



УКРАЇНА

(19) UA (11) 76415 (13) C2  
(51) МПК (2006)  
A61K 31/155  
A61P 17/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

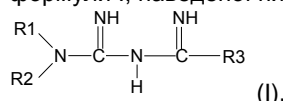
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ БІГУАНІДУ ДЛЯ ОТРИМАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ З ЕФЕКТОМ ЗАГОЄННЯ РАН

1

(21) 2002097477  
(22) 23.05.2001  
(24) 15.08.2006  
(86) PCT/FR01/01598, 23.05.2001  
(31) 00/06798  
(32) 26.05.2000  
(33) FR  
(46) 01.08.2006, Бюл. № 8, 2006 р.  
(72) Потье Пьер Жан-Поль, FR, Сазакі Нобюміші-Андре, FR, І/ачіб Марія Консепсьон, FR, Франк Жізель, FR, Таль Клод, FR, Бакала Жоанна, FR  
(73) САНТР НАСЬОНАЛЬ ДЕ ЛЯ РЕШЕРШ СЬЕН-ТІФІК (CHPC), FR  
(56) US A 4163800 07.08.1979  
US A1 0535446 07.04.1993  
JP A 10265391 10.06.1998  
(57) 1. Застосування похідних бігуаніду загальної формули I, наведеної нижче:

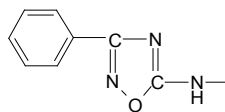


в якій:

групи R1 і R2 являють собою, незалежно одна від іншої, атом водню; алкільну групу C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>; циклоалкільну групу C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; гетероцикл, що містить 3-7 атомів, з яких один або більше є атомом кисню, азоту або сірки, а інші - атомами вуглецю; алкенільну групу C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>; фенільну групу, необов'язково заміщену C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкільною групою, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкільною групою або галогеном; фенілалкільну групу, алкільна група якої є C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> групою, а фенільна група необов'язково заміщена C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкільною групою, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенільною групою або галогеном; фенілоксилалкільну групу, алкільна група якої є C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> гру-

2

пою, а фенільна група необов'язково заміщена C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкільною групою, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> алкенільною групою або галогеном; фурильну, ізоксазилну, піридилну або піримідилну групу; або групи R1 і R2, взяті разом, являють собою алкіленову групу C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, яка може містити один або більше гетероатомів, а група R3 являє собою первинний або третинний амін, або амін формули



або їх фармацевтично прийнятних солей, як єдиного активного агента загоєння ран, для отримання лікарського препарату для загоєння ран, причому вказаний лікарський препарат являє собою фармацевтичну форму для місцевого застосування.

2. Застосування за п.1 для отримання лікарського препарату для загоєння ран в фармацевтичній формі для місцевого застосування, призначений для нанесення на шкірний покрив переважно у вигляді мазі, що необов'язково наноситься на підкладку або що просочує її з метою утворення активного перев'язувального матеріалу.

3. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів для отримання лікарського препарату для загоєння ран у хворих-діабетиків.

4. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, яке характеризується тим, що похідною бігуаніду, яка використовується, є метформін переважно у вигляді гідрохлориду.

Даний винахід відноситься до загоєння ран. Більш конкретно, винахід відноситься до використання похідних бігуаніду або їх фармацевтично прийнятних солей, переважно метформіну, для отримання лікарського препарату з ефектом загоєння ран.

Загоєння ран або аналогічних пошкоджень тканин різних видів загалом залежить від проліферації нових тканин - епітеліальних, ендотеліальних і з'єднувальних. Таким чином, процес загоєння включає в себе ряд скоординованих подій на клітинному і молекулярному рівнях. Цей процес може

(19) UA (11) 76415 (13) C2

бути уповільнений або модифікований метаболічними розладами, які супроводять деякі хвороби, що характеризуються тривалим терміном протікання, наприклад, венозну недостатність, артеріїт, діабет, і навіть деякі види терапії.

