

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-523827

(P2013-523827A)

(43) 公表日 平成25年6月17日(2013.6.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/722 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/722	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 P 17/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 17/02	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 29/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 29/00	
<b>A 6 1 P 27/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 27/02	
<b>A 6 1 P 1/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 1/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 194 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-503881 (P2013-503881)	(71) 出願人	512054805
(86) (22) 出願日	平成23年4月6日 (2011.4.6)		シネジェン, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成24年11月30日 (2012.11.30)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 917
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/031385		11, クレアモント, エヌ. クレア
(87) 国際公開番号	W02011/127144		モント ブールバード 1420
(87) 国際公開日	平成23年10月13日 (2011.10.13)	(74) 代理人	100078282
(31) 優先権主張番号	61/451,430		弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成23年3月10日 (2011.3.10)	(74) 代理人	100113413
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 森下 夏樹
(31) 優先権主張番号	61/321,437	(72) 発明者	ベイカー, シェンダ
(32) 優先日	平成22年4月6日 (2010.4.6)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 917
(33) 優先権主張国	米国 (US)		84, アップランド, ワイルドロース
			レーン 2521
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キトサン化合物を用いて創傷を処置するための方法および組成物

## (57) 【要約】

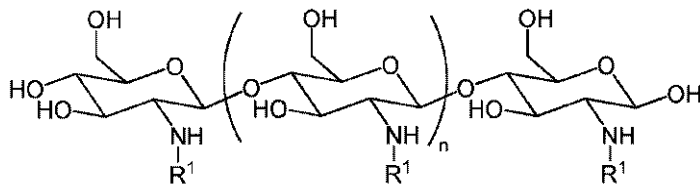
創傷を処置する方法が本明細書中に記載される。その方法は、可溶性または誘導体化キトサンを含む有効量の組成物を被験体に投与する工程を包含し、ここで、その可溶性または誘導体化キトサンは、投与された場合に創傷と接触し、それによって、その創傷が処置される。可溶性キトサンおよび誘導体化キトサン（例えば、液体、固体粒子および半固体の組成物）を含む創傷被覆材および医療用デバイスならびに関連する使用方法もまた、本明細書中に記載される。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

創傷を処置する方法であって、該方法は、可溶性キトサンまたは誘導体化キトサンを含む有効量の組成物を被験体に投与する工程を包含し、ここで、該可溶性キトサンまたは該誘導体化キトサンは、投与された場合に該創傷と接触し、ここで、該誘導体化キトサンは、以下の式 (I) :

## 【化 2 0 9】



式 (I)

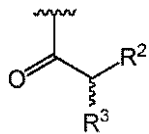
10

のキトサンを含み、ここで :

$n$  は、20 ~ 6000 の整数であり ;

各  $R^1$  は、各存在について、水素、アセチルおよび式 (II) の基 :

## 【化 2 1 0】



式 (II)

20

から独立して選択されるか、または  $R^1$  は、結合している窒素と一体となるときの、グアニジン部分を形成し、

$R^2$  は、水素またはアミノであり ;

$R^3$  は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖であり、

ここで、少なくとも 25 % の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、ならびに少なくとも 2 % の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基であり、該投与によって、該創傷を処置する、方法。

30

## 【請求項 2】

前記組成物が、前記創傷の治癒にかかる時間を短縮するか、または前記創傷の治癒率を上昇させる、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

前記組成物が、創傷または該創傷の治癒に関連する炎症を減少させる、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 4】

前記組成物が、瘢痕の大きさまたは程度を減少させる、請求項 1 に記載の方法。

40

## 【請求項 5】

前記被験体または前記創傷が、感染していない、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 6】

前記被験体が、慢性疾患を有する、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 7】

前記慢性疾患が、炎症性腸疾患 (IBD) (例えば、クローン病)、糖尿病 (例えば、1 型または 2 型真性糖尿病)、慢性腎疾患 (CKD)、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、甲状腺機能低下症、多発性硬化症、関節リウマチ、肝性脳症、腹膜炎、歯根膜炎、副鼻腔炎、鼻炎、敗血症および全身性エリテマトーデスからなる群より選択される、請求項 6 に記載の方法。

50

**【請求項 8】**

前記被験体が、がん治療によって処置されたか、または処置されている、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 9】**

前記組成物が、前記がん治療の前に前記被験体に投与される、請求項 8 に記載の方法。

**【請求項 10】**

前記被験体が、免疫抑制療法によって処置されたか、または処置されている、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 11】**

前記組成物が、前記免疫抑制療法の前に前記被験体に投与される、請求項 10 に記載の方法。

10

**【請求項 12】**

前記創傷が、慢性創傷である、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 13】**

前記創傷が、表皮、真皮または皮下組織に存在する、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 14】**

前記創傷が、粘膜に存在する、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 15】**

前記創傷が、眼に存在する、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 16】**

前記創傷が、静脈性潰瘍、糖尿病性潰瘍、角膜潰瘍、口腔潰瘍、消化性潰瘍または圧迫潰瘍である、請求項 1 に記載の方法。

20

**【請求項 17】**

前記組成物が、前記被験体に創傷が生じた後、約 5 分未満で該被験体に投与される、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 18】**

前記創傷の治癒にかかる時間が、前記組成物と接触していない創傷の治癒にかかる時間と比べて少なくとも約 10 % 短縮される、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 19】**

前記創傷の治癒率が、前記組成物と接触していない創傷の治癒率と比べて少なくとも約 1 倍上昇する、請求項 1 に記載の方法。

30

**【請求項 20】**

前記方法が、前記被験体に第 2 の創傷治療を施す工程をさらに包含する、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 21】**

前記第 2 の創傷治療が、抗生物質または抗菌薬の使用、ステロイド性または非ステロイド性抗炎症薬、デブリドマン、洗浄、陰圧創傷療法、加温、酸素付加、湿潤創傷治癒、機械的ストレスを取り除くこと、および治癒因子を分泌するかまたは治癒因子のレベルを高める細胞を加えることからなる群より選択される、請求項 20 に記載の方法。

**【請求項 22】**

前記第 2 の創傷治療が、陰圧創傷療法を含む、請求項 20 に記載の方法。

40

**【請求項 23】**

前記組成物が、局所的または経口的に投与される、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 24】**

前記可溶性キトサンまたは前記誘導体化キトサンが、約 pH 6 . 8 ~ 約 pH 7 . 4 の水性溶液に可溶性である、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 25】**

前記可溶性キトサンまたは前記誘導体化キトサンが、約 pH 3 ~ 約 pH 9 の水性溶液に可溶性である、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 26】**

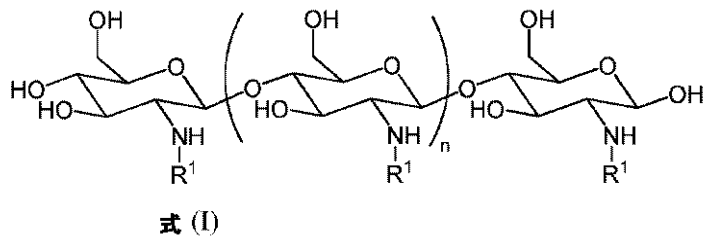
50

前記可溶性キトサンが、誘導体化されていない、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 27】

前記誘導体化キトサンが、以下の式 (I) を含み、ここで、数または重量で少なくとも 90 % の  $R^1$  部分が、式 (I) において定義されたとおりであり：

【化 211】



10

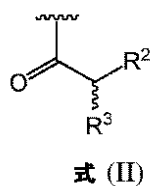
ここで：

$n$  は、20 ~ 6000 の整数であり；

各  $R^1$  は、各存在について、水素、アセチル、および：

a) 式 (II) の基であって：

【化 212】



20

ここで、 $R^2$  は、水素またはアミノであり；

$R^3$  は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖である、式 (II) の基；または

b) 結合している窒素と一体となると、グアニジン部分を形成する  $R^1$ ；

から独立して選択され、ここで、少なくとも 25 % の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、ならびに少なくとも 2 % の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基であるか、または結合している窒素と一体となって、グアニジン部分を形成する、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 28】

25 ~ 95 % の  $R^1$  置換基が、水素である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 29】

1 ~ 50 % の  $R^1$  置換基が、アセチルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 30】

2 ~ 50 % の  $R^1$  置換基が、式 (II) の基である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 31】

55 ~ 90 % の  $R^1$  置換基が、水素であり、4 ~ 20 % の  $R^1$  置換基が、アセチルであり、4 ~ 30 % の  $R^1$  置換基が、式 (II) の基である、請求項 1 に記載の方法。

40

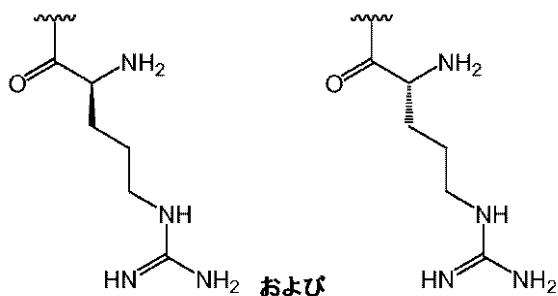
【請求項 32】

$R^2$  が、アミノであり、ならびに  $R^3$  が、アルギニン側鎖である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 33】

$R^1$  が、以下：

## 【化 2 1 3】



10

のうちの 1 つから選択される、請求項 1 に記載の方法。

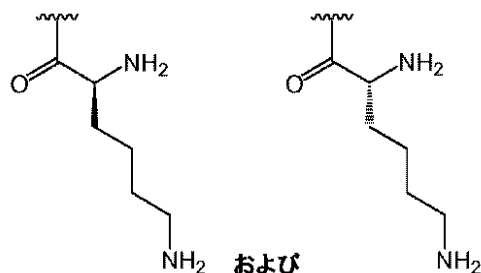
## 【請求項 3 4】

$R^2$  がアミノであり、ならびに  $R^3$  がリジン側鎖である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3 5】

$R^1$  が、以下：

## 【化 2 1 4】



20

のうちの 1 つから選択される、請求項 1 に記載の方法。

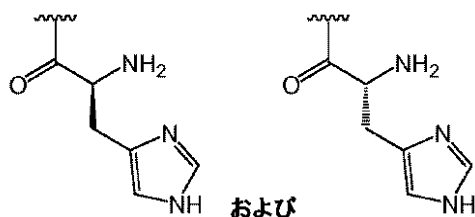
## 【請求項 3 6】

$R^2$  がアミノであり、ならびに  $R^3$  がヒスチジン側鎖である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3 7】

$R^1$  が、以下：

## 【化 2 1 5】



30

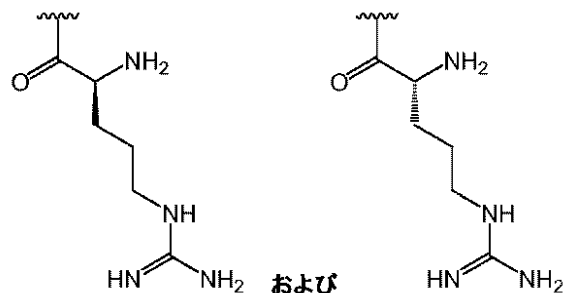
のうちの 1 つから選択される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3 8】

少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基が、以下：

40

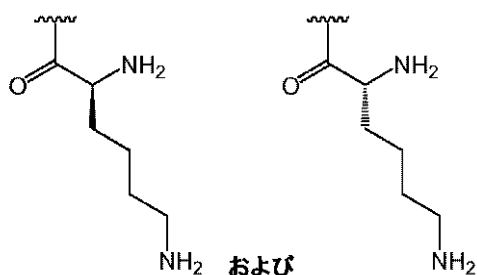
## 【化 2 1 6】



50

のうちの 1 つから選択され、かつ少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基が、以下：

【化 2 1 7】



10

から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3 9】

$R^2$  がアミノであり、ならびに  $R^3$  が置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである、請求項 1 に記載の方法。

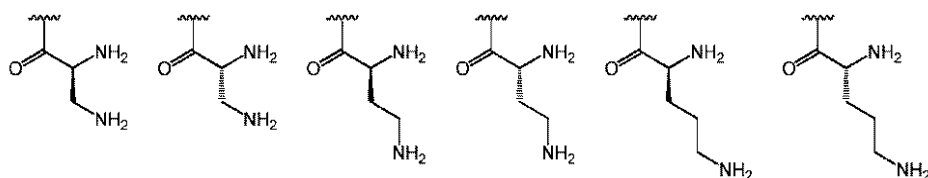
【請求項 4 0】

$R^3$  が、アミノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4 1】

$R^1$  が、以下：

【化 2 1 8】



20

のうちの 1 つから選択される、請求項 1 に記載の方法。

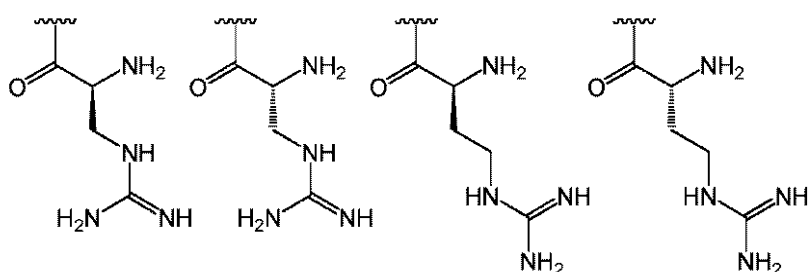
【請求項 4 2】

$R^3$  が、グアニジノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4 3】

$R^1$  が、以下：

【化 2 1 9】



40

のうちの 1 つから選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4 4】

$R^2$  が、キトサン上での置換の前に窒素保護基で置換され、かつキトサン上での置換の後に除去されるアミノである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記窒素保護基が、tert-ブチルオキシカルボニル (Boc) である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4 6】

合成プロセスにおいて、Bocなどの窒素保護基を有する中間体ポリマーを提供し得る窒素保護基が使用される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4 7】

50

R<sup>2</sup> がアミノである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 48】

R<sup>2</sup> が水素であり、ならびに R<sup>3</sup> がアミノである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 49】

R<sup>2</sup> が水素であり、ならびに R<sup>3</sup> がグアニジノである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 50】

R<sup>2</sup> が水素であり、ならびに R<sup>3</sup> が置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 51】

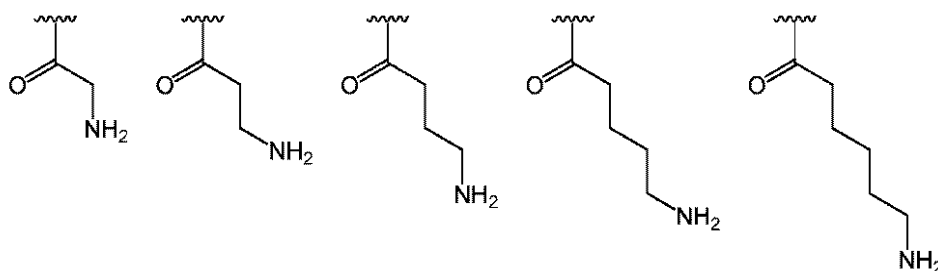
R<sup>3</sup> が、アミノ基で置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルである、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 52】

R<sup>1</sup> が、以下：

【化 220】



20

のうちの 1 つから選択される、請求項 1 に記載の方法。

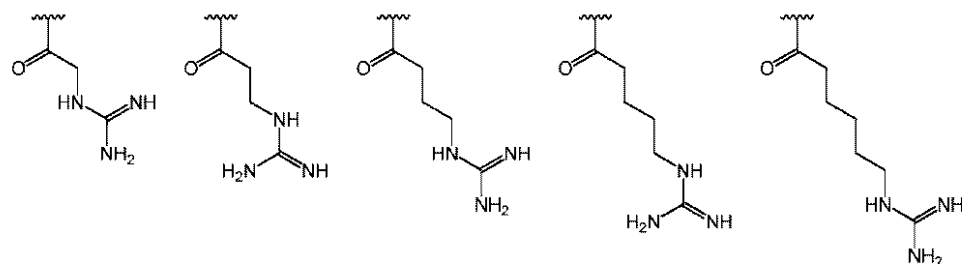
【請求項 53】

R<sup>3</sup> が、グアニジノ基で置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 54】

R<sup>1</sup> が、以下：

【化 221】



30

のうちの 1 つから選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 55】

少なくとも 25 % の R<sup>1</sup> 置換基が、H であり、少なくとも 1 % の R<sup>1</sup> 置換基が、アセチルであり、ならびに少なくとも 2 % の R<sup>1</sup> 置換基が、上で明確に示された式のいずれかから独立して選択される、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 56】

式 (I) の官能基化キトサンが、遊離ヒドロキシル部分上でさらに誘導体化される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 57】

前記官能基化キトサンの分子量が、5,000 ~ 1,000,000 Da である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 58】

前記官能基化キトサンの分子量が、15,000 ~ 25,000 Da である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 59】

50

前記キトサンの 5 % ~ 50 % が、官能基化されている、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 60】

前記キトサンの 20 % ~ 30 % が、官能基化されている、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 61】

前記誘導体化キトサンの脱アセチル化度 (%DDA) が、75 % ~ 95 % である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 62】

前記誘導体化キトサンの脱アセチル化度 (%DDA) が、80 % ~ 90 % である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 63】

前記誘導体化キトサンの多分散指数 (PDI) が、1.0 ~ 2.5 である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 64】

前記誘導体化キトサンの多分散指数 (PDI) が、1.2 ~ 1.8 である、請求項 1 に記載の方法。

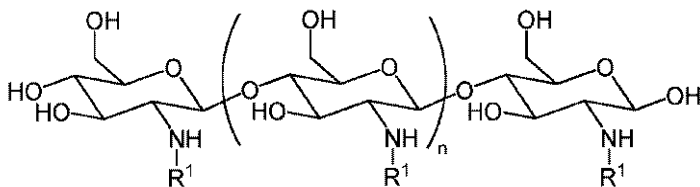
【請求項 65】

前記官能基化キトサンが、他の不純物を実質的に含まない、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 66】

粘膜炎もしくは潰瘍、または粘膜炎もしくは潰瘍の症状を処置する方法であって、該方法は、可溶性キトサンまたは誘導体化キトサンを含む有効量の組成物を被験体に投与する工程を包含し、ここで、該誘導体化キトサンは、以下の式 (I) :

【化 222】



式 (I)

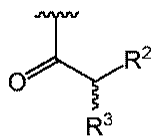
のキトサンを含み、

ここで：

$n$  は、20 ~ 6000 の整数であり；

各  $R^1$  は、各存在について、水素、アセチルおよび式 (II) の基：

【化 223】



式 (II)

から独立して選択されるか、または  $R^1$  は、結合している窒素と一体となるときの、グアニジン部分を形成し、

$R^2$  は、水素またはアミノであり；

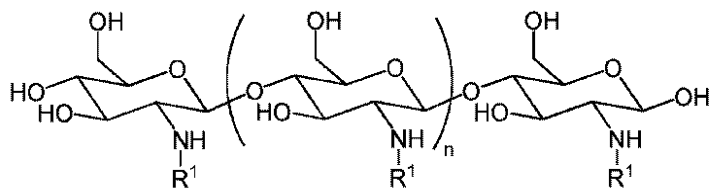
$R^3$  は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖であり、

ここで、少なくとも 25 % の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、ならびに少なくとも 2 % の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基であり、該投与によって、粘膜炎もしくは潰瘍、または粘膜炎もしくは潰瘍の症状を処置する、方法。

【請求項 67】

慢性疾患の症状を処置する方法であって、該方法は、可溶性キトサンまたは誘導体化キトサンを含む有効量の組成物を被験体に投与する工程を包含し、ここで、該誘導体化キトサンは、以下の式 (I) :

【化 2 2 4】



式 (I)

10

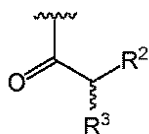
のキトサンを含み、

ここで :

$n$  は、20 ~ 6000 の整数であり ;

各  $R^1$  は、各存在について、水素、アセチルおよび式 (II) の基 :

【化 2 2 5】



式 (II)

20

から独立して選択されるか、または  $R^1$  は、結合している窒素と一体となるときの、グアニジン部分を形成し、

$R^2$  は、水素またはアミノであり ;

$R^3$  は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖であり、

ここで、少なくとも 25 % の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、

アセチルであり、ならびに少なくとも 2 % の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基であり、

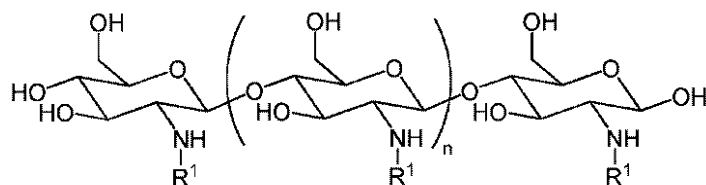
該投与によって、該慢性疾患の症状を処置する、方法。

30

【請求項 6 8】

被験体における創傷を処置する方法であって、ここで、該創傷は、急性または慢性感染の結果であり、該方法は、可溶性キトサンまたは誘導体化キトサンを含む有効量の組成物を被験体に投与する工程を包含し、ここで、該誘導体化キトサンは、以下の式 (I) :

【化 2 2 6】



式 (I)

40

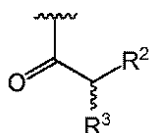
のキトサンを含み、

ここで :

$n$  は、20 ~ 6000 の整数であり ;

各  $R^1$  は、各存在について、水素、アセチルおよび式 (II) の基 :

【化 2 2 7】



式 (II)

から独立して選択されるか、または  $R^1$  は、結合している窒素と一体となるときの、グアニジン部分を形成し、

$R^2$  は、水素またはアミノであり；

$R^3$  は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖であり、

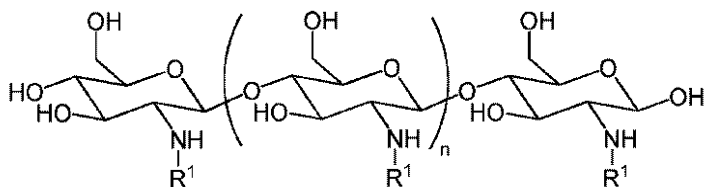
ここで、少なくとも 25 % の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、ならびに少なくとも 2 % の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基であり、該投与によって、該創傷を処置する、方法。

10

【請求項 6 9】

被験体における創傷を処置する方法であって、該方法は、可溶性キトサンまたは誘導体化キトサンおよび第 2 の薬剤を含む有効量の組成物を被験体に投与する工程を包含し、ここで、該誘導体化キトサンは、以下の式 (I)：

【化 2 2 8】



式 (I)

20

のキトサンを含み、

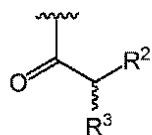
ここで：

$n$  は、20 ~ 6000 の整数であり；

各  $R^1$  は、各存在について、水素、アセチルおよび式 (II) の基：

30

【化 2 2 9】



式 (II)

から独立して選択されるか、または  $R^1$  は、結合している窒素と一体となるときの、グアニジン部分を形成し、

$R^2$  は、水素またはアミノであり；

$R^3$  は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖であり、

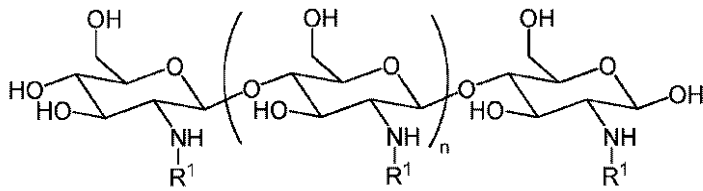
ここで、少なくとも 25 % の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、ならびに少なくとも 2 % の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基であり、該投与によって、該創傷を処置する、方法。

40

【請求項 7 0】

がん治療によってがんが処置されたか、または処置されている被験体を処置する方法であって、該方法は、可溶性キトサンまたは誘導体化キトサンを含む有効量の組成物を該被験体に投与する工程を包含し、ここで、該誘導体化キトサンは、以下の式 (I)：

## 【化 2 3 0】



式 (I)

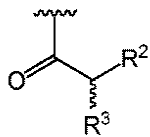
のキトサンを含み、

ここで：

$n$  は、20 ~ 6000 の整数であり；

各  $R^1$  は、各存在について、水素、アセチルおよび式 (II) の基：

## 【化 2 3 1】



式 (II)

から独立して選択されるか、または  $R^1$  は、結合している窒素と一体となるときの、グアニジン部分を形成し、

$R^2$  は、水素またはアミノであり；

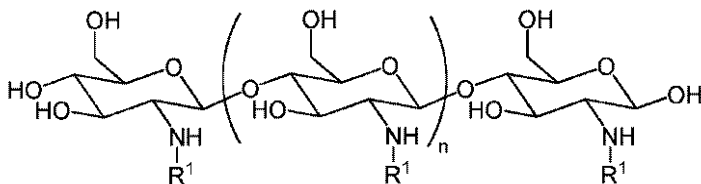
$R^3$  は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖であり、

ここで、少なくとも 25 % の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、ならびに少なくとも 2 % の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基であり、該投与によって、該被験体を処置する、方法。

## 【請求項 7 1】

慢性疾患、または慢性疾患の症状を有する被験体を処置する方法であって、該方法は、可溶性キトサンまたは誘導体化キトサンを含む有効量の組成物を被験体に投与する工程を包含し、ここで、該誘導体化キトサンは、以下の式 (I)：

## 【化 2 3 2】



式 (I)

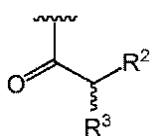
のキトサンを含み、

ここで：

$n$  は、20 ~ 6000 の整数であり；

各  $R^1$  は、各存在について、水素、アセチルおよび式 (II) の基：

## 【化 2 3 3】



式 (II)

10

20

30

40

50

から独立して選択されるか、または  $R^1$  は、結合している窒素と一体となるとき、グアニジン部分を形成し、

$R^2$  は、水素またはアミノであり；

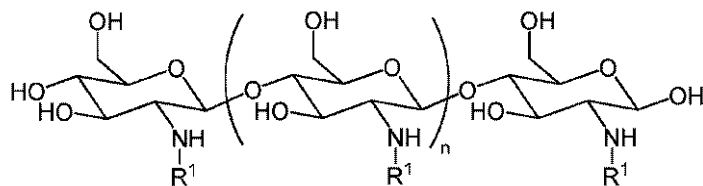
$R^3$  は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖であり、

ここで、少なくとも 25 % の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、ならびに少なくとも 2 % の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基であり、該投与によって、該被験体を処置する、方法。

【請求項 7 2】

化学的、生物学的もしくは放射線学的な損傷を受けたか、または兵器剤による影響を受けたかもしくは影響を受けている被験体を処置する方法であって、該方法は、可溶性キトサンまたは誘導体化キトサンを含む有効量の組成物を被験体に投与する工程を包含し、ここで、該誘導体化キトサンは、以下の式 (I)：

10



式 (I)

20

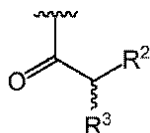
のキトサンを含み、

ここで：

$n$  は、20 ~ 6000 の整数であり；

各  $R^1$  は、各存在について、水素、アセチルおよび式 (II) の基：

【化 2 3 5】



式 (II)

30

から独立して選択されるか、または  $R^1$  は、結合している窒素と一体となるとき、グアニジン部分を形成し、

$R^2$  は、水素またはアミノであり；

$R^3$  は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖であり、

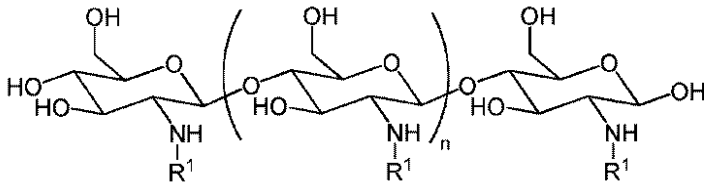
ここで、少なくとも 25 % の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、ならびに少なくとも 2 % の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基であり、該投与によって、該被験体を処置する、方法。

【請求項 7 3】

40

被験体における創傷を処置する方法であって、該方法は、可溶性キトサンまたは誘導体化キトサンを含む有効量の組成物を含む創傷被覆材を該創傷に適用する工程を包含し、ここで、該誘導体化キトサンは、以下の式 (I)：

## 【化 2 3 6】



式 (I)

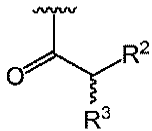
のキトサンを含み、

ここで：

$n$  は、20 ~ 6000 の整数であり；

各  $R^1$  は、各存在について、水素、アセチルおよび式 (II) の基：

## 【化 2 3 7】



式 (II)

から独立して選択されるか、または  $R^1$  は、結合している窒素と一体となるときの、グアニジン部分を形成し、

$R^2$  は、水素またはアミノであり；

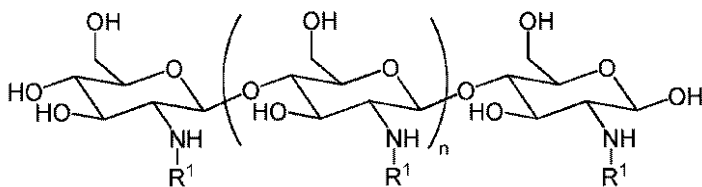
$R^3$  は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖であり、

ここで、少なくとも 25 % の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、ならびに少なくとも 2 % の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基であり、該適用によって、該創傷を処置する、方法。

## 【請求項 7 4】

外科手技を受けているかまたは外科手技を受けた被験体を処置する方法であって、該方法は、可溶性キトサンまたは誘導体化キトサンを含む有効量の組成物を被験体に投与する工程を包含し、ここで、該誘導体化キトサンは、以下の式 (I)：

## 【化 2 3 8】



式 (I)

のキトサンを含み、

ここで：

$n$  は、20 ~ 6000 の整数であり；

各  $R^1$  は、各存在について、水素、アセチルおよび式 (II) の基：

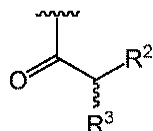
10

20

30

40

## 【化 2 3 9】



式 (II)

から独立して選択されるか、または  $R^1$  は、結合している窒素と一体となると、グアニジン部分を形成し、

$R^2$  は、水素またはアミノであり；

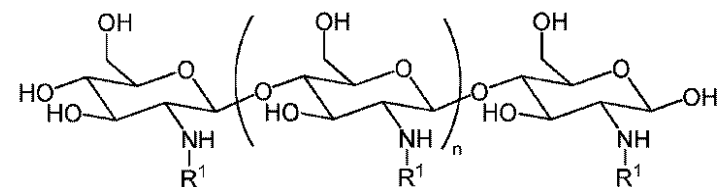
$R^3$  は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖であり、

ここで、少なくとも 25 % の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、ならびに少なくとも 2 % の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基であり、該投与によって、該被験体を処置する、方法。

## 【請求項 7 5】

被験体における炎症を処置する方法であって、該方法は、可溶性キトサンまたは誘導体化キトサンを含む有効量の組成物を被験体に投与する工程を包含し、ここで、該炎症は、細菌感染に関連する炎症ではなく、該誘導体化キトサンは、以下の式 (I)：

## 【化 2 4 0】



式 (I)

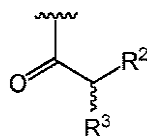
のキトサンを含み、

ここで：

$n$  は、20 ~ 6000 の整数であり；

各  $R^1$  は、各存在について、水素、アセチルおよび式 (II) の基：

## 【化 2 4 1】



式 (II)

から独立して選択されるか、または  $R^1$  は、結合している窒素と一体となると、グアニジン部分を形成し、

$R^2$  は、水素またはアミノであり；

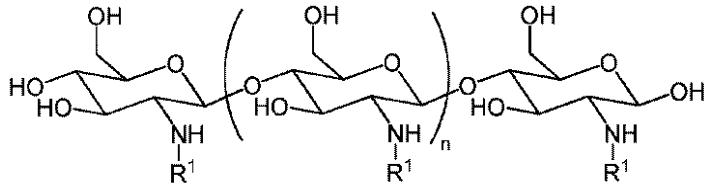
$R^3$  は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖であり、

ここで、少なくとも 25 % の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、ならびに少なくとも 2 % の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基であり、該投与によって、該被験体を処置する、方法。

## 【請求項 7 6】

被験体における創傷を処置する方法であって、該方法は、該創傷に陰圧を適用する工程；および可溶性キトサンまたは誘導体化キトサンを含む有効量の組成物と該創傷とを接触させる工程を包含し、ここで、該誘導体化キトサンは、以下の式 (I)：

## 【化 2 4 2】



式 (I)

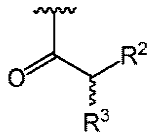
のキトサンを含み、

ここで：

$n$  は、20 ~ 6000 の整数であり；

各  $R^1$  は、各存在について、水素、アセチルおよび式 (II) の基：

## 【化 2 4 3】



式 (II)

から独立して選択されるか、または  $R^1$  は、結合している窒素と一体となるときの、グアニジン部分を形成し、

$R^2$  は、水素またはアミノであり；

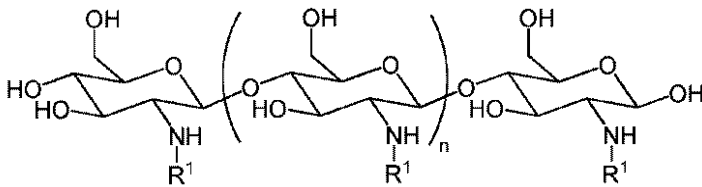
$R^3$  は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖であり、

ここで、少なくとも 25 % の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、ならびに少なくとも 2 % の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基であり、該適用および該接触によって、該創傷を処置する、方法。

## 【請求項 77】

ゲルまたは吸収性パッドを備える創傷被覆材であって、該ゲルまたは該吸収性パッドは、創傷の表面上に有効量の可溶性キトサンもしくは誘導体化キトサンを保持するか、または創傷への有効量の可溶性キトサンもしくは誘導体化キトサンの連続的な送達を提供し、ここで、該誘導体化キトサンは、以下の式 (I)：

## 【化 2 4 4】



式 (I)

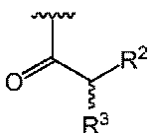
のキトサンを含み、

ここで：

$n$  は、20 ~ 6000 の整数であり；

各  $R^1$  は、各存在について、水素、アセチルおよび式 (II) の基：

## 【化 2 4 5】



式 (II)

から独立して選択されるか、または  $R^1$  は、結合している窒素と一体となるとき、グアニジン部分を形成し、

$R^2$  は、水素またはアミノであり；

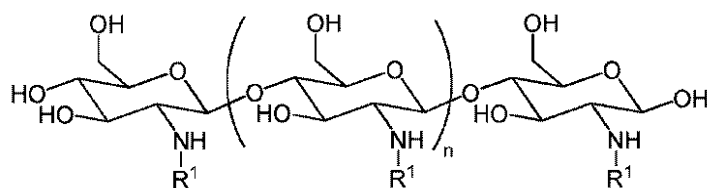
$R^3$  は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖であり、

ここで、少なくとも 25 % の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、ならびに少なくとも 2 % の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基であり、ここで、該組成物は、該創傷の治癒にかかる時間を短縮するか、または該創傷の治癒率を上昇させる、創傷被覆材。

【請求項 78】

創傷部位に適合する形状の生体適合性パッド；該パッドに着脱可能に接着された気密シール；該パッドと流体的に連絡した陰圧源；および可溶性キトサンまたは誘導体化キトサンを含む組成物を備える創傷被覆材であって、ここで、該誘導体化キトサンは、以下の式 (I)：

【化 246】



式 (I)

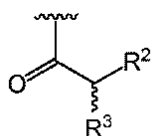
のキトサンを含み、

ここで：

$n$  は、20 ~ 6000 の整数であり；

各  $R^1$  は、各存在について、水素、アセチルおよび式 (II) の基：

【化 247】



式 (II)

から独立して選択されるか、または  $R^1$  は、結合している窒素と一体となるとき、グアニジン部分を形成し、

$R^2$  は、水素またはアミノであり；

$R^3$  は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖であり、

ここで、少なくとも 25 % の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、ならびに少なくとも 2 % の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基である、創傷被覆材。

【請求項 79】

吸気口を通じて被覆材に流体的に接続された真空ポンプを備える真空補助閉鎖ユニットを備える医療用デバイスであって、ここで、該被覆材は、可溶性キトサンまたは誘導体化キトサンを含む組成物を含み、該誘導体化キトサンは、以下の式 (I)：

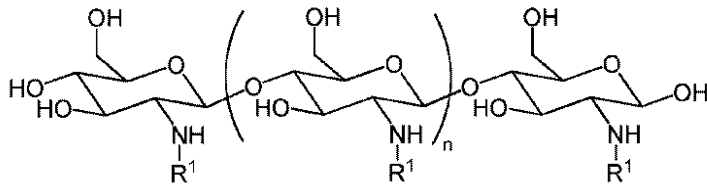
10

20

30

40

## 【化 2 4 8】



式 (I)

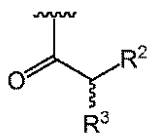
のキトサンを含み、

ここで：

$n$  は、20～6000の整数であり；

各  $R^1$  は、各存在について、水素、アセチルおよび式 (II) の基：

## 【化 2 4 9】



式 (II)

から独立して選択されるか、または  $R^1$  は、結合している窒素と一体となるときの、グアニジン部分を形成し、

$R^2$  は、水素またはアミノであり；

$R^3$  は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖であり、

ここで、少なくとも25%の  $R^1$  置換基は、Hであり、少なくとも1%の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、ならびに少なくとも2%の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基である、医療用デバイス。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

優先権の主張

この出願は、2010年4月6日出願された米国仮出願番号61/321,437、および2011年3月10日出願された米国仮出願番号61/451,430の利益を主張する。前述の米国仮出願の内容は、その全容が参考として本明細書に援用される。

## 【0002】

発明の分野

本発明は、可溶性キトサンおよび誘導体化キトサン、ならびに被験体における創傷を処置するためのそれらの使用に関する。

## 【背景技術】

## 【0003】

背景

臨床の状況において遭遇する創傷は、患者に対して厳しい身体的、情動的および財政的な負担を負わせ得る。ヒトおよび他の動物において、創傷損傷は、創傷治癒に向けて一連の込み入った生物学的事象を引き起こす。不十分な創傷治癒は、例えば、がん治療を受けているまたは慢性疾患を有する患者において、罹患率および死亡率を上昇させ得る。

## 【発明の概要】

## 【課題を解決するための手段】

## 【0004】

発明の要旨

10

20

30

40

50

可溶性キトサンおよび誘導体化キトサンを含む組成物（例えば、液体、固体粒子および半固体の組成物）ならびに関連する使用方法が、本明細書中に記載される。これらの実施形態において、その誘導体化キトサンは、水溶性である。本明細書中に記載される組成物を使用する例示的な方法としては、例えば、被験体における創傷（例えば、慢性創傷または熱傷）を処置する方法（例えば、その創傷は、処置されるとき、感染していない（例えば、細菌またはウイルスに感染していない）か、または感染している（例えば、細菌またはウイルスに感染している））；がんを処置されたかもしくは処置されている（例えば、化学療法または放射線療法によって）かまたは免疫抑制療法によって処置されたかもしくは処置されている被験体における粘膜炎または潰瘍を処置する方法；被験体における慢性疾患（例えば、炎症性胃腸障害などの炎症性障害）の症状、例えば、創傷を含むおよび／または不十分なもしくは遅い創傷治癒に関連する慢性疾患の症状を処置する方法；被験体における創傷（例えば、感染に起因する創傷）を処置する方法（その創傷は、本明細書中に記載される組成物で処置されるとき、感染していない（例えば、細菌またはウイルスに感染していない）かまたはなおも感染している（例えば、細菌またはウイルスに感染している））；化学的、生物学的もしくは放射線学的な薬剤に曝露されたかまたは化学的、生物学的もしくは放射線学的な損傷を受けた被験体を処置する方法；外科手技を受けているかまたは外科手技（例えば、眼の外科手術）を受けた被験体を処置する方法が挙げられる。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される組成物は、その組成物が、第2の薬剤と併用して被験体における創傷を処置するために使用されるとき、相乗効果をもたらし得る。可溶性キトサンおよび誘導体化キトサン（例えば、液体、固体粒子および半固体の組成物）を含む創傷被覆材（*dressing*）および医療用デバイスならびに関連する使用方法もまた、本明細書中に記載される。

10

20

30

40

50

#### 【0005】

1つの態様において、本発明は、創傷を処置する方法を特徴とし、その方法は、可溶性または誘導体化キトサンを含む有効量の組成物を被験体に投与する工程を包含し、ここで、その可溶性または誘導体化キトサンは、投与された場合に創傷に接触し、それによって、その創傷を処置する。

#### 【0006】

ある実施形態において、上記組成物は、創傷の治癒にかかる時間を短縮するかまたは創傷の治癒率を上昇させる。いくつかの実施形態において、その組成物は、創傷または創傷の治癒に関連する炎症を減少させる。いくつかの実施形態（*embodiment*）において、その組成物は、瘢痕の大きさまたは程度を減少させる。

#### 【0007】

ある実施形態において、上記被験体または創傷は、上記組成物で処置されるとき、感染しておらず、例えば、細菌またはウイルスに感染していない。別の実施形態において、その被験体または創傷は、その組成物で処置されるとき、感染しており、例えば、細菌またはウイルスに感染している。

#### 【0008】

ある実施形態において、上記被験体は、ヒトまたは動物（例えば、家畜、サーカスの動物もしくは動物園の動物またはコンパニオンペット）である。

#### 【0009】

ある実施形態において、上記被験体は、慢性疾患を有する。ある実施形態において、その慢性疾患は、炎症性腸疾患（*IBD*）（例えば、クローン病）、糖尿病（例えば、1型または2型真性糖尿病）、慢性腎疾患（*CKD*）、慢性閉塞性肺疾患（*COPD*）、甲状腺機能低下症、多発性硬化症、関節リウマチ、肝性脳症、腹膜炎、歯根膜炎、副鼻腔炎、鼻炎、敗血症および全身性エリテマトーデスからなる群より選択される。

#### 【0010】

ある実施形態において、上記被験体は、1種以上のがん治療、例えば、化学療法または放射線療法によって処置されたか、または処置されている。ある実施形態において、上記組成物は、その被験体のがん治療で処置される前、処置中または処置された後に被験体に

投与される。ある実施形態において、その組成物は、その治療の前に、例えば、少なくとも約1日間、2日間、3日間、5日間または1週間、被験体に投与される。ある実施形態において、その組成物は、その被験体のがん治療で処置された後、約1日未満、2日未満、4日未満、1週間未満、2週間未満、3週間未満、または4週間未満にわたって、被験体に投与される。

【0011】

ある実施形態において、上記被験体は、免疫抑制療法によって処置されたか、または処置されている。ある実施形態において、その組成物は、その治療の前に、例えば、少なくとも約1日間、2日間、3日間、5日間または1週間、被験体に投与される。ある実施形態において、その組成物は、その被験体が免疫抑制療法によって処置された後、約1日未満、2日未満、4日未満、1週間未満、2週間未満、3週間未満または4週間未満にわたって、被験体に投与される。

10

【0012】

ある実施形態において、上記創傷は、例えば、化学療法、放射線療法、免疫抑制療法、化学的損傷、生物学的損傷、放射線学的損傷または免疫不全もしくは免疫系の欠陥（例えば、原発性免疫不全または後天性免疫不全（例えば、AIDS、栄養失調、加齢、特定の医薬（例えば、化学療法、疾患修飾性抗リウマチ薬、臓器移植後の免疫抑制薬、糖質コルチコイド））によって引き起こされる。

【0013】

ある実施形態において、上記創傷は、感染、例えば、細菌またはウイルスの感染の結果であり、ここで、その感染は、その創傷が処置されるとき、もはや存在していない。別の実施形態において、その創傷は、感染、例えば、細菌またはウイルスの感染の結果であり、ここで、その感染は、その創傷が処置されるときもなお存在する。

20

【0014】

ある実施形態において、上記創傷は、急性創傷である。ある実施形態において、上記創傷は、慢性創傷、例えば、順序立った一連の段階において、予測可能な長さの時間でまたは3ヶ月以内に治癒しない創傷である。ある実施形態において、その創傷は、外科手術創、例えば、医学的な移植術（例えば、皮膚または骨移植術）に起因するドナー部位および/もしくは移植術部位における創傷、または全層切除もしくは中間層切除における創傷である。ある実施形態において、その創傷は、熱傷である。ある実施形態において、その熱傷は、例えば、熱、電気、化学薬品、光、放射線または摩擦によって引き起こされる。ある実施形態において、その熱傷は、I度熱傷、II度熱傷、III度熱傷またはIV度熱傷である。ある実施形態において、その熱傷は、表在性熱傷、浅い中間層（*superficial partial-thickness*）熱傷、深い中間層（*deep partial-thickness*）熱傷または全層性熱傷である。ある実施形態において、その熱傷は、例えば、皮膚（表皮組織および真皮）および/またはより深部の組織、例えば、筋肉、骨および血管に影響する。ある実施形態において、上記方法は、第2の熱傷処置（例えば、抗生物質、その起源における熱傷プロセスの停止、熱傷創傷の冷却、静脈内輸液、デブリドマン（失活した組織および汚染物質の除去）、清浄、被覆材（例えば、生合成被覆材）、疼痛管理物質（例えば、鎮痛薬（例えば、イブプロフェン、アセトアミノフェン）、麻酔薬、局所麻酔剤）、高圧酸素付加、外科的管理、感染の制御または異化亢進反応の制御）を被験体に施す工程をさらに包含する。ある実施形態において、上記第2の熱傷治療は、抗生物質を含む。ある実施形態において、上記組成物は、熱傷創傷治療における抗生物質の悪影響を克服する（例えば、縮小する、減少させる、予防する）。

30

40

【0015】

ある実施形態において、上記創傷は、表皮、真皮または皮下組織に存在する。ある実施形態において、上記創傷は、粘膜に存在する。

【0016】

ある実施形態において、上記創傷は、眼に存在する。

【0017】

50

ある実施形態において、上記創傷は、静脈性潰瘍、糖尿病性潰瘍、角膜潰瘍（または角膜上皮に対する損傷）、口腔潰瘍、消化性潰瘍または圧迫潰瘍である。

【0018】

ある実施形態において、上記組成物は、上記被験体に創傷が生じた（wound）後、約5分未満、15分未満、30分未満、1時間未満、2時間未満、4時間未満、6時間未満、12時間未満、24時間未満、2日未満、3日未満、4日未満、5日未満、6日未満、7日未満、2週間未満、4週間未満、2ヶ月未満、4ヶ月未満、6ヶ月未満、8ヶ月未満、10ヶ月未満、または1年未満で、その被験体に投与される。

【0019】

ある実施形態において、上記創傷の治癒にかかる時間（例えば、創傷治癒の炎症期、増殖期またはリモデリング期のうちの1つ以上の長さ）は、上記可溶性または誘導体化キトサンと接触していない創傷の治癒にかかる時間（例えば、創傷治癒の炎症期、増殖期またはリモデリング期のうちの1つ以上の長さ）と比べて、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%または95%短縮する。

【0020】

ある実施形態において、上記創傷治癒率（例えば、1日あたりに治癒した絶対面積、最初の面積に対する1日あたりに治癒したパーセンテージ、すなわち、創傷の中心から創傷の平均的な縁までの最大距離を創傷が完全に閉鎖するまでの時間で除算した値）は、上記可溶性または誘導体化キトサンと接触していない創傷の治癒率と比べて、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9または10倍上昇する。

【0021】

ある実施形態において、上記方法は、第2の創傷治療（例えば、抗生物質または抗菌薬の使用、デブリドマン、洗浄、陰圧創傷療法（negative pressure wound therapy）（真空補助閉鎖）、加温、酸素付加（oxygenation）、湿潤創傷治癒（moist wound healing）、機械的ストレスを取り除くこと、ならびに/あるいは治癒因子（例えば、血管内皮成長因子（VEGF）、インスリン様成長因子（IGF）、血小板由来成長因子（PDGF）、トランスフォーミング成長因子（TGF- $\beta$ ）および上皮成長因子（EGF））を分泌するかもしれないそのレベルを高める細胞（例えば、ケラチノサイト）または他の材料（例えば、コラーゲンのマトリックス中に線維芽細胞および/またはケラチノサイトを有する人工皮膚代用物）を加えること）を上記被験体に施す工程をさらに包含する。

【0022】

ある実施形態において、上記第2の創傷治療は、陰圧創傷療法（真空補助閉鎖）を含む。

【0023】

ある実施形態において、上記第2の創傷治療は、抗生物質を含む。ある実施形態において、上記組成物は、創傷治癒における抗生物質の悪影響を克服する（例えば、縮小する、減少させる、予防する）。

【0024】

ある実施形態において、上記第2の創傷治療は、ステロイド性または非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）を含む。ある実施形態において、その組成物は、そのステロイド性または非ステロイド性抗炎症薬と相加的または相乗的に（synergistically）作用する。

【0025】

ある実施形態において、上記組成物は、局所的または経口的に、例えば、局所的なすずぎ、ゲル、スプレー、経口、浣腸、吸入、乾燥粉末、エアロゾル化液体、エアロゾル化粉末または点眼剤によって、投与される。いくつかの実施形態において、その組成物は、消化管における創傷（例えば、損傷された粘膜）および/または炎症性胃腸障害を処置するために経口的に投与される。いくつかの実施形態において、その組成物は、例えば、眼における、創傷を処置するためおよび/または傷跡を減少させるためもしくは予防するため

に、局所的に投与される。

【 0 0 2 6 】

ある実施形態において、上記組成物は、創傷治癒段階、例えば、炎症期、増殖期またはリモデリング期のうちの1つ以上の前、最中または後に投与される。

【 0 0 2 7 】

ある実施形態において、上記有効量は、治療有効量である。

【 0 0 2 8 】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、約 pH 6 . 8 ~ 約 pH 7 . 4 の水性溶液に可溶性である。

【 0 0 2 9 】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、約 pH 3 ~ 約 pH 9 の水性溶液に可溶性である。

【 0 0 3 0 】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、創傷または十二指腸における、約 pH 5 . 0 ~ 約 pH 6 . 0 の水性溶液に可溶性である。

【 0 0 3 1 】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、胃における、約 pH 2 . 0 ~ 約 pH 4 . 0 の水性溶液に可溶性である。

【 0 0 3 2 】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、消化管の下部における、約 pH 8 . 0 ~ 約 pH 8 . 5 の水性溶液に可溶性である。

【 0 0 3 3 】

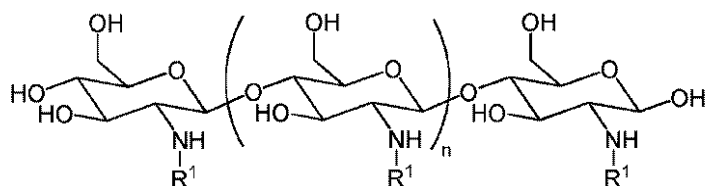
1つの実施形態において、上記可溶性キトサンは、誘導体化されていない。

【 0 0 3 4 】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンは、以下の式 ( I ) :

【 0 0 3 5 】

【 化 1 】



式 (I)

のキトサンを含み、ここで：

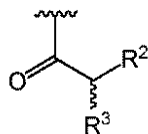
$n$  は、20 ~ 6000 の整数であり；

各  $R^1$  は、各存在について、水素、アセチル、および：

a) 式 ( II ) の基：

【 0 0 3 6 】

【 化 2 】



式 (II)

(ここで、 $R^2$  は、水素またはアミノであり；

$R^3$  は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖である)；

または

10

20

30

40

50

b) 結合している窒素と一体となると、グアニジン部分を形成する  $R^1$  ;  
 (ここで、少なくとも 25 % の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも 2 % の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基であるか、またはそれらが結合している窒素と一体となって、グアニジン部分を形成する)  
 から独立して選択される。

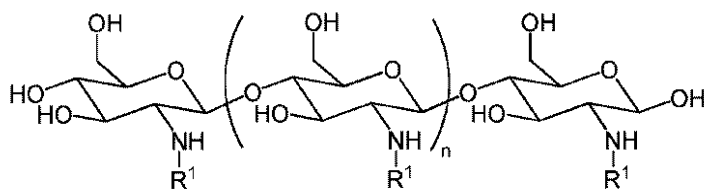
【0037】

1 つの実施形態において、上記誘導体化キトサンは、以下の式 (I) を含み、ここで、数または重量で  $R^1$  部分の少なくとも 90 % (例えば、少なくとも約 95 %、少なくとも約 96 %、少なくとも約 97 %、少なくとも約 98 % または少なくとも約 99 %) は、式 (I) において定義されたとおりである：

10

【0038】

【化 3】



式 (I)

20

ここで：

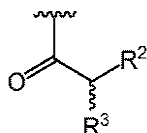
$n$  は、20 ~ 6000 の整数であり；

各  $R^1$  は、各存在について、水素、アセチル、および：

a) 式 (II) の基：

【0039】

【化 4】



式 (II)

30

(ここで、 $R^2$  は、水素またはアミノであり；

$R^3$  は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖である)；

または

b) 結合している窒素と一体となると、グアニジン部分を形成する  $R^1$  ;

(ここで、少なくとも 25 % の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも 2 % の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基であるか、またはそれらが結合している窒素と一体となって、グアニジン部分を形成する)  
 から独立して選択される。

40

【0040】

いくつかの実施形態において、25 ~ 95 % の  $R^1$  置換基は、水素である。

【0041】

いくつかの実施形態において、55 ~ 90 % の  $R^1$  置換基は、水素である。

【0042】

いくつかの実施形態において、1 ~ 50 % の  $R^1$  置換基は、アセチルである。

【0043】

いくつかの実施形態において、4 ~ 20 % の  $R^1$  置換基は、アセチルである。

【0044】

いくつかの実施形態において、2 ~ 50 % の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基である。

50

【 0 0 4 5 】

いくつかの実施形態において、4 ~ 30 % の R<sup>1</sup> 置換基は、式 (II) の基である。

【 0 0 4 6 】

いくつかの実施形態において、55～90%のR<sup>1</sup>置換基は、水素であり、4～20%のR<sup>1</sup>置換基は、アセチルであり、かつ4～30%のR<sup>1</sup>置換基は、式(II)の基である。

【 0 0 4 7 】

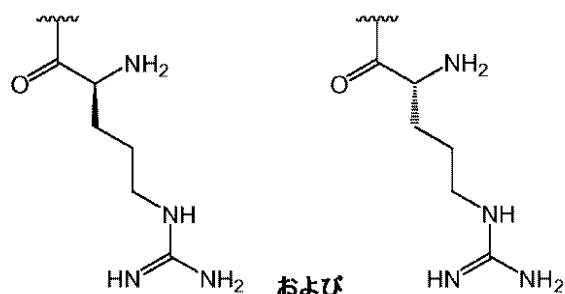
いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、アルギニン側鎖である。

【 0 0 4 8 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【 0 0 4 9 】

【化 5】



のうちの1つから選択される。

【 0 0 5 0 】

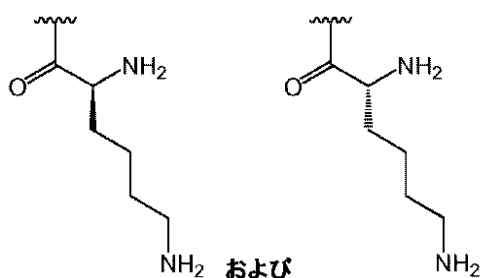
いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、リジン側鎖である。

【 0 0 5 1 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【 0 0 5 2 】

【化 6】



のうちの1つから選択される。

【 0 0 5 3 】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、ヒスチジン側鎖である。

【 0 0 5 4 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【 0 0 5 5 】

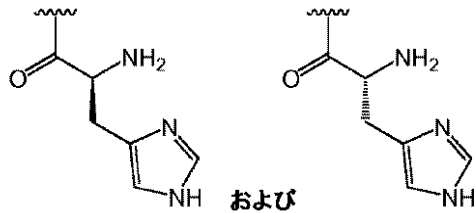
10

20

30

40

## 【化 7】



のうちの 1 つから選択される。

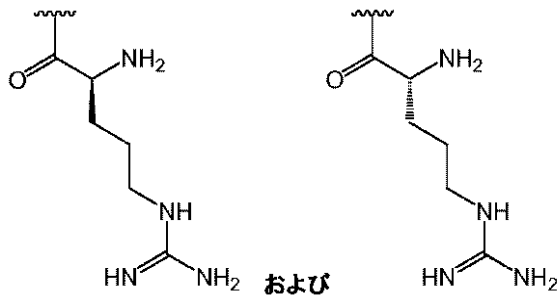
## 【 0 0 5 6 】

10

いくつかの実施形態において、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、以下：

## 【 0 0 5 7 】

## 【化 8】

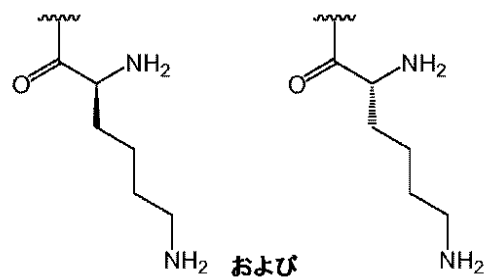


20

のうちの 1 つから選択され、かつ少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、以下：

## 【 0 0 5 8 】

## 【化 9】



30

から選択される。

## 【 0 0 5 9 】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

## 【 0 0 6 0 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

40

## 【 0 0 6 1 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

## 【 0 0 6 2 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

## 【 0 0 6 3 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

## 【 0 0 6 4 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

## 【 0 0 6 5 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

50

【 0 0 6 6 】

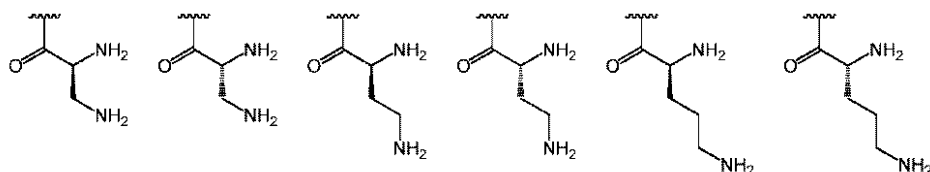
いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

【 0 0 6 7 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【 0 0 6 8 】

【 化 1 0 】



10

のうちの1つから選択される。

【 0 0 6 9 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

【 0 0 7 0 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

【 0 0 7 1 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

20

【 0 0 7 2 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

【 0 0 7 3 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

【 0 0 7 4 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

30

【 0 0 7 5 】

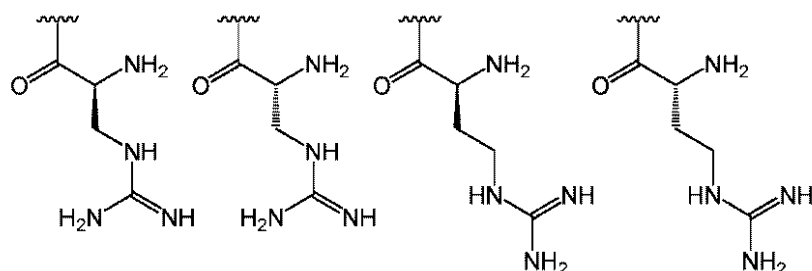
いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

【 0 0 7 6 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【 0 0 7 7 】

【 化 1 1 】



40

のうちの1つから選択される。

【 0 0 7 8 】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、キトサン上での置換の前に窒素保護基で置換され、かつキトサン上での置換の後に除去される、アミノである。

【 0 0 7 9 】

50

いくつかの実施形態において、上記窒素保護基は、*tert*-ブチルオキシカルボニル (Boc) である。

【0080】

いくつかの実施形態では、合成プロセスにおいて、Bocなどの窒素保護基を有する中間体ポリマーを提供し得る窒素保護基が使用される。

【0081】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノである。

【0082】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、水素であり、かつ  $R^3$  は、アミノである。

【0083】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、水素であり、かつ  $R^3$  は、グアニジノである。

【0084】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、水素であり、かつ  $R^3$  は、置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

【0085】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

【0086】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

【0087】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

【0088】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

【0089】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

【0090】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

【0091】

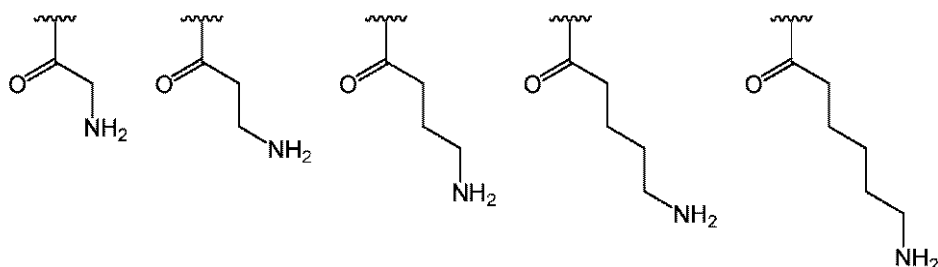
いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

