

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 773 017**

51 Int. Cl.:

A61K 31/722 (2006.01)

A61K 47/61 (2007.01)

A61L 26/00 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.04.2011** **PCT/US2011/031385**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.10.2011** **WO11127144**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2011** **E 11766639 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2019** **EP 2555760**

54 Título: **Derivados de quitosano para el tratamiento de mucositis o ulceración**

30 Prioridad:

10.03.2011 US 451430 P

06.04.2010 US 321437 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.07.2020

73 Titular/es:

SYNEDGEN, INC. (100.0%)

**1420 N. Claremont Blvd
Claremont, CA 91711, US**

72 Inventor/es:

**BAKER, SHENDA;
BAXTER, RUTH y
WIESMANN, WILLIAM P.**

74 Agente/Representante:

RIZZO , Sergio

ES 2 773 017 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de quitosano para el tratamiento de mucositis o ulceración

Campo de la invención

- 5 [0001] La invención se refiere a quitosanos solubles y quitosanos derivados y a sus usos según se definen en las reivindicaciones anexas. Los objetos que no se encuentran abarcados en el alcance de las reivindicaciones no forman parte de la presente invención.

Antecedentes

- 10 [0002] Las heridas detectadas en entornos clínicos pueden producir graves cargas físicas, emocionales y financieras en pacientes. En humanos y otros animales, las lesiones y heridas desencadenan una serie de fenómenos biológicos complejos dirigidos a la curación de heridas. Una mala curación de heridas puede incrementar la morbilidad y la tasa de mortalidad, por ejemplo, en pacientes sometidos a terapia contra el cáncer o a enfermedad crónica. Se han descrito varios métodos para mejorar la curación de heridas, por ejemplo, utilizando aparatos que apliquen presión negativa y/o positiva en una zona de herida (US 2006/149171 A1) y un método de espuma reticulada de revestimiento, especialmente con agentes antimicrobianos, para su uso como
- 15 apósito para heridas (US 2006/029675 A1).

[0003] Anteriormente se ha descrito un método de utilización de quitosanos solubles para tratar o prevenir infecciones bacterianas (WO 2010/021930 A1).

[0004] En el documento US 2007/281904 se describen derivados de quitosano para controlar poblaciones microbianas. Se hace mención a la curación de heridas.

- 20 [0005] En el documento AKSUNGUR P ET AL.: "Chitosan delivery systems for the treatment of oral mucositis: in vitro and in vivo studies", JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER, AMSTERDAM, PAÍSES BAJOS, vol. 98, n.º 2, 11 de agosto de 2004 (11-08-2004) se da a conocer quitosano para el tratamiento de mucositis oral.

Sumario de la invención

- 25 [0006] La presente invención se refiere a un quitosano soluble o derivado para su uso en un método de tratamiento de una mucositis o ulceración en el tracto gastrointestinal (GI), según la reivindicación 1. Otras características de la invención se enumeran en las reivindicaciones dependientes.

- 30 [0007] Cualquier referencia que se haga en la descripción a métodos de tratamiento se refieren a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia.

- 35 [0008] En el presente documento, se describen composiciones que comprenden quitosanos solubles y quitosanos derivados (p. ej., composiciones líquidas, de partículas sólidas y semisólidas) y métodos de uso relacionados. En estas formas de realización, los quitosanos derivados son hidrosolubles. Entre los ejemplos de métodos que utilizan las composiciones descritas en el presente documento se incluyen, por ejemplo, métodos de tratamiento de una herida (p. ej., una quemadura o herida crónica) en un sujeto, p. ej., la herida no está infectada (p. ej., con una infección bacteriana o vírica) o está infectada (p. ej., con una infección bacteriana o vírica) al tratarse; métodos de tratamiento de mucositis o ulceración en un sujeto que ha sido tratado o está siendo tratado contra el cáncer (p. ej., con quimioterapia o radioterapia), o ha sido tratado o está siendo tratado con terapia inmunosupresora; métodos de tratamiento de un síntoma de una enfermedad crónica (p. ej., un trastorno inflamatorio, como un trastorno inflamatorio gastrointestinal) en un sujeto, p. ej., un síntoma de una enfermedad crónica que comprende una herida y/o asociada a una cicatrización lenta o mala; métodos de tratamiento de una herida en un sujeto, p. ej., una herida derivada de una infección y la herida no está infectada (p. ej., con una infección bacteriana o vírica) o todavía está infectada (p. ej., con una infección bacteriana o vírica) al tratarse con la composición descrita en el presente documento; métodos de tratamiento de un sujeto
- 40 que ha sido expuesto a un agente químico, biológico o radiológico, o que ha sufrido una lesión química, biológica o radiológica; métodos de tratamiento de un sujeto que recibe un procedimiento quirúrgico o que ha sido sometido a un procedimiento quirúrgico (p. ej., una cirugía ocular). En algunas formas de realización, la composición descrita en el presente documento puede dar como resultado un efecto sinérgico cuando la composición se utiliza para tratar una herida en un sujeto junto con un segundo agente. En el presente
- 45 documento se describen también apósitos de heridas y dispositivos médicos que comprenden quitosanos solubles y quitosanos derivados (p. ej., composiciones líquidas, de partículas sólidas y semisólidas) y métodos de uso relacionados.

- 50 [0009] En un aspecto, la descripción presenta un método de tratamiento de una herida, comprendiendo el método la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de una composición que comprende un quitosano soluble o derivado donde el quitosano soluble o derivado entra en contacto con la herida al administrarse,
- 55 tratando de este modo la herida.

[0010] En una forma de realización, la composición reduce el tiempo de curación o incrementa la tasa de curación de la herida. En algunas formas de realización, la composición disminuye la inflamación asociada a la herida o a la curación de la herida. En algunas formas de realización, la composición reduce la magnitud o extensión de las cicatrices.

- 5 **[0011]** En una forma de realización, el sujeto o la herida no presenta infección, p. ej., infección bacteriana o vírica, al tratarse con la composición. En otra forma de realización, el sujeto o la herida no presenta infección, p. ej., infección bacteriana o vírica, al tratarse con la composición.

[0012] En una forma de realización, el sujeto es un humano o un animal (p. ej., un animal de granja, de circo o de zoológico, o un animal de compañía).

- 10 **[0013]** En una forma de realización, el sujeto presenta una enfermedad crónica. En una forma de realización, la enfermedad crónica se selecciona del grupo que consiste en enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (p. ej., enfermedad de Crohn), diabetes (p. ej., diabetes *mellitus* tipos 1 o tipo 2), enfermedad renal crónica (ERC), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipotiroidismo, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, encefalopatía hepática, peritonitis, periodontitis, sinusitis, rinitis, sepsis y lupus eritematoso sistémico.

- 15 **[0014]** En una forma de realización, el sujeto ha sido tratado o está siendo tratado con una o varias terapias contra el cáncer, p. ej., quimioterapia o radioterapia. En una forma de realización, la composición se administra al sujeto antes, durante o después de que el sujeto se trate con la terapia contra el cáncer. En una forma de realización, la composición se administra al sujeto antes de la terapia, p. ej., durante al menos aproximadamente 1 día, 2 días, 3 días, 5 días o 1 semana. En una forma de realización, la composición se administra al sujeto
20 menos de aproximadamente 1 día, 2 días, 4 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas o 4 semanas después de que el sujeto se trate con la terapia contra el cáncer.

- [0015]** En una forma de realización, el sujeto ha sido tratado o está siendo tratado con una terapia inmunosupresora. En una forma de realización, la composición se administra al sujeto antes de la terapia, p. ej., durante al menos aproximadamente 1 día, 2 días, 3 días, 5 días o 1 semana. En una forma de realización, la
25 composición se administra al sujeto menos de aproximadamente 1 día, 2 días, 4 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas o 4 semanas después de que el sujeto se trate con la terapia inmunosupresora.

- [0016]** En una forma de realización, la herida es provocada, por ejemplo, por quimioterapia, radioterapia, terapia inmunosupresora, daños químicos, daños biológicos, daños radiológicos, o inmunodeficiencia o alteración del sistema inmunitario (p. ej., inmunodeficiencia primaria o inmunodeficiencia adquirida (p. ej., sida, desnutrición,
30 envejecimiento, medicamentos concretos (p. ej., quimioterapia, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, fármacos inmunosupresores tras trasplantes de órganos, glucocorticoides)).

- [0017]** En una forma de realización, la herida se produce como resultado de una infección, por ejemplo, una infección bacteriana o vírica, y donde la infección ya no está presente cuando se trata la herida. En otra forma de realización, la herida se produce como resultado de una infección, por ejemplo, una infección bacteriana o vírica,
35 y donde la infección todavía está presente cuando se trata la herida.

- [0018]** En una forma de realización, la herida es una herida aguda. En una forma de realización, la herida es una herida crónica, p. ej., una herida que no se cura siguiendo un conjunto ordenado de etapas, en un período de tiempo predecible, o en el plazo de tres meses. En una forma de realización, la herida es una herida quirúrgica, por ejemplo, una herida derivada de injertos médicos (p. ej., injertos de piel u óseos) en la zona donante y/o en la
40 zona del injerto, o de extirpaciones de grosor completo o de grosor parcial. En una forma de realización, la herida es una quemadura. En una forma de realización, la quemadura es provocada, por ejemplo, por calor, electricidad, sustancias químicas, luz, radiación o fricción. En una forma de realización, la quemadura es una quemadura de primer, segundo, tercer o cuarto grado. En una forma de realización, la quemadura es una quemadura superficial, superficial de grosor parcial, profunda de grosor parcial o de grosor completo. En una
45 forma de realización, la quemadura afecta, por ejemplo, a la piel (tejido epidérmico y dermis) y/u otros tejidos más profundos, p. ej., músculo, hueso y vasos sanguíneos. En una forma de realización, el método comprende además la administración al sujeto de un segundo tratamiento de quemaduras, p. ej., antibióticos, detención del proceso de quemado en el origen, enfriamiento de la quemadura, fluidos intravenosos, desbridamiento (extracción de tejido desvitalizado y contaminación), limpieza, apósitos (p. ej., apósito biosintético), manejo del dolor (por ejemplo, analgésicos (p. ej., ibuprofeno, acetaminofeno), narcóticos, anestésicos locales), oxigenación
50 hiperbárica, tratamiento quirúrgico, control de la infección, o control de la respuesta hipermetabólica. En una forma de realización, el segundo tratamiento para quemaduras comprende un antibiótico. En una forma de realización, la composición supera (p. ej., reduce, disminuye, previene) un efecto perjudicial del antibiótico en la curación de quemaduras.

- 55 **[0019]** En una forma de realización, la herida se encuentra en la epidermis, la dermis o la hipodermis. En una forma de realización, la herida se encuentra en la membrana mucosa.

[0020] En una forma de realización, la herida se encuentra en el ojo.

[0021] En una forma de realización, la herida es una úlcera venosa, una úlcera diabética, una úlcera corneal (o daños en el epitelio corneal), una úlcera bucal, una úlcera péptica o una úlcera por presión.

[0022] En una forma de realización, la composición se administra al sujeto menos de aproximadamente 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 2 semanas, 4 semanas, 2 meses, 4 meses, 6 meses, 8 meses, 10 meses o 1 año después de que el sujeto haya sido herido.

[0023] En una forma de realización, el tiempo de curación de la herida (p. ej., la duración de una o varias de la fase inflamatoria, fase proliferativa o fase de remodelación de la cicatrización) se reduce en al menos aproximadamente un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 %, en comparación con el tiempo de curación de la herida (p. ej., la duración de una o varias de la fase inflamatoria, proliferativa o de remodelación de la cicatrización) que no se ha puesto en contacto con el quitosano soluble o derivado.

[0024] En una forma de realización, la tasa de curación de la herida (p. ej., la superficie absoluta curada cada día, el porcentaje de superficie inicial curada cada día, o la mayor distancia media al borde de la herida desde el centro de la herida dividida por el tiempo hasta el cierre completo de la herida) se incrementa al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 veces, en comparación con la tasa de curación de la herida que no se ha puesto en contacto con el quitosano soluble o derivado.

[0025] En una forma de realización, el método comprende además la administración al sujeto de un segundo tratamiento de heridas, p. ej., uso de antibióticos o antibacterianos, desbridamiento, irrigación, tratamiento de heridas con presión negativa (cierre asistido por vacío), calentamiento, oxigenación, cura en ambiente húmedo, eliminación de estrés mecánico y/o adición de células (por ejemplo, queratinocitos) u otros materiales (por ejemplo, sustitutos de piel artificial que presenten fibroblastos y/o queratinocitos en una matriz de colágeno) para secretar o mejorar los niveles de factores de curación (p. ej., factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento insulínico (IGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y factor de crecimiento epidérmico (EGF)).

[0026] En una forma de realización, el segundo tratamiento de heridas comprende un tratamiento de heridas con presión negativa (cierre asistido por vacío).

[0027] En una forma de realización, el segundo tratamiento de heridas comprende un antibiótico. En una forma de realización, la composición supera (p. ej., reduce, disminuye, previene) un efecto perjudicial del antibiótico en la curación de heridas.

[0028] En una forma de realización, el segundo tratamiento de heridas comprende un fármaco antiinflamatorio esteroideo o no esteroideo (AINES). En una forma de realización, la composición actúa adicional o sinérgicamente con el fármaco antiinflamatorio esteroideo o no esteroideo.

[0029] En una forma de realización, la composición se administra por vía tópica u oral, por ejemplo, mediante enjuague tópico, gel, pulverización, por vía oral, mediante enema, inhalación, polvo seco, líquido en aerosol, polvo en aerosol o mediante colirio. En algunas formas de realización, la composición se administra por vía oral para tratar una herida (p. ej., daños en la mucosa) en el tracto gastrointestinal y/o un trastorno inflamatorio gastrointestinal. En algunas formas de realización, la composición se administra por vía tópica para tratar una herida y/o para reducir o prevenir una cicatriz, p. ej., en el ojo.

[0030] En una forma de realización, la composición se administra antes, durante o después de una o varias de las fases de cicatrización, p. ej., la fase inflamatoria, proliferativa o de remodelación.

[0031] En una forma de realización, la cantidad efectiva es una cantidad terapéuticamente efectiva.

[0032] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 6,8 a un pH de aproximadamente 7,4.

[0033] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 3 a un pH de aproximadamente 9.

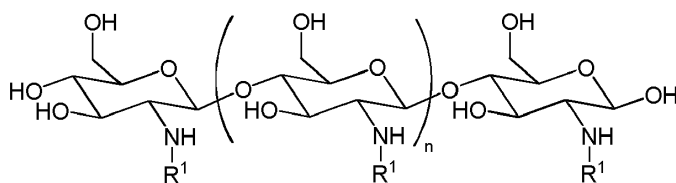
[0034] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 5,0 a un pH de aproximadamente 6,0, p. ej., en heridas o en el duodeno.

[0035] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 2,0 a un pH de aproximadamente 4,0, p. ej., en el estómago.

[0036] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 8,0 a un pH de aproximadamente 8,5, p. ej., en la parte inferior del tracto gastrointestinal.

[0037] En una forma de realización, el quitosano soluble no es derivado.

[0038] En una forma de realización, el quitosano derivado comprende un quitosano de la siguiente fórmula (I):



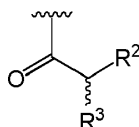
fórmula (I)

donde:

n es un número entero entre 20 y 6000; y

cada R¹ se selecciona de forma independiente para cada caso de entre hidrógeno, acetilo, y o bien:

- 5 a) un grupo de fórmula (III):



fórmula (III)

donde R² es hidrógeno o amino; y

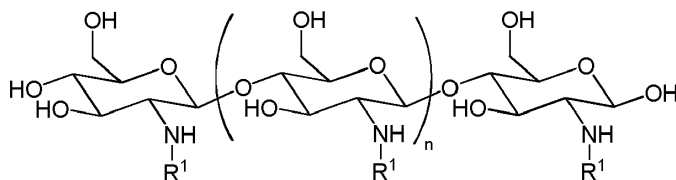
R³ es amino, guanidino, alquilo C₁-C₆ sustituido por una fracción amino o guanidino, o una cadena lateral de aminoácidos natural o no natural;

- 10 o

b) R¹, al tomarse junto con el nitrógeno al que está unido, forma una fracción guanidina;

donde al menos el 25 % de los sustituyentes R¹ son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R¹ son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III) o se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar una fracción guanidina.

- 15 **[0039]** En una forma de realización, el quitosano derivado comprende la siguiente fórmula (I) donde al menos el 90 % en número o en peso de las fracciones R¹ se encuentran según se define en la fórmula (I) (por ejemplo, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 96 %, al menos aproximadamente el 97 %, al menos aproximadamente el 98 % o al menos aproximadamente el 99 %):



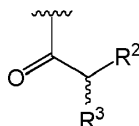
fórmula (I)

- 20 donde:

n es un número entero entre 20 y 6000; y

cada R¹ se selecciona de forma independiente para cada caso de entre hidrógeno, acetilo, y o bien:

- a) un grupo de fórmula (III):



fórmula (III)

- 25 donde R² es hidrógeno o amino; y

R³ es amino, guanidino, alquilo C₁-C₆ sustituido por una fracción amino o guanidino, o una cadena lateral de aminoácidos natural o no natural;

- o

b) R^1 , al tomarse junto con el nitrógeno al que está unido, forma una fracción guanidina;

donde al menos el 25 % de los sustituyentes R^1 son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R^1 son un grupo de fórmula (III) o se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar una fracción guanidina.

5 [0040] En algunas formas de realización, entre el 25-95 % de los sustituyentes R^1 son hidrógeno.

[0041] En algunas formas de realización, entre el 55-90 % de los sustituyentes R^1 son hidrógeno.

[0042] En algunas formas de realización, entre el 1-50 % de los sustituyentes R^1 son acetilo.

[0043] En algunas formas de realización, entre el 4-20 % de los sustituyentes R^1 son acetilo.

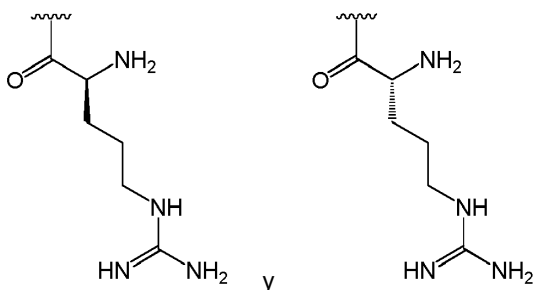
[0044] En algunas formas de realización, entre el 2-50 % de los sustituyentes R^1 son un grupo de fórmula (III).

10 [0045] En algunas formas de realización, entre el 4-30 % de los sustituyentes R^1 son un grupo de fórmula (III).

[0046] En algunas formas de realización, el 55-90 % de los sustituyentes R^1 son hidrógeno, el 4-20 % de los sustituyentes R^1 son acetilo, el 4-30 % de los sustituyentes R^1 son un grupo de fórmula (III).

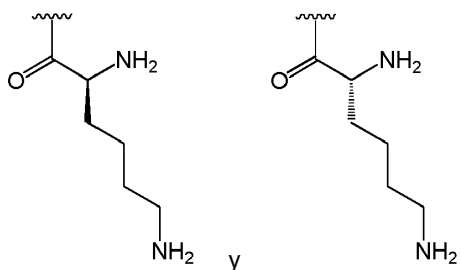
[0047] En algunas formas de realización, R^2 es amino y R^3 es una cadena lateral de la arginina.

[0048] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



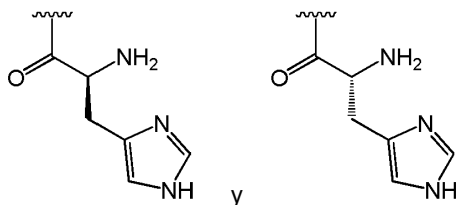
[0049] En algunas formas de realización, R^2 es amino y R^3 es una cadena lateral de la lisina.

[0050] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:

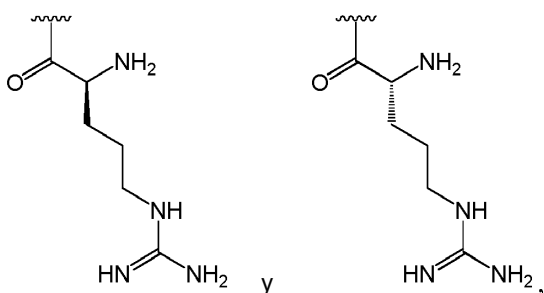


[0051] En algunas formas de realización, R^2 es amino y R^3 es una cadena lateral de la histidina.

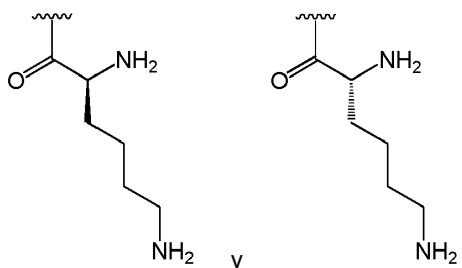
20 [0052] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[0053] En algunas formas de realización, al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[0054] Y al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[0055] En algunas formas de realización, R^2 es amino y R^3 es un alquilo C_1 - C_6 sustituido.

5 [0056] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo amino.

[0057] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo amino.

[0058] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo amino.

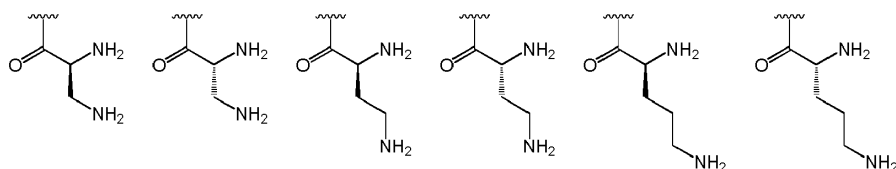
[0059] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo amino.

[0060] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo amino.

10 [0061] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo amino.

[0062] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo amino.

[0063] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[0064] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo guanidino.

15 [0065] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo guanidino.

[0066] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo guanidino.

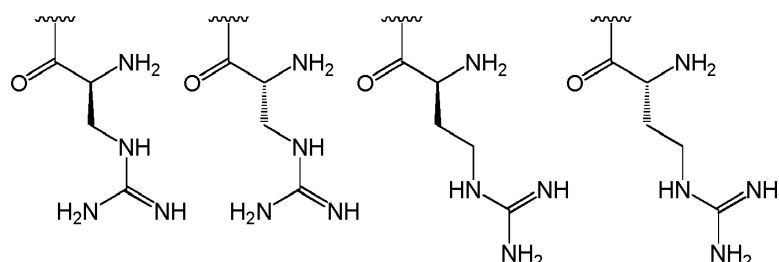
[0067] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo guanidino.

[0068] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo guanidino.

[0069] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo guanidino.

20 [0070] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[0071] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[0072] En algunas formas de realización, donde R² es amino sustituido por un grupo protector de nitrógeno antes de la sustitución de quitosano y se elimina tras la sustitución de quitosano.

[0073] En algunas formas de realización, el grupo protector de nitrógeno es *tert*-butiloxicarbonilo (Boc).

5 [0074] En algunas formas de realización, se utiliza un grupo protector de nitrógeno en el proceso sintético, que puede proporcionar un polímero intermedio que presente un grupo protector de nitrógeno, como Boc.

[0075] En algunas formas de realización, R² es amino.

[0076] En algunas formas de realización, R² es hidrógeno y R³ es amino.

[0077] En algunas formas de realización, R² es hidrógeno y R³ es guanidino.

[0078] En algunas formas de realización, R² es hidrógeno y R³ es un alquilo C₁-C₆ sustituido.

10 [0079] En algunas formas de realización, R³ es alquilo C₁-C₆ sustituido por un grupo amino.

[0080] En algunas formas de realización, R³ es alquilo C₁ sustituido por un grupo amino.

[0081] En algunas formas de realización, R³ es alquilo C₂ sustituido por un grupo amino.

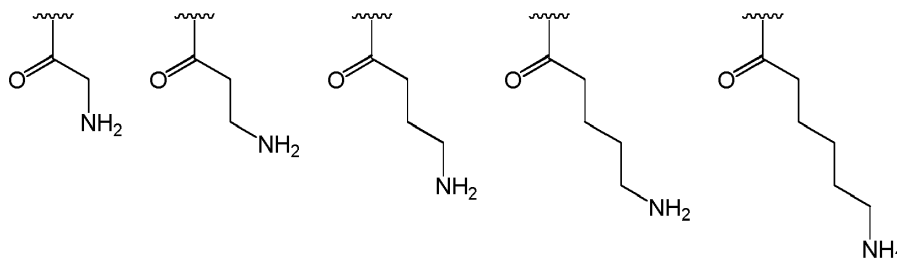
[0082] En algunas formas de realización, R³ es alquilo C₃ sustituido por un grupo amino.

[0083] En algunas formas de realización, R³ es alquilo C₄ sustituido por un grupo amino.

15 [0084] En algunas formas de realización, R³ es alquilo C₅ sustituido por un grupo amino.

[0085] En algunas formas de realización, R³ es alquilo C₆ sustituido por un grupo amino.

[0086] En algunas formas de realización, R¹ se selecciona de entre uno de los siguientes:



[0087] En algunas formas de realización, R³ es alquilo C₁-C₆ sustituido por un grupo guanidino.

20 [0088] En algunas formas de realización, R³ es alquilo C₁ sustituido por un grupo guanidino.

[0089] En algunas formas de realización, R³ es alquilo C₂ sustituido por un grupo guanidino.

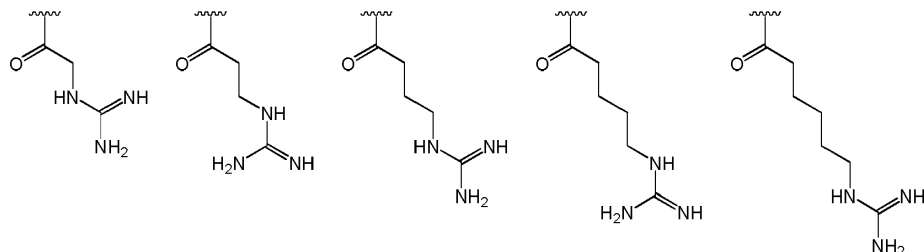
[0090] En algunas formas de realización, R³ es alquilo C₃ sustituido por un grupo guanidino.

[0091] En algunas formas de realización, R³ es alquilo C₄ sustituido por un grupo guanidino.

[0092] En algunas formas de realización, R³ es alquilo C₅ sustituido por un grupo guanidino.

25 [0093] En algunas formas de realización, R³ es alquilo C₆ sustituido por un grupo guanidino.

[0094] En algunas formas de realización, R¹ se selecciona de entre uno de los siguientes:



30 [0095] En algunas formas de realización, al menos el 25 % de los sustituyentes R¹ son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R¹ son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R¹ se selecciona de manera independiente de entre cualquiera de las fórmulas que se muestran específicamente arriba.

[0096] En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado de fórmula (I) puede derivar además en las fracciones hidroxilo libres.

- [0097]** En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 5 000 y 1 000 000 Da.
- [0098]** En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 10 000 y 350 000 Da.
- 5 **[0099]** En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 10 000 y 60 000 Da.
- [0100]** En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 45 000 Da.
- 10 **[0101]** En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 35 000 Da.
- [0102]** En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 25 000 Da.
- [0103]** En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado es soluble en una solución acuosa con un pH entre 6 y 8.
- 15 **[0104]** En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado es soluble en una solución acuosa con un pH entre 6,8 y 7,4.
- [0105]** En una forma de realización, el quitosano está funcionalizado entre el 5 % y el 50 %.
- [0106]** En una forma de realización preferida, el quitosano está funcionalizado entre el 20 % y el 30 %.
- 20 **[0107]** En una forma de realización, el grado de desacetilación (% de DDA) del quitosano derivado es de entre el 75 % y el 95 %.
- [0108]** En una forma de realización, el grado de desacetilación (% de DDA) del quitosano derivado es de entre el 80 % y el 90 %.
- [0109]** En una forma de realización, el índice de polidispersidad (PDI) del quitosano derivado es de entre 1,0 y 2,5.
- 25 **[0110]** En una forma de realización, el índice de polidispersidad (PDI) del quitosano derivado es de entre 1,2 y 1,8.
- [0111]** En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado se encuentra sustancialmente libre de otras impurezas.
- 30 **[0112]** En otro aspecto, la descripción presenta un método de tratamiento de mucositis o ulceración, o un síntoma de mucositis o ulceración, comprendiendo el método la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de una composición que comprende un quitosano soluble o derivado, tratando de este modo la mucositis o la ulceración, o el síntoma de mucositis o ulceración.
- [0113]** En una forma de realización, el sujeto ha sido tratado o está siendo tratado para el cáncer con quimioterapia (p. ej., 5-fluorouracilo (5-FU), irinotecán o clorhidrato de melfalán) o radioterapia. En otra forma de realización, el sujeto ha sido tratado o está siendo tratado con terapia inmunosupresora. En otra forma de realización, el sujeto ha sido tratado o está siendo tratado con radioterapia.
- 35 **[0114]** En una forma de realización, la mucositis o la ulceración se produce, por ejemplo, en el tracto gastrointestinal (GI), p. ej., boca, lengua, garganta, senos nasales, esófago, estómago, intestino grueso o intestino delgado.
- 40 **[0115]** En una forma de realización, el síntoma de mucositis comprende la disminución del revestimiento mucoso, inflamación, ulceración, eritema periférico, dolor y/o disgeusia.
- [0116]** En una forma de realización, la mucositis o la ulceración se produce como resultado de una infección, por ejemplo, una infección bacteriana o vírica, y donde la infección ya no está presente cuando se trata la mucositis. En otra forma de realización, la mucositis o la ulceración se produce como resultado de una infección, por ejemplo, una infección bacteriana o vírica, y donde la infección está presente cuando se trata la mucositis.
- 45 **[0117]** En una forma de realización, la composición reduce la gravedad de la mucositis (p. ej., mucositis oral) en al menos 1, 2, 3 o 4 grados, p. ej., basándose en la puntuación de toxicidad oral de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los criterios de toxicidad común del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTC) para la mucositis oral, o la escala de evaluación de mucositis oral (OMAS).
- 50 **[0118]** En una forma de realización, la composición reduce el tiempo de curación o incrementa la tasa de curación de la mucositis o de la ulceración, por ejemplo, en relación con el control o el tratamiento de referencia. En algunas formas de realización, la composición disminuye la inflamación asociada a la mucositis o a la ulceración o a la curación de la mucositis o de la ulceración.

5 **[0119]** En una forma de realización, el tiempo de curación de la mucositis (p. ej., la duración de una o varias de la fase de inicio, de generación de mensajes, de señalización y amplificación, de ulceración o de curación de la mucositis) o de la ulceración se reduce en al menos aproximadamente un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 %, en comparación con el tiempo de curación de la mucositis que no se ha puesto en contacto con el quitosano soluble o derivado.

10 **[0120]** En una forma de realización, la composición se administra al sujeto antes, durante o después de que el sujeto se trate con la terapia contra el cáncer. En una forma de realización, la composición se administra al sujeto antes de la terapia, p. ej., durante al menos aproximadamente 1 día, 2 días, 3 días, 5 días o 1 semana. En una forma de realización, la composición se administra al sujeto menos de aproximadamente 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas o 4 semanas después de que el sujeto se trate con la terapia contra el cáncer.

15 **[0121]** En una forma de realización, el método comprende además la administración al sujeto de una segunda terapia de la mucositis, p. ej., antibióticos, higiene bucal, geles hidrosolubles, enjuague bucal salino, factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), citocinas o modificador de inflamación (p. ej., IL-1, IL-10, IL-11, TGF- β), suplemento de aminoácidos (p. ej., glutamina), vitaminas, factor estimulante de colonias (CSF), crioterapia, terapia con láser, agente de protección de barrera (por ejemplo, producto de gel oral concentrado (p. ej., GELCLAIR®) o colutorio (por ejemplo, CAPHOSOL®, MUGARD®).

20 **[0122]** En una forma de realización, la segunda terapia para mucositis comprende un antibiótico. En una forma de realización, la composición supera (p. ej., reduce, disminuye, previene) un efecto perjudicial del antibiótico en la curación de la mucositis.

[0123] En una forma de realización, la segunda terapia para mucositis comprende un esteroide. En una forma de realización, la composición actúa adicional o sinérgicamente con el esteroide para reducir la inflamación y para incrementar la curación en la mucositis.

25 **[0124]** En una forma de realización, la composición se administra por vía tópica u oral, por ejemplo, mediante enjuague tópico, gel, pulverización, por vía oral, mediante enema, inhalación, polvo seco, líquido en aerosol, polvo en aerosol o mediante colirio. En algunas formas de realización, la composición se administra por vía oral para tratar una herida (p. ej., daños en la mucosa) en el tracto gastrointestinal y/o un trastorno inflamatorio gastrointestinal. En algunas formas de realización, la composición se administra por vía tópica para tratar una herida y/o para reducir o prevenir una cicatriz, p. ej., en el ojo.

30 **[0125]** En una forma de realización, la composición se administra antes, durante o después de una o varias de la fase de cicatrización de la mucositis, p. ej., inicio, generación de mensajes, señalización y amplificación, ulceración o curación.

[0126] En una forma de realización, la cantidad efectiva es una cantidad terapéuticamente efectiva.

35 **[0127]** En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 6,8 a un pH de aproximadamente 7,4.

[0128] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 3 a un pH de aproximadamente 9.

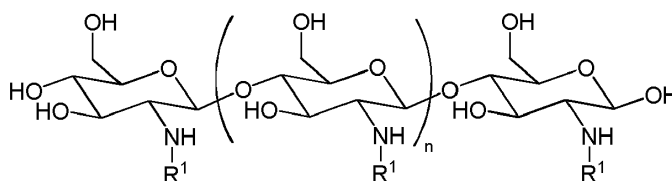
[0129] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 6,0, p. ej., en heridas o en el duodeno.

40 **[0130]** En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 2,0 a un pH de aproximadamente 4,0, p. ej., en el estómago.

[0131] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 8,0 a un pH de aproximadamente 8,5, p. ej., en la parte inferior del tracto gastrointestinal.

[0132] En una forma de realización, el quitosano soluble no está derivado.

45 **[0133]** En una forma de realización, el quitosano derivado comprende un quitosano de la siguiente fórmula (I):



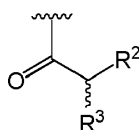
fórmula (I)

donde:

n es un número entero entre 20 y 6000; y

cada R¹ se selecciona de forma independiente para cada caso de entre hidrógeno, acetilo, y o bien:

a) un grupo de fórmula (III):



fórmula (III)

donde R² es hidrógeno o amino; y

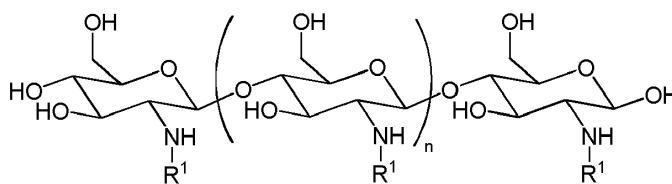
5 R³ es amino, guanidino, alquilo C₁-C₆ sustituido por una fracción amino o guanidino, o una cadena lateral de aminoácidos natural o no natural;

o

b) R¹, al tomarse junto con el nitrógeno al que está unido, forma una fracción guanidina;

10 donde al menos el 25 % de los sustituyentes R¹ son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R¹ son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III) o se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar una fracción guanidina.

15 **[0134]** En una forma de realización, el quitosano derivado comprende la siguiente fórmula (I) donde al menos el 90 % en número o en peso de las fracciones R¹ se encuentran según se define en la fórmula (I) (por ejemplo, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 96 %, al menos aproximadamente el 97 %, al menos aproximadamente el 98 % o al menos aproximadamente el 99 %):



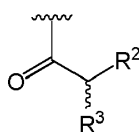
fórmula (I)

donde:

n es un número entero entre 20 y 6000; y

cada R¹ se selecciona de forma independiente para cada caso de entre hidrógeno, acetilo, y o bien:

20 a) un grupo de fórmula (III):



fórmula (III)

donde R² es hidrógeno o amino; y

R³ es amino, guanidino, alquilo C₁-C₆ sustituido por una fracción amino o guanidino, o una cadena lateral de aminoácidos natural o no natural;

25 o

b) R¹, al tomarse junto con el nitrógeno al que está unido, forma una fracción guanidina;

donde al menos el 25 % de los sustituyentes R¹ son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R¹ son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III) o se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar una fracción guanidina.

30 **[0135]** En algunas formas de realización, entre el 25-95 % de los sustituyentes R¹ son hidrógeno.

[0136] En algunas formas de realización, entre el 55-90 % de los sustituyentes R¹ son hidrógeno.

[0137] En algunas formas de realización, entre el 1-50 % de los sustituyentes R¹ son acetilo.

[0138] En algunas formas de realización, entre el 4-20 % de los sustituyentes R¹ son acetilo.