У теперішній час фармацевтичний ринок пропонує багато лікарських препаратів для місцевого застосування, які рекомендуються для загоєння ран. Фактично, їх дія зумовлена доповнюваністю різноманітних продуктів, з яких вони складаються і які надають їм, в деякій мірі, їх загоюючі властивості. Ці препарати захищають рани від навколишнього середовища за допомогою антисептичного перев'язувального матеріалу. Вони стимулюють новоутворення кровоносних судин і регулюють утворення епідермісу. Такі лікарські форми, призначені для місцевого застосування, складаються, головним чином, з ліпідної суміші (ланолін, вазелін, гліцерин і т.д.), до яких додають кислоти (саліцилову кислоту, бензойну кислоту, яблучну кислоту), мінерали (оксид цинку, оксид титану) або галогеніди (йодид цинку).

Деякі лікарські препарати містять також колаген, фібриноген, біокаталітичний протеолізат сироватки (джерело амінокислот) або вітаміни (вітамін А) або гормони (ацетат 4-хлор-тестостерона). Існує також мазь (Madedasol® tulgras від фірми Laboratoires Syntex), загоююча дія якої забезпечується додаванням суміші трьох тритерпенів, витягнутих з коріння рослини *Centella asiatica* (TCEA). Властивості цих сполук проявляються в стимулюванні біосинтезу колагену і глікоаміногліканів. Однак ці екстракти можуть також викликати у пацієнтів контактну алергію.

Відомо, що одним із ускладнень діабету є поява шкірних уражень, наприклад, виразок (або навіть ульцерозного некротичного запалення шкірних судин) або перфоруєчого дерматозу, які не піддаються ні усуненню, ні лікуванню звичайними лікарськими препаратами, що використовуються при лікуванні діабету.

Фармацевтичні композиції на основі бігу анідів також вже відомі. Однак вони використовуються тільки для лікування деяких форм діабету, головним чином, інсулін-незалежного діабету типу II, як антигіперглікемічні препарати, які сприяють відновленню первинної глікемічної рівноваги. Метформін є похідним бігуаніду, який найчастіше використовується для цього виду лікування.

Денна доза коливається від 500мг до 3г в залежності від ступеня глікемії у діабетика. Метформін має в людині високий терапевтичний поріг і вважається добре переносимим лікарським продуктом.

Вважається, що антигіперглікемічний ефект метформіну зумовлений, по-перше, підвищенням ендогенної активності інсуліну і, по-друге, дією метформіну через інсулін-незалежні механізми. Більш конкретно, дія метформіну відображається в зниженні ступеня всмоктування глюкози кишечником, підвищенні ступеня всмоктування глюкози клітинами крові і зменшенні вироблення глюкози печінкою (пригнічування неоглюкогенезу), а також кількості інсуліну, необхідної для нормалізації глікемії. Ці ефекти зумовлені частково здатністю метформіну посилювати дію існуючого інсуліну шля-

хом збільшення активності ензимтирозинкінази рецептора інсуліну, який запускає потік "пост-рецепторних" сигналів.

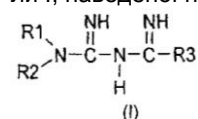
[У патентній заявці FR 2 213 778] розкриті нові композиції для лікування проліферативних шкірних хвороб, які можуть містити похідну бігуаніду-фенформін. Проліферативними шкірними хворобами є доброякісні і злоякісні шкірні захворювання, які характеризуються хронічним надмірним розростанням клітин епідермісу, власне шкірного покриву або їх включень. Композиції, розкриті в цій патентній заявці, гальмують це надмірне розростання і, отже, не володіють загоюючою дією, тобто, не сприяють прискоренню росту тканин.

Авторами ж даного винаходу було, що несподівано, виявлено, що похідні бігуаніду, зокрема метформін, також володіють загоюючими властивостями, тобто, стимулюючою дією на складне фізіологічне явище, що характеризується, в тому числі, збільшенням росту клітин в області рани. Це тимчасове розростання має місце у відповідь на втрату цілісності шкірного покриву і забезпечує загоєння глибоко розташованої тканини і відновлення епідермісу в області ран.

