

New therapeutic uses for old drugs. Are we making the right choices?

Juan Bautista De Sanctis

In recent years, several important research groups and pharmaceutical companies have opened new projects related to reformulation and patent of the use of old drugs. Further efforts are underway to modify old chemical structures to increase safety, bioavailability and reduce unwanted adverse effects.

Several drugs designed for a specific therapeutic use were proven to be useful in other medical conditions. Perhaps the most popular is sildenafil, intended to use in hypertensive patients. It has been successfully used to treat erectile dysfunction, pulmonary arterial hypertension, and neonatal pulmonary hypertension (1). The compound is a selective inhibitor of cGMP-specific phosphodiesterase type 5, an isozyme found in high concentration within the corpus cavernosum. Consequently, the primary effect of the compound is on the organ with the highest expression of the enzyme.

Other exciting compounds are aminoquinoline derivatives. Chloroquine and its derivatives, originally intended to be used for malaria infection, have been used successfully in autoimmune diseases, cancer, and viral diseases (2-3). Drug toxicity is sometimes not adequately controlled. Besides ocular toxicity and hemolytic anemia, in patients with glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency, the derivatives can induce electrolyte imbalances that could lead to cardiac dysrhythmias (4). In the SARS-CoV-2 outbreak, chloroquine and hydroxychloroquine were used based on promising antiviral effects *in vitro* (5). However, no benefits were observed in the controlled clinical trials (6). It is difficult to ascertain how many treated patients died from chloroquine or hydroxychloroquine toxicity.

The quest for new drug therapies for SARS-CoV-2 has been challenging (7). Many compounds and treatment schemes have been used without success (7). A possible explanation for the absence of success was using therapies without having comprehensive knowledge of the pathogen and the immune response caused by it (8). Even though the first reports were misleading, and some unscrupulous researchers published fake results, the use of breakthrough therapies has not occurred after 18 months. Control agencies will not approve any treatments unless the supportive evidence on phase III or IV clinical trials is unequivocal.

Professor. Institute of Molecular and Translational Medicine.
Palacky University. The Czech Republic.
Institute of Immunology. School of Medicine. Universidad Central
de Venezuela. Caracas. Venezuela.

Another sensational drug is metformin. Metformin is the first-line medication for treating type 2 diabetes, particularly in overweight people. Its effect controlling glucose metabolism has been helpful as a co-treatment in different types of cancer (9). Recently, N-nitrosodimethylamine (NDMA), a genotoxic substance and known carcinogen, was found in several oral metformin formulations (10). Due to its low cost, several companies purchased the drug from a subcontractor. This subcontractor may be responsible for the lack of quality control of several drugs. Even though FDA and other control agencies are strictly screening the compound, it is unclear how many people were exposed to the genotoxic substance and its consequences.

In summary, old drugs or new formulations for new therapeutic uses should be analyzed carefully. The fact that the drug is well known and has been in the market for many years does not guarantee success in other medical conditions. *In vitro* analysis should be not extrapolated to possible use *in vivo*. Strict screening of potential contaminants should be monitored by controlling agencies, but most importantly, international laws should be applied to companies responsible for producing the drug with high standards. The low cost of the drug is not an excuse to reduce the quality of the compound. Old drugs may be reliable for several diseases, but a careful assessment should be made before prescribing them. The life of a patient depends on it.

The author declares no conflict of interest.