【0092】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【0093】

【化12】



のうちの1つから選択される。

【0094】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

【0095】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

【0096】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_2$  アルキルである

10

20

30

40

50

。

## 【 0 0 9 7 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_3$  アルキルである

。

## 【 0 0 9 8 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_4$  アルキルである

。

## 【 0 0 9 9 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_5$  アルキルである

。

## 【 0 1 0 0 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_6$  アルキルである

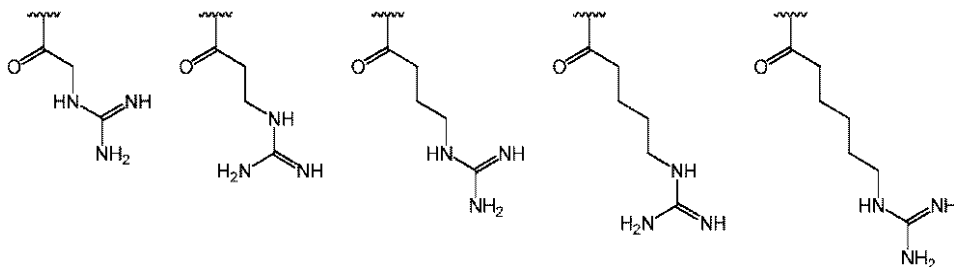
。

## 【 0 1 0 1 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

## 【 0 1 0 2 】

## 【 化 1 3 】



のうちの 1 つから選択される。

## 【 0 1 0 3 】

いくつかの実施形態において、少なくとも 25 % の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも 2 % の  $R^1$  置換基は、上に明確に示された式のいずれかから独立して選択される。

## 【 0 1 0 4 】

いくつかの実施形態において、式 ( I ) の官能基化キトサンは、遊離ヒドロキシル部分上でさらに誘導体化され得る。

## 【 0 1 0 5 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、5,000 ~ 1,000,000 Da である。

## 【 0 1 0 6 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、10,000 ~ 350,000 Da である。

## 【 0 1 0 7 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、10,000 ~ 60,000 Da である。

## 【 0 1 0 8 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000 ~ 45,000 Da である。

## 【 0 1 0 9 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000 ~ 35,000 Da である。

## 【 0 1 1 0 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000 ~ 25,000 Da である。

10

20

30

40

50

, 0 0 0 D aである。

【 0 1 1 1 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、p H 6 ~ 8 の水性溶液に可溶性である。

【 0 1 1 2 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、p H 6 . 8 ~ p H 7 . 4 の水性溶液に可溶性である。

【 0 1 1 3 】

1 つの実施形態において、上記キトサンの 5 % ~ 5 0 % が、官能基化されている。

【 0 1 1 4 】

好ましい実施形態において、上記キトサンの 2 0 % ~ 3 0 % が、官能基化されている。

【 0 1 1 5 】

1 つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの脱アセチル化度 ( % D D A ) は、7 5 % ~ 9 5 % である。

【 0 1 1 6 】

1 つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの脱アセチル化度 ( % D D A ) は、8 0 % ~ 9 0 % である。

【 0 1 1 7 】

1 つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの多分散指数 ( P D I ) は、1 . 0 ~ 2 . 5 である。

【 0 1 1 8 】

1 つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの多分散指数 ( P D I ) は、1 . 2 ~ 1 . 8 である。

【 0 1 1 9 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、他の不純物を実質的に含まない。

【 0 1 2 0 】

別の態様において、本発明は、粘膜炎もしくは潰瘍または粘膜炎もしくは潰瘍の症状を処置する方法を特徴とし、その方法は、可溶性または誘導体化キトサンを含む有効量の組成物を被験体に投与する工程を包含し、それによって、粘膜炎もしくは潰瘍または粘膜炎もしくは潰瘍の症状が処置される。

【 0 1 2 1 】

ある実施形態において、上記被験体は、化学療法 (例えば、5 - フルオロウラシル ( 5 - F U )、イリノテカンまたは塩酸メルファラン) または放射線療法によってがんを処置されたか、または処置されている。別の実施形態において、その被験体は、免疫抑制療法によって処置されたか、または処置されている。別の実施形態において、その被験体は、放射線療法によって処置されたか、または処置されている。

【 0 1 2 2 】

ある実施形態において、上記粘膜炎または潰瘍は、例えば、胃腸 ( G I ) 管、例えば、口腔、舌、咽頭、副鼻腔 ( s i n u s )、食道、胃、大腸または小腸に存在する。

【 0 1 2 3 】

ある実施形態において、上記粘膜炎の症状は、粘膜内層が薄くなること、炎症、潰瘍、周辺の紅斑、疼痛および / または味覚不全を含む。

【 0 1 2 4 】

ある実施形態において、粘膜炎または潰瘍は、感染、例えば、細菌またはウイルスの感染の結果であり、ここで、その感染は、粘膜炎が処置されるとき、もはや存在していない。別の実施形態において、粘膜炎または潰瘍は、感染、例えば、細菌またはウイルスの感染の結果であり、ここで、その感染は、粘膜炎が処置されるときも存在する。

【 0 1 2 5 】

ある実施形態において、上記組成物は、粘膜炎 (例えば、口腔粘膜炎) の重症度を、例

10

20

30

40

50

えば、世界保健機関（WHO）のOral Toxicityスコア、National Cancer Institute Common Toxicity Criteria（NCI-CTC）for Oral Mucositis、またはOral Mucositis Assessment Scale（OMAS）に基づいて、少なくとも1、2、3または4グレード低下させる。

【0126】

ある実施形態において、上記組成物は、例えば、コントロールまたは標準治療（standard of care）と比べて、粘膜炎もしくは潰瘍の治癒にかかる時間を短縮するかまたは粘膜炎もしくは潰瘍の治癒率を上昇させる。いくつかの実施形態において、その組成物は、粘膜炎もしくは潰瘍または粘膜炎もしくは潰瘍の治癒に関連する炎症を減少させる。

10

【0127】

ある実施形態において、上記粘膜炎の治癒にかかる時間（例えば、開始、メッセージ生成、シグナル伝達および増幅のうちの1つ以上、潰瘍形成、または粘膜炎の治癒段階の長さ）または潰瘍形成は、上記可溶性または誘導体化キトサンと接触していない粘膜炎の治癒にかかる時間と比べて、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%または95%減少する。

【0128】

ある実施形態において、上記組成物は、被験体のがん治療によって処置される前、処置中または処置された後に、その被験体に投与される。ある実施形態において、上記組成物は、その治療の前に、例えば、少なくとも約1日間、2日間、3日間、5日間または1週間、被験体に投与される。ある実施形態において、その組成物は、その被験体のがん治療によって処置された後、約1日未満、2日未満、3日未満、4日未満、5日未満、6日未満、1週間未満、2週間未満、3週間未満、または4週間未満にわたって、被験体に投与される。

20

【0129】

ある実施形態において、上記方法は、第2の粘膜炎治療、例えば、抗生物質、口腔衛生、水溶性ゼリー、塩うがい薬、ケラチノサイト成長因子（KGF）、サイトカインまたは炎症の改変物質（modifier）（例えば、IL-1、IL-10、IL-11、TGF- $\beta$ ）、アミノ酸補充（例えば、グルタミン）、ビタミン、コロニー刺激因子（CSF）、寒冷療法、レーザー治療、バリア保護剤（barrier protection agent）（例えば、濃縮経口ゲル製品（例えば、GELCLAIR（登録商標））または薬用うがい薬（例えば、CAPHOSOL（登録商標）、MUGARD（登録商標））を被験体に投与する工程をさらに包含する。

30

【0130】

ある実施形態において、上記第2の粘膜炎治療は、抗生物質を含む。ある実施形態において、上記組成物は、粘膜炎の治癒における抗生物質の悪影響を克服する（例えば、縮小する、減少させる、予防する）。

【0131】

ある実施形態において、上記第2の粘膜炎治療は、ステロイドを含む。ある実施形態において、上記組成物は、ステロイドと相加的または相乗的に作用することにより、炎症を減少させ、粘膜炎の治癒を高める。

40

【0132】

ある実施形態において、上記組成物は、局所的または経口的に、例えば、局所的なすすぎ、ゲル、スプレー、経口、浣腸、吸入、乾燥粉末、エアロゾル化液体、エアロゾル化粉末または点眼剤によって、投与される。いくつかの実施形態において、その組成物は、消化管における創傷（例えば、損傷された粘膜）および/または炎症性胃腸障害を処置するために経口的に投与される。いくつかの実施形態において、その組成物は、例えば、眼における、創傷を処置するためおよび/または傷跡を減少させるためもしくは予防するために、局所的に投与される。

50

## 【 0 1 3 3 】

ある実施形態において、上記組成物は、粘膜炎の治癒段階（例えば、開始、メッセージ生成、シグナル伝達および増幅、潰瘍形成または治癒段階）の1つ以上の前、最中または後に投与される。

## 【 0 1 3 4 】

ある実施形態において、上記有効量は、治療有効量である。

## 【 0 1 3 5 】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、約 pH 6.8 ~ 約 pH 7.4 の水性溶液に可溶性である。

## 【 0 1 3 6 】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、約 pH 3 ~ 約 pH 9 の水性溶液に可溶性である。

## 【 0 1 3 7 】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、創傷または十二指腸における、約 pH 5.0 ~ 約 pH 6.0 の水性溶液に可溶性である。

## 【 0 1 3 8 】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、胃における、約 pH 2.0 ~ 約 pH 4.0 の水性溶液に可溶性である。

## 【 0 1 3 9 】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、消化管の下部における、約 pH 8.0 ~ 約 pH 8.5 の水性溶液に可溶性である。

## 【 0 1 4 0 】

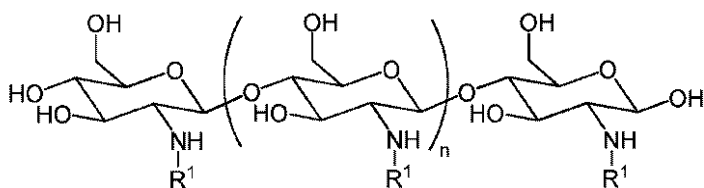
1つの実施形態において、上記可溶性キトサンは、誘導体化されていない。

## 【 0 1 4 1 】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンは、以下の式 (I) :

## 【 0 1 4 2 】

## 【 化 1 4 】



式 (I)

のキトサンを含み、ここで :

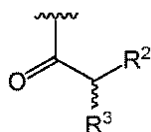
$n$  は、20 ~ 6000 の整数であり ;

各  $R^1$  は、各存在について、水素、アセチル、および :

a) 式 (II) の基 :

## 【 0 1 4 3 】

## 【 化 1 5 】



式 (II)

(ここで、 $R^2$  は、水素またはアミノであり ;

$R^3$  は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖である) ;

または

10

20

30

40

50

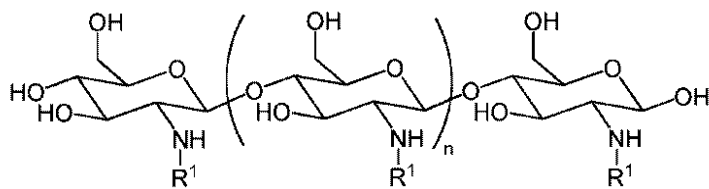
b) 結合している窒素と一体となると、グアニジン部分を形成する  $R^1$  ;  
 (ここで、少なくとも 25 % の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも 2 % の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基であるか、またはそれらが結合している窒素と一体となって、グアニジン部分を形成する)  
 から独立して選択される。

【0144】

1 つの実施形態において、上記誘導体化キトサンは、以下の式 (I) を含み、ここで、数または重量で  $R^1$  部分の少なくとも 90 % (例えば、少なくとも約 95 %、少なくとも約 96 %、少なくとも約 97 %、少なくとも約 98 % または少なくとも約 99 %) は、式 (I) において定義されたとおりである：

【0145】

【化16】



式 (I)

ここで：

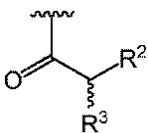
$n$  は、20 ~ 6000 の整数であり；

各  $R^1$  は、各存在について、水素、アセチル、および：

a) 式 (II) の基：

【0146】

【化17】



式 (II)

(ここで、 $R^2$  は、水素またはアミノであり；

$R^3$  は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖である)；

または

b) 結合している窒素と一体となると、グアニジン部分を形成する  $R^1$  ;

(ここで、少なくとも 25 % の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも 2 % の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基であるか、またはそれらが結合している窒素と一体となって、グアニジン部分を形成する)  
 から独立して選択される。

【0147】

いくつかの実施形態において、25 ~ 95 % の  $R^1$  置換基は、水素である。

【0148】

いくつかの実施形態において、55 ~ 90 % の  $R^1$  置換基は、水素である。

【0149】

いくつかの実施形態において、1 ~ 50 % の  $R^1$  置換基は、アセチルである。

【0150】

いくつかの実施形態において、4 ~ 20 % の  $R^1$  置換基は、アセチルである。

【0151】

いくつかの実施形態において、2 ~ 50 % の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基である。

【0152】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、4～30%の $R^1$ 置換基は、式(II)の基である。

【0153】

いくつかの実施形態において、55～90%の $R^1$ 置換基は、水素であり、4～20%の $R^1$ 置換基は、アセチルであり、かつ4～30%の $R^1$ 置換基は、式(II)の基である。

【0154】

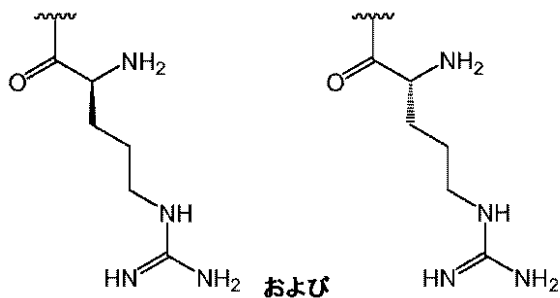
いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、アミノであり、かつ $R^3$ は、アルギニン側鎖である。

【0155】

いくつかの実施形態において、 $R^1$ は、以下：

【0156】

【化18】



のうちの1つから選択される。

【0157】

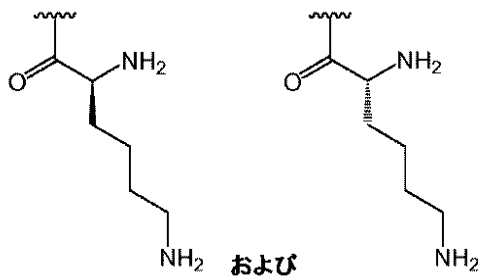
いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、アミノであり、かつ $R^3$ は、リジン側鎖である。

【0158】

いくつかの実施形態において、 $R^1$ は、以下：

【0159】

【化19】



のうちの1つから選択される。

【0160】

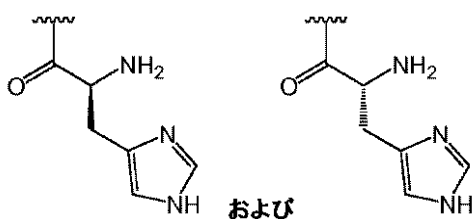
いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、アミノであり、かつ $R^3$ は、ヒスチジン側鎖である。

【0161】

いくつかの実施形態において、 $R^1$ は、以下：

【0162】

【化20】



10

20

30

40

50

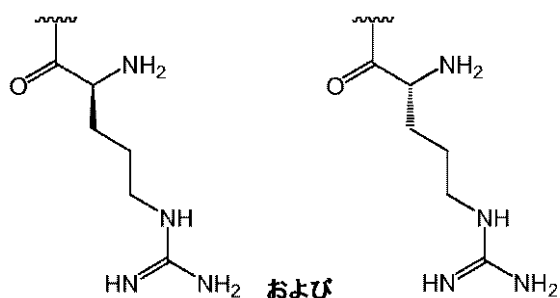
のうちの 1 つから選択される。

【 0 1 6 3 】

いくつかの実施形態において、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、以下：

【 0 1 6 4 】

【 化 2 1 】

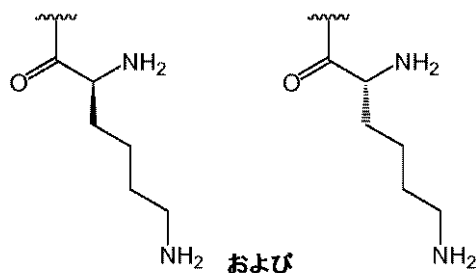


10

のうちの 1 つから選択され、かつ少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、以下：

【 0 1 6 5 】

【 化 2 2 】



20

から選択される。

【 0 1 6 6 】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

【 0 1 6 7 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

30

【 0 1 6 8 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

【 0 1 6 9 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

【 0 1 7 0 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

【 0 1 7 1 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

40

【 0 1 7 2 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

【 0 1 7 3 】

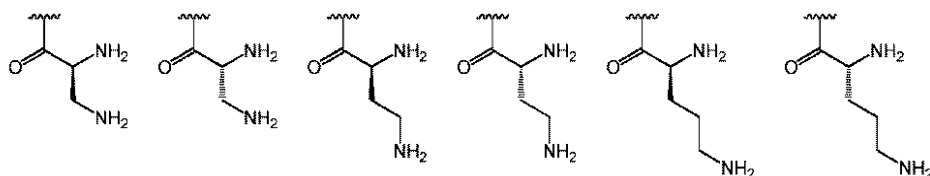
いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

【 0 1 7 4 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【 0 1 7 5 】

## 【化 2 3】



のうちの 1 つから選択される。

## 【 0 1 7 6】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

10

## 【 0 1 7 7】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

## 【 0 1 7 8】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

## 【 0 1 7 9】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

20

## 【 0 1 8 0】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

## 【 0 1 8 1】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

## 【 0 1 8 2】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

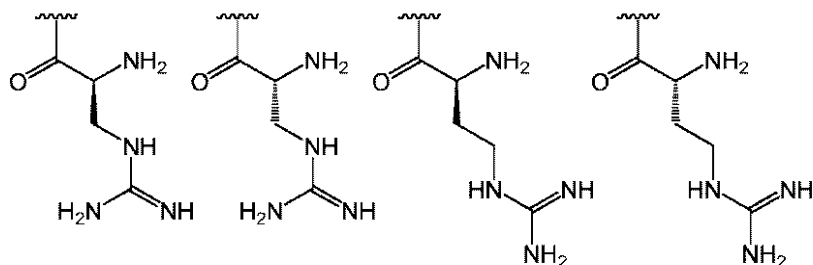
## 【 0 1 8 3】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

30

## 【 0 1 8 4】

## 【化 2 4】



40

のうちの 1 つから選択される。

## 【 0 1 8 5】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、キトサン上での置換の前に窒素保護基で置換され、かつキトサン上での置換の後に除去される、アミノである。

## 【 0 1 8 6】

いくつかの実施形態において、上記窒素保護基は、tert - ブチルオキシカルボニル (Boc) である。

## 【 0 1 8 7】

いくつかの実施形態では、合成プロセスにおいて、Boc などの窒素保護基を有する中

50

間体ポリマーを提供し得る窒素保護基が使用される。

【0188】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノである。

【0189】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、水素であり、かつ  $R^3$  は、アミノである。

【0190】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、水素であり、かつ  $R^3$  は、グアニジノである。

【0191】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、水素であり、かつ  $R^3$  は、置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

10

【0192】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

【0193】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

【0194】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

【0195】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

【0196】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

20

【0197】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

【0198】

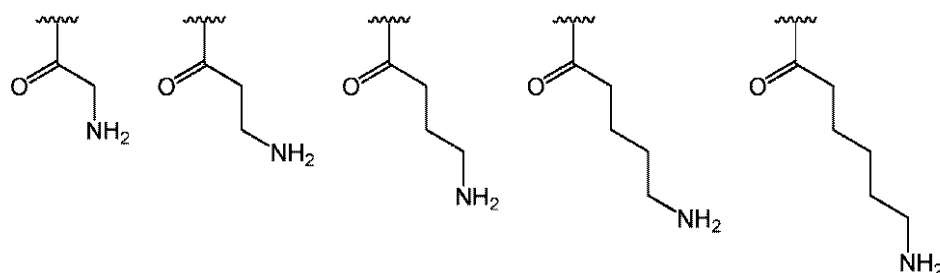
いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

【0199】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【0200】

【化25】



30

のうちの1つから選択される。

【0201】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

40

【0202】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

【0203】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

【0204】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

50

## 【 0 2 0 5 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

## 【 0 2 0 6 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

## 【 0 2 0 7 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

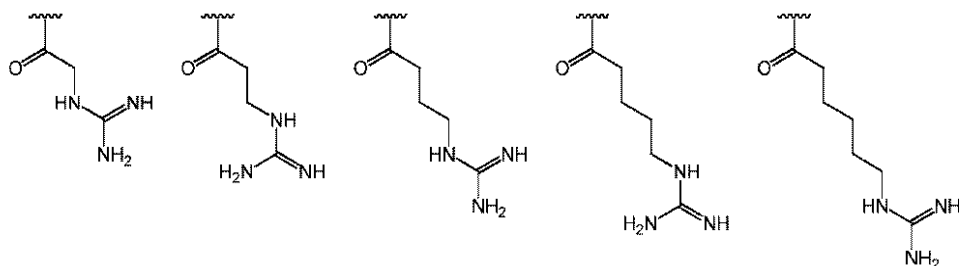
## 【 0 2 0 8 】

10

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

## 【 0 2 0 9 】

## 【 化 2 6 】



20

のうちの 1 つから選択される。

## 【 0 2 1 0 】

いくつかの実施形態において、少なくとも 25 % の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも 2 % の  $R^1$  置換基は、上に明確に示された式のいずれかから独立して選択される。

## 【 0 2 1 1 】

いくつかの実施形態において、式 ( I ) の官能基化キトサンは、遊離ヒドロキシル部分上でさらに誘導体化され得る。

## 【 0 2 1 2 】

30

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、5,000 ~ 1,000,000 Da である。

## 【 0 2 1 3 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、10,000 ~ 350,000 Da である。

## 【 0 2 1 4 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、10,000 ~ 60,000 Da である。

## 【 0 2 1 5 】

40

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000 ~ 45,000 Da である。

## 【 0 2 1 6 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000 ~ 35,000 Da である。

## 【 0 2 1 7 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000 ~ 25,000 Da である。

## 【 0 2 1 8 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、pH 6 ~ 8 の水性溶液に可溶性である。

50

## 【0219】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、 $\text{pH } 6.8 \sim \text{pH } 7.4$  の水性溶液に可溶性である。

## 【0220】

1つの実施形態において、上記キトサンの5%～50%が、官能基化されている。

## 【0221】

好ましい実施形態において、上記キトサンの20%～30%が、官能基化されている。

## 【0222】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの脱アセチル化度(%DDA)は、75%～95%である。

10

## 【0223】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの脱アセチル化度(%DDA)は、80%～90%である。

## 【0224】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの多分散指数(PDI)は、1.0～2.5である。

## 【0225】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの多分散指数(PDI)は、1.2～1.8である。

## 【0226】

20

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、他の不純物を実質的に含まない。

## 【0227】

なおも別の態様において、本発明は、慢性疾患の症状を処置する方法を特徴とし、その方法は、可溶性または誘導体化キトサンを含む有効量の組成物を被験体に投与する工程を包含し、それによって、慢性疾患の症状が処置される。

## 【0228】

ある実施形態において、上記慢性疾患の症状は、少なくとも1つの創傷を含む。ある実施形態において、上記慢性疾患は、不十分なまたは遅い創傷治癒に関連する。

## 【0229】

30

ある実施形態において、上記慢性疾患は、炎症性腸疾患(IBD)(例えば、クローン病)、糖尿病(例えば、1型または2型真性糖尿病)、慢性腎疾患(CKD)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、甲状腺機能低下症、多発性硬化症、関節リウマチ、副鼻腔炎、鼻炎、敗血症、腹膜炎、歯根膜炎、肝性脳症および全身性エリテマトーデスからなる群より選択される。

## 【0230】

ある実施形態において、上記被験体は、創傷を有する。ある実施形態において、その創傷は、急性創傷である。ある実施形態において、その創傷は、慢性創傷、例えば、順序立った一連の段階において、予測可能な長さの時間でまたは3ヶ月以内に治癒しない創傷である。ある実施形態において、その創傷は、外科手術創、例えば、医学的な移植術(例えば、皮膚または骨移植術)に起因するドナー部位および/または移植術部位における創傷、または全層切除もしくは中間層切除における創傷である。ある実施形態において、上記創傷は、熱傷創傷である。ある実施形態において、その創傷は、表皮、真皮または皮下組織に存在する。ある実施形態において、その創傷は、粘膜に存在する。ある実施形態において、その創傷は、静脈性潰瘍、糖尿病性潰瘍、角膜潰瘍(または角膜上皮に対する損傷)、口腔潰瘍、消化性潰瘍または圧迫潰瘍である。

40

## 【0231】

ある実施形態において、上記創傷は、感染、例えば、細菌またはウイルスの感染の結果であり、ここで、その感染は、その創傷が処置されるとき、もはや存在していない。ある実施形態において、上記創傷は、感染、例えば、細菌またはウイルスの感染の結果であり

50

、ここで、その感染は、その創傷が処置されるときもなお存在する。

【0232】

ある実施形態において、上記組成物は、上記被験体に創傷が生じた後、約5分未満、15分未満、30分未満、1時間未満、2時間未満、4時間未満、6時間未満、12時間未満、24時間未満、2日未満、3日未満、4日未満、5日未満、6日未満、7日未満、2週間未満、4週間未満、2ヶ月未満、4ヶ月未満、6ヶ月未満、8ヶ月未満、10ヶ月未満、または1年未満で、その被験体に投与される。

【0233】

ある実施形態において、上記組成物は、創傷の治癒にかかる時間を短縮するかまたは創傷の治癒率を上昇させる。いくつかの実施形態において、その組成物は、創傷または創傷の治癒に関連する炎症を減少させる。

10

【0234】

ある実施形態において、上記創傷の治癒にかかる時間（例えば、創傷治癒の炎症期、増殖期またはリモデリング期のうちの1つ以上の長さ）は、上記可溶性または誘導体化キトサンと接触していない創傷の治癒にかかる時間（例えば、創傷治癒の炎症期、増殖期またはリモデリング期のうちの1つ以上の長さ）と比べて、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%または95%短縮する。

【0235】

ある実施形態において、上記創傷治癒率（例えば、1日あたりに治癒した絶対面積、最初の面積に対する1日あたりに治癒したパーセンテージ、すなわち、創傷の中心から創傷の平均的な縁までの最大距離を創傷が完全に閉鎖するまでの時間で除算した値）は、上記可溶性または誘導体化キトサンと接触していない創傷の治癒率と比べて、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9または10倍上昇する。

20

【0236】

ある実施形態において、上記方法は、第2の創傷治療（例えば、抗生物質または抗菌薬の使用、デブリドマン、洗浄、陰圧創傷療法（真空補助閉鎖）、加温、酸素付加、湿潤創傷治癒、機械的ストレスを取り除くこと、ならびに/あるいは治癒因子（例えば、血管内皮成長因子（VEGF）、インスリン様成長因子（IGF）、血小板由来成長因子（PDGF）、トランスフォーミング成長因子 - （TGF - ）および上皮成長因子（EGF））を分泌するかもしれないそのレベルを高める細胞（例えば、ケラチノサイト）または他の材料（例えば、コラーゲンのマトリックス中に線維芽細胞および/またはケラチノサイトを有する人工皮膚代用物）を加えること）を上記被験体に施す工程をさらに包含する。

30

【0237】

ある実施形態において、上記第2の創傷治療は、陰圧創傷療法（真空補助閉鎖）を含む。

【0238】

ある実施形態において、上記第2の創傷治療は、抗生物質を含む。ある実施形態において、上記組成物は、創傷治癒における抗生物質の悪影響を克服する（例えば、縮小する、減少させる、予防する）。

【0239】

ある実施形態において、上記第2の創傷治療は、ステロイド性または非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）を含む。ある実施形態において、その組成物は、そのステロイド性または非ステロイド性抗炎症薬と相加的または相乗的に（synergistically）作用する。ある実施形態において、上記組成物は、局所的または経口的に、例えば、局所的なすすぎ、ゲル、スプレー、経口、浣腸、吸入、乾燥粉末、エアロゾル化液体、エアロゾル化粉末または点眼剤によって、投与される。いくつかの実施形態において、その組成物は、消化管における創傷（例えば、損傷された粘膜）および/または炎症性胃腸障害を処置するために経口的に投与される。いくつかの実施形態において、その組成物は、例えば、眼における、創傷を処置するためおよび/または傷跡を減少させるためもしくは予防するために、局所的に投与される。

40

50

## 【0240】

ある実施形態において、上記組成物は、創傷治癒段階、例えば、炎症期、増殖期またはリモデリング期のうちの1つ以上の前、最中または後に投与される。

## 【0241】

ある実施形態において、上記有効量は、治療有効量である。

## 【0242】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、約pH 6.8 ~ 約pH 7.4の水性溶液に可溶性である。

## 【0243】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、約pH 3 ~ 約pH 9の水性溶液に可溶性である。

10

## 【0244】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、創傷または十二指腸における、約pH 5.0 ~ 約pH 6.0の水性溶液に可溶性である。

## 【0245】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、胃における、約pH 2.0 ~ 約pH 4.0の水性溶液に可溶性である。

## 【0246】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、消化管の下部における、約pH 8.0 ~ 約pH 8.5の水性溶液に可溶性である。

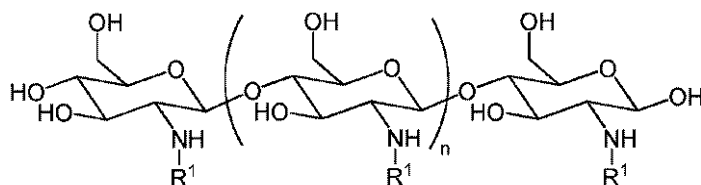
20

## 【0247】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンは、以下の式(I)：

## 【0248】

## 【化27】



式 (I)

30

のキトサンを含み、ここで：

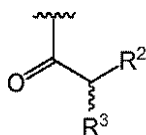
nは、20 ~ 6000の整数であり；

各R<sup>1</sup>は、各存在について、水素、アセチル、および：

a) 式(II)の基：

## 【0249】

## 【化28】



式 (II)

40

(ここで、R<sup>2</sup>は、水素またはアミノであり；

R<sup>3</sup>は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換されたC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖である)；

または

b) 結合している窒素と一体となるとき、グアニジン部分を形成するR<sup>1</sup>；

(ここで、少なくとも25%のR<sup>1</sup>置換基は、Hであり、少なくとも1%のR<sup>1</sup>置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも2%のR<sup>1</sup>置換基は、式(II)の基であるか、またはそれらが結合している窒素と一体となって、グアニジン部分を形成する)

50

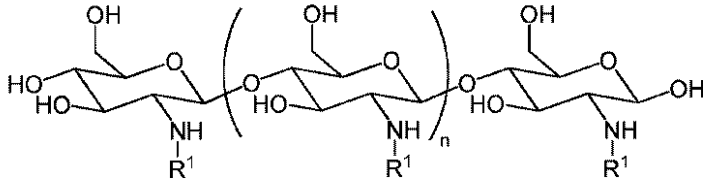
から独立して選択される。

【0250】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンは、以下の式(I)を含み、ここで、数または重量でR<sup>1</sup>部分の少なくとも90%(例えば、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%または少なくとも約99%)は、式(I)において定義されたとおりである：

【0251】

【化29】



式(I)

ここで：

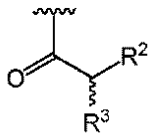
nは、20～6000の整数であり；

各R<sup>1</sup>は、各存在について、水素、アセチル、および：

a) 式(II)の基：

【0252】

【化30】



式(II)

(ここで、R<sup>2</sup>は、水素またはアミノであり；

R<sup>3</sup>は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖である)；

または

b) 結合している窒素と一体となると、グアニジン部分を形成するR<sup>1</sup>；

(ここで、少なくとも25%のR<sup>1</sup>置換基は、Hであり、少なくとも1%のR<sup>1</sup>置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも2%のR<sup>1</sup>置換基は、式(II)の基であるか、またはそれらが結合している窒素と一体となって、グアニジン部分を形成する)

から独立して選択される。

【0253】

いくつかの実施形態において、25～95%のR<sup>1</sup>置換基は、水素である。

【0254】

いくつかの実施形態において、55～90%のR<sup>1</sup>置換基は、水素である。

【0255】

いくつかの実施形態において、1～50%のR<sup>1</sup>置換基は、アセチルである。

【0256】

いくつかの実施形態において、4～20%のR<sup>1</sup>置換基は、アセチルである。

【0257】

いくつかの実施形態において、2～50%のR<sup>1</sup>置換基は、式(II)の基である。

【0258】

いくつかの実施形態において、4～30%のR<sup>1</sup>置換基は、式(II)の基である。

【0259】

いくつかの実施形態において、55～90%のR<sup>1</sup>置換基は、水素であり、4～20%のR<sup>1</sup>置換基は、アセチルであり、かつ4～30%のR<sup>1</sup>置換基は、式(II)の基であ

10

20

30

40

50

る。

【 0 2 6 0 】

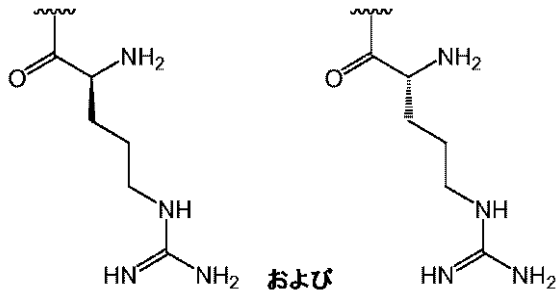
いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、アルギニン側鎖である。

【 0 2 6 1 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【 0 2 6 2 】

【 化 3 1 】



10

のうちの 1 つから選択される。

【 0 2 6 3 】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、リジン側鎖である。

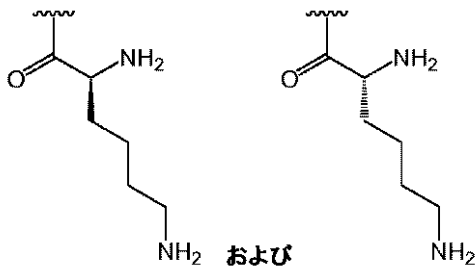
20

【 0 2 6 4 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【 0 2 6 5 】

【 化 3 2 】



30

のうちの 1 つから選択される。

【 0 2 6 6 】

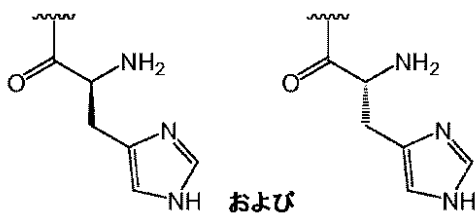
いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、ヒスチジン側鎖である。

【 0 2 6 7 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【 0 2 6 8 】

【 化 3 3 】



40

のうちの 1 つから選択される。

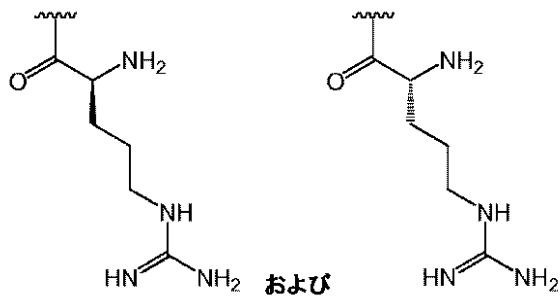
【 0 2 6 9 】

いくつかの実施形態において、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、以下：

50

【 0 2 7 0 】

【 化 3 4 】

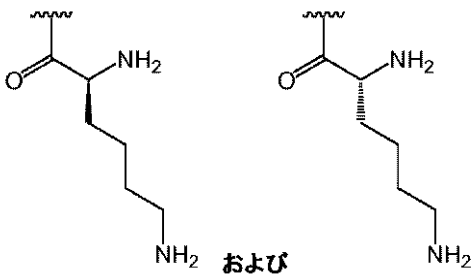


10

のうちの 1 つから選択され、かつ少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、以下：

【 0 2 7 1 】

【 化 3 5 】



20

から選択される。

【 0 2 7 2 】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、 $R^3$  は、置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

【 0 2 7 3 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

【 0 2 7 4 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

【 0 2 7 5 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

【 0 2 7 6 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

【 0 2 7 7 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

【 0 2 7 8 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

【 0 2 7 9 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

【 0 2 8 0 】

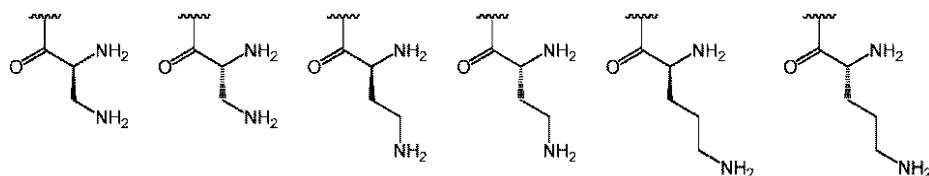
いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【 0 2 8 1 】

30

40

## 【化 3 6】



のうちの 1 つから選択される。

## 【 0 2 8 2】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

10

## 【 0 2 8 3】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

## 【 0 2 8 4】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

## 【 0 2 8 5】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

20

## 【 0 2 8 6】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

## 【 0 2 8 7】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

## 【 0 2 8 8】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

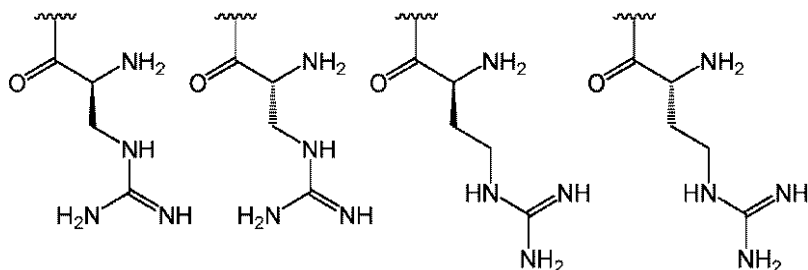
## 【 0 2 8 9】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

30

## 【 0 2 9 0】

## 【化 3 7】



40

のうちの 1 つから選択される。

## 【 0 2 9 1】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、キトサン上での置換の前に窒素保護基で置換され、かつキトサン上での置換の後に除去される、アミノである。

## 【 0 2 9 2】

いくつかの実施形態において、上記窒素保護基は、tert - ブチルオキシカルボニル (Boc) である。

## 【 0 2 9 3】

いくつかの実施形態では、合成プロセスにおいて、Boc などの窒素保護基を有する中

50

間体ポリマーを提供し得る窒素保護基が使用される。

【0294】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノである。

【0295】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、水素であり、かつ  $R^3$  は、アミノである。

【0296】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、水素であり、かつ  $R^3$  は、グアニジノである。

【0297】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、水素であり、かつ  $R^3$  は、置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

10

【0298】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

【0299】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

【0300】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

【0301】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

【0302】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

20

【0303】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

【0304】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

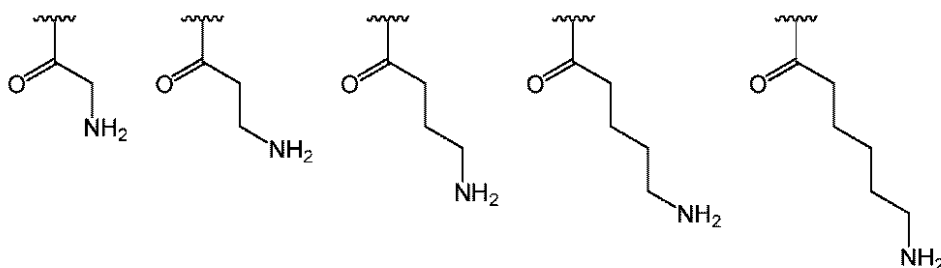
【0305】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【0306】

【化38】

30



のうちの1つから選択される。

【0307】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

40

【0308】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

【0309】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

【0310】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

50

## 【 0 3 1 1 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

## 【 0 3 1 2 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

## 【 0 3 1 3 】

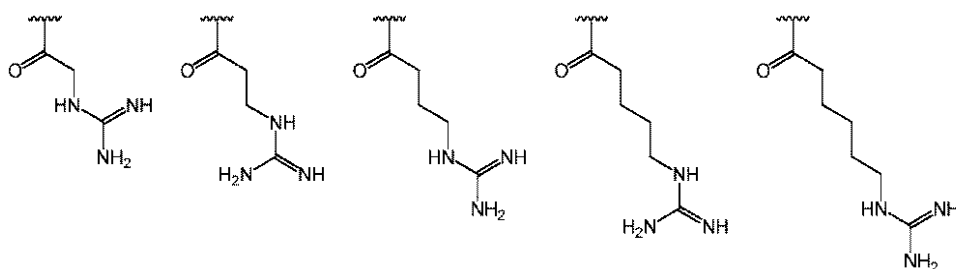
いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

## 【 0 3 1 4 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

## 【 0 3 1 5 】

## 【 化 3 9 】



のうちの 1 つから選択される。

## 【 0 3 1 6 】

いくつかの実施形態において、少なくとも 25% の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1% の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも 2% の  $R^1$  置換基は、上に明確に示された式のいずれかから独立して選択される。

## 【 0 3 1 7 】

いくつかの実施形態において、式 (I) の官能基化キトサンは、遊離ヒドロキシル部分上でさらに誘導体化され得る。

## 【 0 3 1 8 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、5,000 ~ 1,000,000 Da である。

## 【 0 3 1 9 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、10,000 ~ 350,000 Da である。

## 【 0 3 2 0 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、10,000 ~ 60,000 Da である。

## 【 0 3 2 1 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000 ~ 45,000 Da である。

## 【 0 3 2 2 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000 ~ 35,000 Da である。

## 【 0 3 2 3 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000 ~ 25,000 Da である。

## 【 0 3 2 4 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、pH 6 ~ 8 の水性溶液に可溶性である。

10

20

30

40

50

## 【0325】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、 $\text{pH } 6.8 \sim \text{pH } 7.4$  の水性溶液に可溶性である。

## 【0326】

1つの実施形態において、上記キトサンの5%～50%が、官能基化されている。

## 【0327】

好ましい実施形態において、上記キトサンの20%～30%が、官能基化されている。

## 【0328】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの脱アセチル化度(%DDA)は、75%～95%である。

10

## 【0329】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの脱アセチル化度(%DDA)は、80%～90%である。

## 【0330】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの多分散指数(PDI)は、1.0～2.5である。

## 【0331】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの多分散指数(PDI)は、1.2～1.8である。

## 【0332】

20

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、他の不純物を実質的に含まない。

## 【0333】

1つの態様において、本発明は、被験体における創傷を処置する方法を特徴とし、ここで、その創傷は、急性または慢性感染の結果であり、その方法は、可溶性または誘導体化キトサンを含む有効量の組成物を被験体に投与する工程を包含し、それによって、創傷が処置される。

## 【0334】

ある実施形態において、上記被験体または創傷は、上記組成物で処置されるとき、もはや感染していない(例えば、細菌またはウイルスに感染していない)。ある実施形態において、上記被験体または創傷は、その組成物で処置されるときも感染している(例えば、細菌またはウイルスに感染している)。

30

## 【0335】

ある実施形態において、上記被験体は、慢性疾患、例えば、炎症性腸疾患(IBD)(例えば、クローン病)、糖尿病(例えば、1型または2型真性糖尿病)、慢性腎疾患(CKD)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、甲状腺機能低下症、多発性硬化症、関節リウマチ、腹膜炎、歯根膜炎、副鼻腔炎、鼻炎、敗血症、肝性脳症および全身性エリテマトーデスを有する。

## 【0336】

ある実施形態において、上記創傷は、表皮、真皮または皮下組織に存在する。ある実施形態において、上記創傷は、粘膜に存在する。

40

## 【0337】

ある実施形態において、上記創傷は、静脈性潰瘍、糖尿病性潰瘍、角膜潰瘍(または角膜上皮に対する損傷)、口腔潰瘍(oral ulcer)、消化性潰瘍または圧迫潰瘍である。

## 【0338】

ある実施形態において、上記組成物は、上記被験体に創傷が生じた後、約5分未満、15分未満、30分未満、1時間未満、2時間未満、4時間未満、6時間未満、12時間未満、24時間未満、2日未満、3日未満、4日未満、5日未満、6日未満、7日未満、2週間未満、4週間未満、2ヶ月未満、4ヶ月未満、6ヶ月未満、8ヶ月未満、10ヶ月未

50

満、または1年未満で、その被験体に投与される。

【0339】

ある実施形態において、上記組成物は、粘膜損傷の前に、例えば、少なくとも約1日間、2日間、3日間、5日間または1週間、被験体に投与される。

【0340】

ある実施形態において、上記組成物は、創傷の治癒にかかる時間を短縮するかまたは創傷の治癒率を上昇させる。いくつかの実施形態において、その組成物は、創傷または創傷の治癒に関連する炎症を減少させる。

【0341】

ある実施形態において、上記創傷の治癒にかかる時間（例えば、創傷治癒の炎症期、増殖期またはリモデリング期のうちの1つ以上の長さ）は、上記可溶性または誘導体化キトサンと接触していない創傷の治癒にかかる時間（例えば、創傷治癒の炎症期、増殖期またはリモデリング期のうちの1つ以上の長さ）と比べて、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%または95%短縮する。

【0342】

ある実施形態において、上記創傷治癒率（例えば、1日あたりに治癒した絶対面積、最初の面積に対する1日あたりに治癒したパーセンテージ、すなわち、創傷の中心から創傷の平均的な縁までの最大距離を創傷が完全に閉鎖するまでの時間で除算した値）は、上記可溶性または誘導体化キトサンと接触していない創傷の治癒率と比べて、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9または10倍上昇する。

【0343】

ある実施形態において、上記方法は、第2の創傷治療（例えば、抗生物質または抗菌薬の使用、デブリドマン、洗浄、陰圧創傷療法（真空補助閉鎖）、加温、酸素付加、湿潤創傷治癒、機械的ストレスを取り除くこと、ならびに/あるいは治癒因子（例えば、血管内皮成長因子（VEGF）、インスリン様成長因子（IGF）、血小板由来成長因子（PDGF）、トランスフォーミング成長因子-（TGF-）および上皮成長因子（EGF））を分泌するかもしれないそのレベルを高める細胞（例えば、ケラチノサイト）または他の材料（例えば、コラーゲンのマトリックス中に線維芽細胞および/またはケラチノサイトを有する人工皮膚代用物）を加えること）を上記被験体に施す工程をさらに包含する。

【0344】

ある実施形態において、上記第2の創傷治療は、陰圧創傷療法（真空補助閉鎖）を含む。

【0345】

ある実施形態において、上記第2の創傷治療は、抗生物質を含む。ある実施形態において、上記組成物は、創傷治癒における抗生物質の悪影響を克服する（例えば、縮小する、減少させる、予防する）。

【0346】

ある実施形態において、上記第2の創傷治療は、ステロイド性または非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）を含む。ある実施形態において、その組成物は、そのステロイド性または非ステロイド性抗炎症薬と相加的または相乗的に（synergistically）作用する。

【0347】

ある実施形態において、上記組成物は、局所的にまたは経口的に、例えば、局所的なすすぎ、ゲル、スプレー、経口、浣腸、吸入、乾燥粉末、エアロゾル化粉末、エアロゾル化液体、点眼剤によって、投与される。いくつかの実施形態において、その組成物は、多成分の創傷被覆材において併用される。いくつかの実施形態において、その組成物は、消化管における創傷（例えば、損傷された粘膜）および/または炎症性胃腸障害を処置するために経口的に投与される。いくつかの実施形態において、その組成物は、例えば、眼における、創傷を処置するためおよび/または傷跡を減少させるためもしくは予防するために、局所的に投与される。

## 【 0 3 4 8 】

ある実施形態において、上記有効量は、治療有効量である。

## 【 0 3 4 9 】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、約 pH 6 . 8 ~ 約 pH 7 . 4 の水性溶液に可溶性である。

## 【 0 3 5 0 】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、約 pH 3 ~ 約 pH 9 の水性溶液に可溶性である。

## 【 0 3 5 1 】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、創傷または十二指腸における、約 pH 5 . 0 ~ 約 pH 6 . 0 の水性溶液に可溶性である。

10

## 【 0 3 5 2 】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、胃における、約 pH 2 . 0 ~ 約 pH 4 . 0 の水性溶液に可溶性である。

## 【 0 3 5 3 】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、消化管の下部における、約 pH 8 . 0 ~ 約 pH 8 . 5 の水性溶液に可溶性である。

## 【 0 3 5 4 】

1つの実施形態において、上記可溶性キトサンは、誘導体化されていない。

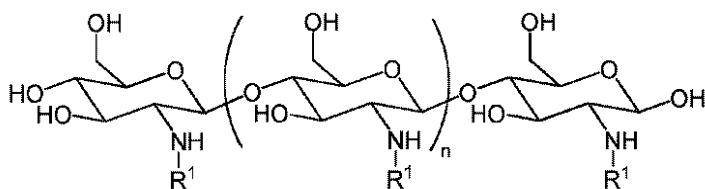
## 【 0 3 5 5 】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンは、以下の式 ( I ) :

20

## 【 0 3 5 6 】

## 【 化 4 0 】



式 (I)

30

のキトサンを含み、ここで：

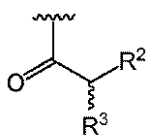
$n$  は、20 ~ 6000 の整数であり；

各  $R^1$  は、各存在について、水素、アセチル、および：

a) 式 ( II ) の基：

## 【 0 3 5 7 】

## 【 化 4 1 】



式 (II)

40

(ここで、 $R^2$  は、水素またはアミノであり；

$R^3$  は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖である)；

または

b) 結合している窒素と一体となると、グアニジン部分を形成する  $R^1$ ；

(ここで、少なくとも25%の  $R^1$  置換基は、Hであり、少なくとも1%の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも2%の  $R^1$  置換基は、式 ( II ) の基であるか、またはそれらが結合している窒素と一体となって、グアニジン部分を形成する)

から独立して選択される。

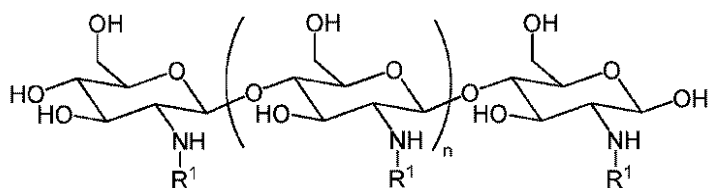
50

## 【 0 3 5 8 】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンは、以下の式（I）を含み、ここで、数または重量でR<sup>1</sup>部分の少なくとも90%（例えば、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%または少なくとも約99%）は、式（I）において定義されたとおりである：

## 【 0 3 5 9 】

## 【 化 4 2 】



式 (I)

10

ここで：

nは、20～6000の整数であり；

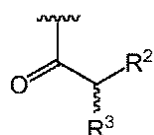
各R<sup>1</sup>は、各存在について、水素、アセチル、および：

a) 式（II）の基：

## 【 0 3 6 0 】

## 【 化 4 3 】

20



式 (II)

（ここで、R<sup>2</sup>は、水素またはアミノであり；

R<sup>3</sup>は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖である）；

または

b) 結合している窒素と一体となると、グアニジン部分を形成するR<sup>1</sup>；

30

（ここで、少なくとも25%のR<sup>1</sup>置換基は、Hであり、少なくとも1%のR<sup>1</sup>置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも2%のR<sup>1</sup>置換基は、式（II）の基であるか、またはそれらが結合している窒素と一体となって、グアニジン部分を形成する）から独立して選択される。

## 【 0 3 6 1 】

いくつかの実施形態において、25～95%のR<sup>1</sup>置換基は、水素である。

## 【 0 3 6 2 】

いくつかの実施形態において、55～90%のR<sup>1</sup>置換基は、水素である。

## 【 0 3 6 3 】

いくつかの実施形態において、1～50%のR<sup>1</sup>置換基は、アセチルである。

40

## 【 0 3 6 4 】

いくつかの実施形態において、4～20%のR<sup>1</sup>置換基は、アセチルである。

## 【 0 3 6 5 】

いくつかの実施形態において、2～50%のR<sup>1</sup>置換基は、式（II）の基である。

## 【 0 3 6 6 】

いくつかの実施形態において、4～30%のR<sup>1</sup>置換基は、式（II）の基である。

## 【 0 3 6 7 】

いくつかの実施形態において、55～90%のR<sup>1</sup>置換基は、水素であり、4～20%のR<sup>1</sup>置換基は、アセチルであり、かつ4～30%のR<sup>1</sup>置換基は、式（II）の基である。

50

【 0 3 6 8 】

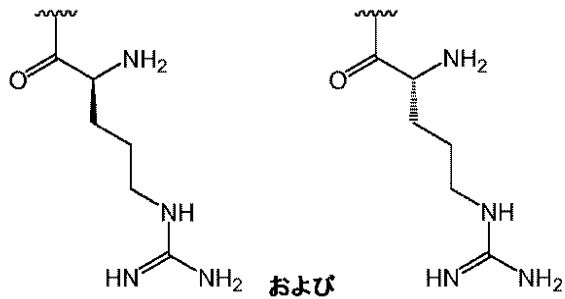
いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、アルギニン側鎖である。

【 0 3 6 9 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【 0 3 7 0 】

【 化 4 4 】



10

のうちの 1 つから選択される。

【 0 3 7 1 】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、リジン側鎖である。

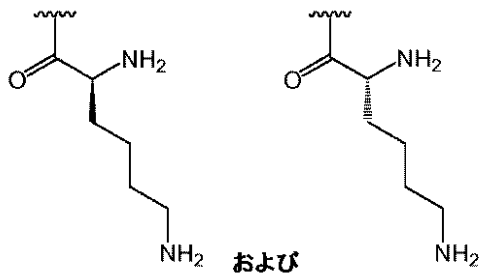
20

【 0 3 7 2 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【 0 3 7 3 】

【 化 4 5 】



30

のうちの 1 つから選択される。

【 0 3 7 4 】

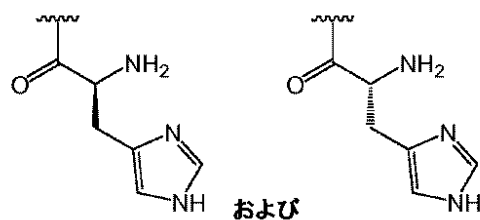
いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、ヒスチジン側鎖である。

【 0 3 7 5 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【 0 3 7 6 】

【 化 4 6 】



40

のうちの 1 つから選択される。

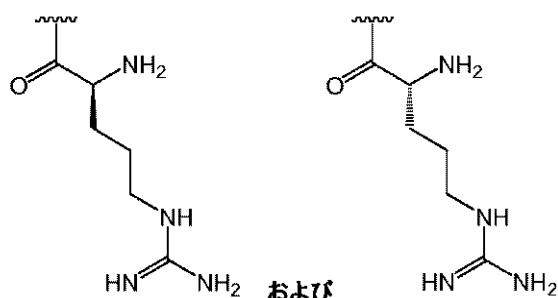
【 0 3 7 7 】

いくつかの実施形態において、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、以下：

50

【 0 3 7 8 】

【 化 4 7 】

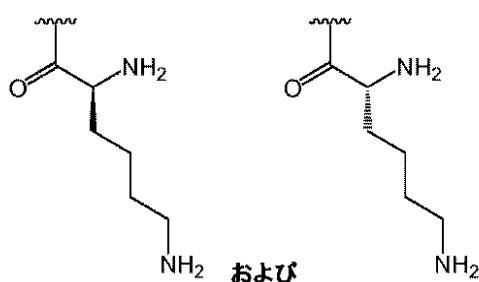


10

のうちの 1 つから選択され、かつ少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、以下：

【 0 3 7 9 】

【 化 4 8 】



20

から選択される。

【 0 3 8 0 】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

【 0 3 8 1 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

【 0 3 8 2 】

30

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

【 0 3 8 3 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

【 0 3 8 4 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

【 0 3 8 5 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

【 0 3 8 6 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

【 0 3 8 7 】

40

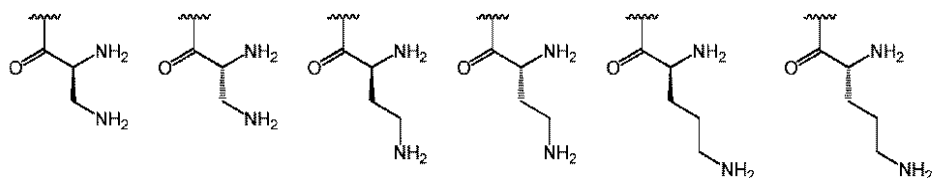
いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

【 0 3 8 8 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【 0 3 8 9 】

## 【化 4 9】



のうちの 1 つから選択される。

## 【 0 3 9 0】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

10

## 【 0 3 9 1】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

## 【 0 3 9 2】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

## 【 0 3 9 3】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

20

## 【 0 3 9 4】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

## 【 0 3 9 5】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

## 【 0 3 9 6】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

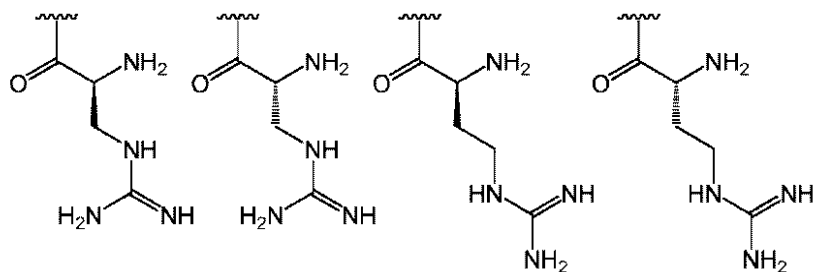
## 【 0 3 9 7】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

30

## 【 0 3 9 8】

## 【化 5 0】



40

のうちの 1 つから選択される。

## 【 0 3 9 9】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、キトサン上での置換の前に窒素保護基で置換され、かつキトサン上での置換の後に除去される、アミノである。

## 【 0 4 0 0】

いくつかの実施形態において、上記窒素保護基は、tert-ブチルオキシカルボニル (Boc) である。

## 【 0 4 0 1】

いくつかの実施形態では、合成プロセスにおいて、Bocなどの窒素保護基を有する中

50

間体ポリマーを提供し得る窒素保護基が使用される。

【0402】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノである。

【0403】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、水素であり、かつ  $R^3$  は、アミノである。

【0404】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、水素であり、かつ  $R^3$  は、グアニジノである。

【0405】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、水素であり、かつ  $R^3$  は、置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

10

【0406】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

【0407】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

【0408】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

【0409】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

【0410】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

20

【0411】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

【0412】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

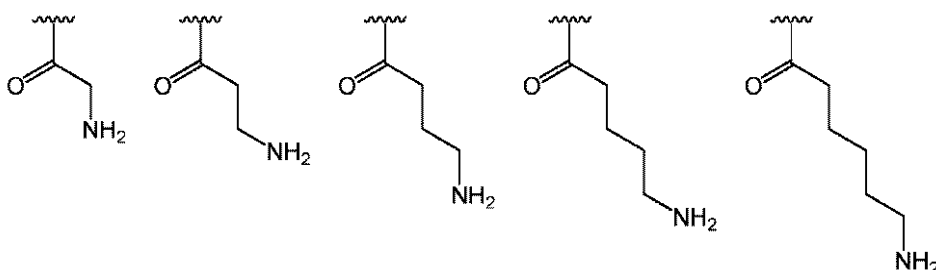
【0413】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【0414】

【化51】

30



のうちの1つから選択される。

【0415】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

40

【0416】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

【0417】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

【0418】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

50

## 【 0 4 1 9 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

## 【 0 4 2 0 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

## 【 0 4 2 1 】

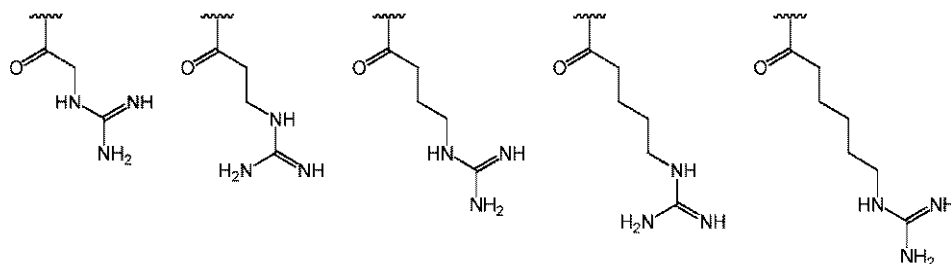
いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