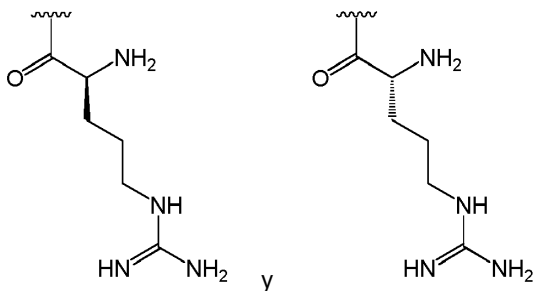
[0139] En algunas formas de realización, entre el 2-50 % de los sustituyentes R^1 son un grupo de fórmula (III).

[0140] En algunas formas de realización, entre el 4-30 % de los sustituyentes R^1 son un grupo de fórmula (III).

[0141] En algunas formas de realización, el 55-90 % de los sustituyentes R^1 son hidrógeno, el 4-20 % de los sustituyentes R^1 son acetilo, el 4-30 % de los sustituyentes R^1 son un grupo de fórmula (III).

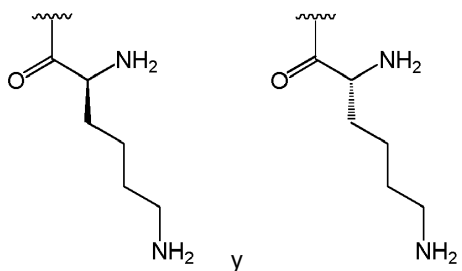
5 [0142] En algunas formas de realización, R^2 es amino y R^3 es una cadena lateral de la arginina.

[0143] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[0144] En algunas formas de realización, R^2 es amino y R^3 es una cadena lateral de la lisina.

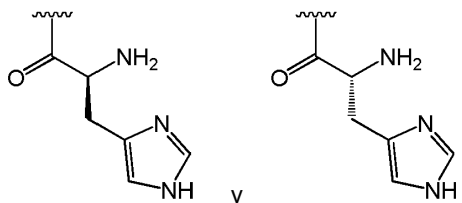
[0145] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



10

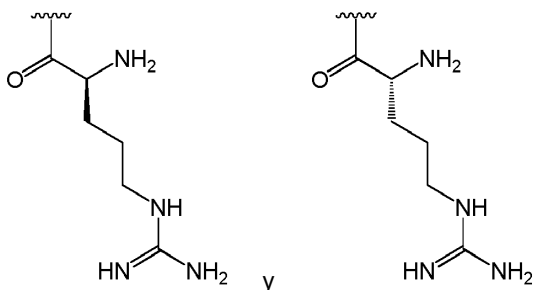
[0146] En algunas formas de realización, R^2 es amino y R^3 es una cadena lateral de la histidina.

[0147] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:

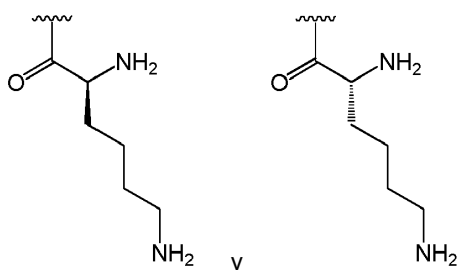


15

[0148] En algunas formas de realización, al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[0149] Y al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de entre los siguientes:



[0150] En algunas formas de realización, R^2 es amino y R^3 es un alquilo C_1 - C_6 sustituido.

[0151] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo amino.

[0152] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo amino.

5 [0153] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo amino.

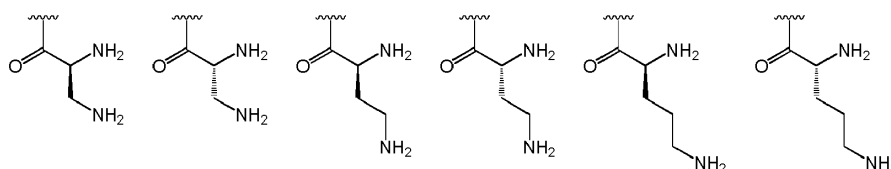
[0154] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo amino.

[0155] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo amino.

[0156] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo amino.

[0157] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo amino.

10 [0158] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[0159] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[0160] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo guanidino.

[0161] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo guanidino.

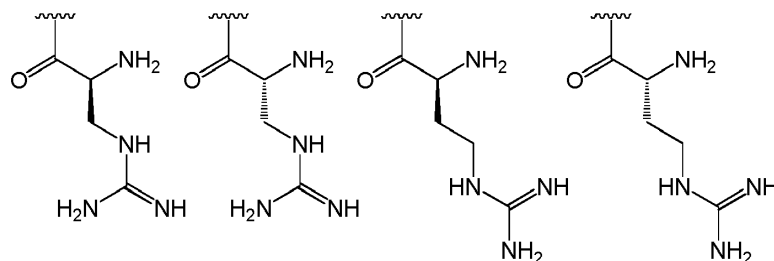
15 [0162] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo guanidino.

[0163] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo guanidino.

[0164] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo guanidino.

[0165] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[0166] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



20

[0167] En algunas formas de realización, donde R^2 es amino sustituido por un grupo protector de nitrógeno antes de la sustitución de quitosano y se elimina tras la sustitución de quitosano.

[0168] En algunas formas de realización, el grupo protector de nitrógeno es *tert*-butiloxicarbonilo (Boc).

25 [0169] En algunas formas de realización, se utiliza un grupo protector de nitrógeno en el proceso sintético, que puede proporcionar un polímero intermedio que presente un grupo protector de nitrógeno, como Boc.

[0170] En algunas formas de realización, R^2 es amino.

[0171] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es amino.

[0172] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es guanidino.

[0173] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es un alquilo C_1 - C_6 sustituido.

[0174] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo amino.

[0175] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo amino.

[0176] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo amino.

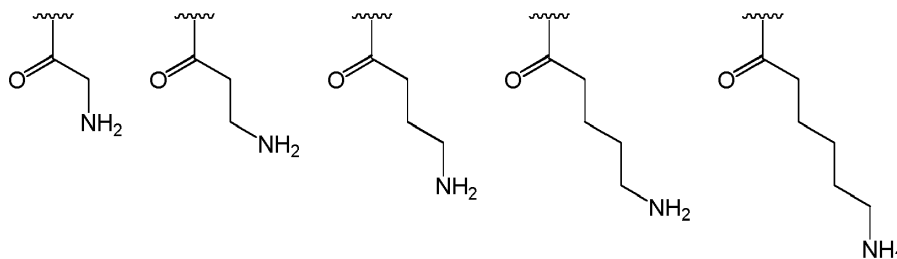
5 [0177] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo amino.

[0178] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo amino.

[0179] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo amino.

[0180] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo amino.

[0181] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



10

[0182] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[0183] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo guanidino.

[0184] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo guanidino.

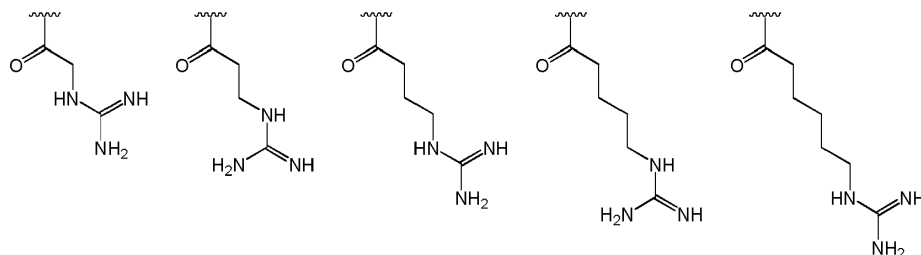
[0185] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo guanidino.

15 [0186] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo guanidino.

[0187] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo guanidino.

[0188] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[0189] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



20 [0190] En algunas formas de realización, al menos el 25 % de los sustituyentes R^1 son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de manera independiente de entre cualquiera de las fórmulas que se muestran específicamente arriba.

[0191] En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado de fórmula (I) puede derivar además en las fracciones hidroxilo libres.

25 [0192] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 5 000 y 1 000 000 Da.

[0193] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 10 000 y 350 000 Da.

30 [0194] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 10 000 y 60 000 Da.

[0195] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 45 000 Da.

[0196] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 35 000 Da.

- [0197]** En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 25 000 Da.
- [0198]** En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado es soluble en una solución acuosa con un pH entre 6 y 8.
- 5 **[0199]** En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado es soluble en una solución acuosa con un pH entre 6,8 y 7,4.
- [0200]** En una forma de realización, el quitosano está funcionalizado entre el 5 % y el 50 %.
- [0201]** En una forma de realización preferida, el quitosano está funcionalizado entre el 20 % y el 30 %.
- 10 **[0202]** En una forma de realización, el grado de desacetilación (% de DDA) del quitosano derivado es de entre el 75 % y el 95 %.
- [0203]** En una forma de realización, el grado de desacetilación (% de DDA) del quitosano derivado es de entre el 80 % y el 90 %.
- [0204]** En una forma de realización, el índice de polidispersidad (PDI) del quitosano derivado es de entre 1,0 y 2,5.
- 15 **[0205]** En una forma de realización, el índice de polidispersidad (PDI) del quitosano derivado es de entre 1,2 y 1,8.
- [0206]** En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado se encuentra sustancialmente libre de otras impurezas.
- 20 **[0207]** En otro aspecto adicional, la descripción presenta un método de tratamiento de un síntoma de una enfermedad crónica, comprendiendo el método la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de una composición que comprende un quitosano soluble o derivado, tratando de este modo el síntoma de la enfermedad crónica.
- [0208]** En una forma de realización, el síntoma de la enfermedad crónica comprende al menos una herida. En una forma de realización, la enfermedad crónica está asociada a una cicatrización escasa o lenta.
- 25 **[0209]** En una forma de realización, la enfermedad crónica se selecciona del grupo que consiste en enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (p. ej., enfermedad de Crohn), diabetes (p. ej., diabetes *mellitus* tipos 1 o tipo 2), enfermedad renal crónica (ERC), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipotiroidismo, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, sinusitis, rinitis, sepsis, peritonitis, periodontitis, encefalopatía hepática y lupus eritematoso sistémico.
- 30 **[0210]** En una forma de realización, el sujeto presenta una herida. En una forma de realización, la herida es una herida aguda. En una forma de realización, la herida es una herida crónica, p. ej., una herida que no se cura siguiendo un conjunto ordenado de etapas, en una cantidad de tiempo predecible, o en el plazo de tres meses. En una forma de realización, la herida es una herida quirúrgica, por ejemplo, una herida derivada de injertos médicos (p. ej., injertos de piel u óseos) en la zona donante y/o en la zona del injerto, de extirpaciones de grosor
- 35 completo o de grosor parcial. En una forma de realización, la herida es una quemadura. En una forma de realización, la herida se encuentra en la epidermis, la dermis o la hipodermis. En una forma de realización, la herida se encuentra en la membrana mucosa. En una forma de realización, la herida es una úlcera venosa, una úlcera diabética, una úlcera corneal (o daños en el epitelio corneal), una úlcera bucal, una úlcera péptica o una úlcera por presión.
- 40 **[0211]** En una forma de realización, la herida se produce como resultado de una infección, por ejemplo, una infección bacteriana o vírica, y donde la infección ya no está presente cuando se trata la herida. En una forma de realización, la herida se produce como resultado de una infección, por ejemplo, una infección bacteriana o vírica, y donde la infección todavía está presente cuando se trata la herida.
- 45 **[0212]** En una forma de realización, la composición se administra al sujeto menos de aproximadamente 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 2 semanas, 4 semanas, 2 meses, 4 meses, 6 meses, 8 meses, 10 meses o 1 año después de que el sujeto haya sido herido.
- [0213]** En una forma de realización, la composición reduce el tiempo de curación o incrementa la tasa de curación de la herida. En algunas formas de realización, la composición disminuye la inflamación asociada a la
- 50 herida o a la curación de la herida.
- [0214]** En una forma de realización, el tiempo de curación de la herida (p. ej., la duración de una o varias de la fase inflamatoria, proliferativa o de remodelación de la cicatrización) se reduce en al menos aproximadamente un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 %, en comparación con el tiempo de curación de la herida (p. ej., la duración de una o varias de la fase inflamatoria, proliferativa o de remodelación de la cicatrización) que no se ha puesto en contacto con el quitosano soluble o derivado.
- 55

5 [0215] En una forma de realización, la tasa de curación de la herida (p. ej., la superficie absoluta curada cada día, el porcentaje de superficie inicial curado cada día, o la mayor distancia media al borde de la herida desde el centro de la herida dividida por el tiempo hasta el cierre completo de la herida) se incrementa al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 veces, en comparación con la tasa de curación de la herida que no se ha puesto en contacto con el quitosano soluble o derivado.

10 [0216] En una forma de realización, el método comprende además la administración al sujeto de un segundo tratamiento de heridas, p. ej., uso de antibióticos o antibacterianos, desbridamiento, irrigación, tratamiento de heridas con presión negativa (cierre asistido por vacío), calentamiento, oxigenación, cura en ambiente húmedo, eliminación de estrés mecánico y/o adición de células (por ejemplo, queratinocitos) u otros materiales (por ejemplo, sustitutos de piel artificial que presenten fibroblastos y/o queratinocitos en una matriz de colágeno) para secretar o mejorar los niveles de factores de curación (p. ej., factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento insulínico (IGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y factor de crecimiento epidérmico (EGF)).

15 [0217] En una forma de realización, el segundo tratamiento de heridas comprende un tratamiento de heridas con presión negativa (cierre asistido por vacío).

[0218] En una forma de realización, el segundo tratamiento de heridas comprende un antibiótico. En una forma de realización, la composición supera (p. ej., reduce, disminuye, previene) un efecto perjudicial del antibiótico en la curación de heridas.

20 [0219] En una forma de realización, el segundo tratamiento de heridas comprende un fármaco antiinflamatorio esteroideo o no esteroideo (AINES). En una forma de realización, la composición actúa adicional o sinérgicamente con el fármaco antiinflamatorio esteroideo o no esteroideo. En una forma de realización, la composición se administra por vía tópica u oral, por ejemplo, mediante enjuague tópico, gel, pulverización, por vía oral, mediante enema, inhalación, polvo seco, líquido en aerosol, polvo en aerosol o mediante colirio. En algunas formas de realización, la composición se administra por vía oral para tratar una herida (p. ej., daños en la mucosa) en el tracto gastrointestinal y/o un trastorno inflamatorio gastrointestinal. En algunas formas de realización, la composición se administra por vía tópica para tratar una herida y/o para reducir o prevenir una cicatriz, p. ej., en el ojo.

[0220] En una forma de realización, la composición se administra antes, durante o después de una o varias de las fases de cicatrización, p. ej., la fase inflamatoria, proliferativa o de remodelación.

30 [0221] En una forma de realización, la cantidad efectiva es una cantidad terapéuticamente efectiva.

[0222] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 7,4.

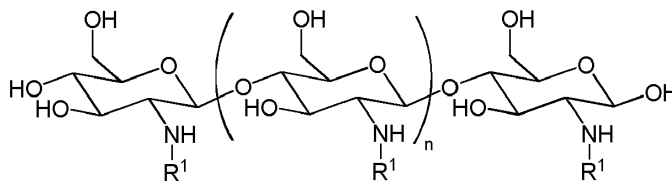
[0223] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 9.

35 [0224] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 6,0, p. ej., en heridas o en el duodeno.

[0225] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 4,0, p. ej., en el estómago.

40 [0226] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 8,0 a aproximadamente 8,5, p. ej., en la parte inferior del tracto gastrointestinal.

[0227] En una forma de realización, el quitosano derivado comprende un quitosano de la siguiente fórmula (I):



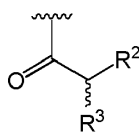
fórmula (I)

donde:

45 n es un número entero entre 20 y 6000; y

cada R¹ se selecciona de forma independiente para cada caso de entre hidrógeno, acetilo, y o bien:

a) un grupo de fórmula (III):



fórmula (III)

donde R² es hidrógeno o amino; y

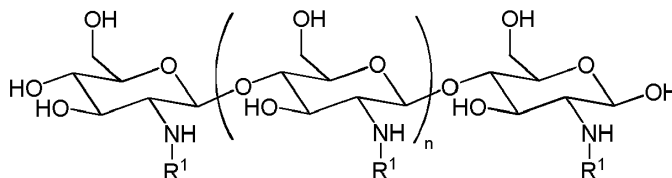
R³ es amino, guanidino, alquilo C₁-C₆ sustituido por una fracción amino o guanidino, o una cadena lateral de aminoácidos natural o no natural;

5 o

b) R¹, al tomarse junto con el nitrógeno al que está unido, forma una fracción guanidina;

donde al menos el 25 % de los sustituyentes R¹ son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R¹ son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III) o se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar una fracción guanidina.

- 10 **[0228]** En una forma de realización, el quitosano derivado comprende la siguiente fórmula (I) donde al menos el 90 % en número o en peso de las fracciones R¹ se encuentran según se define en la fórmula (I) (por ejemplo, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 96 %, al menos aproximadamente el 97 %, al menos aproximadamente el 98 % o al menos aproximadamente el 99 %):



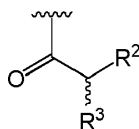
fórmula (I)

15 donde:

n es un número entero entre 20 y 6000; y

cada R¹ se selecciona de forma independiente para cada caso de entre hidrógeno, acetilo, y o bien:

a) un grupo de fórmula (III):



fórmula (III)

20 donde R² es hidrógeno o amino; y

R³ es amino, guanidino, alquilo C₁-C₆ sustituido por una fracción amino o guanidino, o una cadena lateral de aminoácidos natural o no natural;

o

b) R¹, al tomarse junto con el nitrógeno al que está unido, forma una fracción guanidina;

- 25 donde al menos el 25 % de los sustituyentes R¹ son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R¹ son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III) o se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar una fracción guanidina.

[0229] En algunas formas de realización, entre el 25-95 % de los sustituyentes R¹ son hidrógeno.

[0230] En algunas formas de realización, entre el 55-90 % de los sustituyentes R¹ son hidrógeno.

- 30 **[0231]** En algunas formas de realización, entre el 1-50 % de los sustituyentes R¹ son acetilo.

[0232] En algunas formas de realización, entre el 4-20 % de los sustituyentes R¹ son acetilo.

[0233] En algunas formas de realización, entre el 2-50 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III).

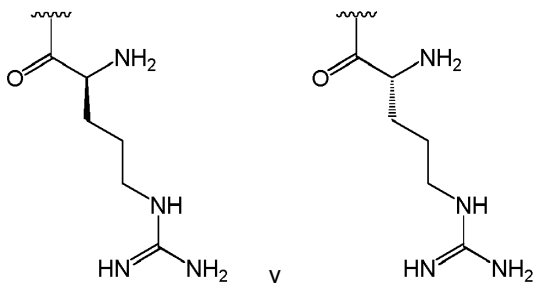
[0234] En algunas formas de realización, entre el 4-30 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III).

[0235] En algunas formas de realización, el 55-90 % de los sustituyentes R^1 son hidrógeno, el 4-20 % de los sustituyentes R^1 son acetilo, el 4-30 % de los sustituyentes R^1 son un grupo de fórmula (III).

[0236] En algunas formas de realización, R^2 es amino y R^3 es una cadena lateral de la arginina.

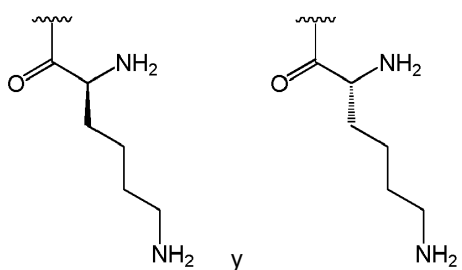
[0237] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:

5



[0238] En algunas formas de realización, R^2 es amino y R^3 es una cadena lateral de la lisina.

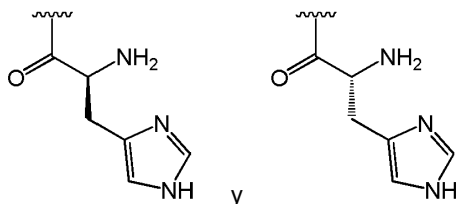
[0239] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



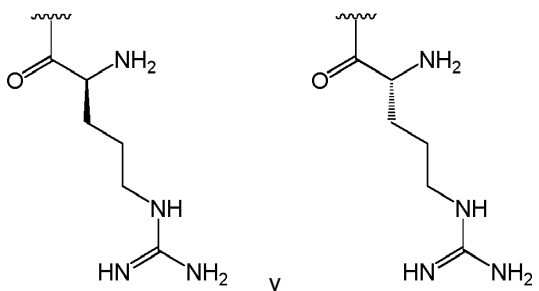
[0240] En algunas formas de realización, R^2 es amino y R^3 es una cadena lateral de la histidina.

10

[0241] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:

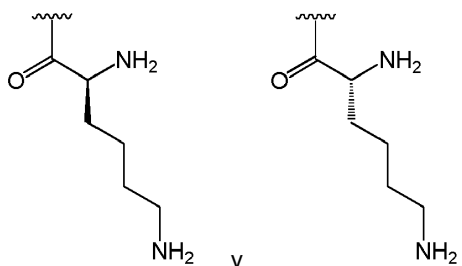


[0242] En algunas formas de realización, al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



15

[0243] Y al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[0244] En algunas formas de realización, R^2 es amino y R^3 es un alquilo C_1 - C_6 sustituido.

[0245] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo amino.

[0246] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo amino.

[0247] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo amino.

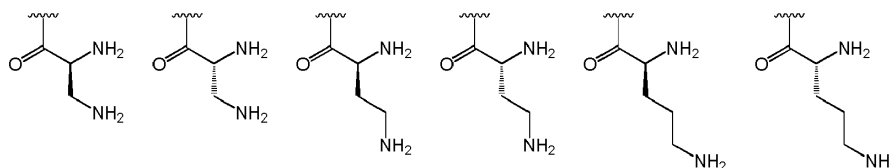
5 [0248] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo amino.

[0249] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo amino.

[0250] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo amino.

[0251] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo amino.

[0252] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



10

[0253] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[0254] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo guanidino.

[0255] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo guanidino.

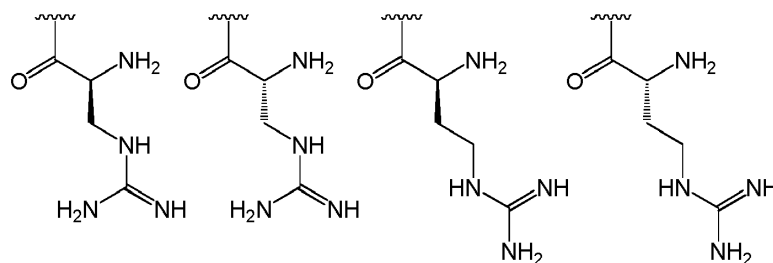
[0256] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo guanidino.

15 [0257] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo guanidino.

[0258] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo guanidino.

[0259] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[0260] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



20 [0261] En algunas formas de realización, donde R^2 es amino sustituido por un grupo protector de nitrógeno antes de la sustitución de quitosano y se elimina tras la sustitución de quitosano.

[0262] En algunas formas de realización, el grupo protector de nitrógeno es *tert*-butiloxycarbonilo (Boc).

[0263] En algunas formas de realización, se utiliza un grupo protector de nitrógeno en el proceso sintético, que puede proporcionar un polímero intermedio que presente un grupo protector de nitrógeno, como Boc.

25 [0264] En algunas formas de realización, R^2 es amino.

[0265] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es amino.

[0266] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es guanidino.

[0267] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es un alquilo C_1 - C_6 sustituido.

[0268] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo amino.

30 [0269] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo amino.

[0270] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo amino.

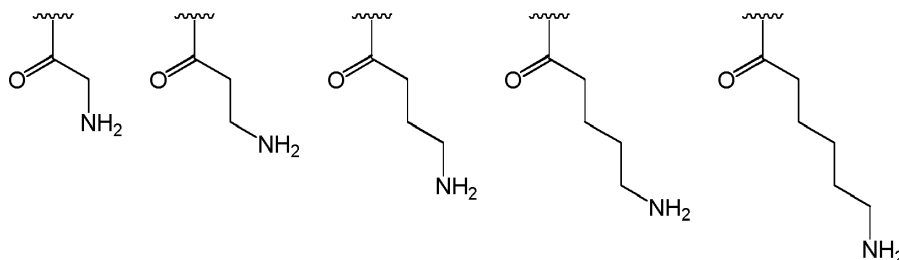
[0271] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo amino.

[0272] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo amino.

[0273] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo amino.

[0274] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo amino.

[0275] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[0276] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo guanidino.

5 [0277] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo guanidino.

[0278] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo guanidino.

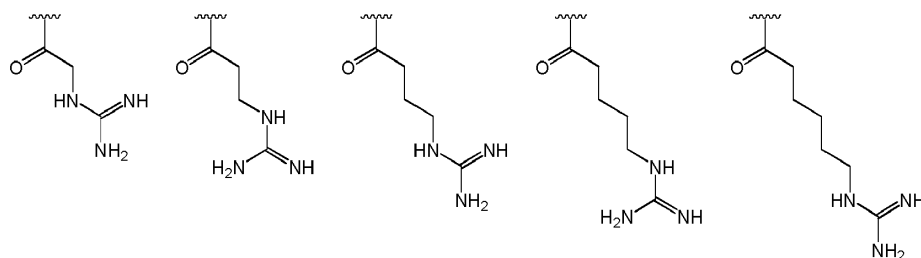
[0279] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo guanidino.

[0280] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo guanidino.

[0281] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo guanidino.

10 [0282] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[0283] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



15 [0284] En algunas formas de realización, al menos el 25 % de los sustituyentes R^1 son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de manera independiente de entre cualquiera de las fórmulas que se muestran específicamente arriba.

[0285] En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado de fórmula (I) se puede derivar además en las fracciones hidroxilo libres.

[0286] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 5 000 y 1 000 000 Da.

20 [0287] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 10 000 y 350 000 Da.

[0288] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 10 000 y 60 000 Da.

25 [0289] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 45 000 Da.

[0290] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 35 000 Da.

[0291] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 25 000 Da.

30 [0292] En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado es soluble en una solución acuosa con un pH entre 6 y 8.

[0293] En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado es soluble en una solución acuosa con un pH entre 6,8 y 7,4.

[0294] En una forma de realización, el quitosano está funcionalizado entre el 5 % y el 50 %.

35 [0295] En una forma de realización preferida, el quitosano está funcionalizado entre el 20 % y el 30 %.

- [0296]** En una forma de realización, el grado de desacetilación (% de DDA) del quitosano derivado es de entre el 75 % y el 95 %.
- [0297]** En una forma de realización, el grado de desacetilación (% de DDA) del quitosano derivado es de entre el 80 % y el 90 %.
- 5 **[0298]** En una forma de realización, el índice de polidispersidad (PDI) del quitosano derivado es de entre 1,0 y 2,5.
- [0299]** En una forma de realización, el índice de polidispersidad (PDI) del quitosano derivado es de entre 1,2 y 1,8.
- 10 **[0300]** En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado se encuentra sustancialmente libre de otras impurezas.
- [0301]** En un aspecto, la descripción presenta un método de tratamiento de una herida en un sujeto, donde la herida se produce como resultado de una infección aguda o crónica, comprendiendo el método la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de una composición que comprende un quitosano soluble o derivado, tratando de este modo la herida.
- 15 **[0302]** En una forma de realización, el sujeto o la herida ya no presenta infección (p. ej., infección bacteriana o vírica) al tratarse con la composición. En una forma de realización, el sujeto o la herida no presenta infección (p. ej., infección bacteriana o vírica) al tratarse con la composición.
- 20 **[0303]** En una forma de realización, el sujeto presenta una enfermedad crónica, p. ej., enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (p. ej., enfermedad de Crohn), diabetes (p. ej., diabetes *mellitus* tipos 1 o tipo 2), enfermedad renal crónica (ERC), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipotiroidismo, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, peritonitis, periodontitis, sinusitis, rinitis, sepsis, encefalopatía hepática y lupus eritematoso sistémico.
- [0304]** En una forma de realización, la herida se encuentra en la epidermis, la dermis o la hipodermis. En una forma de realización, la herida se encuentra en la membrana mucosa.
- 25 **[0305]** En una forma de realización, la herida es una úlcera venosa, una úlcera diabética, una úlcera corneal (o daños en el epitelio corneal), una úlcera bucal, una úlcera péptica o una úlcera por presión.
- [0306]** En una forma de realización, la composición se administra al sujeto menos de aproximadamente 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 2 semanas, 4 semanas, 2 meses, 4 meses, 6 meses, 8 meses, 10 meses o 1 año después de que el sujeto haya sido herido.
- 30 **[0307]** En una forma de realización, la composición se administra al sujeto antes de que presente daños en la mucosa, p. ej., durante al menos aproximadamente 1 día, 2 días, 3 días, 5 días o 1 semana.
- [0308]** En una forma de realización, la composición reduce el tiempo de curación o incrementa la tasa de curación de la herida. En algunas formas de realización, la composición disminuye la inflamación asociada a la herida o a la curación de la herida.
- 35 **[0309]** En una forma de realización, el tiempo de curación de la herida (p. ej., la duración de una o varias de la fase inflamatoria, proliferativa o de remodelación de la cicatrización) se reduce en al menos aproximadamente un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 %, en comparación con el tiempo de curación de la herida (p. ej., la duración de una o varias de la fase inflamatoria, proliferativa o de remodelación de la cicatrización) que no se ha puesto en contacto con el quitosano soluble o derivado.
- 40 **[0310]** En una forma de realización, la tasa de curación de la herida (p. ej., la superficie absoluta curada cada día, el porcentaje de superficie inicial curada cada día, o la mayor distancia media al borde de la herida desde el centro de la herida dividida por el tiempo hasta el cierre completo de la herida) se incrementa al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 veces, en comparación con la tasa de curación de la herida que no se ha puesto en contacto con el quitosano soluble o derivado.
- 45 **[0311]** En una forma de realización, el método comprende además la administración al sujeto de un segundo tratamiento de heridas, p. ej., uso de antibióticos o antibacterianos, desbridamiento, irrigación, tratamiento de heridas con presión negativa (cierre asistido por vacío), calentamiento, oxigenación, cura en ambiente húmedo, eliminación de estrés mecánico y/o adición de células (por ejemplo, queratinocitos) u otros materiales (por ejemplo, sustitutos de piel artificial que presenten fibroblastos y/o queratinocitos en una matriz de colágeno) para secretar o mejorar los niveles de factores de curación (p. ej., factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento insulínico (IGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y factor de crecimiento epidérmico (EGF)).
- 50 **[0312]** En una forma de realización, el segundo tratamiento de heridas comprende un tratamiento de heridas con presión negativa (cierre asistido por vacío).
- 55

[0313] En una forma de realización, el segundo tratamiento de heridas comprende un antibiótico. En una forma de realización, la composición supera (p. ej., reduce, disminuye, previene) un efecto perjudicial del antibiótico en la curación de heridas.

5 **[0314]** En una forma de realización, el segundo tratamiento de heridas comprende un fármaco antiinflamatorio esteroideo o no esteroideo (AINES). En una forma de realización, la composición actúa adicional o sinérgicamente con el fármaco antiinflamatorio esteroideo o no esteroideo.

10 **[0315]** En una forma de realización, la composición se administra por vía tópica u oral, por ejemplo, mediante enjuague tópico, gel, pulverización, por vía oral, mediante enema, inhalación, polvo seco, polvo en aerosol, líquido en aerosol o mediante colirio. En alguna forma de realización, la composición se combina en un vendaje multicomponente para heridas. En algunas formas de realización, la composición se administra por vía oral para tratar una herida (p. ej., daños en la mucosa) en el tracto gastrointestinal y/o un trastorno inflamatorio gastrointestinal. En algunas formas de realización, la composición se administra por vía tópica para tratar una herida y/o para reducir o prevenir una cicatriz, p. ej., en el ojo.

[0316] En una forma de realización, la cantidad efectiva es una cantidad terapéuticamente efectiva.

15 **[0317]** En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 7,4.

[0318] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 9.

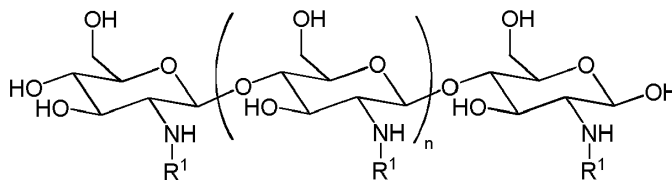
20 **[0319]** En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 6,0, p. ej., en heridas o en el duodeno.

[0320] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 4,0, p. ej., en el estómago.

[0321] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 8,0 a aproximadamente 8,5, p. ej., en la parte inferior del tracto gastrointestinal.

25 **[0322]** En una forma de realización, el quitosano soluble no es derivado.

[0323] En una forma de realización, el quitosano derivado comprende un quitosano de la siguiente fórmula (I):



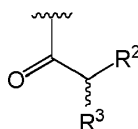
fórmula (I)

donde:

n es un número entero entre 20 y 6000; y

30 cada R¹ se selecciona de forma independiente para cada caso de entre hidrógeno, acetilo, y o bien:

a) un grupo de fórmula (III):



fórmula (III)

donde R² es hidrógeno o amino; y

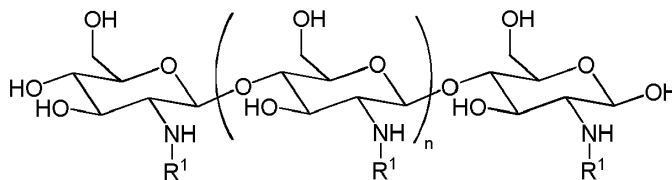
35 R³ es amino, guanidino, alquilo C₁-C₆ sustituido por una fracción amino o guanidino, o una cadena lateral de aminoácidos natural o no natural;

o

b) R¹, al tomarse junto con el nitrógeno al que está unido, forma una fracción guanidina;

40 donde al menos el 25 % de los sustituyentes R¹ son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R¹ son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III) o se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar una fracción guanidina.

[0324] En una forma de realización, el quitosano derivado comprende la siguiente fórmula (I) donde al menos el 90 % en número o en peso de las fracciones R^1 se encuentran según se define en la fórmula (I) (por ejemplo, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 96 %, al menos aproximadamente el 97 %, al menos aproximadamente el 98 % o al menos aproximadamente el 99 %):



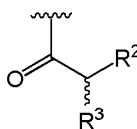
fórmula (I)

donde:

n es un número entero entre 20 y 6000; y

cada R^1 se selecciona de forma independiente para cada caso de entre hidrógeno, acetilo, y o bien:

a) un grupo de fórmula (III):



fórmula (III)

donde R^2 es hidrógeno o amino; y

R^3 es amino, guanidino, alquilo C_1-C_6 sustituido por una fracción amino o guanidino, o una cadena lateral de aminoácidos natural o no natural;

o

b) R^1 , al tomarse junto con el nitrógeno al que está unido, forma una fracción guanidina;

donde al menos el 25 % de los sustituyentes R^1 son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R^1 son un grupo de fórmula (III) o se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar una fracción guanidina.

[0325] En algunas formas de realización, entre el 25-95 % de los sustituyentes R^1 son hidrógeno.

[0326] En algunas formas de realización, entre el 55-90 % de los sustituyentes R^1 son hidrógeno.

[0327] En algunas formas de realización, entre el 1-50 % de los sustituyentes R^1 son acetilo.

[0328] En algunas formas de realización, entre el 4-20 % de los sustituyentes R^1 son acetilo.

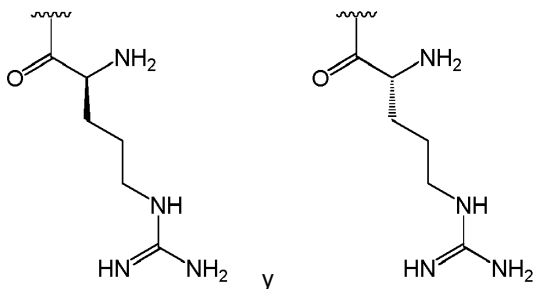
[0329] En algunas formas de realización, entre el 2-50 % de los sustituyentes R^1 son un grupo de fórmula (III).

[0330] En algunas formas de realización, entre el 4-30 % de los sustituyentes R^1 son un grupo de fórmula (III).

[0331] En algunas formas de realización, el 55-90 % de los sustituyentes R^1 son hidrógeno, el 4-20 % de los sustituyentes R^1 son acetilo, el 4-30 % de los sustituyentes R^1 son un grupo de fórmula (III).

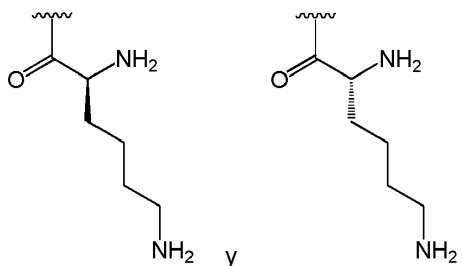
[0332] En algunas formas de realización, R^2 es amino y R^3 es una cadena lateral de la arginina.

[0333] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



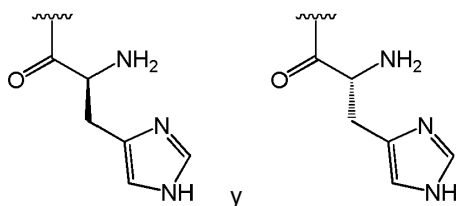
[0334] En algunas formas de realización, R^2 es amino y R^3 es una cadena lateral de la lisina.