Таким чином, місцеве застосування цієї сполуки у вигляді мазі спричиняє швидке загоєння ножних виразок на тривалий термін у хворих діабетом, а повторне місцеве застосування активного інгредієнту посилює цей ефект. Більш того, метформін прискорює також загоєння легких ран у не діабетиків.

З урахуванням труднощів, які зустрічаються на шляху регулювання якості натуральних загоюючих продуктів, і кількості трудомістких операцій, необхідних для виділення цих сполук, похідні бігуаніду, синтез яких характеризується простотою, цілісністю і швидкістю, представляються вельми корисними активними інгредієнтами.

Таким чином, даний винахід відноситься до використання похідних бігуаніду загальної формули I, наведеної нижче:



в якій:

групи R1 і R2 являють собою, незалежно одна від іншої, атом водню, алкільну групу C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, циклоалкільну групу, гетероцикл, алкенільну групу C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, арильну групу, аралкільну групу, арилоксіалкільну групу або гетероарильну групу,

або групи R1 і R2, взяті разом, являють собою алкіленову групу C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, яка може містити один або більше гетероатомів,

а група R3 являє собою первинний, вторинний або третинний амін,

або їх фармацевтично прийнятні солі для отримання лікарського препарату з ефектом загоєння ран, причому вказаний лікарський препарат являє собою фармацевтичну форму для місцевого застосування. Цей лікарський препарат призначений переважно для нанесення на шкірний покрив.

Для цілей даного винаходу вираз "алкільна група C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>" означає будь-яку лінійну або розгалужену, заміщену або незаміщену алкільну групу C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, наприклад, металъну групу, етильну групу,

пропільну групу, ізопропільну групу або бутильну групу, а також їх ізомери.

Для цілей даного винаходу вираз "циклоалкільна група" означає будь-яку циклоалкільну групу, що містить від 3 до 7 атомів вуглецю, наприклад, циклогексильну групу.

Для цілей даного винаходу термін "гетероцикл" означає будь-яке кільце, що містить від 3 до 7 атомів, один або більше з яких є гетероатомом, наприклад, атом азоту, атом кисню або атом сірки, при цьому інші є атомами вуглецю.

Для цілей даного винаходу вираз "алкенільна група C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>" означає будь-яку лінійну або розгалужену, заміщену або незаміщену алкенільну групу C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, наприклад, вінільну групу або алільну групу.

Для цілей даного винаходу вираз "арильна група" означає будь-яку ароматичну групу на базі вуглеводнів, наприклад, фенільну групу, яка може містити один або більше замісників, наприклад, алкільну групу C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, як вона визначена вище, алкенільну групу C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, як вона визначена вище, або галоген.

Для цілей даного винаходу вираз "аралкільна група" означає будь-яку арильну групу, як вона визначена вище, зв'язану через алкіл, як він визначений вище. Коли алкільна група являє собою CH<sub>2</sub>, а арильна група являє собою фенільну групу, ця фенільна група заміщена переважно способом, як це визначено вище, а коли алкільна група не являє собою CH<sub>2</sub>, арильна група є, як вона визначена вище, переважно фенільною групою.

Для цілей даного винаходу вираз "арилоксіалкільна група" означає будь-яку арильну групу, як вона визначена вище, зв'язану через оксіалкільну групу, алкільний залишок якої такий, як це визначено вище.

Для цілей даного винаходу вираз "гетероарильна група" означає будь-яку ароматичну групу на базі вуглеводнів, що містить один або більше гетероатомів, наприклад, атомів сірки, атомів азоту або атомів кисню, і яка може нести один або більше замісників, наприклад, алкільну групу C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, як вона визначена вище, алкенільну групу C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, як вона визначена вище, або галоген. Прикладами гетероарильних груп можуть служити фурильна група, ізоксазильна група, піридилна група і піримідилна група.

Для цілей даного винаходу вираз "алкіленова група C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>" означає будь-яку алкіленову групу C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, наприклад, етиленову групу, триметиленову групу, тетраметиленову групу або пентаметиленову групу.