## 【 0 4 2 2 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

## 【 0 4 2 3 】

## 【 化 5 2 】



のうちの 1 つから選択される。

## 【 0 4 2 4 】

いくつかの実施形態において、少なくとも 25% の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1% の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも 2% の  $R^1$  置換基は、上に明確に示された式のいずれかから独立して選択される。

## 【 0 4 2 5 】

いくつかの実施形態において、式 (I) の官能基化キトサンは、遊離ヒドロキシル部分上でさらに誘導体化され得る。

## 【 0 4 2 6 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、5,000 ~ 1,000,000 Da である。

## 【 0 4 2 7 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、10,000 ~ 350,000 Da である。

## 【 0 4 2 8 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、10,000 ~ 60,000 Da である。

## 【 0 4 2 9 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000 ~ 45,000 Da である。

## 【 0 4 3 0 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000 ~ 35,000 Da である。

## 【 0 4 3 1 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000 ~ 25,000 Da である。

## 【 0 4 3 2 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、pH 6 ~ 8 の水性溶液に可溶性である。

10

20

30

40

50

## 【0433】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、 $\text{pH } 6.8 \sim \text{pH } 7.4$  の水性溶液に可溶性である。

## 【0434】

1つの実施形態において、上記キトサンの5%～50%が、官能基化されている。

## 【0435】

好ましい実施形態において、上記キトサンの20%～30%が、官能基化されている。

## 【0436】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの脱アセチル化度(%DDA)は、75%～95%である。

10

## 【0437】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの脱アセチル化度(%DDA)は、80%～90%である。

## 【0438】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの多分散指数(PDI)は、1.0～2.5である。

## 【0439】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの多分散指数(PDI)は、1.2～1.8である。

## 【0440】

20

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、他の不純物を実質的に含まない。

## 【0441】

別の態様において、本発明は、被験体における創傷を処置する方法を特徴とし、その方法は、可溶性または誘導体化キトサンを含む有効量の組成物および第2の薬剤を被験体に投与する工程を包含し、それによって創傷が処置される。

## 【0442】

ある実施形態において、上記組成物は、創傷の治癒にかかる時間を短縮するかまたは創傷の治癒率を上昇させる。いくつかの実施形態において、その組成物は、創傷または創傷の治癒に関連する炎症を減少させる。

30

## 【0443】

ある実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンおよび第2の薬剤は、ある濃度で存在するかまたはある用量で投与され、それにより、相乗効果(例えば、創傷治癒率が、例えば、単独で使用されたときに見られる創傷治癒率の合計よりも高い、例えば、少なくとも2、5、10、20、50または100倍高い)がもたらされる。

## 【0444】

ある実施形態において、上記第2の薬剤は、ある濃度で存在するかまたはある用量で投与される(その濃度または用量は、最低濃度未満または最低用量未満であり、可溶性または誘導体化キトサンの非存在下において最短の創傷治癒にかかる時間または最大の創傷治癒率を達成し得る)。

40

## 【0445】

ある実施形態において、上記第2の薬剤は、ある濃度で存在するかまたはある用量で投与される(その濃度または用量は、一般に創傷を処置するために使用される最低濃度未満または最低用量未満である)。

## 【0446】

ある実施形態において、上記第2の薬剤は、ある濃度で存在するかまたはある用量で投与される(その濃度または用量は、最低濃度または最低用量の90、80、70、60、50、40、30、20、10、5、1、0.1、0.01%未満であり、可溶性または誘導体化キトサンの非存在下において最大の創傷治癒率を達成し得る)。

## 【0447】

50

ある実施形態において、上記第2の薬剤は、ある濃度で存在するかまたはある用量で投与される（その濃度または用量は、一般に創傷を処置するために使用される最低濃度または最低用量の90、80、70、60、50、40、30、20、10、5、1、0.1、0.01%未満である）。

【0448】

ある実施形態において、上記第2の薬剤は、ペプチド成長因子である。別の実施形態において、その第2の薬剤は、上皮成長因子（EGF）である。

【0449】

ある実施形態において、上記第2の薬剤は、抗生物質を含む。ある実施形態において、上記組成物は、創傷治癒における抗生物質の悪影響を克服する（例えば、縮小する、減少させる、予防する）。

10

【0450】

ある実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、上記第2の薬剤の測定可能な効果を、可溶性または誘導体化キトサンの非存在下における効果と比べて少なくとも2、5、10、20、50または100倍増加させる。

【0451】

ある実施形態において、上記被験体は、ヒト、動物（例えば、家畜、サーカスの動物もしくは動物園の動物またはコンパニオンペット）である。

【0452】

ある実施形態において、上記被験体は、慢性疾患を有する。ある実施形態において、その慢性疾患は、炎症性腸疾患（IBD）（例えば、クローン病）、糖尿病（例えば、1型または2型真性糖尿病）、慢性腎疾患（CKD）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、甲状腺機能低下症、多発性硬化症、関節リウマチ、肝性脳症、腹膜炎、歯根膜炎、副鼻腔炎、鼻炎、敗血症、肝性脳症および全身性エリテマトーデスからなる群より選択される。

20

【0453】

ある実施形態において、上記被験体は、1種以上のがん治療、例えば、化学療法または放射線療法によって処置されたか、または処置されている。ある実施形態において、上記組成物は、その被験体のがん治療で処置される前、処置中または処置された後に被験体に投与される。ある実施形態において、その組成物は、その治療の前に、例えば、少なくとも約1日間、2日間、3日間、5日間または1週間、被験体に投与される。ある実施形態において、その組成物は、その被験体のがん治療で処置された後、約1日未満、2日未満、4日未満、1週間未満、2週間未満、3週間未満、または4週間未満にわたって、被験体に投与される。

30

【0454】

ある実施形態において、上記被験体は、免疫抑制療法によって処置されたか、または処置されている。ある実施形態において、その組成物は、その治療の前に、例えば、少なくとも約1日間、2日間、3日間、5日間または1週間、被験体に投与される。ある実施形態において、その組成物は、その被験体が免疫抑制療法によって処置された後、約1日未満、2日未満、4日未満、1週間未満、2週間未満、3週間未満または4週間未満にわたって、被験体に投与される。

40

【0455】

ある実施形態において、上記創傷は、例えば、化学療法、放射線療法、免疫抑制療法、化学的損傷、生物学的損傷、放射線学的損傷または免疫不全もしくは免疫系の欠陥（例えば、原発性免疫不全または後天性免疫不全（例えば、AIDS、栄養失調、加齢、特定の医薬（例えば、化学療法、疾患修飾性抗リウマチ薬、臓器移植後の免疫抑制薬、糖質コルチコイド））によって引き起こされる。

【0456】

ある実施形態において、上記第2の薬剤は、経口的にまたは局所的に投与される。

【0457】

ある実施形態において、上記創傷は、感染、例えば、細菌またはウイルス感染の結果で

50

あり、ここで、その感染は、その創傷が処置されるとき、もはや存在していない。別の実施形態において、上記創傷は、感染、例えば、細菌またはウイルス感染の結果であり、ここで、その感染は、その創傷が処置されるときも存在する。

【0458】

ある実施形態において、上記創傷は、急性創傷である。ある実施形態において、上記創傷は、慢性創傷、例えば、順序立った一連の段階において、予測可能な長さの時間でまたは3ヶ月以内に治癒しない創傷である。ある実施形態において、その創傷は、外科手術創、例えば、医学的な移植術（例えば、皮膚または骨移植術）に起因するドナー部位および／もしくは移植術部位における創傷、または全層切除もしくは中間層切除における創傷である。ある実施形態において、その創傷は、熱傷である。

10

【0459】

ある実施形態において、上記創傷は、表皮、真皮または皮下組織に存在する。ある実施形態において、上記創傷は、粘膜に存在する。

【0460】

ある実施形態において、上記創傷は、静脈性潰瘍、糖尿病性潰瘍、角膜潰瘍（または角膜上皮に対する損傷）、口腔潰瘍、消化性潰瘍または圧迫潰瘍である。

【0461】

ある実施形態において、上記組成物は、上記被験体に創傷が生じた後、約5分未満、15分未満、30分未満、1時間未満、2時間未満、4時間未満、6時間未満、12時間未満、24時間未満、2日未満、3日未満、4日未満、5日未満、6日未満、7日未満、2週間未満、4週間未満、2ヶ月未満、4ヶ月未満、6ヶ月未満、8ヶ月未満、10ヶ月未満、または1年未満で、その被験体に投与される。

20

【0462】

ある実施形態において、上記創傷の治癒にかかる時間（例えば、創傷治癒の炎症期、増殖期またはリモデリング期のうちの1つ以上の長さ）は、上記可溶性または誘導体化キトサンと接触していない創傷の治癒にかかる時間（例えば、創傷治癒の炎症期、増殖期またはリモデリング期のうちの1つ以上の長さ）と比べて、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%または95%短縮する。

【0463】

ある実施形態において、上記創傷治癒率（例えば、1日あたりに治癒した絶対面積、最初の面積に対する1日あたりに治癒したパーセンテージ、すなわち、創傷の中心から創傷の平均的な縁までの最大距離を創傷が完全に閉鎖するまでの時間で除算した値）は、上記可溶性または誘導体化キトサンと接触していない創傷の治癒率と比べて、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9または10倍上昇する。

30

【0464】

ある実施形態において、上記方法は、第2の創傷治療（例えば、抗生物質または抗菌薬の使用、デブリドマン、洗浄、陰圧創傷療法（真空補助閉鎖）、加温、酸素付加、湿潤創傷治癒、機械的ストレスを取り除くこと、ならびに／あるいは治癒因子（例えば、血管内皮成長因子（VEGF）、インスリン様成長因子（IGF）、血小板由来成長因子（PDGF）、トランスフォーミング成長因子-（TGF-）および上皮成長因子（EGF））を分泌するかもしれないもしくはそのレベルを高める細胞（例えば、ケラチノサイト）または他の材料（例えば、コラーゲンのマトリックス中に線維芽細胞および／またはケラチノサイトを有する人工皮膚代用物）を加えること）を上記被験体に施す工程をさらに包含する。

40

【0465】

ある実施形態において、上記第2の創傷治療は、陰圧創傷療法（真空補助閉鎖）を含む。

【0466】

ある実施形態において、上記第2の創傷治療は、抗生物質を含む。ある実施形態において、上記組成物は、創傷治癒における抗生物質の悪影響を克服する（例えば、縮小する、減少させる、予防する）。

50

## 【0467】

ある実施形態において、上記第2の創傷治療は、ステロイド性または非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）を含む。ある実施形態において、その組成物は、そのステロイド性または非ステロイド性抗炎症薬と相加的または相乗的に（synergistically）作用する。ある実施形態において、その組成物は、局所的にまたは経口的に、例えば、局所的なすすぎ、ゲル、スプレー、経口、浣腸、吸入、乾燥粉末、エアロゾル化液体、点眼剤によって投与される。いくつかの実施形態において、その組成物は、消化管における創傷（例えば、損傷された粘膜）および/または炎症性胃腸障害を処置するために経口的に投与される。いくつかの実施形態において、その組成物は、例えば、眼における、創傷を処置するためおよび/または傷跡を減少させるためもしくは予防するために、局所的に投与される。

10

## 【0468】

ある実施形態において、上記組成物は、創傷治療段階、例えば、炎症期、増殖期またはリモデリング期のうちの1つ以上の前、最中または後に投与される。

## 【0469】

ある実施形態において、上記有効量は、治療有効量である。

## 【0470】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、約pH6.8～約pH7.4の水性溶液に可溶性である。

## 【0471】

20

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、約pH3～約pH9の水性溶液に可溶性である。

## 【0472】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、創傷または十二指腸における、約pH5.0～約pH6.0の水性溶液に可溶性である。

## 【0473】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、胃における、約pH2.0～約pH4.0の水性溶液に可溶性である。

## 【0474】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、消化管の下部における、約pH8.0～約pH8.5の水性溶液に可溶性である。

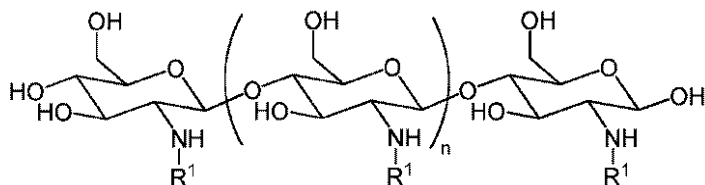
30

## 【0475】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンは、以下の式（I）：

## 【0476】

## 【化53】



式 (I)

40

のキトサンを含み、ここで：

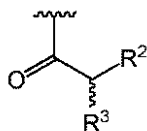
$n$  は、20～6000の整数であり；

各  $R^1$  は、各存在について、水素、アセチル、および：

a) 式（II）の基：

## 【0477】

## 【化 5 4】



式 (II)

(ここで、 $R^2$  は、水素またはアミノであり；  
 $R^3$  は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖である)；

または

b) 結合している窒素と一体となるときの、グアニジン部分を形成する  $R^1$ ；

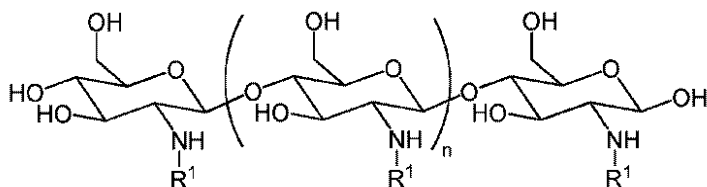
(ここで、少なくとも 25 % の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも 2 % の  $R^1$  置換基は、式 (I I) の基であるか、またはそれらが結合している窒素と一体となって、グアニジン部分を形成する) から独立して選択される。

## 【0 4 7 8】

1 つの実施形態において、上記誘導体化キトサンは、以下の式 (I) を含み、ここで、数または重量で  $R^1$  部分の少なくとも 90 % (例えば、少なくとも約 95 %、少なくとも約 96 %、少なくとも約 97 %、少なくとも約 98 % または少なくとも約 99 %) は、式 (I) において定義されたとおりである；

## 【0 4 7 9】

## 【化 5 5】



式 (I)

ここで：

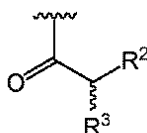
$n$  は、20 ~ 6000 の整数であり；

各  $R^1$  は、各存在について、水素、アセチル、および：

a) 式 (I I) の基：

## 【0 4 8 0】

## 【化 5 6】



式 (II)

(ここで、 $R^2$  は、水素またはアミノであり；

$R^3$  は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖である)；

または

b) 結合している窒素と一体となるときの、グアニジン部分を形成する  $R^1$ ；

(ここで、少なくとも 25 % の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも 2 % の  $R^1$  置換基は、式 (I I) の基であるか、またはそれらが結合している窒素と一体となって、グアニジン部分を形成する) から独立して選択される。

【0481】

いくつかの実施形態において、25～95%の $R^1$ 置換基は、水素である。

【0482】

いくつかの実施形態において、55～90%の $R^1$ 置換基は、水素である。

【0483】

いくつかの実施形態において、1～50%の $R^1$ 置換基は、アセチルである。

【0484】

いくつかの実施形態において、4～20%の $R^1$ 置換基は、アセチルである。

【0485】

いくつかの実施形態において、2～50%の $R^1$ 置換基は、式(II)の基である。

10

【0486】

いくつかの実施形態において、4～30%の $R^1$ 置換基は、式(II)の基である。

【0487】

いくつかの実施形態において、55～90%の $R^1$ 置換基は、水素であり、4～20%の $R^1$ 置換基は、アセチルであり、かつ4～30%の $R^1$ 置換基は、式(II)の基である。

【0488】

いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、アミノであり、かつ $R^3$ は、アルギニン側鎖である。

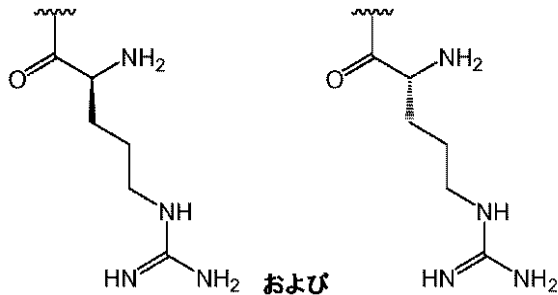
【0489】

20

いくつかの実施形態において、 $R^1$ は、以下：

【0490】

【化57】



30

のうちの1つから選択される。

【0491】

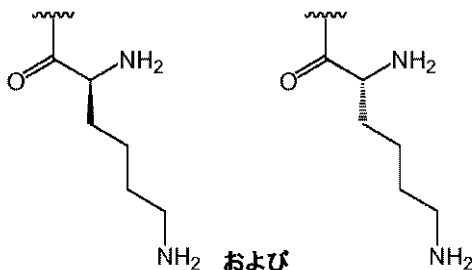
いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、アミノであり、かつ $R^3$ は、リジン側鎖である。

【0492】

いくつかの実施形態において、 $R^1$ は、以下：

【0493】

【化58】



40

のうちの1つから選択される。

【0494】

50

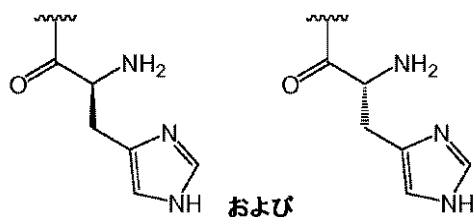
いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、ヒスチジン側鎖である。

【0495】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【0496】

【化59】



10

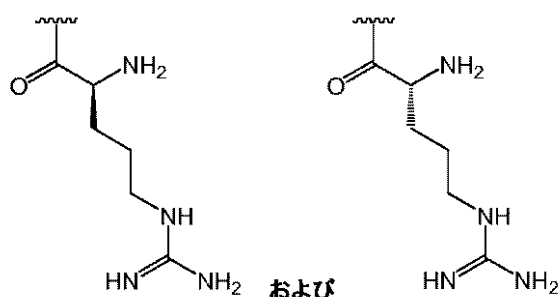
のうちの1つから選択される。

【0497】

いくつかの実施形態において、少なくとも1%の  $R^1$  置換基は、以下：

【0498】

【化60】

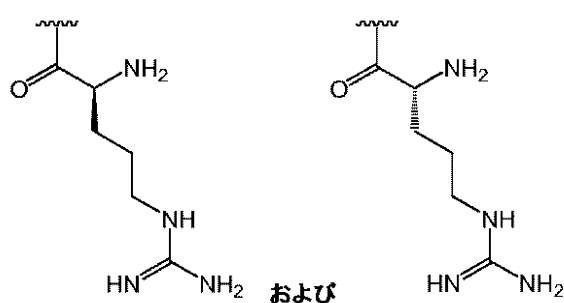


20

のうちの1つから選択され、かつ少なくとも1%の  $R^1$  置換基は、以下：

【0499】

【化61】



30

から選択される。

【0500】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

40

【0501】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

【0502】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

【0503】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

【0504】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

【0505】

50

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

【0506】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

【0507】

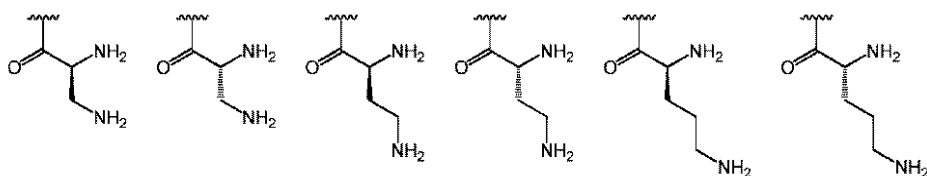
いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

【0508】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【0509】

【化62】



10

のうちの1つから選択される。

【0510】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

【0511】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

20

【0512】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

【0513】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

【0514】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

30

【0515】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

【0516】

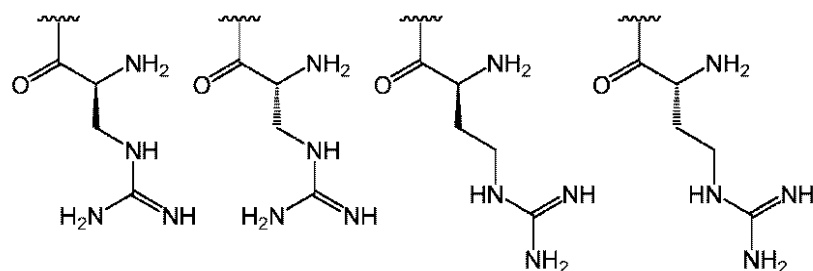
いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

【0517】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【0518】

【化63】



40

のうちの1つから選択される。

50

## 【 0 5 1 9 】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、キトサン上での置換の前に窒素保護基で置換され、かつキトサン上での置換の後に除去される、アミノである。

## 【 0 5 2 0 】

いくつかの実施形態において、上記窒素保護基は、*tert*-ブチルオキシカルボニル (Boc) である。

## 【 0 5 2 1 】

いくつかの実施形態では、合成プロセスにおいて、Bocなどの窒素保護基を有する中間体ポリマーを提供し得る窒素保護基が使用される。

## 【 0 5 2 2 】

10

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノである。

## 【 0 5 2 3 】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、水素であり、かつ $R^3$  は、アミノである。

## 【 0 5 2 4 】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、水素であり、かつ $R^3$  は、グアニジノである。

## 【 0 5 2 5 】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、水素であり、かつ $R^3$  は、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

## 【 0 5 2 6 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

20

## 【 0 5 2 7 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された $C_1$ アルキルである。

## 【 0 5 2 8 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された $C_2$ アルキルである。

## 【 0 5 2 9 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された $C_3$ アルキルである。

## 【 0 5 3 0 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された $C_4$ アルキルである。

## 【 0 5 3 1 】

30

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された $C_5$ アルキルである。

## 【 0 5 3 2 】

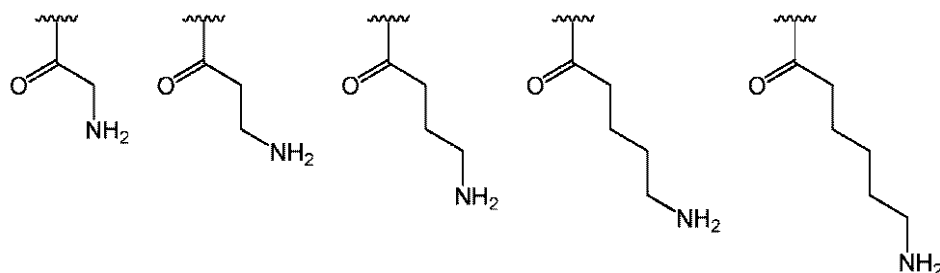
いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された $C_6$ アルキルである。

## 【 0 5 3 3 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

## 【 0 5 3 4 】

## 【 化 6 4 】



40

のうちの1つから選択される。

## 【 0 5 3 5 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

## 【 0 5 3 6 】

50

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

【0537】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

【0538】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

【0539】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

10

【0540】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

【0541】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

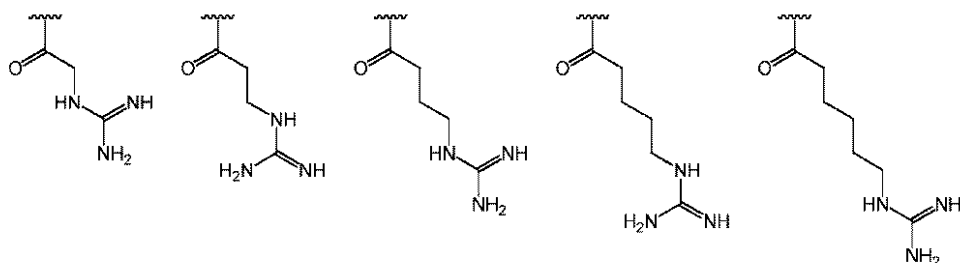
【0542】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【0543】

20

【化65】



のうちの1つから選択される。

30

【0544】

いくつかの実施形態において、少なくとも25%の $R^1$ 置換基は、Hであり、少なくとも1%の $R^1$ 置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも2%の $R^1$ 置換基は、上に明確に示された式のいずれかから独立して選択される。

【0545】

いくつかの実施形態において、式(I)の官能基化キトサンは、遊離ヒドロキシル部分上でさらに誘導体化され得る。

【0546】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、5,000~1,000,000 Daである。

40

【0547】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、10,000~350,000 Daである。

【0548】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、10,000~60,000 Daである。

【0549】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000~45,000 Daである。

【0550】

50

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000~35,000 Daである。

【0551】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000~25,000 Daである。

【0552】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、pH 6~8の水性溶液に可溶性である。

【0553】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、pH 6.8~pH 7.4の水性溶液に可溶性である。 10

【0554】

1つの実施形態において、上記キトサンの5%~50%が、官能基化されている。

【0555】

好ましい実施形態において、上記キトサンの20%~30%が、官能基化されている。

【0556】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの脱アセチル化度(%DDA)は、75%~95%である。

【0557】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの脱アセチル化度(%DDA)は、80%~90%である。 20

【0558】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの多分散指数(PDI)は、1.0~2.5である。

【0559】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの多分散指数(PDI)は、1.2~1.8である。

【0560】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、他の不純物を実質的に含まない。 30

【0561】

なおも別の態様において、本発明は、1つ以上のがん治療によってがんを処置されたかまたは処置されている被験体を処置する方法を特徴とし、その方法は、可溶性または誘導体化キトサンを含む有効量の組成物を被験体に投与する工程を包含し、それによって被験体が処置される。

【0562】

ある実施形態において、上記被験体は、粘膜炎または粘膜炎の症状を有する。

【0563】

ある実施形態において、上記組成物は、粘膜炎の1つ以上の症状を減少させる。

【0564】

ある実施形態において、上記がん治療は、化学療法(例えば、5-フルオロウラシル(5-FU)、イリノテカンまたは塩酸メルファラン)または放射線療法を含む。 40

【0565】

ある実施形態において、上記粘膜炎は、例えば、胃腸(GI)管、例えば、口腔、咽頭、食道に存在する。ある実施形態において、上記粘膜炎の症状は、粘膜内層が薄くなること、炎症、潰瘍、周辺の紅斑、疼痛および/または味覚不全を含む。

【0566】

ある実施形態において、粘膜炎は、感染、例えば、細菌またはウイルスの感染の結果であり、ここで、その感染は、粘膜炎が処置されるとき、もはや存在していない。ある実施形態において、粘膜炎は、感染、例えば、細菌またはウイルスの感染の結果であり、ここ 50

で、その感染は、粘膜炎が処置されるときも存在している。

【0567】

ある実施形態において、上記組成物は、粘膜炎（例えば、口腔粘膜炎）の重症度を、例えば、世界保健機関（WHO）のOral Toxicityスコア、National Cancer Institute Common Toxicity Criteria（NCI-CTC）for Oral Mucositis、またはOral Mucositis Assessment Scale（OMAS）に基づいて、少なくとも1、2、3または4グレード低下させる。

【0568】

ある実施形態において、上記組成物は、粘膜炎の治癒にかかる時間を短縮するかまたは粘膜炎の治癒率を上昇させる。いくつかの実施形態において、上記組成物は、粘膜炎または粘膜炎の治癒に関連する炎症を減少させる。

【0569】

ある実施形態において、上記粘膜炎の治癒にかかる時間（例えば、開始、メッセージ生成、シグナル伝達および増幅のうちの1つ以上、潰瘍形成または粘膜炎の治癒段階の長さ）は、上記可溶性または誘導体化キトサンと接触していない粘膜炎の治癒にかかる時間と比べて、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%または95%短縮する。

【0570】

ある実施形態において、上記組成物は、被験体のがん治療によって処置される前、処置中または処置された後に、その被験体に投与される。ある実施形態において、上記組成物は、その治療の前に、例えば、少なくとも約1日間、2日間、3日間、5日間または1週間、被験体に投与される。ある実施形態において、その組成物は、その被験体のがん治療によって処置された後、約1日未満、2日未満、3日未満、4日未満、5日未満、6日未満、1週間未満、2週間未満、3週間未満、または4週間未満にわたって、被験体に投与される。

【0571】

ある実施形態において、上記組成物は、被験体が免疫抑制療法によって処置される前、処置中または処置された後に、その被験体に投与される。ある実施形態において、上記組成物は、治療前に、例えば、少なくとも約1日間、2日間、3日間、5日間または1週間、被験体に投与される。ある実施形態において、その組成物は、その被験体が免疫抑制療法によって処置された後、約1日未満、2日未満、3日未満、4日未満、5日未満、6日未満、1週間未満、2週間未満、3週間未満または4週間未満にわたって、被験体に投与される。

【0572】

ある実施形態において、上記方法は、第2の治療（例えば、第2の粘膜炎治療）、例えば、抗生物質、口腔衛生、水溶性ゼリー、塩うがい薬、ケラチノサイト成長因子（KGF）、サイトカインまたは炎症の改変物質（例えば、IL-1、IL-10、IL-11、TGF- $\beta$ ）、アミノ酸補充（例えば、グルタミン）、ビタミン、コロニー刺激因子（CSF）、寒冷療法、レーザー治療、バリア保護剤（例えば、濃縮経口ゲル製品（例えば、GELCLAIR（登録商標））または薬用うがい薬（例えば、CAPHOSOL（登録商標）、MUGARD（登録商標））を被験体に投与する工程をさらに包含する。

【0573】

ある実施形態において、上記第2の治療は、抗生物質を含む。ある実施形態において、上記組成物は、創傷治癒における抗生物質の悪影響を克服する（例えば、縮小する、減少させる、予防する）。

【0574】

ある実施形態において、上記第2の治療は、ステロイド性または非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）を含む。ある実施形態において、上記組成物は、ステロイド性または非ステロイド性抗炎症薬と相加的または相乗的に作用する。

10

20

30

40

50

## 【 0 5 7 5 】

ある実施形態において、上記組成物は、局所的または経口的に、例えば、局所的なすずぎ、ゲル、スプレー、経口、浣腸、吸入、乾燥粉末、エアロゾル化液体、エアロゾル化粉末、点眼剤によって投与される。いくつかの実施形態において、その組成物は、消化管における創傷（例えば、損傷された粘膜）および／または炎症性胃腸障害を処置するために経口的に投与される。いくつかの実施形態において、その組成物は、例えば、眼における、創傷を処置するためおよび／または傷跡を減少させるためもしくは予防するために、局所的に投与される。

## 【 0 5 7 6 】

ある実施形態において、上記組成物は、粘膜炎の治癒段階（例えば、開始、メッセージ生成、シグナル伝達および増幅、潰瘍形成または治癒段階）の１つ以上の前、最中または後に投与される。

10

## 【 0 5 7 7 】

ある実施形態において、上記有効量は、治療有効量である。

## 【 0 5 7 8 】

１つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、約 pH 6 . 8 ~ 約 pH 7 . 4 の水性溶液に可溶性である。

## 【 0 5 7 9 】

１つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、約 pH 3 ~ 約 pH 9 の水性溶液に可溶性である。

20

## 【 0 5 8 0 】

１つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、創傷または十二指腸における、約 pH 5 . 0 ~ 約 pH 6 . 0 の水性溶液に可溶性である。

## 【 0 5 8 1 】

１つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、胃における、約 pH 2 . 0 ~ 約 pH 4 . 0 の水性溶液に可溶性である。

## 【 0 5 8 2 】

１つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、消化管の下部における、約 pH 8 . 0 ~ 約 pH 8 . 5 の水性溶液に可溶性である。

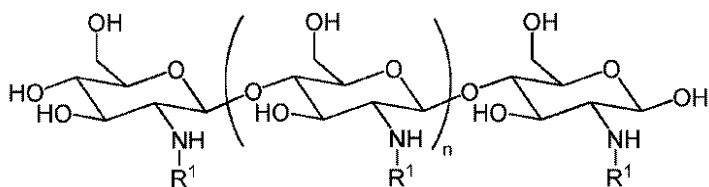
## 【 0 5 8 3 】

１つの実施形態において、上記誘導体化キトサンは、以下の式（Ⅰ）：

30

## 【 0 5 8 4 】

## 【 化 6 6 】



式 (I)

40

のキトサンを含み、ここで：

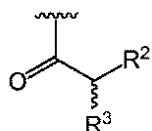
$n$  は、20 ~ 6000 の整数であり；

各  $R^1$  は、各存在について、水素、アセチル、および：

a) 式（Ⅱ）の基：

## 【 0 5 8 5 】

## 【化 6 7】



式 (II)

(ここで、 $R^2$  は、水素またはアミノであり；  
 $R^3$  は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖である)；

または

b) 結合している窒素と一体となると、グアニジン部分を形成する  $R^1$ ；

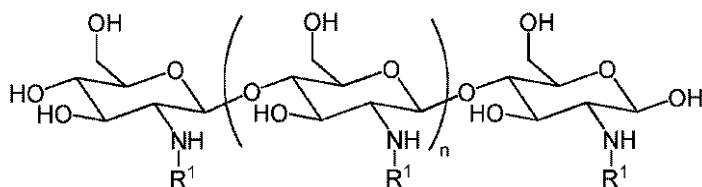
(ここで、少なくとも 25 % の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも 2 % の  $R^1$  置換基は、式 (I I) の基であるか、またはそれらが結合している窒素と一体となって、グアニジン部分を形成する) から独立して選択される。

## 【0586】

1 つの実施形態において、上記誘導体化キトサンは、以下の式 (I) を含み、ここで、数または重量で  $R^1$  部分の少なくとも 90 % (例えば、少なくとも約 95 %、少なくとも約 96 %、少なくとも約 97 %、少なくとも約 98 % または少なくとも約 99 %) は、式 (I) において定義されたとおりである；

## 【0587】

## 【化 6 8】



式 (I)

ここで：

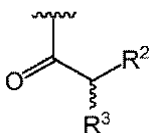
$n$  は、20 ~ 6000 の整数であり；

各  $R^1$  は、各存在について、水素、アセチル、および：

a) 式 (I I) の基：

## 【0588】

## 【化 6 9】



式 (II)

(ここで、 $R^2$  は、水素またはアミノであり；

$R^3$  は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖である)；

または

b) 結合している窒素と一体となると、グアニジン部分を形成する  $R^1$ ；

(ここで、少なくとも 25 % の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも 2 % の  $R^1$  置換基は、式 (I I) の基であるか、またはそれらが結合している窒素と一体となって、グアニジン部分を形成する)

から独立して選択される。

【0589】

いくつかの実施形態において、25～95%の $R^1$ 置換基は、水素である。

【0590】

いくつかの実施形態において、55～90%の $R^1$ 置換基は、水素である。

【0591】

いくつかの実施形態において、1～50%の $R^1$ 置換基は、アセチルである。

【0592】

いくつかの実施形態において、4～20%の $R^1$ 置換基は、アセチルである。

【0593】

いくつかの実施形態において、2～50%の $R^1$ 置換基は、式(II)の基である。

【0594】

いくつかの実施形態において、4～30%の $R^1$ 置換基は、式(II)の基である。

【0595】

いくつかの実施形態において、55～90%の $R^1$ 置換基は、水素であり、4～20%の $R^1$ 置換基は、アセチルであり、かつ4～30%の $R^1$ 置換基は、式(II)の基である。

【0596】

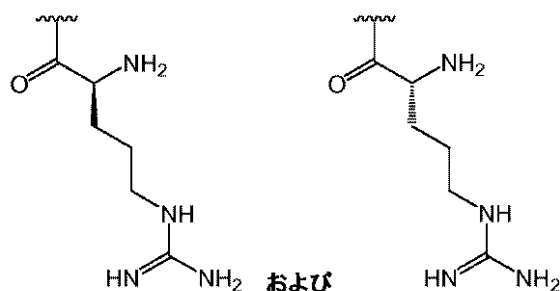
いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、アミノであり、かつ $R^3$ は、アルギニン側鎖である。

【0597】

いくつかの実施形態において、 $R^1$ は、以下：

【0598】

【化70】



30

のうちの1つから選択される。

【0599】

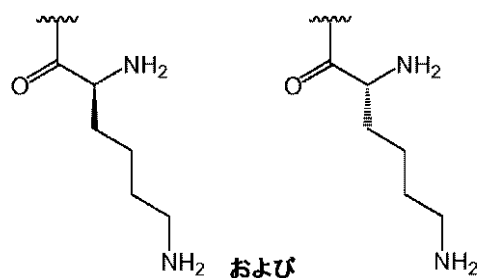
いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、アミノであり、かつ $R^3$ は、リジン側鎖である。

【0600】

いくつかの実施形態において、 $R^1$ は、以下：

【0601】

【化71】



50

のうちの1つから選択される。

【 0 6 0 2 】

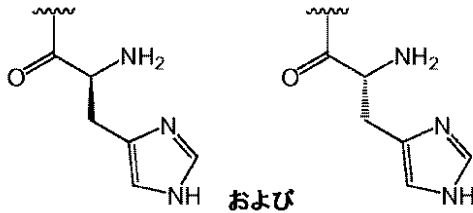
いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、ヒスチジン側鎖である。

【 0 6 0 3 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【 0 6 0 4 】

【 化 7 2 】



10

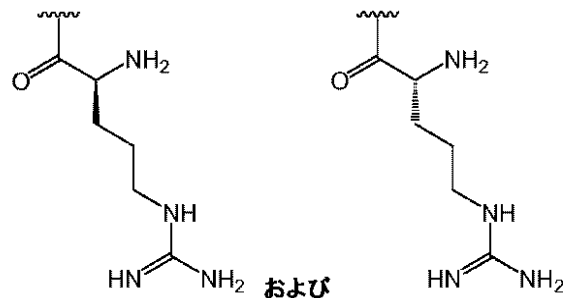
のうちの 1 つから選択される。

【 0 6 0 5 】

いくつかの実施形態において、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、以下：

【 0 6 0 6 】

【 化 7 3 】

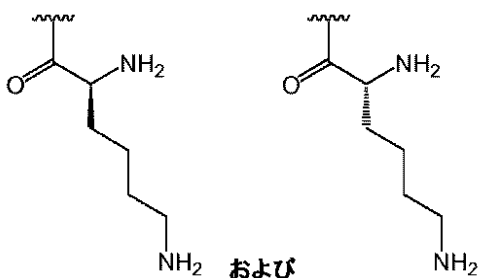


20

のうちの 1 つから選択され、かつ少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、以下：

【 0 6 0 7 】

【 化 7 4 】



から選択される。

40

【 0 6 0 8 】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

【 0 6 0 9 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

【 0 6 1 0 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

【 0 6 1 1 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

50

## 【0612】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

## 【0613】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

## 【0614】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

## 【0615】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

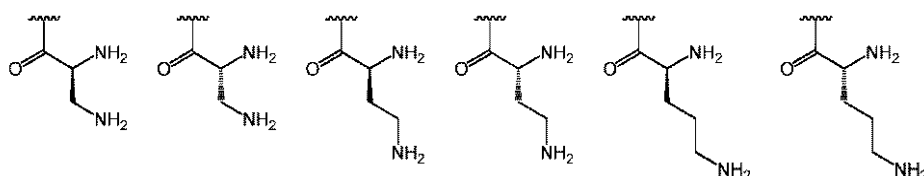
## 【0616】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

10

## 【0617】

## 【化75】



のうちの1つから選択される。

## 【0618】

20

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

## 【0619】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

## 【0620】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

## 【0621】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

30

## 【0622】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

## 【0623】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

## 【0624】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

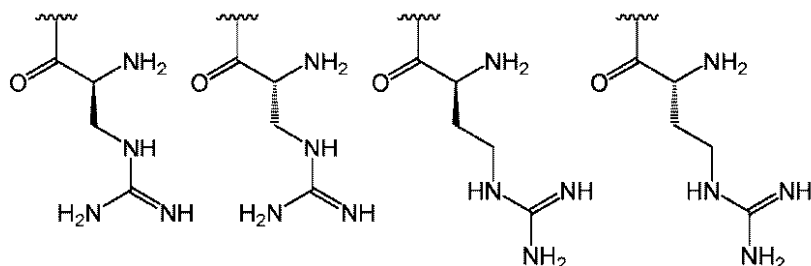
40

## 【0625】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

## 【0626】

## 【化 7 6】



のうちの 1 つから選択される。

10

## 【0 6 2 7】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、キトサン上での置換の前に窒素保護基で置換され、かつキトサン上での置換の後に除去される、アミノである。

## 【0 6 2 8】

いくつかの実施形態において、上記窒素保護基は、*tert*-ブチルオキシカルボニル (Boc) である。

## 【0 6 2 9】

いくつかの実施形態では、合成プロセスにおいて、Boc などの窒素保護基を有する中間体ポリマーを提供し得る窒素保護基が使用される。

## 【0 6 3 0】

20

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノである。

## 【0 6 3 1】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、水素であり、かつ  $R^3$  は、アミノである。

## 【0 6 3 2】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、水素であり、かつ  $R^3$  は、グアニジノである。

## 【0 6 3 3】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、水素であり、かつ  $R^3$  は、置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

## 【0 6 3 4】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

30

## 【0 6 3 5】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

## 【0 6 3 6】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

## 【0 6 3 7】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

## 【0 6 3 8】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

## 【0 6 3 9】

40

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

## 【0 6 4 0】

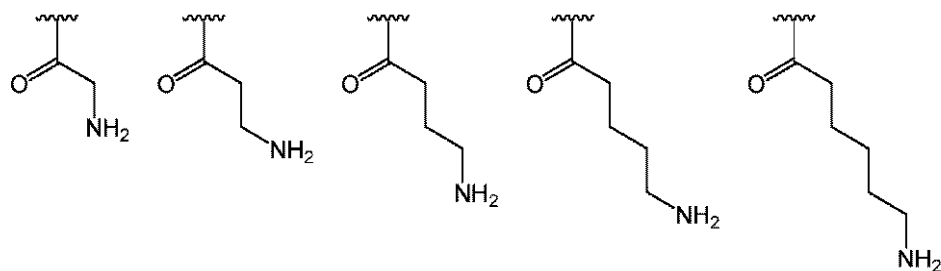
いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

## 【0 6 4 1】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

## 【0 6 4 2】

## 【化 7 7】



のうちの 1 つから選択される。

10

## 【0 6 4 3】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

## 【0 6 4 4】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

## 【0 6 4 5】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

## 【0 6 4 6】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

20

## 【0 6 4 7】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

## 【0 6 4 8】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

## 【0 6 4 9】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

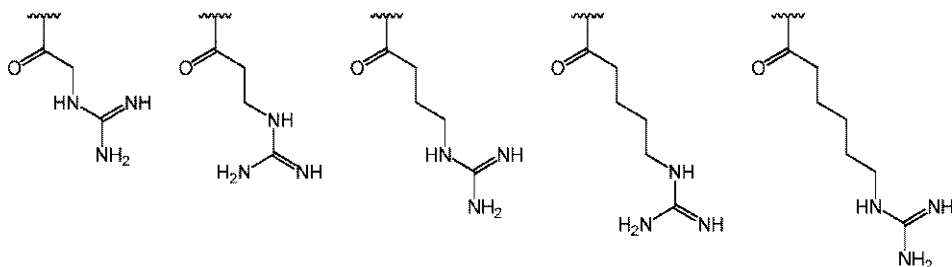
30

## 【0 6 5 0】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

## 【0 6 5 1】

## 【化 7 8】



40

のうちの 1 つから選択される。

## 【0 6 5 2】

いくつかの実施形態において、少なくとも 25 % の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも 2 % の  $R^1$  置換基は、上に明確に示された式のいずれかから独立して選択される。

## 【0 6 5 3】

いくつかの実施形態において、式 (I) の官能基化キトサンは、遊離ヒドロキシル部分

50

上でさらに誘導体化され得る。

【0654】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、5,000～1,000,000Daである。

【0655】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、10,000～350,000Daである。

【0656】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、10,000～60,000Daである。

10

【0657】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000～45,000Daである。

【0658】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000～35,000Daである。

【0659】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000～25,000Daである。

【0660】

20

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、pH6～8の水性溶液に可溶性である。

【0661】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、pH6.8～pH7.4の水性溶液に可溶性である。

【0662】

1つの実施形態において、上記キトサンの5%～50%が、官能基化されている。

【0663】

好ましい実施形態において、上記キトサンの20%～30%が、官能基化されている。

【0664】

30

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの脱アセチル化度(%DDA)は、75%～95%である。

【0665】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの脱アセチル化度(%DDA)は、80%～90%である。

【0666】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの多分散指数(PDI)は、1.0～2.5である。

【0667】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの多分散指数(PDI)は、1.2～1.8である。

40

【0668】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、他の不純物を実質的に含まない。

【0669】

1つの態様において、本発明は、慢性疾患または慢性疾患の症状を有する被験体を処置する方法を特徴とし、その方法は：可溶性または誘導体化キトサンを含む有効量の組成物を被験体に投与する工程を包含し、それによって被験体が処置される。

【0670】

ある実施形態において、上記慢性疾患の症状は、不十分なまたは遅い治癒を含む。ある

50

実施形態において、上記慢性疾患は、不十分なまたは遅い創傷治癒に関連する。ある実施形態において、上記慢性疾患は、炎症を伴う。

【0671】

ある実施形態において、上記慢性疾患は、炎症性腸疾患（IBD）（例えば、クローン病）、糖尿病（例えば、1型または2型真性糖尿病）、慢性腎疾患（CKD）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、甲状腺機能低下症、多発性硬化症、関節リウマチ、肝性脳症、腹膜炎、歯根膜炎、副鼻腔炎、鼻炎、敗血症、および全身性エリテマトーデスからなる群より選択される。

【0672】

ある実施形態において、上記被験体は、創傷を有する。ある実施形態において、その創傷は、急性創傷である。ある実施形態において、その創傷は、慢性創傷、例えば、順序立った一連の段階において、予測可能な長さの時間でまたは3ヶ月以内に治癒しない創傷である。ある実施形態において、その創傷は、外科手術創、例えば、医学的な移植術（例えば、皮膚または骨移植術）に起因するドナー部位および/または移植術部位における創傷、または全層切除もしくは中間層切除における創傷である。ある実施形態において、上記創傷は、熱傷創傷である。

10

【0673】

ある実施形態において、上記創傷は、表皮、真皮または皮下組織に存在する。別の実施形態において、上記創傷は、粘膜に存在する。

【0674】

ある実施形態において、上記創傷は、静脈性潰瘍、糖尿病性潰瘍、角膜潰瘍（または角膜上皮に対する損傷）、口腔潰瘍、消化性潰瘍または圧迫潰瘍である。

20

【0675】

ある実施形態において、上記創傷は、感染、例えば、細菌またはウイルスの感染の結果であり、ここで、その感染は、その創傷が処置されるとき、もはや存在していない。ある実施形態において、上記創傷は、感染、例えば、細菌またはウイルスの感染の結果であり、ここで、その感染は、その創傷が処置されるときもなお存在する。

【0676】

ある実施形態において、上記組成物は、上記被験体に創傷が生じた後、約5分未満、15分未満、30分未満、1時間未満、2時間未満、4時間未満、6時間未満、12時間未満、24時間未満、2日未満、3日未満、4日未満、5日未満、6日未満、7日未満、2週間未満、4週間未満、2ヶ月未満、4ヶ月未満、6ヶ月未満、8ヶ月未満、10ヶ月未満、または1年未満で、その被験体に投与される。

30

【0677】

ある実施形態において、上記組成物は、創傷の治癒にかかる時間を短縮するかまたは創傷の治癒率を上昇させる。いくつかの実施形態において、その組成物は、創傷または創傷の治癒に関連する炎症を減少させる。

【0678】

ある実施形態において、上記創傷の治癒にかかる時間（例えば、創傷治癒の炎症期、増殖期またはリモデリング期のうちの1つ以上の長さ）は、上記可溶性または誘導体化キトサンと接触していない創傷の治癒にかかる時間（例えば、創傷治癒の炎症期、増殖期またはリモデリング期のうちの1つ以上の長さ）と比べて、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%または95%短縮する。

40

【0679】

ある実施形態において、上記創傷治癒率（例えば、1日あたりに治癒した絶対面積、最初の面積に対する1日あたりに治癒したパーセンテージ、すなわち、創傷の中心から創傷の平均的な縁までの最大距離を創傷が完全に閉鎖するまでの時間で除算した値）は、上記可溶性または誘導体化キトサンと接触していない創傷の治癒率と比べて、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9または10倍上昇する。

【0680】

50

ある実施形態において、上記方法は、第2の創傷治療（例えば、抗生物質または抗菌薬の使用、デブリドマン、洗浄、陰圧創傷療法（真空補助閉鎖）、加温、酸素付加、湿潤創傷治癒、機械的ストレスを取り除くこと、ならびに／あるいは治癒因子（例えば、血管内皮成長因子（VEGF）、インスリン様成長因子（IGF）、血小板由来成長因子（PDGF）、トランスフォーミング成長因子 - （TGF - ）および上皮成長因子（EGF））を分泌するかもしれないかもしくはそのレベルを高める細胞（例えば、ケラチノサイト）または他の材料（例えば、コラーゲンのマトリックス中に線維芽細胞および／またはケラチノサイトを有する人工皮膚代用物）を加えること）を上記被験体に施す工程をさらに包含する。

【0681】

ある実施形態において、上記第2の創傷治療は、陰圧創傷療法（真空補助閉鎖）を含む。

10

【0682】

ある実施形態において、上記第2の創傷治療は、抗生物質を含む。ある実施形態において、上記組成物は、創傷治癒における抗生物質の悪影響を克服する（例えば、縮小する、減少させる、予防する）。

【0683】

ある実施形態において、上記第2の創傷治療は、ステロイド性または非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）を含む。ある実施形態において、その組成物は、そのステロイド性または非ステロイド性抗炎症薬と相加的または相乗的に（synergistically）作用する。

20

【0684】

ある実施形態において、上記組成物は、局所的または経口的に、例えば、局所的なすすぎ、ゲル、スプレー、経口、浣腸、吸入、乾燥粉末、エアロゾル化液体、エアロゾル化粉末または点眼剤によって、投与される。いくつかの実施形態において、その組成物は、消化管における創傷（例えば、損傷された粘膜）および／または炎症性胃腸障害を処置するために経口的に投与される。いくつかの実施形態において、その組成物は、例えば、眼における、創傷を処置するためおよび／または傷跡を減少させるためもしくは予防するために、局所的に投与される。

【0685】

ある実施形態において、上記組成物は、創傷治癒段階、例えば、炎症期、増殖期またはリモデリング期のうちの1つ以上の前、最中または後に投与される。

30

【0686】

ある実施形態において、上記有効量は、治療有効量である。

【0687】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、約pH6.8～約pH7.4の水性溶液に可溶性である。

【0688】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、約pH3～約pH9の水性溶液に可溶性である。

【0689】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、創傷または十二指腸における、約pH5.0～約pH6.0の水性溶液に可溶性である。

40

【0690】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、胃における、約pH2.0～約pH4.0の水性溶液に可溶性である。

【0691】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、消化管の下部における、約pH8.0～約pH8.5の水性溶液に可溶性である。

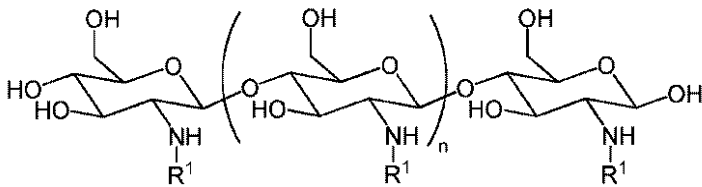
【0692】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンは、以下の式（I）：

50

【 0 6 9 3 】

【 化 7 9 】



式 (I)

10

のキトサンを含み、ここで：

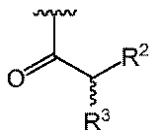
$n$  は、20～6000の整数であり；

各  $R^1$  は、各存在について、水素、アセチル、および：

a) 式 (II) の基：

【 0 6 9 4 】

【 化 8 0 】



式 (II)

20

(ここで、 $R^2$  は、水素またはアミノであり；

$R^3$  は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖である)；

または

b) 結合している窒素と一体となるときの、グアニジン部分を形成する  $R^1$ ；

(ここで、少なくとも25%の  $R^1$  置換基は、Hであり、少なくとも1%の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも2%の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基であるか、またはそれらが結合している窒素と一体となって、グアニジン部分を形成する)

30

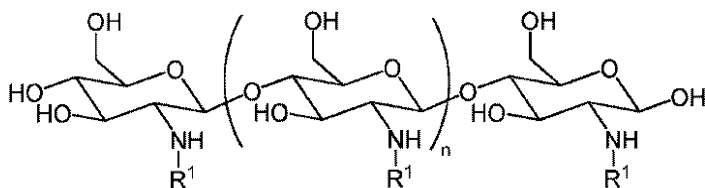
から独立して選択される。

【 0 6 9 5 】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンは、以下の式 (I) を含み、ここで、数または重量で  $R^1$  部分の少なくとも90% (例えば、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%または少なくとも約99%) は、式 (I) において定義されたとおりである：

【 0 6 9 6 】

【 化 8 1 】



式 (I)

40

ここで：

$n$  は、20～6000の整数であり；

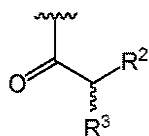
各  $R^1$  は、各存在について、水素、アセチル、および：

a) 式 (II) の基：

【 0 6 9 7 】

50

## 【化 8 2】



## 式 (II)

(ここで、 $R^2$  は、水素またはアミノであり；  
 $R^3$  は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖である)；

または

b) 結合している窒素と一体となると、グアニジン部分を形成する  $R^1$ ；

(ここで、少なくとも 25 % の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも 2 % の  $R^1$  置換基は、式 (I I) の基であるか、またはそれらが結合している窒素と一体となって、グアニジン部分を形成する) から独立して選択される。

## 【0698】

いくつかの実施形態において、25 ~ 95 % の  $R^1$  置換基は、水素である。

## 【0699】

いくつかの実施形態において、55 ~ 90 % の  $R^1$  置換基は、水素である。

## 【0700】

いくつかの実施形態において、1 ~ 50 % の  $R^1$  置換基は、アセチルである。

## 【0701】

いくつかの実施形態において、4 ~ 20 % の  $R^1$  置換基は、アセチルである。

## 【0702】

いくつかの実施形態において、2 ~ 50 % の  $R^1$  置換基は、式 (I I) の基である。

## 【0703】

いくつかの実施形態において、4 ~ 30 % の  $R^1$  置換基は、式 (I I) の基である。

## 【0704】

いくつかの実施形態において、55 ~ 90 % の  $R^1$  置換基は、水素であり、4 ~ 20 % の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、かつ 4 ~ 30 % の  $R^1$  置換基は、式 (I I) の基である。

## 【0705】

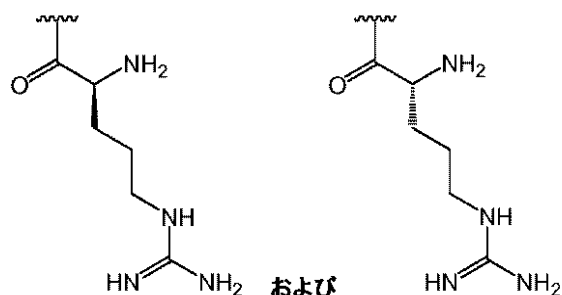
いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、アルギニン側鎖である。

## 【0706】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

## 【0707】

## 【化 8 3】



のうちの 1 つから選択される。

## 【0708】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、リジン側鎖である

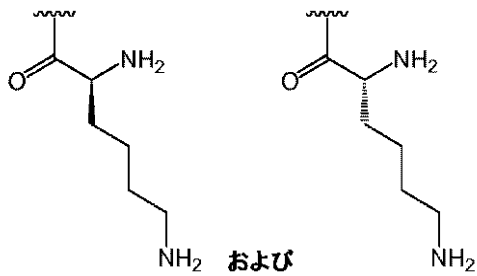
。

【 0 7 0 9 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【 0 7 1 0 】

【 化 8 4 】



10

のうちの 1 つから選択される。

【 0 7 1 1 】

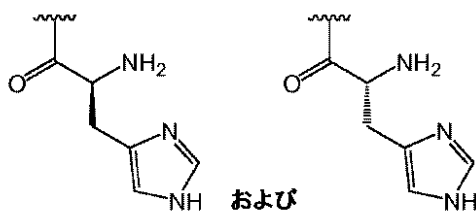
いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、ヒスチジン側鎖である。

【 0 7 1 2 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【 0 7 1 3 】

【 化 8 5 】



20

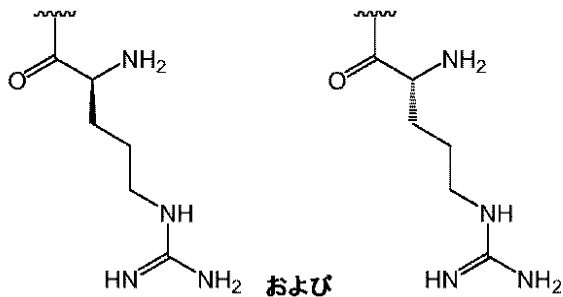
のうちの 1 つから選択される。

【 0 7 1 4 】

いくつかの実施形態において、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、以下：

【 0 7 1 5 】

【 化 8 6 】

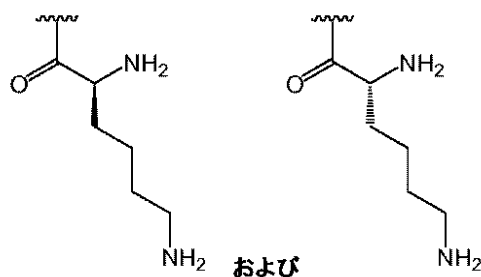


40

のうちの 1 つから選択され、かつ少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、以下：

【 0 7 1 6 】

## 【化 8 7】



から選択される。

10

## 【0 7 1 7】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

## 【0 7 1 8】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

## 【0 7 1 9】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

## 【0 7 2 0】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

20

## 【0 7 2 1】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

## 【0 7 2 2】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

## 【0 7 2 3】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

## 【0 7 2 4】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

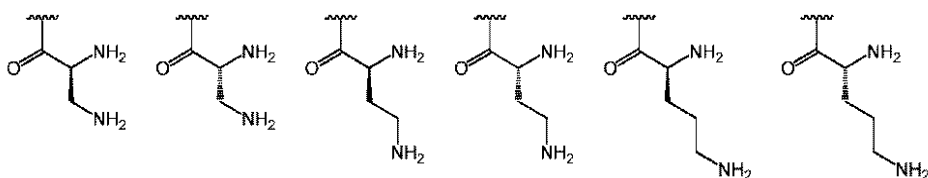
## 【0 7 2 5】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

30

## 【0 7 2 6】

## 【化 8 8】



のうちの1つから選択される。

40

## 【0 7 2 7】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

## 【0 7 2 8】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

## 【0 7 2 9】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

## 【0 7 3 0】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_3$  アルキルである

50

。

## 【0731】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_4$  アルキルである

。

## 【0732】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_5$  アルキルである

。

## 【0733】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_6$  アルキルである

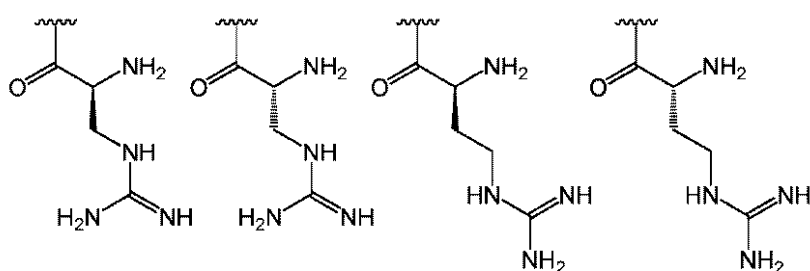
。

## 【0734】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

## 【0735】

## 【化89】



のうちの1つから選択される。

## 【0736】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、キトサン上での置換の前に窒素保護基で置換され、かつキトサン上での置換の後に除去される、アミノである。

## 【0737】

いくつかの実施形態において、上記窒素保護基は、tert-ブチルオキシカルボニル (Boc) である。

## 【0738】

いくつかの実施形態では、合成プロセスにおいて、Bocなどの窒素保護基を有する中間体ポリマーを提供し得る窒素保護基が使用される。

## 【0739】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノである。

## 【0740】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、水素であり、かつ  $R^3$  は、アミノである。

## 【0741】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、水素であり、かつ  $R^3$  は、グアニジノである。

## 【0742】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、水素であり、かつ  $R^3$  は、置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

## 【0743】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

## 【0744】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

## 【0745】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

## 【0746】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

10

20

30

40

50

【 0 7 4 7 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

【 0 7 4 8 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

【 0 7 4 9 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

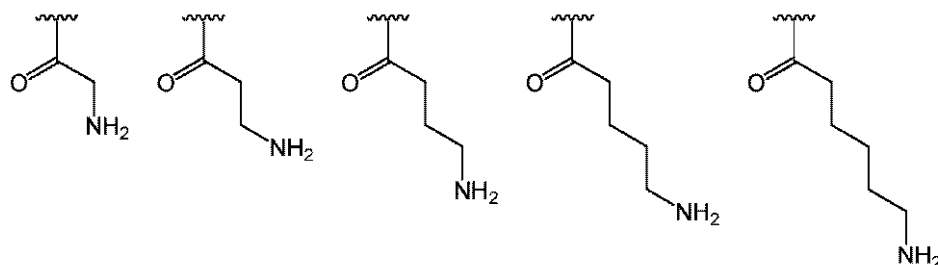
【 0 7 5 0 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【 0 7 5 1 】