[0335] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



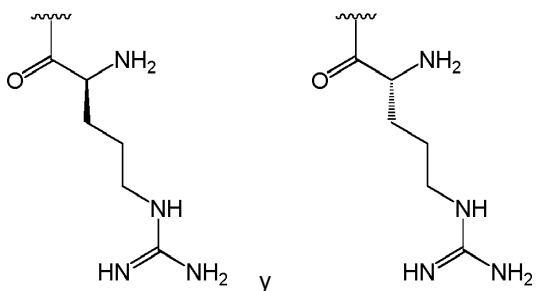
[0336] En algunas formas de realización, R^2 es amino y R^3 es una cadena lateral de la histidina.

[0337] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:

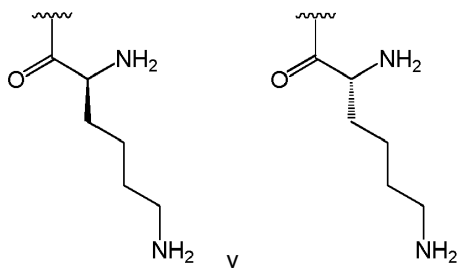


5

[0338] En algunas formas de realización, al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[0339] Y al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de entre los siguientes:



10

[0340] En algunas formas de realización, R^2 es amino y R^3 es un alquilo C_1 - C_6 sustituido.

[0341] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo amino.

[0342] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo amino.

[0343] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo amino.

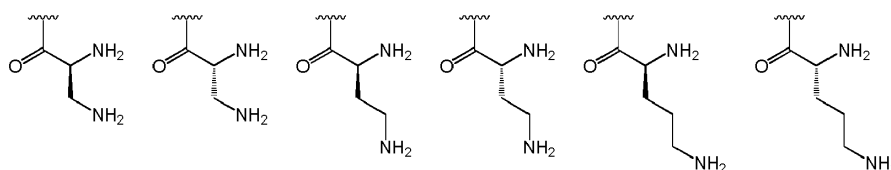
15 [0344] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo amino.

[0345] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo amino.

[0346] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo amino.

[0347] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo amino.

[0348] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[0349] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[0350] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo guanidino.

[0351] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo guanidino.

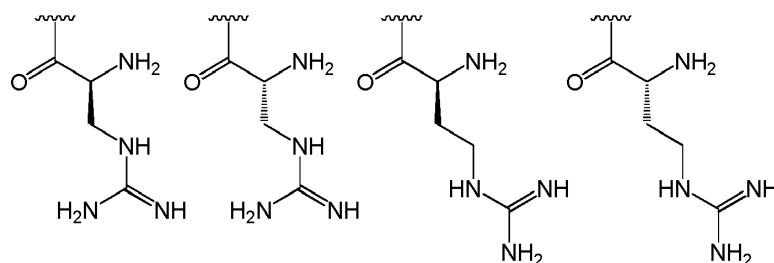
5 [0352] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo guanidino.

[0353] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo guanidino.

[0354] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo guanidino.

[0355] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[0356] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



10

[0357] En algunas formas de realización, donde R^2 es amino sustituido por un grupo protector de nitrógeno antes de la sustitución de quitosano y se elimina tras la sustitución de quitosano.

[0358] En algunas formas de realización, el grupo protector de nitrógeno es *tert*-butiloxicarbonilo (Boc).

15 [0359] En algunas formas de realización, se utiliza un grupo protector de nitrógeno en el proceso sintético, que puede proporcionar un polímero intermedio que presente un grupo protector de nitrógeno, como Boc.

[0360] En algunas formas de realización, R^2 es amino.

[0361] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es amino.

[0362] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es guanidino.

[0363] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es un alquilo C_1 - C_6 sustituido.

20 [0364] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo amino.

[0365] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo amino.

[0366] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo amino.

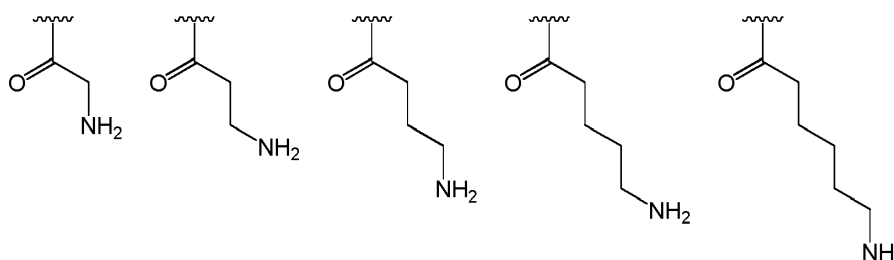
[0367] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo amino.

[0368] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo amino.

25 [0369] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo amino.

[0370] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo amino.

[0371] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[0372] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[0373] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo guanidino.

[0374] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo guanidino.

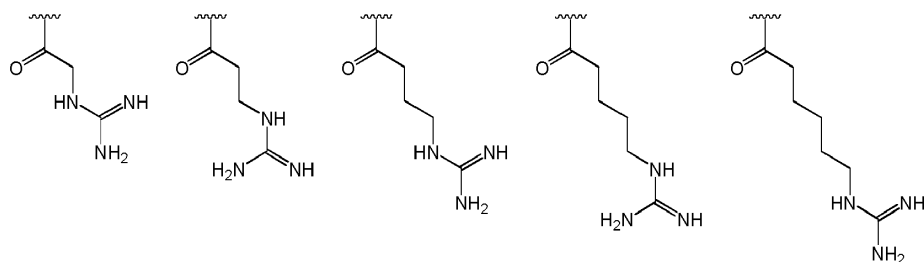
[0375] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo guanidino.

5 **[0376]** En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo guanidino.

[0377] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo guanidino.

[0378] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[0379] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



10 **[0380]** En algunas formas de realización, al menos el 25 % de los sustituyentes R^1 son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de manera independiente de entre cualquiera de las fórmulas que se muestran específicamente arriba.

[0381] En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado de fórmula (I) se puede derivar además en las fracciones hidroxilo libres.

15 **[0382]** En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 5 000 y 1 000 000 Da.

[0383] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 10 000 y 350 000 Da.

20 **[0384]** En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 10 000 y 60 000 Da.

[0385] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 45 000 Da.

[0386] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 35 000 Da.

25 **[0387]** En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 25 000 Da.

[0388] En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado es soluble en una solución acuosa con un pH entre 6 y 8.

30 **[0389]** En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado es soluble en una solución acuosa con un pH entre 6,8 y 7,4.

[0390] En una forma de realización, el quitosano está funcionalizado entre el 5 % y el 50 %.

[0391] En una forma de realización preferida, el quitosano está funcionalizado entre el 20 % y el 30 %.

[0392] En una forma de realización, el grado de desacetilación (% de DDA) del quitosano derivado es de entre el 75 % y el 95 %.

35 **[0393]** En una forma de realización, el grado de desacetilación (% de DDA) del quitosano derivado es de entre el 80 % y el 90 %.

[0394] En una forma de realización, el índice de polidispersidad (PDI) del quitosano derivado es de entre 1,0 y 2,5.

40 **[0395]** En una forma de realización, el índice de polidispersidad (PDI) del quitosano derivado es de entre 1,2 y 1,8.

[0396] En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado se encuentra sustancialmente libre de otras impurezas.

- [0397]** En otro aspecto, la descripción presenta un método de tratamiento de una herida en un sujeto, comprendiendo el método la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de una composición que comprende un quitosano soluble o derivado y un segundo agente, tratando de este modo la herida.
- 5 **[0398]** En una forma de realización, la composición reduce el tiempo de curación o incrementa la tasa de curación de la herida. En algunas formas de realización, la composición reduce la inflamación asociada a la herida o a la curación de la herida.
- 10 **[0399]** En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado y el segundo agente están presentes en una concentración, o se administran en una dosis, que da como resultado un efecto sinérgico, por ejemplo, que la tasa de curación de la herida sea mayor, p. ej., al menos 2, 5, 10, 20, 50 o 100 veces mayor, que la suma de las tasas de curación de la herida observadas cuando solo se utiliza uno de ellos.
- [0400]** En una forma de realización, el segundo agente está presente en una concentración, o se administra en una dosis (que es inferior a la concentración o dosis más baja), que obtendría el mínimo tiempo de curación o la máxima tasa de curación de la herida en ausencia del quitosano soluble o derivado.
- 15 **[0401]** En una forma de realización, el segundo agente está presente en una concentración, o se administra en una dosis (que es inferior a la concentración o dosis más baja), utilizada por lo general para tratar la herida.
- [0402]** En una forma de realización, el segundo agente está presente en una concentración, o se administra en una dosis (que es inferior al 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 1, 0,1, 0,01 % de la concentración o dosis más baja), que proporcionaría la máxima tasa de curación de la herida en ausencia del quitosano soluble o derivado.
- 20 **[0403]** En una forma de realización, el segundo agente está presente en una concentración, o se administra en una dosis (que es inferior al 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 1, 0,1, 0,01 % de la concentración o dosis más baja), utilizada por lo general para tratar la herida.
- [0404]** En una forma de realización, el segundo agente es un factor de crecimiento peptídico. En otra forma de realización, el segundo agente es factor de crecimiento epidérmico (EGF).
- 25 **[0405]** En una forma de realización, el segundo agente comprende un antibiótico. En una forma de realización, la composición supera (p. ej., reduce, disminuye, previene) un efecto perjudicial del antibiótico en la curación de heridas.
- [0406]** En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado incrementa un efecto medible del segundo agente en al menos 2, 5, 10, 20, 50 o 100 veces, en comparación con el efecto en ausencia del quitosano soluble o derivado.
- 30 **[0407]** En una forma de realización, el sujeto es un humano, un animal (p. ej., un animal de granja, de circo o de zoológico, o un animal de compañía).
- [0408]** En una forma de realización, el sujeto presenta una enfermedad crónica. En una forma de realización, la enfermedad crónica se selecciona del grupo que consiste en enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (p. ej., enfermedad de Crohn), diabetes (p. ej., diabetes *mellitus* tipos 1 o tipo 2), enfermedad renal crónica (ERC), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipotiroidismo, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, encefalopatía hepática, peritonitis, periodontitis, sinusitis, rinitis, sepsis, encefalopatía hepática y lupus eritematoso sistémico.
- 35 **[0409]** En una forma de realización, el sujeto ha sido tratado o está siendo tratado con una o varias de las terapias contra el cáncer, p. ej., quimioterapia o radioterapia. En una forma de realización, la composición se administra al sujeto antes, durante o después de que el sujeto se trate con la terapia contra el cáncer. En una forma de realización, la composición se administra al sujeto antes de la terapia, p. ej., durante al menos aproximadamente 1 día, 2 días, 3 días, 5 días o 1 semana. En una forma de realización, la composición se administra al sujeto menos de aproximadamente 1 día, 2 días, 4 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas o 4 semanas después de que el sujeto se trate con la terapia contra el cáncer.
- 40 **[0410]** En una forma de realización, el sujeto ha sido tratado o está siendo tratado con terapia inmunosupresora. En una forma de realización, la composición se administra al sujeto antes de la terapia, p. ej., durante al menos aproximadamente 1 día, 2 días, 3 días, 5 días o 1 semana. En una forma de realización, la composición se administra al sujeto menos de aproximadamente 1 día, 2 días, 4 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas o 4 semanas después de que el sujeto se trate con la terapia inmunosupresora.
- 45 **[0411]** En una forma de realización, la herida es provocada, por ejemplo, por quimioterapia, radioterapia, terapia inmunosupresora, daños químicos, daños biológicos, daños radiológicos, o inmunodeficiencia o alteración del sistema inmunitario (p. ej., inmunodeficiencia primaria o inmunodeficiencia adquirida (p. ej., sida, desnutrición, envejecimiento, medicamentos concretos (p. ej., quimioterapia, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, fármacos inmunosupresores tras trasplantes de órganos, glucocorticoides)).
- 50 **[0412]** En una forma de realización, el segundo agente se administra por vía oral o por vía tópica.

[0413] En una forma de realización, la herida se produce como resultado de una infección, por ejemplo, una infección bacteriana o vírica, y donde la infección ya no está presente cuando se trata la herida. En otra forma de realización, la herida se produce como resultado de una infección, por ejemplo, una infección bacteriana o vírica, y donde la infección está presente cuando se trata la herida.

5 **[0414]** En una forma de realización, la herida es una herida aguda. En una forma de realización, la herida es una herida crónica, p. ej., una herida que no se cura siguiendo un conjunto ordenado de etapas, en una cantidad de tiempo predecible, o en el plazo de tres meses. En una forma de realización, la herida es una herida quirúrgica, por ejemplo, una herida derivada de injertos médicos (p. ej., injertos de piel u óseos) en la zona donante y/o en la zona del injerto, de extirpaciones de grosor completo o de grosor parcial. En una forma de realización, la herida es una quemadura.

10 **[0415]** En una forma de realización, la herida se encuentra en la epidermis, la dermis o la hipodermis. En una forma de realización, la herida se encuentra en la membrana mucosa.

[0416] En una forma de realización, la herida es una úlcera venosa, una úlcera diabética, una úlcera corneal (o daños en el epitelio corneal), una úlcera bucal, una úlcera péptica o una úlcera por presión.

15 **[0417]** En una forma de realización, la composición se administra al sujeto menos de aproximadamente 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 2 semanas, 4 semanas, 2 meses, 4 meses, 6 meses, 8 meses, 10 meses o 1 año después de que el sujeto haya sido herido.

20 **[0418]** En una forma de realización, el tiempo de curación de la herida (p. ej., la duración de una o varias de la fase inflamatoria, proliferativa o de remodelación de la cicatrización) se reduce en al menos aproximadamente un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 %, en comparación con el tiempo de curación de la herida (p. ej., la duración de una o varias de la fase inflamatoria, proliferativa o de remodelación de la cicatrización) que no se ha puesto en contacto con el quitosano soluble o derivado.

25 **[0419]** En una forma de realización, la tasa de curación de la herida (p. ej., la superficie absoluta curada cada día, el porcentaje de superficie inicial curada cada día, o la mayor distancia media al borde de la herida desde el centro de la herida dividida por el tiempo hasta el cierre completo de la herida) se incrementa al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 veces, en comparación con la tasa de curación de la herida que no se ha puesto en contacto con el quitosano soluble o derivado.

30 **[0420]** En una forma de realización, el método comprende además la administración al sujeto de un segundo tratamiento de heridas, p. ej., uso de antibióticos o antibacterianos, desbridamiento, irrigación, tratamiento de heridas con presión negativa (cierre asistido por vacío), calentamiento, oxigenación, cura en ambiente húmedo, eliminación de estrés mecánico y/o adición de células (por ejemplo, queratinocitos) u otros materiales (por ejemplo, sustitutos de piel artificial que presenten fibroblastos y/o queratinocitos en una matriz de colágeno) para secretar o mejorar los niveles de factores de curación (p. ej., factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento insulínico (IGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y factor de crecimiento epidérmico (EGF)).

35 **[0421]** En una forma de realización, el segundo tratamiento de heridas comprende un tratamiento de heridas con presión negativa (cierre asistido por vacío).

40 **[0422]** En una forma de realización, el segundo tratamiento de heridas comprende un antibiótico. En una forma de realización, la composición supera (p. ej., reduce, disminuye, previene) un efecto perjudicial del antibiótico en la curación de heridas.

45 **[0423]** En una forma de realización, el segundo tratamiento de heridas comprende un fármaco antiinflamatorio esteroideo o no esteroideo (AINES). En una forma de realización, la composición actúa adicional o sinérgicamente con el fármaco antiinflamatorio esteroideo o no esteroideo. En una forma de realización, la composición se administra por vía tópica u oral, por ejemplo, mediante enjuague tópico, gel, pulverización, por vía oral, mediante enema, inhalación, polvo seco, líquido en aerosol o mediante colirio. En algunas formas de realización, la composición se administra por vía oral para tratar una herida (p. ej., daños en la mucosa) en el tracto gastrointestinal y/o un trastorno inflamatorio gastrointestinal. En algunas formas de realización, la composición se administra por vía tópica para tratar una herida y/o para reducir o prevenir una cicatriz, p. ej., en el ojo.

50 **[0424]** En una forma de realización, la composición se administra antes, durante o después de una o varias de las fases de cicatrización, p. ej., la fase inflamatoria, proliferativa o de remodelación.

[0425] En una forma de realización, la cantidad efectiva es una cantidad terapéuticamente efectiva.

55 **[0426]** En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 7,4.

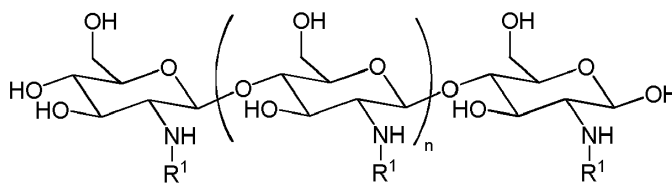
[0427] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 9.

[0428] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 6,0, p. ej., en heridas o en el duodeno.

[0429] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 4,0, p. ej., en el estómago.

5 **[0430]** En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 8,0 a aproximadamente 8,5, p. ej., en la parte inferior del tracto gastrointestinal.

[0431] En una forma de realización, el quitosano derivado comprende un quitosano de la siguiente fórmula (I):



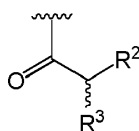
fórmula (I)

donde:

10 n es un número entero entre 20 y 6000; y

cada R¹ se selecciona de forma independiente para cada caso de entre hidrógeno, acetilo, y o bien:

a) un grupo de fórmula (III):



fórmula (III)

donde R² es hidrógeno o amino; y

15 R³ es amino, guanidino, alquilo C₁-C₆ sustituido por una fracción amino o guanidino, o una cadena lateral de aminoácidos natural o no natural;

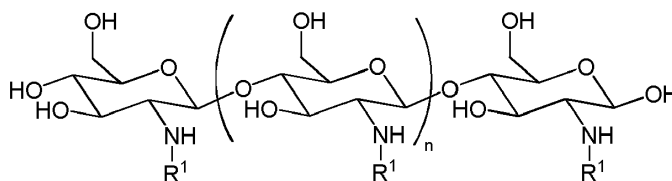
o

b) R¹, al tomarse junto con el nitrógeno al que está unido, forma una fracción guanidina;

20 donde al menos el 25 % de los sustituyentes R¹ son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R¹ son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III) o se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar una fracción guanidina.

[0432] En una forma de realización, el quitosano derivado comprende la siguiente fórmula (I) donde al menos el 90 % en número o en peso de las fracciones R¹ se encuentran según se define en la fórmula (I) (por ejemplo, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 96 %, al menos aproximadamente el 97 %, al menos aproximadamente el 98 % o al menos aproximadamente el 99 %):

25



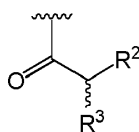
fórmula (I)

donde:

n es un número entero entre 20 y 6000; y

cada R¹ se selecciona de forma independiente para cada caso de entre hidrógeno, acetilo, y o bien:

30 a) un grupo de fórmula (III):



fórmula (III)

donde R^2 es hidrógeno o amino; y

R^3 es amino, guanidino, alquilo C_1-C_6 sustituido por una fracción amino o guanidino, o una cadena lateral de aminoácidos natural o no natural;

5 o

b) R^1 , al tomarse junto con el nitrógeno al que está unido, forma una fracción guanidina;

donde al menos el 25 % de los sustituyentes R^1 son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R^1 son un grupo de fórmula (III) o se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar una fracción guanidina.

10 **[0433]** En algunas formas de realización, entre el 25-95 % de los sustituyentes R^1 son hidrógeno.

[0434] En algunas formas de realización, entre el 55-90 % de los sustituyentes R^1 son hidrógeno.

[0435] En algunas formas de realización, entre el 1-50 % de los sustituyentes R^1 son acetilo.

[0436] En algunas formas de realización, entre el 4-20 % de los sustituyentes R^1 son acetilo.

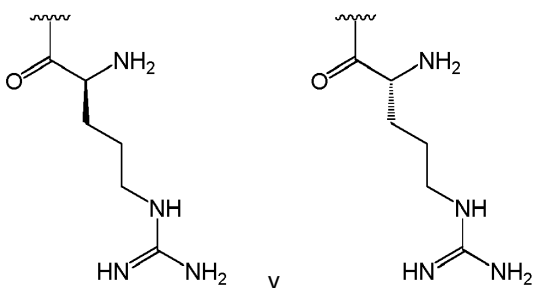
[0437] En algunas formas de realización, entre el 2-50 % de los sustituyentes R^1 son un grupo de fórmula (III).

15 **[0438]** En algunas formas de realización, entre el 4-30 % de los sustituyentes R^1 son un grupo de fórmula (III).

[0439] En algunas formas de realización, el 55-90 % de los sustituyentes R^1 son hidrógeno, el 4-20 % de los sustituyentes R^1 son acetilo, el 4-30 % de los sustituyentes R^1 son un grupo de fórmula (III).

[0440] En algunas formas de realización, R^2 es amino y R^3 es una cadena lateral de la arginina.

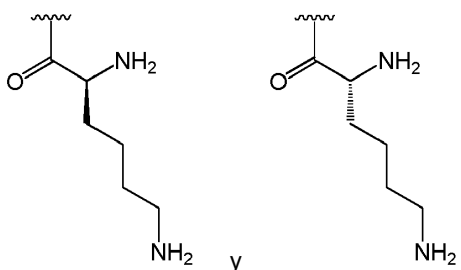
[0441] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



20

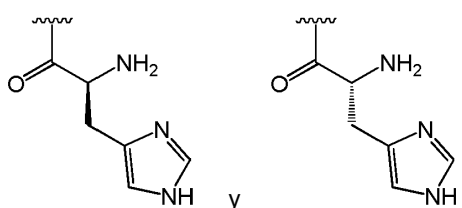
[0442] En algunas formas de realización, R^2 es amino y R^3 es una cadena lateral de la lisina.

[0443] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:

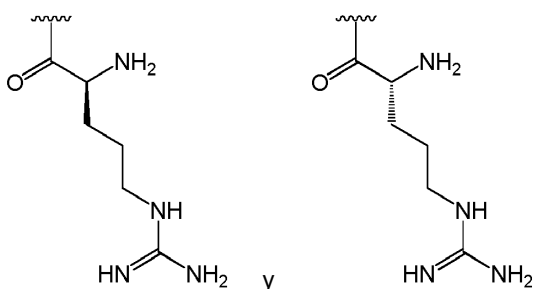


[0444] En algunas formas de realización, R^2 es amino y R^3 es una cadena lateral de la histidina.

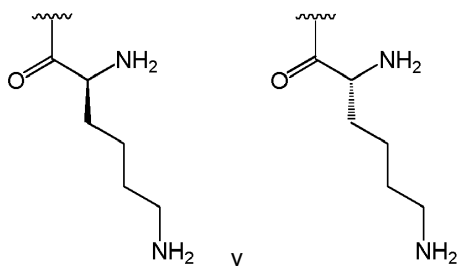
25 **[0445]** En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[0446] En algunas formas de realización, al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



5 [0447] Y al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de entre los siguientes:



[0448] En algunas formas de realización, R^2 es amino y R^3 es un alquilo C_1 - C_6 sustituido.

[0449] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo amino.

[0450] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo amino.

10 [0451] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo amino.

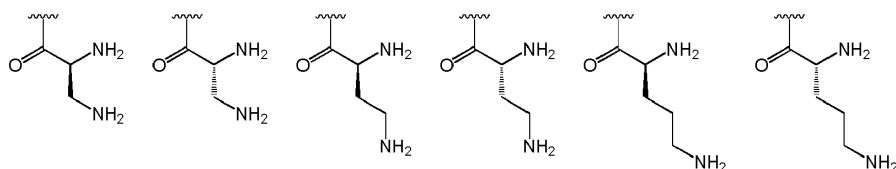
[0452] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo amino.

[0453] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo amino.

[0454] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo amino.

[0455] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo amino.

15 [0456] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[0457] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[0458] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo guanidino.

[0459] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo guanidino.

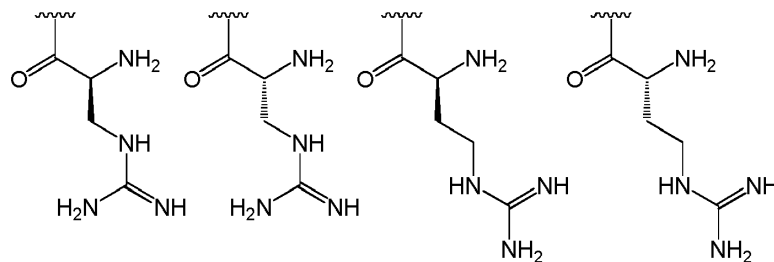
20 [0460] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo guanidino.

[0461] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo guanidino.

[0462] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo guanidino.

[0463] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[0464] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[0465] En algunas formas de realización, donde R^2 es amino sustituido por un grupo protector de nitrógeno antes de la sustitución de quitosano y se elimina tras la sustitución de quitosano.

5 [0466] En algunas formas de realización, el grupo protector de nitrógeno es *tert*-butiloxicarbonilo (Boc).

[0467] En algunas formas de realización, se utiliza un grupo protector de nitrógeno en el proceso sintético, que puede proporcionar un polímero intermedio que presente un grupo protector de nitrógeno, como Boc.

[0468] En algunas formas de realización, R^2 es amino.

[0469] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es amino.

10 [0470] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es guanidino.

[0471] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es un alquilo C_1 - C_6 sustituido.

[0472] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo amino.

[0473] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo amino.

[0474] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo amino.

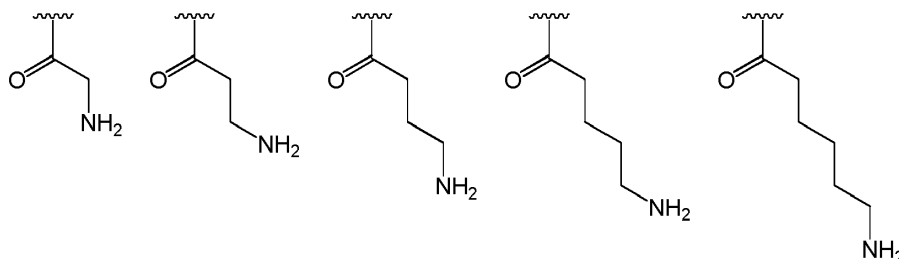
15 [0475] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo amino.

[0476] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo amino.

[0477] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo amino.

[0478] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo amino.

[0479] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



20

[0480] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[0481] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo guanidino.

[0482] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo guanidino.

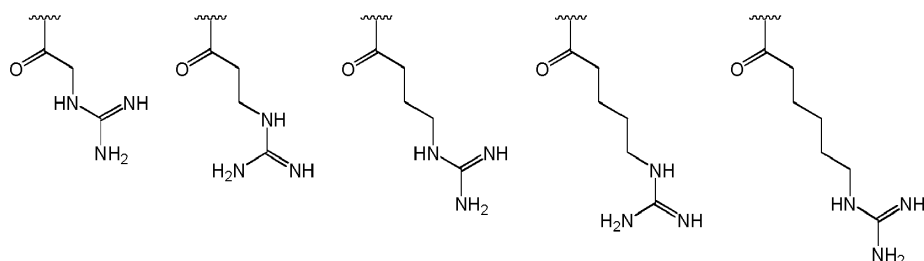
[0483] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo guanidino.

25 [0484] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo guanidino.

[0485] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo guanidino.

[0486] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[0487] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[0488] En algunas formas de realización, al menos el 25 % de los sustituyentes R^1 son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de manera independiente de entre cualquiera de las fórmulas que se muestran específicamente arriba.

5 **[0489]** En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado de fórmula (I) se puede derivar además en las fracciones hidroxilo libres.

[0490] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 5 000 y 1 000 000 Da.

10 **[0491]** En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 10 000 y 350 000 Da.

[0492] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 10 000 y 60 000 Da.

[0493] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 45 000 Da.

15 **[0494]** En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 35 000 Da.

[0495] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 25 000 Da.

20 **[0496]** En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado es soluble en una solución acuosa con un pH entre 6 y 8.

[0497] En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado es soluble en una solución acuosa con un pH entre 6,8 y 7,4.

[0498] En una forma de realización, el quitosano está funcionalizado entre el 5 % y el 50 %.

[0499] En una forma de realización preferida, el quitosano está funcionalizado entre el 20 % y el 30 %.

25 **[0500]** En una forma de realización, el grado de desacetilación (% de DDA) del quitosano derivado es de entre el 75 % y el 95 %.

[0501] En una forma de realización, el grado de desacetilación (% de DDA) del quitosano derivado es de entre el 80 % y el 90 %.

30 **[0502]** En una forma de realización, el índice de polidispersidad (PDI) del quitosano derivado es de entre 1,0 y 2,5.

[0503] En una forma de realización, el índice de polidispersidad (PDI) del quitosano derivado es de entre 1,2 y 1,8.

[0504] En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado se encuentra sustancialmente libre de otras impurezas.

35 **[0505]** En todavía otro aspecto, la descripción presenta un método de tratamiento de un sujeto que ha sido tratado o está siendo tratado de cáncer con una o varias terapias contra el cáncer, comprendiendo el método la administración al sujeto de una cantidad efectiva de una composición que comprende un quitosano soluble o derivado, tratando de este modo al sujeto.

[0506] En una forma de realización, el sujeto presenta mucositis o un síntoma de mucositis.

40 **[0507]** En una forma de realización, la composición reduce uno o varios síntomas de mucositis.

[0508] En una forma de realización, la terapia contra el cáncer comprende quimioterapia (p. ej., 5-fluorouracilo (5-FU), irinotecán o clorhidrato de melfalán) o radioterapia.

[0509] En una forma de realización, la mucositis se produce, por ejemplo, en el tracto gastrointestinal (GI), p. ej., boca, garganta, esófago. En una forma de realización, el síntoma de mucositis comprende la disminución del revestimiento mucoso, inflamación, ulceración, eritema periférico, dolor y/o disgeusia.

5 **[0510]** En una forma de realización, la mucositis se produce como resultado de una infección, por ejemplo, una infección bacteriana o vírica, y donde la infección ya no está presente cuando se trata la mucositis. En una forma de realización, la mucositis se produce como resultado de una infección, por ejemplo, una infección bacteriana o vírica, y donde la infección está presente cuando se trata la mucositis.

10 **[0511]** En una forma de realización, la composición reduce la gravedad de la mucositis (p. ej., mucositis oral) en al menos 1, 2, 3 o 4 grados, p. ej., basándose en la puntuación de toxicidad oral de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los criterios de toxicidad común del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTC) para la mucositis oral, o la escala de evaluación de mucositis oral (OMAS).

[0512] En una forma de realización, la composición reduce el tiempo de curación o incrementa la tasa de curación de la mucositis. En algunas formas de realización, la composición reduce la inflamación asociada a la mucositis o a la curación de la mucositis.

15 **[0513]** En una forma de realización, el tiempo de curación de la mucositis (p. ej., la duración de una o varias de la fase de inicio, de generación de mensajes, de señalización y amplificación, de ulceración o de curación de la mucositis) se reduce en al menos aproximadamente un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 %, en comparación con el tiempo de curación de la mucositis que no se ha puesto en contacto con el quitosano soluble o derivado.

20 **[0514]** En una forma de realización, la composición se administra al sujeto antes, durante o después de que el sujeto se trate con la terapia contra el cáncer. En una forma de realización, la composición se administra al sujeto antes de la terapia, p. ej., durante al menos aproximadamente 1 día, 2 días, 3 días, 5 días o 1 semana. En una forma de realización, la composición se administra al sujeto menos de aproximadamente 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas o 4 semanas después de que el sujeto se trate con la
25 terapia contra el cáncer.

[0515] En una forma de realización, la composición se administra al sujeto antes, durante o después de que el sujeto se trate con la terapia inmunosupresora. En una forma de realización, la composición se administra al sujeto antes de la terapia, p. ej., durante al menos aproximadamente 1 día, 2 días, 3 días, 5 días o 1 semana. En una forma de realización, la composición se administra al sujeto menos de aproximadamente 1 día, 2 días, 3
30 días, 4 días, 5 días, 6 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas o 4 semanas después de que el sujeto se trate con la terapia inmunosupresora.

[0516] En una forma de realización, el método comprende además la administración al sujeto de una segunda terapia (por ejemplo, una segunda terapia para mucositis), p. ej., antibióticos, higiene bucal, geles hidrosolubles, enjuague bucal salino, factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), citocinas o modificador de inflamación (p.
35 ej., IL-1, IL-10, IL-11, TGF- β), suplemento de aminoácidos (p. ej., glutamina), vitaminas, factor estimulante de colonias (CSF), crioterapia, terapia con láser, agente de protección de barrera (por ejemplo, producto de gel oral concentrado (p. ej., GELCLAIR®) o colutorio (por ejemplo, CAPHOSOL®, MUGARD®).

[0517] En una forma de realización, la segunda terapia comprende un antibiótico. En una forma de realización, la composición supera (p. ej., reduce, disminuye, previene) un efecto perjudicial del antibiótico en la curación de
40 heridas.

[0518] En una forma de realización, la segunda terapia comprende un fármaco antiinflamatorio esteroideo o no esteroideo (AINES). En una forma de realización, la composición actúa adicional o sinérgicamente con el fármaco antiinflamatorio esteroideo o no esteroideo.

45 **[0519]** En una forma de realización, la composición se administra por vía tópica u oral, por ejemplo, mediante enjuague tópico, gel, pulverización, por vía oral, mediante enema, inhalación, polvo seco, líquido en aerosol, polvo en aerosol, colirio. En algunas formas de realización, la composición se administra por vía oral para tratar una herida (p. ej., daños en la mucosa) en el tracto gastrointestinal y/o un trastorno inflamatorio gastrointestinal. En algunas formas de realización, la composición se administra por vía tópica para tratar una herida y/o para reducir o prevenir una cicatriz, p. ej., en el ojo.

50 **[0520]** En una forma de realización, la composición se administra antes, durante o después de una o varias de las fases de curación de la mucositis, p. ej., fase de inicio, generación de mensajes, señalización y amplificación, ulceración o cicatrización.

[0521] En una forma de realización, la cantidad efectiva es una cantidad terapéuticamente efectiva.

55 **[0522]** En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 7,4.

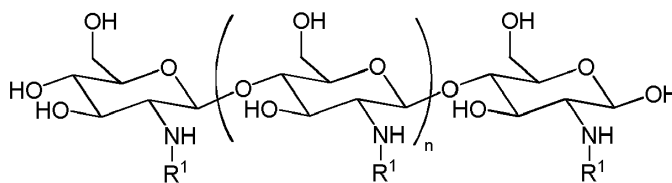
[0523] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 9.

[0524] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 6,0, p. ej., en heridas o en el duodeno.

[0525] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 4,0, p. ej., en el estómago.

5 **[0526]** En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 8,0 a aproximadamente 8,5, p. ej., en la parte inferior del tracto gastrointestinal.

[0527] En una forma de realización, el quitosano derivado comprende un quitosano de la siguiente fórmula (I):



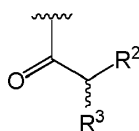
fórmula (I)

donde:

10 n es un número entero entre 20 y 6000; y

cada R¹ se selecciona de forma independiente para cada caso de entre hidrógeno, acetilo, y o bien:

a) un grupo de fórmula (III):



fórmula (III)

donde R² es hidrógeno o amino; y

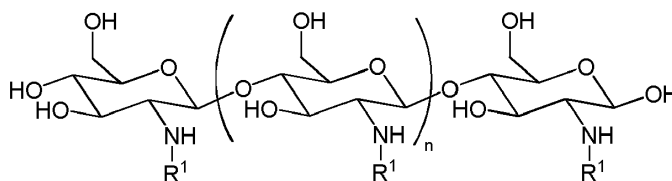
15 R³ es amino, guanidino, alquilo C₁-C₆ sustituido por una fracción amino o guanidino, o una cadena lateral de aminoácidos natural o no natural;

o

b) R¹, al tomarse junto con el nitrógeno al que está unido, forma una fracción guanidina;

20 donde al menos el 25 % de los sustituyentes R¹ son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R¹ son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III) o se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar una fracción guanidina.

[0528] En una forma de realización, el quitosano derivado comprende la siguiente fórmula (I) donde al menos el 90 % en número o en peso de las fracciones R¹ se encuentran según se define en la fórmula (I) (por ejemplo, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 96 %, al menos aproximadamente el 97 %, al menos aproximadamente el 98 % o al menos aproximadamente el 99 %):



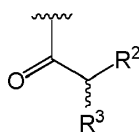
fórmula (I)

donde:

n es un número entero entre 20 y 6000; y

cada R¹ se selecciona de forma independiente para cada caso de entre hidrógeno, acetilo, y o bien:

30 a) un grupo de fórmula (III):



fórmula (III)

donde R² es hidrógeno o amino; y

R³ es amino, guanidino, alquilo C₁-C₆ sustituido por una fracción amino o guanidino, o una cadena lateral de aminoácidos natural o no natural;

5 o

b) R¹, al tomarse junto con el nitrógeno al que está unido, forma una fracción guanidina;

donde al menos el 25 % de los sustituyentes R¹ son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R¹ son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III) o se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar una fracción guanidina.

