mostraron una liberación sostenida y controlada de metformina, así como una actividad antimicrobiana efectiva. En estudios *in vivo* se observó que esta administración mejoró significativamente los niveles hormonales, además de ser necesaria una dosis más baja de fármaco en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico, ofreciendo efectos secundarios casi insignificantes (Saini et al., 2016).

### **4.3. Nuevas aplicaciones terapéuticas**

#### **4.3.1. Reparación y regeneración ósea**

Los pacientes diabéticos pueden desarrollar osteopatía diabética, osteopenia y osteoporosis, lo que conlleva a un aumento de la incidencia de fracturas. Debido a esto, muchos estudios han centrado su atención en la utilización de metformina para mejorar el perfil de seguridad con respecto al hueso (Fang et al., 2022).

La metformina ha ganado mucha atención en medicina regenerativa (Smieszek et al., 2018). Presenta la capacidad de inhibir la inflamación crónica para promover la osteogénesis de forma indirecta. La metformina tiene acción antiinflamatoria directa a través de las vías dependientes e independientes de la AMPK (Zhu et al., 2022). Aumenta la capacidad de formación ósea de

osteoblastos, disminuye el reclutamiento y la resorción ósea de osteoclastos, inhibe la formación de especies reactivas de oxígeno y la apoptosis de osteoblastos (Fang et al., 2022).

Cuando se produce una mejora de las condiciones hiperglucémicas, se regula el metabolismo de la glucosa en presencia de metformina, se promueven la angiogénesis, la osteogénesis y la mineralización ósea, dando lugar a un aumento en la migración y diferenciación celular. Esto es posible gracias a la activación de la vía de señalización de la AMPK en los distintos tejidos diana (Zhu et al., 2022).

La enfermedad periodontal o periodontitis es una enfermedad inflamatoria infecciosa progresiva que presenta una estrecha relación con la DM2 (Fang et al., 2022). Es una enfermedad de las encías, una infección grave que daña el tejido blanco alrededor de los dientes. Si no se trata, puede destruir el hueso en el que se apoyan las piezas dentales. Por esta razón, la mayoría de los autores centran sus estudios en abordar el tratamiento y prevención de esta patología (Zhu et al., 2022).



*Figura 7. Representación de periodontitis con riesgo de pérdida del diente.*

La metformina ejerce sus efectos en diferentes células madre:

a) Células madre/estromales multipotentes (MSC)

Son células madre mesenquimatosas o también llamadas no hematopoyéticas adultas multipotentes, y están presentes en diferentes tejidos como la médula ósea y el tejido adiposo. Tienen la capacidad de generar otras células de un tejido concreto (Smieszek et al., 2018).

Metformina promueve la diferenciación osteogénica de las células estromales derivadas de tejido adiposo y ejerce un efecto pro-osteogénico estimulando la regeneración ósea. Los efectos protectores de este fármaco sobre el tejido óseo podrían estar asociados con sus efectos antiadipogénicos (Smieszek et al., 2018).

La regeneración ósea se asocia con la movilización de distintas poblaciones celulares al lugar de la fractura. Las MSC cooperan para contribuir a la regeneración ósea mediante la diferenciación o la actividad paracrina. A parte de las MSC obtenidas a partir de la médula ósea (BMSC), existen MCS aisladas a partir de tejido adiposo (ASC), las cuales presentan mayor biodisponibilidad, es decir, mejor acceso quirúrgico, buena expansión, capacidad de proliferación y bajo nivel de senescencia. Sin embargo, existe la necesidad de acelerar la diferenciación osteogénica de las ASC. La medicina regenerativa apuesta por agentes

farmacéuticos que mejoren la capacidad osteogénica, así como el potencial de regeneración ósea (Smieszek et al., 2018).

Por otra parte, este fármaco disminuye la actividad de los osteoclastos y fomenta la actividad de los osteoblastos en el sitio de la lesión, favoreciendo la proliferación y diferenciación osteogénica de MCS. Esto implica un aumento de la producción de colágeno tipo I, la actividad enzimática de la fosfatasa alcalina (ALP) y la expresión de la proteína morfogenética ósea-2. La capacidad de la metformina para ejercer estos efectos depende de la concentración en la que se administre (Smieszek et al., 2018).

b) Células madre de la pulpa dental humana (hDPSC)

La metformina actúa promoviendo la formación de nódulos mineralizados por células madre cultivadas en cemento de fosfato de calcio. Esta ejerce efecto en la unión, proliferación y diferenciación de células madre de la pulpa dental humana cultivadas en gránulos de hidroxiapatita bifásica/ fosfato  $\beta$ -tricálcico (Houshmand et al., 2018).

En este estudio, metformina causó un aumento de los nódulos tras el cocultivo con cemento de calcio. Además, en las hDPSC cultivadas en medios osteogénicos con metformina también aumentó la actividad de la fosfatasa alcalina, al contrario que ocurrió en los medios no osteogénicos con metformina. En medios estándar, la metformina no causó diferenciación, pero en medios osteogénicos aumentó la diferenciación osteogénica de las hDPSC (Houshmand et al., 2018).

A parte de la fosfatasa alcalina, la metformina aumentó la síntesis de colágeno tipo I, la expresión de osteocalcina y la deposición de calcio extracelular por células progenitoras de médula ósea. Para ello, son necesarias concentraciones micromolares de metformina (Houshmand et al., 2018).

La mineralización y diferenciación de los osteoblastos se consigue mediante la vía de señalización de la AMPK. La concentración de 100  $\mu$ M fue la que mostró un mayor aumento de la proliferación de hDPSC (Houshmand et al., 2018).

La limitación de este estudio *in vitro* es que no puede extrapolarse a situaciones clínicas, requiriendo estudios *in vivo* adicionales (Houshmand et al., 2018).

c) Células madre del ligamento periodontal (PDLSC)

La metformina puede favorecer la regeneración ósea alveolar basada en PDLSC en el tratamiento de periodontitis. Promueve la diferenciación osteogénica y protege contra el daño

inducido por el estrés oxidativo en las células madre del ligamento periodontal a través de la activación de la vía de señalización Akt / Nrf2. Cuando las PDLSC se exponen a estrés oxidativo, la metformina podría reducir los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS), mejorar la capacidad antioxidante y restituir la viabilidad celular y diferenciación osteogénica de las que se vieron afectadas por el estrés oxidativo. La metformina presenta un efecto dependiente de la concentración en la proliferación de PDLSCs, y distintos tipos de células madre podrían responder de forma diferente a la metformina (Jia et al., 2020).

