



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 12 431 T2 2006.06.01**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 283 708 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 12 431.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/FR01/01598**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 938 318.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/091696**

(86) PCT-Anmeldetag: **23.05.2001**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **06.12.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **19.02.2003**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **03.08.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **01.06.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/155 (2006.01)**
A61P 17/02 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0006798 26.05.2000 FR

(73) Patentinhaber:

**Centre National de la Recherche Scientifique
(CNRS), Paris, FR**

(74) Vertreter:

Samson & Partner, Patentanwälte, 80538 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**POTIER, Jean-Paul, Pierre, F-75007 Paris, FR;
SASAKI, Nobumichi-Andre, 80260 Flesselles, FR;
ACHAB, Conception, Maria, F-91190
Gif-sur-Yvette, FR; FRANCK, Gisèle, F-94230
Cachan, FR; THAL, Claude, F-92330 Sceaux, FR;
BAKALA, Joanna, F-75012, FR**

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON BIGUANIDEDERIVATEN ZUR HERSTELLUNG EINES VERNARBUNGSFÖRDERNDEN MEDIKAMENTS**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Vernarbung von Wunden.

[0002] Sie betrifft insbesondere die Verwendung von Biguanid-Derivaten oder derer pharmazeutisch annehmbaren Salze, vorteilhafterweise Metformin, zur Herstellung eines Medikaments, das eine vernarbungsfördernde Wirkung hat.

[0003] Die Vernarbung von Wunden oder ähnlichen Verletzungen verschiedener Gewebetypen hängt allgemein von der Proliferation neuer Epithel-, Endothel- und Bindegewebe ab. Sie bringt somit eine Reihe koordinierter zellulärer und molekularer Ereignisse zum Einsatz. Sie kann durch metabolische Störungen, die mit bestimmten Langzeiterkrankungen, wie Venenschwäche, Arteriitis, Diabetes, einhergehen, und sogar durch bestimmte Therapien verzögert oder verändert werden.

[0004] Der pharmazeutische Markt bietet derzeit zahlreiche topische Präparate, die zur Vernarbung von Wunden empfohlen werden. Im Grunde resultiert ihre Wirkung aus der Komplementarität der verschiedenen Mittel, aus denen sie bestehen und die ihnen bis zu einem gewissen Grad ihre vernarbungsfördernde Eigenschaft verleihen. Sie schützen die Wunden durch einen antiseptischen Verband vor dem umgebenden Milieu. Sie stimulieren die Entwicklung der Vaskularisation und regulieren die Epidermisierung. Diese topischen Formen bestehen hauptsächlich aus einer lipidischen Mischung (Lanolin, Vaseline, Glycerin...), der Säuren (Salicyl-, Benzoe-, Apfelsäure), Mineralien (Zinkoxid, Titandioxid) oder Halogenide (Stärkeiodid) zugesetzt sind.

[0005] Manche enthalten auch Kollagen, Fibrinogen, enzymatisches Serumproteolysat (Zufuhr von Aminosäuren) oder auch Vitamine (Vitamin A) oder Hormone (4-Chlortestosteronacetat). Es existiert auch eine Salbe (Madecazol[®] tulgras der Laboratoires SYNTEX), deren narbenbildende Wirkung durch den Zusatz einer Mischung von drei aus den Wurzeln der Pflanze Centella asiatica (TCEA) extrahierten Triterpenen erbracht wird. Diese Verbindungen üben ihre Eigenschaft aus, indem sie die Kollagen- und Glycosaminoglycan-Biosynthese stimulieren. Jedoch können diese Extrakte bei den Patienten auch Kontaktallergien auslösen.

[0006] Es ist bekannt, dass eine der Komplikationen von Diabetes im Auftreten von Hautkrankheiten wie Geschwüren (siehe nekrotisierende ulzeröse Angiodermatiden) oder perforierenden Dermatosen liegt, welche die in der Behandlung von Diabetes verwendeten klassischen Medikamente weder zu kontrollieren noch zu heilen vermögen.

[0007] Pharmazeutische Zusammensetzungen auf Basis von Biguaniden sind ebenfalls bereits bekannt. Aber sie werden nur bei der Behandlung bestimmter Formen von Diabetes und insbesondere des insulinunabhängigen Diabetes Typ II als antihyperglykämische Mittel verwendet, welche die Rückkehr zum glykämischen Gleichgewicht fördern. Metformin ist das bei dieser Behandlungsart meistverwendete Biguanid-Derivat.

[0008] Die tägliche Dosierung liegt je nach dem Blutzuckerspiegel des Diabetikers zwischen 500 mg und 3 g. Metformin hat eine hohe therapeutische Breite beim Menschen und gilt als gut vertragenes Medikament.