10 **[0529]** En algunas formas de realización, entre el 25-95 % de los sustituyentes R¹ son hidrógeno.

[0530] En algunas formas de realización, entre el 55-90 % de los sustituyentes R¹ son hidrógeno.

[0531] En algunas formas de realización, entre el 1-50 % de los sustituyentes R¹ son acetilo.

[0532] En algunas formas de realización, entre el 4-20 % de los sustituyentes R¹ son acetilo.

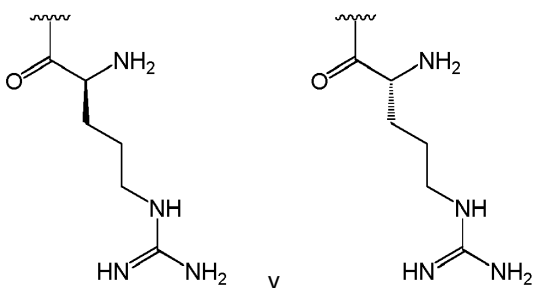
[0533] En algunas formas de realización, entre el 2-50 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III).

15 **[0534]** En algunas formas de realización, entre el 4-30 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III).

[0535] En algunas formas de realización, el 55-90 % de los sustituyentes R¹ son hidrógeno, el 4-20 % de los sustituyentes R¹ son acetilo, el 4-30 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III).

[0536] En algunas formas de realización, R² es amino y R³ es una cadena lateral de la arginina.

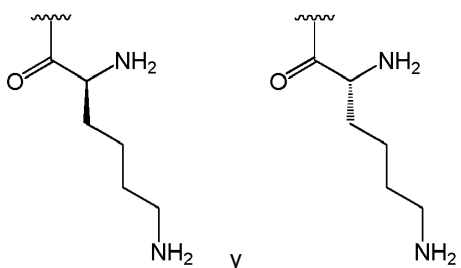
[0537] En algunas formas de realización, R¹ se selecciona de entre uno de los siguientes:



20

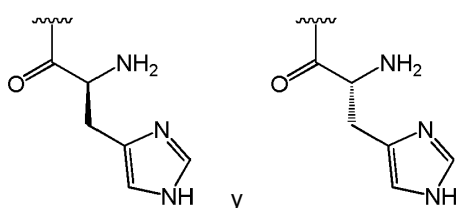
[0538] En algunas formas de realización, R² es amino y R³ es una cadena lateral de la lisina.

[0539] En algunas formas de realización, R¹ se selecciona de entre uno de los siguientes:

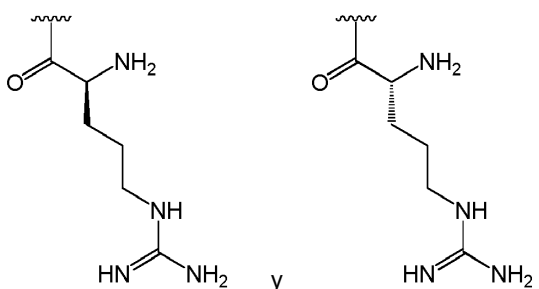


[0540] En algunas formas de realización, R² es amino y R³ es una cadena lateral de la histidina.

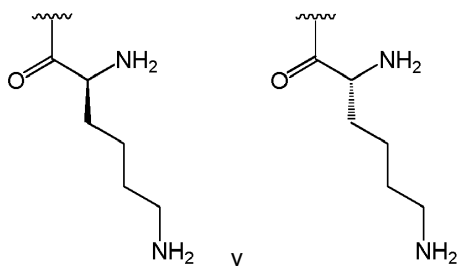
25 **[0541]** En algunas formas de realización, R¹ se selecciona de entre uno de los siguientes:



[0542] En algunas formas de realización, al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



5 **[0543]** Y al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de entre los siguientes:



[0544] En algunas formas de realización, R^2 es amino y R^3 es un alquilo C_1 - C_6 sustituido.

[0545] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo amino.

[0546] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo amino.

10 **[0547]** En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo amino.

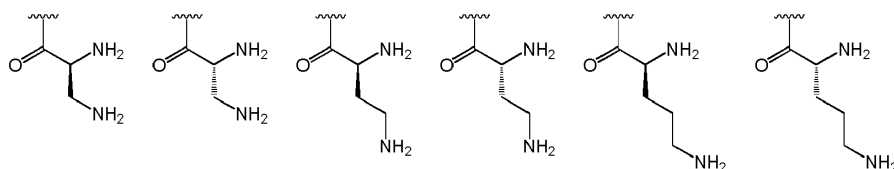
[0548] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo amino.

[0549] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo amino.

[0550] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo amino.

[0551] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo amino.

15 **[0552]** En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[0553] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[0554] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo guanidino.

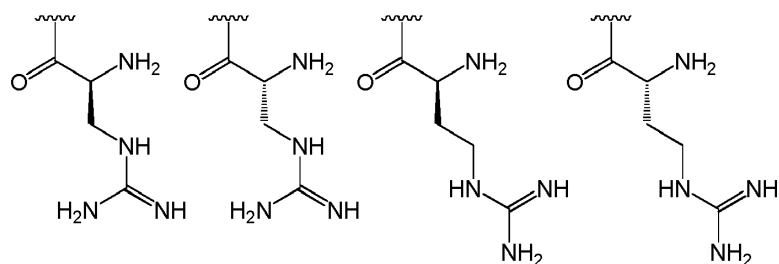
[0555] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo guanidino.

20 **[0556]** En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo guanidino.

[0557] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo guanidino.

[0558] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo guanidino.

[0559] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo guanidino. En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[0560] En algunas formas de realización, donde R^2 es amino sustituido por un grupo protector de nitrógeno antes de la sustitución de quitosano y se elimina tras la sustitución de quitosano.

[0561] En algunas formas de realización, el grupo protector de nitrógeno es *tert*-butiloxycarbonilo (Boc).

- 5 **[0562]** En algunas formas de realización, se utiliza un grupo protector de nitrógeno en el proceso sintético, que puede proporcionar un polímero intermedio que presente un grupo protector de nitrógeno, como Boc.

[0563] En algunas formas de realización, R^2 es amino.

[0564] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es amino.

[0565] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es guanidino.

- 10 **[0566]** En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es un alquilo C_1 - C_6 sustituido.

[0567] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo amino.

[0568] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo amino.

[0569] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo amino.

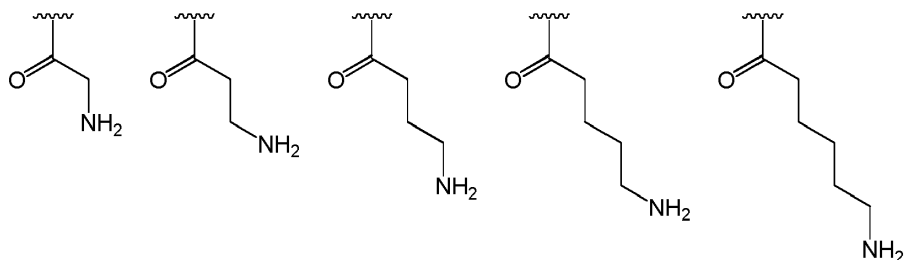
[0570] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo amino.

- 15 **[0571]** En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo amino.

[0572] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo amino.

[0573] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo amino.

[0574] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



- 20 **[0575]** En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[0576] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo guanidino.

[0577] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo guanidino.

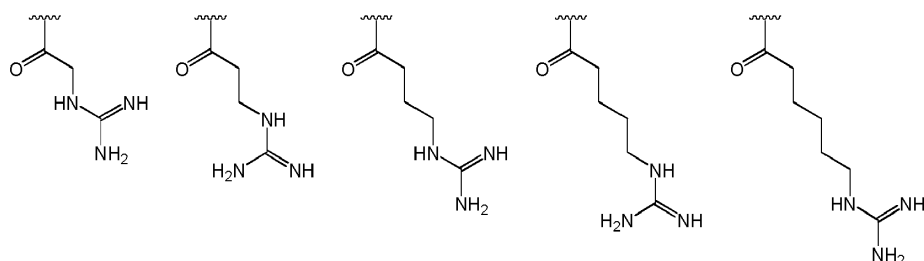
[0578] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo guanidino.

[0579] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo guanidino.

- 25 **[0580]** En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo guanidino.

[0581] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[0582] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[0583] En algunas formas de realización, al menos el 25 % de los sustituyentes R^1 son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de manera independiente de entre cualquiera de las fórmulas que se muestran específicamente arriba.

5 **[0584]** En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado de fórmula (I) se puede derivar además en las fracciones hidroxilo libres.

[0585] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 5 000 y 1 000 000 Da.

10 **[0586]** En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 10 000 y 350 000 Da.

[0587] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 10 000 y 60 000 Da.

[0588] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 45 000 Da.

15 **[0589]** En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 35 000 Da.

[0590] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 25 000 Da.

20 **[0591]** En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado es soluble en una solución acuosa con un pH entre 6 y 8.

[0592] En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado es soluble en una solución acuosa con un pH entre 6,8 y 7,4.

[0593] En una forma de realización, el quitosano está funcionalizado entre el 5 % y el 50 %.

[0594] En una forma de realización preferida, el quitosano está funcionalizado entre el 20 % y el 30 %.

25 **[0595]** En una forma de realización, el grado de desacetilación (% de DDA) del quitosano derivado es de entre el 75 % y el 95 %.

[0596] En una forma de realización, el grado de desacetilación (% de DDA) del quitosano derivado es de entre el 80 % y el 90 %.

30 **[0597]** En una forma de realización, el índice de polidispersidad (PDI) del quitosano derivado es de entre 1,0 y 2,5.

[0598] En una forma de realización, el índice de polidispersidad (PDI) del quitosano derivado es de entre 1,2 y 1,8.

[0599] En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado se encuentra sustancialmente libre de otras impurezas.

35 **[0600]** En un aspecto, la descripción presenta un método de tratamiento de un sujeto que presenta una enfermedad crónica o un síntoma de una enfermedad crónica, comprendiendo el método: la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de una composición que comprende un quitosano soluble o derivado, tratando de este modo al sujeto.

40 **[0601]** En una forma de realización, el síntoma de la enfermedad crónica comprende una curación lenta o escasa. En una forma de realización, la enfermedad crónica está asociada a una cicatrización de heridas lenta o escasa. En una forma de realización, la enfermedad crónica se asocia a la inflamación.

[0602] En una forma de realización, la enfermedad crónica se selecciona del grupo que consiste en enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (p. ej., enfermedad de Crohn), diabetes (p. ej., diabetes *mellitus* tipos 1 o tipo 2), enfermedad renal crónica (ERC), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipotiroidismo, esclerosis

múltiple, artritis reumatoide, encefalopatía hepática, peritonitis, periodontitis, sinusitis, rinitis, sepsis y lupus eritematoso sistémico.

[0603] En una forma de realización, el sujeto presenta una herida. En una forma de realización, la herida es una herida aguda. En una forma de realización, la herida es una herida crónica, p. ej., una herida que no se cura siguiendo un conjunto ordenado de etapas, en una cantidad de tiempo predecible, o en el plazo de tres meses. En una forma de realización, la herida es una herida quirúrgica, por ejemplo, una herida derivada de injertos médicos (p. ej., injertos de piel u óseos) en la zona donante y/o en la zona del injerto, de extirpaciones de grosor completo o de grosor parcial. En una forma de realización, la herida es una quemadura.

[0604] En una forma de realización, la herida se encuentra en la epidermis, la dermis o la hipodermis. En otra forma de realización, la herida se encuentra en la membrana mucosa.

[0605] En una forma de realización, la herida es una úlcera venosa, una úlcera diabética, una úlcera corneal (o daños en el epitelio corneal), una úlcera bucal, una úlcera péptica o una úlcera por presión.

[0606] En una forma de realización, la herida se produce como resultado de una infección, por ejemplo, una infección bacteriana o vírica, y donde la infección ya no está presente cuando se trata la herida. En otra forma de realización, la herida se produce como resultado de una infección, por ejemplo, una infección bacteriana o vírica, y donde la infección todavía está presente cuando se trata la herida.

[0607] En una forma de realización, la composición se administra al sujeto menos de aproximadamente 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 2 semanas, 4 semanas, 2 meses, 4 meses, 6 meses, 8 meses, 10 meses o 1 año después de que el sujeto haya sido herido.

[0608] En una forma de realización, la composición reduce el tiempo de curación o incrementa la tasa de curación de la herida. En algunas formas de realización, la composición reduce la inflamación asociada a la herida o a la curación de la herida.

[0609] En una forma de realización, el tiempo de curación de la herida (p. ej., la duración de una o varias de la fase inflamatoria, proliferativa o de remodelación de la cicatrización) se reduce en al menos aproximadamente un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 %, en comparación con el tiempo de curación de la herida (p. ej., la duración de una o varias de la fase inflamatoria, proliferativa o de remodelación de la cicatrización) que no se ha puesto en contacto con el quitosano soluble o derivado.

[0610] En una forma de realización, la tasa de curación de la herida (p. ej., la superficie absoluta curada cada día, el porcentaje de superficie inicial curada cada día, o la mayor distancia media al borde de la herida desde el centro de la herida dividida por el tiempo hasta el cierre completo de la herida) se incrementa al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 veces, en comparación con la tasa de curación de la herida que no se ha puesto en contacto con el quitosano soluble o derivado.

[0611] En una forma de realización, el método comprende además la administración al sujeto de un segundo tratamiento de heridas, p. ej., uso de antibióticos o antibacterianos, desbridamiento, irrigación, tratamiento de heridas con presión negativa (cierre asistido por vacío), calentamiento, oxigenación, cura en ambiente húmedo, eliminación de estrés mecánico y/o adición de células (por ejemplo, queratinocitos) u otros materiales (por ejemplo, sustitutos de piel artificial que presenten fibroblastos y/o queratinocitos en una matriz de colágeno) para secretar o mejorar los niveles de factores de curación (p. ej., factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento insulínico (IGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y factor de crecimiento epidérmico (EGF)).

[0612] En una forma de realización, el segundo tratamiento de heridas comprende un tratamiento de heridas con presión negativa (cierre asistido por vacío).

[0613] En una forma de realización, el segundo tratamiento de heridas comprende un antibiótico. En una forma de realización, la composición supera (p. ej., reduce, disminuye, previene) un efecto perjudicial del antibiótico en la curación de heridas.

[0614] En una forma de realización, el segundo tratamiento de heridas comprende un fármaco antiinflamatorio esteroideo o no esteroideo (AINES). En una forma de realización, la composición actúa adicional o sinérgicamente con el fármaco antiinflamatorio esteroideo o no esteroideo.

[0615] En una forma de realización, la composición se administra por vía tópica u oral, por ejemplo, mediante enjuague tópico, gel, pulverización, por vía oral, mediante enema, inhalación, polvo seco, líquido en aerosol, polvo en aerosol o mediante colirio. En algunas formas de realización, la composición se administra por vía oral para tratar una herida (p. ej., daños en la mucosa) en el tracto gastrointestinal y/o un trastorno inflamatorio gastrointestinal. En algunas formas de realización, la composición se administra por vía tópica para tratar una herida y/o para reducir o prevenir una cicatriz, p. ej., en el ojo.

[0616] En una forma de realización, la composición se administra antes, durante o después de una o varias de las fases de cicatrización, p. ej., la fase inflamatoria, proliferativa o de remodelación.

[0617] En una forma de realización, la cantidad efectiva es una cantidad terapéuticamente efectiva.

[0618] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 7,4.

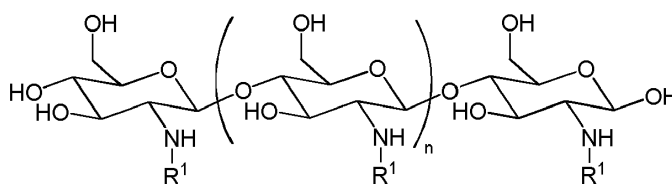
5 [0619] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 9.

[0620] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 6,0, p. ej., en heridas o en el duodeno.

[0621] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 4,0, p. ej., en el estómago.

10 [0622] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 8,0 a aproximadamente 8,5, p. ej., en la parte inferior del tracto gastrointestinal.

[0623] En una forma de realización, el quitosano derivado comprende un quitosano de la siguiente fórmula (I):



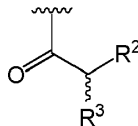
fórmula (I)

donde:

15 n es un número entero entre 20 y 6000; y

cada R¹ se selecciona de forma independiente para cada caso de entre hidrógeno, acetilo, y o bien:

a) un grupo de fórmula (III):



fórmula (III)

donde R² es hidrógeno o amino; y

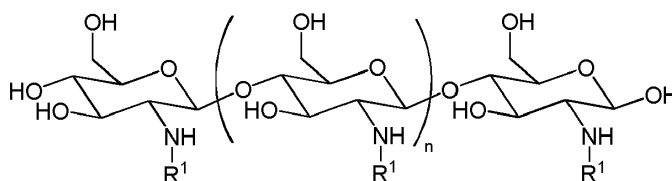
20 R³ es amino, guanidino, alquilo C₁-C₆ sustituido por una fracción amino o guanidino, o una cadena lateral de aminoácidos natural o no natural;

o

b) R¹, al tomarse junto con el nitrógeno al que está unido, forma una fracción guanidina;

25 donde al menos el 25 % de los sustituyentes R¹ son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R¹ son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III) o se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar una fracción guanidina.

30 [0624] En una forma de realización, el quitosano derivado comprende la siguiente fórmula (I) donde al menos el 90 % en número o en peso de las fracciones R¹ se encuentran según se define en la fórmula (I) (por ejemplo, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 96 %, al menos aproximadamente el 97 %, al menos aproximadamente el 98 % o al menos aproximadamente el 99 %):



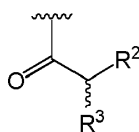
fórmula (I)

donde:

n es un número entero entre 20 y 6000; y

cada R¹ se selecciona de forma independiente para cada caso de entre hidrógeno, acetilo, y o bien:

a) un grupo de fórmula (III):



fórmula (III)

donde R² es hidrógeno o amino; y

- 5 R³ es amino, guanidino, alquilo C₁-C₆ sustituido por una fracción amino o guanidino, o una cadena lateral de aminoácidos natural o no natural;

o

b) R¹, al tomarse junto con el nitrógeno al que está unido, forma una fracción guanidina;

- 10 donde al menos el 25 % de los sustituyentes R¹ son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R¹ son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III) o se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar una fracción guanidina.

[0625] En algunas formas de realización, entre el 25-95 % de los sustituyentes R¹ son hidrógeno.

[0626] En algunas formas de realización, entre el 55-90 % de los sustituyentes R¹ son hidrógeno.

[0627] En algunas formas de realización, entre el 1-50 % de los sustituyentes R¹ son acetilo.

- 15 **[0628]** En algunas formas de realización, entre el 4-20 % de los sustituyentes R¹ son acetilo.

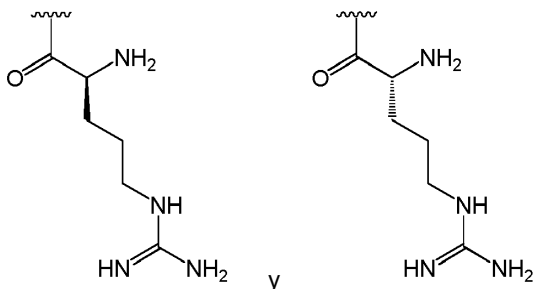
[0629] En algunas formas de realización, entre el 2-50 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III).

[0630] En algunas formas de realización, entre el 4-30 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III).

[0631] En algunas formas de realización, el 55-90 % de los sustituyentes R¹ son hidrógeno, el 4-20 % de los sustituyentes R¹ son acetilo, el 4-30 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III).

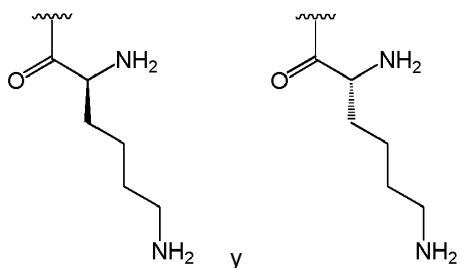
- 20 **[0632]** En algunas formas de realización, R² es amino y R³ es una cadena lateral de la arginina.

[0633] En algunas formas de realización, R¹ se selecciona de entre uno de los siguientes:



[0634] En algunas formas de realización, R² es amino y R³ es una cadena lateral de la lisina.

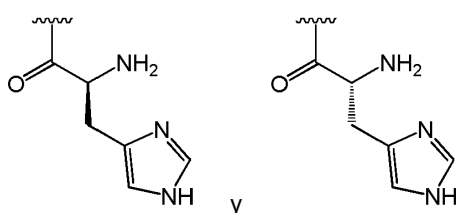
[0635] En algunas formas de realización, R¹ se selecciona de entre uno de los siguientes:



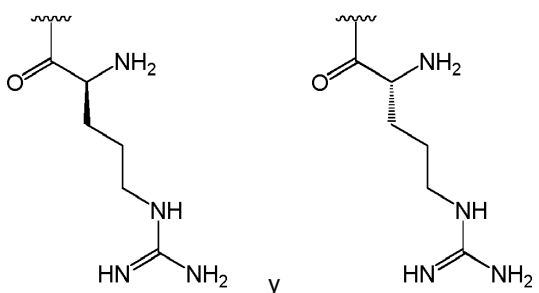
25

[0636] En algunas formas de realización, R² es amino y R³ es una cadena lateral de la histidina.

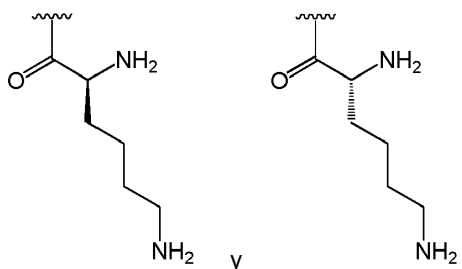
[0637] En algunas formas de realización, R¹ se selecciona de entre uno de los siguientes:



[0638] En algunas formas de realización, al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



5 **[0639]** Y al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[0640] En algunas formas de realización, R^2 es amino y R^3 es un alquilo C_1 - C_6 sustituido.

[0641] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo amino.

[0642] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo amino.

10 **[0643]** En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo amino.

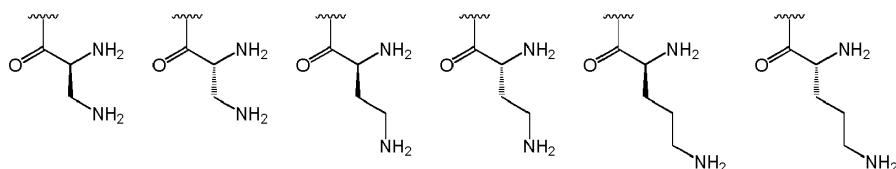
[0644] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo amino.

[0645] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo amino.

[0646] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo amino.

[0647] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo amino.

15 **[0648]** En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[0649] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[0650] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo guanidino.

[0651] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo guanidino.

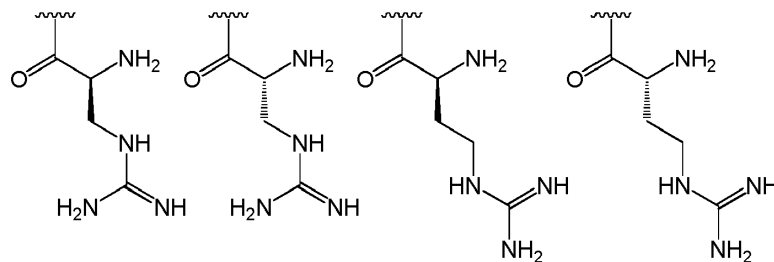
20 **[0652]** En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo guanidino.

[0653] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo guanidino.

[0654] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo guanidino.

[0655] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[0656] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[0657] En algunas formas de realización, donde R^2 es amino sustituido por un grupo protector de nitrógeno antes de la sustitución de quitosano y se elimina tras la sustitución de quitosano.

5 [0658] En algunas formas de realización, el grupo protector de nitrógeno es *tert*-butiloxicarbonilo (Boc).

[0659] En algunas formas de realización, se utiliza un grupo protector de nitrógeno en el proceso sintético, que puede proporcionar un polímero intermedio que presente un grupo protector de nitrógeno, como Boc.

[0660] En algunas formas de realización, R^2 es amino.

[0661] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es amino.

10 [0662] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es guanidino.

[0663] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es un alquilo C_1 - C_6 sustituido.

[0664] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo amino.

[0665] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo amino.

[0666] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo amino.

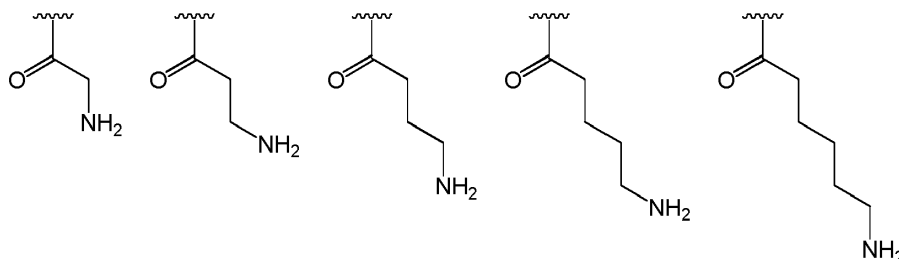
15 [0667] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo amino.

[0668] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo amino.

[0669] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo amino.

[0670] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo amino.

[0671] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



20

[0672] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[0673] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo guanidino.

[0674] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo guanidino.

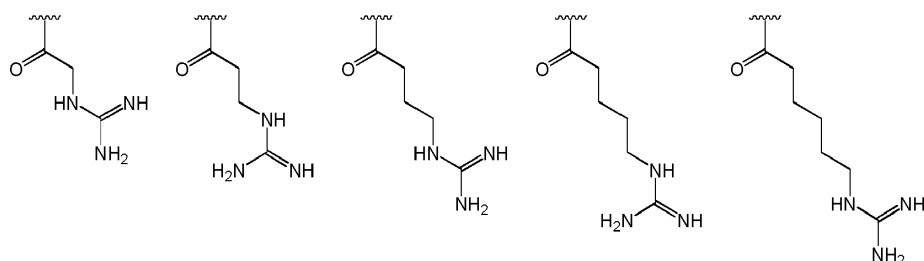
[0675] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo guanidino.

25 [0676] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo guanidino.

[0677] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo guanidino.

[0678] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[0679] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[0680] En algunas formas de realización, al menos el 25 % de los sustituyentes R^1 son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de manera independiente de entre cualquiera de las fórmulas que se muestran específicamente arriba.

5 **[0681]** En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado de fórmula (I) se puede derivar además en las fracciones hidroxilo libres.

[0682] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 5 000 y 1 000 000 Da.

10 **[0683]** En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 10 000 y 350 000 Da.

[0684] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 10 000 y 60 000 Da.

[0685] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 45 000 Da.

15 **[0686]** En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 35 000 Da.

[0687] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 25 000 Da.

20 **[0688]** En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado es soluble en una solución acuosa con un pH entre 6 y 8.

[0689] En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado es soluble en una solución acuosa con un pH entre 6,8 y 7,4.

[0690] En una forma de realización, el quitosano está funcionalizado entre el 5 % y el 50 %.

[0691] En una forma de realización preferida, el quitosano está funcionalizado entre el 20 % y el 30 %.

25 **[0692]** En una forma de realización, el grado de desacetilación (% de DDA) del quitosano derivado es de entre el 75 % y el 95 %.

[0693] En una forma de realización, el grado de desacetilación (% de DDA) del quitosano derivado es de entre el 80 % y el 90 %.

30 **[0694]** En una forma de realización, el índice de polidispersidad (PDI) del quitosano derivado es de entre 1,0 y 2,5.

[0695] En una forma de realización, el índice de polidispersidad (PDI) del quitosano derivado es de entre 1,2 y 1,8.

[0696] En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado se encuentra sustancialmente libre de otras impurezas.

35 **[0697]** En otro aspecto, la descripción presenta un método de tratamiento para un sujeto que ha sufrido una lesión química, biológica o radiológica, o que ha sido afectado o se está viendo afectado por uno o varios agentes de guerra (p. ej., agente de guerra química, agente de guerra biológica, o radiación), comprendiendo el método la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de una composición que comprende un quitosano soluble o derivado, tratando de este modo al sujeto.

40 **[0698]** En una forma de realización, el agente de guerra química comprende un agente vesicante o vejigatorio, incluyendo cloro, cloropicrina, fosgeno, lewisita o gas mostaza.

45 **[0699]** En una forma de realización, la composición se administra al sujeto menos de aproximadamente 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 2 semanas, 4 semanas, 2 meses, 4 meses, 6 meses, 8 meses, 10 meses o 1 año después de que el sujeto haya sido afectado por el agente de guerra.

[0700] En una forma de realización, la composición se administra profilácticamente, antes de la lesión, p. ej., durante al menos 1 día, 2 días, 3 días, 5 días o 1 semana.

[0701] En una forma de realización, el sujeto presenta una herida. En algunas formas de realización, la composición reduce el tiempo de curación o incrementa la tasa de curación de la herida. En algunas formas de realización, la composición reduce la inflamación asociada a la herida o a la curación de la herida.

[0702] En una forma de realización, el tiempo de curación de la herida (p. ej., la duración de una o varias de la fase inflamatoria, proliferativa o de remodelación de la cicatrización) se reduce en al menos aproximadamente un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 %, en comparación con el tiempo de curación de la herida (p. ej., la duración de una o varias de la fase inflamatoria, proliferativa o de remodelación de la cicatrización) que no se ha puesto en contacto con el quitosano soluble o derivado.

[0703] En una forma de realización, la tasa de curación de la herida (p. ej., la superficie absoluta curada cada día, el porcentaje de superficie inicial curada cada día, o la mayor distancia media al borde de la herida desde el centro de la herida dividida por el tiempo hasta el cierre completo de la herida) se incrementa al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 veces, en comparación con la tasa de curación de la herida que no se ha puesto en contacto con el quitosano soluble o derivado. En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 7,4.

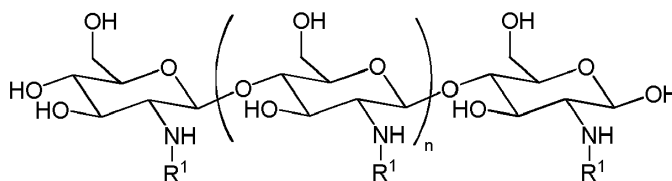
[0704] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 9.

[0705] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 6,0, p. ej., en heridas o en el duodeno.

[0706] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 4,0, p. ej., en el estómago.

[0707] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 8,0 a aproximadamente 8,5, p. ej., en la parte inferior del tracto gastrointestinal.

[0708] En una forma de realización, el quitosano derivado comprende un quitosano de la siguiente fórmula (I):



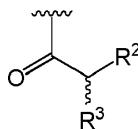
fórmula (I)

donde:

n es un número entero entre 20 y 6000; y

cada R¹ se selecciona de forma independiente para cada caso de entre hidrógeno, acetilo, y o bien:

a) un grupo de fórmula (III):



fórmula (III)

donde R² es hidrógeno o amino; y

R³ es amino, guanidino, alquilo C₁-C₆ sustituido por una fracción amino o guanidino, o una cadena lateral de aminoácidos natural o no natural;

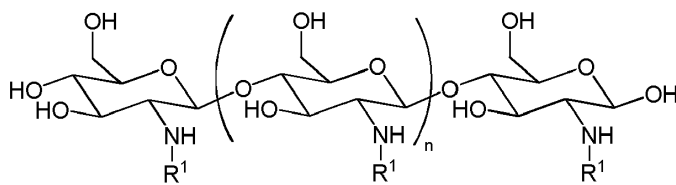
o

b) R¹, al tomarse junto con el nitrógeno al que está unido, forma una fracción guanidina;

donde al menos el 25 % de los sustituyentes R¹ son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R¹ son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III) o se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar una fracción guanidina.

[0709] En una forma de realización, el quitosano derivado comprende la siguiente fórmula (I) donde al menos el 90 % en número o en peso de las fracciones R¹ se encuentran según se define en la fórmula (I) (por ejemplo, al

menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 96 %, al menos aproximadamente el 97 %, al menos aproximadamente el 98 % o al menos aproximadamente el 99 %):



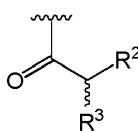
fórmula (I)

donde:

5 n es un número entero entre 20 y 6000; y

cada R¹ se selecciona de forma independiente para cada caso de entre hidrógeno, acetilo, y o bien:

a) un grupo de fórmula (III):



fórmula (III)

donde R² es hidrógeno o amino; y

10 R³ es amino, guanidino, alquilo C₁-C₆ sustituido por una fracción amino o guanidino, o una cadena lateral de aminoácidos natural o no natural;

o

b) R¹, al tomarse junto con el nitrógeno al que está unido, forma una fracción guanidina;

15 donde al menos el 25 % de los sustituyentes R¹ son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R¹ son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III) o se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar una fracción guanidina.

[0710] En algunas formas de realización, entre el 25-95 % de los sustituyentes R¹ son hidrógeno.

[0711] En algunas formas de realización, entre el 55-90 % de los sustituyentes R¹ son hidrógeno.

[0712] En algunas formas de realización, entre el 1-50 % de los sustituyentes R¹ son acetilo.

20 **[0713]** En algunas formas de realización, entre el 4-20 % de los sustituyentes R¹ son acetilo.

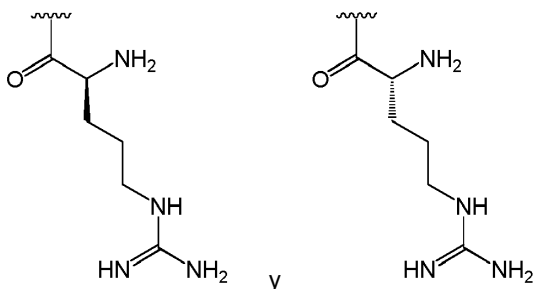
[0714] En algunas formas de realización, entre el 2-50 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III).

[0715] En algunas formas de realización, entre el 4-30 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III).

[0716] En algunas formas de realización, el 55-90 % de los sustituyentes R¹ son hidrógeno, el 4-20 % de los sustituyentes R¹ son acetilo, el 4-30 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III).

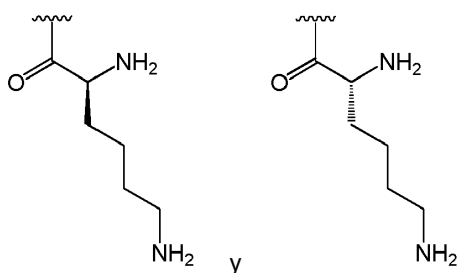
25 **[0717]** En algunas formas de realización, R² es amino y R³ es una cadena lateral de la arginina.

[0718] En algunas formas de realización, R¹ se selecciona de entre uno de los siguientes:



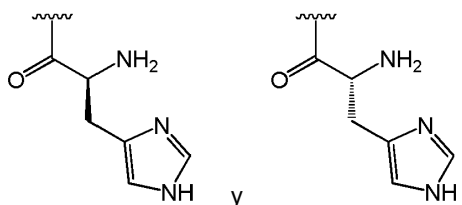
[0719] En algunas formas de realización, R² es amino y R³ es una cadena lateral de la lisina.

[0720] En algunas formas de realización, R¹ se selecciona de entre uno de los siguientes:

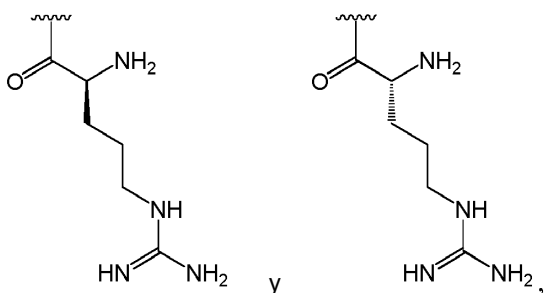


[0721] En algunas formas de realización, R^2 es amino y R^3 es una cadena lateral de la histidina.

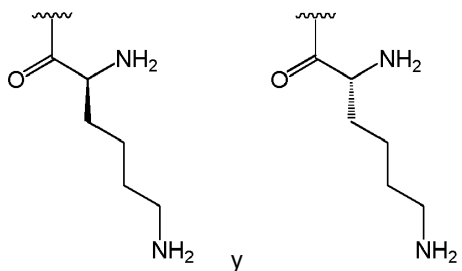
[0722] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



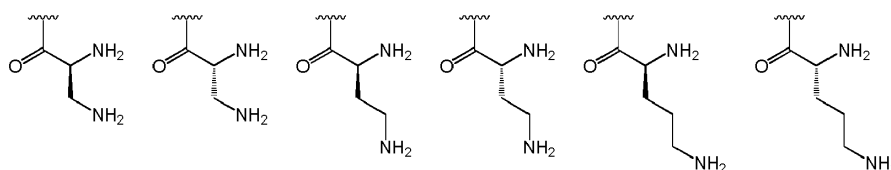
- 5 **[0723]** En algunas formas de realización, al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[0724] Y al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de entre los siguientes:



- 10 **[0725]** En algunas formas de realización, R^2 es amino y R^3 es un alquilo C_1 - C_6 sustituido.
[0726] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo amino.
[0727] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo amino.
[0728] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo amino.
[0729] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo amino.
15 **[0730]** En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo amino.
[0731] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo amino.
[0732] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo amino.
[0733] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[0734] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[0735] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo guanidino.