La activación de la señalización de Akt es estimulada por la metformina, promoviendo la diferenciación osteogénica de PDLSCs. A través del aumento de la expresión y localización nuclear de Nrf2, combinado con el elemento de respuesta antioxidante que estimula la expresión de enzimas antioxidantes, la metformina ejerce un efecto protector contra el estrés oxidativo (Jia et al., 2020).

Por tanto, todos estos estudios afirman que metformina puede ser utilizada para favorecer que estos tres tipos de células madre promuevan la regeneración de tejidos blandos y duros periodontales y periimplantarios (Aljofi et al., 2023).

Debido a los cambios microvasculares, los diabéticos presentan un mayor riesgo de desarrollar infecciones postoperatorias, alteraciones de la dimensión del encaje tras una extracción y peor cicatrización de heridas. Por tanto, la DM2 tiene un impacto negativo en los tejidos blandos y duros periimplantarios. Por esta razón, la metformina actúa positivamente en el periodonto aumentando la expresión génica osteogénica y promoviendo la diferenciación de osteoblastos para disminuir la pérdida ósea. Además, reduce el estrés oxidativo y el proceso inflamatorio y, mejora la cicatrización de heridas periodontales. Aumenta la mineralización del hueso al inhibir la actividad de los osteoclastos a través de la vía de señalización AMPK, la cual aumenta la acción proliferativa de la actividad osteoblástica incrementando la regeneración ósea mediante la diferenciación de células madre mesenquimales (Aljofi et al., 2023).

Cuando la pérdida ósea alcanza un tamaño crítico, no se puede reparar con los tratamientos tradicionales; por tanto, se han desarrollado sistemas de ingeniería de tejido óseo para administrar fármacos y promover la regeneración. Proporciona un nuevo enfoque que utiliza sistemas de administración de fármacos mediante *scaffolds* o andamios de ingeniería tisular en casos de defectos óseos causados por un traumatismo, un tumor u otras enfermedades crónicas como la periodontitis para promover la regeneración ósea (Zhu et al., 2022). Se utilizan para proteger las células madre y transportar los medicamentos a sus tejidos diana. En la ingeniería de tejido óseo, estos andamios son utilizados para proveer de un lecho para la unión de células

madre, y, por consiguiente, los factores de crecimiento acelerarían la proliferación y diferenciación osteogénica de las células (Houshmand et al., 2018).

Los *scaffolds* son estructuras solidas porosas que se administran en forma de inyectables. Son utilizados como sustitutivos óseos que cumplen la funcionalidad del hueso e imitan sus propiedades, proporcionando un soporte temporal que ayude al proceso de regeneración ósea. Estos se utilizan junto con metformina puesto que proporciona mejoras en su funcionalidad (Liu et al., 2022).

Por tanto, los tres componentes clave en la ingeniería de tejidos son las células sembradas, los materiales del *scaffold* y los microambientes inducidos (Liu et al., 2022).

A continuación, se describen los sistemas encontrados en la bibliografía para tal fin.

#### **a) *Scaffolds* de cemento de fosfato cálcico (CPC)/ Hidrogel de alginato en microfibra (MF)**

Los CPC presentan propiedades similares al hueso alveolar, como la resistencia a la flexión, además de poseer cierto efecto sobre la osteoinducción. Por su parte, MF proporciona una estructura porosa haciendo que las células proliferen y se diferencien, y si esta se degrada, podría ser reemplazada por una estructura similar a la microvascular, proporcionando efectos positivos sobre la angiogénesis. Este sistema andamio CPC-MF es inyectable y puede adquirir distintas formas antes de gelificar, proporcionando una mejor adaptación a los sitios irregulares de los defectos óseos (Zhu et al., 2022).

En este estudio, se produjo la proliferación de células madre del ligamento periodontal humano, osteodiferenciadas y angiodiferenciadas. Se observaron niveles máximos de expresión génica osteogénica y un aumento de la actividad de ALP en los grupos a los que se agregó metformina. En el análisis cuantitativo, se demostró que estos grupos sintetizaron más mineral óseo que los grupos sin metformina (Zhu et al., 2022).

Existen grandes diferencias en la concentración óptima de metformina para los diferentes tipos de células, lo que sugiere una exploración más exhaustiva de la concentración más adecuada de metformina para su aplicación en la ingeniería de tejidos. La concentración óptima de metformina oscila entre 0.5 y 500  $\mu$ M (Zhu et al., 2022).

#### **b) *Scaffolds* de gelatina/ nano-hidroxiapatita (nHA) incorporados con metformina**

Para superar el problema de la pérdida ósea, se pueden injertar materiales en el alvéolo para lograr la preservación de la cresta alveolar. Los sustitutos óseos deben imitar la composición del hueso natural, la cual consiste en una combinación de componentes minerales

y orgánicos, es decir, hidroxiapatita (HA) y colágeno tipo I. Al reducir las partículas de HA a tamaño nano, se pueden reabsorber fácilmente por las células. Además, la gelatina, una forma hidrolítica de colágeno, se utiliza en combinación con nHA para imitar el tejido óseo natural. (Fang et al., 2022).

La administración local de este gel de metformina en la bolsa periodontal o defectos intraóseos produce una reducción significativa de la profundidad de sondaje alveolar (distancia desde el margen gingival a la base del surco periodontal) y una mejora de los defectos en pacientes con periodontitis crónica. Por otra parte, la administración de metformina a través de inyecciones intramusculares diarias inhibe la progresión de la lesión periapical, la cual implica la formación de quistes derivados de los restos epiteliales del ligamento periodontal (Fang et al., 2022).

Además, la aplicación de este fármaco en forma de medicamento intracanal, es decir, aplicación tópica dentro del sistema de conductos radiculares, mejora las lesiones periapicales suprimiendo la apoptosis inducida por hipoxia de osteoblastos y el reclutamiento de monocitos. Esto explica que la inclusión de metformina en el nanocompuesto de gelatina/nHA promueva la regeneración ósea de defectos óseos alveolares (Fang et al., 2022).

Las células osteoblásticas humanas prefieren unirse a nanocompuestos de gelatina/nHA para proliferar y secretar marcadores de formación ósea como fosfatasa alcalina y osteocalcina. El hidrogel de gelatina sirve como portador para la liberación de factores de crecimiento para promover la regeneración ósea. La osteoinductividad de materiales se ve mejorada debido a la sinergia del *scaffold* de gelatina/ esponja nHA y la metformina. Por tanto, este *scaffold* puede ser usado como sustituto óseo potencial para regenerar de forma eficaz la formación de hueso alveolar, adaptándolo al tamaño del defecto óseo de forma sencilla (Fang et al., 2022).