[0009] Die antihyperglykämische Wirkung von Metformin wäre einerseits auf eine Erhöhung der Aktivität des endogenen Insulins und andererseits auf die Wirkung des Metformins über insulinunabhängige Mechanismen zurückzuführen. Im Grunde äußert sich die Wirkung von Metformin in der Verminderung der intestinalen Glucoseabsorption, der Erhöhung der Aufnahme der Blutglucose in die Zellen und der Verminderung der Glucoseproduktion durch die Leber (Einstellung der Gluconeogenese) sowie der zur Normalisierung der Glykämie nötigen Menge Insulin. Diese Wirkungen resultieren zum Teil aus der Fähigkeit des Metformins, die Wirkung des vorhandenen Insulins durch eine Erhöhung der Aktivität des Enzyms Insulinrezeptor-Tyrosinkinase, wodurch die "Postrezeptor"-Signalkaskade ausgelöst wird, zu verstärken.

[0010] Die Patentanmeldung FR 2 213 778 beschreibt neue Zusammensetzungen, die zur Behandlung proliferativer Hauterkrankungen bestimmt sind und ein Biguanid-Derivat, Phenformin, enthalten können. Proliferative Hauterkrankungen sind gut- und bösartige Hauterkrankungen, die durch eine chronische übermäßige Proliferation der Zellen der Epidermis, der Dermis oder deren Einschlüsse gekennzeichnet sind. Die in dieser Patentanmeldung beschriebenen Zusammensetzungen reduzieren diese übermäßige Proliferation und haben somit keine vernarbungsfördernde, das heisst das Gewebewachstum beschleunigende Wirkung.

[0011] Das US-Patent A 4 163 800 beschreibt eine topische Zusammensetzung zur Behandlung von Hautläsionen, wie Verbrennungen und Hautgeschwüren, die eine Mischung aus peroxidierten Verbindungen und Gu-

anidin- oder Biguanid-Derivaten enthält. Nun wird in diesem Dokument Benzoylperoxid als keratolytischer und antibakterieller Wirkstoff eingesetzt. Somit ist es das Benzoylperoxid, welches die Hautläsionen durch seine keratolytische Wirkung heilt.

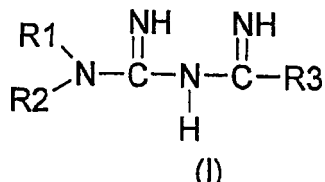
[0012] Die Patentanmeldung WO 01/21159, die im Sinn des Artikels 54(3) EPÜ zitiert wird, beschreibt Zusammensetzungen, welche die gleichzeitige oder zeitlich versetzte Verabreichung von Nateglinid oder Repaglinid und (unter anderem) Metformin zur Behandlung von Erkrankungen, die mit Diabetes verbunden sind, umfassen. Es handelt sich jedoch im Grunde genommen um eine gleichzeitige Verabreichung, da die beiden Wirkstoffe eine synergistische Wirkung haben und das Vorliegen von Nateglinid oder Repaglinid erforderlich ist, um die angegebene Wirkung zu erzielen.

[0013] Nun haben die Erfinder der vorliegenden Erfindung überraschend nachgewiesen, dass Biguanid-Derivate und insbesondere Metformin auch starke vernarbungsfördernde Eigenschaften besitzen, das heißt eine stimulierende Wirkung auf ein komplexes physiologisches Phänomen, das unter anderem durch ein vermehrtes Zellwachstum im Bereich der Wunde ausgezeichnet ist. Diese vorübergehende Proliferation tritt als Antwort auf den Verlust der Unversehrtheit der Haut auf und sorgt für die Reparatur von tiefem Gewebe und die Wiederherstellung der Epidermis im Bereich der Wunden.

[0014] Die topische Anwendung dieser Verbindung in Form einer Salbe führt so zu einer schnellen und langanhaltenden Heilung von Geschwüren am Bein bei Diabetikern, und die Wiederholung der topischen Anwendung des Wirkstoffs verstärkt diese Wirkung. Darüber hinaus beschleunigt Metformin auch die Vernarbung atoner Wunden bei Nicht-Diabetikern.

[0015] In Anbetracht der angetroffenen Schwierigkeiten, die Qualität der natürlichen vernarbungsfördernden Mittel in den Griff zu bekommen, und der Anzahl der für die Isolierung dieser Verbindungen erforderlichen mühseligen Schritte erscheinen die Biguanid-Derivate, deren Synthese einfach, schnell und eine Totalsynthese ist, als sehr interessante Wirkstoffe.

[0016] Die vorliegende Erfindung betrifft somit die Verwendung von Biguanid-Derivaten der folgenden allgemeinen Formel I:



in der:

die Gruppen R1 und R2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine (C₁-C₇)-Alkylgruppe, eine Cycloalkylgruppe, einen Heterocyclus, eine (C₂-C₇)-Alkenylgruppe, eine Arylgruppe, eine Aralkylgruppe, eine Aryloxyalkylgruppe oder eine Heteroarylgruppe darstellen

oder R1 und R2 zusammengenommen ein (C₂-C₇)-Alkylen darstellen, das ein oder mehrere Heteroatome enthalten kann,

und die Gruppe R3 ein primäres oder tertiäres Amin darstellt, oder ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze als einziger aktiver, vernarbungsfördernder Wirkstoff zur Herstellung eines Medikaments, das zur Vernarbung bestimmt ist, wobei das Medikament in einer pharmazeutischen Form zur topischen Verwendung vorliegt. Vorteilhafterweise ist dieses Medikament zum Auftragen auf die Haut bestimmt.