[0736] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo guanidino.

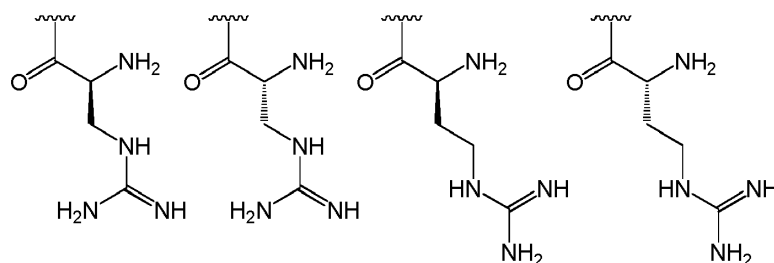
5 [0737] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo guanidino.

[0738] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo guanidino.

[0739] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo guanidino.

[0740] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[0741] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



10

[0742] En algunas formas de realización, donde R^2 es amino sustituido por un grupo protector de nitrógeno antes de la sustitución de quitosano y se elimina tras la sustitución de quitosano.

[0743] En algunas formas de realización, el grupo protector de nitrógeno es *tert*-butiloxicarbonilo (Boc).

15 [0744] En algunas formas de realización, se utiliza un grupo protector de nitrógeno en el proceso sintético, que puede proporcionar un polímero intermedio que presente un grupo protector de nitrógeno, como Boc.

[0745] En algunas formas de realización, R^2 es amino.

[0746] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es amino.

[0747] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es guanidino.

[0748] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es un alquilo C_1 - C_6 sustituido.

20 [0749] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo amino.

[0750] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo amino.

[0751] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo amino.

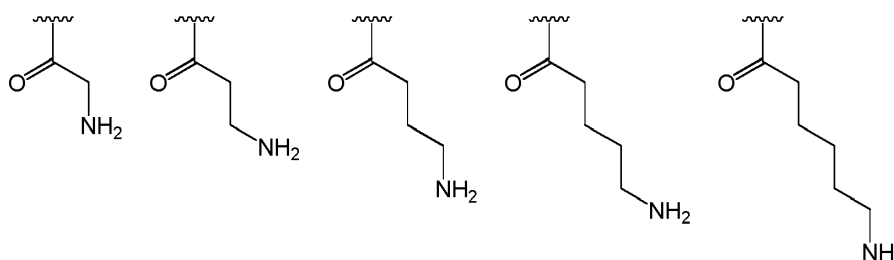
[0752] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo amino.

[0753] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo amino.

25 [0754] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo amino.

[0755] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo amino.

[0756] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[0757] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[0758] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo guanidino.

[0759] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo guanidino.

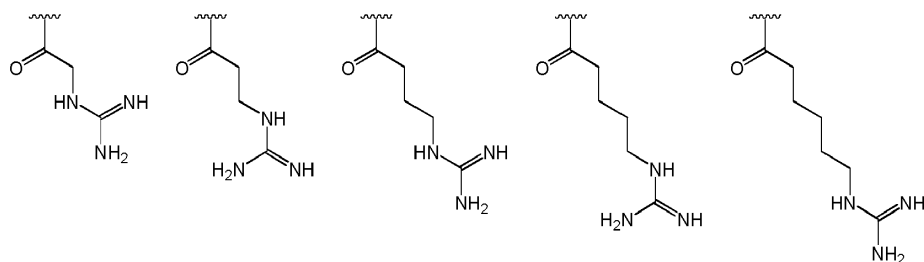
[0760] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo guanidino.

5 **[0761]** En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo guanidino.

[0762] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo guanidino.

[0763] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[0764] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



10 **[0765]** En algunas formas de realización, al menos el 25 % de los sustituyentes R^1 son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de manera independiente de entre cualquiera de las fórmulas que se muestran específicamente arriba.

[0766] En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado de fórmula (I) se puede derivar además en las fracciones hidroxilo libres.

15 **[0767]** En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 5 000 y 1 000 000 Da.

[0768] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 10 000 y 350 000 Da.

20 **[0769]** En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 10 000 y 60 000 Da.

[0770] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 45 000 Da.

[0771] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 35 000 Da.

25 **[0772]** En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 25 000 Da.

[0773] En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado es soluble en una solución acuosa con un pH entre 6 y 8.

30 **[0774]** En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado es soluble en una solución acuosa con un pH entre 6,8 y 7,4.

[0775] En una forma de realización, el quitosano está funcionalizado entre el 5 % y el 50 %.

[0776] En una forma de realización preferida, el quitosano está funcionalizado entre el 20 % y el 30 %.

[0777] En una forma de realización, el grado de desacetilación (% de DDA) del quitosano derivado es de entre el 75 % y el 95 %.

35 **[0778]** En una forma de realización, el grado de desacetilación (% de DDA) del quitosano derivado es de entre el 80 % y el 90 %.

[0779] En una forma de realización, el índice de polidispersidad (PDI) del quitosano derivado es de entre 1,0 y 2,5.

40 **[0780]** En una forma de realización, el índice de polidispersidad (PDI) del quitosano derivado es de entre 1,2 y 1,8.

[0781] En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado se encuentra sustancialmente libre de otras impurezas.

- [0782]** En todavía otro aspecto, la descripción presenta un método de tratamiento de una herida en un sujeto, comprendiendo el método la aplicación en la herida de un apósito para heridas que comprende una cantidad efectiva de una composición que comprende un quitosano soluble o derivado, tratando de este modo la herida.
- 5 **[0783]** En una forma de realización, la composición reduce el tiempo de curación o incrementa la tasa de curación de la herida. En algunas formas de realización, la composición reduce la inflamación asociada a la herida o a la curación de la herida.
- [0784]** En una forma de realización, el sujeto es un humano, un animal (p. ej., un animal de granja, de circo o de zoológico, o un animal de compañía).
- [0785]** En una forma de realización, el sujeto presenta una enfermedad crónica.
- 10 **[0786]** En una forma de realización, la enfermedad crónica se selecciona del grupo que consiste en enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (p. ej., enfermedad de Crohn), diabetes (p. ej., diabetes *mellitus* tipos 1 o tipo 2), enfermedad renal crónica (ERC), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipotiroidismo, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, encefalopatía hepática, peritonitis, periodontitis, sinusitis, rinitis, sepsis y lupus eritematoso sistémico.
- 15 **[0787]** En una forma de realización, el sujeto ha sido tratado o está siendo tratado con una o varias de las terapias contra el cáncer, p. ej., quimioterapia o radioterapia. En una forma de realización, la composición se administra al sujeto antes, durante o después de que el sujeto se trate con la terapia contra el cáncer. En una forma de realización, la composición se administra al sujeto antes de la terapia, p. ej., durante al menos aproximadamente 1 día, 2 días, 3 días, 5 días o 1 semana. En una forma de realización, la composición se
- 20 **[0788]** En una forma de realización, el sujeto ha sido tratado o está siendo tratado con terapia inmunosupresora. En una forma de realización, la composición se administra al sujeto antes de la terapia, p. ej., durante al menos aproximadamente 1 día, 2 días, 3 días, 5 días o 1 semana. En una forma de realización, la herida es provocada, por ejemplo, por quimioterapia, radioterapia, terapia inmunosupresora, daños químicos, daños biológicos, daños radiológicos, o inmunodeficiencia o alteración del sistema inmunitario (p. ej., inmunodeficiencia primaria o inmunodeficiencia adquirida (p. ej., sida, desnutrición, envejecimiento, medicamentos concretos (p. ej., quimioterapia, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, fármacos inmunosupresores tras trasplantes de órganos, glucocorticoides)).
- 25 **[0789]** En una forma de realización, la herida se produce como resultado de una infección, por ejemplo, una infección bacteriana o vírica, y donde la infección ya no está presente cuando se trata la herida.
- [0790]** En una forma de realización, la herida se produce como resultado de una infección, por ejemplo, una infección bacteriana o vírica, y donde la infección todavía está presente cuando se trata la herida.
- 30 **[0791]** En una forma de realización, la herida es una herida aguda. En una forma de realización, la herida es una herida crónica, p. ej., una herida que no se cura siguiendo un conjunto ordenado de etapas, en una cantidad de tiempo predecible, o en el plazo de tres meses. En una forma de realización, la herida es una herida quirúrgica, por ejemplo, una herida derivada de injertos médicos (p. ej., injertos de piel u óseos) en la zona donante y/o en la zona del injerto, de extirpaciones de grosor completo o de grosor parcial. En una forma de realización, la herida es una quemadura.
- 35 **[0792]** En una forma de realización, la herida se encuentra en la epidermis, la dermis o la hipodermis. En una forma de realización, la herida se encuentra en la membrana mucosa.
- [0793]** En una forma de realización, la herida es una úlcera venosa, una úlcera diabética, una úlcera corneal (o daños en el epitelio corneal), una úlcera bucal, una úlcera péptica o una úlcera por presión.
- 40 **[0794]** En una forma de realización, la composición se administra al sujeto menos de aproximadamente 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 2 semanas, 4 semanas, 2 meses, 4 meses, 6 meses, 8 meses, 10 meses o 1 año después de que el sujeto haya sido herido.
- 45 **[0795]** En una forma de realización, el tiempo de curación de la herida (p. ej., la duración de una o varias de la fase inflamatoria, proliferativa o de remodelación de la cicatrización) se reduce en al menos aproximadamente un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 %, en comparación con el tiempo de curación de la herida (p. ej., la duración de una o varias de la fase inflamatoria, proliferativa o de remodelación de la cicatrización) que no se ha puesto en contacto con el quitosano soluble o derivado.
- 50 **[0796]** En una forma de realización, la tasa de curación de la herida (p. ej., la superficie absoluta curada cada día, el porcentaje de superficie inicial curada cada día, o la mayor distancia media al borde de la herida desde el centro de la herida dividida por el tiempo hasta el cierre completo de la herida) se incrementa al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 veces, en comparación con la tasa de curación de la herida que no se ha puesto en contacto con el quitosano soluble o derivado.
- 55

[0797] En una forma de realización, el método comprende además la administración al sujeto de un segundo tratamiento de heridas, p. ej., uso de antibióticos o antibacterianos, desbridamiento, irrigación, tratamiento de heridas con presión negativa (cierre asistido por vacío), calentamiento, oxigenación, cura en ambiente húmedo, eliminación de estrés mecánico y/o adición de células (por ejemplo, queratinocitos) u otros materiales (por ejemplo, sustitutos de piel artificial que presenten fibroblastos y/o queratinocitos en una matriz de colágeno) para secretar o mejorar los niveles de factores de curación (p. ej., factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento insulínico (IGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y factor de crecimiento epidérmico (EGF)).

[0798] En una forma de realización, el segundo tratamiento de heridas comprende un tratamiento de heridas con presión negativa (cierre asistido por vacío).

[0799] En una forma de realización, el segundo tratamiento de heridas comprende un antibiótico. En una forma de realización, la composición supera (p. ej., reduce, disminuye o previene) un efecto perjudicial del antibiótico en la curación de heridas.

[0800] En una forma de realización, el segundo tratamiento de heridas comprende un fármaco antiinflamatorio esteroideo o no esteroideo (AINES). En una forma de realización, la composición actúa adicional o sinérgicamente con el fármaco antiinflamatorio esteroideo o no esteroideo.

[0801] En una forma de realización, la composición se administra por vía tópica u oral, por ejemplo, mediante enjuague tópico, gel, pulverización, por vía oral, mediante enema, inhalación, polvo seco, líquido en aerosol, colirio.

[0802] En una forma de realización, la cantidad efectiva es una cantidad terapéuticamente efectiva.

[0803] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 7,4.

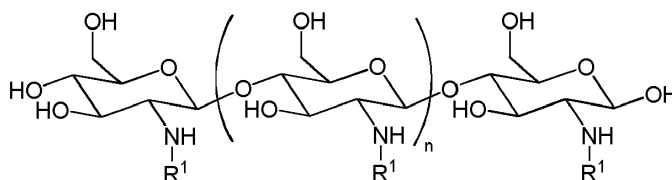
[0804] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 9.

[0805] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 6,0, p. ej., en heridas o en el duodeno.

[0806] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 4,0, p. ej., en el estómago.

[0807] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 8,0 a aproximadamente 8,5, p. ej., en la parte inferior del tracto gastrointestinal.

[0808] En una forma de realización, el quitosano derivado comprende un quitosano de la siguiente fórmula (I):



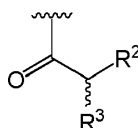
fórmula (I)

donde:

n es un número entero entre 20 y 6000; y

cada R^1 se selecciona de forma independiente para cada caso de entre hidrógeno, acetilo, y o bien:

a) un grupo de fórmula (III):



fórmula (III)

donde R^2 es hidrógeno o amino; y

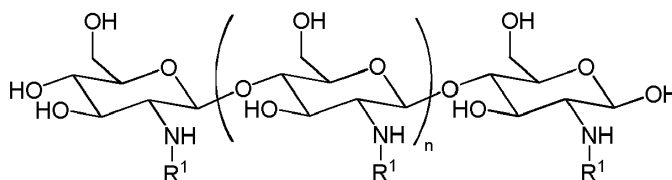
R^3 es amino, guanidino, alquilo C_1 - C_6 sustituido por una fracción amino o guanidino, o una cadena lateral de aminoácidos natural o no natural;

o

b) R^1 , al tomarse junto con el nitrógeno al que está unido, forma una fracción guanidina;

donde al menos el 25 % de los sustituyentes R^1 son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R^1 son un grupo de fórmula (III) o se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar una fracción guanidina.

- 5 **[0809]** En una forma de realización, el quitosano derivado comprende la siguiente fórmula (I) donde al menos el 90 % en número o en peso de las fracciones R^1 se encuentran según se define en la fórmula (I) (por ejemplo, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 96 %, al menos aproximadamente el 97 %, al menos aproximadamente el 98 % o al menos aproximadamente el 99 %):



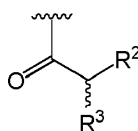
fórmula (I)

- 10 donde:

n es un número entero entre 20 y 6000; y

cada R^1 se selecciona de forma independiente para cada caso de entre hidrógeno, acetilo, y o bien:

a) un grupo de fórmula (III):



fórmula (III)

- 15 donde R^2 es hidrógeno o amino; y

R^3 es amino, guanidino, alquilo C_1 - C_6 sustituido por una fracción amino o guanidino, o una cadena lateral de aminoácidos natural o no natural;

o

b) R^1 , al tomarse junto con el nitrógeno al que está unido, forma una fracción guanidina;

- 20 donde al menos el 25 % de los sustituyentes R^1 son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R^1 son un grupo de fórmula (III) o se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar una fracción guanidina.

[0810] En algunas formas de realización, entre el 25-95 % de los sustituyentes R^1 son hidrógeno.

[0811] En algunas formas de realización, entre el 55-90 % de los sustituyentes R^1 son hidrógeno.

- 25 **[0812]** En algunas formas de realización, entre el 1-50 % de los sustituyentes R^1 son acetilo.

[0813] En algunas formas de realización, entre el 4-20 % de los sustituyentes R^1 son acetilo.

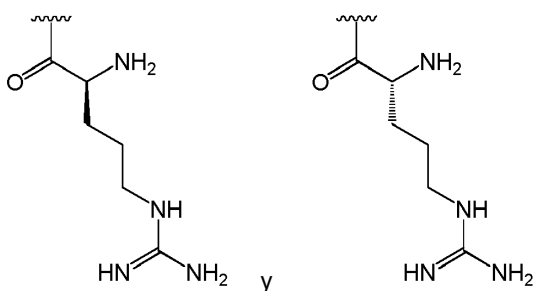
[0814] En algunas formas de realización, entre el 2-50 % de los sustituyentes R^1 son un grupo de fórmula (III).

[0815] En algunas formas de realización, entre el 4-30 % de los sustituyentes R^1 son un grupo de fórmula (III).

- 30 **[0816]** En algunas formas de realización, el 55-90 % de los sustituyentes R^1 son hidrógeno, el 4-20 % de los sustituyentes R^1 son acetilo, el 4-30 % de los sustituyentes R^1 son un grupo de fórmula (III).

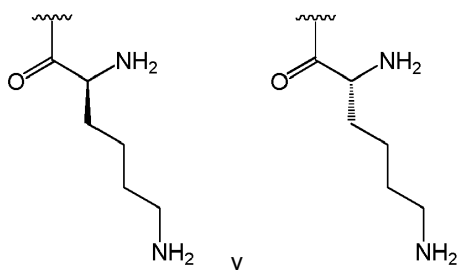
[0817] En algunas formas de realización, R^2 es amino y R^3 es una cadena lateral de la arginina.

[0818] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



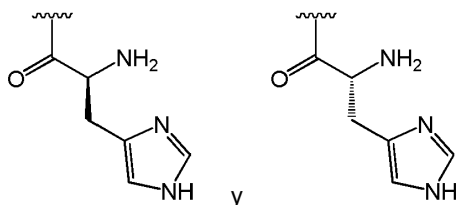
[0819] En algunas formas de realización, R² es amino y R³ es una cadena lateral de la lisina.

[0820] En algunas formas de realización, R¹ se selecciona de entre uno de los siguientes:

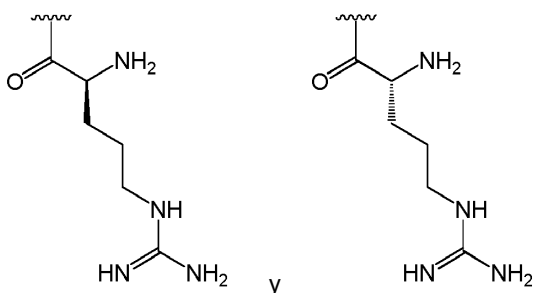


5 [0821] En algunas formas de realización, R² es amino y R³ es una cadena lateral de la histidina.

[0822] En algunas formas de realización, R¹ se selecciona de entre uno de los siguientes:

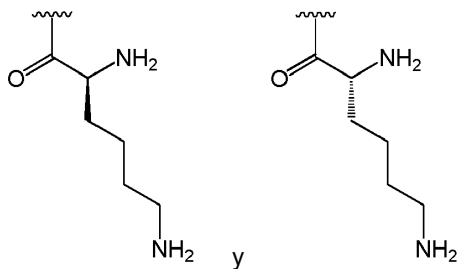


[0823] En algunas formas de realización, al menos el 1 % de los sustituyentes R¹ se selecciona de entre uno de los siguientes:



10

[0824] Y al menos el 1 % de los sustituyentes R¹ se selecciona de entre uno de los siguientes:



[0825] En algunas formas de realización, R² es amino y R³ es un alquilo C₁-C₆ sustituido.

[0826] En algunas formas de realización, R³ es alquilo C₁-C₆ sustituido por un grupo amino.

15 [0827] En algunas formas de realización, R³ es alquilo C₁ sustituido por un grupo amino.

[0828] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo amino.

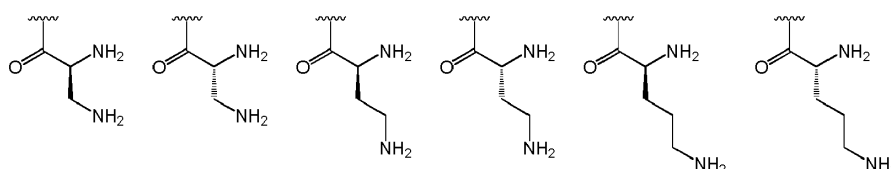
[0829] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo amino.

[0830] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo amino.

[0831] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo amino.

5 [0832] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo amino.

[0833] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[0834] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[0835] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo guanidino.

10 [0836] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo guanidino.

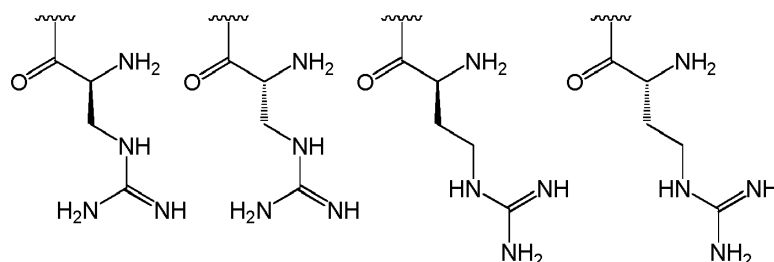
[0837] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo guanidino.

[0838] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo guanidino.

[0839] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo guanidino.

[0840] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo guanidino.

15 [0841] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[0842] En algunas formas de realización, donde R^2 es amino sustituido por un grupo protector de nitrógeno antes de la sustitución de quitosano y se elimina tras la sustitución de quitosano.

[0843] En algunas formas de realización, el grupo protector de nitrógeno es *tert*-butiloxycarbonilo (Boc).

20 [0844] En algunas formas de realización, se utiliza un grupo protector de nitrógeno en el proceso sintético, que puede proporcionar un polímero intermedio que presente un grupo protector de nitrógeno, como Boc.

[0845] En algunas formas de realización, R^2 es amino.

[0846] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es amino.

[0847] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es guanidino.

25 [0848] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es un alquilo C_1 - C_6 sustituido.

[0849] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo amino.

[0850] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo amino.

[0851] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo amino.

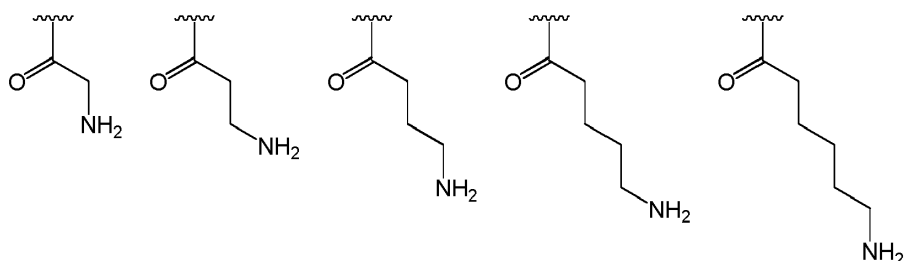
[0852] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo amino.

30 [0853] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo amino.

[0854] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo amino.

[0855] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo amino.

[0856] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[0857] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[0858] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo guanidino.

[0859] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo guanidino.

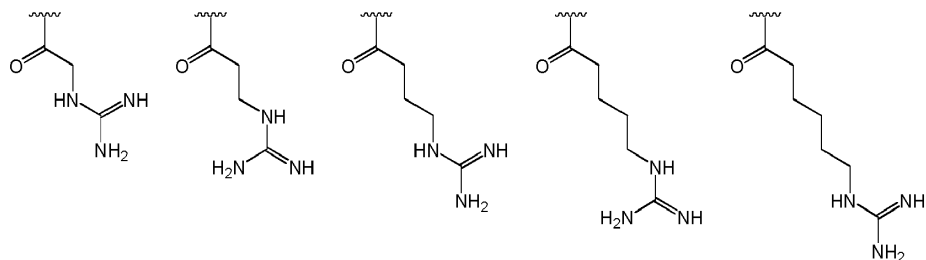
5 **[0860]** En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo guanidino.

[0861] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo guanidino.

[0862] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo guanidino.

[0863] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[0864] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



10

[0865] En algunas formas de realización, al menos el 25 % de los sustituyentes R^1 son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de manera independiente de entre cualquiera de las fórmulas que se muestran específicamente arriba.

15

[0866] En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado de fórmula (I) se puede derivar además en las fracciones hidroxilo libres.

[0867] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 5 000 y 1 000 000 Da.

[0868] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 10 000 y 350 000 Da.

20

[0869] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 10 000 y 60 000 Da.

[0870] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 45 000 Da.

25

[0871] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 35 000 Da.

[0872] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 25 000 Da.

[0873] En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado es soluble en una solución acuosa con un pH entre 6 y 8.

30

[0874] En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado es soluble en una solución acuosa con un pH entre 6,8 y 7,4.

[0875] En una forma de realización, el quitosano está funcionalizado entre el 5 % y el 50 %.

[0876] En una forma de realización preferida, el quitosano está funcionalizado entre el 20 % y el 30 %.

35

[0877] En una forma de realización, el grado de desacetilación (% de DDA) del quitosano derivado es de entre el 75 % y el 95 %.

[0878] En una forma de realización, el grado de desacetilación (% de DDA) del quitosano derivado es de entre el 80 % y el 90 %.

[0879] En una forma de realización, el índice de polidispersidad (PDI) del quitosano derivado es de entre 1,0 y 2,5.

5 **[0880]** En una forma de realización, el índice de polidispersidad (PDI) del quitosano derivado es de entre 1,2 y 1,8.

[0881] En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado se encuentra sustancialmente libre de otras impurezas.

10 **[0882]** En un aspecto, la descripción presenta un método de tratamiento de un sujeto que recibe un procedimiento quirúrgico o que se ha sometido a un procedimiento quirúrgico, comprendiendo el método: la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de una composición que comprende un quitosano soluble o derivado, tratando de este modo al sujeto.

15 **[0883]** En una forma de realización, el procedimiento quirúrgico se selecciona del grupo que consiste en cirugía general (p. ej., cirugía cardiorácica, cirugía vascular, cirugía plástica, cirugía pediátrica, cirugía colorrectal, cirugía de trasplante, cirugía oncológica, cirugía traumatológica, cirugía endocrina, cirugía de mama, cirugía de piel), cirugía de otorrinolaringología-cabeza y cuello, cirugía ginecológica, cirugía oral y maxilofacial, cirugía ortopédica, neurocirugía, cirugía oftalmológica (cirugía ocular), cirugía podológica, cirugía reconstructiva y cirugía urológica.

20 **[0884]** En una forma de realización, el procedimiento quirúrgico del ojo se selecciona del grupo que consiste en cirugía láser ocular, cirugía refractiva, cirugía de cataratas, cirugía de glaucoma, canaloplastia, cirugía de la córnea, cirugía vítreoretiniana, cirugía de los músculos oculares y cirugía oculoplástica.

[0885] En una forma de realización, el sujeto presenta una herida derivada de la intervención quirúrgica.

25 **[0886]** En una forma de realización, la composición reduce las cicatrices (p. ej., tamaño, gravedad) o impide la formación de una cicatriz, en comparación con la cicatriz o la formación de la cicatriz en el sujeto que no ha sido tratado con la composición. En una forma de realización, la composición reduce la pérdida de visión a causa de las cicatrices.

30 **[0887]** En una forma de realización, la herida no se produce como resultado de una infección. En una forma de realización, la herida se produce como resultado de una infección, por ejemplo, una infección bacteriana o vírica, y donde la infección ya no está presente cuando se trata la herida. En otra forma de realización, la herida se produce como resultado de una infección, por ejemplo, una infección bacteriana o vírica, y donde la infección todavía está presente cuando se trata la herida.

35 **[0888]** En una forma de realización, la composición se administra al sujeto menos de aproximadamente 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 2 semanas, 4 semanas, 2 meses, 4 meses, 6 meses, 8 meses, 10 meses o 1 año después de que el sujeto haya sido herido.

[0889] En una forma de realización, la composición se administra profilácticamente, antes del procedimiento quirúrgico, p. ej., durante al menos 1 día, 2 días, 3 días, 5 días o 1 semana.

40 **[0890]** En una forma de realización, la composición reduce el tiempo de curación o incrementa la tasa de curación de la herida. En algunas formas de realización, la composición reduce la inflamación asociada a la herida o a la curación de la herida.

45 **[0891]** En una forma de realización, el tiempo de curación de la herida (p. ej., la duración de una o varias de la fase inflamatoria, proliferativa o de remodelación de la cicatrización) se reduce en al menos aproximadamente un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 %, en comparación con el tiempo de curación de la herida (p. ej., la duración de una o varias de la fase inflamatoria, proliferativa o de remodelación de la cicatrización) que no se ha puesto en contacto con el quitosano soluble o derivado.

50 **[0892]** En una forma de realización, la tasa de curación de la herida (p. ej., la superficie absoluta curada cada día, el porcentaje de superficie inicial curada cada día, o la mayor distancia media al borde de la herida desde el centro de la herida dividida por el tiempo hasta el cierre completo de la herida) se incrementa al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 veces, en comparación con la tasa de curación de la herida que no se ha puesto en contacto con el quitosano soluble o derivado.

[0893] En una forma de realización, el método comprende, además, la administración al sujeto de un segundo tratamiento de heridas descrito en el presente documento, y/o un segundo agente de control de cicatrices descrito en el presente documento.

55 **[0894]** En una forma de realización, el segundo tratamiento de heridas comprende un antibiótico. En una forma de realización, la composición supera (p. ej., reduce, disminuye y/o previene) un efecto perjudicial del antibiótico en la curación de heridas.

[0895] En una forma de realización, el segundo tratamiento de heridas comprende un fármaco antiinflamatorio esteroideo o no esteroideo (AINES). En una forma de realización, la composición actúa adicional o sinérgicamente con el fármaco antiinflamatorio esteroideo o no esteroideo.

5 **[0896]** En una forma de realización, la composición se administra por vía tópica, p. ej., mediante enjuague tópico, gel y colirio.

[0897] En una forma de realización, la composición se administra antes, durante o después de la intervención quirúrgica.

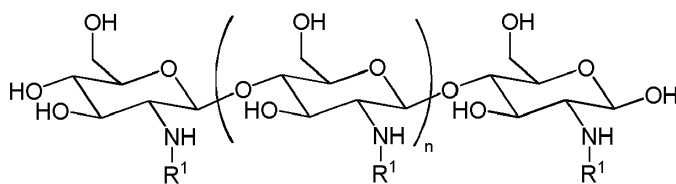
[0898] En una forma de realización, la composición se administra antes, durante o después de una o varias de las fases de cicatrización, p. ej., la fase inflamatoria, proliferativa o de remodelación.

10 [0899] En una forma de realización, la cantidad efectiva es una cantidad terapéuticamente efectiva.

[0900] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 6.8 a aproximadamente 7.4.

[0901] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 9.

15 **[0902]** En una forma de realización, el quitosano derivado comprende un quitosano de la siguiente fórmula (I):



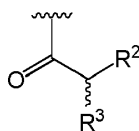
fórmula (I)

donde:

n es un número entero entre 20 y 6000; y

cada R¹ se selecciona de forma independiente para cada caso de entre hidrógeno, acetilo, y o bien:

20 a) un grupo de fórmula (III):



fórmula (III)

donde R^2 es hidrógeno o amino; y

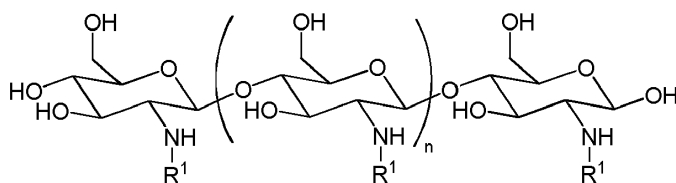
R³ es amino, guanidino, alquilo C₁-C₆ sustituido por una fracción amino o guanidino, o una cadena lateral de aminoácidos natural o no natural;

25 0

b) R^1 , al tomarse junto con el nitrógeno al que está unido, forma una fracción guanidina;

donde al menos el 25 % de los sustituyentes R¹ son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R¹ son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III) o se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar una fracción guanidina.

30 **[09003]** En una forma de realización, el quitosano derivado comprende la siguiente fórmula (I) donde al menos el 90 % en número o en peso de las fracciones R¹ se encuentran según se define en la fórmula (I) (por ejemplo, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 96 %, al menos aproximadamente el 97 %, al menos aproximadamente el 98 % o al menos aproximadamente el 99 %):



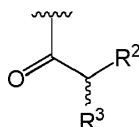
fórmula (I)

donde:

n es un número entero entre 20 y 6000; y

cada R¹ se selecciona de forma independiente para cada caso de entre hidrógeno, acetilo, y o bien:

- 5 a) un grupo de fórmula (III):



fórmula (III)

donde R² es hidrógeno o amino; y

R³ es amino, guanidino, alquilo C₁-C₆ sustituido por una fracción amino o guanidino, o una cadena lateral de aminoácidos natural o no natural;

- 10 o

b) R¹, al tomarse junto con el nitrógeno al que está unido, forma una fracción guanidina;

donde al menos el 25 % de los sustituyentes R¹ son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R¹ son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III) o se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar una fracción guanidina.

- 15 **[0904]** En algunas formas de realización, entre el 25-95 % de los sustituyentes R¹ son hidrógeno.

[0905] En algunas formas de realización, entre el 55-90 % de los sustituyentes R¹ son hidrógeno.

[0906] En algunas formas de realización, entre el 1-50 % de los sustituyentes R¹ son acetilo.

[0907] En algunas formas de realización, entre el 4-20 % de los sustituyentes R¹ son acetilo.

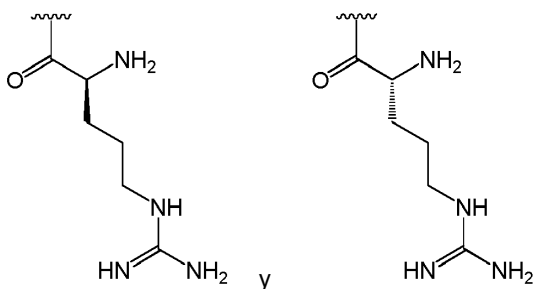
[0908] En algunas formas de realización, entre el 2-50 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III).

- 20 **[0909]** En algunas formas de realización, entre el 4-30 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III).

[0910] En algunas formas de realización, el 55-90 % de los sustituyentes R¹ son hidrógeno, el 4-20 % de los sustituyentes R¹ son acetilo, el 4-30 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III).

[0911] En algunas formas de realización, R² es amino y R³ es una cadena lateral de la arginina.

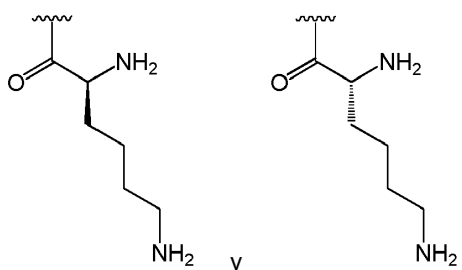
[0912] En algunas formas de realización, R¹ se selecciona de entre uno de los siguientes:



- 25

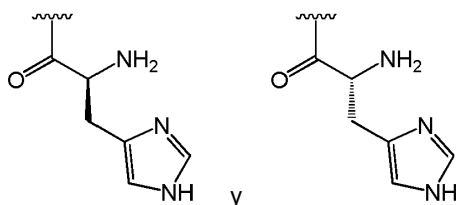
[0913] En algunas formas de realización, R² es amino y R³ es una cadena lateral de la lisina.

[0914] En algunas formas de realización, R¹ se selecciona de entre uno de los siguientes:

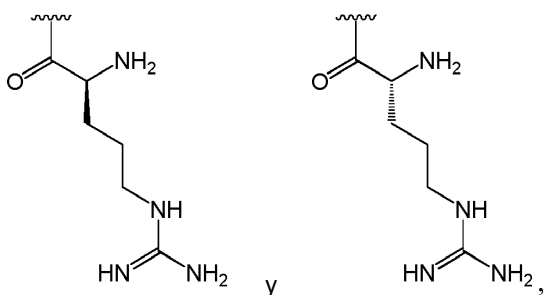


[0915] En algunas formas de realización, R^2 es amino y R^3 es una cadena lateral de la histidina.

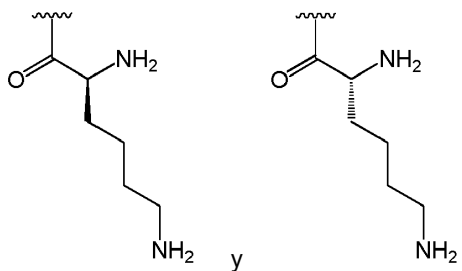
[0916] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



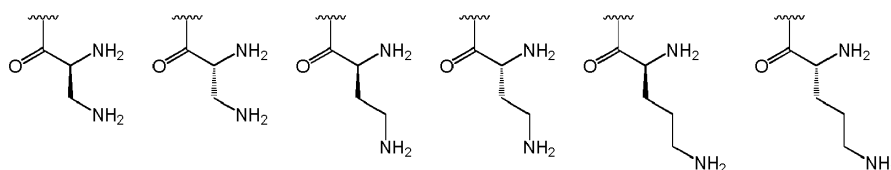
- 5 **[0917]** En algunas formas de realización, al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[0918] Y al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de entre los siguientes:



- 10 **[0919]** En algunas formas de realización, R^2 es amino y R^3 es un alquilo C_1 - C_6 sustituido.
[0920] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo amino.
[0921] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo amino.
[0922] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo amino.
[0923] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo amino.
15 **[0924]** En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo amino.
[0925] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo amino.
[0926] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo amino.
[0927] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[0928] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[0929] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo guanidino.

[0930] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo guanidino.