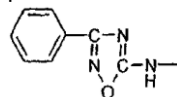
Для цілей даного винаходу вираз "фармацевтично прийнятна сіль" означає будь-яку сіль, приготувану з фармацевтично прийнятною нетоксичною кислотою, включаючи органічні кислоти і мінеральні кислоти. Такі кислоти включають оцтову кислоту, бензолсульфонову кислоту, бензойну кислоту, лимонну кислоту, етансульфонову кислоту, фумарову кислоту, глюконову кислоту, глутамінову кислоту, бромистоводневу кислоту, хлористоводневу кислоту, молочну кислоту, малеїнову кислоту, яблучну кислоту, мигдалеву кислоту, метансульфонову кислоту, слизову кислоту, азотну кислоту, пальмітинову кислоту, пантотеневу кислоту, фосфорну кислоту, янтарну кислоту, винну

кислоту і пара-толуолсульфонову кислоту. Переважно використовують хлористоводневу кислоту.

Для цілей даного винаходу вираз "фармацевтична форма для місцевого застосування" означає будь-яку фармацевтичну форму, яка призначена для нанесення на поверхню рани, зокрема, на шкірний покрив або зовнішні або внутрішні слизові оболонки, і яка діє локально. Більш конкретно, запропонований лікарський препарат може бути у вигляді масла, крему, мусу, лініменту, лосьйону, мазі, рідини, гелю, емульсії, порошку або аерозолу. Фармацевтичні форми можуть містити однофазний наповнювач і складатися з нейтрального гідроксипропілцелюлозного гелю або зарядженого гелю, який утворюється з натрієвої карбоксиметилцелюлози. Можна також приготувати креми, які являють собою фармацевтичні форми, що містять двофазний наповнювач у вигляді гідрофільної фази, диспергованої в ліпофільній фазі. Лікарський препарат згідно з винаходом переважно використовувати у вигляді гелю або мазі. Лікарський препарат згідно з винаходом рекомендується переважно використовувати у вигляді активного перев'язувального матеріалу, причому вказаний перев'язувальний матеріал складається з підкладки, на яку нанесено або яка просочена похідною (похідними) бігуаніду переважно у вигляді гелю або мазі. Більш конкретно, активний перев'язувальний матеріал складається з комбінації гідроклоїдної пов'язки і однієї або більше похідних бігуаніду.

Відповідно до одного з конкретних варіантів здійснення винаходу групи R1 і R2 являють собою, незалежно одна від іншої, атом водню, алкільну групу C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, циклоалкільну групу, гетероцикл, алкенільну групу C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, арилоксіалкільну групу або гетероарильну групу.

Відповідно до іншого конкретного варіанту здійснення винаходу група R3 являє собою вторинний амін наступної формули:



Похідна бігуаніду, що використовується, являє собою переважно метформін у вигляді, що навіть більш переважно, гідрохлориду.

Відповідно до одного з конкретних прикладів запропонований лікарський препарат містить від 0,02 до 2% мас. похідної бігуаніду загальної формули I або його фармацевтично прийнятну сіль і відповідний наповнювач. Ці наповнювачі можуть бути вибрані із сполук, що володіють хорошою сумісністю з даними активними інгредієнтами. Вони являють собою, наприклад, водорозчинні полімери з числа природних полімерів, наприклад, полісахариди (ксантанова смола, цератонієва смола, пептин і т.д.) або поліпептиди, похідні целюлози, наприклад, метилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза або гідроксипропілметилцелюлоза, або, як альтернатива, синтетичні полімери, полаксамери, карбомери, полівінілацетат (PVA) або полівінілпіролідон (PVP).

Нарешті, в компетенції фахівця додавати до цих лікарських препаратів всілякі наповнювачі, наприклад, співрозчинники, такі як етанол, гліце-

рин або бензиловий спирт, засоби, які зволожують (гліцерин), засоби для полегшення дифузії (транскурол, сечовина) або антибактеріальні консервуючі засоби (0,15%-ний метил-р-гідроксибензоат).