[0017] Unter dem Ausdruck "(C₁-C₇)-Alkylgruppe" versteht man im Sinn der vorliegenden Erfindung jede lineare oder verzweigte, substituierte oder unsubstituierte (C₁-C₇)-Alkylgruppe, wie zum Beispiel die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl- oder Butylgruppe sowie deren Isomere.

[0018] Unter dem Ausdruck "Cycloalkylgruppe" versteht man im Sinn der vorliegenden Erfindung jede Cycloalkylgruppe, die 3 bis 7 Kohlenstoffatome enthält, wie zum Beispiel die Cyclohexanylgruppe.

[0019] Unter dem Ausdruck "Heterocyclus" versteht man im Sinn der vorliegenden Erfindung jeden Ring, der 3 bis 7 Atome umfasst, wobei eines oder mehrere davon ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom, die übrigen Kohlenstoffatome sind.

[0020] Unter dem Ausdruck "(C₂-C₇)-Alkenylgruppe" versteht man im Sinn der vorliegenden Erfindung jede

lineare oder verzweigte, substituierte oder unsubstituierte (C₂-C₇)-Alkenylgruppe, wie die Vinyl- oder Allylgruppe.

[0021] Unter dem Ausdruck "Arylgruppe" versteht man im Sinn der vorliegenden Erfindung die Phenylgruppe, die einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus einer (C₁-C₇)-Alkylgruppe nach obiger Definition, einer (C₂-C₇)-Alkenylgruppe nach obiger Definition oder einem Halogen, umfassen kann.

[0022] Unter dem Ausdruck "Aralkylgruppe" versteht man im Sinn der vorliegenden Erfindung jede Arylgruppe nach obiger Definition, die über ein Alkyl nach obiger Definition gebunden ist.

[0023] Vorteilhafterweise ist für den Fall, dass die Alkylgruppe CH₂ darstellt, die Arylgruppe eine Phenylgruppe, ist diese Phenylgruppe auf die oben beschriebene Weise substituiert, und für den Fall, dass die Alkylgruppe nicht CH₂ darstellt, ist die Arylgruppe wie oben definiert.

[0024] Unter dem Ausdruck "Aryloxyalkylgruppe" versteht man im Sinn der vorliegenden Erfindung jede Arylgruppe nach obiger Definition, die über eine Oxyalkylgruppe gebunden ist, deren Alkylrest der obigen Definition entspricht.

[0025] Unter dem Ausdruck "Heteroarylgruppe" versteht man im Sinn der vorliegenden Erfindung jede Furyl-, Isoxazol-, Pyridyl-, Pyrimidylgruppe, die einen oder mehrere Substituenten tragen kann, wie zum Beispiel eine (C₁-C₇)-Alkylgruppe nach obiger Definition, eine (C₂-C₇)-Alkenylgruppe nach obiger Definition oder ein Halogen.

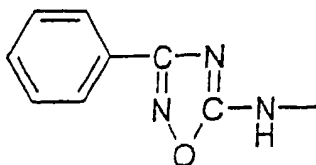
[0026] Unter dem Ausdruck "(C₂-C₇)-Alkylengruppe" versteht man im Sinn der vorliegenden Erfindung jede (C₂-C₇)-Alkylengruppe, wie zum Beispiel die Ethylen-, Trimethylen-, Tetramethylen- oder Pentamethylengruppe.

[0027] Unter dem Ausdruck "pharmazeutisch annehmbares Salz" versteht man im Sinn der vorliegenden Erfindung jedes Salz, das aus einer beliebigen pharmazeutisch annehmbaren nicht-toxischen Säure, einschliesslich organischer und anorganischer Säuren, hergestellt wird. Solche Säuren umfassen Essigsäure, Benzolsulfonsäure, Benzoesäure, Zitronensäure, Ethansulfonsäure, Fumarsäure, Gluconsäure, Glutaminsäure, Bromwasserstoffsäure, Chlorwasserstoffsäure, Milchsäure, Maleinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Methansulfonsäure, Schleimsäure, Salpetersäure, Palmitinsäure, Pantothensäure, Phosphorsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure und Paratoluolsulfonsäure. Vorteilhafterweise wird Chlorwasserstoffsäure verwendet.