【 化 9 0 】

10



のうちの 1 つから選択される。

【 0 7 5 2 】

20

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

【 0 7 5 3 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

【 0 7 5 4 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

【 0 7 5 5 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

30

【 0 7 5 6 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

【 0 7 5 7 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

【 0 7 5 8 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

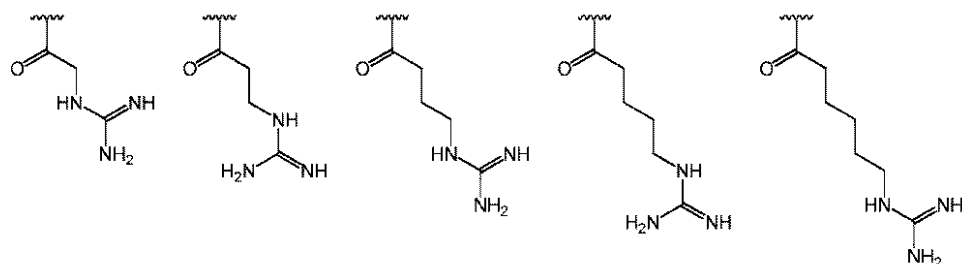
40

【 0 7 5 9 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【 0 7 6 0 】

## 【化 9 1】



のうちの 1 つから選択される。

10

## 【0761】

いくつかの実施形態において、少なくとも 25% の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1% の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも 2% の  $R^1$  置換基は、上に明確に示された式のいずれかから独立して選択される。

## 【0762】

いくつかの実施形態において、式 (I) の官能基化キトサンは、遊離ヒドロキシル部分上でさらに誘導体化され得る。

## 【0763】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、5,000 ~ 1,000,000 Da である。

20

## 【0764】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、10,000 ~ 350,000 Da である。

## 【0765】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、10,000 ~ 60,000 Da である。

## 【0766】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000 ~ 45,000 Da である。

## 【0767】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000 ~ 35,000 Da である。

30

## 【0768】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000 ~ 25,000 Da である。

## 【0769】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、pH 6 ~ 8 の水性溶液に可溶性である。

## 【0770】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、pH 6.8 ~ pH 7.4 の水性溶液に可溶性である。

40

## 【0771】

1 つの実施形態において、上記キトサンの 5% ~ 50% が、官能基化されている。

## 【0772】

好ましい実施形態において、上記キトサンの 20% ~ 30% が、官能基化されている。

## 【0773】

1 つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの脱アセチル化度 (%DDA) は、75% ~ 95% である。

## 【0774】

1 つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの脱アセチル化度 (%DDA) は、8

50

0%～90%である。

【0775】

1つの実施形態において、上記誘導体化キットサンの多分散指数(PDI)は、1.0～2.5である。

【0776】

1つの実施形態において、上記誘導体化キットサンの多分散指数(PDI)は、1.2～1.8である。

【0777】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キットサンは、他の不純物を実質的に含まない。

10

【0778】

別の態様において、本発明は、化学的、生物学的もしくは放射線学的な損傷を受けたかまたは1つ以上の兵器剤(warfare agent)(例えば、化学兵器剤、生物学的兵器剤または放射線)による影響を受けたかもしくは影響を受けている被験体を処置する方法を特徴とし、その方法は、可溶性または誘導体化キットサンを含む有効量の組成物を被験体に投与する工程を包含し、それにより、被験体が処置される。

【0779】

ある実施形態において、上記化学兵器剤は、水疱剤または発疱剤を含み、それらとしては、塩素、クロロピクリン、塩素、クロロピクリンホスゲン、ルイサイトまたはマスタードガスが挙げられるがこれらに限定されない。

20

【0780】

ある実施形態において、上記組成物は、上記被験体が兵器剤によって影響を受けた後、約5分未満、15分未満、30分未満、1時間未満、2時間未満、4時間未満、6時間未満、12時間未満、24時間未満、2日未満、3日未満、4日未満、5日未満、6日未満、7日未満、2週間未満、4週間未満、2ヶ月未満、4ヶ月未満、6ヶ月未満、8ヶ月未満、10ヶ月未満、または1年未満にわたって、その被験体に投与される。

【0781】

ある実施形態において、上記組成物は、損傷の前に、例えば、少なくとも1日間、2日間、3日間、5日間または1週間、予防的に投与される。

【0782】

ある実施形態において、上記被験体は、創傷を有する。いくつかの実施形態において、上記組成物は、その創傷の治癒にかかる時間を短縮するかまたはその創傷の治癒率を上昇させる。いくつかの実施形態において、その組成物は、創傷または創傷の治癒に関連する炎症を減少させる。

30

【0783】

ある実施形態において、上記創傷の治癒にかかる時間(例えば、創傷治癒の炎症期、増殖期またはリモデリング期のうちの1つ以上の長さ)は、上記可溶性または誘導体化キットサンと接触していない創傷の治癒にかかる時間(例えば、創傷治癒の炎症期、増殖期またはリモデリング期のうちの1つ以上の長さ)と比べて、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%または95%短縮する。

40

【0784】

ある実施形態において、上記創傷治癒率(例えば、1日あたりに治癒した絶対面積、最初の面積に対する1日あたりに治癒したパーセンテージ、すなわち、創傷の中心から創傷の平均的な縁までの最大距離を創傷が完全に閉鎖するまでの時間で除算した値)は、上記可溶性または誘導体化キットサンと接触していない創傷の治癒率と比べて、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9または10倍上昇する。1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キットサンは、約pH6.8～約pH7.4の水性溶液に可溶性である。

【0785】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キットサンは、約pH3～約pH9

50

の水性溶液に可溶性である。

【0786】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、創傷または十二指腸における、約pH5.0～約pH6.0の水性溶液に可溶性である。

【0787】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、胃における、約pH2.0～約pH4.0の水性溶液に可溶性である。

【0788】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、消化管の下部における、約pH8.0～約pH8.5の水性溶液に可溶性である。

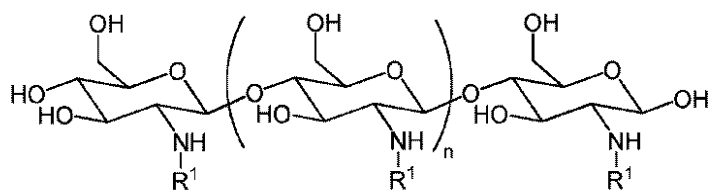
10

【0789】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンは、以下の式(I)：

【0790】

【化92】



式(I)

20

のキトサンを含み、ここで：

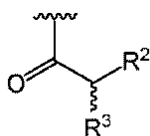
nは、20～6000の整数であり；

各R<sup>1</sup>は、各存在について、水素、アセチル、および：

a) 式(II)の基：

【0791】

【化93】



式(II)

30

(ここで、R<sup>2</sup>は、水素またはアミノであり；

R<sup>3</sup>は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖である)；

または

b) 結合している窒素と一体となると、グアニジン部分を形成するR<sup>1</sup>；

(ここで、少なくとも25%のR<sup>1</sup>置換基は、Hであり、少なくとも1%のR<sup>1</sup>置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも2%のR<sup>1</sup>置換基は、式(II)の基であるか、またはそれらが結合している窒素と一体となって、グアニジン部分を形成する)

40

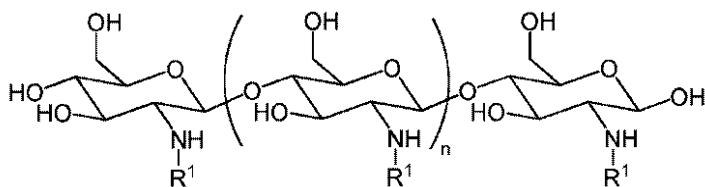
から独立して選択される。

【0792】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンは、以下の式(I)を含み、ここで、数または重量でR<sup>1</sup>部分の少なくとも90% (例えば、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%または少なくとも約99%)は、式(I)において定義されたとおりである：

【0793】

【化 9 4】



式 (I)

ここで：

n は、20 ~ 6000 の整数であり；

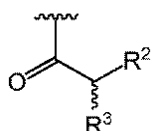
10

各 R<sup>1</sup> は、各存在について、水素、アセチル、および：

a) 式 (II) の基：

【0794】

【化 9 5】



式 (II)

20

(ここで、R<sup>2</sup> は、水素またはアミノであり；R<sup>3</sup> は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖である)；

または

b) 結合している窒素と一体となると、グアニジン部分を形成する R<sup>1</sup>；(ここで、少なくとも 25 % の R<sup>1</sup> 置換基は、H であり、少なくとも 1 % の R<sup>1</sup> 置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも 2 % の R<sup>1</sup> 置換基は、式 (II) の基であるか、またはそれらが結合している窒素と一体となって、グアニジン部分を形成する)

から独立して選択される。

【0795】

30

いくつかの実施形態において、25 ~ 95 % の R<sup>1</sup> 置換基は、水素である。

【0796】

いくつかの実施形態において、55 ~ 90 % の R<sup>1</sup> 置換基は、水素である。

【0797】

いくつかの実施形態において、1 ~ 50 % の R<sup>1</sup> 置換基は、アセチルである。

【0798】

いくつかの実施形態において、4 ~ 20 % の R<sup>1</sup> 置換基は、アセチルである。

【0799】

いくつかの実施形態において、2 ~ 50 % の R<sup>1</sup> 置換基は、式 (II) の基である。

【0800】

40

いくつかの実施形態において、4 ~ 30 % の R<sup>1</sup> 置換基は、式 (II) の基である。

【0801】

いくつかの実施形態において、55 ~ 90 % の R<sup>1</sup> 置換基は、水素であり、4 ~ 20 % の R<sup>1</sup> 置換基は、アセチルであり、かつ 4 ~ 30 % の R<sup>1</sup> 置換基は、式 (II) の基である。

【0802】

いくつかの実施形態において、R<sup>2</sup> は、アミノであり、かつ R<sup>3</sup> は、アルギニン側鎖である。

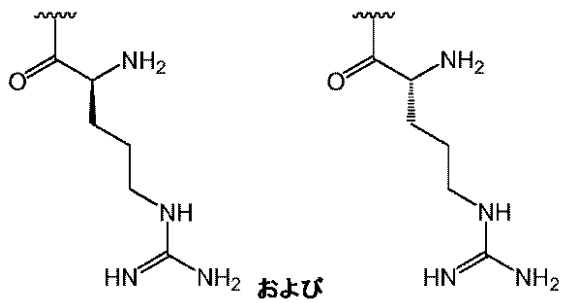
【0803】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup> は、以下：

50

【 0 8 0 4 】

【 化 9 6 】



10

のうちの 1 つから選択される。

【 0 8 0 5 】

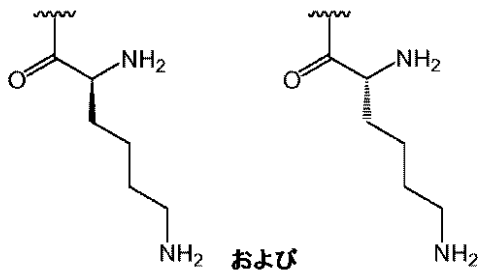
いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、リジン側鎖である。

【 0 8 0 6 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【 0 8 0 7 】

【 化 9 7 】



20

のうちの 1 つから選択される。

【 0 8 0 8 】

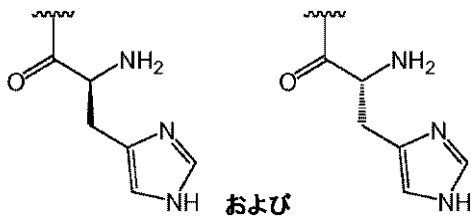
いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、ヒスチジン側鎖である。 30

【 0 8 0 9 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【 0 8 1 0 】

【 化 9 8 】



40

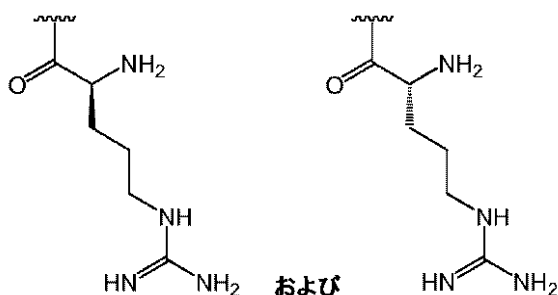
のうちの 1 つから選択される。

【 0 8 1 1 】

いくつかの実施形態において、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、以下：

【 0 8 1 2 】

## 【化 9 9】

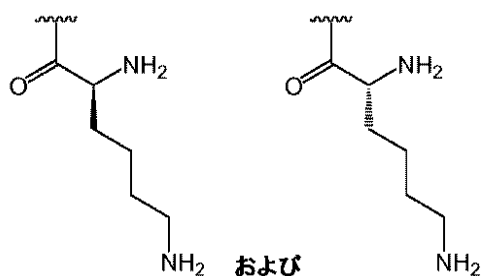


10

のうちの 1 つから選択され、かつ少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、以下：

## 【0 8 1 3】

## 【化 1 0 0】



20

から選択される。

## 【0 8 1 4】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

## 【0 8 1 5】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

## 【0 8 1 6】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

30

## 【0 8 1 7】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

## 【0 8 1 8】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

## 【0 8 1 9】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

## 【0 8 2 0】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

## 【0 8 2 1】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

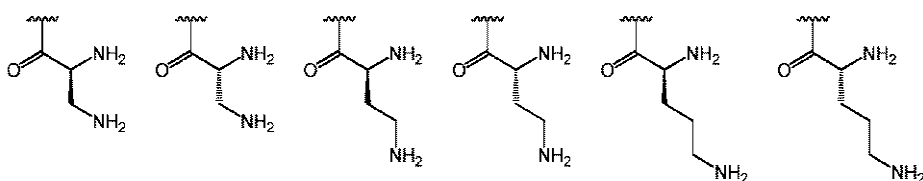
40

## 【0 8 2 2】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

## 【0 8 2 3】

## 【化 1 0 1】



50

のうちの1つから選択される。

【0824】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、グアニジノ基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0825】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、グアニジノ基で置換された $C_1$ アルキルである。

【0826】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、グアニジノ基で置換された $C_2$ アルキルである。

10

【0827】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、グアニジノ基で置換された $C_3$ アルキルである。

【0828】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、グアニジノ基で置換された $C_4$ アルキルである。

【0829】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、グアニジノ基で置換された $C_5$ アルキルである。

【0830】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、グアニジノ基で置換された $C_6$ アルキルである。

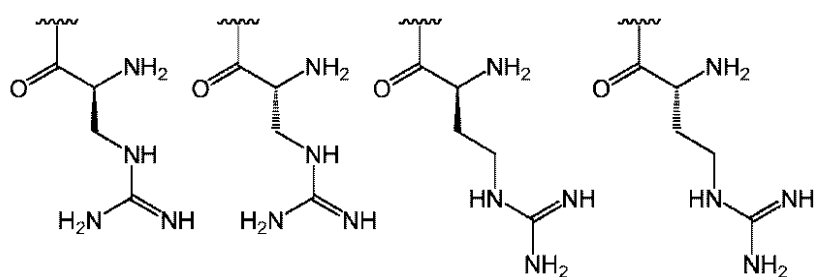
20

【0831】

いくつかの実施形態において、 $R^1$ は、以下：

【0832】

【化102】



30

のうちの1つから選択される。

【0833】

いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、キトサン上での置換の前に窒素保護基で置換され、かつキトサン上での置換の後に除去される、アミノである。

【0834】

いくつかの実施形態において、上記窒素保護基は、tert-ブチルオキシカルボニル (Boc) である。

40

【0835】

いくつかの実施形態では、合成プロセスにおいて、Bocなどの窒素保護基を有する中間体ポリマーを提供し得る窒素保護基が使用される。

【0836】

いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、アミノである。

【0837】

いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、水素であり、かつ $R^3$ は、アミノである。

【0838】

いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、水素であり、かつ $R^3$ は、グアニジノである。

50

## 【 0 8 3 9 】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、水素であり、かつ  $R^3$  は、置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

## 【 0 8 4 0 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

## 【 0 8 4 1 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

## 【 0 8 4 2 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

10

## 【 0 8 4 3 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

## 【 0 8 4 4 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

## 【 0 8 4 5 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

## 【 0 8 4 6 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

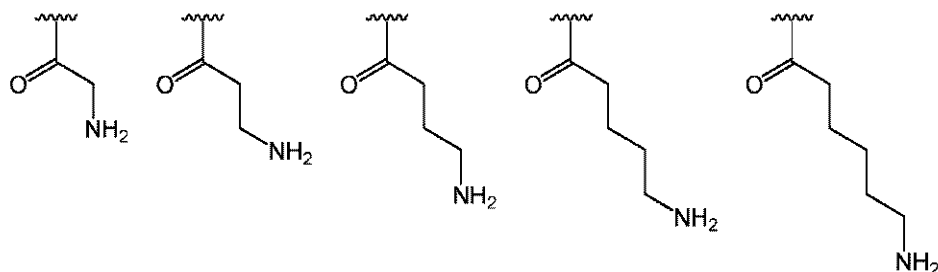
## 【 0 8 4 7 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

20

## 【 0 8 4 8 】

## 【 化 1 0 3 】



30

のうちの 1 つから選択される。

## 【 0 8 4 9 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

## 【 0 8 5 0 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

## 【 0 8 5 1 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

40

## 【 0 8 5 2 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

## 【 0 8 5 3 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

## 【 0 8 5 4 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

50

【 0 8 5 5 】

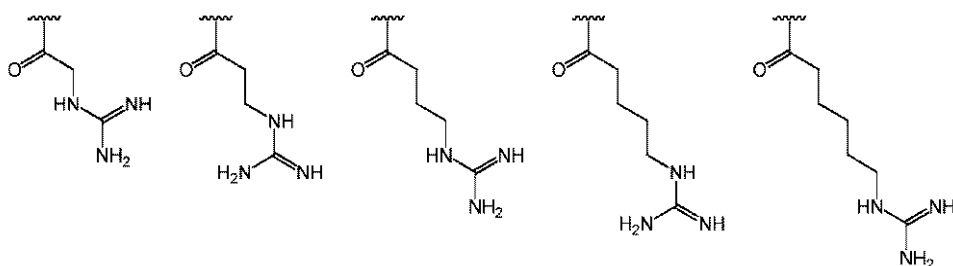
いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

【 0 8 5 6 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【 0 8 5 7 】

【 化 1 0 4 】



10

のうちの 1 つから選択される。

【 0 8 5 8 】

いくつかの実施形態において、少なくとも 25 % の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも 2 % の  $R^1$  置換基は、上に明確に示された式のいずれかから独立して選択される。

20

【 0 8 5 9 】

いくつかの実施形態において、式 ( I ) の官能基化キトサンは、遊離ヒドロキシル部分上でさらに誘導体化され得る。

【 0 8 6 0 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、5,000 ~ 1,000,000 Da である。

【 0 8 6 1 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、10,000 ~ 350,000 Da である。

【 0 8 6 2 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、10,000 ~ 60,000 Da である。

30

【 0 8 6 3 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000 ~ 45,000 Da である。

【 0 8 6 4 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000 ~ 35,000 Da である。

【 0 8 6 5 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000 ~ 25,000 Da である。

40

【 0 8 6 6 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、pH 6 ~ 8 の水性溶液に可溶性である。

【 0 8 6 7 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、pH 6.8 ~ pH 7.4 の水性溶液に可溶性である。

【 0 8 6 8 】

1 つの実施形態において、上記キトサンの 5 % ~ 50 % が、官能基化されている。

【 0 8 6 9 】

50

好ましい実施形態において、上記キトサンの20%～30%が、官能基化されている。

【0870】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの脱アセチル化度(%DDA)は、75%～95%である。

【0871】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの脱アセチル化度(%DDA)は、80%～90%である。

【0872】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの多分散指数(PDI)は、1.0～2.5である。

【0873】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの多分散指数(PDI)は、1.2～1.8である。

【0874】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、他の不純物を実質的に含まない。

【0875】

なおも別の態様において、本発明は、被験体における創傷を処置する方法を特徴とし、その方法は、可溶性または誘導体化キトサンを含む有効量の組成物を含む創傷被覆材を創傷に適用する工程を包含し、それによって創傷が処置される。

【0876】

ある実施形態において、上記組成物は、創傷の治癒にかかる時間を短縮するかまたは創傷の治癒率を上昇させる。いくつかの実施形態において、その組成物は、創傷または創傷の治癒に関連する炎症を減少させる。

【0877】

ある実施形態において、上記被験体は、ヒトまたは動物(例えば、家畜、サーカスの動物、動物園の動物またはコンパニオンペット)である。

【0878】

ある実施形態において、上記被験体は、慢性疾患を有する。

【0879】

ある実施形態において、その慢性疾患は、炎症性腸疾患(IBD)(例えば、クローン病)、糖尿病(例えば、1型または2型真性糖尿病)、慢性腎疾患(CKD)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、甲状腺機能低下症、多発性硬化症、関節リウマチ、肝性脳症、腹膜炎、歯根膜炎、副鼻腔炎、鼻炎、敗血症および全身性エリテマトーデスからなる群より選択される。

【0880】

ある実施形態において、上記被験体は、1種以上のがん治療、例えば、化学療法または放射線療法によって処置されたか、または処置されている。ある実施形態において、上記組成物は、その被験体のがん治療で処置される前、処置中または処置された後に被験体に投与される。ある実施形態において、その組成物は、その治療の前に、例えば、少なくとも約1日間、2日間、3日間、5日間または1週間、被験体に投与される。ある実施形態において、その組成物は、その被験体のがん治療で処置された後、約1日未満、2日未満、4日未満、1週間未満、2週間未満、3週間未満、または4週間未満にわたって、被験体に投与される。

【0881】

ある実施形態において、上記被験体は、免疫抑制療法によって処置されたか、または処置されている。ある実施形態において、その組成物は、その治療の前に、例えば、少なくとも約1日間、2日間、3日間、5日間または1週間、被験体に投与される。ある実施形態において、上記創傷は、例えば、化学療法、放射線療法、免疫抑制療法、化学的損傷、生物学的損傷、放射線学的損傷または免疫不全もしくは免疫系の欠陥(例えば、原発性免

10

20

30

40

50

疫不全または後天性免疫不全（例えば、AIDS、栄養失調、加齢、特定の医薬（例えば、化学療法、疾患修飾性抗リウマチ薬、臓器移植後の免疫抑制薬、糖質コルチコイド））によって引き起こされる。

【0882】

ある実施形態において、上記創傷は、感染、例えば、細菌またはウイルスの感染の結果であり、ここで、その感染は、その創傷が処置されるとき、もはや存在していない。

【0883】

ある実施形態において、上記創傷は、感染、例えば、細菌またはウイルスの感染の結果であり、ここで、その感染は、その創傷が処置されるときもなお存在する。

【0884】

ある実施形態において、上記創傷は、急性創傷である。ある実施形態において、上記創傷は、慢性創傷、例えば、順序立った一連の段階において、予測可能な長さの時間でまたは3ヶ月以内に治癒しない創傷である。ある実施形態において、その創傷は、外科手術創、例えば、医学的な移植術（例えば、皮膚または骨移植術）に起因するドナー部位および/もしくは移植術部位における創傷、または全層切除もしくは中間層切除における創傷である。ある実施形態において、その創傷は、熱傷である。

【0885】

ある実施形態において、上記創傷は、表皮、真皮または皮下組織に存在する。ある実施形態において、上記創傷は、粘膜に存在する。

【0886】

ある実施形態において、上記創傷は、静脈性潰瘍、糖尿病性潰瘍、角膜潰瘍（または角膜上皮に対する損傷）、口腔潰瘍、消化性潰瘍または圧迫潰瘍である。

【0887】

ある実施形態において、上記組成物は、上記被験体に創傷が生じた後、約5分未満、15分未満、30分未満、1時間未満、2時間未満、4時間未満、6時間未満、12時間未満、24時間未満、2日未満、3日未満、4日未満、5日未満、6日未満、7日未満、2週間未満、4週間未満、2ヶ月未満、4ヶ月未満、6ヶ月未満、8ヶ月未満、10ヶ月未満、または1年未満で、その被験体に投与される。

【0888】

ある実施形態において、上記創傷の治癒にかかる時間（例えば、創傷治癒の炎症期、増殖期またはリモデリング期のうちの1つ以上の長さ）は、上記可溶性または誘導体化キトサンと接触していない創傷の治癒にかかる時間（例えば、創傷治癒の炎症期、増殖期またはリモデリング期のうちの1つ以上の長さ）と比べて、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%または95%短縮する。

【0889】

ある実施形態において、上記創傷治癒率（例えば、1日あたりに治癒した絶対面積、最初の面積に対する1日あたりに治癒したパーセンテージ、すなわち、創傷の中心から創傷の平均的な縁までの最大距離を創傷が完全に閉鎖するまでの時間で除算した値）は、上記可溶性または誘導体化キトサンと接触していない創傷の治癒率と比べて、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9または10倍上昇する。

【0890】

ある実施形態において、上記方法は、第2の創傷治療（例えば、抗生物質または抗菌薬の使用、デブリドマン、洗浄、陰圧創傷療法（真空補助閉鎖）、加温、酸素付加、湿潤創傷治癒、機械的ストレスを取り除くこと、ならびに/あるいは治癒因子（例えば、血管内皮成長因子（VEGF）、インスリン様成長因子（IGF）、血小板由来成長因子（PDGF）、トランスフォーミング成長因子-（TGF-）および上皮成長因子（EGF））を分泌するかもしれないそのレベルを高める細胞（例えば、ケラチノサイト）または他の材料（例えば、コラーゲンのマトリックス中に線維芽細胞および/またはケラチノサイトを有する人工皮膚代用物）を加えること）を上記被験体に施す工程をさらに包含する。

【0891】

10

20

30

40

50

ある実施形態において、上記第 2 の創傷治療は、陰圧創傷療法（真空補助閉鎖）を含む。

【0892】

ある実施形態において、上記第 2 の創傷治療は、抗生物質を含む。ある実施形態において、上記組成物は、創傷治療における抗生物質の悪影響を克服する（例えば、縮小する、減少させる、予防する）。

【0893】

ある実施形態において、上記第 2 の創傷治療は、ステロイド性または非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）を含む。ある実施形態において、その組成物は、そのステロイド性または非ステロイド性抗炎症薬と相加的または相乗的に（synergistically）作用する。

10

【0894】

ある実施形態において、その組成物は、局所的にまたは経口的に、例えば、局所的なすぎ、ゲル、スプレー、経口、浣腸、吸入、乾燥粉末、エアロゾル化液体、点眼剤によって投与される。

【0895】

ある実施形態において、上記有効量は、治療有効量である。

【0896】

1 つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、約 pH 6.8 ~ 約 pH 7.4 の水性溶液に可溶性である。

20

【0897】

1 つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、約 pH 3 ~ 約 pH 9 の水性溶液に可溶性である。

【0898】

1 つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、創傷または十二指腸における、約 pH 5.0 ~ 約 pH 6.0 の水性溶液に可溶性である。

【0899】

1 つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、胃における、約 pH 2.0 ~ 約 pH 4.0 の水性溶液に可溶性である。

【0900】

1 つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、消化管の下部における、約 pH 8.0 ~ 約 pH 8.5 の水性溶液に可溶性である。

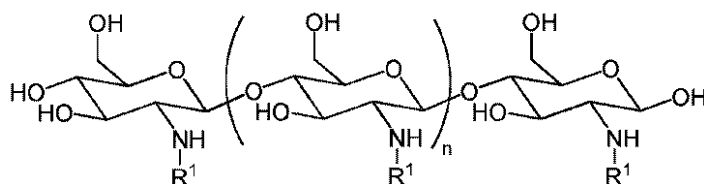
30

【0901】

1 つの実施形態において、上記誘導体化キトサンは、以下の式（I）：

【0902】

【化105】



式 (I)

40

のキトサンを含み、ここで：

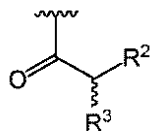
$n$  は、20 ~ 6000 の整数であり；

各  $R^1$  は、各存在について、水素、アセチル、および：

a) 式 (II) の基：

【0903】

【化 1 0 6】



式 (II)

(ここで、 $R^2$  は、水素またはアミノであり；  
 $R^3$  は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖である)；

または

b) 結合している窒素と一体となるときの、グアニジン部分を形成する  $R^1$ ；

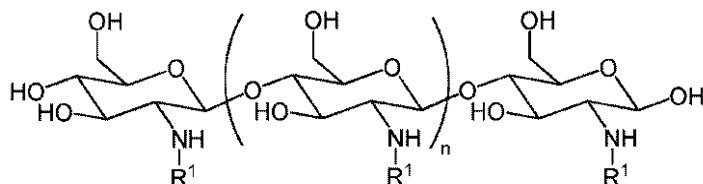
(ここで、少なくとも 25% の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1% の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも 2% の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基であるか、またはそれらが結合している窒素と一体となって、グアニジン部分を形成する) から独立して選択される。

【0904】

1 つの実施形態において、上記誘導体化キトサンは、以下の式 (I) を含み、ここで、数または重量で  $R^1$  部分の少なくとも 90% (例えば、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% または少なくとも約 99%) は、式 (I) において定義されたとおりである；

【0905】

【化 1 0 7】



式 (I)

ここで：

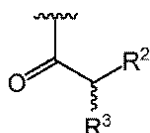
$n$  は、20 ~ 6000 の整数であり；

各  $R^1$  は、各存在について、水素、アセチル、および：

a) 式 (II) の基：

【0906】

【化 1 0 8】



式 (II)

(ここで、 $R^2$  は、水素またはアミノであり；

$R^3$  は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖である)；

または

b) 結合している窒素と一体となるときの、グアニジン部分を形成する  $R^1$ ；

(ここで、少なくとも 25% の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1% の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも 2% の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基であるか、またはそれらが結合している窒素と一体となって、グアニジン部分を形成する) から独立して選択される。

【0907】

いくつかの実施形態において、25～95%の $R^1$ 置換基は、水素である。

【0908】

いくつかの実施形態において、55～90%の $R^1$ 置換基は、水素である。

【0909】

いくつかの実施形態において、1～50%の $R^1$ 置換基は、アセチルである。

【0910】

いくつかの実施形態において、4～20%の $R^1$ 置換基は、アセチルである。

【0911】

いくつかの実施形態において、2～50%の $R^1$ 置換基は、式(II)の基である。

10

【0912】

いくつかの実施形態において、4～30%の $R^1$ 置換基は、式(II)の基である。

【0913】

いくつかの実施形態において、55～90%の $R^1$ 置換基は、水素であり、4～20%の $R^1$ 置換基は、アセチルであり、かつ4～30%の $R^1$ 置換基は、式(II)の基である。

【0914】

いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、アミノであり、かつ $R^3$ は、アルギニン側鎖である。

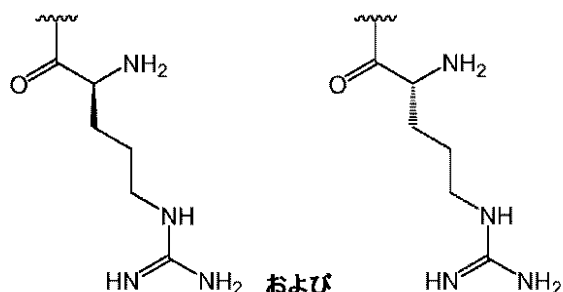
20

【0915】

いくつかの実施形態において、 $R^1$ は、以下：

【0916】

【化109】



30

のうちの1つから選択される。

【0917】

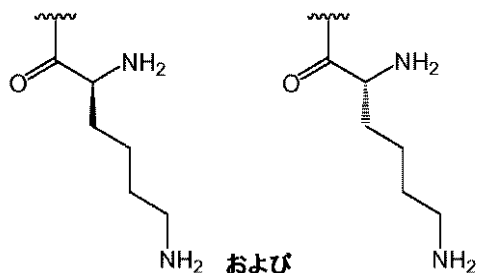
いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、アミノであり、かつ $R^3$ は、リジン側鎖である。

【0918】

いくつかの実施形態において、 $R^1$ は、以下：

【0919】

【化110】



40

のうちの1つから選択される。

【0920】

いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、アミノであり、かつ $R^3$ は、ヒスチジン側鎖で

50

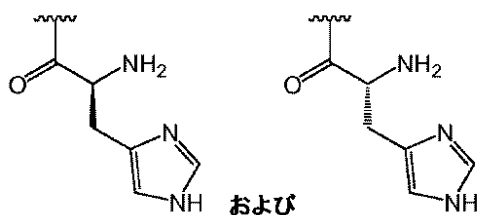
ある。

【0921】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【0922】

【化111】



10

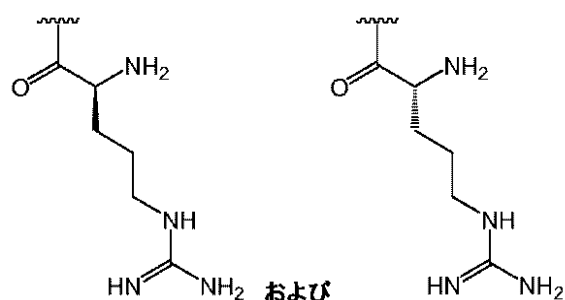
のうちの1つから選択される。

【0923】

いくつかの実施形態において、少なくとも1%の $R^1$ 置換基は、以下：

【0924】

【化112】

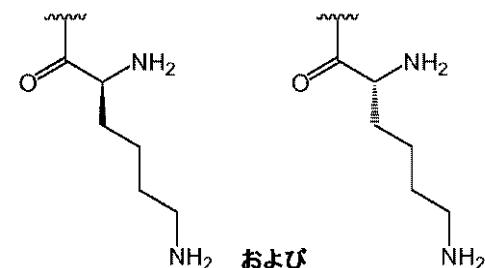


20

のうちの1つから選択され、かつ少なくとも1%の $R^1$ 置換基は、以下：

【0925】

【化113】



30

から選択される。

【0926】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ $R^3$  は、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

40

【0927】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0928】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された $C_1$ アルキルである。

【0929】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された $C_2$ アルキルである。

【0930】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された $C_3$ アルキルである。

50

## 【 0 9 3 1 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

## 【 0 9 3 2 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

## 【 0 9 3 3 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

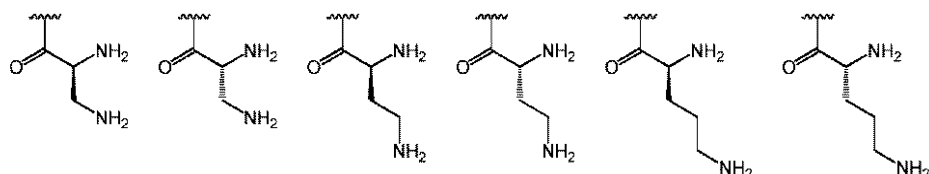
## 【 0 9 3 4 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

## 【 0 9 3 5 】

## 【 化 1 1 4 】

10



のうちの1つから選択される。

## 【 0 9 3 6 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

20

## 【 0 9 3 7 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

## 【 0 9 3 8 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

## 【 0 9 3 9 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

## 【 0 9 4 0 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

30

## 【 0 9 4 1 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

## 【 0 9 4 2 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

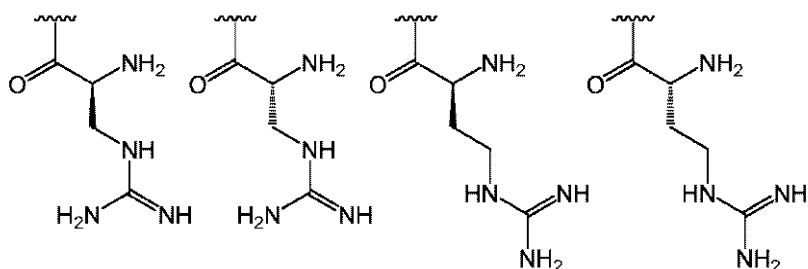
## 【 0 9 4 3 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

40

## 【 0 9 4 4 】

## 【 化 1 1 5 】



50

のうちの1つから選択される。

【0945】

いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、キトサン上での置換の前に窒素保護基で置換され、かつキトサン上での置換の後に除去される、アミノである。

【0946】

いくつかの実施形態において、上記窒素保護基は、tert-ブチルオキシカルボニル(Boc)である。

【0947】

いくつかの実施形態では、合成プロセスにおいて、Bocなどの窒素保護基を有する中間体ポリマーを提供し得る窒素保護基が使用される。

10

【0948】

いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、アミノである。

【0949】

いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、水素であり、かつ $R^3$ は、アミノである。

【0950】

いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、水素であり、かつ $R^3$ は、グアニジノである。

【0951】

いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、水素であり、かつ $R^3$ は、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0952】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、アミノ基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

20

【0953】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、アミノ基で置換された $C_1$ アルキルである。

【0954】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、アミノ基で置換された $C_2$ アルキルである。

【0955】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、アミノ基で置換された $C_3$ アルキルである。

【0956】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、アミノ基で置換された $C_4$ アルキルである。

30

【0957】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、アミノ基で置換された $C_5$ アルキルである。

【0958】

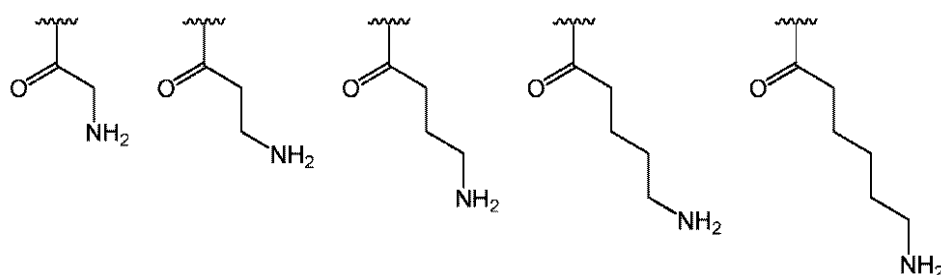
いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、アミノ基で置換された $C_6$ アルキルである。

【0959】

いくつかの実施形態において、 $R^1$ は、以下：

【0960】

【化116】



40

のうちの1つから選択される。

【0961】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、グアニジノ基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

50

## 【 0 9 6 2 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

## 【 0 9 6 3 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

## 【 0 9 6 4 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

## 【 0 9 6 5 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

## 【 0 9 6 6 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

## 【 0 9 6 7 】

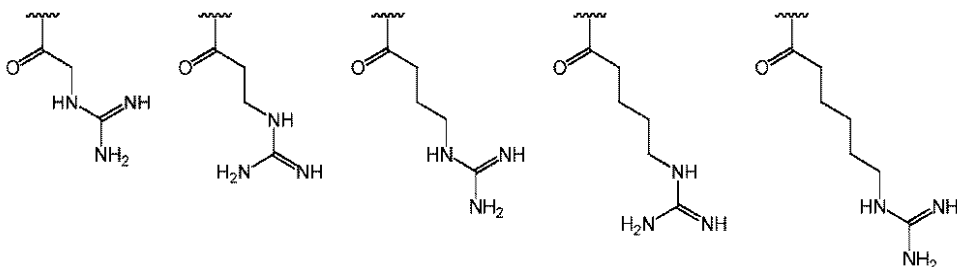
いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

## 【 0 9 6 8 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

## 【 0 9 6 9 】

## 【 化 1 1 7 】



のうちの 1 つから選択される。

## 【 0 9 7 0 】

いくつかの実施形態において、少なくとも 25 % の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも 2 % の  $R^1$  置換基は、上に明確に示された式のいずれかから独立して選択される。

## 【 0 9 7 1 】

いくつかの実施形態において、式 ( I ) の官能基化キトサンは、遊離ヒドロキシル部分上でさらに誘導体化され得る。

## 【 0 9 7 2 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、5,000 ~ 1,000,000 Da である。

## 【 0 9 7 3 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、10,000 ~ 350,000 Da である。

## 【 0 9 7 4 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、10,000 ~ 60,000 Da である。

## 【 0 9 7 5 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000 ~ 45,000 Da である。

10

20

30

40

50

## 【0976】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000～35,000Daである。

## 【0977】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000～25,000Daである。

## 【0978】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、pH6～8の水性溶液に可溶性である。

## 【0979】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、pH6.8～pH7.4の水性溶液に可溶性である。

## 【0980】

1つの実施形態において、上記キトサンの5%～50%が、官能基化されている。

## 【0981】

好ましい実施形態において、上記キトサンの20%～30%が、官能基化されている。

## 【0982】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの脱アセチル化度(%DDA)は、75%～95%である。

## 【0983】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの脱アセチル化度(%DDA)は、80%～90%である。

## 【0984】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの多分散指数(PDI)は、1.0～2.5である。

## 【0985】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの多分散指数(PDI)は、1.2～1.8である。

## 【0986】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、他の不純物を実質的に含まない。

## 【0987】

1つの態様において、本発明は、外科手技を受けているかまたは外科手技を受けた被験体を処置する方法を特徴とし、その方法は：可溶性または誘導体化キトサンを含む有効量の組成物を被験体に投与する工程を包含し、それによって被験体が処置される。

## 【0988】

ある実施形態において、上記外科手技は、一般的な手術（例えば、心胸郭手術、血管手術、形成手術、小児手術、直腸結腸手術、移植手術、腫瘍手術(surgical oncology)、外傷手術、内分泌手術、胸部手術、皮膚手術)、耳鼻咽喉科学-頭頸部手術、婦人科手術、口腔顎顔面手術、整形手術、神経手術、眼科手術(眼の手術)、足の手術、再建手術および泌尿器科手術からなる群より選択される。

## 【0989】

ある実施形態において、上記眼の外科手技は、レーザー眼科手術、屈折手術、白内障手術、緑内障手術、シュレム管形成術(canaloplasty)、角膜手術、硝子体網膜手術、眼筋手術および眼形成手術からなる群より選択される。

## 【0990】

ある実施形態において、上記被験体は、外科手技に起因する創傷を有する。

## 【0991】

ある実施形態において、上記組成物は、その組成物で処置されていない被験体における傷跡または傷跡の形成と比べて、瘢痕（例えば、サイズ、重症度）を減少させるかまたは

10

20

30

40

50

傷跡の形成を予防する。ある実施形態において、上記組成物は、瘢痕に起因する視力喪失を低減する。

【0992】

ある実施形態において、上記創傷は、感染の結果ではない。ある実施形態において、上記創傷は、感染、例えば、細菌またはウイルスの感染の結果であり、ここで、その感染は、その創傷が処置されるとき、もはや存在していない。別の実施形態において、その創傷は、感染、例えば、細菌またはウイルスの感染の結果であり、ここで、その感染は、その創傷が処置されるときもなお存在する。

【0993】

ある実施形態において、上記組成物は、上記被験体に創傷が生じた後、約5分未満、15分未満、30分未満、1時間未満、2時間未満、4時間未満、6時間未満、12時間未満、24時間未満、2日未満、3日未満、4日未満、5日未満、6日未満、7日未満、2週間未満、4週間未満、2ヶ月未満、4ヶ月未満、6ヶ月未満、8ヶ月未満、10ヶ月未満、または1年未満で、その被験体に投与される。

10

【0994】

ある実施形態において、上記組成物は、外科手技の前に、例えば、少なくとも1日間、2日間、3日間、5日間または1週間、予防的に投与される。

【0995】

ある実施形態において、上記組成物は、創傷の治癒にかかる時間を短縮するかまたは創傷の治癒率を上昇させる。いくつかの実施形態において、その組成物は、創傷または創傷の治癒に関連する炎症を減少させる。

20

【0996】

ある実施形態において、上記創傷の治癒にかかる時間（例えば、創傷治癒の炎症期、増殖期またはリモデリング期のうちの1つ以上の長さ）は、上記可溶性または誘導体化キトサンと接触していない創傷の治癒にかかる時間（例えば、創傷治癒の炎症期、増殖期またはリモデリング期のうちの1つ以上の長さ）と比べて、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%または95%短縮する。

【0997】

ある実施形態において、上記創傷治癒率（例えば、1日あたりに治癒した絶対面積、最初の面積に対する1日あたりに治癒したパーセンテージ、すなわち、創傷の中心から創傷の平均的な縁までの最大距離を創傷が完全に閉鎖するまでの時間で除算した値）は、上記可溶性または誘導体化キトサンと接触していない創傷の治癒率と比べて、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9または10倍上昇する。

30

【0998】

ある実施形態において、上記方法は、本明細書中に記載される第2の創傷治療および/または本明細書中に記載される第2の傷跡管理剤を被験体に投与する工程をさらに包含する。

【0999】

ある実施形態において、上記第2の創傷治療は、抗生物質を含む。ある実施形態において、上記組成物は、創傷治癒における抗生物質の悪影響を克服する（例えば、縮小する、減少させる、および/または予防する）。

40

【1000】

ある実施形態において、上記第2の創傷治療は、ステロイド性または非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）を含む。ある実施形態において、その組成物は、そのステロイド性または非ステロイド性抗炎症薬と相加的または相乗的に（synergistically）作用する。

【1001】

ある実施形態において、上記組成物は、局所的に、例えば、局所的なすすぎ、ゲルおよび点眼剤によって投与される。

【1002】

50

ある実施形態において、上記組成物は、外科手技の前、最中または後に投与される。

【1003】

ある実施形態において、上記組成物は、創傷治癒段階、例えば、炎症期、増殖期またはリモデリング期のうちの1つ以上の前、最中または後に投与される。

【1004】

ある実施形態において、上記有効量は、治療有効量である。

【1005】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、約pH6.8～約pH7.4の水性溶液に可溶性である。

【1006】

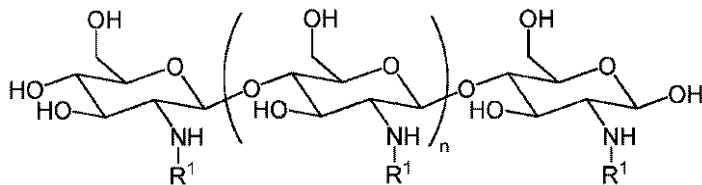
1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、約pH3～約pH9の水性溶液に可溶性である。

【1007】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンは、以下の式(I)：

【1008】

【化118】



式(I)

のキトサンを含み、ここで：

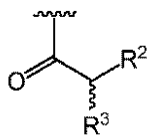
nは、20～6000の整数であり；

各R<sup>1</sup>は、各存在について、水素、アセチル、および：

a) 式(II)の基：

【1009】

【化119】



式(II)

(ここで、R<sup>2</sup>は、水素またはアミノであり；

R<sup>3</sup>は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖である)；

または

b) 結合している窒素と一体となると、グアニジン部分を形成するR<sup>1</sup>；

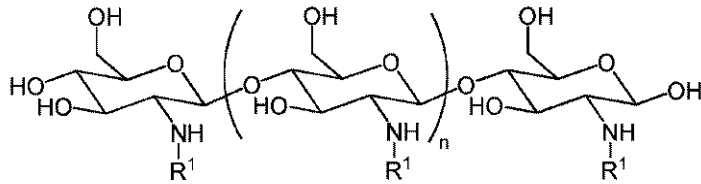
(ここで、少なくとも25%のR<sup>1</sup>置換基は、Hであり、少なくとも1%のR<sup>1</sup>置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも2%のR<sup>1</sup>置換基は、式(II)の基であるか、またはそれらが結合している窒素と一体となって、グアニジン部分を形成する)から独立して選択される。

【1010】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンは、以下の式(I)を含み、ここで、数または重量でR<sup>1</sup>部分の少なくとも90% (例えば、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%または少なくとも約99%)は、式(I)において定義されたとおりである：

【1011】

## 【化 1 2 0】



式 (I)

ここで：

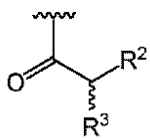
$n$  は、20 ~ 6000 の整数であり；

各  $R^1$  は、各存在について、水素、アセチル、および：

a) 式 (II) の基：

## 【1012】

## 【化 1 2 1】



式 (II)

(ここで、 $R^2$  は、水素またはアミノであり；

$R^3$  は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖である)；

または

b) 結合している窒素と一体となると、グアニジン部分を形成する  $R^1$ ；

(ここで、少なくとも25%の  $R^1$  置換基は、Hであり、少なくとも1%の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも2%の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基であるか、またはそれらが結合している窒素と一体となって、グアニジン部分を形成する)

から独立して選択される。

## 【1013】

いくつかの実施形態において、25 ~ 95%の  $R^1$  置換基は、水素である。

## 【1014】

いくつかの実施形態において、55 ~ 90%の  $R^1$  置換基は、水素である。

## 【1015】

いくつかの実施形態において、1 ~ 50%の  $R^1$  置換基は、アセチルである。

## 【1016】

いくつかの実施形態において、4 ~ 20%の  $R^1$  置換基は、アセチルである。

## 【1017】

いくつかの実施形態において、2 ~ 50%の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基である。

## 【1018】

いくつかの実施形態において、4 ~ 30%の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基である。

## 【1019】

いくつかの実施形態において、55 ~ 90%の  $R^1$  置換基は、水素であり、4 ~ 20%の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、かつ4 ~ 30%の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基である。

## 【1020】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、アルギニン側鎖である。

## 【1021】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

## 【1022】

10

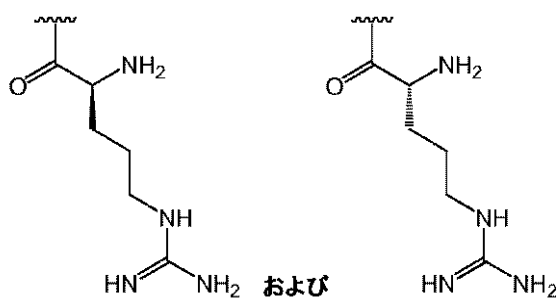
20

30

40

50

【化 1 2 2】



のうちの 1 つから選択される。

10

【1 0 2 3】

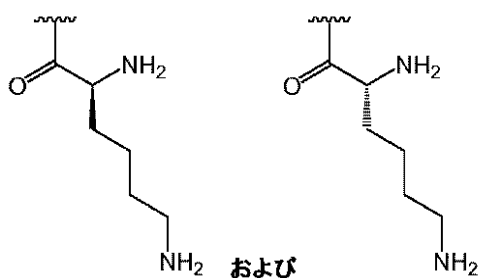
いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、リジン側鎖である。

【1 0 2 4】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【1 0 2 5】

【化 1 2 3】



20

のうちの 1 つから選択される。

【1 0 2 6】

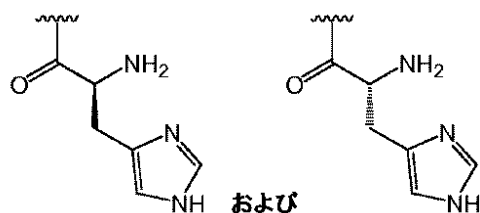
いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、ヒスチジン側鎖である。

【1 0 2 7】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【1 0 2 8】

【化 1 2 4】



40

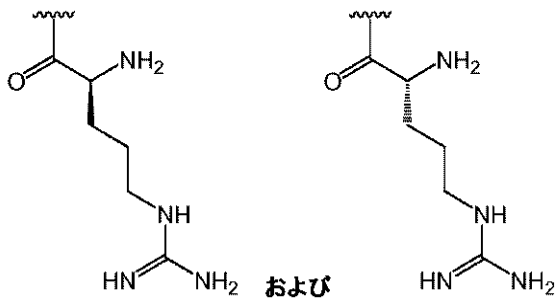
のうちの 1 つから選択される。

【1 0 2 9】

いくつかの実施形態において、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、以下：

【1 0 3 0】

## 【化 1 2 5】

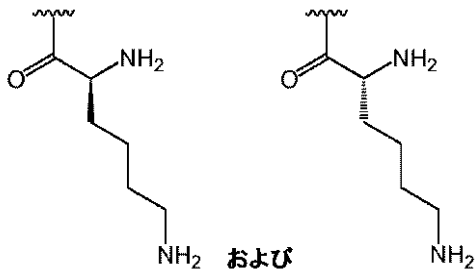


10

のうちの 1 つから選択され、かつ少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、以下：

## 【 1 0 3 1】

## 【化 1 2 6】



20

から選択される。

## 【 1 0 3 2】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

## 【 1 0 3 3】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

## 【 1 0 3 4】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

30

## 【 1 0 3 5】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

## 【 1 0 3 6】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

## 【 1 0 3 7】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

## 【 1 0 3 8】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

## 【 1 0 3 9】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

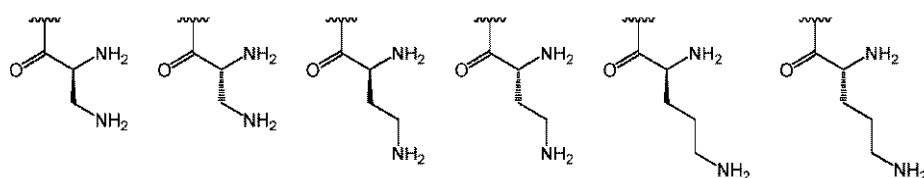
40

## 【 1 0 4 0】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

## 【 1 0 4 1】

## 【化 1 2 7】



50

のうちの1つから選択される。

【1042】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、グアニジノ基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【1043】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、グアニジノ基で置換された $C_1$ アルキルである。

【1044】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、グアニジノ基で置換された $C_2$ アルキルである。

10

【1045】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、グアニジノ基で置換された $C_3$ アルキルである。

【1046】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、グアニジノ基で置換された $C_4$ アルキルである。

【1047】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、グアニジノ基で置換された $C_5$ アルキルである。

【1048】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、グアニジノ基で置換された $C_6$ アルキルである。

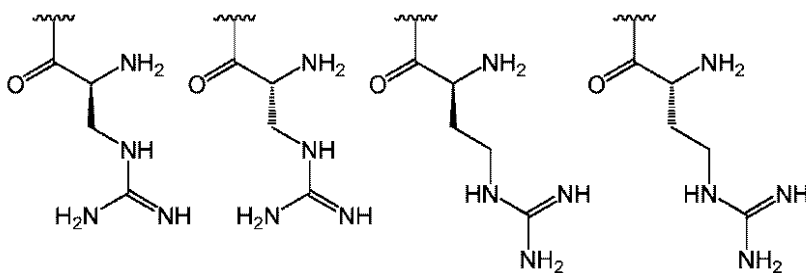
20

【1049】

いくつかの実施形態において、 $R^1$ は、以下：

【1050】

【化128】



30

のうちの1つから選択される。

【1051】

いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、キトサン上での置換の前に窒素保護基で置換され、かつキトサン上での置換の後に除去される、アミノである。

【1052】

いくつかの実施形態において、上記窒素保護基は、tert-ブチルオキシカルボニル (Boc) である。

40

【1053】

いくつかの実施形態では、合成プロセスにおいて、Bocなどの窒素保護基を有する中間体ポリマーを提供し得る窒素保護基が使用される。

【1054】

いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、アミノである。

【1055】

いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、水素であり、かつ $R^3$ は、アミノである。

【1056】

いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、水素であり、かつ $R^3$ は、グアニジノである。

50

## 【 1 0 5 7 】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、水素であり、かつ  $R^3$  は、置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

## 【 1 0 5 8 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

## 【 1 0 5 9 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

## 【 1 0 6 0 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

10

## 【 1 0 6 1 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

## 【 1 0 6 2 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

## 【 1 0 6 3 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

## 【 1 0 6 4 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

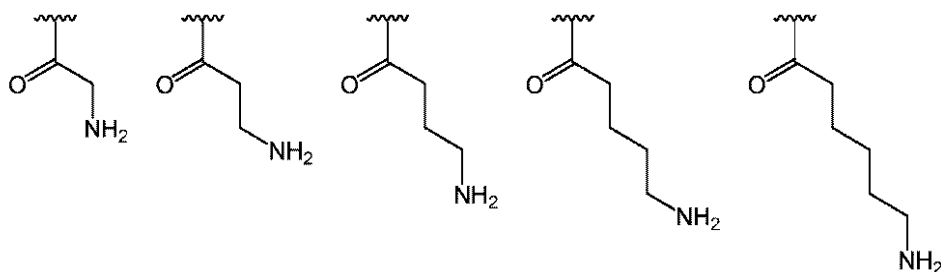
## 【 1 0 6 5 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

20

## 【 1 0 6 6 】

## 【 化 1 2 9 】



30

のうちの 1 つから選択される。

## 【 1 0 6 7 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

## 【 1 0 6 8 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

## 【 1 0 6 9 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

40

## 【 1 0 7 0 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

## 【 1 0 7 1 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

## 【 1 0 7 2 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

## 【 1 0 7 3 】

50

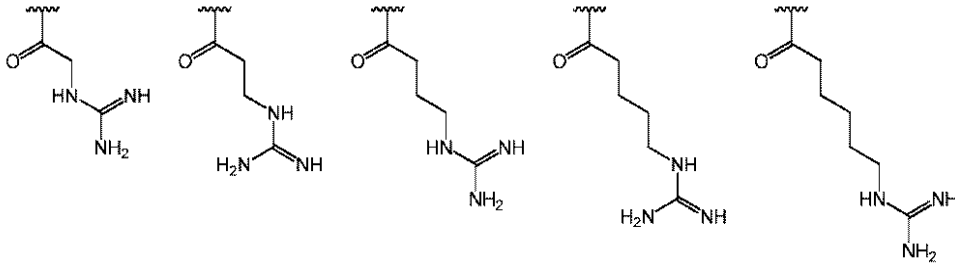
いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

【1074】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【1075】

【化130】



10

のうちの1つから選択される。

【1076】

いくつかの実施形態において、少なくとも25%の $R^1$ 置換基は、Hであり、少なくとも1%の $R^1$ 置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも2%の $R^1$ 置換基は、上に明確に示された式のいずれかから独立して選択される。

【1077】

いくつかの実施形態において、式(I)の官能基化キトサンは、遊離ヒドロキシル部分上でさらに誘導体化され得る。

【1078】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、5,000~1,000,000 Daである。

【1079】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、10,000~350,000 Daである。

【1080】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、10,000~60,000 Daである。

【1081】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000~45,000 Daである。

【1082】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000~35,000 Daである。

【1083】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000~25,000 Daである。

【1084】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、pH 6~8の水性溶液に可溶性である。

【1085】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、pH 6.8~pH 7.4の水性溶液に可溶性である。

【1086】

1つの実施形態において、上記キトサンの5%~50%が、官能基化されている。

【1087】

好ましい実施形態において、上記キトサンの20%~30%が、官能基化されている。

50

## 【1088】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの脱アセチル化度（%DDA）は、75%～95%である。

## 【1089】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの脱アセチル化度（%DDA）は、80%～90%である。

## 【1090】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの多分散指数（PDI）は、1.0～2.5である。

## 【1091】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの多分散指数（PDI）は、1.2～1.8である。

## 【1092】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、他の不純物を実質的に含まない。

## 【1093】

1つの態様において、本発明は、被験体における炎症を処置する（例えば、炎症を減少させる）方法の特徴とし、その方法は、可溶性または誘導体化キトサンを含む有効量の組成物を被験体に投与する工程を包含し、ここで、その炎症は、細菌の感染に関連せず（例えば、その被験体は、細菌感染を有していない）、それによって被験体が処置される。

## 【1094】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、その組成物で処置されていない被験体における炎症のレベルまたは炎症の持続時間と比べて、例えば、少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%または90%、炎症のレベルを低下させるおよび/または炎症の持続時間を短縮する。

## 【1095】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、1つ以上の抗炎症性サイトカイン（例えば、IL-10）をアップレギュレートするおよび/または1つ以上の炎症促進性サイトカイン（例えば、TNF- $\alpha$ ）および/またはIL-8）をダウンレギュレートする。

## 【1096】

いくつかの実施形態において、上記方法は、第2の抗炎症剤を被験体に投与する工程をさらに包含する。

## 【1097】

いくつかの実施形態において、上記第2の抗炎症剤は、ステロイド（例えば、糖質コルチコイド（例えば、プレドニゾロン）、非ステロイド性抗炎症薬（例えば、サリチレート（例えば、アスピリン（アセチルサリチル酸）、ジフルニサル、サルサート）；プロピオン酸誘導体（例えば、イブプロフェン、ナプロキセン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、オキサプロジン、ロキソプロフェン）、酢酸誘導体（インドメタシン、スリンダク、エトドラク、ケトロラク、ジクロフェナク、ナブメトン）；エノール酸（enolic acid）（オキシカム（oxicam））誘導体（例えば、ピロキシカム、メロキシカム、テノキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、イソキシカム）；フェナム酸誘導体（フェマメート）（例えば、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸）、選択的COX-2阻害薬（コキシブ）（例えば、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ（parecoxib）、ルミラコキシブ（lumiracoxib）エトリコキシブ（etoricoxib）、フィロコキシブ（firocoxib））；スルホンアニリド（ニメスリド）；5-LOX/COX阻害薬（リコフェロン（licofelone））；および免疫選択的抗炎症性誘導体（Immune Selective Anti-Inflammatory Derivative）（ImSAID）からなる群より選択される。