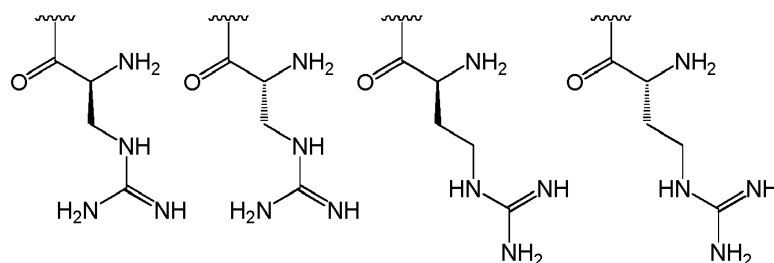
5 [0931] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo guanidino.

[0932] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo guanidino.

[0933] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo guanidino.

[0934] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[0935] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



10

[0936] En algunas formas de realización, donde R^2 es amino sustituido por un grupo protector de nitrógeno antes de la sustitución de quitosano y se elimina tras la sustitución de quitosano.

[0937] En algunas formas de realización, el grupo protector de nitrógeno es *tert*-butiloxicarbonilo (Boc).

15 [0938] En algunas formas de realización, se utiliza un grupo protector de nitrógeno en el proceso sintético, que puede proporcionar un polímero intermedio que presente un grupo protector de nitrógeno, como Boc.

[0939] En algunas formas de realización, R^2 es amino.

[0940] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es amino.

[0941] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es guanidino.

[0942] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es un alquilo C_1 - C_6 sustituido.

20 [0943] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo amino.

[0944] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo amino.

[0945] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo amino.

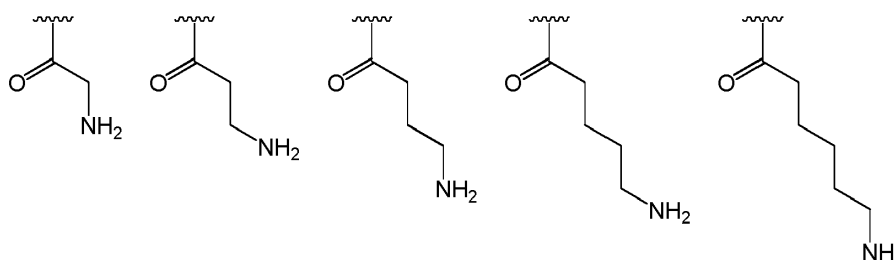
[0946] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo amino.

[0947] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo amino.

25 [0948] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo amino.

[0949] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo amino.

[0950] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[0951] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[0952] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo guanidino.

[0953] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo guanidino.

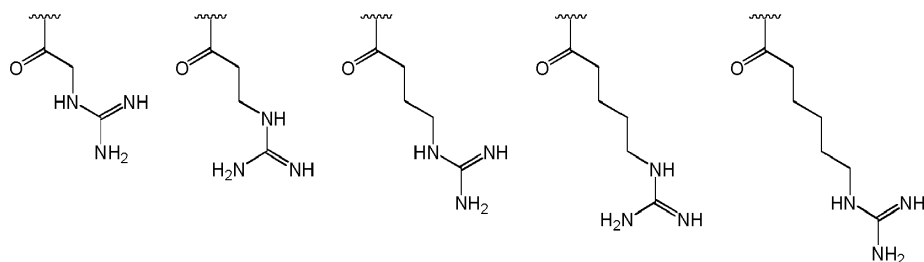
[0954] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo guanidino.

5 **[0955]** En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo guanidino.

[0956] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo guanidino.

[0957] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[0958] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



10 **[0959]** En algunas formas de realización, al menos el 25 % de los sustituyentes R^1 son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de manera independiente de entre cualquiera de las fórmulas que se muestran específicamente arriba.

[0960] En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado de fórmula (I) se puede derivar además en las fracciones hidroxilo libres.

15 **[0961]** En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 5 000 y 1 000 000 Da.

[0962] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 10 000 y 350 000 Da.

20 **[0963]** En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 10 000 y 60 000 Da.

[0964] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 45 000 Da.

[0965] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 35 000 Da.

25 **[0966]** En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 25 000 Da.

[0967] En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado es soluble en una solución acuosa con un pH entre 6 y 8.

30 **[0968]** En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado es soluble en una solución acuosa con un pH entre 6,8 y 7,4.

[0969] En una forma de realización, el quitosano está funcionalizado entre el 5 % y el 50 %.

[0970] En una forma de realización preferida, el quitosano está funcionalizado entre el 20 % y el 30 %.

[0971] En una forma de realización, el grado de desacetilación (% de DDA) del quitosano derivado es de entre el 75 % y el 95 %.

35 **[0972]** En una forma de realización, el grado de desacetilación (% de DDA) del quitosano derivado es de entre el 80 % y el 90 %.

[0973] En una forma de realización, el índice de polidispersidad (PDI) del quitosano derivado es de entre 1,0 y 2,5.

40 **[0974]** En una forma de realización, el índice de polidispersidad (PDI) del quitosano derivado es de entre 1,2 y 1,8.

[0975] En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado se encuentra sustancialmente libre de otras impurezas.

5 **[0976]** En un aspecto, la descripción presenta un método de tratamiento de la inflamación (p. ej., reducción de la inflamación) en un sujeto, comprendiendo el método la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de una composición que comprende un quitosano soluble o derivado, donde la inflamación no está asociada a una infección bacteriana (p. ej., donde el sujeto no presenta una infección bacteriana), tratando de este modo la herida.

[0977] En algunas formas de realización, la composición reduce el nivel de inflamación y/o reduce la duración de la inflamación, p. ej., en al menos un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 %, en comparación con el nivel de inflamación o la duración de la inflamación en el sujeto que no ha sido tratado con la composición.

10 **[0978]** En algunas formas de realización, la composición regula al alza una o varias citocinas antiinflamatorias (p. ej., IL-10) y/o regula a la baja una o varias citocinas proinflamatorias (p. ej., TNF- α y/o IL-8).

[0979] En algunas formas de realización, el método comprende, además, la administración a un sujeto de un segundo agente antiinflamatorio.

15 **[0980]** En algunas formas de realización, el segundo agente antiinflamatorio se selecciona del grupo que consiste en un esteroide (por ejemplo, glucocorticoides (p. ej., prednisolona)), un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (por ejemplo, salicilatos (p. ej., aspirina (ácido acetilsalicílico), diflunisal, salsalato); un derivado de ácido propiónico (p. ej., ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, loxoprofeno), un derivado de ácido acético (indometacina, sulindaco, etodolaco, ketorolaco, diclofenaco, nabumetona); un derivado de ácido enólico (oxicam) (p. ej., piroxicam, meloxicam, tenoxicam, droxicam, lornoxicam, isoxicam); un derivado de ácido fenámico (fenamato) (p. ej., ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico), un inhibidor selectivo de la COX-2 (coxib) (p. ej., celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, lumiracoxib, etoricoxib, firocoxib); sulfonanilida (nimesulida); un inhibidor de 5-LOX/COX (licofelona); y un derivado antiinflamatorio selectivo inmune (ImSAID).

25 **[0981]** En una forma de realización, el sujeto presenta una herida. En una forma de realización, la herida es una herida aguda. En una forma de realización, la herida es una herida crónica, p. ej., una herida que no se cura siguiendo un conjunto ordenado de etapas, en una cantidad de tiempo predecible, o en el plazo de tres meses. En una forma de realización, la herida es una herida quirúrgica, por ejemplo, una herida derivada de injertos médicos (p. ej., injertos de piel u óseos) en la zona donante y/o en la zona del injerto, de extirpaciones de grosor completo o de grosor parcial. En una forma de realización, la herida es una quemadura. En una forma de realización, la herida se encuentra en la epidermis, la dermis o la hipodermis. En una forma de realización, la herida se encuentra en la membrana mucosa. En una forma de realización, la herida es una úlcera venosa, una úlcera diabética, una úlcera corneal (o daños en el epitelio corneal), una úlcera bucal, una úlcera péptica o una úlcera por presión.

35 **[0982]** En una forma de realización, la composición se administra al sujeto menos de aproximadamente 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 2 semanas, 4 semanas, 2 meses, 4 meses, 6 meses, 8 meses, 10 meses o 1 año después de que el sujeto haya sido herido.

[0983] En una forma de realización, la composición se administra al sujeto antes de la lesión con herida, p. ej., durante al menos 1 día, 2 días, 3 días, 5 días o 1 semana.

40 **[0984]** En una forma de realización, la composición reduce el tiempo de curación o incrementa la tasa de curación de la herida. En algunas formas de realización, la composición reduce la inflamación asociada a la herida o a la curación de la herida.

45 **[0985]** En una forma de realización, el tiempo de curación de la herida (p. ej., la duración de una o varias de la fase inflamatoria, proliferativa o de remodelación de la cicatrización) se reduce en al menos aproximadamente un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 %, en comparación con el tiempo de curación de la herida (p. ej., la duración de una o varias de la fase inflamatoria, proliferativa o de remodelación de la cicatrización) que no se ha puesto en contacto con el quitosano soluble o derivado.

50 **[0986]** En una forma de realización, la tasa de curación de la herida (p. ej., la superficie absoluta curada cada día, el porcentaje de superficie inicial curada cada día, o la mayor distancia media al borde de la herida desde el centro de la herida dividida por el tiempo hasta el cierre completo de la herida) se incrementa al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 veces, en comparación con la tasa de curación de la herida que no se ha puesto en contacto con el quitosano soluble o derivado.

55 **[0987]** En una forma de realización, el método comprende además la administración al sujeto de un tratamiento de heridas, p. ej., uso de antibióticos o antibacterianos, desbridamiento, irrigación, tratamiento de heridas con presión negativa (cierre asistido por vacío), calentamiento, oxigenación, cura en ambiente húmedo, eliminación de estrés mecánico y/o adición de células (por ejemplo, queratinocitos) u otros materiales (por ejemplo, sustitutos de piel artificial que presenten fibroblastos y/o queratinocitos en una matriz de colágeno) para secretar o mejorar los niveles de factores de curación (p. ej., factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento

insulínico (IGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y factor de crecimiento epidérmico (EGF)).

[0988] En una forma de realización, el tratamiento de heridas comprende un tratamiento de heridas con presión negativa (cierre asistido por vacío).

- 5 **[0989]** En una forma de realización, el tratamiento de heridas comprende un fármaco antiinflamatorio esteroideo o no esteroideo (AINES). En una forma de realización, la composición actúa adicional o sinérgicamente con el fármaco antiinflamatorio esteroideo o no esteroideo.

[0990] En una forma de realización, la composición se administra por vía tópica u oral, por ejemplo, mediante enjuague tópico, gel, pulverización, por vía oral, mediante enema, inhalación, polvo seco, líquido en aerosol, colirio. En algunas formas de realización, la composición se administra por vía oral para tratar un trastorno inflamatorio gastrointestinal.

10

[0991] En una forma de realización, la composición se administra antes, durante o después de una o varias de las fases de cicatrización, p. ej., la fase inflamatoria, proliferativa o de remodelación.

[0992] En una forma de realización, la cantidad efectiva es una cantidad terapéuticamente efectiva.

15

[0993] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 7,4.

[0994] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 9.

20

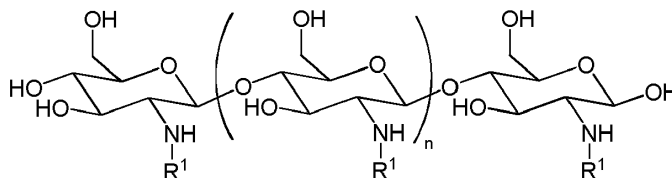
[0995] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 6,0, p. ej., en heridas o en el duodeno.

[0996] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 4,0, p. ej., en el estómago.

[0997] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 8,0 a aproximadamente 8,5, p. ej., en la parte inferior del tracto gastrointestinal.

25

[0998] En una forma de realización, el quitosano derivado comprende un quitosano de la siguiente fórmula (I):



fórmula (I)

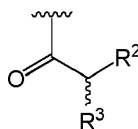
donde:

n es un número entero entre 20 y 6000; y

cada R^1 se selecciona de forma independiente para cada caso de entre hidrógeno, acetilo, y o bien:

30

a) un grupo de fórmula (III):



fórmula (III)

donde R^2 es hidrógeno o amino; y

R^3 es amino, guanidino, alquilo C_1 - C_6 sustituido por una fracción amino o guanidino, o una cadena lateral de aminoácidos natural o no natural;

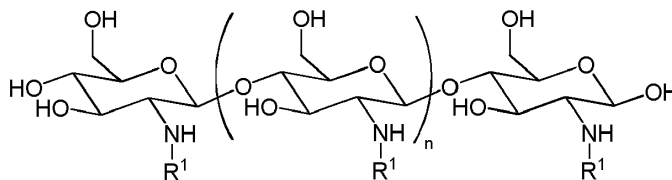
35

o

b) R^1 , al tomarse junto con el nitrógeno al que está unido, forma una fracción guanidina;

donde al menos el 25 % de los sustituyentes R^1 son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R^1 son un grupo de fórmula (III) o se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar una fracción guanidina.

[0999] En una forma de realización, el quitosano derivado comprende la siguiente fórmula (I) donde al menos el 90 % en número o en peso de las fracciones R^1 se encuentran según se define en la fórmula (I) (por ejemplo, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 96 %, al menos aproximadamente el 97 %, al menos aproximadamente el 98 % o al menos aproximadamente el 99 %):



fórmula (I)

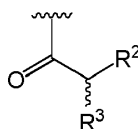
5

donde:

n es un número entero entre 20 y 6000; y

cada R^1 se selecciona de forma independiente para cada caso de entre hidrógeno, acetilo, y o bien:

a) un grupo de fórmula (III):



fórmula (III)

10

donde R^2 es hidrógeno o amino; y

R^3 es amino, guanidino, alquilo C_1-C_6 sustituido por una fracción amino o guanidino, o una cadena lateral de aminoácidos natural o no natural;

o

15 b) R^1 , al tomarse junto con el nitrógeno al que está unido, forma una fracción guanidina;

donde al menos el 25 % de los sustituyentes R^1 son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R^1 son un grupo de fórmula (III) o se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar una fracción guanidina.

[1000] En algunas formas de realización, entre el 25-95 % de los sustituyentes R^1 son hidrógeno.

20 **[1001]** En algunas formas de realización, entre el 55-90 % de los sustituyentes R^1 son hidrógeno.

[1002] En algunas formas de realización, entre el 1-50 % de los sustituyentes R^1 son acetilo.

[1003] En algunas formas de realización, entre el 4-20 % de los sustituyentes R^1 son acetilo.

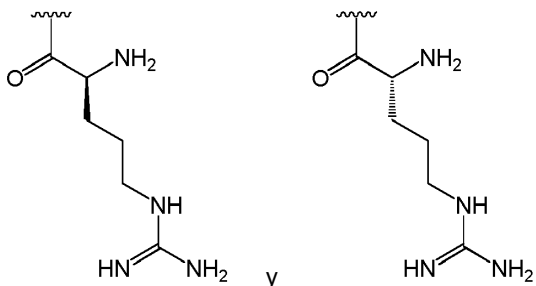
[1004] En algunas formas de realización, entre el 2-50 % de los sustituyentes R^1 son un grupo de fórmula (III).

[1005] En algunas formas de realización, entre el 4-30 % de los sustituyentes R^1 son un grupo de fórmula (III).

25 **[1006]** En algunas formas de realización, el 55-90 % de los sustituyentes R^1 son hidrógeno, el 4-20 % de los sustituyentes R^1 son acetilo, el 4-30 % de los sustituyentes R^1 son un grupo de fórmula (III).

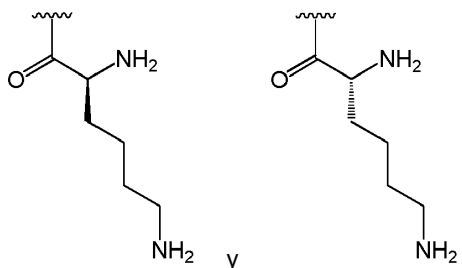
[1007] En algunas formas de realización, R^2 es amino y R^3 es una cadena lateral de la arginina.

[1008] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



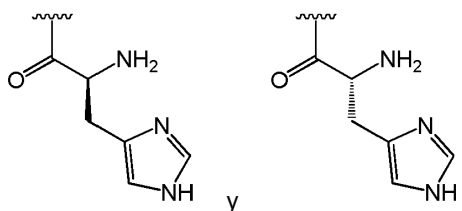
30 **[1009]** En algunas formas de realización, R^2 es amino y R^3 es una cadena lateral de la lisina.

[1010] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



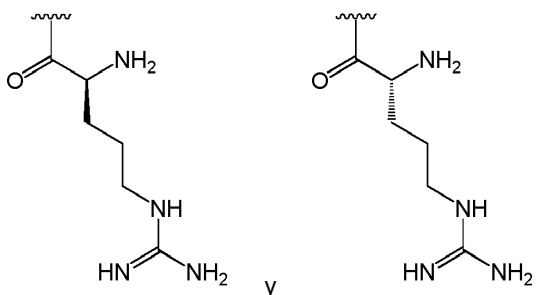
[1011] En algunas formas de realización, R^2 es amino y R^3 es una cadena lateral de la histidina.

[1012] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:

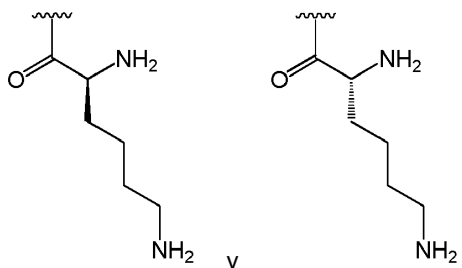


5

[1013] En algunas formas de realización, al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[1014] Y al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de entre los siguientes:



10

[1015] En algunas formas de realización, R^2 es amino y R^3 es un alquilo C_1 - C_6 sustituido.

[1016] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo amino.

[1017] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo amino.

[1018] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo amino.

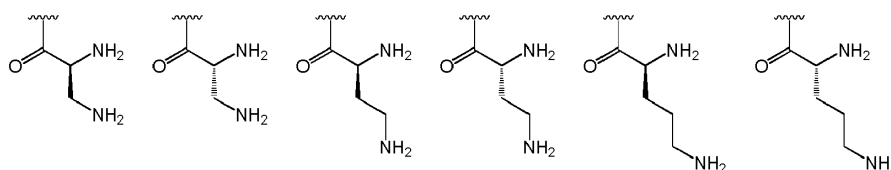
15 [1019] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo amino.

[1020] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo amino.

[1021] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo amino.

[1022] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo amino.

[1023] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[1024] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[1025] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo guanidino.

[1026] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo guanidino.

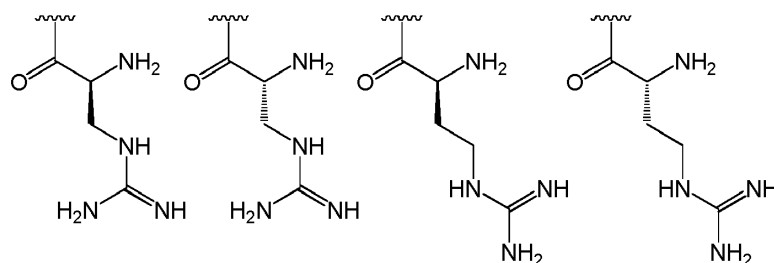
5 [1027] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo guanidino.

[1028] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo guanidino.

[1029] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo guanidino.

[1030] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[1031] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



10

[1032] En algunas formas de realización, donde R^2 es amino sustituido por un grupo protector de nitrógeno antes de la sustitución de quitosano y se elimina tras la sustitución de quitosano.

[1033] En algunas formas de realización, el grupo protector de nitrógeno es *tert*-butiloxicarbonilo (Boc).

15 [1034] En algunas formas de realización, se utiliza un grupo protector de nitrógeno en el proceso sintético, que puede proporcionar un polímero intermedio que presente un grupo protector de nitrógeno, como Boc.

[1035] En algunas formas de realización, R^2 es amino.

[1036] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es amino.

[1037] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es guanidino.

[1038] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es un alquilo C_1 - C_6 sustituido.

20 [1039] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo amino.

[1040] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo amino.

[1041] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo amino.

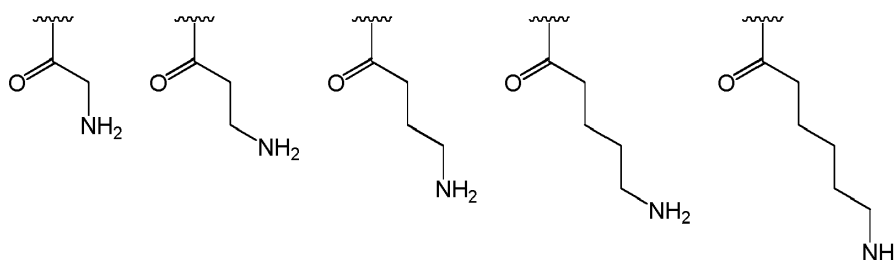
[1042] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo amino.

[1043] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo amino.

25 [1044] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo amino.

[1045] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo amino.

[1046] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[1047] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[1048] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo guanidino.

[1049] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo guanidino.

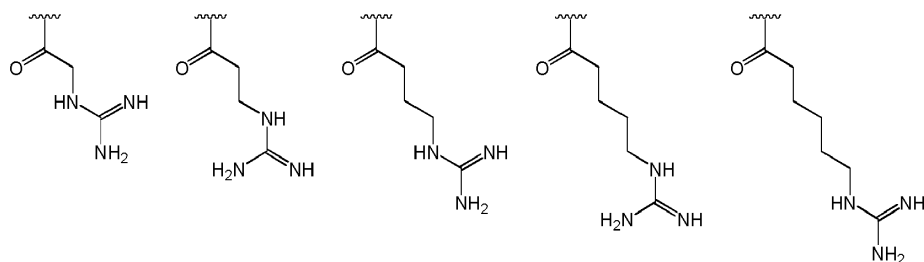
[1050] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo guanidino.

5 **[1051]** En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo guanidino.

[1052] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo guanidino.

[1053] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[1054] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



10 **[1055]** En algunas formas de realización, al menos el 25 % de los sustituyentes R^1 son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de manera independiente de entre cualquiera de las fórmulas que se muestran específicamente arriba.

[1056] En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado de fórmula (I) se puede derivar además en las fracciones hidroxilo libres.

15 **[1057]** En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 5 000 y 1 000 000 Da.

[1058] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 10 000 y 350 000 Da.

20 **[1059]** En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 10 000 y 60 000 Da.

[1060] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 45 000 Da.

[1061] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 35 000 Da.

25 **[1062]** En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 25 000 Da.

[1063] En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado es soluble en una solución acuosa con un pH entre 6 y 8.

30 **[1064]** En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado es soluble en una solución acuosa con un pH entre 6,8 y 7,4.

[1065] En una forma de realización, el quitosano está funcionalizado entre el 5 % y el 50 %.

[1066] En una forma de realización preferida, el quitosano está funcionalizado entre el 20 % y el 30 %.

[1067] En una forma de realización, el grado de desacetilación (% de DDA) del quitosano derivado es de entre el 75 % y el 95 %.

35 **[1068]** En una forma de realización, el grado de desacetilación (% de DDA) del quitosano derivado es de entre el 80 % y el 90 %.

[1069] En una forma de realización, el índice de polidispersidad (PDI) del quitosano derivado es de entre 1,0 y 2,5.

40 **[1070]** En una forma de realización, el índice de polidispersidad (PDI) del quitosano derivado es de entre 1,2 y 1,8.

[1071] En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado se encuentra sustancialmente libre de otras impurezas.

[1072] En un aspecto, la descripción presenta un método de tratamiento de una herida en un sujeto, comprendiendo el método: la aplicación de una presión negativa en la herida (p. ej., mediante un vacío); y la puesta en contacto de la herida con una cantidad efectiva de una composición que comprende un quitosano soluble o derivado, tratando de este modo la herida.

- 5 **[1073]** En una forma de realización, la composición reduce el tiempo de curación o incrementa la tasa de curación de la herida. En algunas formas de realización, la composición reduce la inflamación asociada a la herida o a la curación de la herida.

[1074] En una forma de realización, el sujeto es un humano, un animal (p. ej., un animal de granja, de circo o de zoológico, o un animal de compañía).

- 10 **[1075]** En una forma de realización, el sujeto presenta una enfermedad crónica. En una forma de realización, la enfermedad crónica se selecciona del grupo que consiste en enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (p. ej., enfermedad de Crohn), diabetes (p. ej., diabetes *mellitus* tipos 1 o tipo 2), enfermedad renal crónica (ERC), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipotiroidismo, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, encefalopatía hepática, peritonitis, periodontitis, sinusitis, rinitis, sepsis y lupus eritematoso sistémico.

- 15 **[1076]** En una forma de realización, el sujeto ha sido tratado o está siendo tratado con una o varias de las terapias contra el cáncer, p. ej., quimioterapia o radioterapia. En una forma de realización, la composición se administra al sujeto antes, durante o después de que el sujeto se trate con la terapia contra el cáncer. En una forma de realización, la composición se administra al sujeto antes de la terapia, p. ej., durante al menos aproximadamente 1 día, 2 días, 3 días, 5 días o 1 semana. En una forma de realización, la composición se
20 administra al sujeto menos de aproximadamente 1 día, 2 días, 4 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas o 4 semanas después de que el sujeto se trate con la terapia contra el cáncer.

- [1077]** En una forma de realización, el sujeto ha sido tratado o está siendo tratado con terapia inmunosupresora. En una forma de realización, la composición se administra al sujeto antes de la terapia, p. ej., durante al menos aproximadamente 1 día, 2 días, 3 días, 5 días o 1 semana. En una forma de realización, la composición se
25 administra al sujeto menos de aproximadamente 1 día, 2 días, 4 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas o 4 semanas después de que el sujeto se trate con la terapia inmunosupresora.

- [1078]** En una forma de realización, la herida está causada, por ejemplo, por quimioterapia, radioterapia, terapia inmunosupresora, daños químicos, daños biológicos, daños radiológicos, o inmunodeficiencia o alteración del sistema inmunitario (p. ej., inmunodeficiencia primaria o inmunodeficiencia adquirida (p. ej., sida, desnutrición,
30 envejecimiento, medicamentos concretos (p. ej., quimioterapia, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, fármacos inmunosupresores tras trasplantes de órganos, glucocorticoides)).

[1079] En una forma de realización, la herida se produce como resultado de una infección, por ejemplo, una infección bacteriana o vírica, y donde la infección ya no está presente cuando se trata la herida.

- 35 **[1080]** En una forma de realización, la herida se produce como resultado de una infección, por ejemplo, una infección bacteriana o vírica, y donde la infección todavía está presente cuando se trata la herida.

- [1081]** En una forma de realización, la herida es una herida aguda. En una forma de realización, la herida es una herida crónica, p. ej., una herida que no se cura siguiendo un conjunto ordenado de etapas, en una cantidad de tiempo predecible, o en el plazo de tres meses. En una forma de realización, la herida es una herida quirúrgica, por ejemplo, una herida derivada de injertos médicos (p. ej., injertos de piel u óseos) en la zona donante y/o en la
40 zona del injerto, de extirpaciones de grosor completo o de grosor parcial. En una forma de realización, la herida es una quemadura.

[1082] En una forma de realización, la herida se encuentra en la epidermis, la dermis o la hipodermis. En una forma de realización, la herida se encuentra en la membrana mucosa.

- 45 **[1083]** En una forma de realización, la herida es una úlcera venosa, una úlcera diabética, una úlcera corneal (o daños en el epitelio corneal), una úlcera bucal, una úlcera péptica o una úlcera por presión.

- [1084]** En una forma de realización, la composición se administra al sujeto menos de aproximadamente 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 2 semanas, 4 semanas, 2 meses, 4 meses, 6 meses, 8 meses, 10 meses o 1 año después de que el sujeto haya sido herido. En una forma de realización, la composición se administra profilácticamente,
50 antes de la lesión, p. ej., durante al menos 1 día, 2 días, 3 días, 5 días o 1 semana.

- [1085]** En una forma de realización, el tiempo de curación de la herida (p. ej., la duración de una o varias de la fase inflamatoria, proliferativa o de remodelación de la cicatrización) se reduce en al menos aproximadamente un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 %, en comparación con el tiempo de curación de la herida (p. ej., la duración de una o varias de la fase inflamatoria, proliferativa o de remodelación de la cicatrización) que no se ha puesto en contacto con el quitosano soluble o derivado.
55

[1086] En una forma de realización, la tasa de curación de la herida (p. ej., la superficie absoluta curada cada día, el porcentaje de superficie inicial curada cada día, o la mayor distancia media al borde de la herida desde el

centro de la herida dividida por el tiempo hasta el cierre completo de la herida) se incrementa al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 veces, en comparación con la tasa de curación de la herida que no se ha puesto en contacto con el quitosano soluble o derivado.

- 5 **[1087]** En una forma de realización, el método comprende además la administración al sujeto de un segundo tratamiento de heridas, p. ej., uso de antibióticos o antibacterianos, desbridamiento, irrigación, tratamiento de heridas con presión negativa (cierre asistido por vacío), calentamiento, oxigenación, cura en ambiente húmedo, eliminación de estrés mecánico y/o adición de células (por ejemplo, queratinocitos) u otros materiales (por ejemplo, sustitutos de piel artificial que presenten fibroblastos y/o queratinocitos en una matriz de colágeno) para secretar o mejorar los niveles de factores de curación (p. ej., factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF),
- 10 factor de crecimiento insulínico (IGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y factor de crecimiento epidérmico (EGF)).

[1088] En una forma de realización, el segundo tratamiento de heridas comprende un tratamiento de heridas con presión negativa (cierre asistido por vacío).

- 15 **[1089]** En una forma de realización, el segundo tratamiento de heridas comprende un antibiótico. En una forma de realización, la composición supera (p. ej., reduce, disminuye, previene) un efecto perjudicial del antibiótico en la curación de heridas.

[1090] En una forma de realización, el segundo tratamiento de heridas comprende un fármaco antiinflamatorio esteroideo o no esteroideo (AINES). En una forma de realización, la composición actúa adicional o sinérgicamente con el fármaco antiinflamatorio esteroideo o no esteroideo.

- 20 **[1091]** En una forma de realización, la composición se administra por vía tópica u oral, por ejemplo, mediante enjuague tópico, gel, pulverización, por vía oral, mediante enema, inhalación, polvo seco, líquido en aerosol, polvo en aerosol o mediante colirio. En algunas formas de realización, la composición se administra por vía oral para tratar una herida (p. ej., daños en la mucosa) en el tracto gastrointestinal y/o un trastorno inflamatorio gastrointestinal. En algunas formas de realización, la composición se administra por vía tópica para tratar una
- 25 herida y/o para reducir o prevenir una cicatriz, p. ej., en el ojo.

[1092] En una forma de realización, la cantidad efectiva es una cantidad terapéuticamente efectiva.

[1093] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 7,4.

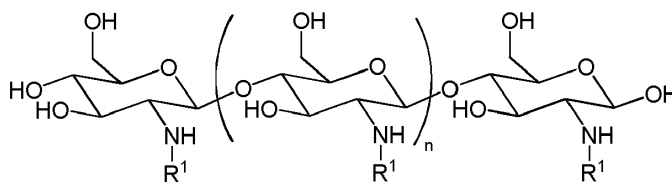
- 30 **[1094]** En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 9.

[1095] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 6,0, p. ej., en heridas o en el duodeno.

[1096] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 4,0, p. ej., en el estómago.

- 35 **[1097]** En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 8,0 a aproximadamente 8,5, p. ej., en la parte inferior del tracto gastrointestinal.

[1098] En una forma de realización, el quitosano derivado comprende un quitosano de la siguiente fórmula (I):



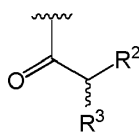
fórmula (I)

donde:

- 40 n es un número entero entre 20 y 6000; y

cada R^1 se selecciona de forma independiente para cada caso de entre hidrógeno, acetilo, y o bien:

a) un grupo de fórmula (III):



fórmula (III)

donde R^2 es hidrógeno o amino; y

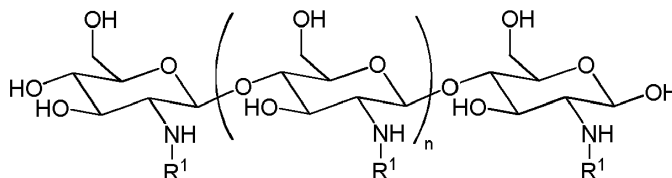
R^3 es amino, guanidino, alquilo C_1 - C_6 sustituido por una fracción amino o guanidino, o una cadena lateral de aminoácidos natural o no natural;

5 o

b) R^1 , al tomarse junto con el nitrógeno al que está unido, forma una fracción guanidina;

donde al menos el 25 % de los sustituyentes R^1 son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R^1 son un grupo de fórmula (III) o se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar una fracción guanidina.

- 10 **[1099]** En una forma de realización, el quitosano derivado comprende la siguiente fórmula (I) donde al menos el 90 % en número o en peso de las fracciones R^1 se encuentran según se define en la fórmula (I) (por ejemplo, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 96 %, al menos aproximadamente el 97 %, al menos aproximadamente el 98 % o al menos aproximadamente el 99 %):



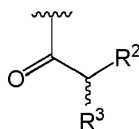
fórmula (I)

15 donde:

n es un número entero entre 20 y 6000; y

cada R^1 se selecciona de forma independiente para cada caso de entre hidrógeno, acetilo, y o bien:

a) un grupo de fórmula (III):



fórmula (III)

20 donde R^2 es hidrógeno o amino; y

R^3 es amino, guanidino, alquilo C_1 - C_6 sustituido por una fracción amino o guanidino, o una cadena lateral de aminoácidos natural o no natural;

o

b) R^1 , al tomarse junto con el nitrógeno al que está unido, forma una fracción guanidina;

- 25 donde al menos el 25 % de los sustituyentes R^1 son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R^1 son un grupo de fórmula (III) o se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar una fracción guanidina.

[1100] En algunas formas de realización, entre el 25-95 % de los sustituyentes R^1 son hidrógeno.

[1101] En algunas formas de realización, entre el 55-90 % de los sustituyentes R^1 son hidrógeno.

- 30 **[1102]** En algunas formas de realización, entre el 1-50 % de los sustituyentes R^1 son acetilo.

[1103] En algunas formas de realización, entre el 4-20 % de los sustituyentes R^1 son acetilo.

[1104] En algunas formas de realización, entre el 2-50 % de los sustituyentes R^1 son un grupo de fórmula (III).

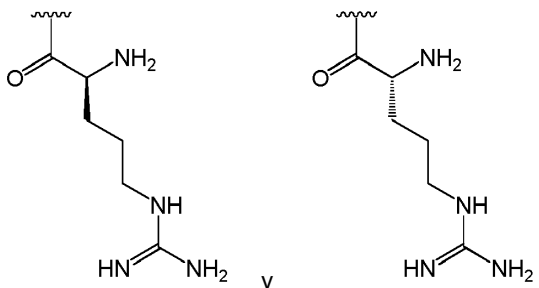
[1105] En algunas formas de realización, entre el 4-30 % de los sustituyentes R^1 son un grupo de fórmula (III).

[1106] En algunas formas de realización, el 55-90 % de los sustituyentes R^1 son hidrógeno, el 4-20 % de los sustituyentes R^1 son acetilo, el 4-30 % de los sustituyentes R^1 son un grupo de fórmula (III).

[1107] En algunas formas de realización, R^2 es amino y R^3 es una cadena lateral de la arginina.

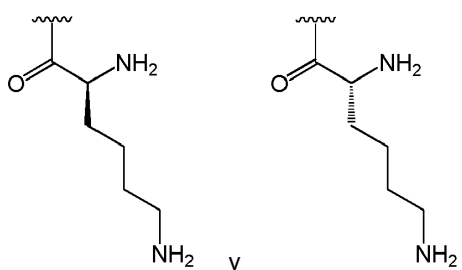
[1108] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:

5



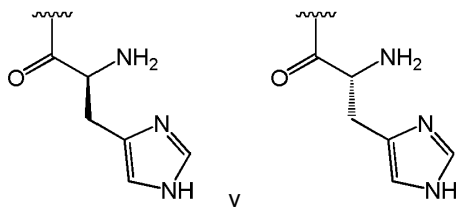
[1109] En algunas formas de realización, R^2 es amino y R^3 es una cadena lateral de la lisina.

[1110] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:

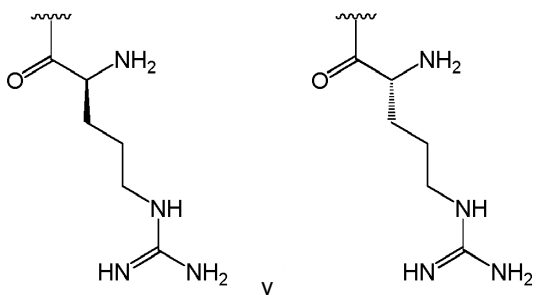


[1111] En algunas formas de realización, R^2 es amino y R^3 es una cadena lateral de la histidina.