En el futuro, son necesarias más investigaciones para examinar la concentración óptima de metformina para la curación ósea (Fang et al., 2022).

**c) *Scaffolds* compuestos de fosfato  $\beta$ -tricalcico ( $\beta$ -TCP)/ Quitosano (CTS)/ sílice mesoporosa (SBA-15) cargados de metformina**

Este andamio que se presenta está compuesto por  $\beta$ -TCP, el cual aporta biocompatibilidad, bioactividad y capacidad osteoconductor, además de presentar buenas características de biodegradación y solubilidad; CTS, que reduce las bacterias cariogénicas y la falta de citotoxicidad; y SBA-15, que tiene propiedades fisicoquímicas únicas, como una alta área de superficie específica, inercia química, distribución estrecha del tamaño del poro, sitios activos

para injertar distintos grupos químicos funcionales y estabilidad termodinámica. Los fármacos como la metformina se incorporan a los poros de las partículas formando complejos portadores de fármacos (Xu et al., 2021).

El gel de metformina en las bolsas periodontales disminuye la profundidad de sondaje, incrementa el nivel de inserción clínica y disminuye la profundidad de los defectos intraóseos en el hueso vertical. Su administración sistémica puede ocasionar un aumento de la carga del fármaco en partes donde es innecesaria su presencia, produciendo efectos secundarios y reduciendo la eficacia del fármaco en el lugar de la afección. Por el contrario, si se administra por vía tópica, se necesita una menor dosis para que produzca efecto terapéutico. El andamio no presenta toxicidad y tiene buena biocompatibilidad; sin embargo, es necesario encontrar la concentración adecuada de metformina que debe utilizarse porque una alta concentración podría ocasionar toxicidad en las células (Xu et al., 2021).

#### **d) *Scaffolds* de $\alpha$ -Hemihidrato sulfato de calcio ( $\alpha$ -CSH)/ nano-hidroxiapatita (nHA) combinado con metformina**

El  $\alpha$ -CSH puede ser utilizado como material regenerativo para reparar los defectos óseos. Esto es así porque libera iones de calcio en el microambiente y favorece la reparación. No obstante, su aplicación en clínica presenta muchos problemas, como la rápida degradación. Para paliarlo, se añade nHA, pero esto puede ocasionar un ambiente inflamatorio por la producción local de calor. Para inhibir este estado de inflamación, se incorpora la metformina como fármaco hidrofílico. Se preparan, por tanto, andamios de Met/ $\alpha$ -CSH/nHA (Liu et al., 2022).

Este andamio se prepara mediante una suspensión asegurando la homogeneidad y a través de distintos procesos de calentamiento, mezclado, secado e incubación se obtienen los extractos del material. La estructura cristalina y las propiedades físicas de los compuestos  $\alpha$ -CSH/nHA cargados con metformina se analizaron con distintos métodos. La morfología de los cristales presentó poros dilatados, los cuales proporcionan los nutrientes necesarios para la regeneración y curación del tejido óseo, y el transporte de oxígeno para la osteointegración. La sustancia resultó ser estable y, además, se demostró la excelente biocompatibilidad del material utilizado y una concentración de metformina óptima según este estudio de 500  $\mu$ M (Liu et al., 2022).

Por otra parte, las **películas o membranas regenerativas óseas** también ofrecen una buena alternativa para abordar la reparación de defectos óseos.

Los elastómeros de poliuretano (PU) han sido utilizados como películas regenerativas óseas. Cuando se va produciendo la curación de defectos óseos, la progresión de las células de tejidos blandos en las cavidades óseas imposibilita el desarrollo completo del nuevo tejido óseo. Para mitigar este problema, se utilizan membranas regenerativas óseas para dirigir el crecimiento de este nuevo tejido. Estas se implantan quirúrgicamente en contacto con la zona de lesión ósea y se forma una barrera física que permite el desarrollo de tejido no osteogénico. Seguidamente, si las membranas se biodegradan de forma adecuada, no haría falta su eliminación quirúrgica (Yagci et al., 2019).

Para ello, se desarrollan nuevas películas regenerativa óseas elastoméricas y biodegradables a partir de metformina y PU. Los elastómeros de PU presentan buena biocompatibilidad y diversidad fisicoquímica. Están compuestos de bloques cristalinos termodinámicamente inmiscibles, de segmentos duros rígidos y blandos flexibles y amorfos. A causa de su diversidad química, viscoelasticidad, propiedades mecánicas y biocompatibilidad, las PU son consideradas el grupo de polímeros más adecuado para desarrollar membranas regenerativas óseas. La metformina reacciona de manera adecuada con el prepolímero de PU como extensor de cadena. El polímero de PU se sintetizó a través de una reacción de policondensación, posteriormente se agregó la metformina y la polimerización prosiguió en condiciones suaves (Yagci et al., 2019).

Los estudios *in vitro* mostraron un crecimiento celular significativo y se observó un mejor perfil osteogénico debido a la integración de la metformina en la estructura macromolecular de PU. Por tanto, las películas PU-Met resultan ser materiales de soporte de tejidos duros potenciales para ser utilizados como películas regenerativas óseas (Yagci et al., 2019).

Por su parte, las **resinas** pueden ser utilizadas como portadores para administrar metformina de forma local y estimular la regeneración del tejido dental, la diferenciación odontogénica de las hDPSC y la síntesis mineral (Wang et al., 2019).

El desarrollo de una resina que contenga metformina como base o revestimiento, para que sea liberada y estimule a las hDPSC con el fin de que sinteticen minerales y dentina sería lo ideal en este caso. Este material debe poseer propiedades químicas y mecánicas específicas, como la adhesión al sustrato de dentina, la actividad antibacteriana y la copolimerización con el material restaurador a base de resina (Wang et al., 2019).

Se presenta una resina que contiene metformina, que actúa promoviendo la diferenciación odontogénica y la síntesis mineral de las hDPSC. La incorporación de una resina dental con metformina no provocó citotoxicidad alguna, y, además, la formación mineral por las hDPSC fue mayor en las resinas que contenían metformina y la síntesis de proteína ALP también mejoró.