## 【1098】

ある実施形態において、上記被験体は、創傷を有する。ある実施形態において、その創傷は、急性創傷である。ある実施形態において、その創傷は、慢性創傷、例えば、順序立った一連の段階において、予測可能な長さの時間でまたは3ヶ月以内に治癒しない創傷である。ある実施形態において、その創傷は、外科手術創、例えば、医学的な移植術（例えば、皮膚または骨移植術）に起因するドナー部位および/または移植術部位における創傷、または全層切除もしくは中間層切除における創傷である。ある実施形態において、上記創傷は、熱傷創傷である。ある実施形態において、その創傷は、表皮、真皮または皮下組織に存在する。ある実施形態において、その創傷は、粘膜に存在する。ある実施形態において、その創傷は、静脈性潰瘍、糖尿病性潰瘍、角膜潰瘍（または角膜上皮に対する損傷）、口腔潰瘍、消化性潰瘍または圧迫潰瘍である。

10

#### 【1099】

ある実施形態において、上記組成物は、上記被験体に創傷が生じた後、約5分未満、15分未満、30分未満、1時間未満、2時間未満、4時間未満、6時間未満、12時間未満、24時間未満、2日未満、3日未満、4日未満、5日未満、6日未満、7日未満、2週間未満、4週間未満、2ヶ月未満、4ヶ月未満、6ヶ月未満、8ヶ月未満、10ヶ月未満、または1年未満で、その被験体に投与される。

#### 【1100】

ある実施形態（embolization）において、上記組成物は、創傷損傷の前に、例えば、少なくとも1日間、2日間、3日間、5日間または1週間、被験体に投与される。

#### 【1101】

ある実施形態において、上記組成物は、創傷の治癒にかかる時間を短縮するかまたは創傷の治癒率を上昇させる。いくつかの実施形態において、その組成物は、創傷または創傷の治癒に関連する炎症を減少させる。

20

#### 【1102】

ある実施形態において、上記創傷の治癒にかかる時間（例えば、創傷治癒の炎症期、増殖期またはリモデリング期のうちの1つ以上の長さ）は、上記可溶性または誘導体化キトサンと接触していない創傷の治癒にかかる時間（例えば、創傷治癒の炎症期、増殖期またはリモデリング期のうちの1つ以上の長さ）と比べて、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%または95%短縮する。

#### 【1103】

ある実施形態において、上記創傷治癒率（例えば、1日あたりに治癒した絶対面積、最初の面積に対する1日あたりに治癒したパーセンテージ、すなわち、創傷の中心から創傷の平均的な縁までの最大距離を創傷が完全に閉鎖するまでの時間で除算した値）は、上記可溶性または誘導体化キトサンと接触していない創傷の治癒率と比べて、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9または10倍上昇する。

30

#### 【1104】

ある実施形態において、上記方法は、創傷治療（例えば、抗生物質または抗菌薬の使用、デブリドマン、洗浄、陰圧創傷療法（真空補助閉鎖）、加温、酸素付加、湿潤創傷治療、機械的ストレスを取り除くこと、ならびに/または治癒因子（例えば、血管内皮成長因子（VEGF）、インスリン様成長因子（IGF）、血小板由来成長因子（PDGF）、トランスフォーミング成長因子-（TGF-）および上皮成長因子（EGF））を分泌するかまたはそのレベルを高める細胞（例えば、ケラチノサイト）または他の材料（例えば、コラーゲンのマトリックス中に線維芽細胞および/またはケラチノサイトを有する人工皮膚代用物）を加えること）を上記被験体に施す工程をさらに包含する。

40

#### 【1105】

ある実施形態において、上記創傷治療は、陰圧創傷療法（真空補助閉鎖）を含む。

#### 【1106】

ある実施形態において、上記創傷治療は、ステロイド性または非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）を含む。ある実施形態において、その組成物は、そのステロイド性または非ステロイド性抗炎症薬と相加的または相乗的に（synergistically）作用

50

する。

【 1 1 0 7 】

ある実施形態において、上記組成物は、局所的または経口的に、例えば、局所的なすすぎ、ゲル、スプレー、経口、浣腸、吸入、乾燥粉末、エアロゾル化液体、エアロゾル化粉末または点眼剤によって、投与される。いくつかの実施形態において、上記組成物は、炎症性胃腸障害を処置するために経口的に投与される。

【 1 1 0 8 】

ある実施形態において、上記組成物は、創傷治癒段階、例えば、炎症期、増殖期またはリモデリング期のうちの1つ以上の前、最中または後に投与される。

【 1 1 0 9 】

ある実施形態において、上記有効量は、治療有効量である。

【 1 1 1 0 】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、約 pH 6 . 8 ~ 約 pH 7 . 4 の水性溶液に可溶性である。

【 1 1 1 1 】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、約 pH 3 ~ 約 pH 9 の水性溶液に可溶性である。

【 1 1 1 2 】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、創傷または十二指腸における、約 pH 5 . 0 ~ 約 pH 6 . 0 の水性溶液に可溶性である。

【 1 1 1 3 】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、胃における、約 pH 2 . 0 ~ 約 pH 4 . 0 の水性溶液に可溶性である。

【 1 1 1 4 】

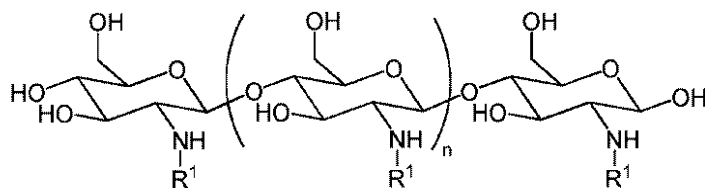
1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、消化管の下部における、約 pH 8 . 0 ~ 約 pH 8 . 5 の水性溶液に可溶性である。

【 1 1 1 5 】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンは、以下の式 ( I ) :

【 1 1 1 6 】

【 化 1 3 1 】



式 (I)

のキトサンを含み、ここで：

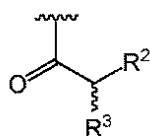
$n$  は、20 ~ 6000 の整数であり；

各  $R^1$  は、各存在について、水素、アセチル、および；

a) 式 ( I I ) の基：

【 1 1 1 7 】

【 化 1 3 2 】



式 (II)

(ここで、 $R^2$  は、水素またはアミノであり；

10

20

30

40

50

$R^3$  は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖である) ;

または

b) 結合している窒素と一体となると、グアニジン部分を形成する  $R^1$  ;

(ここで、少なくとも 25% の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1% の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも 2% の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基であるか、またはそれらが結合している窒素と一体となって、グアニジン部分を形成する)

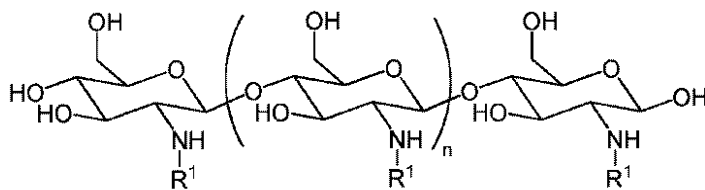
から独立して選択される。

【1118】

1 つの実施形態において、上記誘導体化キトサンは、以下の式 (I) を含み、ここで、  
数または重量で  $R^1$  部分の少なくとも 90% (例えば、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% または少なくとも約 99%) は、式 (I) において定義されたとおりである ;

【1119】

【化133】



式 (I)

ここで ;

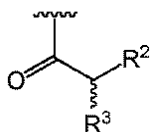
$n$  は、20 ~ 6000 の整数であり ;

各  $R^1$  は、各存在について、水素、アセチル、および ;

a) 式 (II) の基 :

【1120】

【化134】



式 (II)

(ここで、 $R^2$  は、水素またはアミノであり ;

$R^3$  は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖である) ;

または

b) 結合している窒素と一体となると、グアニジン部分を形成する  $R^1$  ;

(ここで、少なくとも 25% の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1% の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも 2% の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基であるか、またはそれらが結合している窒素と一体となって、グアニジン部分を形成する)

から独立して選択される。

【1121】

いくつかの実施形態において、25 ~ 95% の  $R^1$  置換基は、水素である。

【1122】

いくつかの実施形態において、55 ~ 90% の  $R^1$  置換基は、水素である。

【1123】

いくつかの実施形態において、1 ~ 50% の  $R^1$  置換基は、アセチルである。

【1124】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、4 ~ 20 % の  $R^1$  置換基は、アセチルである。

【1125】

いくつかの実施形態において、2 ~ 50 % の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基である。

【1126】

いくつかの実施形態において、4 ~ 30 % の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基である。

【1127】

いくつかの実施形態において、55 ~ 90 % の  $R^1$  置換基は、水素であり、4 ~ 20 % の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、かつ 4 ~ 30 % の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基である。

【1128】

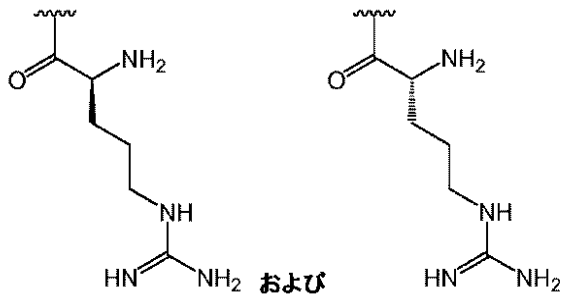
いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、アルギニン側鎖である。

【1129】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【1130】

【化135】



10

20

のうちの1つから選択される。

【1131】

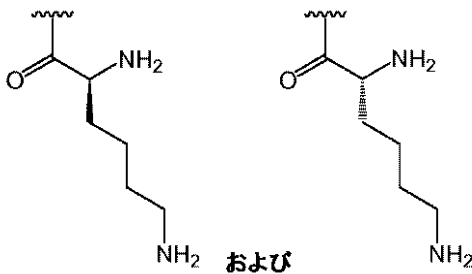
いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、リジン側鎖である。

【1132】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【1133】

【化136】



30

40

のうちの1つから選択される。

【1134】

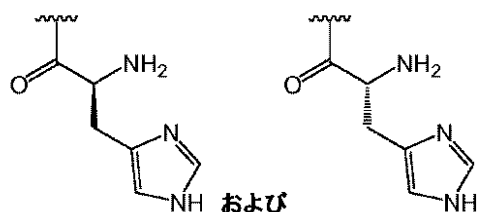
いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、ヒスチジン側鎖である。

【1135】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【1136】

## 【化 1 3 7】



のうちの 1 つから選択される。

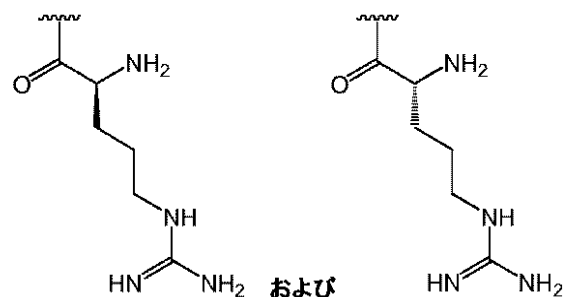
## 【 1 1 3 7】

10

いくつかの実施形態において、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、以下：

## 【 1 1 3 8】

## 【化 1 3 8】

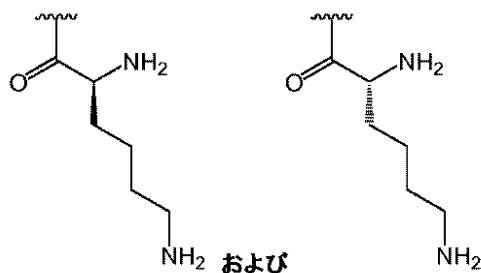


20

のうちの 1 つから選択され、かつ少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、以下：

## 【 1 1 3 9】

## 【化 1 3 9】



30

から選択される。

## 【 1 1 4 0】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

## 【 1 1 4 1】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

40

## 【 1 1 4 2】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

## 【 1 1 4 3】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

## 【 1 1 4 4】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

## 【 1 1 4 5】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

## 【 1 1 4 6】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

50

【 1 1 4 7 】

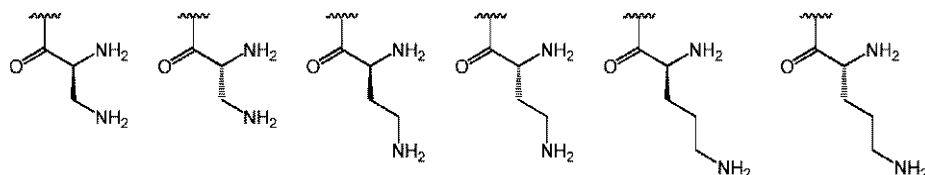
いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

【 1 1 4 8 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【 1 1 4 9 】

【 化 1 4 0 】



10

のうちの1つから選択される。

【 1 1 5 0 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

【 1 1 5 1 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

【 1 1 5 2 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

【 1 1 5 3 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

【 1 1 5 4 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

【 1 1 5 5 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

【 1 1 5 6 】

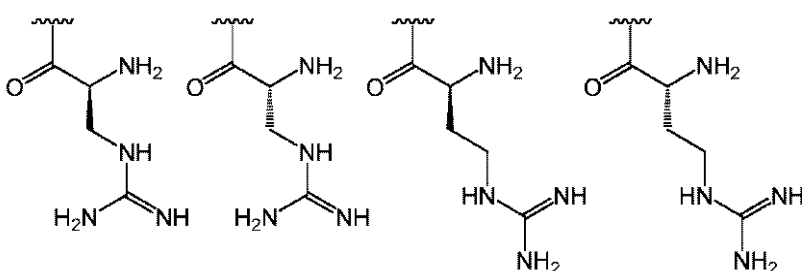
いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

【 1 1 5 7 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【 1 1 5 8 】

【 化 1 4 1 】



40

のうちの1つから選択される。

【 1 1 5 9 】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、キトサン上での置換の前に窒素保護基で置換され、かつキトサン上での置換の後に除去される、アミノである。

50

## 【 1 1 6 0 】

いくつかの実施形態において、上記窒素保護基は、*tert*-ブチルオキシカルボニル (Boc) である。

## 【 1 1 6 1 】

いくつかの実施形態では、合成プロセスにおいて、Bocなどの窒素保護基を有する中間体ポリマーを提供し得る窒素保護基が使用される。

## 【 1 1 6 2 】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノである。

## 【 1 1 6 3 】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、水素であり、かつ  $R^3$  は、アミノである。

10

## 【 1 1 6 4 】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、水素であり、かつ  $R^3$  は、グアニジノである。

## 【 1 1 6 5 】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、水素であり、かつ  $R^3$  は、置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

## 【 1 1 6 6 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

## 【 1 1 6 7 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

20

## 【 1 1 6 8 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

## 【 1 1 6 9 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

## 【 1 1 7 0 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

## 【 1 1 7 1 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

## 【 1 1 7 2 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

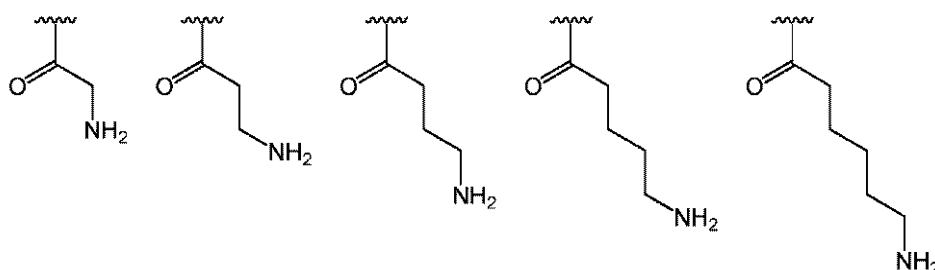
30

## 【 1 1 7 3 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

## 【 1 1 7 4 】

## 【 化 1 4 2 】



40

のうちの1つから選択される。

## 【 1 1 7 5 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

## 【 1 1 7 6 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

。

## 【 1 1 7 7 】

50

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

【 1 1 7 8 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

【 1 1 7 9 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

【 1 1 8 0 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

【 1 1 8 1 】

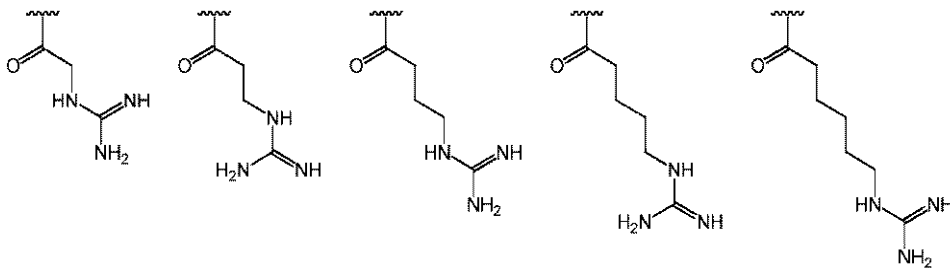
いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

【 1 1 8 2 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【 1 1 8 3 】

【 化 1 4 3 】



のうちの 1 つから選択される。

【 1 1 8 4 】

いくつかの実施形態において、少なくとも 25 % の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも 2 % の  $R^1$  置換基は、上に明確に示された式のいずれかから独立して選択される。

【 1 1 8 5 】

いくつかの実施形態において、式 ( I ) の官能基化キトサンは、遊離ヒドロキシル部分上でさらに誘導体化され得る。

【 1 1 8 6 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、5,000 ~ 1,000,000 Da である。

【 1 1 8 7 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、10,000 ~ 350,000 Da である。

【 1 1 8 8 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、10,000 ~ 60,000 Da である。

【 1 1 8 9 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000 ~ 45,000 Da である。

【 1 1 9 0 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000 ~ 35,000 Da である。

【 1 1 9 1 】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000~25,000 Daである。

【1192】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、pH 6~8の水性溶液に可溶性である。

【1193】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、pH 6.8~pH 7.4の水性溶液に可溶性である。

【1194】

1つの実施形態において、上記キトサンの5%~50%が、官能基化されている。

10

【1195】

好ましい実施形態において、上記キトサンの20%~30%が、官能基化されている。

【1196】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの脱アセチル化度(%DDA)は、75%~95%である。

【1197】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの脱アセチル化度(%DDA)は、80%~90%である。

【1198】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの多分散指数(PDI)は、1.0~2.5である。

20

【1199】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの多分散指数(PDI)は、1.2~1.8である。

【1200】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、他の不純物を実質的に含まない。

【1201】

1つの態様において、本発明は、被験体における創傷を処置する方法を特徴とし、その方法は、創傷に陰圧を適用する工程(例えば、減圧によって);および可溶性または誘導体化キトサンを含む有効量の組成物と創傷とを接触させる工程を包含し、それによって創傷が処置される。

30

【1202】

ある実施形態において、上記組成物は、創傷の治癒にかかる時間を短縮するかまたは創傷の治癒率を上昇させる。いくつかの実施形態において、その組成物は、創傷または創傷の治癒に関連する炎症を減少させる。

【1203】

ある実施形態において、上記被験体は、ヒトまたは動物(例えば、家畜、サーカスの動物もしくは動物園の動物またはコンパニオンペット)である。

【1204】

ある実施形態において、上記被験体は、慢性疾患を有する。ある実施形態において、その慢性疾患は、炎症性腸疾患(IBD)(例えば、クローン病)、糖尿病(例えば、1型または2型真性糖尿病)、慢性腎疾患(CKD)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、甲状腺機能低下症、多発性硬化症、関節リウマチ、肝性脳症、腹膜炎、歯根膜炎、副鼻腔炎、鼻炎、敗血症および全身性エリテマトーデスからなる群より選択される。

40

【1205】

ある実施形態において、上記被験体は、1種以上のがん治療、例えば、化学療法または放射線療法によって処置されたか、または処置されている。ある実施形態において、上記組成物は、その被験体のがん治療で処置される前、処置中または処置された後に被験体に投与される。ある実施形態において、その組成物は、その治療の前に、例えば、少なくと

50

も約1日間、2日間、3日間、5日間または1週間、被験体に投与される。ある実施形態において、その組成物は、その被験体のがん治療で処置された後、約1日未満、2日未満、4日未満、1週間未満、2週間未満、3週間未満、または4週間未満にわたって、被験体に投与される。

【1206】

ある実施形態において、上記被験体は、免疫抑制療法によって処置されたか、または処置されている。ある実施形態において、その組成物は、その治療の前に、例えば、少なくとも約1日間、2日間、3日間、5日間または1週間、被験体に投与される。ある実施形態において、その組成物は、その被験体が免疫抑制療法によって処置された後、約1日未満、2日未満、4日未満、1週間未満、2週間未満、3週間未満または4週間未満にわたって、被験体に投与される。

10

【1207】

ある実施形態において、上記創傷は、例えば、化学療法、放射線療法、免疫抑制療法、化学的損傷、生物学的損傷、放射線学的損傷または免疫不全もしくは免疫系の欠陥（例えば、原発性免疫不全または後天性免疫不全（例えば、AIDS、栄養失調、加齢、特定の医薬（例えば、化学療法、疾患修飾性抗リウマチ薬、臓器移植後の免疫抑制薬、糖質コルチコイド））によって引き起こされる。

【1208】

ある実施形態において、上記創傷は、感染、例えば、細菌またはウイルスの感染の結果であり、ここで、その感染は、その創傷が処置されるとき、もはや存在していない。

20

【1209】

ある実施形態において、上記創傷は、感染、例えば、細菌またはウイルスの感染の結果であり、ここで、その感染は、その創傷が処置されるときもなお存在する。

【1210】

ある実施形態において、上記創傷は、急性創傷である。ある実施形態において、上記創傷は、慢性創傷、例えば、順序立った一連の段階において、予測可能な長さの時間でまたは3ヶ月以内に治癒しない創傷である。ある実施形態において、その創傷は、外科手術創、例えば、医学的な移植術（例えば、皮膚または骨移植術）に起因するドナー部位および/もしくは移植術部位における創傷、または全層切除もしくは中間層切除における創傷である。ある実施形態において、その創傷は、熱傷である。

30

【1211】

ある実施形態において、上記創傷は、表皮、真皮または皮下組織に存在する。ある実施形態において、上記創傷は、粘膜に存在する。

【1212】

ある実施形態において、上記創傷は、静脈性潰瘍、糖尿病性潰瘍、角膜潰瘍（または角膜上皮に対する損傷）、口腔潰瘍、消化性潰瘍または圧迫潰瘍である。

【1213】

ある実施形態において、上記組成物は、上記被験体に創傷が生じた後、約5分未満、15分未満、30分未満、1時間未満、2時間未満、4時間未満、6時間未満、12時間未満、24時間未満、2日未満、3日未満、4日未満、5日未満、6日未満、7日未満、2週間未満、4週間未満、2ヶ月未満、4ヶ月未満、6ヶ月未満、8ヶ月未満、10ヶ月未満、または1年未満で、その被験体に投与される。ある実施形態において、上記組成物は、損傷の前に、例えば、少なくとも1日間、2日間、3日間、5日間または1週間、予防的に投与される。

40

【1214】

ある実施形態において、上記創傷の治癒にかかる時間（例えば、創傷治癒の炎症期、増殖期またはリモデリング期のうちの1つ以上の長さ）は、上記可溶性または誘導体化キトサンと接触していない創傷の治癒にかかる時間（例えば、創傷治癒の炎症期、増殖期またはリモデリング期のうちの1つ以上の長さ）と比べて、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%または95%短縮する。

50

## 【 1 2 1 5 】

ある実施形態において、上記創傷治癒率（例えば、1日あたりに治癒した絶対面積、最初の面積に対する1日あたりに治癒したパーセンテージ、すなわち、創傷の中心から創傷の平均的な縁までの最大距離を創傷が完全に閉鎖するまでの時間で除算した値）は、上記可溶性または誘導体化キトサンと接触していない創傷の治癒率と比べて、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9または10倍上昇する。

## 【 1 2 1 6 】

ある実施形態において、上記方法は、第2の創傷治療（例えば、抗生物質または抗菌薬の使用、デブリドマン、洗浄、陰圧創傷療法（真空補助閉鎖）、加温、酸素付加、湿潤創傷治癒、機械的ストレスを取り除くこと、ならびに/あるいは治癒因子（例えば、血管内皮成長因子（VEGF）、インスリン様成長因子（IGF）、血小板由来成長因子（PDGF）、トランスフォーミング成長因子 - （TGF - ）および上皮成長因子（EGF））を分泌するかもしれないそのレベルを高める細胞（例えば、ケラチノサイト）または他の材料（例えば、コラーゲンのマトリックス中に線維芽細胞および/またはケラチノサイトを有する人工皮膚代用物）を加えること）を上記被験体に施す工程をさらに包含する。

## 【 1 2 1 7 】

ある実施形態において、上記第2の創傷治療は、陰圧創傷療法（真空補助閉鎖）を含む。

## 【 1 2 1 8 】

ある実施形態において、上記第2の創傷治療は、抗生物質を含む。ある実施形態において、上記組成物は、創傷治癒における抗生物質の悪影響を克服する（例えば、縮小する、減少させる、予防する）。

## 【 1 2 1 9 】

ある実施形態において、上記第2の創傷治療は、ステロイド性または非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）を含む。ある実施形態において、その組成物は、そのステロイド性または非ステロイド性抗炎症薬と相加的または相乗的に（synergistically）作用する。

## 【 1 2 2 0 】

ある実施形態において、上記組成物は、局所的または経口的に、例えば、局所的なすすぎ、ゲル、スプレー、経口、浣腸、吸入、乾燥粉末、エアロゾル化液体、エアロゾル化粉末または点眼剤によって、投与される。いくつかの実施形態において、その組成物は、消化管における創傷（例えば、損傷された粘膜）および/または炎症性胃腸障害を処置するために経口的に投与される。いくつかの実施形態において、その組成物は、例えば、眼における、創傷を処置するためおよび/または傷跡を減少させるためもしくは予防するために、局所的に投与される。

## 【 1 2 2 1 】

ある実施形態において、上記有効量は、治療有効量である。

## 【 1 2 2 2 】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、約pH6.8～約pH7.4の水性溶液に可溶性である。

## 【 1 2 2 3 】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、約pH3～約pH9の水性溶液に可溶性である。

## 【 1 2 2 4 】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、創傷または十二指腸における、約pH5.0～約pH6.0の水性溶液に可溶性である。

## 【 1 2 2 5 】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、胃における、約pH2.0～約pH4.0の水性溶液に可溶性である。

## 【 1 2 2 6 】

10

20

30

40

50

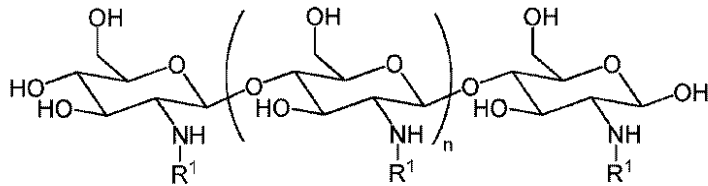
1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、消化管の下部における、約 pH 8.0 ~ 約 pH 8.5 の水性溶液に可溶性である。

【1227】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンは、以下の式(I)：

【1228】

【化144】



式(I)

のキトサンを含み、ここで：

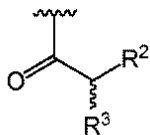
nは、20 ~ 6000の整数であり；

各 R<sup>1</sup> は、各存在について、水素、アセチル、および：

a) 式(II)の基：

【1229】

【化145】



式(II)

(ここで、R<sup>2</sup> は、水素またはアミノであり；

R<sup>3</sup> は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖である)；

または

b) 結合している窒素と一体となると、グアニジン部分を形成する R<sup>1</sup>；

(ここで、少なくとも25%の R<sup>1</sup> 置換基は、Hであり、少なくとも1%の R<sup>1</sup> 置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも2%の R<sup>1</sup> 置換基は、式(II)の基であるか、またはそれらが結合している窒素と一体となって、グアニジン部分を形成する)

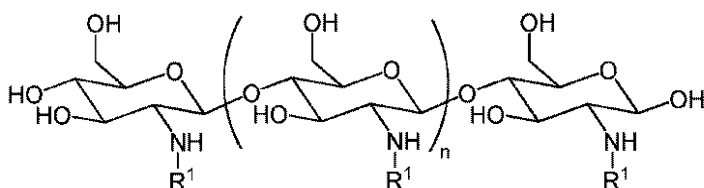
から独立して選択される。

【1230】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンは、以下の式(I)を含み、ここで、数または重量で R<sup>1</sup> 部分の少なくとも90% (例えば、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%または少なくとも約99%) は、式(I)において定義されたとおりである：

【1231】

【化146】



式(I)

ここで：

nは、20 ~ 6000の整数であり；

10

20

30

40

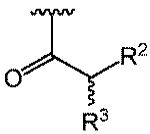
50

各  $R^1$  は、各存在について、水素、アセチル、および：

a) 式 (II) の基：

【 1 2 3 2 】

【 化 1 4 7 】



式 (II)

10

(ここで、 $R^2$  は、水素またはアミノであり；

$R^3$  は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖である)；

または

b) 結合している窒素と一体となるときの、グアニジン部分を形成する  $R^1$ ；

(ここで、少なくとも 25 % の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも 2 % の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基であるか、またはそれらが結合している窒素と一体となって、グアニジン部分を形成する)

から独立して選択される。

【 1 2 3 3 】

20

いくつかの実施形態において、25 ~ 95 % の  $R^1$  置換基は、水素である。

【 1 2 3 4 】

いくつかの実施形態において、55 ~ 90 % の  $R^1$  置換基は、水素である。

【 1 2 3 5 】

いくつかの実施形態において、1 ~ 50 % の  $R^1$  置換基は、アセチルである。

【 1 2 3 6 】

いくつかの実施形態において、4 ~ 20 % の  $R^1$  置換基は、アセチルである。

【 1 2 3 7 】

いくつかの実施形態において、2 ~ 50 % の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基である。

【 1 2 3 8 】

30

いくつかの実施形態において、4 ~ 30 % の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基である。

【 1 2 3 9 】

いくつかの実施形態において、55 ~ 90 % の  $R^1$  置換基は、水素であり、4 ~ 20 % の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、かつ 4 ~ 30 % の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基である。

【 1 2 4 0 】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、アルギニン側鎖である。

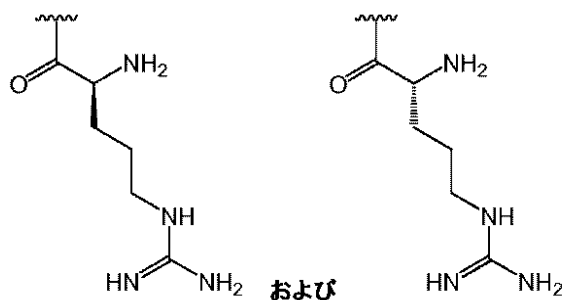
【 1 2 4 1 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【 1 2 4 2 】

40

【化 1 4 8】



10

のうちの 1 つから選択される。

【1 2 4 3】

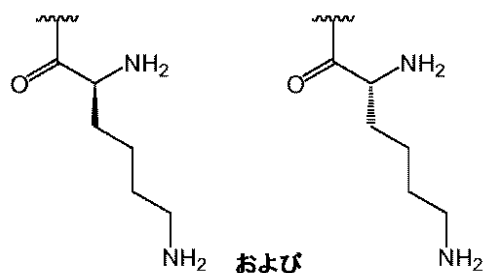
いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、リジン側鎖である。

【1 2 4 4】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【1 2 4 5】

【化 1 4 9】



20

のうちの 1 つから選択される。

【1 2 4 6】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、ヒスチジン側鎖である。

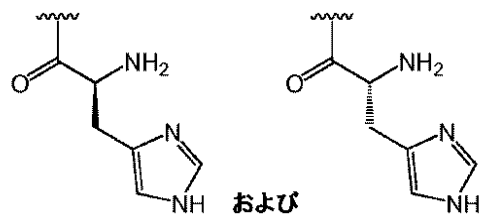
30

【1 2 4 7】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【1 2 4 8】

【化 1 5 0】



40

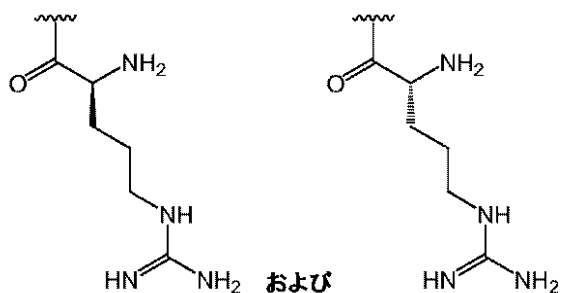
のうちの 1 つから選択される。

【1 2 4 9】

いくつかの実施形態において、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、以下：

【1 2 5 0】

## 【化 1 5 1】

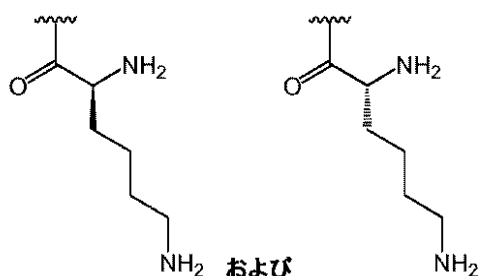


のうちの 1 つから選択され、かつ少なくとも 1 % の R<sup>1</sup> 置換基は、以下：

10

## 【1 2 5 1】

## 【化 1 5 2】



20

から選択される。

## 【1 2 5 2】

いくつかの実施形態において、R<sup>2</sup> は、アミノであり、かつ R<sup>3</sup> は、置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルである。

## 【1 2 5 3】

いくつかの実施形態において、R<sup>3</sup> は、アミノ基で置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルである。

## 【1 2 5 4】

いくつかの実施形態において、R<sup>3</sup> は、アミノ基で置換された C<sub>1</sub> アルキルである。

## 【1 2 5 5】

いくつかの実施形態において、R<sup>3</sup> は、アミノ基で置換された C<sub>2</sub> アルキルである。

30

## 【1 2 5 6】

いくつかの実施形態において、R<sup>3</sup> は、アミノ基で置換された C<sub>3</sub> アルキルである。

## 【1 2 5 7】

いくつかの実施形態において、R<sup>3</sup> は、アミノ基で置換された C<sub>4</sub> アルキルである。

## 【1 2 5 8】

いくつかの実施形態において、R<sup>3</sup> は、アミノ基で置換された C<sub>5</sub> アルキルである。

## 【1 2 5 9】

いくつかの実施形態において、R<sup>3</sup> は、アミノ基で置換された C<sub>6</sub> アルキルである。

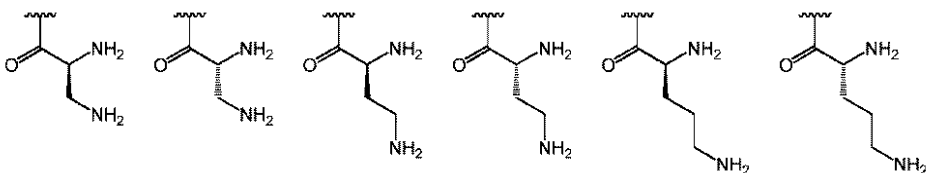
40

## 【1 2 6 0】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup> は、以下：

## 【1 2 6 1】

## 【化 1 5 3】



のうちの 1 つから選択される。

## 【1 2 6 2】

50

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

【1263】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

【1264】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

【1265】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

10

【1266】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

【1267】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

【1268】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

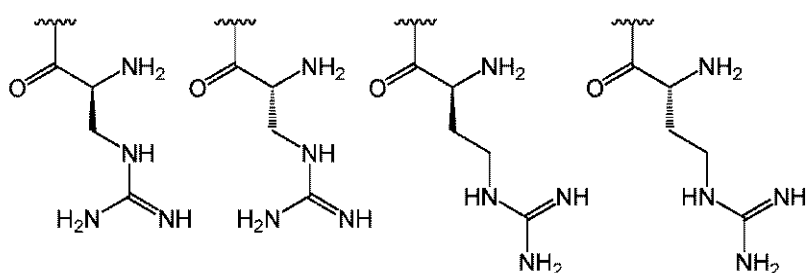
20

【1269】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【1270】

【化154】



30

のうちの1つから選択される。

【1271】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、キトサン上での置換の前に窒素保護基で置換され、かつキトサン上での置換の後に除去される、アミノである。

【1272】

いくつかの実施形態において、上記窒素保護基は、tert-ブチルオキシカルボニル (Boc) である。

【1273】

いくつかの実施形態では、合成プロセスにおいて、Bocなどの窒素保護基を有する中間体ポリマーを提供し得る窒素保護基が使用される。

40

【1274】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノである。

【1275】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、水素であり、かつ  $R^3$  は、アミノである。

【1276】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、水素であり、かつ  $R^3$  は、グアニジノである。

【1277】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、水素であり、かつ  $R^3$  は、置換  $C_1 \sim C_6$  アル

50

キルである。

【 1 2 7 8 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

【 1 2 7 9 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

【 1 2 8 0 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

【 1 2 8 1 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

10

【 1 2 8 2 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

【 1 2 8 3 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

【 1 2 8 4 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

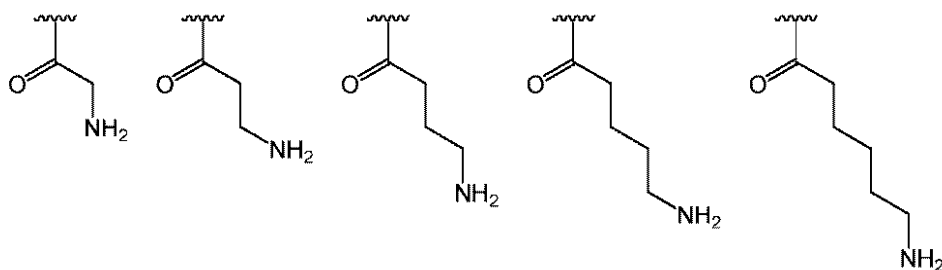
【 1 2 8 5 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【 1 2 8 6 】

【 化 1 5 5 】

20



のうちの 1 つから選択される。

【 1 2 8 7 】

30

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

【 1 2 8 8 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

【 1 2 8 9 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

【 1 2 9 0 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

40

【 1 2 9 1 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

【 1 2 9 2 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

【 1 2 9 3 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

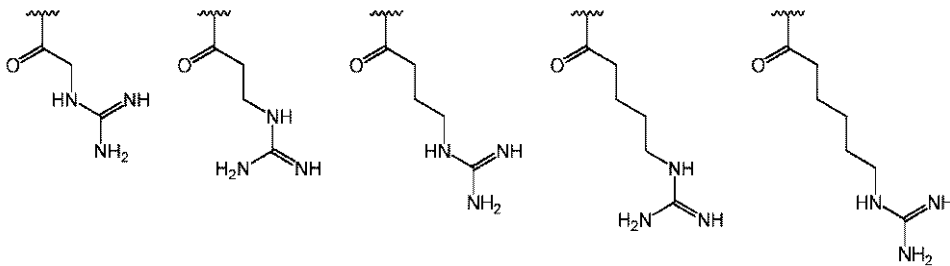
50

【 1 2 9 4 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【 1 2 9 5 】

【 化 1 5 6 】



10

のうちの1つから選択される。

【 1 2 9 6 】

いくつかの実施形態において、少なくとも25%の $R^1$ 置換基は、Hであり、少なくとも1%の $R^1$ 置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも2%の $R^1$ 置換基は、上に明確に示された式のいずれかから独立して選択される。

【 1 2 9 7 】

いくつかの実施形態において、式(I)の官能基化キトサンは、遊離ヒドロキシル部分上でさらに誘導体化され得る。

20

【 1 2 9 8 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、5,000~1,000,000 Daである。

【 1 2 9 9 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、10,000~350,000 Daである。

【 1 3 0 0 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、10,000~60,000 Daである。

【 1 3 0 1 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000~45,000 Daである。

30

【 1 3 0 2 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000~35,000 Daである。

【 1 3 0 3 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000~25,000 Daである。

【 1 3 0 4 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、pH 6~8の水溶性溶液に可溶性である。

40

【 1 3 0 5 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、pH 6.8~pH 7.4の水溶性溶液に可溶性である。

【 1 3 0 6 】

1つの実施形態において、上記キトサンの5%~50%が、官能基化されている。

【 1 3 0 7 】

好ましい実施形態において、上記キトサンの20%~30%が、官能基化されている。

【 1 3 0 8 】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの脱アセチル化度(%DDA)は、7

50

5 % ~ 9 5 % である。

【 1 3 0 9 】

1 つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの脱アセチル化度 ( % D D A ) は、8 0 % ~ 9 0 % である。

【 1 3 1 0 】

1 つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの多分散指数 ( P D I ) は、1 . 0 ~ 2 . 5 である。

【 1 3 1 1 】

1 つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの多分散指数 ( P D I ) は、1 . 2 ~ 1 . 8 である。

【 1 3 1 2 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、他の不純物を実質的に含まない。

【 1 3 1 3 】

1 つの態様において、本発明は、創傷の表面に有効量の可溶性もしくは誘導体化キトサンを保持するか、または創傷への有効量の可溶性もしくは誘導体化キトサン ( c h t i o s a n ) の連続的な送達を提供する、ゲルあるいは吸収性パッドを備える創傷被覆材を特徴とする。

【 1 3 1 4 】

ある実施形態において、上記組成物は、創傷の治癒にかかる時間を短縮するかまたは創傷の治癒率を上昇させる。いくつかの実施形態において、上記組成物は、創傷または創傷の治癒に関連する炎症を減少させる。

【 1 3 1 5 】

ある実施形態において、上記創傷は、処置されるとき、感染しておらず、例えば、細菌またはウイルスに感染していない。別の実施形態において、上記創傷は、処置されるときも感染しており、例えば、細菌またはウイルスに感染している。

【 1 3 1 6 】

ある実施形態において、上記創傷は、例えば、化学療法、放射線療法、免疫抑制療法、化学的損傷、生物学的損傷、放射線学的損傷または免疫不全もしくは免疫系の欠陥 ( 例えば、原発性免疫不全または後天性免疫不全 ( 例えば、A I D S 、栄養失調、加齢、特定の医薬 ( 例えば、化学療法、疾患修飾性抗リウマチ薬、臓器移植後の免疫抑制薬、糖質コルチコイド ) ) によって引き起こされる。

【 1 3 1 7 】

ある実施形態において、上記創傷は、感染、例えば、細菌またはウイルスの感染の結果であり、ここで、その感染は、その創傷が処置されるとき、もはや存在していない。別の実施形態において、その創傷は、感染、例えば、細菌またはウイルスの感染の結果であり、ここで、その感染は、その創傷が処置されるときもなお存在する。

【 1 3 1 8 】

ある実施形態において、上記創傷は、急性創傷である。ある実施形態において、上記創傷は、慢性創傷、例えば、順序立った一連の段階において、予測可能な長さの時間でまたは3ヶ月以内に治癒しない創傷である。ある実施形態において、その創傷は、外科手術創、例えば、医学的な移植術 ( 例えば、皮膚または骨移植術 ) に起因するドナー部位および/もしくは移植術部位における創傷、または全層切除もしくは中間層切除における創傷である。ある実施形態において、その創傷は、熱傷である。ある実施形態において、その熱傷は、例えば、熱、電気、化学薬品、光、放射線または摩擦によって引き起こされる。ある実施形態において、その熱傷は、I 度熱傷、II 度熱傷、III 度熱傷またはIV 度熱傷である。ある実施形態において、その熱傷は、表在性熱傷、浅い中間層熱傷、深い中間層熱傷または全層性熱傷である。ある実施形態において、その熱傷は、例えば、皮膚 ( 表皮組織および真皮 ) および/またはより深部の組織、例えば、筋肉、骨および血管に影響する。ある実施形態において、上記被覆材は、第2の熱傷処置、例えば、抗生物質、疼痛

10

20

30

40

50

管理物質（例えば、鎮痛薬（例えば、イブプロフェン、アセトアミノフェン）、麻酔薬、局所麻酔剤）をさらに含む。ある実施形態において、第2の熱傷治療は、抗生物質を含む。ある実施形態において、上記組成物は、熱傷創傷治療における抗生物質の悪影響を克服する（例えば、縮小する、減少させる、および／または予防する）。

【1319】

ある実施形態において、上記創傷は、表皮、真皮または皮下組織に存在する。ある実施形態において、上記創傷は、粘膜に存在する。

【1320】

ある実施形態において、上記創傷は、静脈性潰瘍、糖尿病性潰瘍、角膜潰瘍（または角膜上皮に対する損傷）、口腔潰瘍、消化性潰瘍または圧迫潰瘍である。

10

【1321】

ある実施形態において、上記被覆材は、第2の創傷治療、例えば、抗生物質または抗菌薬の使用をさらに含む。ある実施形態において、上記第2の創傷治療は、抗生物質を含む。ある実施形態において、上記組成物は、創傷治療における抗生物質の悪影響を克服する（例えば、縮小する、減少させる、および／または予防する）。ある実施形態において、上記第2の創傷治療は、ステロイド性または非ステロイド性抗炎症薬（NSIAD）を含む。ある実施形態において、その組成物は、そのステロイド性または非ステロイド性抗炎症薬と相加的または相乗的に（synergistically）作用する。

【1322】

ある実施形態において、上記有効量は、治療有効量である。

20

【1323】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、約pH6.8～約pH7.4の水性溶液に可溶性である。

【1324】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、約pH3～約pH9の水性溶液に可溶性である。

【1325】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、創傷または十二指腸における、約pH5.0～約pH6.0の水性溶液に可溶性である。

【1326】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、胃における、約pH2.0～約pH4.0の水性溶液に可溶性である。

30

【1327】

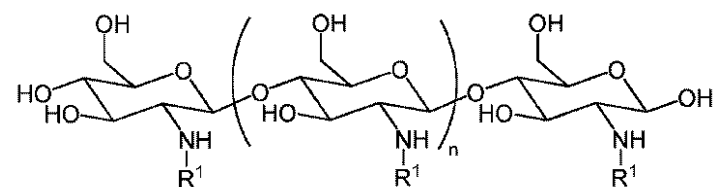
1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、消化管の下部における、約pH8.0～約pH8.5の水性溶液に可溶性である。

【1328】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンは、以下の式（I）：

【1329】

【化157】



式(I)

40

のキトサンを含み、ここで：

nは、20～6000の整数であり；

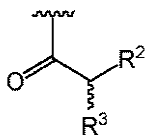
各R<sup>1</sup>は、各存在について、水素、アセチル、および；

a) 式（II）の基：

50

【 1 3 3 0 】

【 化 1 5 8 】



式 (II)

(ここで、 $R^2$  は、水素またはアミノであり；

$R^3$  は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖である)；

または

b) 結合している窒素と一体となると、グアニジン部分を形成する  $R^1$ ；

(ここで、少なくとも 25% の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1% の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも 2% の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基であるか、またはそれらが結合している窒素と一体となって、グアニジン部分を形成する)

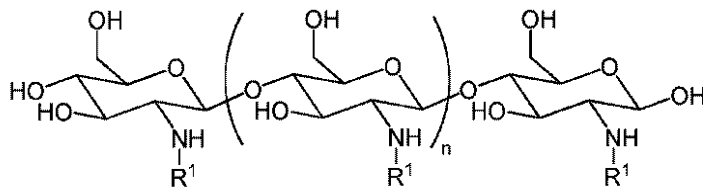
から独立して選択される。

【 1 3 3 1 】

1 つの実施形態において、上記誘導体化キトサンは、以下の式 (I) を含み、ここで、数または重量で  $R^1$  部分の少なくとも 90% (例えば、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98% または少なくとも約 99%) は、式 (I) において定義されたとおりである；

【 1 3 3 2 】

【 化 1 5 9 】



式 (I)

ここで：

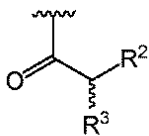
$n$  は、20 ~ 6000 の整数であり；

各  $R^1$  は、各存在について、水素、アセチル、および：

a) 式 (II) の基；

【 1 3 3 3 】

【 化 1 6 0 】



式 (II)

(ここで、 $R^2$  は、水素またはアミノであり；

$R^3$  は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖である)；

または

b) 結合している窒素と一体となると、グアニジン部分を形成する  $R^1$ ；

(ここで、少なくとも 25% の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1% の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも 2% の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基であるか、またはそれらが結合している窒素と一体となって、グアニジン部分を形成する)

から独立して選択される。

【1334】

いくつかの実施形態において、25～95%の $R^1$ 置換基は、水素である。

【1335】

いくつかの実施形態において、55～90%の $R^1$ 置換基は、水素である。

【1336】

いくつかの実施形態において、1～50%の $R^1$ 置換基は、アセチルである。

【1337】

いくつかの実施形態において、4～20%の $R^1$ 置換基は、アセチルである。

【1338】

いくつかの実施形態において、2～50%の $R^1$ 置換基は、式(II)の基である。

【1339】

いくつかの実施形態において、4～30%の $R^1$ 置換基は、式(II)の基である。

【1340】

いくつかの実施形態において、55～90%の $R^1$ 置換基は、水素であり、4～20%の $R^1$ 置換基は、アセチルであり、かつ4～30%の $R^1$ 置換基は、式(II)の基である。

【1341】

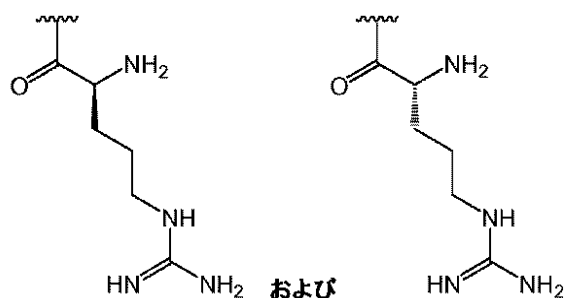
いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、アミノであり、かつ $R^3$ は、アルギニン側鎖である。

【1342】

いくつかの実施形態において、 $R^1$ は、以下：

【1343】

【化161】



のうちの1つから選択される。

【1344】

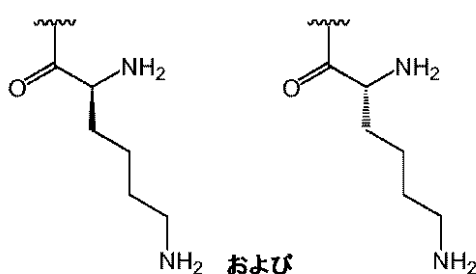
いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、アミノであり、かつ $R^3$ は、リジン側鎖である。

【1345】

いくつかの実施形態において、 $R^1$ は、以下：

【1346】

【化162】



のうちの1つから選択される。

【 1 3 4 7 】

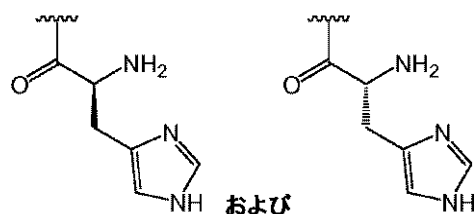
いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、ヒスチジン側鎖である。

【 1 3 4 8 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【 1 3 4 9 】

【 化 1 6 3 】



10

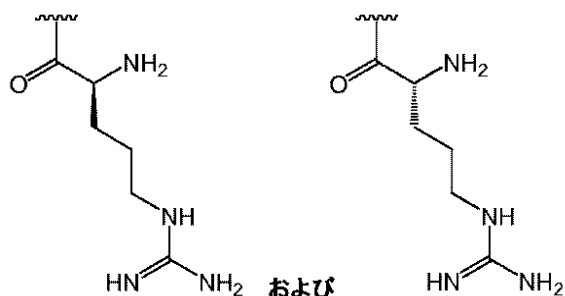
のうちの 1 つから選択される。

【 1 3 5 0 】

いくつかの実施形態において、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、以下：

【 1 3 5 1 】

【 化 1 6 4 】

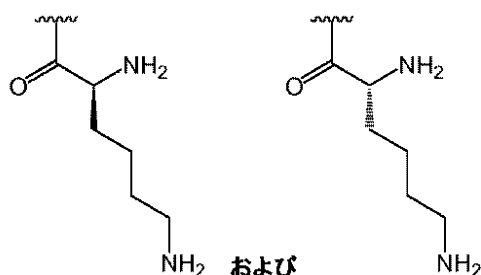


20

のうちの 1 つから選択され、かつ少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、以下：

【 1 3 5 2 】

【 化 1 6 5 】



40

から選択される。

【 1 3 5 3 】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

【 1 3 5 4 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

【 1 3 5 5 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

【 1 3 5 6 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

50

【 1 3 5 7 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

【 1 3 5 8 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

【 1 3 5 9 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

【 1 3 6 0 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

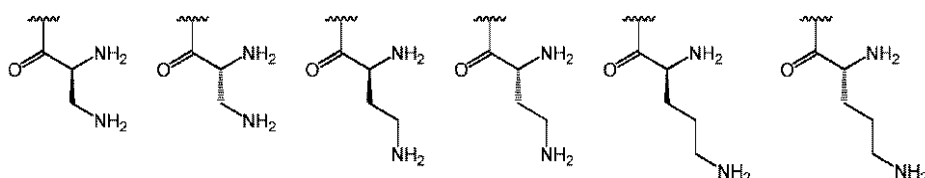
【 1 3 6 1 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

10

【 1 3 6 2 】

【 化 1 6 6 】



のうちの 1 つから選択される。

【 1 3 6 3 】

20

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

【 1 3 6 4 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

【 1 3 6 5 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

【 1 3 6 6 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

30

【 1 3 6 7 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

【 1 3 6 8 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

【 1 3 6 9 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

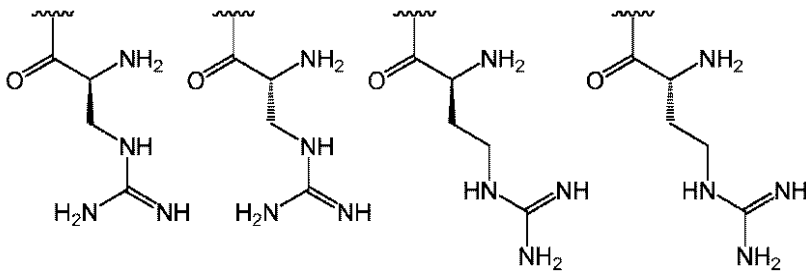
40

【 1 3 7 0 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【 1 3 7 1 】

## 【化 1 6 7】



のうちの 1 つから選択される。

10

## 【1 3 7 2】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、キトサン上での置換の前に窒素保護基で置換され、かつキトサン上での置換の後に除去される、アミノである。

## 【1 3 7 3】

いくつかの実施形態において、上記窒素保護基は、tert - ブチルオキシカルボニル (Boc) である。

## 【1 3 7 4】

いくつかの実施形態では、合成プロセスにおいて、Boc などの窒素保護基を有する中間体ポリマーを提供し得る窒素保護基が使用される。

## 【1 3 7 5】

20

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノである。

## 【1 3 7 6】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、水素であり、かつ  $R^3$  は、アミノである。

## 【1 3 7 7】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、水素であり、かつ  $R^3$  は、グアニジノである。

## 【1 3 7 8】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、水素であり、かつ  $R^3$  は、置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

## 【1 3 7 9】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

30

## 【1 3 8 0】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

## 【1 3 8 1】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

## 【1 3 8 2】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

## 【1 3 8 3】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

## 【1 3 8 4】

40

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

## 【1 3 8 5】

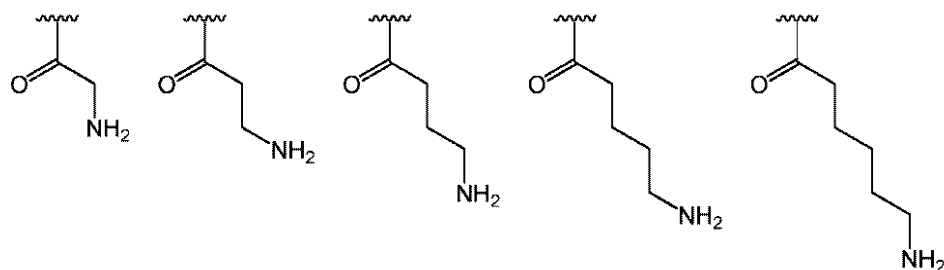
いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

## 【1 3 8 6】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

## 【1 3 8 7】

## 【化 1 6 8】



のうちの 1 つから選択される。

10

## 【 1 3 8 8】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

## 【 1 3 8 9】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

## 【 1 3 9 0】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

## 【 1 3 9 1】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

20

## 【 1 3 9 2】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

## 【 1 3 9 3】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

## 【 1 3 9 4】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

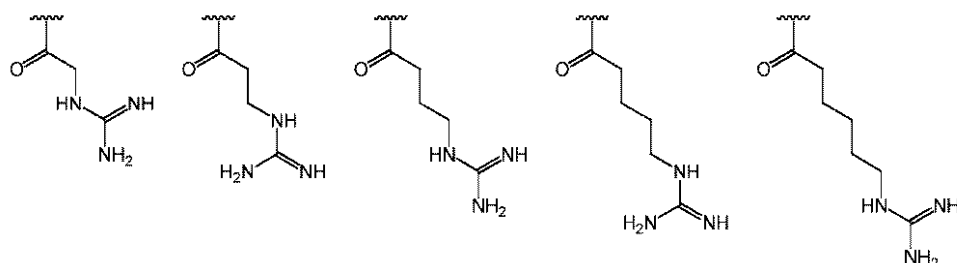
30

## 【 1 3 9 5】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

## 【 1 3 9 6】

## 【化 1 6 9】



40

のうちの 1 つから選択される。

## 【 1 3 9 7】

いくつかの実施形態において、少なくとも 25 % の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも 2 % の  $R^1$  置換基は、上に明確に示された式のいずれかから独立して選択される。

## 【 1 3 9 8】

いくつかの実施形態において、式 (I) の官能基化キトサンは、遊離ヒドロキシル部分

50

上でさらに誘導体化され得る。

【1399】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、5,000~1,000,000Daである。

【1400】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、10,000~350,000Daである。

【1401】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、10,000~60,000Daである。

10

【1402】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000~45,000Daである。

【1403】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000~35,000Daである。

【1404】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000~25,000Daである。

【1405】

20

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、pH6~8の水性溶液に可溶性である。

【1406】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、pH6.8~pH7.4の水性溶液に可溶性である。

【1407】

1つの実施形態において、上記キトサンの5%~50%が、官能基化されている。

【1408】

好ましい実施形態において、上記キトサンの20%~30%が、官能基化されている。

【1409】

30

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの脱アセチル化度(%DDA)は、75%~95%である。

【1410】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの脱アセチル化度(%DDA)は、80%~90%である。

【1411】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの多分散指数(PDI)は、1.0~2.5である。

【1412】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの多分散指数(PDI)は、1.2~1.8である。

40

【1413】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、他の不純物を実質的に含まない。

【1414】

1つの態様において、本発明は、創傷部位に適合する形状の生体適合性パッド；そのパッドに着脱可能に接着された気密シール；そのパッドと流体的に連絡した陰圧源；および可溶性または誘導体化キトサンを含む組成物を備える創傷被覆材を特徴とする。

【1415】

ある実施形態において、上記創傷被覆材は、創傷に隣接して位置するように適合される

50

。ある実施形態において、上記創傷被覆材は、発泡体被覆材またはガーゼ被覆材である。  
ある実施形態において、上記創傷被覆材は、前記パッドと前記陰圧源とを連絡する可撓性チューブをさらに備える。ある実施形態において、上記創傷被覆材は、前記パッドと前記陰圧源とを流体的に連絡する着脱可能なキャニスターをさらに備える。

【1416】

ある実施形態において、上記組成物は、創傷の治癒にかかる時間を短縮するかまたは創傷の治癒率を上昇させる。いくつかの実施形態において、その組成物は、創傷または創傷の治癒に関連する炎症を減少させる。

【1417】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、約pH6.8～約pH7.4の水性溶液に可溶性である。

10

【1418】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、約pH3～約pH9の水性溶液に可溶性である。

【1419】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、創傷または十二指腸における、約pH5.0～約pH6.0の水性溶液に可溶性である。

【1420】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、胃における、約pH2.0～約pH4.0の水性溶液に可溶性である。