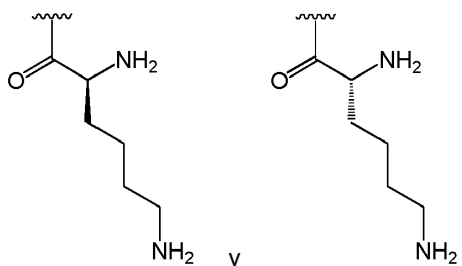
10 [1112] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[1113] En algunas formas de realización, al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



15 [1114] Y al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de entre los siguientes:



[1115] En algunas formas de realización, R^2 es amino y R^3 es un alquilo C_1 - C_6 sustituido.

[1116] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo amino.

[1117] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo amino.

[1118] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo amino.

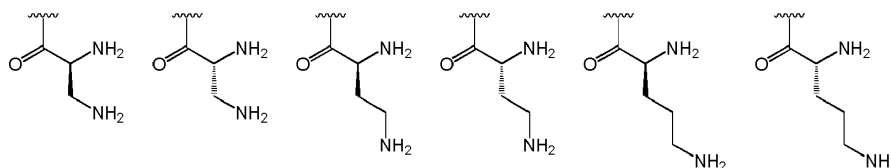
5 [1119] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo amino.

[1120] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo amino.

[1121] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo amino.

[1122] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo amino.

[1123] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



10

[1124] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[1125] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo guanidino.

[1126] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo guanidino.

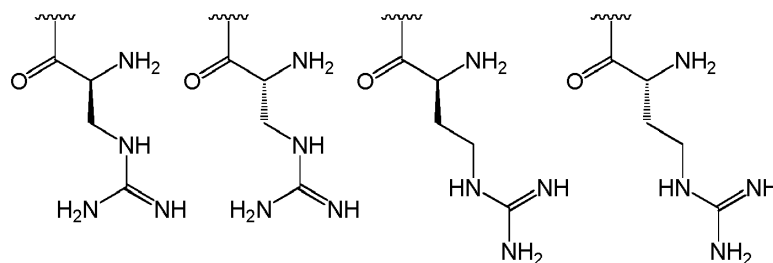
[1127] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo guanidino.

15 [1128] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo guanidino.

[1129] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo guanidino.

[1130] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[1131] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



20 [1132] En algunas formas de realización, donde R^2 es amino sustituido por un grupo protector de nitrógeno antes de la sustitución de quitosano y se elimina tras la sustitución de quitosano.

[1133] En algunas formas de realización, el grupo protector de nitrógeno es *tert*-butiloxycarbonilo (Boc).

[1134] En algunas formas de realización, se utiliza un grupo protector de nitrógeno en el proceso sintético, que puede proporcionar un polímero intermedio que presente un grupo protector de nitrógeno, como Boc.

25 [1135] En algunas formas de realización, R^2 es amino.

[1136] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es amino.

[1137] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es guanidino.

[1138] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es un alquilo C_1 - C_6 sustituido.

[1139] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo amino.

30 [1140] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo amino.

[1141] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo amino.

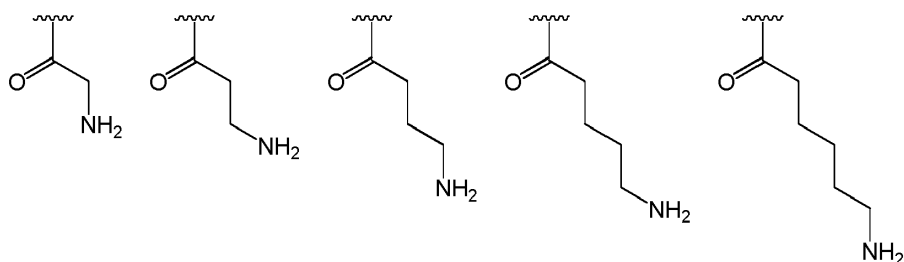
[1142] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo amino.

[1143] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo amino.

[1144] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo amino.

[1145] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo amino.

[1146] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[1147] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo guanidino.

5 [1148] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo guanidino.

[1149] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo guanidino.

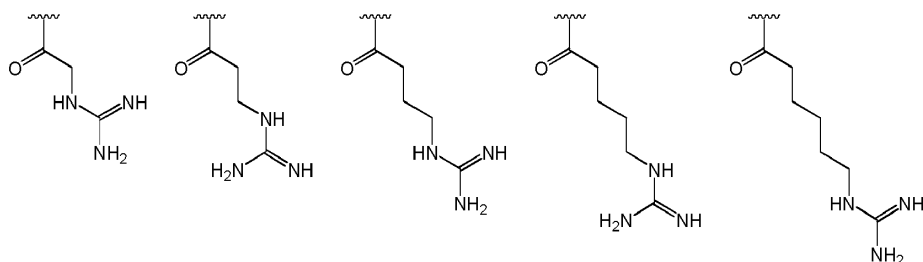
[1150] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo guanidino.

[1151] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo guanidino.

[1152] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo guanidino.

10 [1153] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[1154] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



15 [1155] En algunas formas de realización, al menos el 25 % de los sustituyentes R^1 son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de manera independiente de entre cualquiera de las fórmulas que se muestran específicamente arriba.

[1156] En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado de fórmula (I) se puede derivar además en las fracciones hidroxilo libres.

[1157] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 5 000 y 1 000 000 Da.

20 [1158] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 10 000 y 350 000 Da.

[1159] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 10 000 y 60 000 Da.

25 [1160] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 45 000 Da.

[1161] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 35 000 Da.

[1162] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 25 000 Da.

30 [1163] En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado es soluble en una solución acuosa con un pH entre 6 y 8.

[1164] En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado es soluble en una solución acuosa con un pH entre 6,8 y 7,4.

[1165] En una forma de realización, el quitosano está funcionalizado entre el 5 % y el 50 %.

35 [1166] En una forma de realización preferida, el quitosano está funcionalizado entre el 20 % y el 30 %.

- [1167]** En una forma de realización, el grado de desacetilación (% de DDA) del quitosano derivado es de entre el 75 % y el 95 %.
- [1168]** En una forma de realización, el grado de desacetilación (% de DDA) del quitosano derivado es de entre el 80 % y el 90 %.
- 5 **[1169]** En una forma de realización, el índice de polidispersidad (PDI) del quitosano derivado es de entre 1,0 y 2,5.
- [1170]** En una forma de realización, el índice de polidispersidad (PDI) del quitosano derivado es de entre 1,2 y 1,8.
- 10 **[1171]** En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado se encuentra sustancialmente libre de otras impurezas.
- [1172]** En un aspecto, la descripción presenta un apósito para heridas, comprendiendo un gel o una almohadilla absorbente que mantiene una cantidad efectiva de un quitosano soluble o derivado en la superficie de la herida o proporciona un suministro continuo de una cantidad efectiva de un quitosano soluble o derivado en la herida.
- 15 **[1173]** En una forma de realización, la composición reduce el tiempo de curación o incrementa la tasa de curación de la herida. En algunas formas de realización, la composición reduce la inflamación asociada a la herida o a la curación de la herida.
- [1174]** En una forma de realización, la herida no está infectada, p. ej., con una infección bacteriana o vírica, al tratarse. En otra forma de realización, la herida está infectada, p. ej., infección bacteriana o vírica, al tratarse.
- 20 **[1175]** En una forma de realización, la herida está causada, por ejemplo, por quimioterapia, radioterapia, terapia inmunosupresora, daños químicos, daños biológicos, daños radiológicos, o inmunodeficiencia o alteración del sistema inmunitario (p. ej., inmunodeficiencia primaria o inmunodeficiencia adquirida (p. ej., sida, desnutrición, envejecimiento, medicamentos concretos (p. ej., quimioterapia, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, fármacos inmunosupresores tras trasplantes de órganos, glucocorticoides)).
- 25 **[1176]** En una forma de realización, la herida se produce como resultado de una infección, por ejemplo, una infección bacteriana o vírica, y donde la infección ya no está presente cuando se trata la herida. En otra forma de realización, la herida se produce como resultado de una infección, por ejemplo, una infección bacteriana o vírica, y donde la infección todavía está presente cuando se trata la herida.
- 30 **[1177]** En una forma de realización, la herida es una herida aguda. En una forma de realización, la herida es una herida crónica, p. ej., una herida que no se cura siguiendo un conjunto ordenado de etapas, en una cantidad de tiempo predecible, o en el plazo de tres meses. En una forma de realización, la herida es una herida quirúrgica, por ejemplo, una herida derivada de injertos médicos (p. ej., injertos de piel u óseos) en la zona donante y/o en la zona del injerto, o de extirpaciones de grosor completo o de grosor parcial. En una forma de realización, la herida es una quemadura. En una forma de realización, la quemadura es provocada, por ejemplo, por calor, electricidad, sustancias químicas, luz, radiación o fricción. En una forma de realización, la quemadura es una quemadura de primer, segundo, tercer o cuarto grado. En una forma de realización, la quemadura es una quemadura superficial, superficial de grosor parcial, profunda de grosor parcial o de grosor completo. En una forma de realización, la quemadura afecta, por ejemplo, a la piel (tejido epidérmico y dermis) y/u otros tejidos más profundos, p. ej., músculo, hueso y vasos sanguíneos. En una forma de realización, el apósito comprende, además, un segundo tratamiento para quemaduras, p. ej., antibióticos, manejo del dolor (p. ej., analgésicos (como ibuprofeno, acetaminofeno), narcóticos, anestésicos locales). En una forma de realización, el segundo tratamiento para quemaduras comprende un antibiótico. En una forma de realización, la composición supera (p. ej., reduce, disminuye y/o previene) un efecto perjudicial del antibiótico en la curación de quemaduras.
- 40 **[1178]** En una forma de realización, la herida se encuentra en la epidermis, la dermis o la hipodermis. En una forma de realización, la herida se encuentra en la membrana mucosa.
- 45 **[1179]** En una forma de realización, la herida es una úlcera venosa, una úlcera diabética, una úlcera corneal (o daños en el epitelio corneal), una úlcera bucal, una úlcera péptica o una úlcera por presión.
- 50 **[1180]** En una forma de realización, el apósito comprende, además, un segundo tratamiento de heridas, por ejemplo, uso de antibióticos o antibacterianos. En una forma de realización, el segundo tratamiento de heridas comprende un antibiótico. En una forma de realización, la composición supera (p. ej., reduce, disminuye y/o previene) un efecto perjudicial del antibiótico en la curación de heridas. En una forma de realización, el segundo tratamiento de heridas comprende un fármaco antiinflamatorio esteroideo o no esteroideo (AINES). En una forma de realización, la composición actúa adicional o sinérgicamente con el fármaco antiinflamatorio esteroideo o no esteroideo.
- [1181]** En una forma de realización, la cantidad efectiva es una cantidad terapéuticamente efectiva.
- 55 **[1182]** En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 7,4.

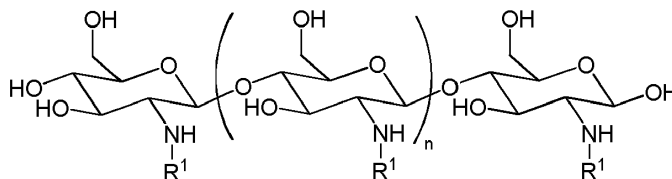
[1183] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 9.

[1184] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 6,0, p. ej., en heridas o en el duodeno.

5 **[1185]** En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 4,0, p. ej., en el estómago.

[1186] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 8,0 a aproximadamente 8,5, p. ej., en la parte inferior del tracto gastrointestinal.

[1187] En una forma de realización, el quitosano derivado comprende un quitosano de la siguiente fórmula (I):



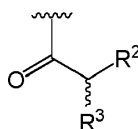
fórmula (I)

donde:

n es un número entero entre 20 y 6000; y

cada R¹ se selecciona de forma independiente para cada caso de entre hidrógeno, acetilo, y o bien:

a) un grupo de fórmula (III):



fórmula (III)

donde R² es hidrógeno o amino; y

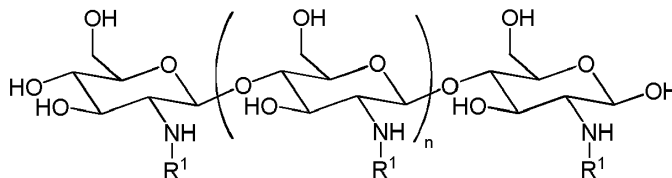
R³ es amino, guanidino, alquilo C₁-C₆ sustituido por una fracción amino o guanidino, o una cadena lateral de aminoácidos natural o no natural;

o

b) R¹, al tomarse junto con el nitrógeno al que está unido, forma una fracción guanidina;

donde al menos el 25 % de los sustituyentes R¹ son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R¹ son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III) o se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar una fracción guanidina.

[1188] En una forma de realización, el quitosano derivado comprende la siguiente fórmula (I) donde al menos el 90 % en número o en peso de las fracciones R¹ se encuentran según se define en la fórmula (I) (por ejemplo, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 96 %, al menos aproximadamente el 97 %, al menos aproximadamente el 98 % o al menos aproximadamente el 99 %):



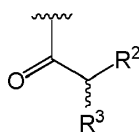
fórmula (I)

donde:

n es un número entero entre 20 y 6000; y

cada R¹ se selecciona de forma independiente para cada caso de entre hidrógeno, acetilo, y o bien:

a) un grupo de fórmula (III):



fórmula (III)

donde R² es hidrógeno o amino; y

R³ es amino, guanidino, alquilo C₁-C₆ sustituido por una fracción amino o guanidino, o una cadena lateral de aminoácidos natural o no natural;

5 o

b) R¹, al tomarse junto con el nitrógeno al que está unido, forma una fracción guanidina;

donde al menos el 25 % de los sustituyentes R¹ son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R¹ son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III) o se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar una fracción guanidina.

10 [1189] En algunas formas de realización, entre el 25-95 % de los sustituyentes R¹ son hidrógeno.

[1190] En algunas formas de realización, entre el 55-90 % de los sustituyentes R¹ son hidrógeno.

[1191] En algunas formas de realización, entre el 1-50 % de los sustituyentes R¹ son acetilo.

[1192] En algunas formas de realización, entre el 4-20 % de los sustituyentes R¹ son acetilo.

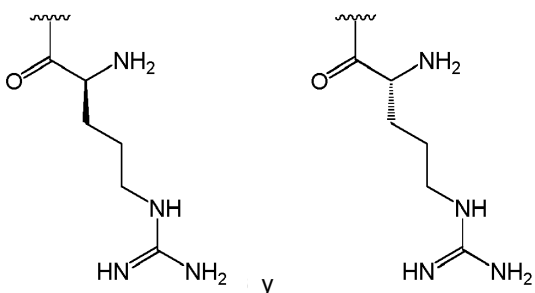
[1193] En algunas formas de realización, entre el 2-50 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III).

15 [1194] En algunas formas de realización, entre el 4-30 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III).

[1195] En algunas formas de realización, el 55-90 % de los sustituyentes R¹ son hidrógeno, el 4-20 % de los sustituyentes R¹ son acetilo, el 4-30 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III).

[1196] En algunas formas de realización, R² es amino y R³ es una cadena lateral de la arginina.

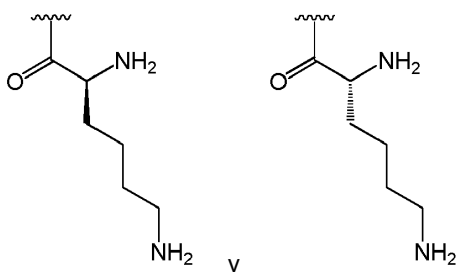
[1197] En algunas formas de realización, R¹ se selecciona de entre uno de los siguientes:



20

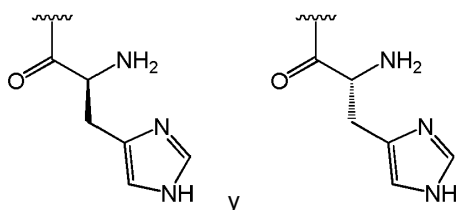
[1198] En algunas formas de realización, R² es amino y R³ es una cadena lateral de la lisina.

[1199] En algunas formas de realización, R¹ se selecciona de entre uno de los siguientes:

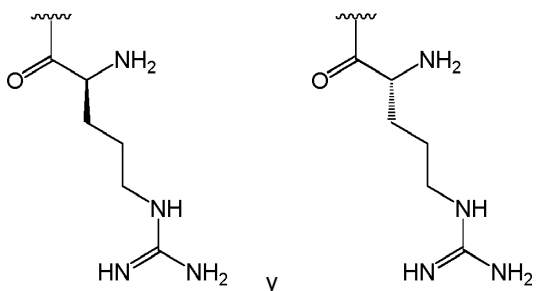


[1200] En algunas formas de realización, R² es amino y R³ es una cadena lateral de la histidina.

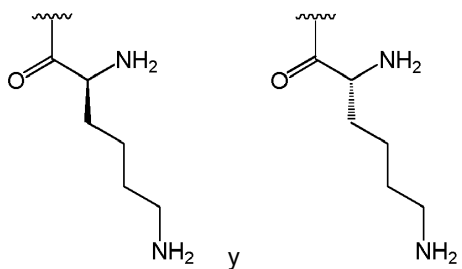
25 [1201] En algunas formas de realización, R¹ se selecciona de entre uno de los siguientes:



[1202] En algunas formas de realización, al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



5 **[1203]** Y al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de entre los siguientes:



[1204] En algunas formas de realización, R^2 es amino y R^3 es un alquilo C_1 - C_6 sustituido.

[1205] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo amino.

[1206] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo amino.

10 **[1207]** En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo amino.

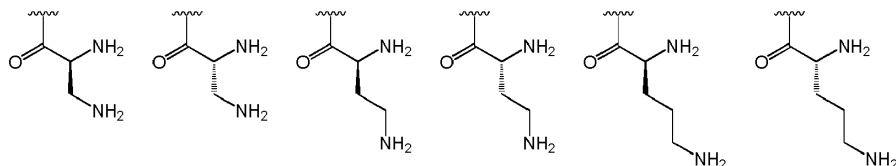
[1208] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo amino.

[1209] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo amino.

[1210] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo amino.

[1211] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo amino.

15 **[1212]** En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[1213] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[1214] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo guanidino.

[1215] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo guanidino.

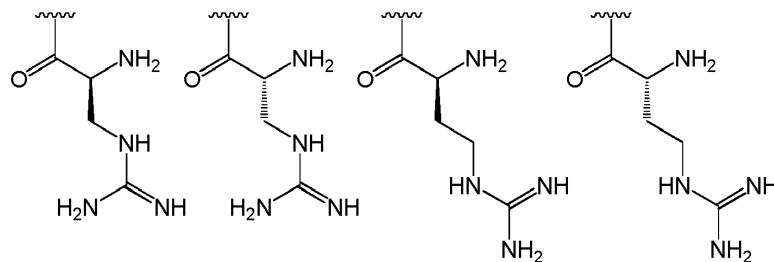
20 **[1216]** En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo guanidino.

[1217] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo guanidino.

[1218] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo guanidino.

[1219] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[1220] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[1221] En algunas formas de realización, donde R^2 es amino sustituido por un grupo protector de nitrógeno antes de la sustitución de quitosano y se elimina tras la sustitución de quitosano.

5 [1222] En algunas formas de realización, el grupo protector de nitrógeno es *tert*-butiloxicarbonilo (Boc).

[1223] En algunas formas de realización, se utiliza un grupo protector de nitrógeno en el proceso sintético, que puede proporcionar un polímero intermedio que presente un grupo protector de nitrógeno, como Boc.

[1224] En algunas formas de realización, R^2 es amino.

[1225] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es amino.

10 [1226] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es guanidino.

[1227] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es un alquilo C_1 - C_6 sustituido.

[1228] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo amino.

[1229] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo amino.

[1230] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo amino.

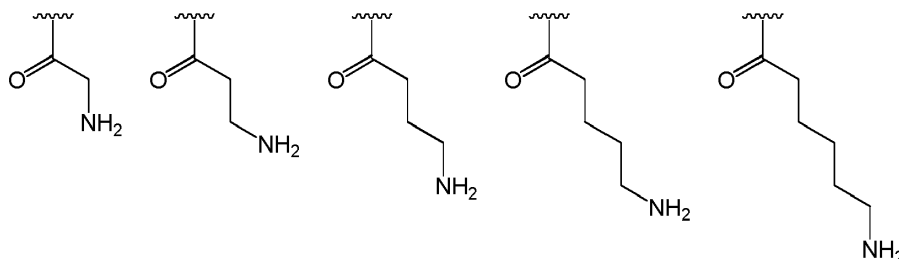
15 [1231] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo amino.

[1232] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo amino.

[1233] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo amino.

[1234] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo amino.

[1235] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



20

[1236] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[1237] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo guanidino.

[1238] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo guanidino.

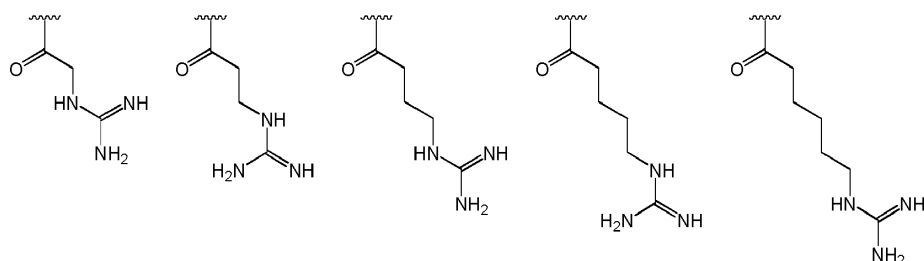
[1239] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo guanidino.

25 [1240] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo guanidino.

[1241] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo guanidino.

[1242] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[1243] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[1244] En algunas formas de realización, al menos el 25 % de los sustituyentes R^1 son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de manera independiente de entre cualquiera de las fórmulas que se muestran específicamente arriba.

5 **[1245]** En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado de fórmula (I) se puede derivar además en las fracciones hidroxilo libres.

[1246] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 5 000 y 1 000 000 Da.

10 **[1247]** En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 10 000 y 350 000 Da.

[1248] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 10 000 y 60 000 Da.

[1249] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 45 000 Da.

15 **[1250]** En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 35 000 Da.

[1251] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 25 000 Da.

20 **[1252]** En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado es soluble en una solución acuosa con un pH entre 6 y 8.

[1253] En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado es soluble en una solución acuosa con un pH entre 6,8 y 7,4.

[1254] En una forma de realización, el quitosano está funcionalizado entre el 5 % y el 50 %.

[1255] En una forma de realización preferida, el quitosano está funcionalizado entre el 20 % y el 30 %.

25 **[1256]** En una forma de realización, el grado de desacetilación (% de DDA) del quitosano derivado es de entre el 75 % y el 95 %.

[1257] En una forma de realización, el grado de desacetilación (% de DDA) del quitosano derivado es de entre el 80 % y el 90 %.

30 **[1258]** En una forma de realización, el índice de polidispersidad (PDI) del quitosano derivado es de entre 1,0 y 2,5.

[1259] En una forma de realización, el índice de polidispersidad (PDI) del quitosano derivado es de entre 1,2 y 1,8.

[1260] En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado se encuentra sustancialmente libre de otras impurezas.

35 **[1261]** En un aspecto, la descripción presenta un apósito para heridas, comprendiendo: una almohadilla biocompatible conformada para ajustarse a una zona con herida; un sello hermético adherido de manera extraíble a la almohadilla; una fuente de presión negativa en comunicación fluida con la almohadilla; y una composición que comprende un quitosano soluble o derivado.

40 **[1262]** En una forma de realización, el apósito para heridas está adaptado para colocarse adyacente a la herida. En una forma de realización, el apósito para heridas es un apósito de espuma o un apósito de gasa. En una forma de realización, el apósito para heridas comprende, además, un tubo flexible para comunicar dicha almohadilla con dicha fuente de presión negativa. En una forma de realización, el apósito para heridas comprende, además, un depósito extraíble en comunicación fluida entre dicha almohadilla y dicha fuente de presión negativa.

[1263] En una forma de realización, la composición reduce el tiempo de curación o incrementa la tasa de curación de una herida. En algunas formas de realización, la composición reduce la inflamación asociada a la herida o a la curación de la herida.

5 **[1264]** En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 7,4.

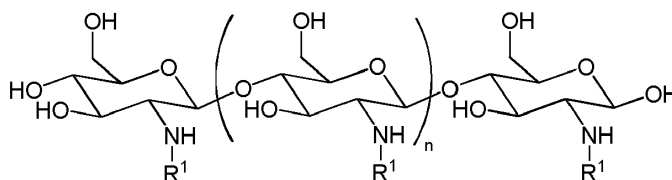
[1265] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 9.

[1266] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 6,0, p. ej., en heridas o en el duodeno.

10 **[1267]** En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 4,0, p. ej., en el estómago.

[1268] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 8,0 a aproximadamente 8,5, p. ej., en la parte inferior del tracto gastrointestinal.

[1269] En una forma de realización, el quitosano derivado comprende un quitosano de la siguiente fórmula (I):



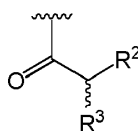
fórmula (I)

donde:

n es un número entero entre 20 y 6000; y

cada R¹ se selecciona de forma independiente para cada caso de entre hidrógeno, acetilo, y o bien:

a) un grupo de fórmula (III):



fórmula (III)

donde R² es hidrógeno o amino; y

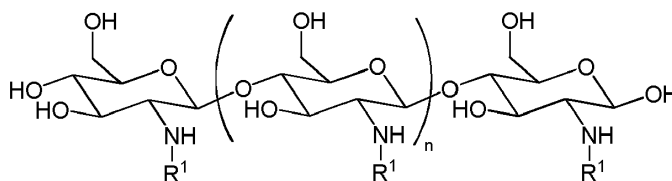
R³ es amino, guanidino, alquilo C₁-C₆ sustituido por una fracción amino o guanidino, o una cadena lateral de aminoácidos natural o no natural;

o

25 b) R¹, al tomarse junto con el nitrógeno al que está unido, forma una fracción guanidina;

donde al menos el 25 % de los sustituyentes R¹ son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R¹ son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III) o se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar una fracción guanidina.

30 **[1270]** En una forma de realización, el quitosano derivado comprende la siguiente fórmula (I) donde al menos el 90 % en número o en peso de las fracciones R¹ se encuentran según se define en la fórmula (I) (por ejemplo, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 96 %, al menos aproximadamente el 97 %, al menos aproximadamente el 98 % o al menos aproximadamente el 99 %):



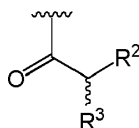
fórmula (I)

donde:

n es un número entero entre 20 y 6000; y

cada R¹ se selecciona de forma independiente para cada caso de entre hidrógeno, acetilo, y o bien:

a) un grupo de fórmula (III):



fórmula (III)

5

donde R^2 es hidrógeno o amino; y

R³ es amino, guanidino, alquilo C₁-C₆ sustituido por una fracción amino o guanidino, o una cadena lateral de aminoácidos natural o no natural;

O

10 b) R¹, al tomarse junto con el nitrógeno al que está unido, forma una fracción guanidina;

donde al menos el 25 % de los sustituyentes R¹ son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R¹ son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III) o se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar una fracción guanidina.

[1271] En algunas formas de realización, entre el 25-95 % de los sustituyentes R¹ son hidrógeno.

15 **[1272]** En algunas formas de realización, entre el 55-90 % de los sustituyentes R¹ son hidrógeno.

[1273] En algunas formas de realización, entre el 1-50 % de los sustituyentes R¹ son acetilo.

[1274] En algunas formas de realización, entre el 4-20 % de los sustituyentes R¹ son acetilo.

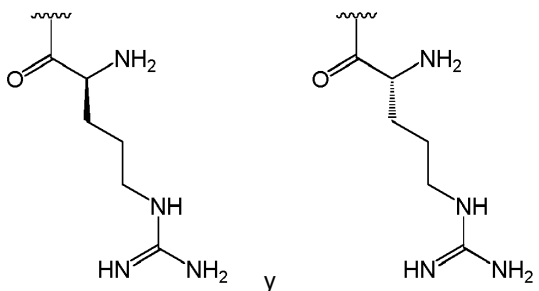
[1275] En algunas formas de realización, entre el 2-50 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III).

[1276] En algunas formas de realización, entre el 4-30 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III).

20 **[1277]** En algunas formas de realización, el 55-90 % de los sustituyentes R¹ son hidrógeno, el 4-20 % de los sustituyentes R¹ son acetilo, el 4-30 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III).

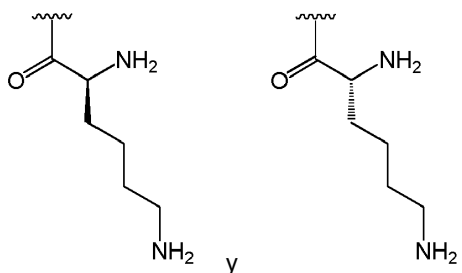
[1278] En algunas formas de realización, R² es amino y R³ es una cadena lateral de la arginina.

[1279] En algunas formas de realización, R¹ se selecciona de entre uno de los siguientes:



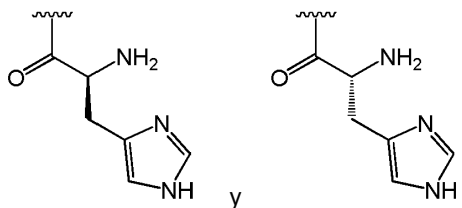
25 **[1280]** En algunas formas de realización, R^2 es amino y R^3 es una cadena lateral de la lisina.

[1281] En algunas formas de realización, R¹ se selecciona de entre uno de los siguientes:

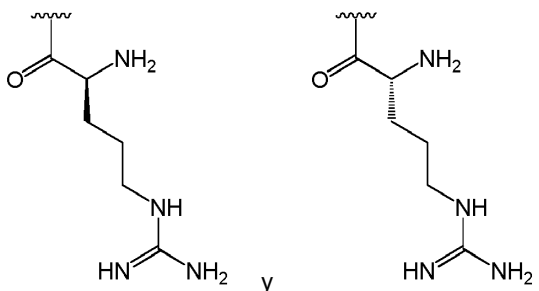


[1282] En algunas formas de realización, R² es amino y R³ es una cadena lateral de la histidina.

[1283] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:

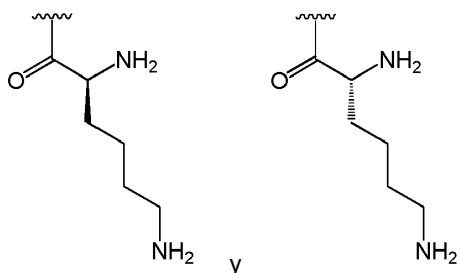


[1284] En algunas formas de realización, al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



5

[1285] Y al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de entre los siguientes:



[1286] En algunas formas de realización, R^2 es amino y R^3 es un alquilo C_1 - C_6 sustituido.

[1287] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo amino.

10 [1288] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo amino.

[1289] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo amino.

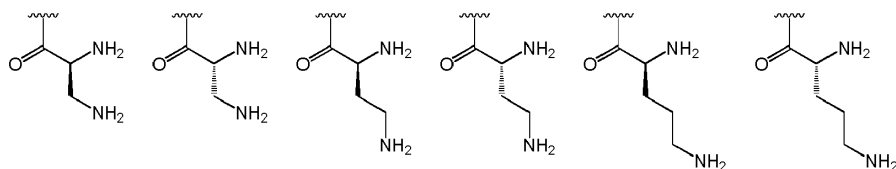
[1290] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo amino.

[1291] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo amino.

[1292] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo amino.

15 [1293] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo amino.

[1294] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[1295] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[1296] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo guanidino.

20 [1297] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo guanidino.

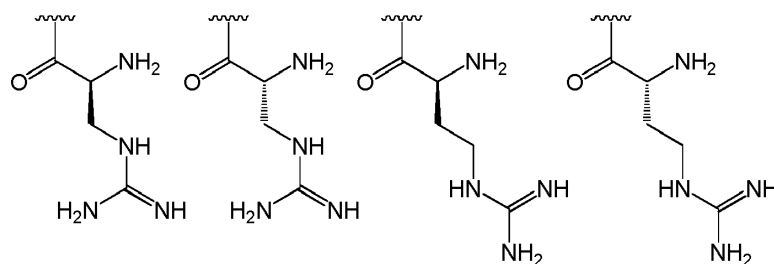
[1298] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo guanidino.

[1299] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo guanidino.

[1300] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo guanidino.

[1301] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[1302] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



5 [1303] En algunas formas de realización, donde R^2 es amino sustituido por un grupo protector de nitrógeno antes de la sustitución de quitosano y se elimina tras la sustitución de quitosano.

[1304] En algunas formas de realización, el grupo protector de nitrógeno es *tert*-butiloxicarbonilo (Boc).

[1305] En algunas formas de realización, se utiliza un grupo protector de nitrógeno en el proceso sintético, que puede proporcionar un polímero intermedio que presente un grupo protector de nitrógeno, como Boc.

[1306] En algunas formas de realización, R^2 es amino.

10 [1307] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es amino.

[1308] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es guanidino.

[1309] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es un alquilo C_1 - C_6 sustituido.

[1310] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo amino.

[1311] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo amino.

15 [1312] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo amino.

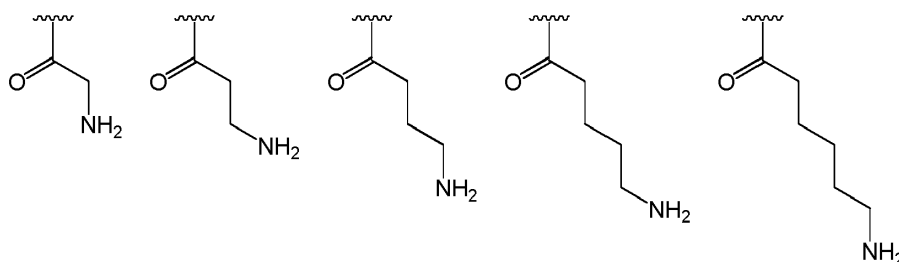
[1313] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo amino.

[1314] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo amino.

[1315] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo amino.

[1316] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo amino.

20 [1317] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[1318] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[1319] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo guanidino.

[1320] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo guanidino.

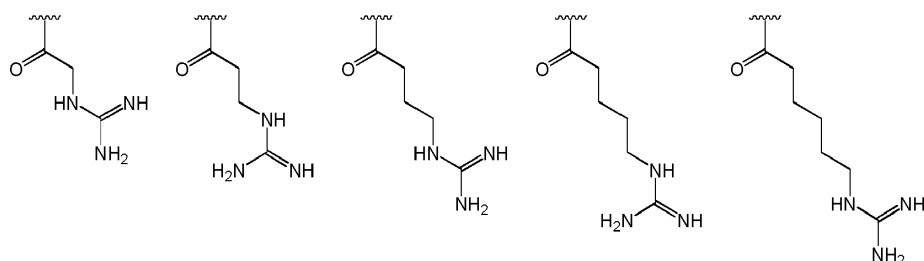
25 [1321] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo guanidino.

[1322] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo guanidino.

[1323] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo guanidino.

[1324] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[1325] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[1326] En algunas formas de realización, al menos el 25 % de los sustituyentes R^1 son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de manera independiente de entre cualquiera de las fórmulas que se muestran específicamente arriba.

5 **[1327]** En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado de fórmula (I) se puede derivar además en las fracciones hidroxilo libres.

[1328] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 5 000 y 1 000 000 Da.

10 **[1329]** En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 10 000 y 350 000 Da.

[1330] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 10 000 y 60 000 Da.

[1331] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 45 000 Da.

15 **[1332]** En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 35 000 Da.

[1333] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 25 000 Da.

20 **[1334]** En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado es soluble en una solución acuosa con un pH entre 6 y 8.

[1335] En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado es soluble en una solución acuosa con un pH entre 6,8 y 7,4.

[1336] En una forma de realización, el quitosano está funcionalizado entre el 5 % y el 50 %.

[1337] En una forma de realización preferida, el quitosano está funcionalizado entre el 20 % y el 30 %.

25 **[1338]** En una forma de realización, el grado de desacetilación (% de DDA) del quitosano derivado es de entre el 75 % y el 95 %.

[1339] En una forma de realización, el grado de desacetilación (% de DDA) del quitosano derivado es de entre el 80 % y el 90 %.

30 **[1340]** En una forma de realización, el índice de polidispersidad (PDI) del quitosano derivado es de entre 1,0 y 2,5.

[1341] En una forma de realización, el índice de polidispersidad (PDI) del quitosano derivado es de entre 1,2 y 1,8.

[1342] En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado se encuentra sustancialmente libre de otras impurezas.

35 **[1343]** En un aspecto, la descripción presenta un dispositivo médico que comprende: una unidad de cierre asistido por vacío que comprende una bomba de vacío conectada de manera fluida a un apósito a través de un conducto de entrada, donde el apósito comprende una composición que comprende un quitosano soluble o derivado.

40 **[1344]** En una forma de realización, el apósito está adaptado para colocarse adyacente a la herida. En una forma de realización, el apósito es un apósito de espuma o un apósito de gasa. En una forma de realización, el dispositivo médico comprende, además, un tubo flexible para comunicar dicha almohadilla con dicha fuente de presión negativa. En una forma de realización, el dispositivo médico comprende, además, un depósito extraíble en comunicación fluida entre dicha almohadilla y dicha fuente de presión negativa.