Por tanto, serían prometedoras para promover la reparación pulpar. Además, metformina demostró una liberación continuada, suficiente para incrementar la diferenciación de las hDPSC. Las resinas que contienen este fármaco pueden ser administradas de forma local para evitar efectos sistémicos. Estas podrían utilizarse para el tratamiento de pacientes con enfermedades periodontales y resorción ósea alveolar. Es más, con la agregación de monómeros antibacterianos a la resina con metformina se podrían combatir infecciones (Wang et al., 2019).

#### **4.3.2. Cáncer e inmunoterapia**

El proceso neoplásico comienza con el establecimiento de un microambiente pretumoral e inmunosupresor que potencia el crecimiento del tumor, la metástasis y los mecanismos de tipo inmune. Estas células tumorales pueden originar células que no se dividen pero que secretan proteínas y factores de crecimiento, los cuales favorecen el avance del proceso tumoral. El microambiente generado tanto en sitios regionales como distantes de la enfermedad representa una red de complejos mecanismos celulares que predicen la capacidad de la respuesta inmunológica al cáncer, en el que las células inmunitarias tienen mayor control e influencia sobre las tumorales. Las células cancerosas pueden modificar los fenotipos de células inmunes, así como sus funciones, provocando la supresión inmune o la tolerancia de los antígenos asociados al tumor (Ma et al., 2020).

En los últimos años, se han desarrollado revolucionarios avances en la inmunoterapia contra el cáncer con la existencia de agentes moduladores de la inmunidad contra esta enfermedad. Uno de ellos es metformina (Ma et al., 2020).

##### 4.3.2.1. Mecanismos de acción de la metformina en el cáncer

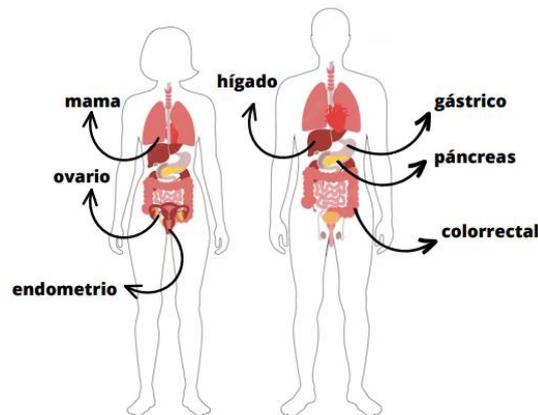
La inmunoterapia es un enfoque terapéutico que se utiliza para mejorar la respuesta del sistema inmunológico contra el cáncer, ayudándolo a reconocer y destruir células anormales de forma más efectiva para que no puedan crecer y propagarse sin ser detectadas (Ma et al., 2020).

Su mecanismo de acción a través de la activación de la AMPK provoca la regulación del metabolismo energético celular, lo cual resulta en la reducción de la incidencia y mortalidad para pacientes con distintos tipos de cáncer. La metformina estimula el sistema inmunológico y provoca una mejora del tratamiento del cáncer. Las vías dependientes e independientes de AMPK contribuyen al mecanismo de acción de las actividades anticancerígenas y antidiabéticas del fármaco (Ma et al., 2020).

La desactivación de la señalización de mTOR en mamíferos se considera uno de los resultados de la acción dependiente de AMPK de la metformina, considerando a mTOR un

mecanismo regulador esencial en el control del crecimiento y la proliferación celular en el cáncer. En cuanto a los mecanismos independientes de AMPK, destacamos que el complejo mTOR podría ser atacado por la metformina inhibiendo a las GTPasas Rag, y que esto supondría la protección de las células a través de la reducción de ROS (Ma et al., 2020).

#### 4.3.2.2. La metformina en algunos tipos de cáncer (Figura 8)



*Figura 8. Tipos de cáncer que van a ser tratados en esta revisión.*

##### **a) Cáncer de mama**

Metformina constituye una alternativa de interés en el cáncer debido a su potencial para mejorar la eficacia de los tratamientos actuales. Este fármaco ha mostrado efectos antitumorales en varios tipos de cáncer, incluido el cáncer de mama (Cejuela et al., 2022).

Los estudios clínicos y preclínicos que han evaluado su eficacia en el cáncer de mama aportan resultados prometedores: ha demostrado reducir la incidencia y la mortalidad por cáncer de mama en pacientes diabéticos y no diabéticos, y también ha mostrado efectos beneficiosos en la disminución de los niveles de insulina y la inflamación, factores de riesgo conocidos para el cáncer de mama (Cejuela et al., 2022).

Cabe destacar la necesidad de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas para mejorar la eficacia de la metformina en el tratamiento del cáncer de mama, puesto que la dosis y la duración óptima del tratamiento aún no están claras. Además, para ayudar a personalizar el tratamiento y mejorar los resultados, sería de gran utilidad la identificación de biomarcadores que pudieran predecir la respuesta de los pacientes a la metformina (Cejuela et al., 2022).

En este sentido, en cuanto a la prevención del cáncer de mama, se ha investigado el impacto del biomarcador GDF-15 para la metformina en este tipo de cáncer, ya que es un factor de diferenciación del crecimiento que podría explicar las propiedades anticancerígenas de la metformina utilizando la técnica de aleatorización mendeliana. Así, los niveles más altos de GDF-

15 se encuentran asociados a un mayor riesgo de cáncer de mama. Esta asociación puede tener implicaciones importantes para la prevención y el tratamiento de este tipo de cáncer, ya que el biomarcador GDF-15 puede ser utilizado para identificar a las mujeres que tienen un mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad y, por tanto, podrían beneficiarse de medidas preventivas o de un diagnóstico temprano (Au Yeung et al., 2019).

Existen evidencias preclínicas y clínicas que confirman que los efectos antitumorales de la metformina incluyen la inhibición de la proliferación celular y la inducción de la apoptosis. Esta podría usarse como tratamiento complementario en este tipo de cáncer debido a su impacto en la supervivencia y la recurrencia del cáncer. Distintos estudios clínicos sugieren una correlación positiva entre el uso de metformina y la mejoría de los resultados en pacientes con cáncer de mama (De y Kuppusamy, 2020).

La metformina actúa en diferentes niveles de la cascada de señalización celular. Existen varios mecanismos moleculares involucrados en la actividad antitumoral de la metformina, como la regulación de la expresión de proteínas y la modulación de vías de señalización específicas. Se destaca la relevancia de las vías AMPK y mTOR en la actividad de la metformina en el cáncer de mama, así como la importancia de los niveles de insulina y de la inflamación como factores de riesgo. La inflamación contribuye a la carcinogénesis mediante la estimulación de ROS y la producción de óxido nítrico. Se produce una acumulación de daño en el ADN y mutaciones de genes supresores de tumores, lo que ocasiona inestabilidad genética y carcinogénesis (Faria et al., 2019).