REFERENCES

1. Ala M, Mohammad Jafari R, Dehpour AR. Sildenafil beyond erectile dysfunction and pulmonary arterial hypertension: Thinking about new indications. *Fundam Clin Pharmacol*. 2021;35(2):235-259.
2. Martinez GP, Zabaleta ME, Di Giulio C, Charris JE, Mijares MR. The role of chloroquine and hydroxychloroquine in immune regulation and diseases. *Curr Pharm Des*. 2020;26(35):4467-4485.
3. Zhou W, Wang H, Yang Y, Chen ZS, Zou C, Zhang J. Chloroquine against malaria, cancers, and viral diseases. *Drug Discov Today*. 2020;25(11):2012–2022.
4. Della Porta A, Bornstein K, Coye A, Montrieff T, Long B, Parris MA. Acute chloroquine and hydroxychloroquine toxicity: A review for emergency clinicians. *Am J Emerg Med*. 2020;38(10):2209-2217.
5. Das S, Ramachandran AK, Birangal SR, Akbar S, Ahmed B, Joseph A. The controversial therapeutic journey of chloroquine and hydroxychloroquine in the battle against SARS-CoV-2: A comprehensive review. *Med Drug Discov*. 2021;10:100085.
6. Manivannan E, Karthikeyan C, Moorthy NSHN, Chaturvedi SC. The rise and fall of chloroquine/hydroxychloroquine as compassionate therapy of COVID-19. *Front Pharmacol*. 2021;12:584940.
7. Shyr ZA, Cheng YS, Lo DC, Zheng W. Drug combination therapy for emerging viral diseases. *Drug Discov Today*. 2021;S1359-6446(21)00240-3.
8. De Sanctis JB, García AH, Moreno D, Hajduch M. Coronavirus infection: An immunologists' perspective. *Scand J Immunol*. 2021;93(6):e13043.
9. Farkhondeh T, Amirabadizadeh A, Aramjoo H, Llorens S, Roshanravan B, Saeedi F, et al. Impact of Metformin on Cancer Biomarkers in Non-Diabetic Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Curr Oncol*. 2021;28(2):1412-1423.
10. Ali MB. Carcinogenic NDMA Contamination of drugs for heartburn, hypertension and diabetes. *Cancer Control*. 2021; 28:10732748211011954.
11. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-ndma-metformin>

Nuevos usos terapéuticos para viejos medicamentos. ¿Estamos tomando las decisiones correctas?

Juan Bautista De Sanctis

En los últimos años, varios grupos de investigación importantes y empresas farmacéuticas han abierto nuevos proyectos relacionados con la reformulación y patente de uso de medicamentos que tienen muchos años en el mercado. Se están realizando más esfuerzos para modificar las estructuras químicas primarias para aumentar la seguridad, la biodisponibilidad y reducir los efectos adversos no deseados.

Se ha demostrado que varios medicamentos diseñados para un uso terapéutico específico son útiles en otras afecciones médicas. Uno de los ejemplos más conocidos es el del Sildenafil, diseñado, en un principio para tratar pacientes hipertensos. El medicamento se ha utilizado con éxito para tratar la disfunción eréctil, la hipertensión arterial pulmonar y la hipertensión pulmonar neonatal (1). El compuesto es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5, cGMP específica. El cuerpo cavernoso contiene grandes cantidades de esta isoenzima y por ello, el efecto principal del compuesto está en el órgano con la mayor expresión de la enzima.

Otros compuestos interesantes son los derivados de aminoquinolina. La cloroquina y sus derivados, originalmente destinados a ser utilizados para la infección por malaria, se han utilizado con éxito en enfermedades autoinmunes, cáncer y enfermedades virales (2-3). En ocasiones, la toxicidad de los fármacos no se controla adecuadamente. Además de la toxicidad ocular y la anemia hemolítica, en pacientes con deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, los derivados pueden producir desequilibrios electrolíticos que, de no controlarse, pueden dar lugar a arritmias cardíacas (4). La cloroquina e hidroxicloroquina se usaron inicialmente para el tratamiento de SARS-CoV-2 debido a un prometedor reporte sobre el efecto antiviral de los compuestos *in vitro* (5). Sin embargo, no se observaron beneficios en los ensayos clínicos controlados (6). Es difícil determinar cuántos pacientes infectados por SARS-CoV-2 murieron por los efectos tóxicos de la cloroquina o hidroxicloroquina.

La búsqueda de nuevos tratamientos farmacológicos para el SARS-CoV-2 ha sido un desafío (7). Muchos compuestos y esquemas de tratamiento se han utilizado sin éxito (7). Una posible explicación de los fracasos terapéuticos fue el uso arbitrario de terapias sin tener un conocimiento completo del patógeno y la respuesta inmune causada por este (8). Además, las primeras conclusiones de estudios terapéuticos

Profesor Titular Activo. Instituto de Medicina Molecular y Traslacional. Universidad de Palacky. República Checa.
Profesor Titular Jubilado. Instituto de Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Caracas. Venezuela.

fueron erradas y algunos investigadores sin escrúpulos publicaron resultados falsos. Todavía no se han logrado terapias innovadoras y efectivas después de 18 meses de pandemia. Las agencias de control no aprobarán ningún tratamiento a menos que la evidencia encontrada en los ensayos clínicos de fase III o IV sea inequívoca.