Відповідно до одного з конкретних варіантів здійснення винаходу похідні бігуаніду або їх фармацевтично прийнятні солі об'єднують з щонайменше одним іншим активним інгредієнтом. Таким активним інгредієнтом може бути, наприклад, антибіотик, протигрибковий препарат або противірусний засіб, що, таким чином, дозволяє прискорити загоєння пошкоджених і інфікованих тканин одночасно або в комбінації з лікуванням лежачої в основі інфекції.

Цей активний інгредієнт може також являти собою інший засіб, сприяючий загоєнню ран, наприклад, фактор зростання епідерміса, фактор зростання фібробласту, фактор зростання похідних тромбоцитів і т.д.

Похідні бігуаніду загальної формули I і їх фармацевтично прийнятні солі, зокрема, метформін, переважно у вигляді гідрохлориду, можуть, таким чином, поліпшити процес загоєння ран або пошкоджень будь-якого роду. Такі рани або пошкодження можуть відноситися до хірургічних розрізів, термічних або хімічних опіків, опіків, викликаних радіацією, саднів, рваних ран, ампутації, ішемічних виразок або пролежнів, ротових уражень або виразок або пошкоджень рогівки і, зокрема, до таких ран, які викликані хірургічними операціями у знесильованих хворих, у престарілих, у хворих, які піддаються променевої терапії або хіміотерапії, або у діабетиків. Аналогічним чином це відноситься і до всіх форм дерматозу, який спостерігається у пацієнтів з недостатнім шкірним кровообігом (еритематозні ураження, васкуліт), і до всіх ран, що спостерігаються у хворих-діабетиків. Фармацевтичні композиції і лікарські препарати згідно з винаходом мають також, як це представляється, сприятливий ефект при лікуванні некрозу тканин, наприклад, посттромботичного омертвіння тканин.

Наведені нижче приклади композицій, запропонованих відповідно до винаходу, не обмежують його обсяг і носять ілюстративний характер.

#### ПРИКЛАДИ

Були приготовлені декілька фармацевтичних форм без консервуючих засобів. Процентний склад виражений в масовій частці.

Приклад 1 лікарського складу

Метформін: масова частка по відношенню до маси гелю становить 1%.

Нейтральний гель з гідроксипропілцелюлози (Klucel від фірми Aqualon, тип 99 MF EP) - 2,9%: інше - до 100%.

Приклад 2 лікарського складу

Метформін: масова частка по відношенню до маси гелю становить 1%.

Заряджений гель з натрієвої карбоксиметилцелюлози (Aqualon) - 4,5%: інше-до 100%.

Приклад 3 лікарського складу

Метформін: масова частка по відношенню до маси ліпофільної фази становить 1%.

Емульсія гідрочерину (жирний наповнювач від фірми Roc®, який містить вазелін, рідкий парафін, тригліцериди, поліоксетиленові ефіри і церезин) - 33% (H/L: гідрофільна фаза, диспергована в ліпо-

фільній фазі): інше - до 100%.

Цю емульсію готують при 73°C шляхом впливання води, в якій розчинений метформін, в жирну фазу з подальшим перемішуванням до моменту її вихолодження.

Інші цілі і переваги даного винаходу стануть очевидними фахівцеві з наведеного нижче докладного опису, який надається з посиланнями на ілюструючі його креслення.

Фіг.1 ілюструє дію мазі, приготовленої відповідно до прикладу 3 лікарського складу, що містить метформін, масова частка якого по відношенню до маси ліпофільної фази становить 1%, при загоєнні пошкодження шкірного покриву.

Фіг.2 ілюструє результати дослідження "реакції на дозу" мазі, приготовленої відповідно до прикладу 3 лікарського складу, що містить різні концентрації метформіну, при загоєнні пошкодження шкірного покриву.

Фіг.3 ілюструє відносну площу поверхні, яку займають волокна колагену в грануляційній тканині на четвертий день (Д4) відповідно до процентного змісту метформіну, присутнього в мазі, яка приготовлена відповідно до прикладу 3 лікарського складу.