[0028] Unter dem Ausdruck "pharmazeutische Form zur toxischen Verwendung" versteht man im Sinn der vorliegenden Erfindung jede pharmazeutische Form, die zum Auftragen auf die Wundfläche, insbesondere auf die Haut oder auf die äusseren oder inneren Schleimhäute, bestimmt ist und die lokal wirkt. Insbesondere kann das Medikament in einer Form vom Typ Öl, Creme, Schaum, Liniment, Lotion, Salbe, Flüssigkeit, Gel, Milch, Puder oder Spray vorliegen. Die Formen können mit einem einphasigen Träger vorliegen, bestehend aus einem neutralen Hydroxypropylcellulosegel oder einem mit Natriumcarboxymethylcellulose beladenen Gel. Es können auch Cremes, Formen mit einem zweiphasigen Träger hergestellt werden, welche eine hydrophile Phase umfassen, die in einer lipophilen Phase verteilt ist. Vorteilhafterweise liegt das Medikament in Form eines Gels oder einer Salbe vor. Vorteilhafterweise kann das Medikament in Form eines aktiven Verbands vorliegen, wobei dieser Verband durch eine Auflage gebildet wird, die mit dem oder den Biguanid-Derivaten imprägniert ist oder auf welche auf diese aufgetragen sind, vorteilhafterweise in Form eines Gels oder einer Salbe. Insbesondere wird der aktive Verband durch die Assoziation eines hydrokolloiden Verbands und eines oder mehrerer Biguanid-Derivate gebildet.

[0029] In einer speziellen Ausführungsform der Erfindung stellen die Gruppen R1 und R2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine (C₁-C₇)-Alkylgruppe, eine Cycloalkylgruppe, einen Heterocyclus, eine (C₂-C₇)-Alkenylgruppe, eine Aryloxyalkylgruppe oder eine Heteroarylgruppe dar.

[0030] In einer anderen speziellen Ausführungsform der Erfindung stellt die Gruppe R3 ein sekundäres Amin der folgenden Formel dar:



Vorteilhafterweise ist das verwendete Biguanid-Derivat Metformin, noch vorteilhafter in Form eines Hydrochlorids.

[0031] In einem speziellen Beispiel enthält das Medikament 0,02 bis 2 Gew.-% des Biguanid-Derivats der allgemeinen Formel 1 oder seines pharmazeutisch annehmbaren Salzes und einen geeigneten Träger. Diese Träger können aus Verbindungen ausgewählt werden, die eine gute Kompatibilität mit diesen Wirkstoffen aufweisen. Es handelt sich zum Beispiel um wasserlösliche Polymere vom Typ eines natürlichen Polymers, wie Polysaccharide (Xanthangummi, Johannisbrotkernmehl, Peptin...) oder Polypeptide, Cellulosederivate vom Typ Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, oder auch synthetische Polymere, Poloxamere, Carbomere, PVA oder PVP.

[0032] Schließlich ist es jedem Fachmann zugänglich, diesen Medikamenten diverse Hilfsstoffe hinzuzufügen, zum Beispiel Cosolventien wie Ethanol, Glycerol, Benzylalkohol, Feuchthaltemittel (Glycerol), diffusionsfördernde Mittel (Transcutol, Harnstoff) oder auch antibakterielle Konservierungsmittel (0,15%-iges Methyl-p-hydroxybenzoat).

[0033] In einer besonderen Ausführungsform der Erfindung sind die Biguanid-Derivate oder ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze mit mindestens einem anderen Wirkstoff kombiniert. Dieser kann zum Beispiel vom Typ eines antibiotischen, fungiziden oder antiviralen Wirkstoffs sein, der die Beschleunigung der Vernarbung der beschädigten und infizierten Gewebe gleichzeitig oder in Koordination mit der Behandlung der darunterliegenden Infektion erlaubt.

[0034] Die Biguanid-Derivate der allgemeinen Formel I und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, insbesondere Metformin, vorteilhafterweise in Form von Hydrochlorid, können somit die Vernarbung von Wunden oder Verletzungen jeder Art verbessern. Diese Wunden oder Verletzungen können von der Art chirurgischer Einschnitte, thermischer, chemischer oder strahlenbedingter Verbrennungen, Abschürfungen, Risswunden, Amputationen, ischämischer Geschwüre oder Dekubitusgeschwüre, Läsionen oder Geschwüren des Mundes oder Hornhautläsionen sein, insbesondere jene, die durch einen an geschwächten, älteren, mit Radio- oder Chemotherapie behandelten oder diabetischen Personen vorgenommenen chirurgischen Eingriff verursacht wurden. Dasselbe gilt für alle Dermatosen, die bei Kranken beobachtet werden, deren Hautdurchblutung eingeschränkt ist (erythematöse Läsionen, Vasculitis), und für alle bei Diabetikern beobachteten Wunden. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen und Medikamente gemäß der Erfindung scheinen auch bei der Therapie von Gewebenekrosen, beispielsweise post-thrombotischen, hilfreich zu sein.