20

【1421】

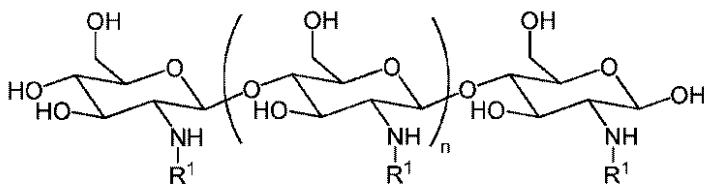
1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、消化管の下部における、約pH8.0～約pH8.5の水性溶液に可溶性である。

【1422】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンは、以下の式(I)：

【1423】

【化170】



式(I)

30

のキトサンを含み、ここで：

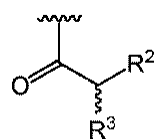
nは、20～6000の整数であり；

各R<sup>1</sup>は、各存在について、水素、アセチル、および：

a) 式(II)の基：

【1424】

【化171】



式(II)

40

(ここで、R<sup>2</sup>は、水素またはアミノであり；

R<sup>3</sup>は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖である)；

または

50

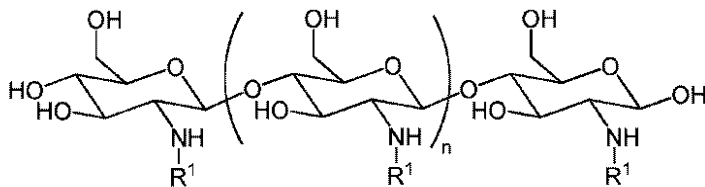
b) 結合している窒素と一体となると、グアニジン部分を形成する  $R^1$  ;  
 (ここで、少なくとも 25 % の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも 2 % の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基であるか、またはそれらが結合している窒素と一体となって、グアニジン部分を形成する)  
 から独立して選択される。

【1425】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンは、以下の式 (I) を含み、ここで、数または重量で  $R^1$  部分の少なくとも 90 % (例えば、少なくとも約 95 %、少なくとも約 96 %、少なくとも約 97 %、少なくとも約 98 % または少なくとも約 99 %) は、式 (I) において定義されたとおりである：

【1426】

【化172】



式 (I)

ここで：

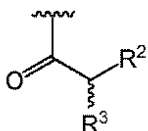
$n$  は、20 ~ 6000 の整数であり；

各  $R^1$  は、各存在について、水素、アセチル、および：

a) 式 (II) の基：

【1427】

【化173】



式 (II)

(ここで、 $R^2$  は、水素またはアミノであり；

$R^3$  は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖である)；

または

b) 結合している窒素と一体となると、グアニジン部分を形成する  $R^1$  ;

(ここで、少なくとも 25 % の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも 2 % の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基であるか、またはそれらが結合している窒素と一体となって、グアニジン部分を形成する)  
 から独立して選択される。

【1428】

いくつかの実施形態において、25 ~ 95 % の  $R^1$  置換基は、水素である。

【1429】

いくつかの実施形態において、55 ~ 90 % の  $R^1$  置換基は、水素である。

【1430】

いくつかの実施形態において、1 ~ 50 % の  $R^1$  置換基は、アセチルである。

【1431】

いくつかの実施形態において、4 ~ 20 % の  $R^1$  置換基は、アセチルである。

【1432】

いくつかの実施形態において、2 ~ 50 % の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基である。

10

20

30

40

50

## 【 1 4 3 3 】

いくつかの実施形態において、4 ~ 30 % の  $R^1$  置換基は、式 ( I I ) の基である。

## 【 1 4 3 4 】

いくつかの実施形態において、55 ~ 90 % の  $R^1$  置換基は、水素であり、4 ~ 20 % の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、かつ4 ~ 30 % の  $R^1$  置換基は、式 ( I I ) の基である。

## 【 1 4 3 5 】

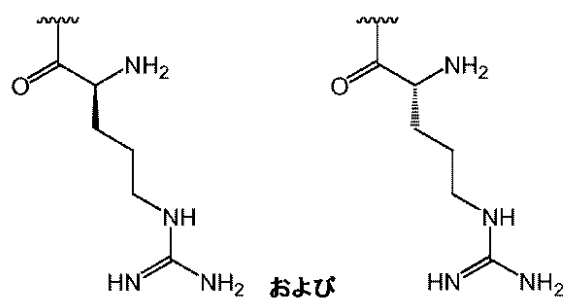
いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、アルギニン側鎖である。

## 【 1 4 3 6 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

## 【 1 4 3 7 】

## 【 化 1 7 4 】



10

20

のうちの1つから選択される。

## 【 1 4 3 8 】

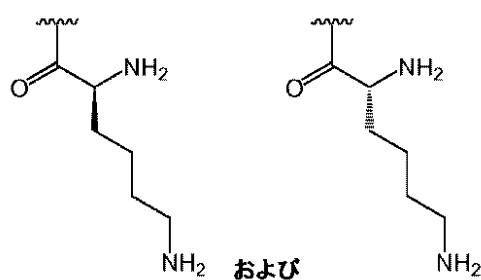
いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、リジン側鎖である。

## 【 1 4 3 9 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

## 【 1 4 4 0 】

## 【 化 1 7 5 】



30

のうちの1つから選択される。

## 【 1 4 4 1 】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、ヒスチジン側鎖である。

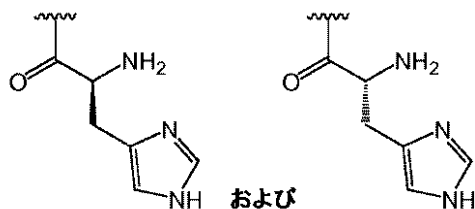
40

## 【 1 4 4 2 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

## 【 1 4 4 3 】

【化 1 7 6】



のうちの 1 つから選択される。

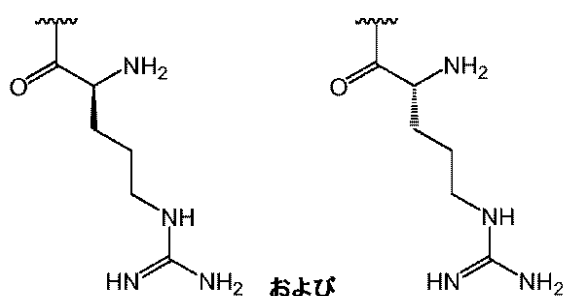
【1 4 4 4】

いくつかの実施形態において、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、以下：

10

【1 4 4 5】

【化 1 7 7】

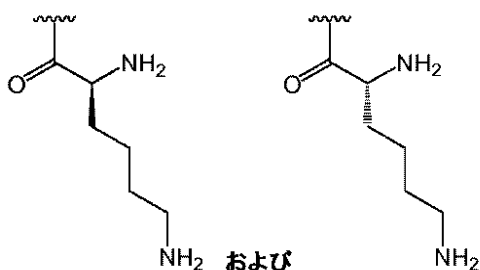


20

のうちの 1 つから選択され、かつ少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、以下：

【1 4 4 6】

【化 1 7 8】



30

から選択される。

【1 4 4 7】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

【1 4 4 8】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

40

【1 4 4 9】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

【1 4 5 0】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

【1 4 5 1】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

【1 4 5 2】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

【1 4 5 3】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

【1 4 5 4】

50

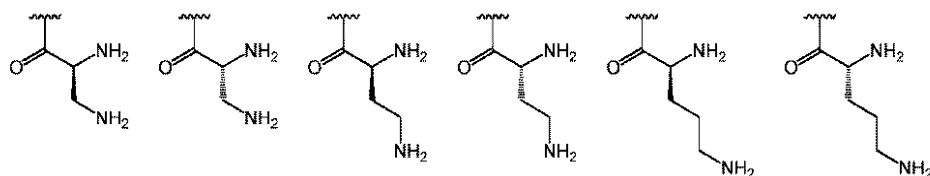
いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

【1455】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【1456】

【化179】



10

のうちの1つから選択される。

【1457】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

【1458】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

【1459】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

20

【1460】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

【1461】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

【1462】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

30

【1463】

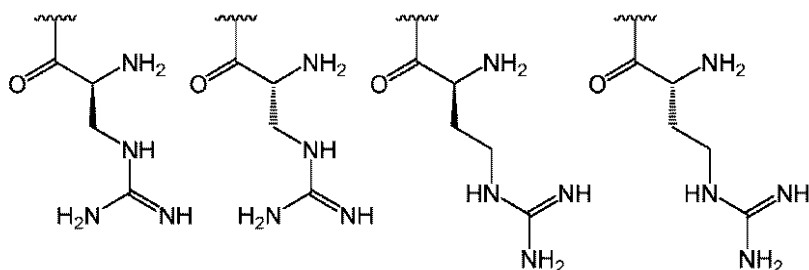
いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

【1464】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【1465】

【化180】



40

のうちの1つから選択される。

【1466】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、キトサン上での置換の前に窒素保護基で置換され、かつキトサン上での置換の後に除去される、アミノである。

【1467】

50

いくつかの実施形態において、上記窒素保護基は、*tert*-ブチルオキシカルボニル (Boc) である。

【1468】

いくつかの実施形態では、合成プロセスにおいて、Bocなどの窒素保護基を有する中間体ポリマーを提供し得る窒素保護基が使用される。

【1469】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノである。

【1470】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、水素であり、かつ  $R^3$  は、アミノである。

【1471】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、水素であり、かつ  $R^3$  は、グアニジノである。

【1472】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、水素であり、かつ  $R^3$  は、置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

【1473】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

【1474】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

【1475】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

【1476】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

【1477】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

【1478】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

【1479】

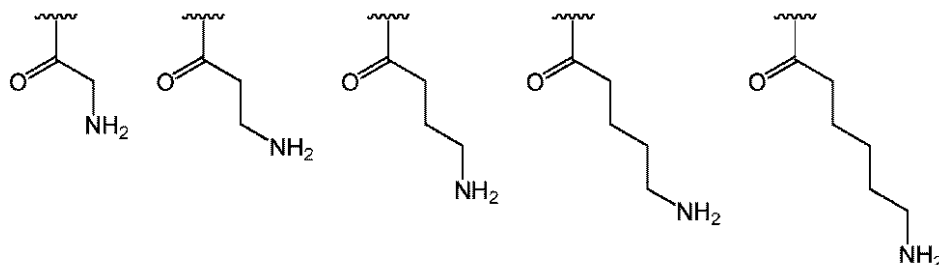
いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

【1480】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【1481】

【化181】



のうちの1つから選択される。

【1482】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

【1483】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

【1484】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_2$  アルキルである

10

20

30

40

50

。

## 【 1 4 8 5 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_3$  アルキルである

。

## 【 1 4 8 6 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_4$  アルキルである

。

## 【 1 4 8 7 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_5$  アルキルである

。

## 【 1 4 8 8 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_6$  アルキルである

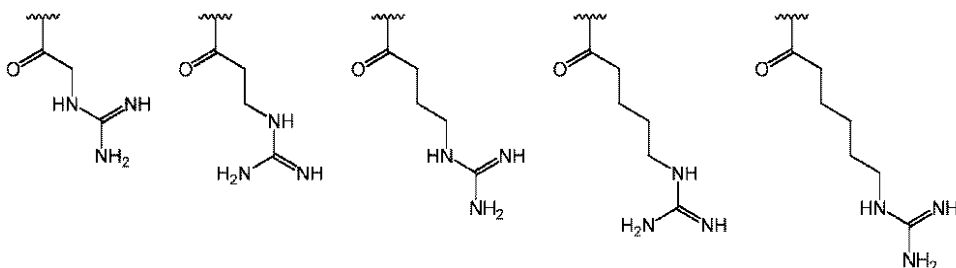
。

## 【 1 4 8 9 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

## 【 1 4 9 0 】

## 【 化 1 8 2 】



のうちの 1 つから選択される。

## 【 1 4 9 1 】

いくつかの実施形態において、少なくとも 25 % の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも 2 % の  $R^1$  置換基は、上に明確に示された式のいずれかから独立して選択される。

## 【 1 4 9 2 】

いくつかの実施形態において、式 ( I ) の官能基化キトサンは、遊離ヒドロキシル部分上でさらに誘導体化され得る。

## 【 1 4 9 3 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、5,000 ~ 1,000,000 Da である。

## 【 1 4 9 4 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、10,000 ~ 350,000 Da である。

## 【 1 4 9 5 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、10,000 ~ 60,000 Da である。

## 【 1 4 9 6 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000 ~ 45,000 Da である。

## 【 1 4 9 7 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000 ~ 35,000 Da である。

## 【 1 4 9 8 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000 ~ 25,000 Da である。

10

20

30

40

50

, 000Daである。

【1499】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、pH6～8の水性溶液に可溶性である。

【1500】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、pH6.8～pH7.4の水性溶液に可溶性である。

【1501】

1つの実施形態において、上記キトサンの5%～50%が、官能基化されている。

【1502】

好ましい実施形態において、上記キトサンの20%～30%が、官能基化されている。

【1503】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの脱アセチル化度(%DDA)は、75%～95%である。

【1504】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの脱アセチル化度(%DDA)は、80%～90%である。

【1505】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの多分散指数(PDI)は、1.0～2.5である。

【1506】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの多分散指数(PDI)は、1.2～1.8である。

【1507】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、他の不純物を実質的に含まない。

【1508】

1つの態様において、本発明は、吸気口を通じて被覆材に流体的に接続された真空ポンプを備える真空補助閉鎖ユニット(vacuum assisted closure unit)を備える医療用デバイスの特徴とし、ここで、その被覆材は、可溶性または誘導体化キトサンを含む組成物を含む。

【1509】

ある実施形態において、上記被覆材は、創傷に隣接して位置するように適合される。ある実施形態において、上記被覆材は、発泡体被覆材またはガーゼ被覆材である。ある実施形態において、上記医療用デバイスは、前記パッドと前記陰圧源とを連絡する可撓性チューブをさらに備える。ある実施形態において、上記医療用デバイスは、前記パッドと前記陰圧源とを流体的に連絡する着脱可能なキャニスターをさらに備える。

【1510】

ある実施形態において、上記組成物は、創傷の治癒にかかる時間を短縮するかまたは創傷の治癒率を上昇させる。いくつかの実施形態において、その組成物は、創傷または創傷の治癒に関連する炎症を減少させる。

【1511】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、約pH6.8～約pH7.4の水性溶液に可溶性である。

【1512】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、約pH3～約pH9の水性溶液に可溶性である。

【1513】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、創傷または十二指腸における、約pH5.0～約pH6.0の水性溶液に可溶性である。

## 【 1 5 1 4 】

1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、胃における、約 pH 2.0 ~ 約 pH 4.0 の水性溶液に可溶性である。

## 【 1 5 1 5 】

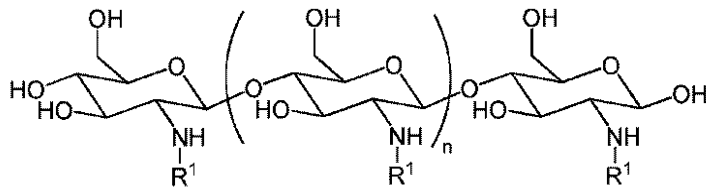
1つの実施形態において、上記可溶性または誘導体化キトサンは、例えば、消化管の下部における、約 pH 8.0 ~ 約 pH 8.5 の水性溶液に可溶性である。

## 【 1 5 1 6 】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンは、以下の式 (I) :

## 【 1 5 1 7 】

## 【 化 1 8 3 】



式 (I)

のキトサンを含み、ここで :

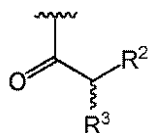
$n$  は、20 ~ 6000 の整数であり ;

各  $R^1$  は、各存在について、水素、アセチル、および :

a) 式 (II) の基 :

## 【 1 5 1 8 】

## 【 化 1 8 4 】



式 (II)

(ここで、 $R^2$  は、水素またはアミノであり ;

$R^3$  は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖である) ;

または

b) 結合している窒素と一体となると、グアニジン部分を形成する  $R^1$  ;

(ここで、少なくとも 25 % の  $R^1$  置換基は、H であり、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも 2 % の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基であるか、またはそれらが結合している窒素と一体となって、グアニジン部分を形成する)

から独立して選択される。

## 【 1 5 1 9 】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンは、以下の式 (I) を含み、ここで、数または重量で  $R^1$  部分の少なくとも 90 % (例えば、少なくとも約 95 %、少なくとも約 96 %、少なくとも約 97 %、少なくとも約 98 % または少なくとも約 99 %) は、式 (I) において定義されたとおりである :

## 【 1 5 2 0 】

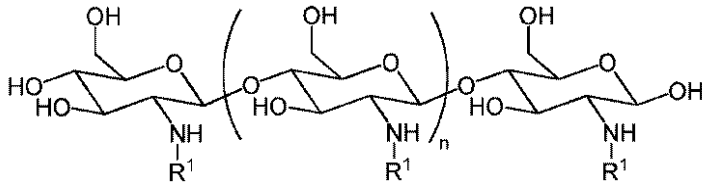
10

20

30

40

## 【化 1 8 5】



式 (I)

ここで：

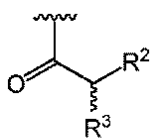
$n$  は、20 ~ 6000 の整数であり；

各  $R^1$  は、各存在について、水素、アセチル、および：

a) 式 (II) の基：

## 【1 5 2 1】

## 【化 1 8 6】



式 (II)

(ここで、 $R^2$  は、水素またはアミノであり；

$R^3$  は、アミノ、グアニジノ、アミノもしくはグアニジノ部分で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または天然もしくは非天然のアミノ酸側鎖である)；

または

b) 結合している窒素と一体となると、グアニジン部分を形成する  $R^1$ ；

(ここで、少なくとも25%の  $R^1$  置換基は、Hであり、少なくとも1%の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも2%の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基であるか、またはそれらが結合している窒素と一体となって、グアニジン部分を形成する)

から独立して選択される。

## 【1 5 2 2】

いくつかの実施形態において、25 ~ 95%の  $R^1$  置換基は、水素である。

## 【1 5 2 3】

いくつかの実施形態において、55 ~ 90%の  $R^1$  置換基は、水素である。

## 【1 5 2 4】

いくつかの実施形態において、1 ~ 50%の  $R^1$  置換基は、アセチルである。

## 【1 5 2 5】

いくつかの実施形態において、4 ~ 20%の  $R^1$  置換基は、アセチルである。

## 【1 5 2 6】

いくつかの実施形態において、2 ~ 50%の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基である。

## 【1 5 2 7】

いくつかの実施形態において、4 ~ 30%の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基である。

## 【1 5 2 8】

いくつかの実施形態において、55 ~ 90%の  $R^1$  置換基は、水素であり、4 ~ 20%の  $R^1$  置換基は、アセチルであり、かつ4 ~ 30%の  $R^1$  置換基は、式 (II) の基である。

## 【1 5 2 9】

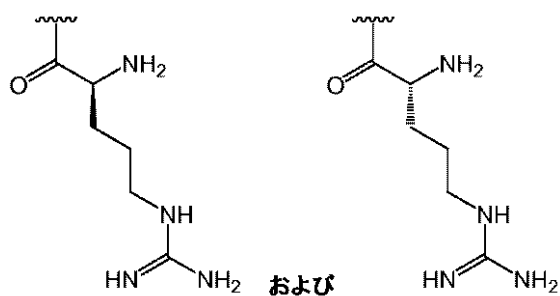
いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、アルギニン側鎖である。

## 【1 5 3 0】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【 1 5 3 1 】

【 化 1 8 7 】



10

のうちの 1 つから選択される。

【 1 5 3 2 】

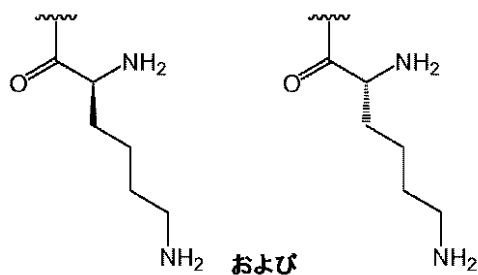
いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、リジン側鎖である。

【 1 5 3 3 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【 1 5 3 4 】

【 化 1 8 8 】



20

のうちの 1 つから選択される。

【 1 5 3 5 】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、ヒスチジン側鎖である。

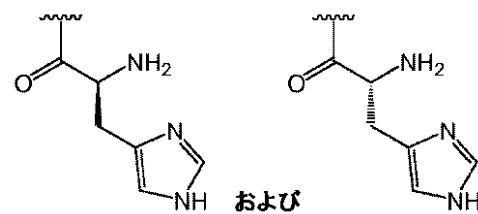
30

【 1 5 3 6 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【 1 5 3 7 】

【 化 1 8 9 】



40

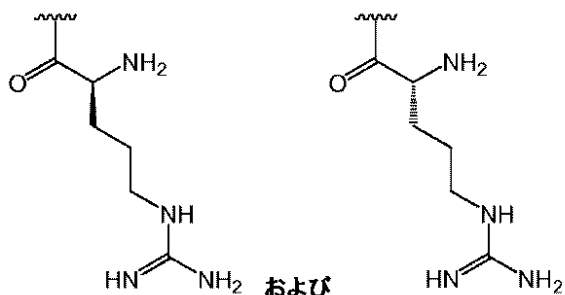
のうちの 1 つから選択される。

【 1 5 3 8 】

いくつかの実施形態において、少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、以下：

【 1 5 3 9 】

【化 1 9 0】

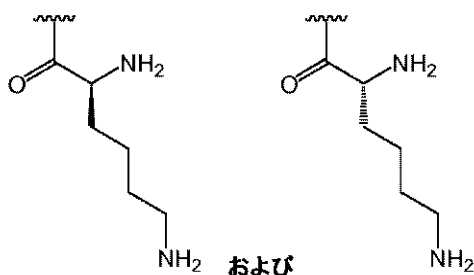


10

のうちの 1 つから選択され、かつ少なくとも 1 % の  $R^1$  置換基は、以下：

【 1 5 4 0】

【化 1 9 1】



20

から選択される。

【 1 5 4 1】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノであり、かつ  $R^3$  は、置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

【 1 5 4 2】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

【 1 5 4 3】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

30

【 1 5 4 4】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

【 1 5 4 5】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

【 1 5 4 6】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

【 1 5 4 7】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

【 1 5 4 8】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

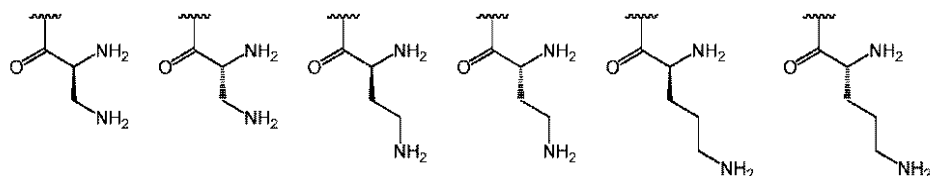
40

【 1 5 4 9】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【 1 5 5 0】

【化 1 9 2】



50

のうちの 1 つから選択される。

【 1 5 5 1 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

【 1 5 5 2 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

【 1 5 5 3 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

【 1 5 5 4 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

【 1 5 5 5 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

【 1 5 5 6 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

【 1 5 5 7 】

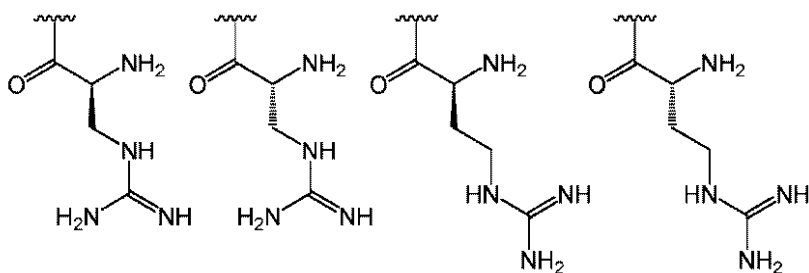
いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

【 1 5 5 8 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【 1 5 5 9 】

【 化 1 9 3 】



のうちの 1 つから選択される。

【 1 5 6 0 】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、キトサン上での置換の前に窒素保護基で置換され、かつキトサン上での置換の後に除去される、アミノである。

【 1 5 6 1 】

いくつかの実施形態において、上記窒素保護基は、*tert*-ブチルオキシカルボニル (Boc) である。

【 1 5 6 2 】

いくつかの実施形態では、合成プロセスにおいて、Bocなどの窒素保護基を有する中間体ポリマーを提供し得る窒素保護基が使用される。

【 1 5 6 3 】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、アミノである。

【 1 5 6 4 】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、水素であり、かつ  $R^3$  は、アミノである。

【 1 5 6 5 】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、水素であり、かつ  $R^3$  は、グアニジノである。

## 【 1 5 6 6 】

いくつかの実施形態において、 $R^2$  は、水素であり、かつ  $R^3$  は、置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

## 【 1 5 6 7 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

## 【 1 5 6 8 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

## 【 1 5 6 9 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

10

## 【 1 5 7 0 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

## 【 1 5 7 1 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

## 【 1 5 7 2 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

## 【 1 5 7 3 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アミノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

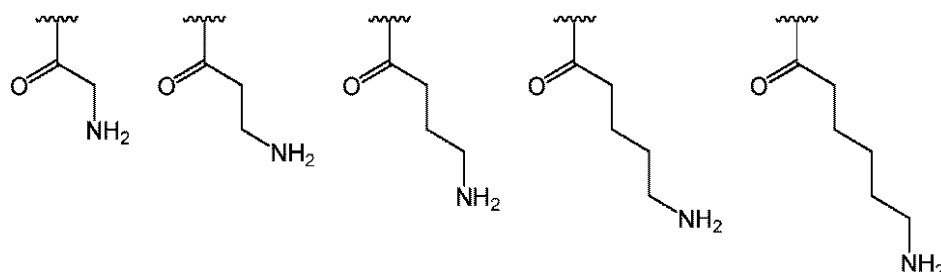
## 【 1 5 7 4 】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

20

## 【 1 5 7 5 】

## 【 化 1 9 4 】



30

のうちの1つから選択される。

## 【 1 5 7 6 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

## 【 1 5 7 7 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_1$  アルキルである。

## 【 1 5 7 8 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_2$  アルキルである。

40

## 【 1 5 7 9 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_3$  アルキルである。

## 【 1 5 8 0 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_4$  アルキルである。

## 【 1 5 8 1 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_5$  アルキルである。

## 【 1 5 8 2 】

50

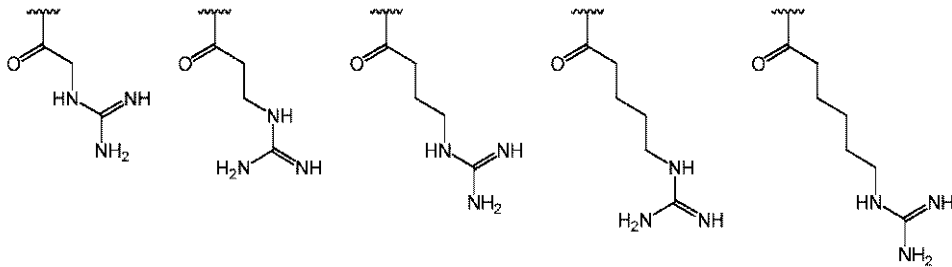
いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、グアニジノ基で置換された  $C_6$  アルキルである。

【1583】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下：

【1584】

【化195】



10

のうちの1つから選択される。

【1585】

いくつかの実施形態において、少なくとも25%の $R^1$ 置換基は、Hであり、少なくとも1%の $R^1$ 置換基は、アセチルであり、かつ少なくとも2%の $R^1$ 置換基は、上に明確に示された式のいずれかから独立して選択される。

【1586】

いくつかの実施形態において、式(I)の官能基化キトサンは、遊離ヒドロキシル部分上でさらに誘導体化され得る。

【1587】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、5,000~1,000,000 Daである。

【1588】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、10,000~350,000 Daである。

【1589】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、10,000~60,000 Daである。

【1590】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000~45,000 Daである。

【1591】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000~35,000 Daである。

【1592】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンの分子量は、15,000~25,000 Daである。

【1593】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、pH 6~8の水性溶液に可溶性である。

【1594】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、pH 6.8~pH 7.4の水性溶液に可溶性である。

【1595】

1つの実施形態において、上記キトサンの5%~50%が、官能基化されている。

【1596】

好ましい実施形態において、上記キトサンの20%~30%が、官能基化されている。

50

## 【 1 5 9 7 】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの脱アセチル化度（%DDA）は、75%～95%である。

## 【 1 5 9 8 】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの脱アセチル化度（%DDA）は、80%～90%である。

## 【 1 5 9 9 】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの多分散指数（PDI）は、1.0～2.5である。

## 【 1 6 0 0 】

1つの実施形態において、上記誘導体化キトサンの多分散指数（PDI）は、1.2～1.8である。

## 【 1 6 0 1 】

いくつかの実施形態において、上記官能基化キトサンは、他の不純物を実質的に含まない。

## 【図面の簡単な説明】

## 【 1 6 0 2 】

【図1】図1は、インビトロにおけるひっかき傷治癒に対するキトサン-アルギニンの効果を示している。

【図2】図2は、キトサン-アルギニンとベタジンおよびクロルヘキシジンとの効果の比較を示している。

【図3】図3は、キトサン-アルギニンとバシトラシン、ネオマイシン、ポリミキシンBとの効果の比較を示している。

【図4】図4は、Caco2細胞における最大下EGF濃度に応答したERKリン酸化（phosphorylation）の増大に対するキトサン-アルギニンの効果を示している。

【図5】図5は、EGFによって誘導されるERKリン酸化の増強に対する、異なる分子量および官能基化の程度のキトサン-アルギニンならびにキトサングリコール酸の効果を示している。

【図6】図6は、TGFによるコラーゲン産生の増加に対するキトサン-アルギニンの効果を示している。

【図7】図7は、キトサンアルギニン単独、リボサッカライド（LPS）単独、またはLPS刺激後にキトサンアルギニンで処理されたTHP-1ヒト単球におけるTNF-濃度（左パネル）およびIL-10濃度（右パネル）を示している。

【図8】図8は、ビヒクルコントロール、標準治療であるプレドニゾロン、および経口胃管栄養法によってマウスに1日3回投与された2つの用量のキトサン-アルギニンに対する、DSSモデル（SGN-01，左）およびTNBSモデル（SGN-02，右）についての内視鏡検査における大腸炎の重症度スコアを示している。Pスコアは、ビヒクルコントロールに対して計算されている。

【図9】図9は、ビヒクルコントロール、標準治療であるプレドニゾロン、および経口胃管栄養法によってマウスに1日3回投与された2つの用量のキトサン-アルギニンについての、DSSモデル（SGN-01，左）およびTNBSモデル（SGN-02，右）における代表的な内視鏡検査の像を示している。

【図10】図10は、角膜の中央に8mmのアルカリ創傷潰瘍（OS）を作製した後、および両眼をビヒクル（群1）；製剤1（群2）；または製剤2（群3）で処置した後の眼における顕微鏡による眼球の平均（±SD）累積スコアを示している。群2は、120時間後を除く12、60～144時間後において群1および3よりも有意に低かった（ $P < 0.0085$ ）。群1、2および3は、120時間後において互いに有意に異なった（ $P < 0.0055$ ）。OS：左眼；OD：右眼。

【図11】図11は、角膜の中央に8mmのアルカリ創傷潰瘍（OS）を作製した後、お

10

20

30

40

50

よび両眼をビヒクル（群１）；製剤１（群２）；または製剤２（群３）で処置した後の眼における顕微鏡による角膜の平均（ $\pm$ SD）累積スコア（すなわち、角膜炎スコア）を示している。群２は、群１および３よりも有意に低い（ $P < 0.0005$ ）。OS：左眼。

【図１２】図１２は、角膜潰瘍の平均 $\pm$ SD面積（フルオレセイン陽性面積）を示している（単位は画素）。この図に示されるように各時点において、左から右へ順番に群１、２および３と示されている。群２は、２４、３６時間後において群３よりも有意に低い（ $P = 0.0148$ ）。群２は、１０８および１２０時間後において群１よりも有意に低い（ $P < 0.0128$ ）。群２および３は、１４４時間後において群１よりも有意に低い（ $P = 0.0472$ ）。

【図１３】図１３は、１群あたりのフルオレセイン陰性だった（潰瘍がなかった）眼のパーセンテージを示している。

【図１４】図１４は、治癒のプロット（１時間あたりに治癒した潰瘍の数の単変量生存解析）を示している。群２は、群１または３よりも有意に高い治癒（生存）を有した（ $P < 0.0001$ ）。

【図１５Ａ】図１５Ａは、アルカリ熱傷がもたらされ、コントロールで処置された、１９２時間後に示された眼の代表的な像を表している。

【図１５Ｂ】図１５Ｂは、アルカリ熱傷がもたらされ、キトサン-アルギニン製剤１（群２）で処置された、１９２時間後に示された眼の代表的な像を表している。

【図１６】図１６は、２００ppmのキトサン-アルギニンありまたはなしでの一連の処置後のヒトU937マクロファージから２４時間で分泌されたIL-8の平均濃度を示している。EC = 大腸菌；ST = *Salmonella enterica* Typhi血清型；SF = *Shigella flexneri*；MW2 = メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（創傷分離菌）；AB = *Acinetobacter baumannii*；PA01 = 緑膿菌。

【発明を実施するための形態】

【１６０３】

詳細な説明

処置

本明細書中に記載される組成物および化合物（例えば、可溶性キトサンまたは誘導体化キトサン）は、本明細書中の下記に記載されるものを含む種々の創傷または障害を処置するためおよび／または予防するために、例えばインビトロもしくはエキソビボで組織に、または例えばインビボで被験体に、投与され得る。

【１６０４】

本明細書中で使用されるとき、用語「処置する」または「処置」は、創傷もしくは障害、その障害の１つ以上の症状もしくはその障害の素因（例えば、その障害の少なくとも１つの症状を予防するため、またはその障害の少なくとも１つの症状の発生を遅延させるため）および／あるいは治療、例えば、がん治療の副作用もしくは有害作用を治療する、治癒する、軽減する、緩和する、変更する、除去する、回復させる、改善するまたは影響するという目的で、被験体（例えば、患者）への組成物もしくは化合物（例えば、本明細書中に記載される化合物（例えば、可溶性または誘導体化キトサン））の適用もしくは投与、または被験体（例えば、創傷または障害（例えば、本明細書中に記載されるような創傷または障害）、障害の症状または障害の素因を有する患者）から単離された組織へのその組成物もしくは化合物の適用もしくは投与と定義される。

【１６０５】

本明細書中で使用されるとき、用語「予防する」または「予防」は、その障害を回避するかもしくは妨げるか、またはその障害の素因に影響する（例えば、その障害の少なくとも１つの症状を予防するかまたはその障害の少なくとも１つの症状の発生を遅延させる）目的で、被験体（例えば、障害（例えば、本明細書中に記載される障害）に対してリスクがあるかもしくは障害の素質を有する被験体）への組成物もしくは化合物（例えば、本明細書中に記載される化合物（例えば、可溶性または誘導体化キトサン））の適用もしくは

10

20

30

40

50

投与、または被験体（例えば、障害（例えば、本明細書中に記載されるような障害）に対してリスクがあるかもしくは障害の素因を有する被験体）から単離された組織への化合物の適用もしくは投与と定義される。

【1606】

本明細書中で使用されるとき、障害を処置するのに有効な組成物または化合物の量、すなわち「治療有効量」とは、組織の処置、または障害を有する被験体の治療、軽減、緩和もしくは改善において、そのような処置の非存在下において予想されるものを超えてそれらをもたらす被験体への単回投与または複数回投与において有効な組成物または化合物の量のことを指す。

【1607】

本明細書中で使用されるとき、障害を予防するのに有効な組成物または化合物の量、すなわち組成物または化合物の「予防有効量」とは、障害またはその障害の症状の発生または再発の出現を予防するかまたは遅延させる際の、被験体への単回投与または複数回投与における有効な量のことを指す。

【1608】

本明細書中で使用されるとき、「併用して投与される」または2つの薬剤の併用投与は、2つ以上の薬剤（例えば、本明細書中に記載される化合物）が、同時にまたは患者に対して各薬剤の効果が重複するような間隔内で被験体に投与されることを意味する。好ましくは、それらは、互いの60、30、15、10、5または1分以内に投与される。好ましくは、それらの薬剤の投与は、組み合わせの（例えば、相乗的な）効果が達成されるように共に十分に近接した間隔があげられる。その併用は、細菌感染を有する被験体を処置するために使用されるとき、相乗効果を有し得る。それらの薬剤は、同時に、例えば、併用単位用量（両方の薬剤の同時送達を提供する）で投与され得る。あるいは、それらの薬剤は、特定の時間間隔で、例えば、数分、数時間、数日間または数週間の間隔で、投与され得る。一般に、それらの薬剤は、被験体において、同時に生体利用可能、例えば、検出可能である。あるいは、可溶性キトサンまたはキトサン誘導体は、局所的に、鼻腔内に、肺（pulmonary）エアロゾルを介して、または経口的に投与され得、第2の薬剤は、全身投与され得る。

【1609】

好ましい実施形態において、上記薬剤は、本質的に同時に投与され、例えば、2単位の投与量が同時に投与されるか、またはその2つの薬剤の併用単位投与量が投与される。別の好ましい実施形態において、それらの薬剤は、別個の単位製剤で送達される。それらの薬剤は、任意の順序で、または2つ以上の薬剤を含む1つ以上の調製物として、投与され得る。あるいは、第2の薬剤は、全身投与され得、第1の薬剤の投与中に全身的に利用可能であり得る。好ましい実施形態において、それらの薬剤のうちの1つ、例えば、第1の薬剤の少なくとも1回の投与は、他の薬剤、例えば、第2の薬剤の数分以内、1、2、3もしくは4時間以内、または1もしくは2日以内に行われる。場合によっては、併用は、例えば、相加的な結果よりも高い、例えば、相加的な結果よりも少なくとも1.25、1.5、2、4、10、20、40または100倍高い相乗的な結果を達成し得る。

【1610】

被験体

被験体は、ヒトまたは非ヒト動物であり得る。好適なヒト被験体としては、例えば、創傷もしくは障害、例えば、本明細書中に記載される創傷もしくは障害を有するヒト患者または正常な被験体が挙げられる。本発明の用語「非ヒト動物」には、すべての脊椎動物、例えば、非哺乳動物（例えば、ニワトリ、両生類、爬虫類）および非ヒト霊長類などの哺乳動物（例えば、ゾウ、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウシ、ブタなど）が含まれる。好適な動物被験体としては：野生動物、家畜、動物園の動物、サーカスの動物、コンパニオン（ペット）動物、家畜化された動物および/または農業的に有用な動物が挙げられるが、これらに限定されない。好適な動物被験体としては、霊長類、げっ歯類および鳥類が挙げられる。前記動物の例としては、ゾウ、モルモット、ハムスター、スナネズミ、ラット、マウス

10

20

30

40

50

、ウサギ、イヌ、ネコ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ウシ、ヤギ、シカ、アカゲザル、サル、タマリン ( t a m a r i n d s )、類人猿、ヒヒ、ゴリラ、チンパンジー、オランウータン、テナガザル、家禽、例えば、キジ、ウズラ (または他の猟鳥)、水鳥、ダチョウ、ニワトリ、シチメンチョウ、アヒルおよびガチョウまたは自由に飛び回る鳥が挙げられるがこれらに限定されない。

#### 【 1 6 1 1 】

いくつかの実施形態において、上記被験体は、創傷 (例えば、感染の非存在下における創傷) を有する。いくつかの実施形態において、上記被験体は、例えば、化学療法もしくは放射線療法によって、がんを処置されたかもしくは処置されているか、または免疫抑制療法によって処置されたかもしくは処置されており、粘膜炎または潰瘍に苦しんでいる。いくつかの実施形態において、上記被験体は、慢性疾患 (例えば、創傷を含む慢性疾患または不十分なもしくは遅い創傷治癒に関連する慢性疾患の症状) を有する。いくつかの実施形態において、上記被験体は、化学的、生物学的もしくは放射線学的な薬剤に曝露されたことがあるか、または化学的、生物学的もしくは放射線学的な損傷を受けたことがある。

10

#### 【 1 6 1 2 】

##### 創傷

本明細書中で使用されるとき、創傷とは、身体の一部または組織、例えば、皮膚 (例えば、表皮、真皮および皮下組織) および / またはその下にある組織、粘膜 (例えば、口腔粘膜) または他の上皮 (例えば、角膜上皮) を傷つける損傷のタイプのことを指す。

20

#### 【 1 6 1 3 】

創傷は、開放創および閉鎖創に分類され得る。

#### 【 1 6 1 4 】

開放創とは、組織、例えば、皮膚または粘膜が裂けたか、切れたかまたは刺された損傷のタイプのことを指す。開放創は、その創傷を引き起こした物体に従ってさらに分類され得る。開放創のタイプとしては、例えば、清浄な鋭い刃をした物体 (例えば、メス、剃刀またはガラス破片) によって引き起こされる切開または切創 ; いくらか鈍い外傷によって引き起こされる変則的な裂傷様の創傷である裂傷 ; 粗面に滑り落ちることによって引き起こされることが多い、皮膚の最上層 (表皮) がこすり落ちた表層性の創傷である擦過創 (擦過傷) ; 皮膚または粘膜を穿刺する物体 (例えば、爪または針) によって引き起こされる刺創 ; 皮膚または粘膜に突き刺され、抜き出されるメスなどの物体によって引き起こされる貫通創 ; 銃弾、または身体に向かって衝突するかもしくは身体を通過する同様の発射体によって引き起こされる銃創 (例えば、進入部位におけるものおよび脱出部位におけるもの) が挙げられる。

30

#### 【 1 6 1 5 】

閉鎖創とは、例えば、鈍力外傷によって引き起こされた、組織 (例えば、皮膚または粘膜) が破壊されない損傷のタイプのことを指す。閉鎖創のタイプとしては、例えば、皮膚または粘膜の下組織を損傷する鈍力外傷が原因の挫傷または打撲傷 ; 血液を皮膚下または粘膜下に集める、血管に対する損傷が原因の血腫または血液腫瘍 ; 長時間にわたって多大なまたは極端な量のかかったことが原因の挫滅傷 ; 組織を破壊する外傷の結果である急性または外傷性の創傷 ; およびしばしば、組織の循環または他の全身的サポート ( s y s t e m i c   s u p p o r t ) が不十分であることによってその組織が機能しなくなり崩壊するとき、組織損傷に至る比較的緩徐なプロセスが原因の慢性創傷 (例えば、圧迫潰瘍、静脈性潰瘍、口腔潰瘍、消化性潰瘍または糖尿病性潰瘍) が挙げられる。そして、感染は、創傷部位を制し得、慢性膿瘍になる。その感染が臨界点を超えると、その感染は、局所的に広がり得るか、または全身性 (敗血症) になり得る。

40

#### 【 1 6 1 6 】

創傷治癒、すなわち創傷修復とは、組織、例えば、皮膚または粘膜が損傷後にそれ自体を修復する入り組んだプロセスのことを指す。正常な皮膚では、表皮および真皮は、外部環境に対して防護壁を形成して、定常状態の平衡で存在する。その防護壁が破壊されると

50

、創傷治癒の生理学的プロセスが直ちに発動する。

【 1 6 1 7 】

創傷治癒に関わり得る成長因子としては、例えば、上皮成長因子 ( E G F )、トランスフォーミング成長因子 - ( T G F - )、肝細胞成長因子 ( H G F )、血管内皮成長因子 ( V E G F )、血小板由来成長因子 ( P D G F )、線維芽細胞成長因子 1 および 2 ( F G F - 1 および F G F - 2 )、トランスフォーミング成長因子 - ( T G F - ) ならびにケラチノサイト成長因子 ( K G F ) が挙げられる。これらの成長因子は、創傷治癒、例えば、細胞増殖 ( 例えば、ケラチノサイト、線維芽細胞、肝細胞、上皮細胞、内皮細胞および平滑筋細胞の増殖 )、細胞遊走 ( 例えば、ケラチノサイトの遊走 )、肝細胞の運動性、肉芽組織の形成、抗菌ペプチドの発現、血管透過性、走化性 ( 例えば、顆粒球、マクロファージ、線維芽細胞および平滑筋の走化性 )、細胞の活性化 ( 例えば、顆粒球、マクロファージおよび線維芽細胞の活性化 )、マトリックスメタロプロテアーゼ産生、フィブロネクチン産生、ヒアルロナン産生、血管新生；創傷リモデリング、インテグリン発現制御；創傷収縮；組織メタロプロテアーゼ阻害物質 ( T I M P ) の合成、線維増殖、マトリックスメタロプロテアーゼ産生阻害およびケラチノサイト分化において役割を果たし得る。

【 1 6 1 8 】

創傷治癒の古典的なモデルは、連続しているが重複している 3 または 4 つの段階、例えば、止血期、炎症期、増殖期およびリモデリング期に分けられ得る。本明細書中に記載される組成物は、その創傷治癒の 1 つ以上の段階、例えば、止血期、炎症期、増殖期および / またはリモデリング期の前、最中または後に投与され得る。

【 1 6 1 9 】

損傷後数分以内の止血期では、血小板 ( 栓球 ) が損傷部位に凝集して、活性な出血を調節するように作用するフィブリン塊を形成する ( 止血 ) 。

【 1 6 2 0 】

炎症期では、血液の喪失を停止するために起こる凝固が続き、残屑、細菌および損傷組織を貪食する細胞を引きつける様々な因子ならびに創傷治癒の増殖期を開始する終結因子が放出される。この凝塊は、最終的には溶解され、肉芽組織、次いで後にコラーゲンで置き換えられる。血小板は、いくつかの因子、例えば、細胞外マトリックス ( E C M ) タンパク質、サイトカイン ( 例えば、成長因子 )、炎症促進性因子 ( 例えば、セロトニン、ブラジキニン、プロスタグランジン、プロスタサイクリン、トロンボキサンおよびヒスタミン ) を放出する。これらの因子は、細胞分裂の速度を刺激し、細胞の増殖および遊走を増加させ、血管を拡張させ、多孔性にさせる。創傷部位に到達する白血球のタイプとしては、例えば、多形核好中球 ( P M N )、ヘルパー T 細胞、単球およびマクロファージが挙げられる。これらの白血球は、例えば、残屑および細菌を貪食するように、細菌を殺滅するように ( 例えば、フリーラジカルを放出することによって )、損傷組織を破壊するプロテアーゼを分泌するように、血管拡張および血管透過性を高めるように、成長因子およびサイトカインを含むいくつかの因子を分泌するように、血管新生を誘導するおよび速めるように、創傷を再上皮化する細胞を刺激するように、肉芽組織を作り出すように、ならびに新しい細胞外マトリックスを生み出すように、共に機能する。炎症は、長く続き過ぎる場合、組織損傷をもたらし得る。したがって、炎症の低減は、治療の状況における目標であり得、例えば、排泄物または他の物体の存在が、炎症期を非常に長時間に及ばせ、慢性創傷をもたらし得る。

【 1 6 2 1 】

いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される組成物は、本明細書中に記載される組成物で処置されていない創傷における炎症のレベルまたは炎症期の持続時間と比べて、例えば、少なくとも 1 0 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 % または 9 0 %、例えば炎症期中の、炎症のレベルを低下させ得る、および / または炎症期の持続時間を短縮し得る。炎症のレベルは、医学的検査、例えば、赤血球沈降速度 ( E S R ) および C 反応性タンパク質 ( C R P ) の血液検査によって、査定され得る。本明細書中に記載される組成物はまた、1 つ以上の抗炎症性サイトカイン ( 例えば、I L - 1

0) をアップレギュレートし得、かつ/または1つ以上の炎症促進性サイトカイン(例えば、TNF- およびIL-8) をダウンレギュレートし得る。

【1622】

本明細書中に記載される組成物は、1つ以上の抗炎症剤と併用して使用され得る。例示的な抗炎症剤としては、ステロイド(例えば、糖質コルチコイド(例えば、プレドニゾロン))、非ステロイド性抗炎症薬(例えば、サリチレート(例えば、アスピリン(アセチルサリチル酸))、ジフルニサル、サルサラート); プロピオン酸誘導体(例えば、イブプロフェン、ナプロキセン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、オキサプロジン、ロキソプロフェン)、酢酸誘導体(インドメタシン、スリダク、エトドラク、ケトドラク、ジクロフェナク、ナブメトン); エノール酸(オキシカム)誘導体(例えば、ピロキシカム、メロキシカム、テノキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、イソキシカム); フェナム酸誘導体(フェナメート)(例えば、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸)、選択的COX-2阻害薬(コキシブ)(例えば、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、ルミラコキシブ、エトリコキシブ、フィロコキシブ); スルホンアニリド(ニメスリド); およびその他のもの(例えば、5-LOX/COX阻害薬(リコフェロン)); ならびに免疫選択的抗炎症性誘導体(ImSAID)が挙げられる。

10

【1623】

増殖期は、例えば、血管新生、コラーゲン沈着、肉芽組織形成、上皮化および創傷収縮によって特徴付けられ得る。

20

【1624】

成熟期およびリモデリング期では、コラーゲンが再構築され、割線に沿って再度整列し、もはや必要でなくなった細胞は、アポトーシスによって除去される。このプロセスは、慢性の非治癒性の創傷の形成に至る中断または失敗に影響されやすい。これに因与し得る因子としては、例えば、慢性疾患(例えば、糖尿病)、静脈疾患または動脈疾患、老齢および感染が挙げられる。

【1625】

創傷処置の一般的な手法は3つ存在する; 皮膚を含むすべての組織が手術の完了後に縫合材料で閉鎖されるという第1の治癒様式; 創傷が開いたまま放置され、自然に閉鎖するという第2の治癒様式; および創傷が数日間開いたまま放置され、次いで、清浄であると認められた場合、閉鎖されるという第3の治癒様式。第1の治癒様式の例としては、例えば、十分に修復された裂傷、十分に縮小した骨折およびフラップ手術後の治癒が挙げられる。第2の治癒様式の例としては、例えば、歯肉切除術、歯肉形成術、抜歯窩および不十分に縮小した骨折が挙げられる。第3の治癒様式の例としては、例えば、組織移植片の使用による創傷の治癒が挙げられる。

30

【1626】

創傷を処置するために治療有効量の明細書中に記載される組成物を送達する投与量を決定するための指針は、例えば、Olerud JE, J Biomater Sci Polym Ed. 2008; 19(8): 1007-20; Fang RC and Mustoe FA, J Biomater Sci Polym Ed. 2008; 19(8): 989-1005; Grose R and Werner S, Methods Mol Med. 2003; 78: 191-216に記載されているような、創傷治癒の動物モデルから得られ得る。

40

【1627】

瘢痕

傷跡(瘢痕とも呼ばれる)は、損傷後に、正常な皮膚または他の組織を置き換える線維組織(線維増多)の範囲である。傷跡は、皮膚および身体その他の組織における創傷修復の生物学的プロセスに起因し得る。

【1628】

本明細書中に記載される組成物は、傷跡を処置するため、瘢痕(例えば、サイズ、重症

50

度)を減少させるため、または傷跡の形成を予防するために使用され得る。例えば、本明細書中に記載される組成物は、例えば、傷跡の形成を予防するためまたは瘢痕を減少させるために、外科手技の前、最中または後に被験体を処置するために使用され得る。

#### 【1629】

例示的な外科手技としては、一般的な手術(例えば、心胸郭手術、血管手術、形成手術、小児手術、直腸結腸手術、移植手術、腫瘍手術、外傷手術、内分泌手術、胸部手術、皮膚手術)、耳鼻咽喉科学-頭頸部手術、婦人科手術、口腔顎顔面手術、整形手術、神経外科、眼科手術(眼の手術)、足の手術、再建手術または泌尿器科手術が挙げられる。例えば、眼の外科手技としては、レーザー眼科手術、屈折手術、白内障手術、緑内障手術、シユレム管形成術、角膜手術、硝子体網膜手術、眼筋手術および眼形成手術が挙げられ得るがこれらに限定されない。

10

#### 【1630】

本開示は、傷跡を有するかまたは有すると疑われる被験体に本明細書中に記載される組成物を投与することによって、傷跡(例えば、眼の手術後の、例えば、眼における傷跡)を処置する(例えば、回復させる、安定化する、または排除する)方法を提供する。

#### 【1631】

さらに、第2の治療、例えば、ACE阻害薬(例えば、エナラプリル)、ステロイド、準閉塞性(semioclusive)軟膏または圧迫包帯(例えば、Kelco-cote(登録商標))、DMSO(ジメチルスルホキシド)、MSM(メチルスルホニルメタン)、トランスフォーミング成長因子ベータ3(TGF-β3)、リボソームs6キナーゼ(RSK)およびオステオポンチンと併用して、本明細書中に記載される組成物を投与することによって、傷跡(例えば、眼の手術後の、例えば、眼における傷跡)を処置する(例えば、回復させる、安定化するまたは排除する)方法が提供される。

20

#### 【1632】

本開示はまた、傷跡を発生させるリスクのある被験体(例えば、手術(例えば、眼の手術)を受けているかまたはそれに対する遺伝的素因を有する被験体)に本明細書中に記載される組成物を投与することによって、傷跡(例えば、眼の手術後の、例えば、眼における傷跡)を予防する方法を提供する。

#### 【1633】

瘢痕を査定するのに有用な尺度としては、例えば、Vancouver Scar Scale(VSS)(Baryza M. J. ら、J Burn Care Rehabil 1995;16:535-538;Roques C. ら、Lower Extremity Wounds, 2007;6(4):249-53)、Visual Analogue Scale(VAS)(Beausang E. ら、Plast Reconstr Surg, 1998;102:1954-61;Roques C. ら、Lower Extremity Wounds, 2007;6(4):249-53)、Modified Vancouver Scar Scale(MVSS)(Forbes-Duchart L. ら、J Burn Care Res, 2007;28:460-67)、Validation of Patient and Observer Scar Assessment Scale(POSAS)(Draaijers L. J. ら、Plast Reconstr Surg, 2004;113:1960-5;Roques C. ら、Lower Extremity Wounds, 2007;6(4):249-53)、Patient and Observer Scar Assessment Scale(POSAS)(Van der Kar AL. ら、Plast Reconstr Surg, 2005;116:514-22)、Manchester Scale(Bayat A. ら、BMJ, 2003;326:88-92;Roques C. ら、Lower Extremity Wounds, 2007;6(4):249-53)が挙げられる。

30

40

#### 【1634】

慢性疾患

50

本明細書中で使用されるとき、慢性疾患とは、その疾患の症状が少なくとも1つの創傷を含む疾患のことを指す。本明細書中に記載される慢性疾患は、感染、例えば、細菌感染の結果であり得、その感染は、その慢性疾患または創傷が処置されるとき、もはや存在していない場合がある。慢性疾患の症状は、時折、同じ疾患の急性期の症状よりも重篤でない場合があるが、長期間にわたって持続し得る。慢性疾患は、進行性であり得るか、完全もしくは部分的な障害をもたらし得るか、または死にも至り得る。

【1635】

不十分なまたは遅い創傷治癒に関連し得る慢性疾患の例としては、炎症性腸疾患（IBD）（例えば、クローン病）、糖尿病（例えば、1型または2型真性糖尿病）、慢性腎疾患（CKD）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、甲状腺機能低下症、多発性硬化症、関節リウマチ、肝性脳症、腹膜炎、歯根膜炎、副鼻腔炎、鼻炎、敗血症および全身性エリテマトーデスが挙げられる。

10

【1636】

炎症性ではないが炎症状態をもたらし得る慢性疾患（Chronic disease）としては、例えば、嚢胞性線維症および糖尿病が挙げられる。

【1637】

炎症性腸疾患（IBD）。IBDは、大腸、および場合によっては、小腸の炎症状態の一群である。IBDの主要な形態は、クローン病および潰瘍性大腸炎（UC）である。クローン病は、口腔から肛門までの消化管の任意の部分に影響し得るが（飛び石病変）、それらの症例の大部分は、末端の回腸から始まる。潰瘍性大腸炎は、結腸および直腸に限定される。微視的には、潰瘍性大腸炎は、粘膜（腸の上皮内層）に限定される一方、クローン病は、腸壁全体に影響する。IBDの他の形態としては、例えば、コラーゲン蓄積大腸炎、リンパ球性大腸炎、虚血性大腸炎、空置大腸炎（diversion colitis）、ベーチェット症候群、感染性大腸炎および分類不能大腸炎（indeterminate colitis）が挙げられる。

20

【1638】

IBDの症状としては、例えば、腹痛、嘔吐、下痢、血便排泄、体重減少、体重増加および様々な関連する病訴または疾患（例えば、関節炎、壊疽性膿皮症、原発性硬化性胆管炎）が挙げられる。診断は、一般に、病理学的病変の生検を含む結腸鏡検査による。ある場合においては、その提示における個人的特質（idiosyncrasies）が原因で、クローン病の確定診断も潰瘍性大腸炎の確定診断も行うことができない。この場合、分類不能大腸炎の診断が行われ得る。

30

【1639】

重症度のレベルに応じたIBDの処置としては、例えば、症状を制御する免疫抑制（例えば、アザチオプリン、メトトレキサートまたは6-メルカプトプリン）、メサラミン、ステロイド（例えば、プレドニゾン）、生物製剤（例えば、インフリキシマブ）、手術（例えば、腸切除、狭窄形成術あるいは一時的もしくは永久の人工肛門形成術または回腸造瘻術）が挙げられ得る。

【1640】

本開示は、IBDを有するかまたは有すると疑われる被験体に本明細書中に記載される組成物を投与することによって、IBDを処置する（例えば、その1つ以上の症状を回復させる、安定化するまたは排除する）方法を提供する。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される組成物は、本明細書中に記載される組成物で処置されていない被験体の内視鏡検査における大腸炎の重症度スコアと比べて、内視鏡検査における大腸炎の重症度スコアを、例えば少なくとも10、20、30、40、50、60、70、80または90%低下させる。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される組成物は、例えば、内視鏡検査における大腸炎の重症度スコアによると、IBDに対する標準的な治療（例えば、プレドニゾン）よりも少なくとも10、20、30、40、50、60、70、80または90%有効である。内視鏡検査における大腸炎の重症度スコアを測定するための方法は、当該分野において、例えば、Daperno M.ら、Gastroi

40

50

n t e s t   E n d o s c . 2 0 0 4 ; 6 0 ( 4 ) : 5 0 5 - 1 2 に記載されている。

【 1 6 4 1 】

本明細書中に記載される組成物を、第2の治療、例えば、免疫抑制剤（例えば、アザチオプリン、メトトレキサート、6-メルカプトプリン）、メサラミン、ステロイドおよび/または生物製剤（例えば、インフリキシマブ）と併用して投与することによって、IBDを処置する方法がさらに提供される。

【 1 6 4 2 】

本開示はまた、IBDを発症するリスクのある被験体（例えば、IBDを有する家族またはそれに対する遺伝的素因を有する被験体）に本明細書中に記載される組成物を投与することによって、IBDまたはその症状を予防する方法も提供する。

10

【 1 6 4 3 】

治療有効量の明細書中に記載される組成物を送達する投与量を決定するための指針は、IBDの動物モデルから得られ得る（例えば、米国特許第6,114,382号、WO 2004/071186およびそれらに引用されている参考文献に記載されているものを参照のこと）。

【 1 6 4 4 】

粘膜炎

本明細書中で使用されるとき、粘膜炎とは、例えば、がんに対する化学療法および放射線療法処置の副作用または有害作用としての、粘膜、例えば、消化管を裏打ちしている粘膜の炎症および潰瘍のことを指す。粘膜炎は、感染、例えば、細菌感染の結果であり得、その感染は、粘膜炎が処置されるとき、もはや存在していない可能性がある。粘膜炎は、胃腸（GI）管に沿った任意の箇所に存在し得るが、口腔粘膜炎とは、口腔内に存在する特定の炎症および潰瘍のことを指す。口腔粘膜炎は、がんの処置の一般的かつ消耗性であることが多い合併症であり得る。

20

【 1 6 4 5 】

がん患者、例えば、化学療法もしくは放射線療法（radiation therapy）で処置されたかもしくは処置されているがん患者、または免疫抑制療法によって処置されたかもしくは処置されている患者は、より創傷を被りやすい。がん治療（例えば、化学療法または放射線療法）および免疫抑制療法は、創傷治癒に関わる迅速に成長している/分裂している細胞を殺滅し得る。ゆえに、これらのがん患者は、不十分なもしくは遅い創傷治癒となることが多いか、または創傷治癒において補助を必要とし得る。