La diabetes y la obesidad, que a menudo coexisten, pueden incrementar el riesgo de desarrollar cáncer de mama y la metformina puede afectar a este riesgo mejorando los resultados del tratamiento. La asociación de la diabetes y su tratamiento con el cáncer de mama se basa en alteraciones metabólicas observadas en la DM2, como la hiperinsulinemia, disglucemia, dislipidemia e inflamación, que pueden afectar al cáncer. La metformina reduce el riesgo de cáncer de mama de forma indirecta al disminuir los niveles de insulina circulante, que conduce a una señalización reducida a través de las vías PI3K y ras, o de forma directa mediante la acción que presenta sobre el complejo I de la mitocondria que da lugar a una activación mediada por LKB1 de AMPK (Lohmann y Goodwin, 2021). Esto provoca una inhibición de la proliferación de células tumorales a través de las vías mTOR, induciendo la apoptosis y la detención del ciclo celular, siendo la inhibición de mTOR la base de la actividad anticancerígena del cáncer de mama (De y Kuppusamy, 2020).

La resistencia de los medicamentos ya existentes es considerada un desafío para la ciencia y un impulso para la búsqueda de nuevos enfoques. Este fármaco es utilizado para el tratamiento del carcinoma de mama en combinación con otros quimioterápicos, pero también se está investigando su uso en monoterapia, por ejemplo, para el cáncer de mama triple negativo (De y Kuppusamy, 2020). De este modo, existen estudios que afirman que la metformina supera la resistencia al cisplatino en células de cáncer de mama triple negativo (CMTN) al dirigirse a RAD51, una proteína involucrada en la reparación del ADN. Las CMTN son un subtipo agresivo de cáncer de mama caracterizado por ser resistente a la quimioterapia convencional. El cisplatino es un fármaco quimioterápico utilizado comúnmente en el tratamiento del cáncer de mama, pero su eficacia se ve limitada por la resistencia de las células tumorales. Con este estudio, se pone de manifiesto que la metformina puede superar la resistencia al cisplatino en las células CMTN al dirigirse a RAD51. La metformina redujo la expresión de RAD15 en las células CMTN, lo que aumentó su sensibilidad al cisplatino y mejoró la eficacia del tratamiento. Este hallazgo puede conducir al desarrollo de nuevas terapias dirigidas contra esta proteína para mejorar el tratamiento del cáncer de mama (Lee et al., 2019).

En cuanto a los tratamientos de este tipo de cáncer, existen numerosos estudios que respaldan que la metformina muestra un importante potencial para la mejora de los mismos. Por una parte, induce la ferroptosis, un tipo de muerte celular programada que está mediada por la acumulación de hierro y la regeneración de radicales libres de oxígeno. Este fármaco induce la ferroptosis en una proteína involucrada en el transporte de cisteína, un aminoácido necesario para la síntesis de glutatión y antioxidante que protege a las células del estrés oxidativo. Además, la identificación de la proteína SLC7A11 como objetivo potencial para la ferroptosis en las células del cáncer de mama puede conducir al desarrollo de nuevas terapias dirigidas contra esta proteína para su tratamiento (Yang et al., 2021).

Basu et al. (2021) propusieron nanopartículas de óxido de grafeno cargadas de metformina injertadas con ácido hialurónico como terapia anticancerígena dirigida a CD44 para el CMTN. Estas nanopartículas exhibieron una eficacia anticancerígena a dosis mucho más bajas en comparación con la administración de metformina sola. Este tratamiento redujo la carga tumoral y anuló la toxicidad en los órganos periféricos (Basu et al., 2021).

#### **b) Cáncer colorrectal (CCR)**

El cáncer colorrectal es una enfermedad de alta carga oncológica tanto en hombres como en mujeres, siendo el segundo cáncer más prevalente en todo el mundo. Se desarrolla por la

transformación de grupos de células premalignas en el colon o el recto llamadas pólipos (Jones y Molloy, 2021).

El uso de metformina en monoterapia o como adyuvante en la intervención del CCR ha originado una reducción de la dosis y un incremento de la radioquimiosensibilidad, dando lugar a efectos secundarios gastrointestinales mínimos y a una disminución de la toxicidad. Se ha notificado en los últimos años que la intervención con metformina puede prevenir y disminuir el riesgo de CCR en varias etapas. La capacidad de la metformina para reducir la incidencia de CCR podría ser debido a su capacidad de intervenir en el desarrollo de pólipos y adenomas colorrectales. La ingesta de metformina también está asociada a una mejora de la respuesta tumoral del CCR hacia la radioterapia (Kamarudin et al., 2019).

Los mecanismos moleculares de la metformina en el CCR se asocian a que esta se dirige a mTOR a través de AMPK y vías de insulina/factor de crecimiento similar a la insulina (IGF). Metformina modula la activación de AMPK produciéndose la activación de mTOR y de otros objetivos de señalización. La activación de estas vías produce estrés oxidativo, apoptosis y detención del ciclo celular que inhibe la carcinogénesis en las células del colon a la vez que suprime la inflamación celular responsable de promover la proliferación celular (Kamarudin et al., 2019).

Los efectos protectores de metformina son multifactoriales e implican interacciones bioquímicas y metabólicas de forma directa en el tracto intestinal (Jones y Molloy, 2021).

Sugiura et al. (2022) han desarrollado recientemente liposomas de oxaliplatino cargados con metformina para potenciar la inmunoterapia para el CCR. El oxaliplatino sufre resistencia quimioterápica y efectos secundarios graves. Se han desarrollado terapias de bloqueo del punto de control inmunitario dirigidas a la proteína de muerte celular programada (PD-1). El estudio demostró que una de las formulaciones de liposomas con ambos fármacos reforzó la inmunoterapia anti-PD-1 a través de la reprogramación de la hipoxia tumoral y la inmunosupresión. La atenuación de la hipoxia celular con metformina es un dato destacable como enfoque eficaz para potenciar la quimioterapia y la inmunoterapia (Sugiura et al., 2022).