[0035] Die nachstehenden Beispiele von Zusammensetzungen gemäß der Erfindung werden zur Veranschaulichung aufgeführt.

BEISPIELE

[0036] Es wurden mehrere pharmazeutische Formen ohne Konservierungsmittel hergestellt. Die Prozentanteile sind in Gewichtsprozent angegeben.

Formulierungs-Beispiel 1:

Metformin: 1 Gew.-%, bezogen auf das Gelgewicht.

Neutrales 2,9 %-iges Hydroxypropylcellulosegel (Klucel 99-MF-EP, Aqualon): Ergänzung auf 100%.

Formulierungs-Beispiel 2:

Metformin: 1 Gew.-%, bezogen auf das Gelgewicht.

Mit 4,5% Natriumcarboxymethylcellulose beladenes Gel (Aqualon): Ergänzung auf 100%.

Formulierungs-Beispiel 3:

Metformin: 1 Gew.-%, bezogen auf die lipophile Phase.

33 %-ige (H/L: hydrophile Phase verteilt in einer lipophilen Phase) Hydrocerinemulsion (Fettträger von Roc[®], der Vaseline, Paraffinöl, Triglyceride, Polyoxyethylenether und Cerisin enthält): Ergänzung auf 100%.

[0037] Die Herstellung dieser Emulsion erfolgt bei 73°C, indem das Wasser, in welchem das Metformin gelöst wurde, in die Fettphase gegossen und bis zum Erkalten gerührt wird.

[0038] Weitere Ziele und Vorteile der Erfindung gehen für den Fachmann aus der nachstehenden ausführlichen Beschreibung und durch Bezugnahme auf die nachfolgenden veranschaulichenden Zeichnungen hervor.

[0039] [Fig. 1](#) stellt die Wirkung einer Salbe gemäß dem Formulierungs-Beispiel 3, welche 1 Gew.-% Metformin, bezogen auf die lipophile Phase, enthält, auf die Vernarbung der Haut dar.

[0040] [Fig. 2](#) stellt die "Dosis-Antwort"-Studie einer Salbe gemäß dem Formulierungs-Beispiel 3, welche unterschiedliche Konzentrationen an Metformin enthält, auf die Vernarbung der Haut dar.

[0041] [Fig. 3](#) stellt die relative Fläche, die von den Kollagenbündeln im Granulationsgewebe an T4 eingenommen wird, gemäß dem Prozentsatz an Metformin dar, der in der Salbe gemäß dem Formulierungs-Beispiel 3 vorliegt.

[0042] Die Wirksamkeit von Metformin wurde in vivo an Hautwunden getestet, die ein Geschwür nachbilden. Das Pseudogeschwür wurde bei 14 Wochen alten fa/fa-Zucker-Ratten durch einen durch Stanzen vorgenommenen kreisförmigen Substanzverlust von 8 mm Durchmesser bis zur Muskeldecke erzeugt. Die tägliche Behandlung der Wunde mit dem Metformin, das in einer Salbe gemäß dem Formulierungs-Beispiel 3 mit unterschiedlichen Konzentrationen an Metformin enthalten ist, führte systematisch zu einer signifikanten Verbesserung der Narbenbildung. Die Geschwindigkeit der Vernarbung wurde ermittelt, indem die Fläche der Wunden durch eine Videokamera bestimmt wurde, die mit einem Computer verknüpft war, der mit einem Bildverarbeitungsprogramm ausgestattet war.

[0043] Die Behandlung der Wunden während 10 Tagen (T0-T10) mit der Salbe gemäß dem Formulierungs-Beispiel 3, die Metformin in einer Konzentration von 1 Gew.-%, bezogen auf die lipophile Phase, enthält, hat es erlaubt, auf makroskopischer Ebene eine bedeutende Abnahme der Fläche der behandelten Wunden im Vergleich zu den Kontrollwunden zu zeigen ([Fig. 1](#)). Die Ermittlung der Vernarbung auf makroskopischer Ebene an T5 und T10 zeigt eine Steigerung der Qualität des Narbengewebes in den Wunden, die mit der Metformin enthaltenden Salbe gemäß dem Formulierungs-Beispiel 3 behandelt wurden (besser ausgebildetes Granulationsgewebe, weiter fortgeschrittene Reepidermisierung). Zudem scheint Metformin in einer Konzentration von 1 Gew.-%, bezogen auf die lipophile Phase, auch eine Wirkung auf die Neovaskularisation auszuüben. Diese Wirkung zeigt sich an T5 durch eine höhere Dichte der Blutgefäße am Rand der Wunde der behandelten Ratten im Vergleich zu den Kontrollratten.