30

【 1 6 4 6 】

粘膜炎の病態生理学は、5つの段階（開始期、メッセージ生成期、シグナル伝達・増幅期、潰瘍形成期および治癒期を含む）に分けることができる。種々のサイトカインが、様々な段階に関与する。開始期は、細胞のDNAを損傷する化学療法または放射線療法によって引き起こされるフリーラジカルの産生によって引き起こされる。これは、炎症性サイトカインをアップレギュレートするNF- $\kappa$ Bなどの細胞の転写因子の産生を引き起こし、潰瘍形成期の開始をもたらす（marking）。関わる主な炎症性サイトカインは、IL-1およびTNF- $\alpha$ である。治癒期では、上皮細胞が潰瘍部位に引きつけられ、その潰瘍の再上皮化を開始する。

40

【 1 6 4 7 】

化学療法を受けているがん患者は、処置開始の4～5日後に症候性となり得、およそ10日目にピークに達し、次いで、数週間にわたってゆっくりと改善する。放射線療法に関連する粘膜炎は、処置の2週目の終わりに出現し得、6～8週間にわたって継続し得るか、または増大し得る。化学療法または放射線療法を受けての細胞死の結果として、口腔の粘膜内層は、薄くなり、剥がれ落ち得、次いで、赤い炎症性の潰瘍になり得る。それらの潰瘍は、黄白色のフィブリン塊（偽膜）によって覆われるようになり得る。周辺の紅斑が存在し得る。潰瘍は、約0.5cmから4cm超までに及び得る。口腔粘膜炎は、有痛性であり得る。疼痛の程度は、組織損傷の程度に関係し得る。疼痛は、発赤を伴う灼熱感として説明されることが多い。疼痛に起因して、患者は、発話、摂食または開口が困難にな

50

ることがある。頸部および口腔の領域に対して同時に放射線療法を受けている患者で特に、味覚不全、すなわち、味の認知の変化がよく生じる。

【1648】

診断は、患者が経験している症状、および化学療法、骨髄移植または放射線療法後の、口腔の組織の外観、例えば、赤い熱傷様のただれまたは潰瘍に基づく。口腔粘膜炎の重症度は、いくつかの異なる査定ツール、例えば、世界保健機関（WHO）のOral Toxicityスコア、National Cancer Institute Common Toxicity Criteria（NCI-CTC）for Oral MucositisおよびOral Mucositis Assessment Scale（OMAS）を用いて評価され得る。NCIの系は、外観（紅斑および潰瘍）および機能（疼痛、および口で固体、液体を食べることができるとは何かまたは何も食べることができないこと）に対して別個のスコアを有する。WHOのスコアは、両方のエレメントを、0（口腔粘膜炎なし）から4（患者が補助栄養を必要とするほど嚥下できない）に状態の重症度を等級付けする単一のスコアに統一している。OMASは、口腔の様々な領域における発赤および潰瘍の外観および程度の査定に基づいて口腔粘膜炎の客観的な査定を提供する。

10

【1649】

粘膜炎の処置としては、例えば、口腔衛生、水溶性ゼリー、塩うがい薬、薬用うがい薬（例えば、グルコン酸クロルヘキシジン、リドカイン、CAPHOSOL（登録商標）、MUGARD（登録商標））、ヒトKGF（ケラチノサイト成長因子であるパリフェルミン（palifermin））、サイトカインおよび他の炎症改変物質（例えば、IL-1、IL-10、IL-11、TGF- $\beta$ ）の使用、アミノ酸補給（例えば、グルタミン）、ビタミン類、コロニー刺激因子、寒冷療法、レーザー治療およびバリア保護剤（例えば、濃縮経口ゲル製品（例えば、GELCLAIR（登録商標）））が挙げられる。

20

【1650】

粘膜炎を処置するために治療有効量の本明細書中に記載される組成物を送達する投与量を決定するための指針は、例えば、Sonis ST<sup>®</sup>、Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1990 Apr; 69(4): 437-43; およびNakajima M.ら、Otolaryngology - Head and Neck Surgery, 2004; 131(2): 198-199に記載されているような、粘膜炎の動物モデルから得られ得る。

30

【1651】

熱傷

熱傷とは、熱、電気、化学薬品、光、放射線または摩擦によって引き起こされる皮膚損傷のタイプのことを指す。熱傷は、皮膚（表皮組織および真皮）および/またはより深部の組織（例えば、筋肉、骨および血管）に影響し得る。熱傷損傷は、ショック、感染、多臓器不全症候群、電解質平衡異常および呼吸窮迫と合併し得る。

【1652】

熱傷は、I度、II度、III度またはIV度に分類され得る。I度熱傷は、表皮のみが関わり得、損傷部位における発赤（紅斑）、白斑および軽微な疼痛に限定され得る。例えば、ほとんどの日焼けが、I度熱傷に含まれる。II度熱傷は、皮膚の表層性の水疱形成を伴う紅斑として表れ、神経の関与レベルに応じていくらか疼痛が関わり得る。II度熱傷は、表層（乳頭）の真皮が関わり、深部（網状）の真皮層も関わり得る。III度熱傷は、皮下組織への損傷と共に表皮が失われたとき発生する。熱傷の犠牲者は、表皮の炭化（charring）および重篤な損傷を示し得、時折、硬い焼痂が存在し得る。III度熱傷は、瘢痕をもたらす、犠牲者は、毛幹およびケラチンの喪失も示し得る。IV度熱傷は、筋肉、腱および靱帯組織を損傷し得るので、皮下組織の炭化および破局的な損傷をもたらす得る。場合によっては、その皮下組織は、部分的または完全に焼け落ち得、これにより、コンパートメント症候群と呼ばれる状態がもたらされる。

40

【1653】

50

熱傷の深度は、表在性、浅い中間層、深い中間層または全層性と記載される。

【1654】

熱傷はまた、全体表面積（TBSA）に関して（中間層熱傷または全層性熱傷に冒されたパーセンテージ）査定され得る（紅斑／浅い層の熱傷はカウントされない）。冒されたTBSAを推定する迅速かつ有用な方法として、9の法則が使用され得る。より正確な推定は、成人および小児の身体部分の種々の比率を考慮するLund & Browderチャートを用いて行われ得る。

【1655】

熱傷は、いくつかの物質および外部の起源（例えば、化学薬品（例えば、強酸または強塩基、腐食性化合物）、摩擦、電気（例えば、労働災害、導電性ゲルなしで除細動されるかまたは電気除細動されるときのもの、雷撃（lightening））、放射線（例えば、UV光、日焼けブース、放射線療法、太陽灯、X線への長期間曝露）および熱（例えば、やけどするほど熱い熱）への曝露）によって引き起こされ得る。

【1656】

熱傷の処置としては、例えば、その起源における熱傷プロセスの停止、熱傷創傷の冷却、静脈内輸液、デブリドマン（失活した組織および汚染物質の除去）、清浄、被覆材（例えば、生合成被覆材）、疼痛管理物質（例えば、鎮痛薬（例えば、イブプロフェン、アセトアミノフェン）、麻酔薬、局所麻酔剤）、高圧酸素付加、外科的管理、感染の制御、異化亢進反応の制御が挙げられる。

【1657】

熱傷を処置するために治療有効量の本明細書中に記載される組成物を送達する投与量を決定するための指針は、例えば、Santos Heredero FXら、Annals of Burns and Fire Disasters, IX-n.2 (June 1996)；およびStevenson JMら、Methods Mol Med. 2003；78：95-105に記載されているような、熱傷の動物モデルから得られ得る。

【1658】

角膜潰瘍

本明細書中に記載される方法および組成物は、角膜潰瘍または角膜上皮に対する損傷を処置するために使用され得る。本明細書中で使用されるとき、角膜潰瘍または潰瘍性角膜炎または眼の不快とは、角膜実質が関わっている可能性がある上皮層の破壊に関わる角膜の炎症性および／または感染性の状態のことを指す。

【1659】

角膜は、眼の外層の部分である透明な構造である。ヒト角膜には、外側から内側に向かって5層存在する：上皮、ボーマン層、角膜実質、デスメ膜および内皮。

【1660】

角膜の潰瘍は、2つの方法：周囲の上皮細胞が移動した後のそれらの細胞の有糸分裂（分裂）、および結膜からの血管の導入によって治癒し得る。表層の小さい潰瘍は、第1の方法によって迅速に治癒し得る。しかしながら、より大きいまたは深い潰瘍は、炎症細胞を供給する血管の存在を必要とし得る。白血球および線維芽細胞は、肉芽組織、次いで、癒痕組織を生成し、角膜を効果的に治癒する。

【1661】

角膜潰瘍は、例えば、外傷、化学的損傷、コンタクトレンズおよび感染、眼瞼内反、睫毛重生（distichia）、角膜ジストロフィーおよび乾性角結膜炎（ドライアイ）によって引き起こされ得る。微生物、例えば、細菌（例えば、黄色ブドウ球菌、緑色連鎖球菌、大腸菌、腸球菌、シュドモナス、ノカルジア）、真菌（例えば、Aspergillus sp.、Fusarium sp.、Candida sp.、Rhizopusとしても、Mucor）、ウイルス（例えば、単純ヘルペス、帯状疱疹およびアデノウイルス）、原生動物およびクラミジアが、感染性角膜潰瘍を引き起こし得る。

【1662】

表層性の潰瘍は、上皮の一部の喪失を伴う。深部の潰瘍は、角膜実質に及ぶかまたは角膜実質を通過し、重篤な瘢痕および角膜の穿孔をもたらし得る。潰瘍が角膜実質を通過するとき、デスメ瘤が生じる。

【1663】

潰瘍の位置は、その原因に左右される。中央の潰瘍は、外傷、ドライアイまたは顔面神経麻痺もしくは眼球突出による露出によって引き起こされ得る。眼瞼内反、重篤なドライアイおよび睫毛重生（睫毛の内転）は、周縁の角膜の潰瘍を引き起こし得る。免疫介在性の眼疾患（例えば、関節リウマチ、酒さ、全身性硬化症）は、角膜および強膜の縁に潰瘍を引き起こし得る。

【1664】

角膜潰瘍の症状としては、例えば、重篤な疼痛（例えば、神経の露出に起因する）、流涙、斜視および視力喪失、前部ブドウ膜炎、例えば、縮瞳（小さい瞳孔）、房水フレア（眼房水中のタンパク質）および眼の発赤が挙げられる。

【1665】

角膜潰瘍の処置としては、例えば、抗生物質、抗真菌剤、抗ウイルス薬（例えば、局所用アシクロビル軟膏）、支持療法（例えば、鎮痛剤（例えば、アトロピンまたはホマトロピンのような局所用の毛様体筋麻痺剤）、結膜移植片または結膜フラップ、ソフトコンタクトレンズ、角膜移植、適正な栄養法（例えば、タンパク質摂取、ビタミンA、ビタミンC）および局所用のコルチコステロイドが挙げられる。

【1666】

難治性角膜潰瘍は、不完全にしか治癒せず、再発する傾向がある表層性の潰瘍である。難治性角膜潰瘍は、慢性疾患、例えば、糖尿病を有する患者に見られることが多い。難治性角膜潰瘍の処置としては、例えば、局所用の抗生物質、毛様体筋麻痺薬の点眼剤、鎮痛剤、外科的介入が挙げられる。難治性角膜潰瘍は、治癒するまで長い時間を、時折数ヶ月を要し得る。

【1667】

融解性潰瘍（Melting ulcers）は、溶解様式の進行性の角膜実質の喪失を伴う角膜潰瘍のタイプである。それは、シュードモナスの感染によって引き起こされ得る。融解性潰瘍の処置としては、例えば、抗生物質およびコラゲナーゼ阻害薬（例えば、アセチルシステイン）および角膜移植の形態の手術（全層角膜移植術）が挙げられる。

【1668】

角膜潰瘍を処置するために治療有効量の本明細書中に記載される組成物を送達する投与量を決定するための指針は、例えば、Matsubara M. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1991; 32(13): 3221-37に記載されているような、角膜潰瘍の動物モデルから得られ得る。

【1669】

副鼻腔炎および鼻炎

本明細書中に記載される方法および組成物は、副鼻腔炎および鼻炎（例えば、慢性副鼻腔炎および慢性鼻炎）を処置するために使用され得る。

【1670】

副鼻腔炎は、例えば、細菌またはウイルスの感染、アレルギー、慢性疾患（例えば、嚢胞性線維症）、副鼻腔手術または自己免疫性の問題に起因し得る、副鼻腔の炎症である。副鼻腔炎は、急性（4週間未満継続する）、亜急性（4～8週間）または慢性（8週間以上継続する）であり得る。副鼻腔炎は、それが影響する副鼻腔（sinus cavity）、例えば、上顎、前頭部、篩骨および蝶形骨によっても分類され得る。副鼻腔炎は、気道に影響する多種多様な疾患の一部として生じ得、喘息に関連し得る。

【1671】

急性副鼻腔炎は、通常、より初期の上気道感染（一般に細菌またはウイルス起源）によって誘発される。その感染が細菌起源である場合、通常の原因物質は、例えば、Streptococcus pneumoniae、Haemophilus influenzae

10

20

30

40

50

z a e および *M o r a x e l l a c a t a r r h a l i s* であり得る。他の副鼻腔炎を引き起こす細菌病原体としては、例えば、黄色ブドウ球菌（例えば、メチシリン（*m e t h i c i l i n*）耐性黄色ブドウ球菌）および他の連鎖球菌種、嫌気性菌およびグラム陰性菌が挙げられる。場合によっては、ウイルス性副鼻腔炎が、その後のまたは続発性の細菌性副鼻腔炎をもたらし得る。急性副鼻腔炎は、例えば、糖尿病または他の免疫不全を有する患者（例えば、A I D S 患者、または免疫抑制性抗拒絶反応剤を投与されている移植患者）では、真菌の侵入にも起因し得る。化学刺激（例えば、タバコの煙および塩素（*c h o r i n e*）の煙霧）および歯感染症もまた、副鼻腔炎を引き起こし得る。急性副鼻腔炎の症状としては、例えば、影響を受けた副鼻腔にわたる鈍い、不断のまたはうずく種類の頭痛／顔面痛または顔面の圧迫感、濃厚な鼻汁（通常、緑色であり、膿（化膿）および／または血液を含み得る）、眼窩の感染および内耳の問題が挙げられる。

10

#### 【1672】

慢性副鼻腔炎は、共通の症状として副鼻腔の慢性炎症を共有する様々な疾患によって引き起こされ得る。慢性副鼻腔炎の症状としては、例えば、以下：鼻閉、顔面痛、頭痛、夜間咳嗽、以前の軽微なもしくは制御された喘息症状の増大、全身の倦怠感、濃厚な緑色もしくは黄色の排泄物、前かがみになると悪化し得る顔面の「膨満」もしくは「張り」の感覚、眩暈、歯のうずきおよび／または口臭のうちの1つ以上が挙げられ得る。慢性副鼻腔炎は、無嗅覚症（嗅覚の低下）に至り得る。急性または慢性上顎洞炎もまた、歯の感染症に関連し得る。慢性副鼻腔炎の症例は、ポリープがある症例（慢性過形成性副鼻腔炎（*c h r o n i c h y p e r p l a s t i c s i n u s i t i*））およびポリープがない症例に細分される。慢性肥厚性副鼻腔炎の原因としては、アレルギー、環境要因（例えば、ちりまたは汚染）、細菌感染または真菌（例えば、アレルギー性、感染性または反応性）、血管運動神経性鼻炎、異常に狭い副鼻腔の通路（例えば、鼻中隔彎曲（*d e v i a t e d s e p t u m*）を有する）が挙げられる。

20

#### 【1673】

鼻炎とは、鼻の内側のいくつかの領域の刺激および炎症のことを指す。その炎症は、一般に鼻水、鼻閉、くしゃみ、後鼻漏、咳および低度の発熱などの症状をもたらす過剰量の粘液を産生し得る。鼻炎は、例えば、細菌またはウイルスの感染、アレルギー、慢性疾患（例えば、嚢胞性線維症）、副鼻腔手術または自己免疫性の問題に起因して、鼻の粘膜の慢性または急性炎症によって引き起こされ得る。

30

#### 【1674】

鼻炎は、3つのタイプ：（i）感染性鼻炎（例えば、急性および慢性の細菌感染症）；（ii）非アレルギー性（血管運動性）鼻炎（例えば、自律神経性、ホルモン性、薬物誘導性、萎縮性および味覚性の鼻炎ならびに薬物性鼻炎）；（iii）アレルギー性鼻炎（例えば、花粉、カビ、動物のフケ、ちりおよび他の同様の吸入されるアレルゲンによって引き起こされるもの）に類別され得る。鼻炎は、急性および慢性鼻炎としても類別され得る。慢性鼻炎は、通常、炎症または感染によって引き起こされる鼻炎の延長である。それはまた、疾患、例えば、梅毒、結核、鼻硬化症、リノスポリジウム症、リーシュマニア症、プラストミセス症、ヒストプラズマ症およびハンセン病とともに生じ得る。

40

#### 【1675】

副鼻腔炎および鼻炎の処置としては、例えば、保存療法（例えば、鼻洗浄、オキシメタゾリンを含むうっ血除去薬の点鼻薬）、抗生物質（例えば、アモキシシリン（例えば、クラブラネートと併用されるもの）、フルオロキノロン、クラリスロマイシン、テトラサイクリン、ドキシサイクリンおよびペニシリン）、コルチコステロイド（例えば、鼻腔内用コルチコステロイド）、抗ヒスタミン剤、手術（例えば、機能的内視鏡副鼻腔手術（*F E S S*）、バルーンサイナプラスティ（*b a l l o o n s i n u p l a s t y*）および *C a l d w e l l - L u c* の根治的乳突洞開放術（*r a d i c a l a n t r o s t o m y*））および抗真菌薬が挙げられる。

#### 【1676】

副鼻腔炎または鼻炎を処置するために治療有効量の本明細書中に記載される組成物を送

50

達する投与量を決定するための指針は、例えば、Kara CO, Curr Allergy Asthma Rep. 2004; 4(6): 496-9; および Chiu AGら、Am J Rhinol. 2007; 21(1): 5-9 に記載されているような、副鼻腔炎または鼻炎の動物モデルから得られ得る。

#### 【1677】

##### 炎症性疾患

本明細書中に記載される方法および組成物は、炎症性疾患を処置するために使用され得る。例示的な炎症性疾患としては、口腔扁平苔癬、湿疹、乾癬、肺の炎症、皮膚の刺激および炎症ならびに全身性炎症の合併症が挙げられるがこれらに限定されない。

#### 【1678】

口腔扁平苔癬。本明細書中に記載される方法および組成物は、口腔扁平苔癬を処置するために使用され得る。口腔扁平苔癬は、口腔の内側の粘膜に影響する炎症状態である。口腔扁平苔癬は、白いレースのような斑；赤く腫脹した組織；または開放性のただれとして出現し得る。これらの病変は、灼熱感、疼痛または他の不快感を引き起こし得る。それらの病変は、Tリンパ球によって制御される炎症の結果であり得る。口腔扁平苔癬のトリガーとして作用する因子としては、例えば、C型肝炎感染および他のタイプの肝疾患、B型肝炎ワクチン、ある特定のタイプのインフルエンザワクチン、アレルゲン、非ステロイド性抗炎症薬（例えば、イブプロフェンおよびナプロキセン）および心臓疾患、高血圧または関節炎用のある特定の薬剤が挙げられる。口腔扁平苔癬の処置としては、例えば、コルチコステロイド（例えば、局所コルチコステロイド、経口コルチコステロイドおよびコルチコステロイド注射）、レチノイドおよび非ステロイド性（nonsteroidal）軟膏が挙げられる。

#### 【1679】

湿疹。本明細書中に記載される方法および組成物は、湿疹を処置するために使用され得る。湿疹（アトピー性皮膚炎）は、喘息または枯草熱を伴い得る、皮膚の慢性の痒い炎症である。湿疹は、身体の免疫系の機能不全に起因し得る。湿疹の症状としては、例えば、赤色から茶色がかった灰色の斑、そう痒、小さい盛り上がった隆起、肥厚してひびが入った皮膚、およびひっかくことによって皮のむけた敏感な皮膚が挙げられる。湿疹は、任意の領域に影響し得るが、代表的には、腕および膝の裏に出現する。湿疹は、周期的に再燃する傾向があり、次いで、鎮静する。湿疹の処置としては、例えば、コルチコステロイドのクリームまたは軟膏、抗生物質、経口抗ヒスタミン剤、経口コルチコステロイド、免疫調節薬（例えば、タクロリムスおよびピメクロリムス）および光療法（光線療法）が挙げられる。

#### 【1680】

乾癬。本明細書中に記載される方法および組成物は、乾癬を処置するために使用され得る。乾癬は、皮膚細胞の生活環に影響する慢性皮膚疾患である。乾癬は、遺伝的感応性を有する人における異常な免疫系および環境との相互作用に起因し得る。乾癬の症状としては、例えば、銀白色の板状鱗屑で覆われた皮膚の赤色の斑、小さい落屑したスポット、乾燥してひびが入った皮膚（出血していることがある）、そう痒、灼熱感、ヒリヒリする痛み、肥厚しているかまたは隆起した爪および腫れていてこわばった関節が挙げられる。乾癬の処置としては、例えば、局所的処置（例えば、局所用コルチコステロイド、ビタミンDアナログ、アントラリン、局所用レチノイド、カルシニューリン阻害薬（例えば、タクロリムスおよびピメクロリムス）、サリチル酸、コールタール、保湿剤）、光療法（光線療法）および経口または注射の薬剤（例えば、レチノイド、メトトレキサート、シクロスポリン、ヒドロキシ尿素、免疫調節薬（生物製剤）（例えば、アレファセプト（alefacept）、エタネルセプト、インフリキシマブおよびウスチキヌマブ）およびチオグアニン）が挙げられる。

#### 【1681】

肺の炎症。本明細書中に記載される方法および組成物は、肺の炎症（例えば、感染、喫煙および化学薬品の吸入によるもの）を処置するために使用され得る。肺の炎症は、様々

10

20

30

40

50

な障害および／または状態、例えば、ヒストプラズマ症、気管支炎、胸痛、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、肺臓炎、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息（例えば、職業性喘息）、アスペルギルス症、チャージ・ストラウス症候群および肺炎に関連し得る。肺の炎症の処置としては、例えば、抗炎症剤（例えば、ステロイド、非ステロイド性抗炎症薬および免疫選択的抗炎症性誘導体（ImSAID））が挙げられる。

#### 【1682】

皮膚の刺激および炎症。本明細書中に記載される方法および組成物は、皮膚の刺激および炎症を処置するために使用され得る。皮膚の刺激および炎症は、様々な疾患および／または状態、例えば、微生物の感染（例えば、細菌、真菌またはウイルスの感染）、アレルギー（allergy）、慢性疾患（例えば、糖尿病）および創傷）に関連し得る。皮膚の刺激および炎症の処置としては、例えば、局所または経口抗炎症剤（例えば、ステロイド、非ステロイド性抗炎症薬および免疫選択的抗炎症性誘導体（ImSAID））が挙げられる。

10

#### 【1683】

全身性炎症の合併症。本明細書中に記載される方法および組成物は、全身性炎症の合併症を処置するために使用され得る。全身性炎症は、感染に対する免疫系の応答であり得る、全身に影響する炎症状態である。それは、敗血症に関係し得る。慢性の全身性炎症は、免疫関連細胞からの炎症促進性サイトカインの放出および自然免疫系の慢性活性化の結果である。全身性炎症は、1つ以上の器官または器官系の不全、例えば、急性肺損傷、急性腎臓損傷、ショックおよび多臓器不全症候群によって複雑化し得る。全身性炎症の処置は、根本的な問題または誘因に対するものであり、その処置としては、例えば、血液量減少に対する適切な補液、肺炎に対するIVF/NPO、アナフィラキシーに対するエピネフリン/ステロイド/ベナドリル、セレン、グルタミン、エイコサペンタエン酸およびビタミンEが挙げられ得る。

20

#### 【1684】

炎症性疾患（例えば、本明細書中に記載される炎症性疾患）を処置するために治療有効量の明細書中に記載される組成物を送達する投与量を決定するための指針は、例えば、Nemzek JA and Kim J, Comp Med. 2009; 59(4): 321-30; Schon MP, Exp Dermatol. 2008; 17(8): 703-12; および Doi K.ら、J Clin Invest. 2009; 119(10): 2868-78に記載されているような、炎症性疾患の動物モデルから得られ得る。

30

#### 【1685】

##### 化学兵器剤および損傷

化学兵器剤に曝露されたかまたは化学兵器による損傷を受けた被験体を処置する方法が本明細書中に記載される。被験体において化学損傷を引き起こし得るおよび／または化学兵器剤として使用され得る化学剤としては、例えば、擾乱剤（例えば、催涙剤（tear agent）または催涙剤（lachrymatory agent）（例えば、α-クロロトルエン、臭化ベンジル、プロモアセトン（BA）、プロモベンジルシアニド（CA）、プロモメチルエチルケトン、カブサイシン（OC）、クロロアセトフェノン（MA CE; CN）、クロロギ酸クロロメチル、ジベンゾキサゼピン（CR）、ヨード酢酸エチル、オルト-クロロベンジリデンマロノニトリル（超催涙ガス（super tear gas）; CS）、クロロギ酸トリクロロメチルおよび臭化キシリル）、催吐剤（例えば、アダムサイト（DM）、ジフェニルクロロアルシン（DA）、ジフェニルシアノアルシン（DC））、無能力化剤（例えば、精神に作用する物質（psychological agents）（例えば、3-キヌクリジニルベンジレート（BZ）、フェンシクリジン（SN）、リセルグ酸ジエチルアミド（K））、KOLOKOL-1（トランキライザー）、致死性剤（例えば、発疱剤（例えば、発疱薬（例えば、ナイトロジェンマスタード（例えば、ビス（2-クロロエチル）エチルアミン（HN1）、ビス（2-クロロエチル）メチルアミン（HN2）、トリス（2-クロロエチル）アミン（HN3））、サル

40

50

ファマスタード（例えば、1, 2 - ビス（2 - クロロエチルチオ）エタン（セスキマスタード；Q）、1, 3 - ビス（2 - クロロエチルチオ）- n - プロパン、1, 4 - ビス（2 - クロロエチルチオ）- n - ブタン、1, 5 - ビス（2 - クロロエチルチオ）- n - ペンタン、2 - クロロエチルクロロメチルスルフィド、ビス（2 - クロロエチル）スルフィド（マスタードガス；HD）、ビス（2 - クロロエチルチオ）メタン、ビス（2 - クロロエチルチオメチル）エーテル、ビス（2 - クロロエチルチオエチル）エーテル（オマスタード；T）、ヒ素剤（例えば、エチルジクロロアルシン（ED）、メチルジクロロアルシン（MD）、フェニルジクロロアルシン（PD）、2 - クロロビニルジクロロアルシン（ルイサイト；L））、じんま疹発生物質（*urticants*）（例えば、ホスゲンオキシム（CX））、血液剤（例えば、塩化シアン（CK）、シアン化水素（AC）、アルシン（SA））、窒息剤（*choking agents*）または窒息剤（*pulmonary agents*）（例えば、塩素（CL）、クロロピクリン（PS）、ジホスゲン（DP）、ホスゲン（CG）、神経系に作用する物質（*nerve agent*）（例えば、Gシリーズ（例えば、タブン（GA）、サリン（GB）、ソマン（GD）、シクロサリン（GF））、GVシリーズ（例えば、*novichok* 剤、GV（神経系に作用する物質））、Vシリーズ（例えば、VE、VG、VM、VX））が挙げられる。

10

20

30

40

50

#### 【1686】

可溶性キトサンおよびキトサン誘導体

例えば、創傷、粘膜炎（例えば、がん治療（例えば、化学療法または放射線療法）または免疫抑制療法によって処置されたかまたは処置されている被験体におけるもの）、慢性疾患の症状（例えば、創傷を含み、かつ／または不十分なもしくは遅い創傷治癒に関連する）または化学的損傷を処置するための方法、化合物および組成物が、本明細書中に記載される。

#### 【1687】

本明細書中に記載される組成物は、可溶性キトサンまたは官能基化キトサン誘導体を含む。

#### 【1688】

キトサンは、甲殻類（例えば、エビ、カニ、ロブスター）の外骨格の主成分であるN - アセチルグルコサミンのポリマーであるキチンから得られる不溶性ポリマーである。キトサンは、脱アセチル化によってキチンから形成され、それ自体は、単一の重合体分子ではないが、様々な分子量および様々な（*various*）脱アセチル化度を有する分子の1クラスである。市販のキトサンの脱アセチル化パーセントは、代表的には、50 ~ 100 % である。本明細書中に記載されるキトサン誘導体は、得られる遊離アミノ基を本明細書中に記載されるような正に帯電した部分または中性の部分で官能基化することによって、生成される。脱アセチル化および官能基化の程度は、特定の電荷密度を官能基化キトサン誘導体に付与する。得られた電荷密度は、溶解性、ならびに細菌の細胞壁および細胞膜との相互作用の強度に影響する。その分子量は、細菌の壁との相互作用の粘着性、ひいては殺菌活性においてもまた重要な因子である。したがって、本発明によると、脱アセチル化度、官能基化および分子量は、最適な有効性のために最適化されなければならない。本明細書中に記載される誘導体化キトサンは、生理学的pHにおける溶解性、および約9未満の任意のpHにおいて溶解状態または乾燥状態であるときの抗菌活性をはじめとした、有益なくつかの特性を有する。

#### 【1689】

本明細書中に記載されるような可溶性キトサンとは、ヒドロキシル部分またはアミン部分において誘導体化されていない水溶性キトサンのことを指す。可溶性キトサンは、グルコサミンモノマーおよびアセチルグルコサミンモノマーを含む。一般に、水溶性キトサンは、約10 kDa以下の分子量および80 % 以上の脱アセチル化（*deacetylation*）度を有する。本明細書中に記載される可溶性キトサンは、中性および生理学的pHにおいて可溶性である。水溶性は、pH 7の水に完全に溶解可能であると定義される。

#### 【1690】

本明細書中に記載されるキトサン誘導体は、本明細書中に記載されるように、得られる遊離アミノ基を正に帯電した部分または中性の部分で官能基化することによって生成される。

#### 【1691】

2%～50%の利用可能なアミンの官能基化を有する、50%より高い任意の脱アセチル化度（DDA）を有するキトサンが本発明において使用される。脱アセチル化度は、そのキトサンポリマーにおける総モノマーに対する遊離アミノ基の相対的な含有量を決定する。キトサンの脱アセチル化度を測定するために使用され得る方法としては、例えば、ニンヒドリン試験、一次電位差滴定（linear potentiometric titration）、近赤外分光法、核磁気共鳴分光法、臭化水素滴定法、赤外分光法および一次導関数UV分光測定法が挙げられる。好ましくは、本明細書中に記載される可溶性キトサンまたは誘導体化キトサンの脱アセチル化度は、定量的（quantitative）赤外分光法によって測定される。官能基化パーセントは、キトサンポリマー上の反応の前の利用可能なアミノ部分の総数に対する誘導体化アミンの%として測定される。好ましくは、本明細書中に記載される（described）誘導体化キトサンの官能基化パーセントは、H-NMRまたは定量的元素分析によって測定される。脱アセチル化および官能基化の程度は、官能基化キトサン誘導体に特定の電荷密度を付与する。得られる電荷密度は、溶解性、ならびに哺乳動物の細胞壁および粘膜との相互作用の強度に影響する。その分子量は、表面相互作用（surface interaction）の規模および程度の制御において重要である。したがって、本発明によると、これらの特性は、最適な有効性のために最適化されなければならない。例示的なキトサン誘導体は、2007年1月24日出願のBakerら；11/657,382（本明細書中で参考として援用される）に記載されている。

#### 【1692】

本明細書中に記載されるキトサン誘導体は、約1.0～約2.5という範囲の多分散指数（PDI）を有する。本明細書中で使用されるとき、多分散指数（PDI）は、所与のポリマーサンプルにおける分子量の分布の尺度である。PDIの計算値は、数平均分子量で除算された重量平均分子量である。この計算結果は、あるバッチのポリマーにおける個別の分子量の分布を示唆する。PDIは、常に1より大きい値を有するが、ポリマー鎖が、均一な鎖の長さに近づくにつれて、PDIは、1に近づく。天然源に由来するポリマーのPDIは、その天然源（例えば、カニ対エビ対真菌に由来するキチンまたはキトサン）に左右され、種々の反応条件、生成条件、処理条件、取り扱い条件、貯蔵条件および精製条件によって影響され得る。多分散性を測定する方法としては、例えば、ゲル浸透クロマトグラフィー（サイズ排除クロマトグラフィーとしても知られる）；光散乱測定；およびMALDIまたはエレクトロスプレー質量分析からの直接的な計算が挙げられる。好ましくは、本明細書中に記載される可溶性キトサンまたは誘導体化キトサンのPDIは、HPLCおよび多角光散乱法によって測定される。

#### 【1693】

本明細書中に記載されるキトサン誘導体は、中性および生理学的pHにおいて可溶性である種々の選択された分子量を有し、本発明の目的のために5～1,000kDaの範囲の分子量を含む。本明細書中に記載される実施形態は、集塊特性、拡散特性およびバイオフィルム破壊特性を有し得る中程度の範囲の分子量（25kDa、例えば、約15～約300kDa）の誘導体化キトサンを特徴とする。

#### 【1694】

本明細書中に記載される官能基化キトサン誘導体としては、以下：

- (A) キトサン-アルギニン化合物；
- (B) キトサン-天然アミノ酸誘導体化合物；
- (C) キトサン-非天然アミノ酸化合物；
- (D) キトサン-酸アミン化合物；および
- (E) キトサン-グアニジン化合物

(F) 中性のキトサン誘導体化合物が挙げられる。

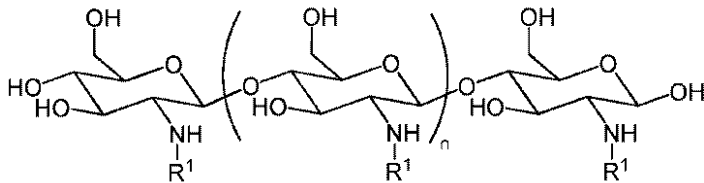
【1695】

(A) キトサン - アルギニン化合物

いくつかの実施形態において、本発明は、キトサン - アルギニン化合物に関し、ここで、そのアルギニンは、そのカルボニルを介してペプチド（アミド）結合によって、キトサンのグルコサミン上の第1級アミンに結合されている：

【1696】

【化196】

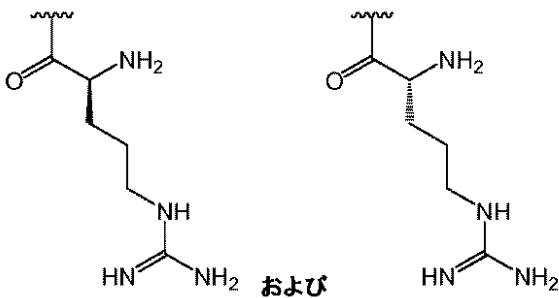


10

ここで、各  $R^1$  は、独立して、水素、アセチルならびに以下の式の基：

【1697】

【化197】



20

またはそれらのラセミ混合物から選択され、

ここで、少なくとも25%の  $R^1$  置換基がHであり、少なくとも1%がアセチルであり、かつ少なくとも2%が、上に示された式の基である。

30

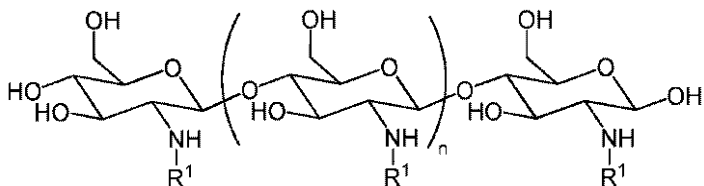
【1698】

(B) キトサン - 天然アミノ酸誘導体化合物

いくつかの実施形態において、本発明は、キトサン - 天然アミノ酸誘導体化合物に関し、ここで、その天然アミノ酸は、ヒスチジンまたはリジンであり得る。そのアミノは、そのカルボニルを介してペプチド（アミド）結合によって、キトサンのグルコサミン上の第1級アミンに結合されている：

【1699】

【化198】

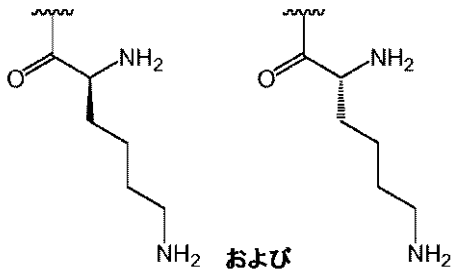


40

ここで、各  $R^1$  は、独立して、水素、アセチルならびに以下の式の基：

【1700】

【化 1 9 9】

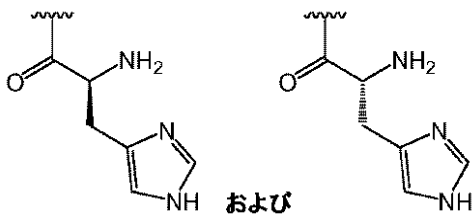


10

もしくはそれらのラセミ混合物（ここで、少なくとも 25 % の  $R^1$  置換基が H であり、少なくとも 1 % がアセチルであり、かつ少なくとも 2 % が、上に示された式の基である）；または以下の式の基：

【 1 7 0 1】

【化 2 0 0】



20

もしくはそれらのラセミ混合物（ここで、少なくとも 25 % の  $R^1$  置換基が H であり、少なくとも 1 % がアセチルであり、かつ少なくとも 2 % が、上に示された式の基である）から選択される。

【 1 7 0 2】

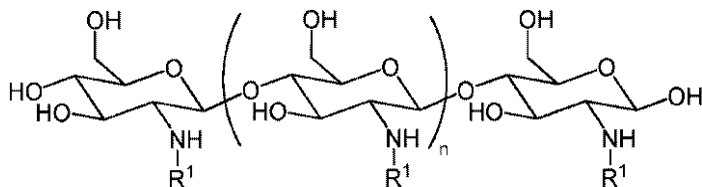
（C）キトサン - 非天然アミノ酸化合物

いくつかの実施形態において、本発明は、キトサン - 非天然アミノ酸化合物に関し、ここで、その非天然アミノ酸は、そのカルボニルを介してペプチド（アミド）結合によって、キトサンのグルコサミン上の第 1 級アミンに結合されている；

30

【 1 7 0 3】

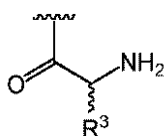
【化 2 0 1】



ここで、各  $R^1$  は、独立して、水素、アセチルおよび以下の式の基：

【 1 7 0 4】

【化 2 0 2】



から選択され、

ここで、 $R^3$  は、非天然アミノ酸側鎖であり、少なくとも 25 % の  $R^1$  置換基が H であり、少なくとも 1 % がアセチルであり、かつ少なくとも 2 % が、上に示された式の基である。

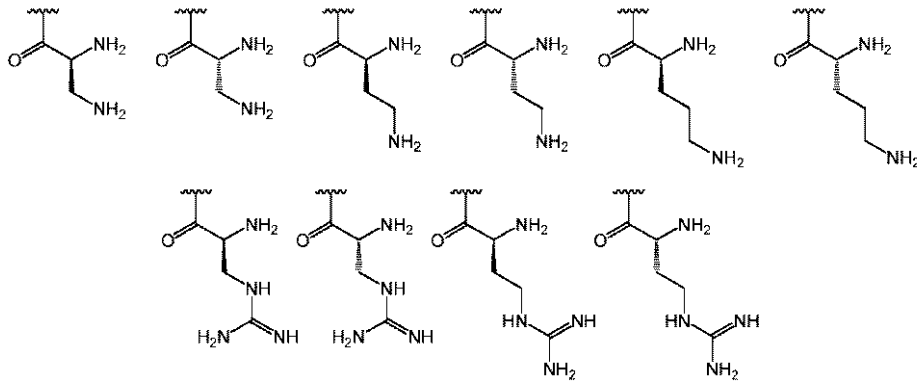
【 1 7 0 5】

50

非天然アミノ酸は、オルニチン（2，5 - ジアミノペンタン酸）などの通常生体系に見られない側鎖を有するアミノ酸である。任意の非天然アミノ酸が、本発明に従って使用され得る。いくつかの実施形態において、キトサンに結合された非天然アミノ酸は、以下の式を有する：

【1706】

【化203】



10

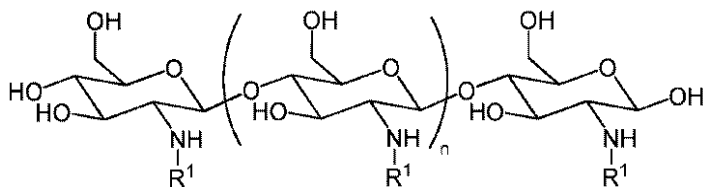
#### (D) キトサン - 酸アミン化合物

いくつかの実施形態において、本発明は、キトサン - 酸アミン化合物またはそれらのグアニジル化された (guanidylated) 対応物に関する。その酸アミンは、そのカルボニルを介してペプチド (アミド) 結合によって、キトサンのグルコサミン上の第1級アミンに結合されている：

20

【1707】

【化204】

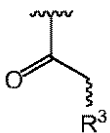


30

ここで、各  $R^1$  は、独立して、水素、アセチルならびに以下の式の基：

【1708】

【化205】



から選択され、

ここで、 $R^3$  は、アミノ、グアニジノ、およびアミノまたはグアニジノ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルから選択され、少なくとも25%の  $R^1$  置換基がHであり、少なくとも1%がアセチルであり、かつ少なくとも2%が上に示された式の基である。

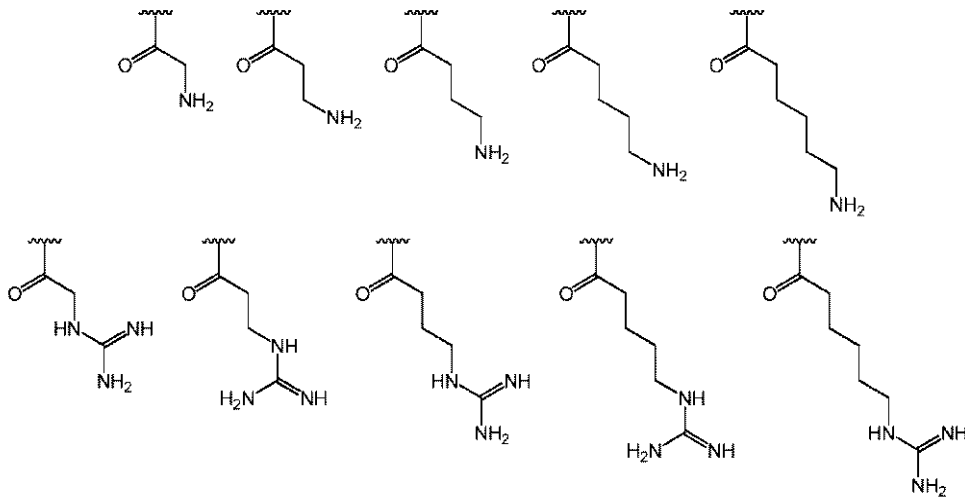
40

【1709】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、以下のうちの1つから選択される：

【1710】

## 【化 2 0 6】



10

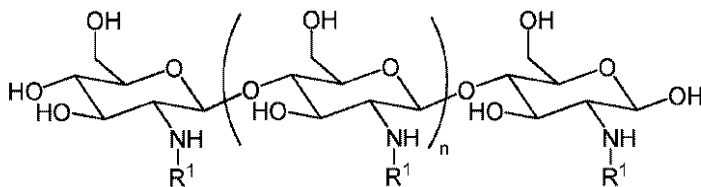
## (E) キトサン - グアニジン化合物

いくつかの実施形態において、本発明は、キトサン - グアニジン化合物に関する。

## 【1711】

## 【化 2 0 7】

20



ここで、各  $R^1$  は、独立して、水素、アセチル、および結合している窒素と一体となってグアニジン部分を形成する  $R^1$  基から選択され；ここで、少なくとも 25 % の  $R^1$  置換基が H であり、少なくとも 1 % がアセチルであり、かつ少なくとも 2 % が、それが結合している窒素と一体となってグアニジン部分を形成する。

30

## 【1712】

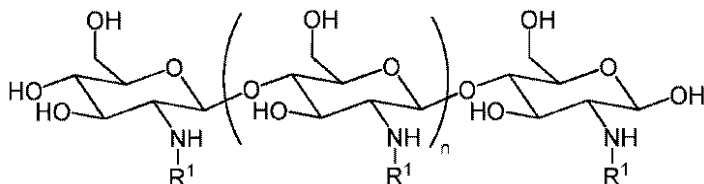
## (F) 中性のキトサン誘導体化合物

いくつかの実施形態において、本発明は、中性のキトサン誘導体化合物に関する。例示的な中性のキトサン誘導体化合物としては、そのキトサンの 1 つ以上のアミン窒素が糖などの中性部分に共有結合的に結合しているものが挙げられ：

## 【1713】

## 【化 2 0 8】

40



ここで、各  $R^1$  は、独立して、水素、アセチルおよび糖（例えば、天然に存在する糖または改変された糖）または - ヒドロキシ酸から選択される。糖は、単糖類、二糖類または多糖類（例えば、グルコース、マンノース、ラクトース、マルトース、セロビオース（cellobiose）、スクロース、アミロース、グリコーゲン、セルロース、グルコネートまたはピルベート）であり得る。糖は、スパーサーを介して、または末端の糖のカルボン酸、ケトンもしくはアルデヒド基を介して、共有結合的に結合され得る。 - ヒドロキシ酸の例としては、グリコール酸、乳酸およびクエン酸が挙げられる。いくつかの好ま

50

しい実施形態において、中性のキトサン誘導体は、キトサン - ラクトビオン酸化合物またはキトサン - グリコール酸化合物である。例示的な塩および共誘導体 ( c o d e r i v a t i v e ) としては、当該分野で公知のもの、例えば、U S 2 0 0 7 / 0 2 8 1 9 0 4 ( その内容の全体が参考として援用される ) に記載されているものが挙げられる。

#### 【 1 7 1 4 】

##### 製剤および投与経路

本明細書中に記載される化合物は、種々の様式 ( 局所送達または経口送達のためのものを含む ) で製剤化され得る。例えば、それらの化合物は、例えば、局所的に ( 例えば、溶液 ( 例えば、含嗽液 ( o r a l r i n s e ) 、咽頭洗浄剤、点眼剤 ) 、ローション、クリーム、軟膏、ゲル、フォーム、経皮パッチ、粉末、固体、スポンジ ( p o n g e ) 、テープ、吸入剤、吸入または鼻内噴霧 ( 例えば、点鼻薬、鼻用ミスト、副鼻腔噴霧、噴霧器 ) 、浣腸、点眼剤によって ) または経腸的に ( 例えば、経口的に、経胃栄養チューブ、経十二指腸栄養チューブ ( d u o d e n a l f e e d i n g t u b e ) 、胃瘻造設、直腸に、頬側に ) 投与され得る。いくつかの実施形態において、含嗽液は、本明細書中に記載される創傷または状態 ( 例えば、粘膜炎、例えば、口腔粘膜炎 ) を局所的に処置する本明細書中に記載される化合物を送達するために使用される。いくつかの実施形態において、吸入スプレー ( 例えば、点鼻薬、鼻用ミストまたは副鼻腔噴霧 ) は、本明細書中に記載される創傷または状態、例えば、粘膜炎、例えば、気道または肺の路における粘膜炎を局所的に処置する本明細書中に記載される ( d e s c r i e d ) 化合物の経鼻送達のために使用される。食餌、水または吸入製剤に含めることが特に動物において使用する場合に望ましい。いくつかの実施形態において、可溶性キトサンまたはその可溶性キトサン誘導体が、被験体に投与された際にその被験体内 ( 例えば、被験体の創傷、体腔または皮膚 ) に拡散させるように、または摂取されるか、吸入されるか、もしくは塗布されるように、化合物が徐放製剤に組み込まれつつ製剤化される。

10

20

#### 【 1 7 1 5 】

本明細書中に記載される化合物 ( 例えば、可溶性キトサンまたは誘導体化キトサン ) は、本明細書中に記載される状態または障害が発生する前、発生中または発生した後に投与され得る。例えば、本明細書中に記載される化合物は、粘膜炎を処置するために、1つ以上のがん治療、例えば、化学療法もしくは放射線療法または免疫抑制療法によって処置されたかまたは処置されている被験体に投与され得る。本明細書中の方法は、所望の効果または述べられた効果を達成する有効量の化合物または化合物組成物の投与を企図している。代表的には、本発明の組成物は、1日あたり約1 ~ 約12回、約3 ~ 約10回または約5 ~ 8回投与され得る。あるいは、それらの化合物は、持続的な徐放物として、または水もしくは食餌中において自由に ( a d - l i b i t i m ) 、投与され得る。そのような投与は、慢性治療または急性治療として使用され得る。単回投与形態を生成するキャリア材料と組み合され得る活性成分の量は、処置される宿主および特定の投与様式に応じて変動し得る。代表的な溶液の調製物は、約  $1 \mu\text{g} / \text{mL}$  ~ 約  $1000 \mu\text{g} / \text{mL}$  、約  $5 \mu\text{g} / \text{mL}$  ~ 約  $500 \mu\text{g} / \text{mL}$  、約  $10 \mu\text{g} / \text{mL}$  ~ 約  $250 \mu\text{g} / \text{mL}$  、約  $50 \mu\text{g} / \text{mL}$  ~ 約  $200 \mu\text{g} / \text{mL}$  または約  $100 \mu\text{g} / \text{mL}$  ~ 約  $200 \mu\text{g} / \text{mL}$  を含み得る。代表的な固体の拡散性調製物は、約0.1重量% ~ 約10重量%、約0.2重量% ~ 約10重量%または約0.05重量% ~ 約5重量%を含み得る。代表的な固体の溶解可能な調製物は、約0.1重量% ~ 約95重量%、約0.2重量% ~ 約70重量%、約0.5重量% ~ 約40重量%、約1重量% ~ 約10重量%を含み得る。

30

40

#### 【 1 7 1 6 】

上に列挙された用量よりも低用量または高用量が必要になる場合がある。任意の特定の患者に対する特定の投与量および処置レジメンは、種々の因子 ( 使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、全般的な健康状態、性別、食餌、投与時間、排出速度、薬物の組み合わせ、疾患の重症度および経過、状態または症状、細菌のタイプおよび性質、疾患に対する患者の素質、状態または症状、ならびに処置する医師の判断を含む ) に依存し得る。

#### 【 1 7 1 7 】

50

ある実施形態において、本明細書中に記載される化合物（例えば、可溶性キトサンまたは誘導体化キトサン）は、例えば、溶液、ゲル、軟膏または被覆材として、例えば、創傷感染の非存在下において、例えば、創傷を処置するために、製剤化され得る。ある実施形態において、投与量（例えば、溶液の投与量）は、例えば、創傷領域をすすぐのに十分適用される、約  $10 \mu\text{g}/\text{mL}$  ～ 約  $1000 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、約  $50 \mu\text{g}/\text{mL}$  ～ 約  $500 \mu\text{g}/\text{mL}$  または約  $100 \mu\text{g}/\text{mL}$  ～ 約  $300 \mu\text{g}/\text{mL}$  である。ある実施形態において、投与量（例えば、溶液の投与量）は、1日に少なくとも1、2、3、4、5または6回、創傷を覆うために適用される、約  $10 \sim 1000 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、約  $500 \mu\text{g}/\text{mL} \sim 500 \mu\text{g}/\text{mL}$  または約  $100 \mu\text{g}/\text{mL} \sim 300 \mu\text{g}/\text{mL}$  である。ある実施形態において、投与量（例えば、溶液の投与量）は、1日に少なくとも1、2、3、4、5または6回、眼の創傷または潰瘍に適用される、約  $10 \sim 500 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、約  $50 \mu\text{g}/\text{mL} \sim 400 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、約  $60 \sim 350 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、約  $75 \sim 300 \mu\text{g}/\text{mL}$ （代表的には、約  $200 \mu\text{g}/\text{mL}$ ）、約  $30 \sim 50 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、約  $50 \sim 70 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、約  $70 \sim 100 \mu\text{g}/\text{mL}$  または約  $100 \sim 200 \mu\text{g}/\text{mL}$  である。ある実施形態において、上記固体の拡散性組成物（被覆材）は、1日に少なくとも1、2、3、4、5または6回、創傷を覆うために適用される、約  $0.1$  重量% ～ 約  $10$  重量%、約  $0.2$  重量% ～ 約  $8$  重量% または約  $0.5$  重量% ～ 約  $5$  重量% である。ある実施形態において、上記組成物は、少なくとも約  $1/128$ 、 $1/64$ 、 $1/32$  または  $1/16$  インチの厚さに適用される。

10

20

30

40

50

**【1718】**

ある実施形態において、本明細書中に記載される化合物（例えば、可溶性キトサンまたは誘導体化キトサン）は、例えば、粘膜における創傷または状態、例えば、粘膜炎、例えば、消化管における粘膜炎を処置するために、例えば、溶液、被包された徐放物、ゲルまたは浣腸として、製剤化され得る。ある実施形態において、その投与量は、溶液中において、例えば、水または流体中において、例えば、自由に摂取されるものとして、約  $10 \mu\text{g}/\text{mL}$  ～ 約  $1000 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、約  $20 \mu\text{g}/\text{mL} \sim 900 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、約  $50 \mu\text{g}/\text{mL} \sim 500 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、約  $60 \mu\text{g}/\text{mL} \sim 300 \mu\text{g}/\text{mL}$  または約  $50 \sim 200 \mu\text{g}/\text{mL}$  である。ある実施形態において、その組成物は、1日に少なくとも1、2、3または4回投与される。ある実施形態において、その投与量は、被包された徐放物、ゲル、カプセルまたは浣腸において、約  $1 \text{mg}/\text{kg} \sim 200 \text{mg}/\text{kg}$ 、約  $2 \text{mg}/\text{kg} \sim 100 \text{mg}/\text{kg}$ 、約  $4 \text{mg}/\text{kg} \sim 75 \text{mg}/\text{kg}$  または約  $5 \text{mg}/\text{kg} \sim 40 \text{mg}/\text{kg}$  体重である。ある実施形態において、その組成物は、1日に少なくとも1、2、3、4、5または6回投与される。

**【1719】**

ある実施形態において、本明細書中に記載される化合物（例えば、可溶性キトサンまたは誘導体化キトサン）は、例えば、気道内の創傷または状態を処置するために、噴霧される溶液もしくは粉末または洗浄液として製剤化され得る。好ましい実施形態において、その投与量は、2、4、6、8、10、12または24時間毎に、体重  $1 \text{kg}$  あたり約  $500 \mu\text{g} \sim 50000 \mu\text{g}$ 、約  $1000 \mu\text{g} \sim 25000 \mu\text{g}$ 、約  $2000 \mu\text{g} \sim 10000 \mu\text{g}$  または約  $4000 \mu\text{g} \sim 6000 \mu\text{g}$  である。ある実施形態において、その組成物は、1日に少なくとも1、2、3、4、5または6回投与される。

**【1720】**

ある実施形態において、本明細書中に記載される化合物（例えば、可溶性キトサンまたは誘導体化キトサン）は、例えば、咽頭、耳または鼻における障害または状態を処置するために、例えば、スプレー、軟膏、ゲルまたは吸入薬として、製剤化され得る。好ましい実施形態において、その投与量は、溶液において約  $10 \mu\text{g}/\text{mL} \sim 1000 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、約  $20 \mu\text{g}/\text{mL} \sim 500 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、約  $50 \mu\text{g}/\text{mL} \sim 300 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、軟膏またはゲルにおいて約  $0.1$  重量% ～ 約  $10$  重量%、約  $0.5$  重量% ～ 約  $5$  重量% または約  $1$  重量% ～ 約  $2$  重量% である。ある実施形態において、その組成物は、1日に少なくとも1、2、3、4、5または6回投与される。

## 【 1 7 2 1 】

ある実施形態において、本明細書中に記載される化合物（例えば、可溶性キトサンまたは誘導体化キトサン）は、例えば、炎症性胃腸障害を処置するために、例えば、溶液または被包された徐放物（例えば、腸溶コーティング）として製剤化され得る。好ましい実施形態において、その投与量は、約 0.1 ~ 約 100 mg / kg 体重、約 1 ~ 約 90 mg / kg 体重、約 10 ~ 約 80 mg / kg 体重、約 20 ~ 約 70 mg / kg 体重、約 30 ~ 約 60 mg / kg 体重、約 0.1 ~ 約 1 mg / kg 体重、約 1 ~ 約 10 mg / kg 体重、約 10 ~ 約 20 mg / kg 体重、約 20 ~ 約 40 mg / kg 体重、約 40 ~ 約 60 mg / kg 体重、約 30 ~ 約 50 mg / kg 体重（代表的には 40 mg / kg 体重）、約 60 ~ 約 80 mg / kg 体重または約 80 ~ 約 100 mg / kg 体重である。ある実施形態において、上記組成物は、1日に少なくとも1、2、3、4、5または6回投与される。

10

## 【 1 7 2 2 】

患者の状態の改善において、必要であれば、維持用量の本発明の化合物、組成物または組み合わせが投与され得る。その後、その症状に応じて、投与量もしくは投与頻度またはその両方を、改善された状態が保持されるレベルにまで減少させてもよい。しかしながら、長期間においては、患者が疾患症状を再発したいずれの際も断続的な処置が必要となり得る。

## 【 1 7 2 3 】

本発明の薬学的組成物は、本明細書中に記載される式の化合物またはその薬学的に許容され得る塩；例えば、ステロイドまたは鎮痛薬を含む、追加の化合物；および任意の薬学的に許容され得るキャリア、佐剤またはビヒクルを含む。本発明の代替の組成物は、本明細書中に記載される化合物またはその薬学的に許容され得る塩；および薬学的に許容され得るキャリア、佐剤またはビヒクルを含む。本明細書中に詳述される組成物は、本明細書中に記載される化合物、ならびに追加の治療用化合物を（存在する場合、疾患または疾患症状の調節を達成するのに有効な量で）含む。

20

## 【 1 7 2 4 】

上記組成物は、通常、本明細書中に記載される化合物を、1つ以上のキャリア、および必要に応じて、本明細書中に詳述される1つ以上の追加の治療用化合物と混和する方法によって生成される。

## 【 1 7 2 5 】

用語「薬学的に許容され得るキャリアまたは佐剤」とは、本発明の化合物とともに患者に投与され得、その薬理学的活性を壊さず、治療量の化合物を送達するのに十分な用量で投与されたときに無毒性である、キャリアまたは佐剤のことを指す。

30

## 【 1 7 2 6 】

本発明の薬学的組成物は、任意の経口的に許容され得る剤形（カプセル、錠剤、チューインガム、溶解性のゲル、エマルジョンならびに水性の懸濁液、分散液および溶液が挙げられるがこれらに限定されない）として、経口的に投与され得る。経口使用するための錠剤の場合、通常使用されるキャリアとしては、ラクトースおよびトウモロコシデンプンが挙げられる。代表的には、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤も加えられる。カプセル形態での経口投与の場合、有用な希釈剤としては、ラクトースおよび乾燥トウモロコシデンプンが挙げられる。水性懸濁液および/またはエマルジョンが、経口的に投与されるとき、活性成分は、乳化剤および/または懸濁剤と混和され得る油相に懸濁され得るか、または溶解され得る。所望される場合、ある特定の甘味剤および/または香味剤および/または着色剤を加えてもよい。

40

## 【 1 7 2 7 】

本発明の化合物は、エアロゾル、噴霧器または吸入によって投与され得る。いくつかの実施形態において、上記組成物は、乾燥粉末、懸濁液または溶液の形態である。そのような組成物は、医薬製剤の分野で周知の手法に従って調製され、ベンジルアルコールまたは他の好適な保存剤、バイオアベイラビリティを高める吸収促進剤、フルオロカーボンおよび/または当該分野で公知の他の可溶化剤もしくは分散剤を使用して、食塩水における溶

50

液として調製され得る。エアロゾルまたは吸入のための例示的な方法およびデバイスとしては、米国特許第 6,962,151 号（その全体が本明細書中で参考として援用される）に記載されているものが挙げられる。

#### 【1728】

吸入送達用に製剤化される組成物は、通常、約 0.01  $\mu\text{m}$  ~ 約 50  $\mu\text{m}$ （例えば、約 0.01  $\mu\text{m}$  ~ 約 10  $\mu\text{m}$  または約 0.2  $\mu\text{m}$  ~ 約 5  $\mu\text{m}$ ）の平均直径を有する粒子を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、好適なサイズの乾燥粒子の分散物（例えば、沈殿剤または結晶）または好適なサイズの溶液の分散物（例えば、液滴）を含む。

#### 【1729】

本発明の薬学的組成物はまた、直腸投与用の坐剤の形態として投与され得る。これらの組成物は、室温では固体であるが直腸温では液体であるがゆえに直腸内で融解して活性な構成要素を放出し得る好適な非刺激性賦形剤と本発明の化合物を混合することによって調製され得る。そのような材料としては、カカオバター、蜜ろうおよびポリエチレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【1730】