### **c) Cáncer de páncreas**

El adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC) es el subtipo histológico más común de neoplasias malignas de páncreas. La metformina se asocia con un efecto preventivo y un efecto terapéutico en pacientes con PDAC. Según Eibl y Rozengurt (2021), la insulina se considera un potente factor mitogénico y promotor del cáncer, por lo que los pacientes tratados de DM2

tienen un riesgo significativamente menor de padecer PDAC. En general, existen evidencias de que la metformina inhibe el crecimiento tumoral y reduce la formación de PDAC. Los efectos beneficiosos de la metformina sobre el desarrollo y crecimiento de PDAC podrían estar mediados por efectos directos sobre células pancreáticas transformadas a través de la vía de señalización de AMPK, por efectos extrapancreáticos o por una combinación de ambos (Eibl y Rozengurt, 2021).

#### **d) Cáncer de endometrio**

La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia desempeñan un papel clave en la patogénesis del cáncer de endometrio. Varios estudios demuestran el efecto preventivo de la metformina en pacientes con cáncer de endometrio (Carriles 2017).

Entre sus acciones cabe destacar: la activación del inhibidor de crecimiento celular AMPK, la inhibición de la expresión de aromatasa en los adipocitos y el aumento de la expresión de receptores de progesterona en el endometrio tumoral (Carriles, 2017).

#### **e) Cáncer de ovario**

Presenta una alta mortalidad y recurrencia debido a la aparición de quimiorresistencia, lo que debilita los efectos terapéuticos de sus tratamientos como son el paclitaxel y los fármacos a base de platino. La metformina presenta efectos en la reducción de la resistencia a estos fármacos, restaurando la sensibilidad a los mismos. Puede inducir la apoptosis y la autofagia e inhibir la viabilidad, migración y proliferación de las células cancerosas (Tossetta, 2022).

#### **f) Cáncer gástrico**

La DM2 y el cáncer gástrico se asocian entre sí debido a factores de riesgo compartidos. Los efectos antitumorales de la metformina la convierten en un tratamiento prometedor para este tipo de cáncer. Por tanto, el control de la diabetes puede reducir su progresión (Lan et al., 2022).

#### **g) Cáncer hepático**

Debido a su efecto inhibitorio sobre la vía de mTOR, existen evidencias de que la metformina ejerce un papel quimiopreventivo contra el carcinoma hepatocelular entre los pacientes con diabetes y enfermedad hepática crónica (Bhat et al., 2015).

#### **4.3.2.3. Otras patologías**

En la Tabla 4 se recopila información resumida del efecto de metformina en otras patologías.

Tabla 4. Otras patologías en las que metformina resulta de utilidad.

<p><b>Envejecimiento</b> (Lv y Guo, 2020)</p> <p><i>Contexto.</i> Pérdida progresiva de la función fisiológica. Es un proceso complejo y multifactorial. Un adecuado control glucémico con el uso de metformina provocaría un efecto beneficioso en la longevidad de los pacientes.</p> <p><i>Mecanismo de acción.</i> Depende de la regulación del metabolismo de glucosa. Los efectos antienvjecimiento se ejercen a través de la inhibición de mTOR, la reducción de la producción endógena de ROS y los efectos antiinflamatorios.</p>
<p><b>Alzheimer</b> (Xu et al., 2021)</p> <p><i>Contexto.</i> Trastorno neurodegenerativo más común. Es la principal causa de demencia y se caracteriza por la pérdida neuronal progresiva.</p> <p><i>Mecanismo de acción.</i> La desregulación de la autofagia mediada por chaperonas es una vía de degradación dependiente de liposomas que se ha relacionado con la neurodegeneración. La metformina se encarga de regular esta vía para frenar el deterioro cognitivo.</p>
<p><b>COVID-19</b> (Bramante et al., 2023)</p> <p><i>Contexto.</i> El tratamiento con metformina podría prevenir la COVID prolongada, es decir, las secuelas postagudas que afectan al 10 % de las personas con COVID-19. Se produjo una disminución absoluta del 4,3 % de la incidencia de COVID prolongado en los pacientes que habían recibido un tratamiento con metformina temprano en comparación con el grupo placebo.</p> <p><i>Mecanismo de acción.</i> Se han estudiado las acciones de la metformina para el estrés oxidativo y la inflamación en bronquios y pulmones humanos, además del flujo autofágico y la inhibición de la caspasa-1 y de la maduración y liberación de interleucina-1<math>\beta</math> e interleucina-18.</p>

## 5. CONCLUSIONES

Los efectos y mecanismos de la metformina han sido ampliamente estudiados. Sin embargo, aún se están descubriendo nuevas competencias y usos terapéuticos de este fármaco. Con esta revisión se pretende que esos nuevos usos queden registrados en un único documento.

A pesar de que han sido realizados multitud de estudios sobre metformina y se han obtenido datos concluyentes de buena fiabilidad, existen otros como la concentración de metformina que debe ser utilizada para obtener los mejores pronósticos que, aún necesitan ser investigados en mayor profundidad. Esto es así porque la mayoría de los artículos que han sido objeto de estudio en esta revisión concluyen que la concentración idónea de metformina para su aplicación en los distintos tipos de cáncer y en regeneración ósea está aún por determinar.