Ефективність метформіну перевіряли *in vivo* на шкірних ранах, що відтворюють загоєння. У 14-тижневих пацієнтів лінії Zucker fa/fa була викликана несправжня виразка шляхом вирізування речовини круглої форми діаметром 8мм вниз в напрямі м'язового шару, що було здійснено за допомогою "перфоратора". Щоденна обробка рани метформіном, що міститься в різних концентраціях в мазі, приготовленій відповідно до прикладу 3 лікарського складу, систематично приводила до значного поліпшення процесу загоєння. Швидкість загоєння оцінювали шляхом визначення площі рани відеокамерою, приєднаною до комп'ютера, оснащеного програмою аналізу зображень.

Лікування ран протягом 10 днів (Д0-Д10) маззю, приготовленою відповідно до прикладу 3 лікарського складу, що містить метформін, масова частка якого по відношенню до маси ліпофільної фази становила 1%, дозволило в макроскопічному масштабі показати велике зменшення площі ран, що обробляються, в порівнянні з ранами у контрольній групі тварин (Фіг.1). Оцінка загоєння на Д5 і Д10 під мікроскопом свідчить про збільшення якості рубцевої тканини на ранах, що обробляються маззю, приготовленою відповідно до прикладу 3 лікарського складу, що містить метформін (більш висока ступінь росту грануляційної тканини, більш висока ступінь повторного утворення епідермісу). Крім того, метформін, масова частка якого по відношенню до маси ліпофільної фази становить 1%, володіє, як це представляється, ефектом ревазуляризації. Цей ефект стає очевидним на Д5, про що свідчить більш висока щільність кров'яних капілярів по краях рани у пацієнтів, що піддаються лікуванню, в порівнянні з пацієнтами з контрольної групи.

Результати порівняльного дослідження "реакції на дозу", проведеного із застосуванням мазі, приготовленої відповідно до прикладу 3 лікарського складу, що містить метформін, масові концентрації якого по відношенню до ліпофільної фази

становили 0,02%, 0,1%, 1% і 2%, виявляють загальною дію для всіх перевірених концентрацій. Для чотирьох використаних концентрацій метформіну закриття оброблених ран протікає швидше, ніж закриття ран у контрольній групі тварин, не підданих лікуванню.

Результати мікроскопічного аналізу гістологічних зрізів ран зібрані в таблиці 1, наведеній нижче.

Таблиця 1

Дія різних масових концентрацій метформіну по відношенню до ліпофільної фази в мазі, приготуваній відповідно до прикладу 3 лікарського складу на утворення епідермісу (біоптат, взятий з однієї третини рани)

Контрольна група	Д4	Д6	Д8	Д10
1	-	-	±	+
2	-	-	+	+
3	-	-	+	+
4	-	±	+	+
5	-	+	+	+
6	-	+	+	+
Відносне середнє	0%	50%	100%	100%
Мазь, що містить 0,02% метформіну	Д4	Д6	Д8	Д10
1	±	+	+	+
2	-	+	+	+
3	+	+	+	+
4	-	+	+	+
Відносне середнє	50%	100%	100%	100%
Мазь, що містить 0,1% метформіну	Д4	Д6	Д8	Д10

1	-	+	+	+
2	-	±	+	+
3	-	+	+	+
4	-	+	+	+
Відносне середнє	0%	100%	100%	100%
Мазь, що містить 1% метформіну	Д4	Д6	Д8	Д10
1	-	+	+	+
2	-	±	+	+
3	±	±	+	+
4	-	+	+	+
Відносне середнє	25%	100%	100%	100%
Мазь, що містить 2% метформіну	Д4	Д6	Д8	Д10
1	-	+	+	+
2	-	-	-	+
3	-	+	+	+
4	±	±	±	+
Відносне середнє	25%	75%	75%	100%