Otra droga sensacional es la metformina. La metformina es el medicamento de primera línea para tratar la diabetes tipo 2, especialmente en personas con sobrepeso. Su efecto en el control del metabolismo de la glucosa ha sido útil como tratamiento conjunto en diferentes tipos de cáncer (9). Recientemente, se encontró que varias presentaciones de metformina contenían como contaminante N-nitrosodimetilamina (NDMA), una conocida sustancia genotóxica y carcinogénica (10). Debido al bajo costo del compuesto, varias empresas farmacéuticas adquirieron el medicamento base producido por una empresa que elabora grandes cantidades de compuestos. Este subcontratista puede ser responsable de la falta de control de calidad de varios medicamentos. Aunque la FDA y otras agencias de control están evaluando estrictamente el medicamento, no está claro cuántas personas estuvieron expuestas al contaminante y cuáles fueron las consecuencias.

En resumen, la escogencia de un medicamento para uso terapéutico distinto a lo recomendado debe ser analizado cuidadosamente. El hecho de que el fármaco sea conocido y que ha estado en el mercado durante muchos años no garantiza el éxito en otras afecciones médicas. El análisis *in vitro* no debe extrapolarse a un posible uso *in vivo*. Las agencias de control deben realizar un estricto control de posibles contaminantes, pero lo más importante es que las leyes internacionales deben aplicarse a las empresas responsables de producir el medicamento; los estándares de calidad son universales. El bajo costo del medicamento no es una excusa para reducir la calidad del compuesto. Los medicamentos con muchos años en el mercado pueden ser confiables para varias enfermedades, pero antes de prescribirlos, se debe realizar una minuciosa evaluación de estos. La vida de un paciente depende de ello.

El autor declara no tener conflicto de interés.

REFERENCES

1. Ala M, Mohammad Jafari R, Dehpour AR. Sildenafil beyond erectile dysfunction and pulmonary arterial hypertension: Thinking about new indications. *Fundam Clin Pharmacol*. 2021;35(2):235-259.
2. Martinez GP, Zabaleta ME, Di Giulio C, Charris JE, Mijares MR. The role of chloroquine and hydroxychloroquine in immune regulation and diseases. *Curr Pharm Des*. 2020;26(35):4467-4485.
3. Zhou W, Wang H, Yang Y, Chen ZS, Zou C, Zhang J. Chloroquine against malaria, cancers and viral diseases. *Drug Discov Today*. 2020;25(11):2012–2022.
4. Della Porta A, Bornstein K, Coye A, Montrieff T, Long B, Parris MA. Acute chloroquine and hydroxychloroquine toxicity: A review for emergency clinicians. *Am J Emerg Med*. 2020;38(10):2209-2217.
5. Das S, Ramachandran AK, Birangal SR, Akbar S, Ahmed B, Joseph A. The controversial therapeutic journey of chloroquine and hydroxychloroquine in the battle against SARS-CoV-2: A comprehensive review. *Med Drug Discov*. 2021; 10:100085.
6. Manivannan E, Karthikeyan C, Moorthy NSHN, Chaturvedi SC. The rise and fall of chloroquine/hydroxychloroquine as compassionate therapy of COVID-19. *Front Pharmacol*. 2021;12:584940.
7. Shyr ZA, Cheng YS, Lo DC, Zheng W. Drug combination therapy for emerging viral diseases. *Drug Discov Today*. 2021;S1359-6446(21)00240-3.
8. De Sanctis JB, García AH, Moreno D, Hajduch M. Coronavirus infection: An immunologists' perspective. *Scand J Immunol*. 2021;93(6): e13043.
9. Farkhondeh T, Amirabadizadeh A, Aramjoo H, Llorens S, Roshanravan B, Saeedi F, et al. Impact of metformin on cancer biomarkers in non-diabetic cancer patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Curr Oncol*. 2021;28(2):1412-1423.
10. Ali MB. Carcinogenic NMDA Contamination of Drugs for Heartburn, Hypertension and Diabetes. *Cancer Control*. 2021;28:10732748211011954.
11. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-ndma-metformin>