本発明の薬学的組成物において使用され得る薬学的に許容され得るキャリア、佐剤およびビヒクルとしては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、自己乳化薬物送達系（SEDDS）（例えば、d- $\alpha$ -トコフェロールポリエチレングリコール 1000 コハク酸エステル）、医薬剤形において使用される界面活性物質（例えば、Tween's または他の類似の重合体送達マトリックス）、血清タンパク質（例えば、ヒト血清アルブミン）、緩衝物質（例えば、ホスフェート、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、植物性飽和脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質（例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドケイ酸、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ろう、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂））が挙げられるが、これらに限定されない。-、- および - シクロデキストリンなどのシクロデキストリンもまた、本明細書中に記載される式の化合物の送達を増加させるために都合よく使用され得る。

#### 【1731】

場合によっては、上記製剤の pH が、薬学的に許容され得る酸、塩基、または結腸などの身体の特定期域に送達するための、製剤化される化合物もしくはその送達形態の安定性を高める緩衝剤を用いて、調整され得る。

#### 【1732】

本発明の薬学的組成物は、鼻エアロゾルまたは吸入によって投与され得る。そのような組成物は、医薬剤形分野で周知の手法に従って調製され、ベンジルアルコールまたは他の好適な保存剤、バイオアベイラビリティを高める吸収促進剤、フルオロカーボンおよび/または当該分野で公知の他の可溶化剤もしくは分散剤を使用して、食塩水における溶液として調製され得る。

#### 【1733】

本発明の組成物が、本明細書中に記載される化合物の組み合わせを含むとき、両方の化合物が、通常、単独療法レジメンで通常投与される投与量の約 0.01 ~ 100 %、より好ましくは、約 1 ~ 95 % の投与量レベルで存在する。さらに、本明細書中に記載される複数の化合物の組み合わせも想定される。それらの化合物は、複数回投与レジメンの一部として、本発明の化合物とは別個に投与され得る。それらの化合物は、それらが、例えば、米国特許出願番号 61/113,904（その全体が本明細書中で参考として援用される）に記載されているように、相乗的に作用する様式および用量で投与され得る。あるいは、それらの化合物は、単一の組成物中に本発明の化合物とともに混合される単回投与形態の一部であり得る。

#### 【1734】

### キットおよび医療用デバイス

本明細書中に記載される化合物（例えば、可溶性キトサンまたは誘導体化キトサン）は、キットとして提供され得る。そのキットは、（a）本明細書中に記載される化合物を含む組成物、および必要に応じて（b）情報に関する材料を備える。その情報に関する材料は、説明材料、指示材料、販売促進材料、または本明細書中に記載される方法および／もしくは本明細書中に記載される方法のための本明細書中に記載される化合物の使用に関する他の材料であり得る。

#### 【1735】

上記キットの情報に関する材料は、その形態に限定されない。1つの実施形態において、その情報に関する材料は、化合物の生成、化合物の分子量、濃度、使用期限、ロットまたは製造地の情報などについての情報を含み得る。1つの実施形態において、その情報に関する材料は、本明細書中に記載される障害を処置するための本明細書中に記載される化合物の使用に関する。

10

#### 【1736】

1つの実施形態において、上記情報に関する材料は、本明細書中に記載される方法を実施するのに適した様式で、例えば、好適な用量、剤形または投与様式（例えば、本明細書中に記載される用量、剤形または投与様式）で本明細書中に記載される化合物を投与するための指示を含み得る。別の実施形態において、その情報に関する材料は、好適な被験体、例えば、ヒト、例えば、本明細書中に記載される障害もしくは状態を有するかまたはそのリスクのあるヒトに本明細書中に記載される化合物を投与するための指示を含み得る。例えば、その材料は、本明細書中に記載される化合物をそのような被験体に投与するための指示を含み得る。

20

#### 【1737】

上記キットの情報に関する材料は、その形態に限定されない。多くの場合、その情報に関する材料、例えば、指示書は、印刷物、例えば、印刷されたテキスト、図面および／または写真、例えば、ラベルまたは印刷されたシートとして提供される。しかしながら、その情報に関する材料は、他の形式（例えば、コンピュータ可読材料、ビデオ記録物または音声記録物）としても提供され得る。別の実施形態において、上記キットの情報に関する材料は、そのキットのユーザーが、本明細書中に記載される化合物および／または本明細書中に記載される方法におけるその使用についての本質的な情報を得ることができる、連絡先、例えば、実際の住所、電子メールアドレス、ウェブサイトまたは電話番号である。当然のことながら、その情報に関する材料は、任意の組み合わせの形式でも提供され得る。

30

#### 【1738】

本明細書中に記載される化合物に加えて、上記キットの組成物は、他の成分（例えば、溶媒もしくは緩衝液、安定剤、保存剤、および／または本明細書中に記載される状態もしくは障害を処置するための第2の化合物）を含み得る。あるいは、他の成分がそのキットに含められ得るが、それは、本明細書中に記載される化合物とは異なる組成物または容器に含められ得る。そのような実施形態では、そのキットは、本明細書中に記載される化合物とその他の成分とを混ぜるための、または本明細書中に記載される化合物をその他の成分と共に使用するための、指示書を備え得る。

40

#### 【1739】

本明細書中に記載される化合物は、任意の形態で、例えば、液体、乾燥された形態または凍結乾燥された形態で、提供され得る。本明細書中に記載される化合物が実質的に純粋であることおよび／または滅菌されていることが好ましい。本明細書中に記載される化合物が、液体の溶液として提供されるとき、その液体溶液は、好ましくは、水溶液であり、滅菌された水溶液が好ましい。本明細書中に記載される化合物が、乾燥された形態で提供されるとき、通常、再構成は、好適な溶媒を加えることによるものである。その溶媒、例えば、滅菌水または緩衝液は、必要に応じて、そのキットに提供され得る。

#### 【1740】

50

上記キットは、本明細書中に記載される化合物を含む組成物のための1つ以上の容器を備え得る。いくつかの実施形態において、そのキットは、組成物および情報に関する材料のための別個の容器、仕切りまたはコンパートメントを備える。例えば、その組成物は、ボトル、バイアルまたは注射器に含められ得、情報に関する材料は、プラスチックのスリーブまたはポケットに含められ得る。他の実施形態において、そのキットの別個の要素は、単一の分割されていない容器内に含められる。例えば、その組成物は、その情報に関する材料がラベルの形態で添付されたボトル、バイアルまたは注射器に含められる。いくつかの実施形態において、そのキットは、複数の（例えば、一群の）個別の容器を備え、その各々が、本明細書中に記載される化合物の1つ以上の単位剤形（例えば、本明細書中に記載される剤形）を含む。例えば、そのキットは、複数の注射器、アンプル、箔の10  
ポケットまたはブリストア包装を備え、その各々が、単一の単位用量の本明細書中に記載される化合物を含む。そのキットの容器は、気密性、耐水性（例えば、水分または蒸発の変化に対して不透過性）および/または遮光性であり得る。

#### 【1741】

上記キットは、必要に応じて、上記組成物の投与に適したデバイス、例えば、注射器、吸入剤、ピペット、鉗子、計測スプーン、滴注器（例えば、点眼器）、スワブ（例えば、綿棒または木製のスワブ）または任意のそのような送達デバイスを備える。

#### 【1742】

本明細書中に記載される組成物は、創傷処置のための医療用デバイス、例えば、陰圧創傷療法において使用されるデバイスまたは真空補助閉鎖ユニット、例えば、米国特許第7  
, 6 1 8 , 3 8 2 号（その内容が本明細書中で参考として援用される（incorporated））に記載されているようなものにおいて、使用され得る。20

#### 【1743】

陰圧（Negative pressure）創傷療法

局所陰圧法（topical negative pressure）、減圧被覆法（sub-atmospheric pressure dressings）または真空シーリング法（vacuum sealing technique）としても知られる陰圧創傷療法（NPWT）は、急性または慢性創傷の治癒を促進するため、感染と闘うため、および熱傷の治癒を高めるために使用される治療法である。局所的な創傷環境において大気圧より低い圧力を作り出すために、真空源が使用される。30

#### 【1744】

NPWTは、ガーゼまたは発泡充填材被覆材、ドレープ、およびその被覆材を介して通されたチューブを備える、創傷床に陰圧を適用する真空源を用いて、創傷を封鎖して裂開を防ぐ。その真空は、処置される創傷のタイプおよび臨床上の目標に応じて、持続的または断続的に適用され得る。使用される滴下液を断続的に除去することにより、創傷床の清浄およびドレナージならびに感染性材料の除去が補助される。

#### 【1745】

NPWTには、2つの形態があり、それらは主に、創傷表面にNPWTを伝達するために使用される被覆材のタイプが異なる：ガーゼまたは発泡体。浅いまたは変則的な創傷、潜り込んでいる創傷または探索される管もしくはトンネルを有する創傷を有する、疼痛に40  
敏感な患者の場合、および創傷治癒を促進するためには、その創傷床に対してはガーゼがより良い選択肢であり得る一方で、規則的な輪郭を有する患者の創傷に適合するように容易に切断され得、積極的な肉芽形成および創傷収縮が所望の目標であるとき、発泡体によりよく実施され得る。

#### 【1746】

ドレナージ管を備える被覆材は、深いまたは変則的な形状の創傷の輪郭に適合し、透明なフィルムで封鎖される。その管は真空源に接続され、創傷床から過剰な流体を除去して、循環を増強し、リンパ系からの老廃物を除去しつつ、開放創を制御された閉鎖創に変化させる。流体または処置は、その発泡体を通して創傷に循環され得るか、またはその発泡体から解離され得る。この手法は、慢性創傷、または治癒するが困難であると予想される50

創傷（例えば、慢性疾患、例えば、糖尿病に関連する創傷、または静脈および動脈が血液を適切に提供できないかまたは除去できないときの創傷）に使用され得る。

【実施例】

【1747】

下記の実施例に提供されるとき、CAおよびC/Aは、キトサン-アルギニンのことを指す。キトサン上のグルコサミンのアミンの一部分は、二量体、三量体またはそれより大きいポリアルギニンではなく（as apposed to）単一のアルギニンと反応する。反応した各アミンのこのモノアルギニル化（monoargylation）は、米国特許出願番号11/657,382（その内容が本明細書中で参考として援用される）に記載されているように、結合の際、アルギニンの第1級アミン上で保護基を使用することによって達成される。

10

【1748】

下記の実施例に示されるように、インビトロデータ（例えば、アップレギュレートされたIL-10およびダウンレギュレートされたTNF- $\alpha$ またはIL-8）は、より弱い炎症促進性の環境がもたらされることを示唆する。ひっかき傷アッセイにおける上皮細胞は、ひっかき傷をより迅速に満たしたことから、治癒の増強が示唆される。インビボデータは、予防的に投与されるときと損傷後の処置として投与されるときとの両方において、上皮化および治癒率の増加に関連する炎症の即座の減少を示す。

【1749】

これらの結果は、キトサン-アルギニンが、例えば、局所的適用によって、最初および下流の炎症を減少させる能力を有することを実証する。さらに、それは、局所的損傷の治癒率を高める。炎症の制御と、放射線によって誘導される病変の治癒につながる環境の開始（損傷および炎症の後に治癒期間が存在する）との両方において、制御の中心としてNF- $\kappa$ Bの活性化をもたらす様々な経路が早期に阻害されることが示唆される。

20

【1750】

実施例1：ひっかき傷アッセイ

方法

A431表皮細胞を、DMEM+10%FBSの入った4ウェルチャンバースライドに、翌日にコンフルエントになるように $5 \times 10^5$ 細胞/ウェルで播種した。翌日、滅菌された10 $\mu$ lチップを用いて、そのコンフルエントな単層を横断してウェルの中央に十字を形成するように2つのひっかき傷をつけ、そのウェルをDMEMですすいで浮遊している残屑を除去した。無血清DMEMをすべてのウェルに加え、添加物を示される最終濃度まで加えた。細胞を24または48時間インキュベートした後、室温において10分間、PBS中の3%パラホルムアルデヒドで固定した。水ですすいだ後、細胞を1分間ヘマトキシリン溶液で染色し、水ですすぎ、PBSとともに1分間インキュベートし、風乾し、マウントした。4 $\times$ 倍率で撮像した。

30

【1751】

インビトロでのひっかき傷治癒は、キトサン-アルギニン（CA）によって加速される

A431細胞をコンフルエントになるまでガラスチャンバースライド上で培養し、次いで、滅菌されたピペットチップでひっかき傷をつけた。代表的な時間0のひっかき傷を、参照のために各処置の欄の上部に示す。CA（18kD, 25%官能基化）を100 $\mu$ g/ml（0.01%）および200 $\mu$ g/ml（0.02%）の最終濃度まで加えた。10ng/mlの最終濃度まで加えたEGF（上皮成長因子）をポジティブコントロールとして使用した。細胞を示される処置とともに24および48時間インキュベートした後、固定した。図1は、ネガティブコントロールとして培地（血清あり）およびポジティブコントロールとしてEGFによるひっかき傷の処置の時間依存性を示している。図1に示されるように、CAの添加は、24時間後と48時間後の両方において、添加なしのコントロールよりも迅速にひっかき傷を満たし、再上皮化（reepithelialization）の促進において有効であると公知のEGFと同程度に有効であるとみられる。A431上皮細胞に対するひっかき傷試験から、キトサン-アルギニンの存在下では単層におけ

40

50

るひっかき傷がより迅速に閉鎖することが立証される。

【1752】

キトサン - アルギニン (C A) とベタジンおよびクロルヘキシジンとの効果の比較

ベタジン、クロルヘキシジンおよびC A (18 k D, 35 %官能基化) を示される最終濃度まで加えて、記載されたようにひっかき傷をつけた。細胞を24または48時間インキュベートし、固定し、染色し、撮影した。図2に示されるように、C Aの添加は、ベタジンまたはクロルヘキシジンの添加よりも迅速にひっかき傷を満たした。

【1753】

キトサン - アルギニン (C A) とバシトラシン、ネオマイシン、ポリミキシン B との効果の比較

バシトラシン、ネオマイシン、ポリミキシン B およびC A (18 k D, 35 %官能基化) を示される最終濃度まで加えて、記載されたようにひっかき傷をつけた。細胞を24または48時間インキュベートし、固定し、染色し、撮影した。図3に示されるように、C Aの添加は、バシトラシン、ネオマイシンまたはポリミキシン B の添加よりも迅速にひっかき傷を満たした。

【1754】

実施例2: キトサン - アルギニンは、最大下のE G F濃度がC a c o 2細胞においてE R Kの活性化を誘導する能力を増強する

C a c o 2腸管上皮細胞を、96ウェル組織培養プレートにおいて5日間、細胞がコンフルエントになるまで血清含有培地中で培養した。培地を1時間にわたって無血清培地に置き換えた後、細胞を刺激した。C A単独を100  $\mu$ g / mlの最終濃度まで、E G F単独を10もしくは100 ng / mlの最終濃度で、または同じ最終濃度でのE G FとC / Aとの組み合わせ(細胞に添加する前に1時間、共にインキュベートした)を加えることによって、細胞を処理した。10分後、培地を吸引し、細胞を50  $\mu$ lの溶解緩衝液中で溶解した。そのプレートを10分間静かに攪拌した後、各サンプルの4  $\mu$ lアリコートをし、384ウェルの白色プロキシプレート (p r o x i p l a t e) において2つ組のウェルに加えた。S u r e F i r e (登録商標) P h o s p h o - E R K 1 / 2アッセイキットを用いて、E R Kリン酸化のレベルをアッセイした。A l p h a S c r e e n <sup>T M</sup> S u r e F i r e <sup>T M</sup> (P e r k i n E l m e r) は、細胞タンパク質の活性化を測定する定量的 (q u a n t i t a t i v e) 方法を提供するイムノサンドイッチベースのアッセイである。簡潔には、標的タンパク質の活性化されていないエピトープを認識する抗体をドナービーズに結合し、標的タンパク質の活性型を特異的に認識する第2の抗体をアクセプタービーズに結合する。そのドナーおよびアクセプターが同じタンパク質に結合することによって近位になったとき、シグナルが放出される。シグナルは、E n v i s i o n プレートリーダー (680 nmにおける励起、520 ~ 620 nmにおける発光) (P e r k i n E l m e r) を用いて測定され、シグナルの規模は、サンプル中に存在する活性化されたタンパク質の量に正比例する。示されるデータは、1回の実験 (各条件を96ウェル組織培養プレートの3つ組のウェルにおいて行い、各ウェルを2つ組でアッセイした) からのものである。図4に示されるように、キトサンアルギニンは、C a c o 2細胞において最大下のE G F濃度に応答してE R Kリン酸化を増強する。

【1755】

実施例3: キトサン誘導体の分子量、官能基化の程度および改変のタイプは、キトサン誘導体によるE G F誘導性シグナル伝達事象の増強に影響しない

A 4 3 1表皮細胞を、96ウェル組織培養プレートにおいてコンフルエントな単層が達成されるように1日間培養した。血清含有培地をおよそ12時間にわたって無血清培地に置き換えた後、刺激した。細胞を100  $\mu$ g / mlの各キトサン誘導体で1時間処理した後、10 ng / mlのE G F (最大下濃度) を10分間加えた。E R Kリン酸化のレベルを、先に記載したようにA l p h a S c r e e n (登録商標) S u r e F i r e (登録商標) P h o s p h o - E R Kアッセイを用いて測定した。示されるデータは、1回の実験 (各条件を96ウェル組織培養プレートの3つ組のウェルにおいて行い、各ウェルを2つ

10

20

30

40

50

組でアッセイした)からのものである。図5に示されるように、異なる分子量および官能基化の程度のキトサン-アルギニン、ならびにキトサングリコール酸のすべてが、EGF誘導性ERKリン酸化を増強する。

#### 【1756】

実施例4：キトサン-アルギニン(CA)の添加は、最大下のTGF-濃度に対する応答を増強する

Hs68ヒト包皮線維芽細胞を、1ウェルあたり4000細胞の密度で96ウェルプレートに播種し、細胞のコンフルエントな単層が形成されるように、10%FBSを含むDMEM中で24時間培養した。培地を無血清DMEMに置き換え、細胞を2時間平衡化させた。100 $\mu$ g/mlのCA(18kD, 25%官能基化)単独、2ng/mlのTGF-単独または両方の組み合わせ(CAを細胞に加えた直後にTGF-を加えた)を加えることによって細胞を処理した。細胞を異なる処理とともに24時間インキュベートした後、培地を除去し、Sircol<sup>TM</sup>比色分析アッセイを用いて、存在する可溶性コラーゲンの量についてアッセイした。I型コラーゲンを用いて検量線を作成した。図6に示されるように、キトサンアルギニンは、TGF-によるコラーゲン産生を増強する。

#### 【1757】

実施例5：ゾウ創傷試験

慢性創傷を有する2頭のゾウ(足指爪の下に深い慢性の炎症性の(inflamed)感染した創傷を有する7,000ポンドの雌の「Shine」および足底(footbed)に広範な中程度に深い慢性の炎症性の感染した創傷を有する13,000ポンドの雄の「Tusko」)を獣医学の指導(guidance)の下で試験した。創傷を、毎週、清浄にしてデブリドマンを行い、かつ毎日、水、次いで200ppmのキトサン-アルギニンですすいだ。

#### 【1758】

「Shine」

0日目に、壊死組織を創傷から切除し、その創傷をすすいだ。最初の処置は、創傷に対してすすがれた約50mLのキトサン-アルギニンだった。第1週目は、肉芽床から剥がれている脱落組織の増殖性のポリープ状の塊(通常、トリミングされる必要がある)は、病変の中央部に存在しなかった。その病変は、すべての側面から侵食している上皮を有する肉芽組織に裏打ちされた空洞病変からなった。その侵食している上皮は、明白色で健康にみえた。創傷のよりよいドレナージをもたらすためにその上皮をわずかに創面切除し、その上皮に肉芽床が追いつくと予想された。第2週目は、足の病変は、うまく進展しているように見え、内部が上皮で本質的に覆われているように見えたが、そのいくらかは非常に薄いままだった。第3週目は、踏みつけられて変色したより色が濃い上皮で取り囲まれた白い上皮が、ほぼ完全に閉じたが、洗浄のために開けるためトリミングされた垂直方向の不完全な約3/4"の深さが存在した。開いた病変に対するゾウの質量の結果が原因で、創傷が完全に閉じることができたにもかかわらず、その炎症および治癒は進展した。

#### 【1759】

「Tusko」

第1週目は、左の蹠上の病変が、創傷の中央部に付着していない上皮とともに成長しすぎた。これは、ゾウの創傷の治癒において通常出現するものであり、病変に残屑が捕捉されるのを回避するために、創傷の上皮の縁は、トリミングし続けなければならない。小さい骨鉗子を用いて、成長しすぎたいくらかの上皮を除去することにより、肉芽床を再度露出させた。第2週目は、病変は、ほとんど明白でなかった。いくつかの小さい骨鉗子で創傷を開いたところ、ほぼすぐに出血したことから、完全に治癒する寸前であると示唆された。第3週目は、病変がより浅かったので、病変のトリミングは必要なかった。バルブチップおよび洗浄針のみを用いて洗浄を行った。病変は、3週間で治癒した。

#### 【1760】

実施例6：免疫細胞におけるキトサン-アルギニンの抗炎症活性のインビトロ研究

THP-1ヒト単球細胞を、100 $\mu$ g/mlのキトサン-アルギニン単独、10ng

/ ml のリボサッカライド ( L P S ) 単独、または 1 0 n g / ml の L P S による刺激後に 1 0 0 μ g / ml のキトサン - アルギニンで処理した。処理の 1、3 および 2 4 時間後に T N F - および I L - 1 0 の濃度を測定した。図 7 に示されるように、L P S 刺激後に加えられたキトサン - アルギニンは、キトサン - アルギニン処理なしの L P S 単独によって惹起された応答と比べて、炎症性 T N F - 応答を減少させた。図 7 は、キトサン - アルギニンが抗炎症性サイトカイン I L - 1 0 の相対的な応答を増加させたことも示している。示されていないデータにおいて、上皮成長因子のシグナル伝達が、E G F が豊富な細胞のキトサン - アルギニンの存在下において増加したことから、内因性 E G F が、より効率的にその細胞上のレセプターに保持されるか、または多糖キトサン - アルギニンが、E G F レセプターへの接近を増加させると示唆される。このシグナル伝達が、E G F R 阻害薬を加えることによって阻止されたことから、キトサン - アルギニンが、E G F の正常な内因性の活性を増強するとさらに示唆される。

10

#### 【 1 7 6 1 】

##### 実施例 7 : 化学物質誘導性の炎症性腸モデル

マウスにおける胃腸 ( G I ) の粘膜の炎症、潰瘍および損傷に対する処置としてのキトサン - アルギニンの効果を調べるために、2 つの前臨床研究を行った。この研究では、損傷は、粘膜の表面において化学的に誘導された。この研究は、炎症性腸疾患 ( I B D ) ( S G N - 0 1 ) およびクローン病 ( S G N - 0 2 ) に対する標準的なモデルである。この研究の結果から、キトサン - アルギニンが、粘膜の界面における炎症の治癒および減少において役割を有することが示唆される。

20

#### 【 1 7 6 2 】

損傷された粘膜に対するキトサン - アルギニンの処置の効果を調べるために、雄 C 5 7 B l / 6 マウス ( B i o m o d e l s , I n c . ; W a t e r t o w n , M A ) において 2 つの研究を行った。デキストラン硫酸ナトリウム ( D S S ) モデル ( S G N - 0 1 ) では、1 0 匹のマウスの各集団に、5 日間、飲料水中の D S S を投与し、次いで、D S S を中止し、コントロールビヒクル ( 水 )、1 m g / k g のプレドニゾロン、4 m g / k g のキトサン - アルギニンまたは 4 0 m g / k g のキトサン - アルギニンの処置を、1 2 日間、1 日 3 回、経口胃管栄養法によって行った。第 2 の研究 ( S G N - 0 2 ) については、エタノール中のトリニトロベンゼンスルホン酸 ( T N B S ) を用いて、結腸を直接損傷させた。1 0 匹のマウスの各集団において同じ 4 つの処置を、T N B S チャレンジの 1 日前に開始し、5 日間継続した。各場合において、その研究の 2 点における内視鏡検査によって結腸を調べた。結腸の組織学的検査を、この研究の終わりに行うことができる。

30

#### 【 1 7 6 3 】

この研究の結果である内視鏡検査のスコアを図 8 に示す。内視鏡検査のスコアは、1 から 4 までの範囲であり、1 が最小の損傷であることに注意されたい。T N B S モデルでは、明らかな用量応答が観察され、両方の用量のキトサン - アルギニンが、少なくとも ( a s l e a s t ) プレドニゾロンと同程度に良好であり、最高用量が、< 0 . 0 0 1 の P 値を有した。

#### 【 1 7 6 4 】

最高用量のキトサン - アルギニンは、D S S モデルにおいて標準治療と類似していたが ; しかしながら、傷害の重症度が原因でマウスのほぼ半数が死亡したことから、統計量が減少した。しかしながら、より高用量のキトサン - アルギニンは、コントロールよりも統計学的に良く、標準治療であるプレドニゾロンと類似していた。内視鏡検査の像を図 9 に示す。

40

#### 【 1 7 6 5 】

この研究結果は、経口キトサン - アルギニン処置が炎症を減少させる能力およびコントロールに比べて治癒を増強する能力、ならびに後者のモデルにおいて標準治療よりも有意に良いことを反映している。D S S モデルでは、損傷は、より重篤であり、その処置の回復期ならびにより多数の動物における追加のデータが、キトサン - アルギニンの実際の有効性を判定するために必要であり得る。T N B S モデルでは、両方の用量が、コントロー

50

ルと比べて視覚的に識別しやすい有意な効果を有した。

【1766】

本研究から、局所的な損傷および粘膜の外傷によって引き起こされる局所的な炎症の処置において、潰瘍を減少させるキトサン - アルギニンの局所的な有効性が立証される。

【1767】

実施例8：アルカリによる眼の熱傷

本研究は、ウサギにおいて、キトサン - アルギニン製剤およびそのビヒクルの、アルカリによる角膜創傷の治癒における眼球生体適合性および効果を評価するためにデザインされた。詳細には、キトサン - アルギニンで処置されたウサギにおける炎症の発生および治癒率の発生を調べた。

10

【1768】

実験計画

本研究では、5匹の雌New Zealand White (NZW) ウサギ/集団の眼に、8mmのアルカリ熱傷をもたらし、創傷を作製した後、216時間にわたって1日4回、キトサン - アルギニンの2つの試験製剤（製剤1または製剤2）およびコントロール（ビヒクル）で処置した。詳細な眼球検査を12時間毎に行い、顕微鏡による眼球採点システム（改変Hackett - McDonald）を用いて炎症をスコア付けした。角膜フルオレセイン染色を、Digital Photo Slit Lampを用いて12時間毎に撮影し、潰瘍の面積（角膜潰瘍のサイズ（OS - 左眼））を、イメージ解析ソフトウェアを用いて定量した。評価された他のパラメータとしては：理学的検査（順化研究解除時）；生存率（毎日）；および臨床所見（毎日）が挙げられる。

20

【1769】

材料および方法

試験物。2つの別個のキトサン製剤（#1 - 濾過滅菌された、5%デキストロース中の200 µg/mlのキトサン - アルギニン Lot HI07；#2 - 濾過滅菌された、5%デキストロース中の1000 µg/mlのキトサン - アルギニン Lot HI07）およびビヒクルコントロール（濾過滅菌された5%デキストロース）をこの動物モデルにおいて評価した。各処置は、各眼の眼球表面にマイクロピペットによって適用される35 µLの試験物からなった。試験物の適用は、フルオレセイン色素を適用した少なくとも5分後に行われた。

30

【1770】

外科手技。皮下ケタミン（Ketaset, Fort Dodge Animal Health, Fort Dodge, IA）およびデクスメドミジン（Dexdomitor, Orion Corporation, Espoo, Finland）で麻酔を誘導した後、ウサギの左眼を外科的に準備した。1滴の0.5%プロバラカインHCLを適用した後、開瞼器（lid speculum）を挿入し、2mLの1N NaOHを含む直径8mmの円形の濾紙片を、瞳孔を覆って中央に置き、左の角膜に30秒間適用することにより、角膜の熱傷を作製した。眼瞼の腹側の表面および内側面を、20mLの滅菌された平衡塩類溶液で1分間、静かに洗浄し、脱落した上皮をWick - Cellセルローススピアで静かに除去した。その手技の完了直後から開始して、点眼剤を適用した（35 µLの液滴、1日に4回）。

40

【1771】

顕微鏡による眼球検査。各眼の腹側セグメント（結膜、フレア、虹彩、角膜、水晶体および腹側の硝子体を含む）を、Kowa携帯式細隙灯（モデルSL - 15, Japan）を用いて調べた。その細隙灯検査には、瞳孔の評価、ならびに結膜、角膜（フルオレセイン染色を含む）、前房、虹彩および水晶体の検査が含まれたが、これらに限定されない。有資格の獣医眼科医が、この検査を行った。顕微鏡による眼球採点システム（改変HackettおよびMcDonaldスコアリング法）を用いて眼球の所見を記録した。

【1772】

フルオレセインによる眼球表面の染色。5 µLの1%フルオレセインナトリウムを点眼

50

した5分後に、Topcon Digital Photo Slit Lamp (Nikon D200 Digital SLR Cameraを備えたTopcon SL-D7 Digital Slit Lamp)を用いてコバルトブルー光の下で角膜の染色を撮影した。各時点の各眼に対するフルオレセイン染色の面積(単位は画素)を、ImageJ Software (NIH)を用いて測定した。

#### 【1773】

眼球の組織病理学。バルビツレート安楽死溶液の過剰投与によって上記検査の216時間後にウサギを安楽死させた。直ちに眼を取り出し、10%中性緩衝ホルマリン中で固定した。その眼をアルコール中で脱水し、切片にし、ヘマトキシリンおよびエオシンで染色した。光学顕微鏡(light microscopy)を用いてスライドを調べ、結果を主観的に報告した。

10

#### 【1774】

統計解析。TukeyのHSD検定によるANOVAを用いて、角膜潰瘍の面積の画素数を比較した。ノンパラメトリックデータ(顕微鏡によるスコアリング)を、クラスカル・ワリス検定を用いて比較した。群1つあたり1日あたりの治癒(生存)曲線を比較するために、単変量生存解析を行った。Wilcoxin検定は、治癒曲線についての群間の均一性についての統計解析を提供した。 $P < 0.05$ において、差を有意であるとみなした。すべての手段、確率および検出力を、コンピュータ化された統計ソフトウェア(JMPバージョン8.0, SAS Institute, Cary, NC)を用いて計算した。

20

#### 【1775】

##### 結果

創傷を生じていない眼によって立証されるように、すべての製剤が十分に許容された。異常な臨床上の所見または眼球の所見は、角膜の創傷を作製する前に述べられなかった。すべての動物が、角膜の創傷を作製した後、約24~72時間にわたって、左眼に中程度から重度の眼球の充血および結膜水腫ならびに中程度の眼瞼痙攣を有した。すべての時点において、単なる偶然の軽度の眼球の充血が右眼に存在した。結果は、個別の動物の顕微鏡による眼球のスコアリング(改変Hackett-MacDonald)を用いて記録された。創傷を生じていない右眼では累積スコアに有意差はなかった。このことから、製剤が、右眼においてビヒクルと同程度に十分に許容され、ゆえに概して十分に許容されると示唆される。群2の動物(製剤1で処置された動物)は、左眼において、創傷を作製した12および60~144時間後に、ビヒクル(群1)および製剤2(群3)の動物と比べて、有意に低い顕微鏡による眼球の累積スコアを有した( $P < 0.0085$ )。群3の動物は、左眼において、創傷を作製した120時間後に、群1の左眼と比べて、有意に低い眼球累積スコアを有した( $P < 0.0055$ )。図10には、3つの処置、群1(コントロール)、群2(低用量キトサン-アルギニン)および群3(高用量キトサン-アルギニン)に対する平均Hackett/McDonald眼球スコア(局部的および全体的な炎症を反映するスコア)が、時間に応じて示されている。重要なことには、12時間後の最初の炎症が減少し、継続した炎症性サイトカインに起因するその後の累積炎症ならびにその後の好中球浸潤および活性酸素種が低いままだった。

30

40

#### 【1776】

角膜の炎症または角膜炎のレベルを示唆し得る角膜スコアだけを評価するとき、群2の動物は、創傷を作製した36および72~144時間後に、ビヒクル(群1)および製剤2(群3)の動物と比べて、有意に低い角膜累積スコアOS(左眼)を有した( $P < 0.0005$ )(図11)。これらの結果から、製剤1による処置が、損傷後の期間の多くにわたって、眼球の炎症および角膜炎の全体的な徴候の減少に関連したことが示唆される。

#### 【1777】

角膜中央に直径8mmのアルカリ創傷を作製した後、各眼を、局所的に適用されたフルオレセインで染色し、デジタル細隙灯を用いて12時間毎に標準化された方法において撮影した。ImageJソフトウェア(NIH)を用いて像を解析することにより、創傷を

50

生じた各眼の角膜潰瘍の面積（フルオレセイン陽性の面積）（単位は画素数）を各時点において測定した。図 1 2 は、試験条件の各々に対する潰瘍および損傷に関連する眼における総画素数を示している。潰瘍の面積は、7 2 時間にわたって急速に減少した。そして、角膜炎が増加するにつれて、角膜は、角膜の創傷を惹起したおよそ 9 6 ~ 1 5 6 時間後に再潰瘍化した（図 1 2）。最初の 7 2 時間は、群間に角膜潰瘍のサイズの差はほとんどなかったが、群 2 の眼は、角膜を損傷した 2 4 および 3 6 時間後に、群 3 の眼よりも有意に小さい潰瘍面積を有した（ $P = 0.0148$ ）。しかしながら、群 2 の眼は、炎症の第 2 期において再潰瘍化しそうにないと思われ、損傷した 1 0 8 ~ 1 4 4 時間後に、群 1 および 3 と比べて有意に小さい平均潰瘍面積を有した（図 1 2）。群 3 は、損傷した 1 4 4 時間後に、群 1 よりも有意に小さい平均潰瘍面積を有した。

10

#### 【1778】

左眼の角膜の創傷の治癒率は、群 1 および 3 と比べて、群 2 においてより速いとみられた。6 0 時間後まで、群 1 および 3 における 4 0 % に対して、群 2 では眼の 8 0 % がフルオレセイン陰性だった（角膜上皮が治癒された）。群 1 および 3 のすべての左眼が、9 6 から 1 3 2 時間までに潰瘍化し、その同じ期間中、群 2 の眼の 4 0 ~ 6 0 % が、フルオレセイン陰性だった。最終的に、すべての群 2 の眼が、1 4 4 時間までにフルオレセイン陰性になったが、群 1 および 3 においてすべての眼が陰性になるには 1 8 0 時間を要した（図 1 3）。1 時間あたりに治癒した潰瘍の数の単変量生存解析が、3 つの群が均一でないと判定したことから、群 2 が、群 1 または 3 よりも有意に高い治癒（生存）を有したと示唆される（ $P < 0.0001$ ）（図 1 4）。

20

#### 【1779】

したがって、低用量による治癒は、コントロールおよびより高用量と比べて有意だった。さらに、その処置は、継続した炎症、浮腫および好中球浸潤に起因する続発性潰瘍を予防した。低用量製剤とともに生存率タイプ解析（survivalability type analysis）（コントロールに対して統計的有意性  $P < 0.0001$ ）を用いたとき、その眼はより速く治癒した。高用量のキトサン - アルギニンがコントロールよりも有意に良くなかったという事実は、Mather s ら、Invest Ophthalmol Vis Sci. 1989; 30 (11): 2403 - 6 において EGF に基づく治癒について示されたように、炎症の減少と治癒とのバランスを維持するのに最適な用量が存在することを示唆する。

30

#### 【1780】

瘢痕は、炎症、組織損傷および活性酸素種に起因する望ましくないプロセスである。炎症の減少の重要な結果は、代表的には、活性酸素種の減少、より速い治癒およびより少ない瘢痕である。瘢痕の量は、角膜の乳白度および「混濁（cloudiness）」によって定性的に測定される。角膜の乳白度を、コントロールの眼については図 1 5 A に、キトサン - アルギニン製剤 1（群 2）で処置された眼（低用量）については図 1 5 B に示す。各群の視覚的に最も良い眼および最も悪い眼を比較のために各図に示す。眼の間にばらつきが観察されるが、処置によってすべての場合においてコントロールよりも少ない瘢痕がもたらされたことに注意されたい（視覚的な比較）。

40

#### 【1781】

##### 要旨

本研究では、New Zealand White ウサギの左眼の角膜中央に 8 mm のアルカリ創傷を作製し、両眼を製剤 1、製剤 2 またはビヒクルで処置した。この研究結果に基づく：

1) すべての局所的医薬（製剤 1、製剤 2 およびビヒクル）が、1 日 4 回の局所的投与の 2 1 6 時間を通して O D（右眼）において単なるバックグラウンドの臨床眼球刺激スコアで非常に良く許容された。

2) 角膜の創傷を作製した後、約 2 4 ~ 7 2 時間にわたって、迅速な中程度から重度の眼球の充血および結膜水腫 O S（左眼）ならびに中程度の眼瞼痙攣が発生した。損傷した 1 6 8 ~ 1 8 0 時間後のほとんどの眼において炎症が持続していた。しかしながら、製剤 1

50

(群2)で処置された眼は、損傷後の研究期間のほとんどにわたって、ビヒクル(群1)と製剤2(群3)で処置された眼の両方と比べて、有意に少ない炎症(より低い顕微鏡による眼球累積スコア)を有した。

3)製剤1で処置された眼は、損傷後の研究期間のほとんどにわたって、ビヒクルおよび製剤2で処置された動物と比べて、有意に低い角膜の炎症(顕微鏡による角膜累積スコア)も有した。

4)合わせて、これらの結果から、製剤1による処置が、損傷後の期間のほとんどにわたって、眼球の炎症および角膜炎の全体的な徴候の減少に関連したことが示唆される。

5)角膜損傷後の最初の72時間は群間で角膜潰瘍のサイズにほとんど差はなかったが、製剤1で処置された眼は、角膜炎の第2期において再潰瘍化しそうにないとみられ、損傷した108~144時間後に、群1および3と比べて有意に小さい平均潰瘍面積を有した。

6)製剤1で処置された眼は、ビヒクルまたは製剤2で処置された眼よりも速くフルオレセイン陰性になった(上皮が治癒された)。損傷後60時間までに、群1および3における40%に対して、製剤1で処置された眼の80%がフルオレセイン陰性だった。製剤1で処置されたすべての眼が、144時間までにフルオレセイン陰性になったが、群1および3においてすべての眼が陰性になるには180時間を要した。1時間あたりに治癒した潰瘍の数の単変量生存解析が、3つの群が均一でないと判定したことから、群2が、群1または3よりも有意に高い治癒(生存)を有したと示唆される( $P < 0.0001$ )。

【1782】

したがって、1日4回の局所的な処置が、化学的熱傷に供された眼の炎症を減少させ、治癒を高め、瘢痕を減少させた。より高用量のキトサン-アルギニンが、コントロールと類似していたことから、炎症を抑制しつつ再上皮化を助長する環境のバランスを保つためには、炎症および治癒に対して最適な用量が必要とされることが示唆される。

【1783】

実施例9：細菌に曝露されたマクロファージにおけるIL-8の産生

U937細胞(ヒトマクロファージ細胞株)を96ウェルプレートにおいてコンフルエンスまで生育した。細胞を0または200ppmのキトサン-アルギニンで1時間処理した。次いで、その細胞を培地で2回すすぐことにより、細胞表面に付随していないキトサン-アルギニンを除去した。次に、細胞を図16に示されるような様々な細菌株に3時間曝露した。曝露の24時間後にIL-8について上清を測定した。図16に示されるように、キトサン-アルギニンの前処理が、細菌曝露によって刺激されたマクロファージによるIL-8の分泌を劇的に減少させた。

10

20

30

【 図 4 】

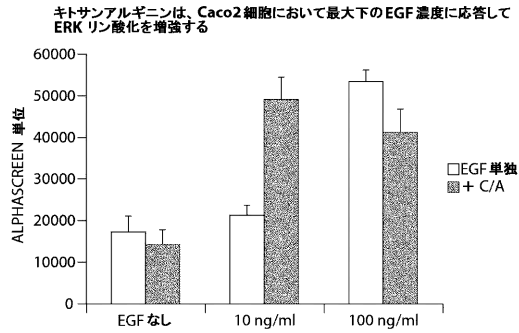


Fig. 4

【 図 5 】

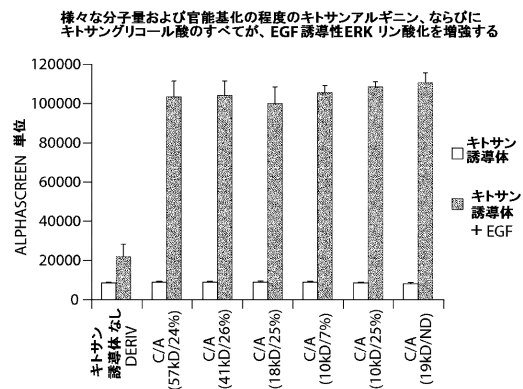


Fig. 5

【 図 7 】

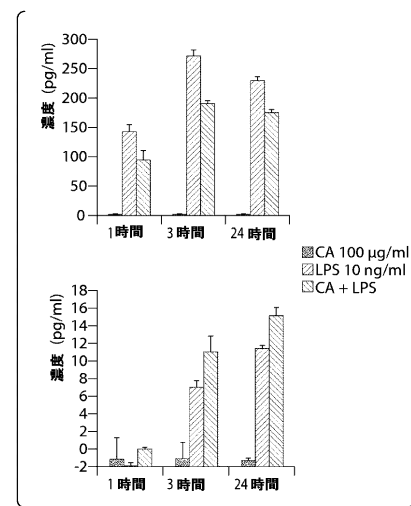


Fig. 7

【 図 6 】

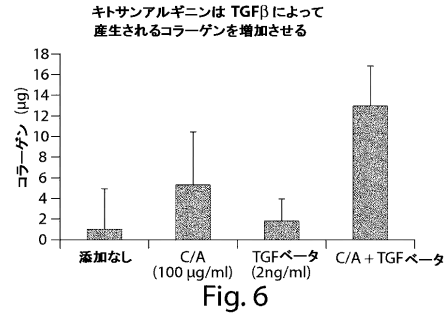


Fig. 6

【 図 8 】

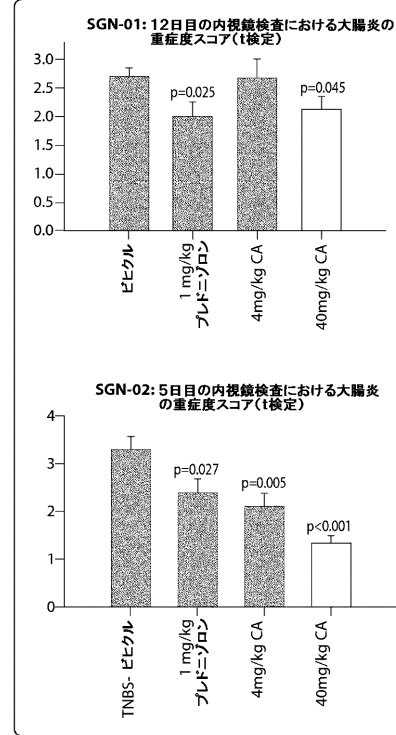


Fig. 8

【図 10】

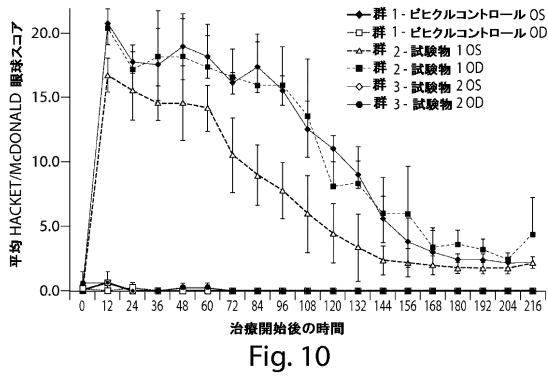


Fig. 10

【図 11】

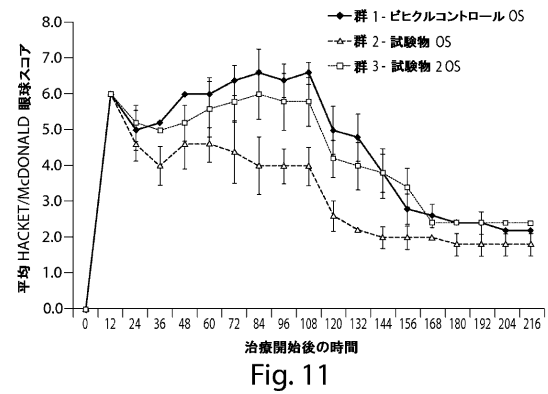


Fig. 11

【図 12】

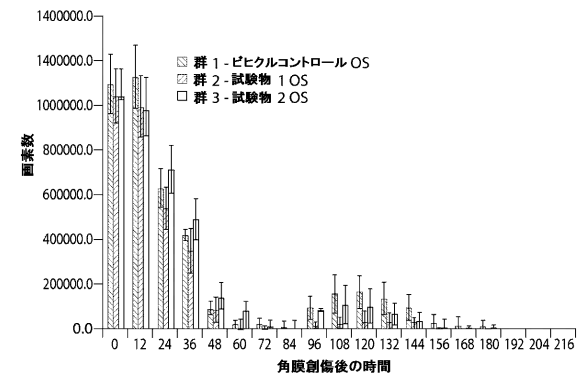


Fig. 12

【図 13】

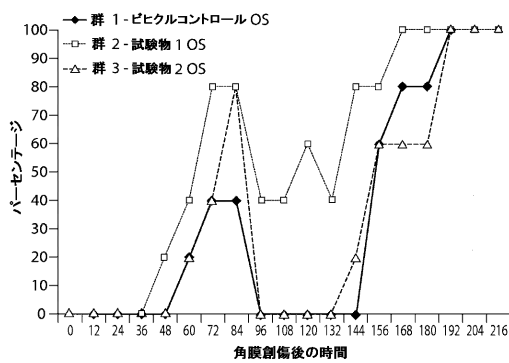


Fig. 13

【図 14】

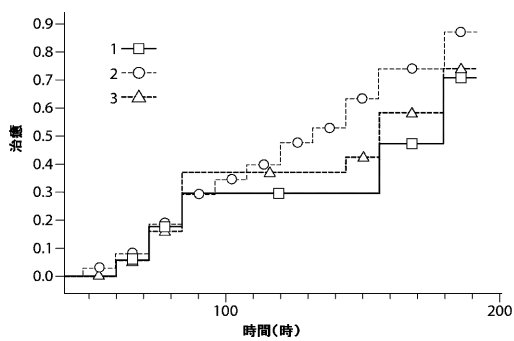


Fig. 14

【図 15 A】

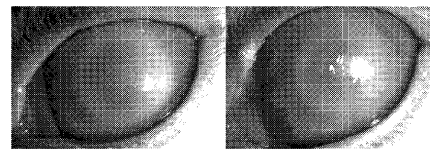


Fig. 15A

【図 15 B】

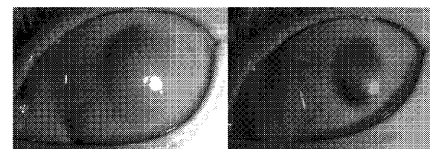


Fig. 15B

## 【 図 1 6 】

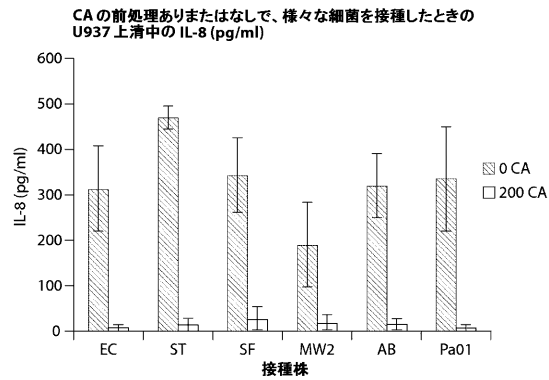


Fig. 16

## 【 図 1 】

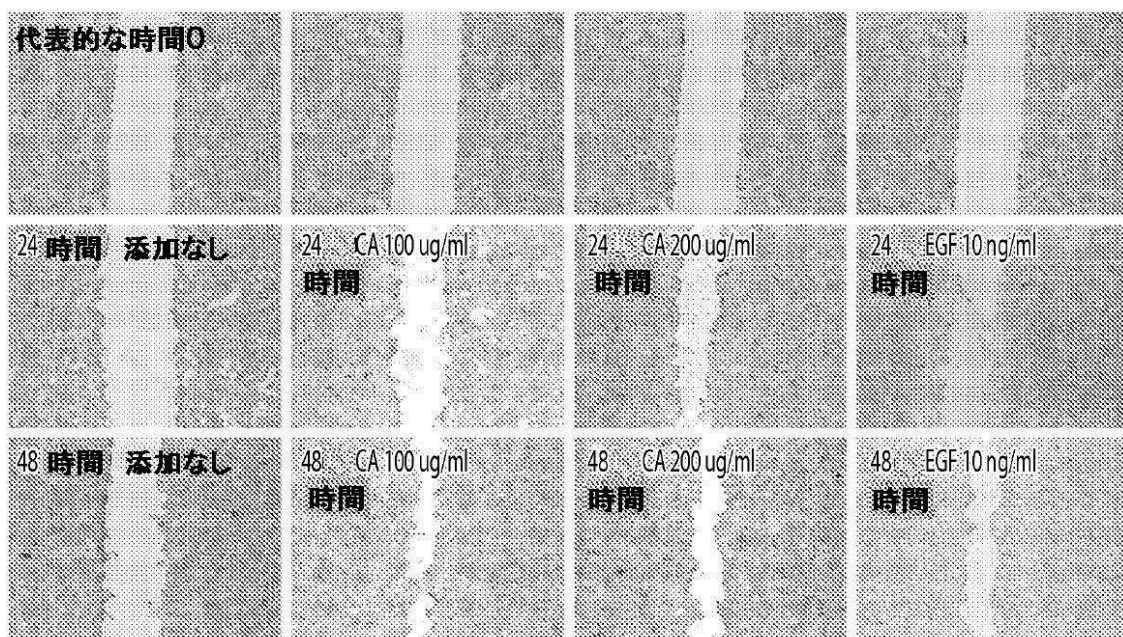


Fig. 1

【 図 2 】

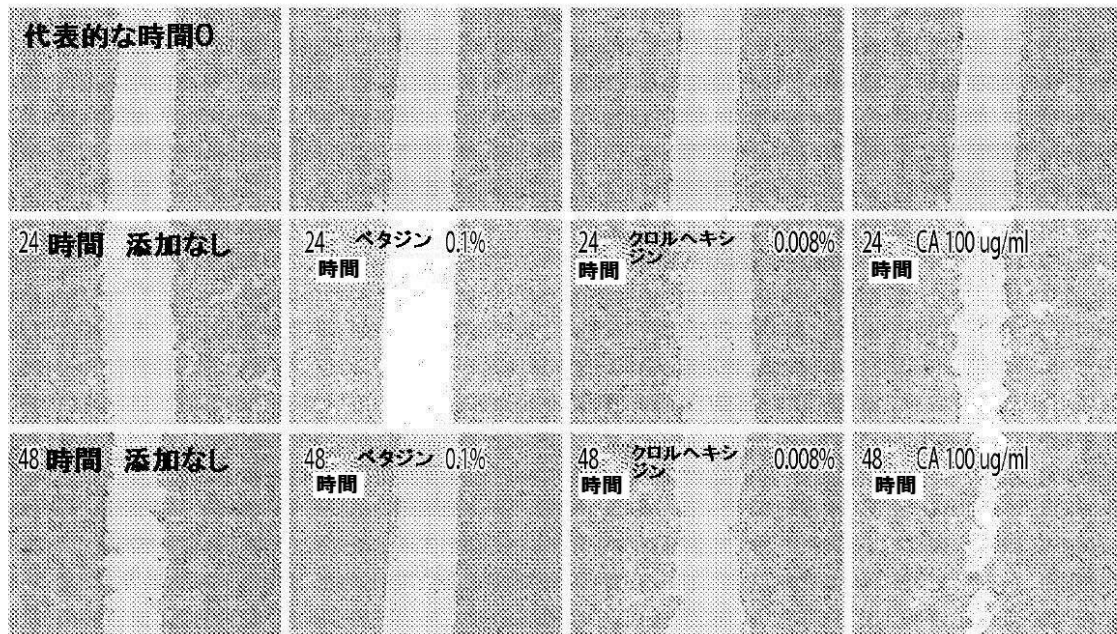


Fig. 2

【 図 3 】

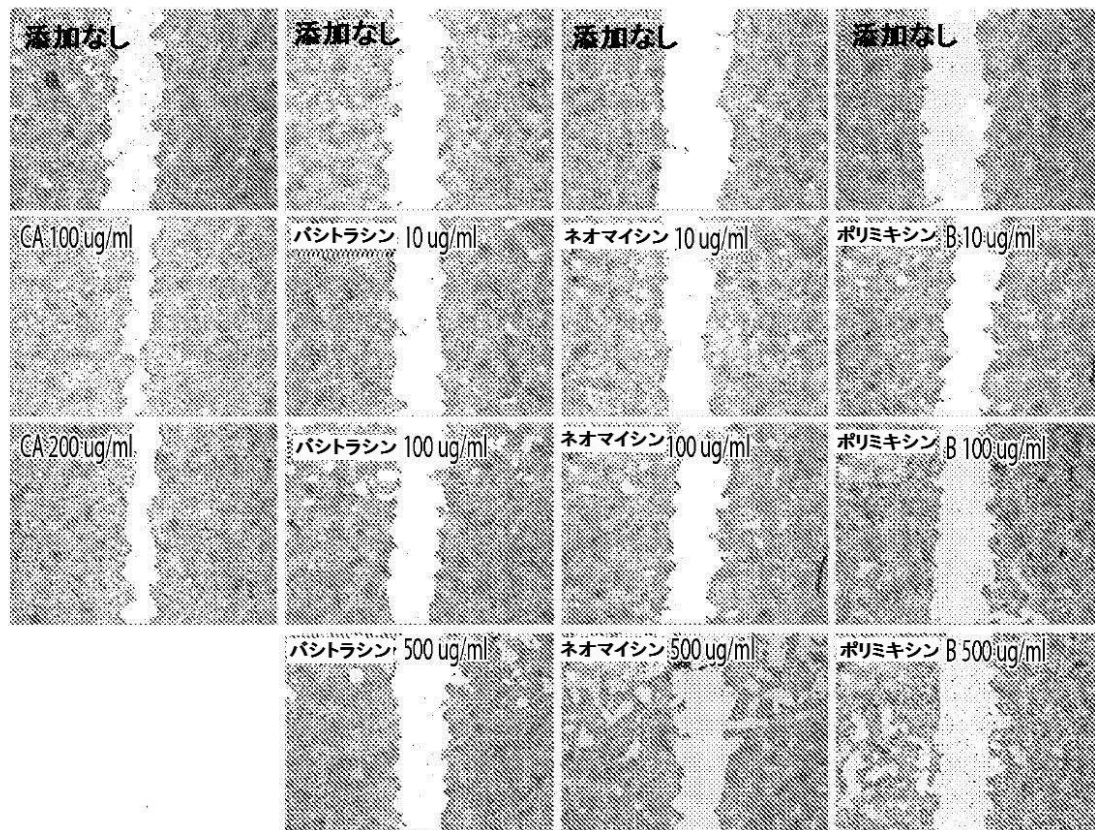
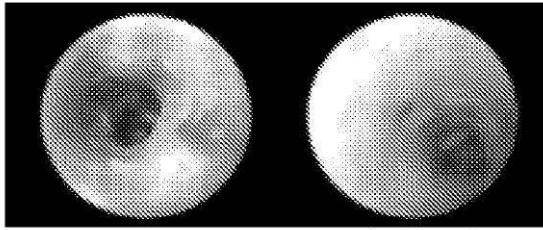


Fig. 3

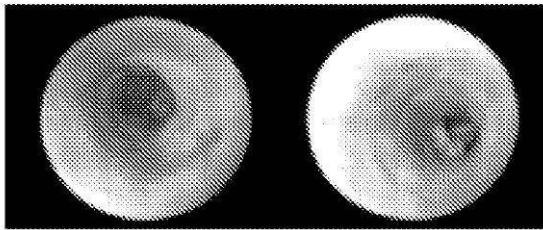
【 図 9 】

**SGN-01: DSSによって誘導された大腸炎の12日目の  
内視鏡検査像**



DSS-  
ビヒクルコントロール t.i.d.

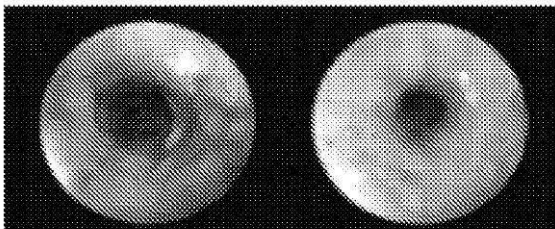
DSS- プレドニゾロン  
1 mg/kg t.i.d.



DSS-  
キトサン-アルギニン  
4 mg/kg t.i.d.

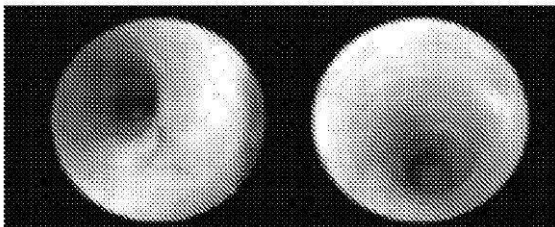
DSS-  
キトサン-アルギニン  
40 mg/kg t.i.d.

**SGN-02: TNBSによって誘導された大腸炎の5日目の  
内視鏡検査像**



TNBS-  
ビヒクルコントロール t.i.d.

TNBS- プレドニゾロン  
1 mg/kg t.i.d.



TNBS-  
キトサン-アルギニン  
4 mg/kg t.i.d.

TNBS-  
キトサン-アルギニン  
40 mg/kg t.i.d.

**Fig. 9**

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 11/31385
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A61K 9/06 (2011.01) USPC - 424/445 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC: 424/445  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 424/618; 514/55, 777; 602/43; 538/20; 442/123 (see search terms below)  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST (PGPB,USPT,EPAB,JPAB), Google Scholar, Patentscope chitosan, aminosaccharide, derivat\$, amino acid, arginine, lysine, guanidine, composition, formulation, wound, injury, treat\$, heal\$, negative pressure, dressing, pad		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/021930 A1 (BAKER et al.) 25 February 2010 (25.02.2010) pg 6, para 1 to pg 12, para 5; pg 48, para 2-4; pg 57, para 4 to pg 58, para 1	1-2, 5-9, 12-13, 17-21, 23-25, 27-71
Y		3-4, 10-11, 14-16, 22, 26, 72-79
Y	US 2009/0274770 A1 (GAMMELSAETER et al.) 05 November 2009 (05.11.2009) para [0019], [0025], [0036], [0199], [0247], [0292]-[0293]	3-4, 10-11, 14-16, 26, 72, 74-75
Y	US 2006/0029675 A1 (GINTHER) 09 February 2006 (09.02.2006) Fig 3; para [0018], [0026]-[0027]	22, 73, 76-79
X	US 2007/0281904 A1 (BAKER et al.) 06 December 2007 (06.12.2007) para [0063]-[0072], [0123], [0135]-[0139], [0151]-[0159], [0177]-[0194]	1, 27-58, 66-71
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 May 2011 (25.05.2011)		Date of mailing of the international search report <b>22 JUN 2011</b>
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 P 9/00 (2006.01)</b>		A 6 1 P 9/00	
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>		A 6 1 K 45/00	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 バクスター, ラス  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 90034, ロサンゼルス, ミリタリー アベニュー 3024

(72) 発明者 ワイズマン, ウィリアム ピー.  
 アメリカ合衆国 ワシントン ディストリクト オブ コロンビア 20007, 28ティーエ  
 イチ ストリート エヌダブリュー 1231

F ターム(参考) 4C084 AA19 MA02 NA05 ZA892 ZB112 ZB352

4C086 AA01 AA02 EA23 MA01 MA04 MA52 MA63 NA14 ZA33 ZA36  
 ZA66 ZA67 ZA89 ZB11