Metformina presenta un potencial terapéutico muy prometedor, y la comprensión de sus múltiples acciones en las distintas células del organismo mejoraría aún más la identificación de nuevas dianas moleculares y el desarrollo de estrategias terapéuticas para el control de diversas enfermedades.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- Acebedo-Martínez FJ, Domínguez-Martín A, Alarcón-Payer C, Garcés-Bastida C, Verdugo-Escamilla C, Gómez-Morales J, et al. Metformin-NSAIDs molecular salts: A path towards enhanced oral bioavailability and stability. *Pharmaceutics* 2023; 15: 449.
- Aljofi FE, Alesawy A, Alzaben B, Alshaikh M, Alotaibi N, Aldulaijan HA, et al. Impact of metformin on periodontal and Peri-implant soft and hard tissue. *Int J Environ Res Public Health* 2023; 20.
- Arocha J, Navas T, Aure G, Palacios A. Metformina, el fármaco paradigma del siglo XXI. *Med Interna (Caracas)* 2017;33(1):4-18.
- Au Yeung SL, Luo S, Schooling CM. The impact of GDF-15, a biomarker for metformin, on the risk of coronary artery disease, breast and colorectal cancer, and 2-diabetes and metabolic traits: a Mendelian randomisation study. *Diabetologia* 2019; 62: 1638–46.
- Basu A, Upadhyay P, Ghosh A, Bose A, Gupta P, Chattopadhyay S, et al. Hyaluronic acid engrafted metformin loaded graphene oxide nanoparticle as CD44 targeted anti-cancer therapy for triple negative breast cancer. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 2021; 1865: 129841.
- Batisai E. Solubility enhancement of antidiabetic drugs using a co-crystallization approach. *ChemistryOpen* 2021; 10: 1260–8.
- Bezerra GS, Pessine FBT. Vista de la encapsulación y caracterización del fármaco metformina en  $\beta$ -ciclodextrina. *Revista de Trabajos de Iniciación Científica de la UNICAMP* [en línea]. 2019; (26). Disponible en: <https://econtents.bc.unicamp.br/eventos/index.php/pibic/article/view/518/508>
- Bhat A, Sebastiani G, Bhat M. Systematic review: Preventive and therapeutic applications of metformin in liver disease. *World J Hepatol* 2015; 7: 1652–9.
- Biblioteca Nacional de Medicina. MedlinePlus. [en línea]. [Consultado en Abril 2023]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a696005-es.html>
- Borra SS, Jane NR, Palaniappan D, Subramanian R, Patankar MA, Krishnamoorthy SG, et al. Genetic polymorphism of organic cation transporter 2 (OCT2) and its effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of Metformin: a narrative review. *Egypt J Med Hum Genet* 2023; 24.
- Bramante CT, Buse JB, Liebovitz D, Nicklas J, Puskarich MA, Cohen KR, et al. Outpatient treatment of Covid-19 with metformin, ivermectin, and fluvoxamine and the development of Long Covid over 10-month follow-up. *MedRxiv* 2022.
- Cai L, Jiang L, Li C, Guan X, Zhang L, Hu X. Multicomponent crystal of metformin and barbital: Design, crystal structure analysis and characterization. *Molecules* 2021; 26: 4377.
- Carriles J. Nuevas aportaciones clínico-biológicas del cáncer de endometrio. [Tesis doctoral] Salamanca: Universidad de Salamanca; 2017. Recuperado a partir de: [https://gredos.usal.es/bitstream/handle/10366/135754/DC\\_CarrilesGuerreroJ\\_CancerDeEndometrio.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://gredos.usal.es/bitstream/handle/10366/135754/DC_CarrilesGuerreroJ_CancerDeEndometrio.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- Cejuela M, Martín-Castillo B, Menéndez JA, Pernas S. Metformin and breast cancer: Where are we now? *Int J Mol Sci* 2022; 23: 2705.

- Corti G, Capasso G, Maestrelli F, Cirri M, Mura P. Physical-chemical characterization of binary systems of metformin hydrochloride with triacetyl-beta-cyclodextrin. *J Pharm Biomed Anal* 2007; 45: 480–6.
- De A, Kuppusamy G. Metformin in breast cancer: preclinical and clinical evidence. *Curr Probl Cancer* 2020; 44: 100488.
- De Vicente Aguilera II, Osejo Betancourt M, Alfredo Rodríguez L, Rodas Gallardo SB, Ramos Guifarro MA, Ávila Turcios DM. Metformina: Uso clínico y actualización. *Rev Med Hondur* 2019; 87: 28–32.
- Eibl G, Rozengurt E. Metformin: review of epidemiology and mechanisms of action in pancreatic cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2021; 40: 865–78.
- Fakhari S, Nouri A, Jamzad M, Arab-Salmanabadi S, Falaki F. Investigation of inclusion complex of metformin into selective cyclic peptides as novel drug delivery system: Structure, electronic properties, AIM, and NBO study via DFT. *J Chin Chem Soc* 2021; 68: 67–75.
- Fang C-H, Sun C-K, Lin Y-W, Hung M-C, Lin H-Y, Li C-H, et al. Metformin-incorporated gelatin/nano-hydroxyapatite scaffolds promotes bone regeneration in critical size rat alveolar bone defect model. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 558.
- Faria J, Negalha G, Azevedo A, Martel F. Metformin and breast cancer: Molecular targets. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2019; 24: 111–23.
- Ficha de datos de seguridad Merformina, Merck ([www.merck-chemicals.com](http://www.merck-chemicals.com))
- FICHA TECNICA METFORMINA CINFA 850 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG [en línea]. Aemps.es. [citado el 25 de mayo de 2023]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtm/ft/68167/FT\\_68167.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtm/ft/68167/FT_68167.html)
- Hong M, Wang Q, Wang K, Li J, Qi M-H, Ren G-B. Transdermal delivery of metformin utilizing ionic liquid technology: Insight into the relationship between counterion structures and properties. *Pharm Res* 2022; 39: 2459–74.
- Houshmand B, Tabibzadeh Z, Motamedian SR, Kouhestani F. Effect of metformin on dental pulp stem cells attachment, proliferation and differentiation cultured on biphasic bone substitutes. *Arch Oral Biol* 2018; 95: 44–50.
- Jia L, Xiong Y, Zhang W, Ma X, Xu X. Metformin promotes osteogenic differentiation and protects against oxidative stress-induced damage in periodontal ligament stem cells via activation of the Akt/Nrf2 signaling pathway. *Exp Cell Res* 2020; 386: 111717.
- Jones GR, Molloy MP. Metformin, microbiome and protection against colorectal cancer. *Dig Dis Sci* 2021; 66: 1409–14.
- Kamarudin MN, Sarker MM, Zhou JR, Parhar I. Metformin in colorectal cancer: molecular mechanism, preclinical and clinical aspects. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38: 491.
- Kaur K, Jindal R, Jindal D. Synthesis, characterization and studies on host-guest interactions of inclusion complexes of metformin hydrochloride with  $\beta$ -cyclodextrin. *J Mol Liq* 2019; 282: 162–8.
- Lan WH, Lin TY, Yeh JA, Feng CL, Hsu JT, Lin HJ, et al. Mechanism underlying metformin action and its potential to reduce gastric cancer risk. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 14163.
- Lee JO, Kang MJ, Byun WS, Kim SA, Seo IH, Han JA, et al. Metformin overcomes resistance to cisplatin in triple-negative breast cancer (TNBC) cells by targeting RAD51. *Breast Cancer Res* 2019; 21: 115.