[0044] Die Ergebnisse einer "Dosis-Antwort"-Vergleichsstudie, die mit einer Salbe gemäß dem Formulierungs-Beispiel 3 vorgenommen wurde, welche Metformin in den Konzentrationen 0,02 Gew.-%, 0,1 Gew.-%, 1 Gew.-% und 2 Gew.-%, bezogen auf die lipophile Phase, enthielt, ergeben bei allen getesteten Konzentrationen eine vernarbungsfördernde Wirkung. Bei den vier verwendeten Metformin-Konzentrationen erfolgt das Schließen der behandelten Wunden im Vergleich zu den Kontrollwunden schneller ([Fig. 2](#)).

[0045] Die Ergebnisse der mikroskopischen Analyse der Gewebeschnitte der Wunden sind in der nachfolgenden Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1. Wirkung unterschiedlicher Metformin-Konzentrationen in Gew.-%, bezogen auf die lipophile Phase, einer Salbe gemäß dem Formulierungs-Beispiel 3 auf die Bildung der Epidermis (im Drittel der Wunde entnommene Biopsie).

Kontrolle	T4	T6	T8	T10
1	-	-	±	+
2	-	-	+	+
3	-	-	+	+
4	-	±	+	+
5	-	+	+	+
6	-	+	+	+
Relativer Mittelwert	0%	50%	100%	100%

Salbe mit 0,02% Metformin	T4	T6	T8	T10
1	±	+	+	+
2	-	+	+	+
3	+	+	+	+
4	-	+	+	+
Relativer Mittelwert	50%	100%	100%	100%

Salbe mit 0,1% Metformin	T4	T6	T8	T10
1	-	+	+	+
2	-	±	+	+
3	-	+	+	+
4	-	+	+	+
Relativer Mittelwert	0%	100%	100%	100%

Salbe mit 1% Metformin	T4	T6	T8	T10
1	-	+	+	+
2	-	±	+	+
3	±	±	+	+
4	-	+	+	+
Relativer Mittelwert	25%	100%	100%	100%

Salbe mit 2% Metformin	T4	T6	T8	T10
1	-	+	+	+
2	-	-	-	+
3	-	+	+	+
4	±	±	±	+
Relativer Mittelwert	25%	75%	75%	100%

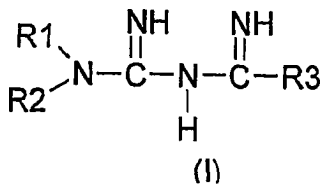
- : Fehlen von Epidermis
- +: Vorliegen von Epidermis
- ±: Vorliegen von Epidermis auf einem Teil der Biopsie

[0046] Diese Ergebnisse zeigen deutlich eine Beschleunigung der Epidermisierung bei den Tieren, die mit Metformin in den unterschiedlichen Konzentrationen behandelt wurden, im Vergleich zu den unbehandelten Kontrolltieren.

[0047] Andererseits erhöht die Behandlung der Wunden mit Metformin signifikant die Reifungsgeschwindigkeit des Granulationsgewebes, was sich unter anderem in einer Erhöhung der Kollagendichte äußert ([Fig. 3](#)).

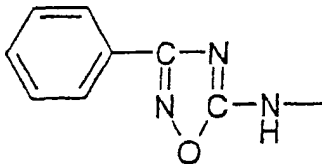
Patentansprüche

1. Verwendung eines Biguanid-Derivats der folgenden allgemeinen Formel I:



in der:

die Gruppen R1 und R2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom; eine (C₁-C₇)-Alkylgruppe; eine (C₃-C₇)-Cycloalkylgruppe; einen Heterocyclus, der 3 bis 7 Atome umfasst, wobei ein oder mehrere davon ein Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatom sind, die anderen Kohlenstoffatome sind; eine (C₂-C₇)-Alkenylgruppe; eine Phenylgruppe, die gegebenenfalls mit einer (C₁-C₇)-Alkylgruppe, einer (C₂-C₇)-Alkenylgruppe oder einem Halogen substituiert ist; eine Phenylalkylgruppe, die eine (C₁-C₇)-Alkylgruppe aufweist und deren Phenylgruppe gegebenenfalls durch eine (C₁-C₇)-Alkylgruppe, eine (C₂-C₇)-Alkenylgruppe oder ein Halogen substituiert ist; eine Phenyloxylalkylgruppe, die eine (C₁-C₇)-Alkylgruppe aufweist und deren Phenylgruppe gegebenenfalls durch eine (C₁-C₇)-Alkylgruppe, eine (C₂-C₇)-Alkenylgruppe oder ein Halogen substituiert ist; eine Furyl-, Isoxazol-, Pyridyl- oder Pyrimidylgruppe darstellen; oder R1 und R2 zusammengenommen ein (C₂-C₇)-Alkenyl darstellen, das ein oder mehrere Heteroatome enthalten kann; und die Gruppe R3 ein primäres oder tertiäres Amin oder ein Amin der Formel:



oder seines pharmazeutisch annehmbaren Salzes als einziges aktives die Vernarbungsbildung förderndes Mittel zur Herstellung eines Medikaments, das zur Vernarbung bestimmt ist, wobei das Medikament in einer pharmazeutischen Form zur topischen Verwendung vorliegt.