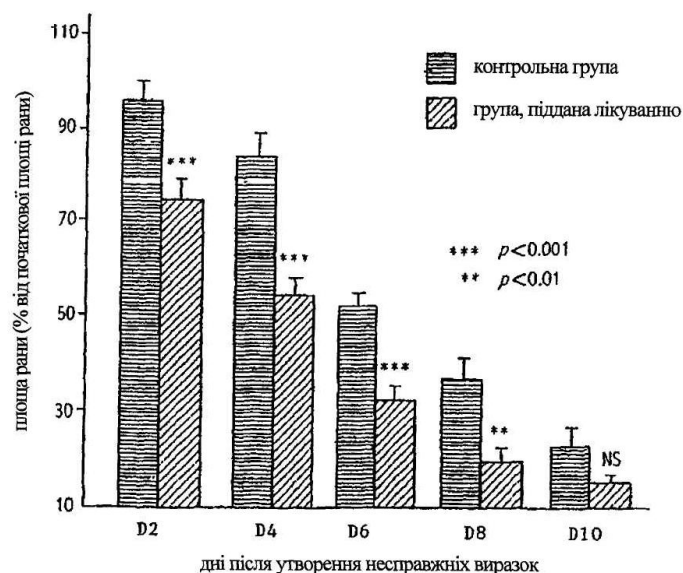
-: відсутність епідермісу

+: присутність епідермісу

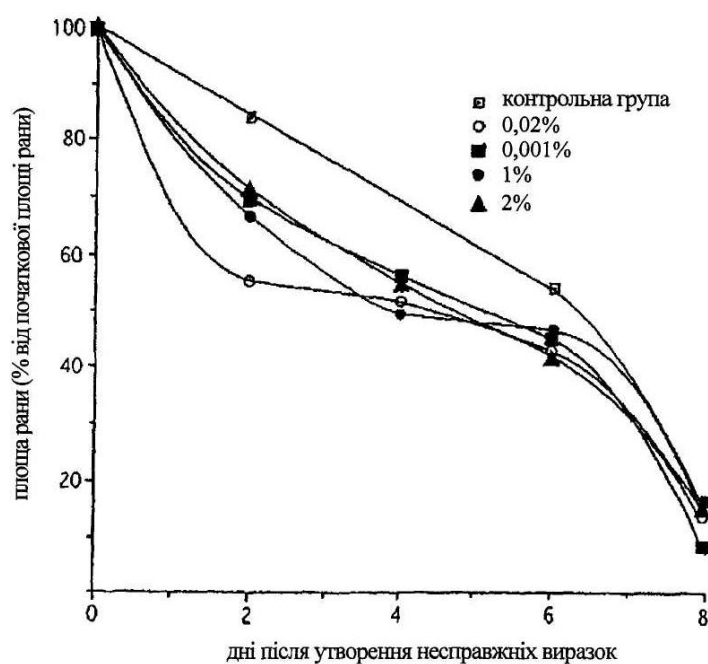
±: присутність епідермісу на ділянці біоптату

Ці результати ясно свідчать про прискорення загоєння ран у тварин, підданих лікуванню метформіном, який взятий в різних концентраціях, в порівнянні з контрольною групою тварин, не підданих лікуванню.

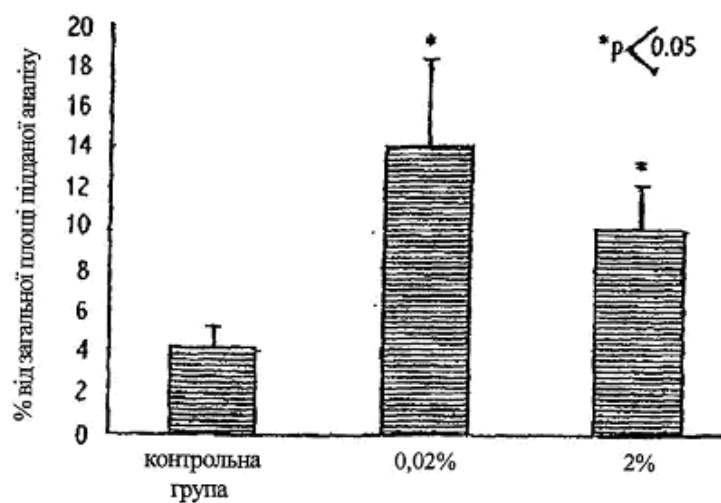
Крім того, обробка ран метформіном збільшує швидкість дозрівання грануляційної тканини, що знаходить відображення, крім всього іншого, в підвищенні щільності колагену (Фіг.3).



Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3