- Li S, Xu B, Fan S, Kang B, Deng L, Chen D, et al. Effects of single-nucleotide polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of metformin. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2022; 15: 1107–17.
- Liu S, Fu H, Lv Y, Jiao J, Guo R, Yang Y, et al.  $\alpha$ -Hemihydrate calcium sulfate/n-hydroxyapatite combined with metformin promotes osteogenesis in vitro and in vivo. *Front Bioeng Biotechnol* 2022; 10: 899157.
- Liu T, Jiang G, Song G, Sun Y, Zhang X, Zeng Z. Fabrication of rapidly separable microneedles for transdermal delivery of metformin on diabetic rats. *J Pharm Sci* 2021; 110: 3004–10.
- Lizy Roselet S, Prema Kumari J. An investigation on host-guest complexation of Metformin hydrochloride with hydroxypropyl- $\alpha$ -cyclodextrin for enhanced oral bioavailability. *Mater Today* 2020; 21: 514–8.
- Lohmann AE, Goodwin PJ. Diabetes, metformin and breast cancer: a tangled web. *Ann Oncol* 2021; 32: 285–6.
- Lv Z, Guo Y. Metformin and its benefits for various diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 191.
- Ma R, Yi B, Riker AI, Xi Y. Metformin and cancer immunity. *Acta Pharmacol Sin* 2020; 41: 1403–9.
- Metry M, Shu Y, Abrahamsson B, Cristofolletti R, Dressman JB, Groot DW, Parr A, Langguth P, Shah VP, Tajiri T, Mehta MU, Polli JE. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Metformin Hydrochloride. *J Pharm Sci*. 2021 Apr;110(4):1513-1526.
- Nanubolu JB, Sridhar B, Ravikumar K, Sawant KD, Naik TA, Patkar LN, et al. Polymorphism in metformin embonate salt – recurrence of dimeric and tetrameric guanidinium–carboxylate synthons. *CrystEngComm* 2013; 15: 4448.
- PubChem. Metformin [en línea]. Nih.gov. [Consultado en Abril de 2023]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Metformin>
- Putra OD, Furuishi T, Yonemochi E, Terada K, Uekusa H. Drug–drug multicomponent crystals as an effective technique to overcome weaknesses in parent drugs. *Cryst Growth Des* 2016; 16: 3577–81.
- Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* 2017; 60: 1577–85.
- Ruiz KM. Estudio de Bioequivalencia “in vitro” de tres productos genéricos (tabletas) de liberación inmediata que contienen Metformina Clorhidrato 850 mg con el medicamento innovador comercializados en Perú. [Tesis de pregrado] Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2017. Recuperado a partir de: <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/1023>
- Saeed HK, Sutar Y, Patel P, Bhat R, Mallick S, Hatada AE, et al. Synthesis and characterization of lipophilic salts of metformin to improve its repurposing for cancer therapy. *ACS Omega* 2021; 6: 2626–37.
- Saini N, Sodhi RK, Bajaj L, Pandey RS, Jain UK, Katare OP, et al. Intravaginal administration of metformin hydrochloride loaded cationic niosomes amalgamated with thermosensitive gel for the treatment of polycystic ovary syndrome: In vitro and in vivo studies. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2016; 144: 161–9.

- Samed N, Sharma V, Sundaramurthy A. Hydrogen bonded niosomes for encapsulation and release of hydrophilic and hydrophobic anti-diabetic drugs: An efficient system for oral anti-diabetic formulation. *Appl Surf Sci* 2018; 449: 567–73.
- Smieszek A, Tomaszewski KA, Kornicka K, Marycz K. Metformin promotes osteogenic differentiation of adipose-derived stromal cells and exerts pro-osteogenic effect stimulating bone regeneration. *J Clin Med* 2018; 7: 482.
- Sugiura K, Okabayashi K, Seishima R, Ishida T, Shigeta K, Tsuruta M, et al. Metformin inhibits the development and metastasis of colorectal cancer. *Med Oncol* 2022; 39: 136.
- Syafika N, Azis SBA, Enggi CK, Qonita HA, Mahmud TRA, Abizart A, et al. Glucose-responsive microparticle-loaded dissolving microneedles for selective delivery of metformin: A proof-of-concept study. *Mol Pharm* 2023; 20: 1269–84.
- Thakuria R, Sarma B. Drug-drug and drug-nutraceutical cocrystal/salt as alternative medicine for combination therapy: A crystal engineering approach. *Crystals (Basel)* 2018; 8: 101.
- Tood JN, Florez JC. An update on the pharmacogenomics of metformin: progress, problems and potential. *Pharmacogenomics J.* 2014; 15(4): 529-539
- Tossetta G. Metformin improves ovarian cancer sensitivity to paclitaxel and platinum-based drugs: A review of in vitro findings. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 12893.
- Vademecum. [en línea]. [Consultado en Abril 2023]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-metformina-a10ba02>
- Wang S, Xia Y, Ma T, Weir MD, Ren K, Reynolds MA, et al. Novel metformin-containing resin promotes odontogenic differentiation and mineral synthesis of dental pulp stem cells. *Drug Deliv Transl Res* 2019; 9: 85–96.
- Xu W, Tan W, Li C, Wu K, Zeng X, Xiao L. Metformin-loaded  $\beta$ -TCP/CTS/SBA-15 composite scaffolds promote alveolar bone regeneration in a rat model of periodontitis. *J Mater Sci Mater Med* 2021; 32: 145.
- Xu X, Sun Y, Cen X, Shan B, Zhao Q, Xie T, et al. Metformin activates chaperone-mediated autophagy and improves disease pathologies in an Alzheimer disease mouse model. *Protein Cell* 2021; 12: 769–87.
- Yagci BS, Odabas S, Aksoy EA. Development of metformin chain extended polyurethane elastomers as bone regenerative films. *Eur J Pharm Sci* 2019; 131: 84–92.
- Yan Y, Wang L, Si Z, Zhang X, Yuan W. A novel cocrystal of metformin hydrochloride with citric acid: Systematic synthesis and computational simulation. *Eur J Pharm Biopharm* 2022; 179: 37–46.
- Yang J, Zhou Y, Xie S, Wang J, Li Z, Chen L, et al. Metformin induces Ferroptosis by inhibiting UFMylation of SLC7A11 in breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2021; 40: 206.
- Yu C, Sun X, Wang Y, Du S, Shu L, Sun Q, et al. Determination and correlation of solubility of metformin hydrochloride in aqueous binary solvents from 283.15 to 323.15 K. *ACS Omega* 2022; 7: 8591–600.
- Yu M, Liang M, An Q, Wang W, Zhang B, Yang S, et al. Versatile solid modifications of multicomponent pharmaceutical salts: Novel metformin-Rhein salts based on advantage complementary strategy design. *Pharmaceutics* 2023; 15.
- Zhu M, Zhao Z, Xu HHK, Dai Z, Yu K, Xiao L, et al. Effects of metformin delivery via biomaterials on bone and dental tissue engineering. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 15905.