2. Verwendung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments, das zur Vernarbung bestimmt ist, in einer pharmazeutischen Form zur topischen Verwendung, die dazu bestimmt ist, auf die Haut aufgetragen zu werden, vorteilhaft in Form einer Salbe, gegebenenfalls getragen oder imprägniert auf einem Verband auf solche Weise, dass ein aktiver Verband gebildet wird.

3. Verwendung nach irgendeinem der vorangehenden Ansprüche zur Herstellung eines Medikaments, das zur Vernarbung von Wunden von diabetischen Subjekten bestimmt ist.

4. Verwendung nach irgendeinem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Biguanid-Derivat Metformin ist, vorteilhaft in Form eines Hydrochlorids, darstellt

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

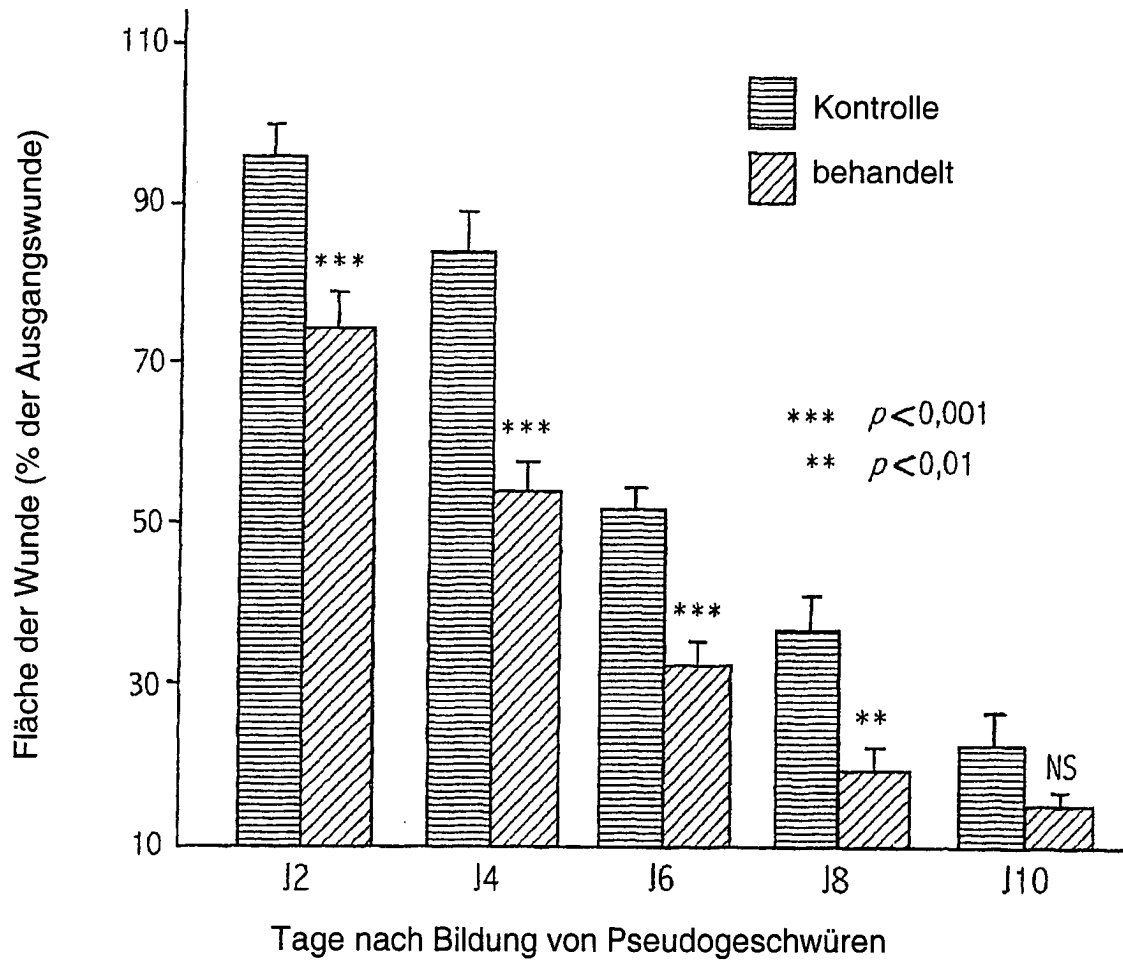


FIG. 1

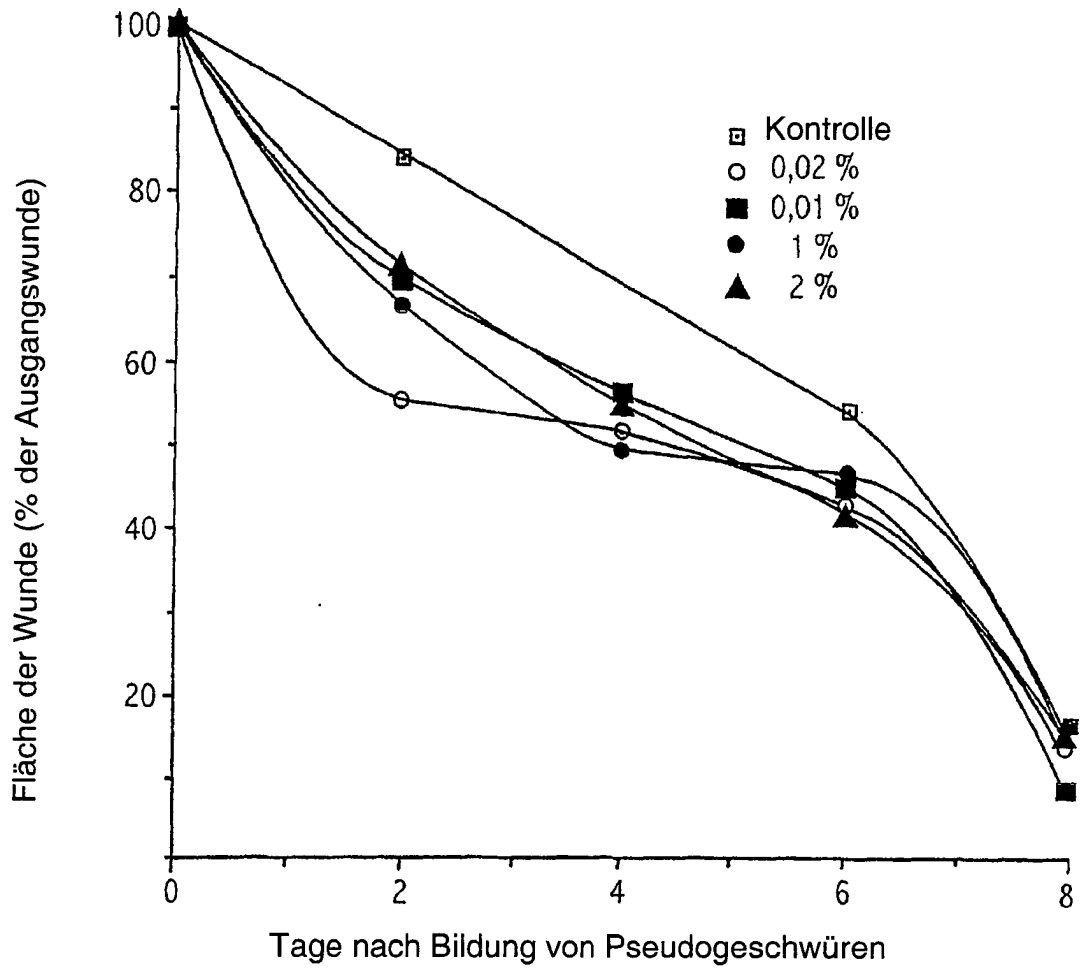


FIG. 2

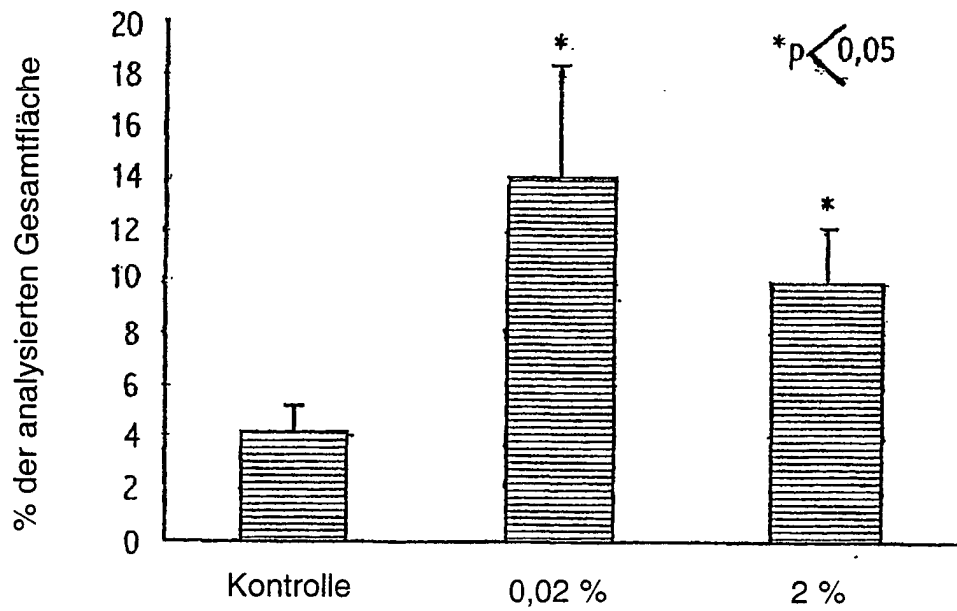


FIG. 3