[1345] En una forma de realización, la composición reduce el tiempo de curación o incrementa la tasa de curación de una herida. En algunas formas de realización, la composición reduce la inflamación asociada a la herida o a la curación de la herida.

5 **[1346]** En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 7,4.

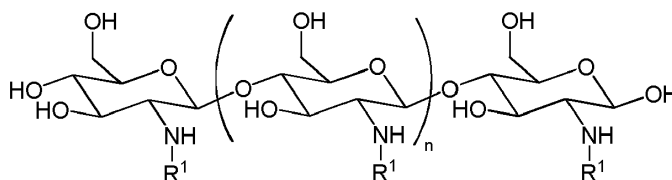
[1347] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 9.

[1348] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 6,0, p. ej., en heridas o en el duodeno.

10 **[1349]** En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 4,0, p. ej., en el estómago.

[1350] En una forma de realización, el quitosano soluble o derivado es soluble en una solución acuosa con un pH de aproximadamente 8,0 a aproximadamente 8,5, p. ej., en la parte inferior del tracto gastrointestinal.

[1351] En una forma de realización, el quitosano derivado comprende un quitosano de la siguiente fórmula (I):



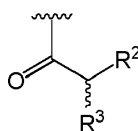
fórmula (I)

donde:

n es un número entero entre 20 y 6000; y

cada R¹ se selecciona de forma independiente para cada caso de entre hidrógeno, acetilo, y o bien:

a) un grupo de fórmula (III):



fórmula (III)

donde R² es hidrógeno o amino; y

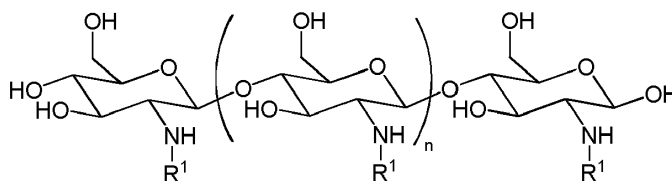
R³ es amino, guanidino, alquilo C₁-C₆ sustituido por una fracción amino o guanidino, o una cadena lateral de aminoácidos natural o no natural;

o

25 b) R¹, al tomarse junto con el nitrógeno al que está unido, forma una fracción guanidina;

donde al menos el 25 % de los sustituyentes R¹ son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R¹ son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III) o se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar una fracción guanidina.

30 **[1352]** En una forma de realización, el quitosano derivado comprende la siguiente fórmula (I) donde al menos el 90 % en número o en peso de las fracciones R¹ se encuentran según se define en la fórmula (I) (por ejemplo, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 96 %, al menos aproximadamente el 97 %, al menos aproximadamente el 98 % o al menos aproximadamente el 99 %):



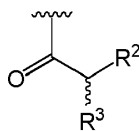
fórmula (I)

donde:

n es un número entero entre 20 y 6000; y

cada R¹ se selecciona de forma independiente para cada caso de entre hidrógeno, acetilo, y o bien:

a) un grupo de fórmula (III):



fórmula (III)

5

donde R² es hidrógeno o amino; y

R³ es amino, guanidino, alquilo C₁-C₆ sustituido por una fracción amino o guanidino, o una cadena lateral de aminoácidos natural o no natural;

o

10 b) R¹, al tomarse junto con el nitrógeno al que está unido, forma una fracción guanidina;

donde al menos el 25 % de los sustituyentes R¹ son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R¹ son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III) o se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar una fracción guanidina.

[1353] En algunas formas de realización, entre el 25-95 % de los sustituyentes R¹ son hidrógeno.

15 [1354] En algunas formas de realización, entre el 55-90 % de los sustituyentes R¹ son hidrógeno.

[1355] En algunas formas de realización, entre el 1-50 % de los sustituyentes R¹ son acetilo.

[1356] En algunas formas de realización, entre el 4-20 % de los sustituyentes R¹ son acetilo.

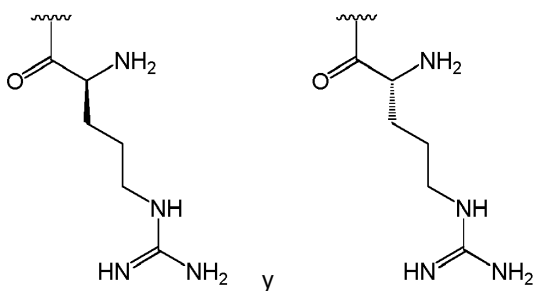
[1357] En algunas formas de realización, entre el 2-50 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III).

[1358] En algunas formas de realización, entre el 4-30 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III).

20 [1359] En algunas formas de realización, el 55-90 % de los sustituyentes R¹ son hidrógeno, el 4-20 % de los sustituyentes R¹ son acetilo, el 4-30 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (III).

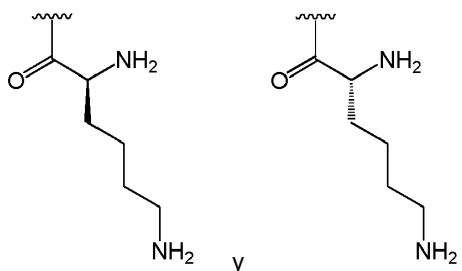
[1360] En algunas formas de realización, R² es amino y R³ es una cadena lateral de la arginina.

[1361] En algunas formas de realización, R¹ se selecciona de entre uno de los siguientes:



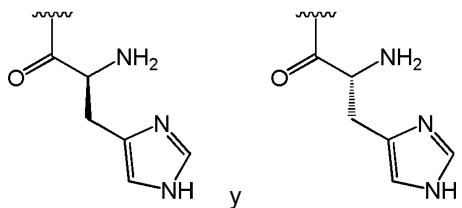
25 [1362] En algunas formas de realización, R² es amino y R³ es una cadena lateral de la lisina.

[1363] En algunas formas de realización, R¹ se selecciona de entre uno de los siguientes:

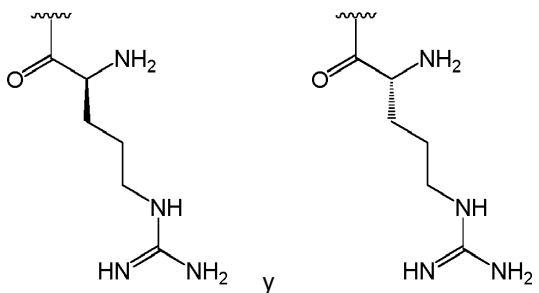


[1364] En algunas formas de realización, R² es amino y R³ es una cadena lateral de la histidina.

[1365] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:

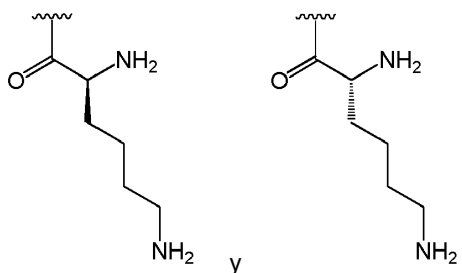


[1366] En algunas formas de realización, al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



5

[1367] Y al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de entre los siguientes:



[1368] En algunas formas de realización, R^2 es amino y R^3 es un alquilo C_1 - C_6 sustituido.

[1369] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo amino.

10 [1370] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo amino.

[1371] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo amino.

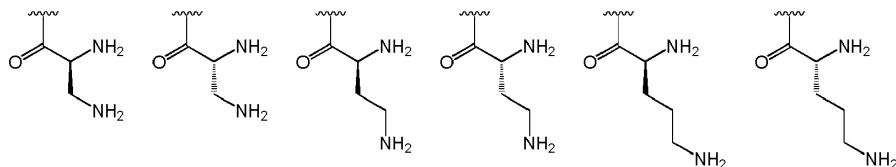
[1372] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo amino.

[1373] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo amino.

[1374] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo amino.

15 [1375] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo amino.

[1376] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[1377] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[1378] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo guanidino.

20 [1379] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo guanidino.

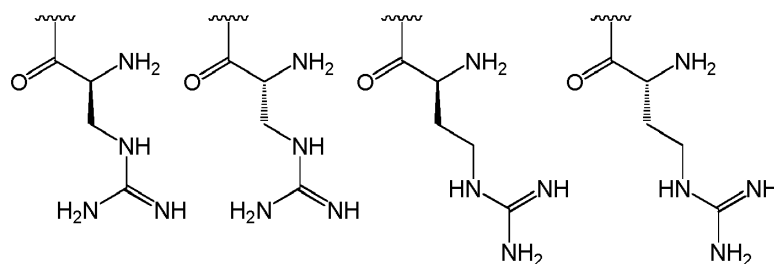
[1380] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo guanidino.

[1381] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo guanidino.

[1382] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo guanidino.

[1383] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[1384] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



5 [1385] En algunas formas de realización, donde R^2 es amino sustituido por un grupo protector de nitrógeno antes de la sustitución de quitosano y se elimina tras la sustitución de quitosano.

[1386] En algunas formas de realización, el grupo protector de nitrógeno es *tert*-butiloxicarbonilo (Boc).

[1387] En algunas formas de realización, se utiliza un grupo protector de nitrógeno en el proceso sintético, que puede proporcionar un polímero intermedio que presente un grupo protector de nitrógeno, como Boc.

[1388] En algunas formas de realización, R^2 es amino.

10 [1389] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es amino.

[1390] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es guanidino.

[1391] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno y R^3 es un alquilo C_1 - C_6 sustituido.

[1392] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo amino.

[1393] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo amino.

15 [1394] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo amino.

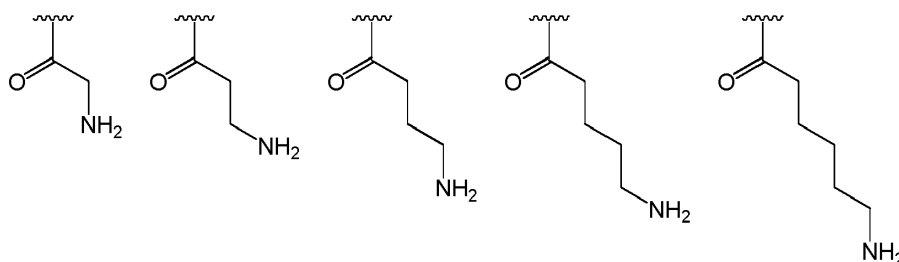
[1395] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo amino.

[1396] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo amino.

[1397] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo amino.

[1398] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo amino.

20 [1399] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[1400] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[1401] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_1 sustituido por un grupo guanidino.

[1402] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_2 sustituido por un grupo guanidino.

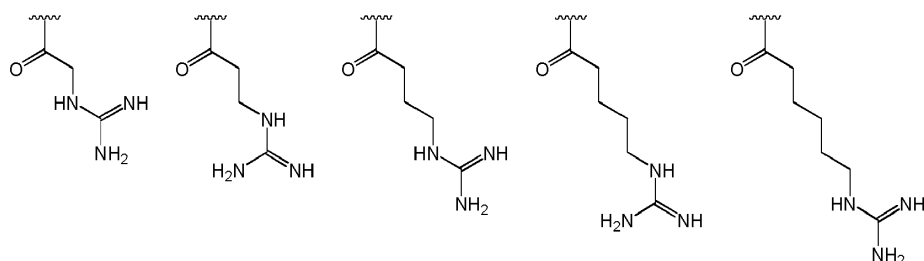
25 [1403] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_3 sustituido por un grupo guanidino.

[1404] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_4 sustituido por un grupo guanidino.

[1405] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_5 sustituido por un grupo guanidino.

[1406] En algunas formas de realización, R^3 es alquilo C_6 sustituido por un grupo guanidino.

[1407] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



[1408] En algunas formas de realización, al menos el 25 % de los sustituyentes R^1 son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R^1 son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R^1 se selecciona de manera independiente de entre cualquiera de las fórmulas que se muestran específicamente arriba.

5 **[1409]** En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado de fórmula (I) se puede derivar además en las fracciones hidroxilo libres.

[1410] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 5 000 y 1 000 000 Da.

10 **[1411]** En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 10 000 y 350 000 Da.

[1412] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 10 000 y 60 000 Da.

[1413] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 45 000 Da.

15 **[1414]** En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 35 000 Da.

[1415] En algunas formas de realización, el peso molecular del quitosano funcionalizado se encuentra entre 15 000 y 25 000 Da.

20 **[1416]** En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado es soluble en una solución acuosa con un pH entre 6 y 8.

[1417] En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado es soluble en una solución acuosa con un pH entre 6,8 y 7,4.

[1418] En una forma de realización, el quitosano está funcionalizado entre el 5 % y el 50 %.

[1419] En una forma de realización preferida, el quitosano está funcionalizado entre el 20 % y el 30 %.

25 **[1420]** En una forma de realización, el grado de desacetilación (% de DDA) del quitosano derivado es de entre el 75 % y el 95 %.

[1421] En una forma de realización, el grado de desacetilación (% de DDA) del quitosano derivado es de entre el 80 % y el 90 %.

30 **[1422]** En una forma de realización, el índice de polidispersidad (PDI) del quitosano derivado es de entre 1,0 y 2,5.

[1423] En una forma de realización, el índice de polidispersidad (PDI) del quitosano derivado es de entre 1,2 y 1,8.

[1424] En algunas formas de realización, el quitosano funcionalizado se encuentra sustancialmente libre de otras impurezas.

35 **Breve descripción de los dibujos**

[1425]

La **figura 1** representa el efecto de quitosano-arginina en la curación de rasguños *in vitro*.

La **figura 2** representa la comparación de los efectos de quitosano-arginina con Betadine y clorhexidina.

40 La **figura 3** representa la comparación de los efectos de quitosano-arginina con bacitracina, neomicina, polimixina B.

La **figura 4** representa el efecto de quitosano-arginina en el aumento de la fosforilación de ERK en respuesta a la concentración submáxima de EGF en las células Caco2.

La **figura 5** representa el efecto de quitosano-arginina de distintos pesos moleculares y grados de funcionalización, y de ácido quitosano-glicólico en el aumento de la fosforilación de ERK inducida por EGF.

La **figura 6** representa el efecto de quitosano-arginina en el aumento de la producción de colágeno mediante TGF β .

- 5 La **figura 7** representa la concentración de TNF- α (panel izquierdo) y la concentración de IL-10 (panel derecho) en monocitos humanos THP-1 tratados únicamente con quitosano-arginina, únicamente con liposacárido (LPS), o con quitosano-arginina tras la estimulación de LPS.

- 10 La **figura 8** representa las puntuaciones endoscópicas de gravedad de colitis para el modelo DSS (SGN-01, izquierda) y el modelo TNBS (SGN-02, derecha) para un vehículo control, el tratamiento de referencia prednisona, y dos dosis de quitosano-arginina, proporcionadas tres veces al día mediante alimentación oral forzada en ratones. Las puntuaciones P se calculan con respecto al vehículo control.

La **figura 9** representa las imágenes endoscópicas representativas para el modelo DSS (SGN-01, izquierda) y el modelo TNBS (SGN-02, derecha) para un vehículo control, el tratamiento de referencia prednisona, y dos dosis de quitosano-arginina, proporcionadas tres veces al día mediante alimentación oral forzada en ratones.

- 15 La **figura 10** representa las puntuaciones oculares microscópicas acumulativas medias ($\pm$ SD) en los ojos tras la formación de una úlcera corneal alcalina central de 8 mm (OS) y el tratamiento con vehículo (grupo 1); formulación 1 (grupo 2); o formulación 2 (grupo 3) en ambos ojos. En el grupo 2 son significativamente menores que en los grupos 1 y 3 ($P < 0,0085$) en 12, 60-144 excepto 120 horas. Los grupos 1, 2 y 3 difieren significativamente entre sí ($P < 0,0055$) en 120 horas. OS: ojo izquierdo; OD: ojo derecho.

- 20 La **figura 11** representa las puntuaciones corneales microscópicas acumulativas medias ($\pm$ SD) (esto es, puntuaciones de queratitis) en los ojos tras la formación de una úlcera corneal alcalina central de 8 mm (OS) y el tratamiento con vehículo (grupo 1); formulación 1 (grupo 2); o formulación 2 (grupo 3) en ambos ojos. En el grupo 2 son significativamente menores que en los grupos 1 y 3 ($P < 0,0005$). OS: ojo izquierdo.

- 25 La **figura 12** representa la superficie media $\pm$ SD de ulceración corneal (zonas positivas a la fluoresceína) en píxeles. Los grupos 1, 2 y 3 se representan ordenados de izquierda a derecha en cada punto de tiempo, según se indica en la figura. En el grupo 2 es significativamente menor que en el grupo 3 ($P = 0,0148$) en 24, 36 horas. En el grupo 2 es significativamente menor que en el grupo 1 ($P < 0,0128$) en 108 y 120 horas. En los grupos 2 y 3 es significativamente menor que en el grupo 1 ($P = 0,0472$) en 144 horas.

La **figura 13** representa el porcentaje de ojos por grupo que eran negativos a la fluoresceína (sin ulceración).

- 30 La **figura 14** representa un diagrama de curación - análisis univariante de supervivencia del número de úlceras que se han curado por tiempo. El grupo 2 mostraba una curación (supervivencia) significativamente más alta que los grupos 1 o 3 ($P < 0,0001$).

La **figura 15A** ilustra las imágenes representativas de ojos que presentan una quemadura alcalina y que son tratados con el control, tras 192 horas.

- 35 La **figura 15B** ilustra las imágenes representativas de ojos que presentan una quemadura alcalina y que son tratados con la formulación 1 de quitosano-arginina (grupo 2) tras 192 horas.

La **figura 16** representa la concentración media de IL-8 secretada en 24 horas a partir de macrófagos U937 humanos tras una serie de tratamientos con o sin 200 ppm de quitosano-arginina. EC = *E. Coli*; ST = *Salmonella enterica* serovar Typhi; SF = *Shigella flexneri*; MW2 = *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (aislada en la herida); AB = *Acinetobacter baumannii*; PA01 = *Pseudomonas aeruginosa*.

40

Descripción detallada

Tratamiento

- 45 [1426] Las composiciones y compuestos descritos en el presente documento (p. ej., un quitosano soluble o un quitosano derivado) se pueden administrar a un tejido (p. ej., *in vitro* o *ex vivo*) o a un sujeto (p. ej., *in vivo*) para tratar y/o prevenir varias heridas o trastornos, incluyendo los que se describen más adelante en el presente documento.

- 50 [1427] Según se utiliza en el presente documento, el término «tratar» o «tratamiento» se define como la aplicación o administración de una composición o un compuesto (p. ej., un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un quitosano soluble o derivado) a un sujeto, p. ej., a un paciente, o la aplicación o administración de la composición o el compuesto en un tejido aislado de un sujeto, p. ej., de un paciente, que presenta una herida o trastorno (p. ej., una herida o trastorno descrito en el presente documento), un síntoma de un trastorno, o una predisposición a padecer un trastorno, con el objetivo de curar, cicatrizar, aliviar, calmar, alterar, remediar, mejorar, corregir o afectar a la herida o trastorno, uno o varios síntomas del trastorno o la predisposición a padecer el trastorno (p. ej., para prevenir al menos un síntoma del trastorno o para retrasar la aparición de al menos un síntoma del trastorno), y/o un efecto secundario o perjudicial de una terapia, p. ej., una terapia contra el cáncer.

[1428] Según se utiliza en el presente documento, el término «prevenir» o «prevención» se define como la aplicación o administración de una composición o un compuesto (p. ej., un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un quitosano soluble o derivado)) a un sujeto, p. ej., a un sujeto que esté en riesgo de padecer un trastorno (p. ej., un trastorno descrito en el presente documento), o que presente una disposición a padecer un trastorno, o la aplicación o administración del compuesto en un tejido aislado de un sujeto, p. ej., un sujeto que esté en riesgo de padecer un trastorno (por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento), o presente una predisposición a padecer un trastorno, con el objetivo de evitar o descartar el trastorno, o de afectar a la predisposición al trastorno (p. ej., para prevenir al menos un síntoma del trastorno o para retrasar la aparición de al menos un síntoma del trastorno).

[1429] Según se utiliza en el presente documento, una cantidad efectiva de una composición o compuesto para tratar un trastorno, o una «cantidad terapéuticamente efectiva», hace referencia a una cantidad de la composición o compuesto que resulta efectiva, tras su administración en dosis única o en múltiples dosis a un sujeto, para tratar un tejido, o para curar, aliviar, calmar o mejorar a un sujeto con un trastorno más allá de lo esperado en ausencia de dicho tratamiento.

[1430] Según se utiliza en el presente documento, una cantidad efectiva de una composición o compuesto para prevenir un trastorno, o «una cantidad profilácticamente efectiva» de la composición o compuesto, hace referencia a una cantidad efectiva, tras su administración en dosis única o en múltiples dosis al sujeto, para prevenir o retrasar la aparición o la recurrencia de un trastorno o de un síntoma del trastorno.

[1431] Según se utiliza en el presente documento, «administrado/a(s) junto con» o una administración combinada de dos agentes implica que se administran dos o más agentes (p. ej., compuestos descritos en el presente documento) a un sujeto al mismo tiempo o en un intervalo tal como para que se produzca una superposición de un efecto de cada agente en el paciente. Preferiblemente, se administran con un intervalo de 60, 30, 15, 10, 5 o 1 minuto(s) entre sí. Preferiblemente, las administraciones de los agentes se realizan con una separación lo suficientemente pequeña entre sí, de manera que se consiga un efecto combinatorio (p. ej., sinérgico). Las combinaciones pueden tener efecto sinérgico al utilizarse para tratar a un sujeto que presenta una infección bacteriana. Los agentes se pueden administrar de manera simultánea, por ejemplo, en una dosis unitaria combinada (que proporcione un suministro simultáneo de ambos agentes). De manera alternativa, los agentes se pueden administrar en un intervalo de tiempo específico, por ejemplo, un intervalo de minutos, horas, días o semanas. Por lo general, los agentes están simultáneamente biodisponibles, p. ej., detectables, en el sujeto. De manera alternativa, el quitosano soluble o el quitosano derivado se puede administrar por vía tópica, intranasal, pulmonar, oral o en aerosol, y el segundo agente se puede administrar de manera sistémica.

[1432] En una forma de realización preferida, los agentes se administran fundamentalmente de manera simultánea, por ejemplo, con dos dosis unitarias administradas al mismo tiempo, o una dosis unitaria combinada de los dos agentes. En otra forma de realización preferida, los agentes se distribuyen en dosis unitarias separadas. Los agentes se pueden administrar en cualquier orden, o como una o varias preparaciones que incluyan dos o más agentes. De manera alternativa, el segundo agente se puede administrar de manera sistémica y puede estar disponible de manera sistémica durante la administración del primer agente. En una forma de realización preferida, al menos una administración de uno de los agentes, p. ej., el primer agente, se realiza con una separación de minutos, una, dos, tres o cuatro horas, o incluso de uno o dos días con respecto al otro agente, p. ej., el segundo agente. En algunos casos, las combinaciones pueden obtener resultados sinérgicos, p. ej., mejores que los resultados de aditivos, p. ej., al menos 1,25, 1,5, 2, 4, 10, 20, 40 o 100 veces mejores que el aditivo.

Sujeto

[1433] El sujeto puede ser un humano o un animal no humano. Entre los sujetos humanos adecuados se incluye, p. ej., un paciente humano que presente una herida o un trastorno, p. ej., una herida o un trastorno descrito en el presente documento o un sujeto normal. El término «animales no humanos» de la memoria descriptiva incluye todos los vertebrados, p. ej., no mamíferos (como aves, anfibios, reptiles) y mamíferos, como primates no humanos, p. ej., elefantes, ovejas, perros, gatos, vacas, cerdos. Entre los sujetos animales adecuados se incluyen: animales salvajes, animales de granja, animales de zoológico, animales de circo, animales de compañía (mascotas), animales domesticados y/o animales útiles desde el punto de vista agrícola. Entre los sujetos animales adecuados se incluyen primates, roedores y aves. Entre los ejemplos de dichos animales se incluyen elefantes, cobayas, hámsteres, jerbos, ratas, ratones, conejos, perros, gatos, caballos, cerdos, ovejas, vacas, cabras, ciervos, macacos Rhesus, monos, tamarinos, simios, babuinos, gorilas, chimpancés, orangutanes, gibones, aves de corral, p. ej., faisanes, codornices (u otras aves de caza), aves acuáticas, avestruces, gallinas, pavos, patos y gansos o aves que vuelan libres.

[1434] En algunas formas de realización, el sujeto presenta una herida (p. ej., una herida con ausencia de infección). En algunas formas de realización, el sujeto ha sido tratado o está siendo tratado contra el cáncer, p. ej., con quimioterapia o radioterapia, o ha sido tratado o está siendo tratado con terapia inmunosupresora, y padece mucositis o ulceración. En algunas formas de realización, el sujeto sufre una enfermedad crónica (p. ej., el síntoma de una enfermedad crónica comprende una herida, o una enfermedad crónica asociada a una

curación de heridas escasa o lenta). En algunas formas de realización, el sujeto ha sido expuesto a un agente químico, biológico o radiológico, o han sufrido una lesión química, biológica o radiológica.

Herida

[1435] Según se utiliza en el presente documento, una herida se refiere a un tipo de lesión que daña una parte o tejido del organismo, por ejemplo, piel (p. ej., epidermis, dermis e hipodermis) y/o tejido subyacente, membrana mucosa (p. ej., membrana mucosa oral) u otro epitelio (p. ej., epitelio corneal).

[1436] Las heridas se pueden clasificar como heridas abiertas y heridas cerradas.

[1437] Una herida abierta se refiere a un tipo de lesión en la que un tejido, p. ej., piel o membrana mucosa, ha sido rasgado, cortado o perforado. Las heridas abiertas se pueden clasificar además según el objeto que haya provocado la herida. Entre los tipos de heridas abiertas se incluyen, por ejemplo, incisiones o heridas por incisión, producidas con un objeto limpio y con bordes afilados, como un cuchillo, una cuchilla o un trozo de vidrio; laceraciones, que son heridas irregulares de tipo desgarró provocadas por alguna contusión; abrasiones (rasguños), que son heridas superficiales en las que la capa superior de la piel (la epidermis) está raspada, a menudo provocadas por una caída de altura a una superficie rugosa; heridas punzantes, provocadas por un objeto que perfora la piel o la membrana mucosa, como un clavo o una aguja; heridas penetrantes, provocadas por un objeto, como un cuchillo, que entra y sale de la piel o la membrana mucosa; heridas de bala (p. ej., una en el lado de entrada y una en el lado de salida), provocadas por una bala que se introduce en el cuerpo o lo atraviesa.

[1438] Una herida cerrada se refiere a un tipo de lesión sin rotura del tejido (p. ej., piel o membrana mucosa), provocada, por ejemplo, por un traumatismo contuso. Los tipos de heridas cerradas incluyen, p. ej., contusiones o magulladuras, provocadas por un traumatismo contuso que daña el tejido bajo la piel o la membrana mucosa; hematomas o tumores de sangre, provocados por daños en un vaso sanguíneo que, a su vez, provocan que se acumule sangre bajo la piel o la membrana mucosa; lesiones por aplastamiento, provocadas por una cantidad grande o excesiva de fuerza aplicada durante un largo período de tiempo; heridas agudas o traumáticas, producidas como resultado de lesiones que alteran el tejido; y heridas crónicas (p. ej., úlceras por presión, venosas, bucales, pépticas o diabéticas), provocadas por un proceso relativamente lento que da como resultado daños en el tejido, a menudo cuando una insuficiencia en la circulación u otro apoyo sistémico del tejido provoca que falle o se desintegre. Posteriormente, la infección puede arraigar en la zona de la herida y convertirse en un absceso crónico. Una vez llegue la infección a un punto crítico, puede expandirse localmente o volverse sistémica (sepsis).

[1439] La curación de heridas, o la reparación de heridas, se refiere a un proceso complejo en el que el tejido, p. ej., la piel o la membrana mucosa, se repara tras la lesión. En la piel normal, la epidermis y la dermis existen en un equilibrio estable, formando una barrera protectora frente a los factores externos. Una vez rota la barrera protectora, se pone inmediatamente en funcionamiento el proceso fisiológico de curación de heridas.

[1440] Los factores de crecimiento que pueden estar implicados en la curación de heridas incluyen, p. ej., el factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento transformante α (TGF- α), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de fibroblastos 1 y 2 (FGF-1 y FGF-2), factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y factor de crecimiento de queratinocitos (KGF). Estos factores de crecimiento pueden desempeñar una función en la curación de heridas, por ejemplo, proliferación celular (p. ej., proliferación de queratinocitos, fibroblastos, hepatocitos, células epiteliales, células endoteliales y células musculares lisas), migración celular (p. ej., migración de queratinocitos), motilidad de hepatocitos, formación de tejido de granulación, expresión de péptidos antimicrobianos, permeabilidad vascular, quimiotaxis (p. ej., quimiotaxis de granulocitos, macrófagos, fibroblastos y músculo liso), activación celular (p. ej., activación de granulocitos, macrófagos y fibroblastos), producción de metaloproteinasas de matriz, producción de fibronectina, producción de ácido hialurónico, angiogénesis; remodelación de heridas, regulación de la expresión de integrina; contracción de la herida; síntesis de inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP), fibroplasia, inhibición de la producción de metaloproteinasas de matriz y diferenciación de queratinocitos.

[1441] El modelo clásico de cicatrización se puede dividir en tres o cuatro fases secuenciales, aunque superpuestas, p. ej., la fase de hemostasia, inflamatoria, proliferativa y de remodelación. La composición descrita en el presente documento se puede administrar antes, durante o después de una o varias de las fases de cicatrización, p. ej., la fase de hemostasia, inflamatoria, proliferativa y/o de remodelación.

[1442] En la fase de hemostasia, transcurridos unos minutos desde la lesión, las plaquetas (trombocitos) se acumulan en la zona de la lesión para formar un coágulo de fibrina, que actúa para controlar el sangrado activo (hemostasia).

[1443] En la fase inflamatoria, sigue teniendo lugar la coagulación con el fin de detener la pérdida de sangre, y se liberan varios factores para atraer a las células que fagocitan desechos, bacterias y tejido dañado y liberan factores que inician la fase proliferativa de la cicatrización. Con el tiempo, el coágulo se lisa y se sustituye por tejido de granulación y, posteriormente, por colágeno. Las plaquetas liberan una serie de factores, p. ej.,

proteínas de la matriz extracelular (ECM), citocinas (p. ej., factores de crecimiento), factores proinflamatorios (p. ej., serotonina, bradicinina, prostaglandinas, prostaciclina, tromboxano e histamina). Estos factores estimulan el ritmo de la división celular, incrementan la proliferación y migración celular, y provocan que los vasos sanguíneos se dilaten y se vuelvan porosos. Los tipos de leucocitos que llegan a la zona de la herida incluyen, por ejemplo, neutrófilos polimorfonucleares (PMN), células T colaboradoras, monocitos y macrófagos. Estos leucocitos funcionan conjuntamente, por ejemplo, para fagocitar los desechos y bacterias, destruir bacterias (p. ej., mediante la liberación de radicales libres), secretar proteasas que descomponen tejido dañado, mejorar la vasodilatación y la permeabilidad de los vasos, secretar una serie de factores que incluyen factores de crecimiento y citocinas, inducir y acelerar la angiogénesis, estimular células que reepitelizan la herida, crear tejido de granulación y establecer una nueva matriz extracelular. La inflamación puede derivar en daños en el tejido si dura demasiado tiempo. Por lo tanto, la reducción de la inflamación puede ser un objetivo en entornos terapéuticos; por ejemplo, la presencia de suciedad u otros objetos puede extender la fase inflamatoria durante demasiado tiempo, dando como resultado una herida crónica.

[1444] En algunas formas de realización, las composiciones descritas en el presente documento pueden reducir el nivel de inflamación, p. ej., durante la fase inflamatoria, y/o reducir la duración de la fase inflamatoria, p. ej., en al menos un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 %, en comparación con el nivel de inflamación o la duración de la fase inflamatoria en la herida que no ha sido tratada con las composiciones descritas en el presente documento. El nivel de inflamación se puede analizar mediante pruebas médicas, por ejemplo, los análisis de sangre de velocidad de sedimentación globular (VSG) y de proteína C-reactiva (PCR). Las composiciones descritas en el presente documento también pueden regular al alza una o varias citocinas antiinflamatorias (p. ej., IL-10) y/o regular a la baja una o varias citocinas proinflamatorias (p. ej., TNF- α e IL-8).

[1445] Las composiciones descritas en el presente documento se pueden utilizar combinadas con uno o varios agentes antiinflamatorios. Entre los ejemplos de agentes antiinflamatorios se incluyen esteroides (por ejemplo, glucocorticoides (p. ej., prednisolona)), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, salicilatos (p. ej., aspirina (ácido acetilsalicílico), diflunisal, salsalato); derivados de ácido propiónico (p. ej., ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, loxoprofeno), derivados de ácido acético (indometacina, sulindaco, etodolaco, ketorolaco, diclofenaco, nabumetona); derivados de ácido enólico (oxicam) (p. ej., piroxicam, meloxicam, tenoxicam, droxicam, lornoxicam, isoxicam); derivados de ácido fenámico (fenamatos) (p. ej., ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico), inhibidores selectivos de la COX-2 (coxibs) (p. ej., celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, lumiracoxib, etoracoxib, firocoxib); sulfonanilidas (nimesulida); y otros (p. ej., inhibidor de 5-LOX/COX (licofelona)), y derivados antiinflamatorios selectivos inmunes (ImSAID).

[1446] La fase proliferativa puede estar caracterizada, p. ej., por angiogénesis, deposición de colágeno, formación de tejido de granulación, epitelización y contracción de la herida.

[1447] En la fase de maduración y de remodelación, el colágeno se remodela y se vuelve a alinear a lo largo de líneas de tensión y las células que ya no se necesitan se eliminan mediante apoptosis. Este proceso está sujeto a interrupciones o fallos que derivan en la formación de heridas crónicas no cicatrizantes. Los factores que pueden contribuir a este hecho incluyen, por ejemplo, enfermedades crónicas (p. ej., diabetes), enfermedad venosa o arterial, envejecimiento e infección.

[1448] Existen tres técnicas generales de tratamiento de heridas; primera intención, en la que todos los tejidos, incluyendo la piel, se cierran con material de sutura tras completar la operación; segunda intención, en la que la herida se deja abierta y se cierra de manera natural; y tercera intención, en la que la herida se deja abierta durante unos cuantos días y posteriormente se cierra si está limpia. Entre los ejemplos de primera intención se incluyen, por ejemplo, laceraciones bien curadas, fracturas óseas reducidas y curación tras cirugía de colgajo. Entre los ejemplos de segunda intención se incluyen, por ejemplo, gingivectomía, gingivoplastia, extracción dental de alvéolos y fracturas escasamente reducidas. Entre los ejemplos de tercera intención se incluye, p. ej., la cicatrización de heridas mediante el uso de injertos de tejido.

[1449] Las directrices para la determinación de la dosis que suministra una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición descrita en el presente documento para tratar una herida se pueden obtener a partir de modelos animales de curación de heridas, p. ej., según se describe en Olerud JE, J Biomater Sci Polym Ed. 2008; 19(8):1007-20; Fang RC y Mustoe FA, J Biomater Sci Polym Ed. 2008; 19(8):989-1005; Grose R y Werner S, Methods Mol Med. 2003; 78:191-216.

Formación de cicatrices

[1450] Las cicatrices son zonas de tejido fibroso (fibrosis) que sustituyen a la piel normal o a otro tejido tras una lesión. Se puede producir una cicatriz como resultado del proceso biológico de reparación de la herida en la piel y en otros tejidos del cuerpo.

[1451] Las composiciones descritas en el presente documento se pueden utilizar para tratar una cicatriz, reducir las cicatrices (p. ej., tamaño, gravedad) o para prevenir la formación de una cicatriz. Por ejemplo, la composición descrita en el presente documento se puede utilizar para tratar a un sujeto antes, durante o después de una intervención quirúrgica, por ejemplo, para prevenir la formación de una cicatriz o para reducir las cicatrices.

[1452] Entre los ejemplos de procedimientos quirúrgicos se incluye la cirugía general (p. ej., cirugía cardiotorácica, cirugía vascular, cirugía plástica, cirugía pediátrica, cirugía colorrectal, cirugía de trasplante, cirugía oncológica, cirugía traumatológica, cirugía endocrina, cirugía de mama, cirugía de piel), cirugía de otorrinolaringología-cabeza y cuello, cirugía ginecológica, cirugía oral y maxilofacial, cirugía ortopédica, neurocirugía, cirugía oftalmológica (cirugía ocular), cirugía podológica, cirugía reconstructiva o cirugía urológica. Por ejemplo, los procedimientos quirúrgicos del ojo pueden incluir cirugía láser ocular, cirugía refractiva, cirugía de cataratas, cirugía de glaucoma, canaloplastia, cirugía de la córnea, cirugía vítreoretiniana, cirugía de los músculos oculares y cirugía oculoplástica.

[1453] La memoria descriptiva da a conocer métodos de tratamiento (p. ej., de mejora, estabilización o eliminación) de una cicatriz (por ejemplo, una cicatriz en el ojo, p. ej., tras una cirugía ocular) mediante la administración de una composición descrita en el presente documento a un sujeto que presenta o se sospecha que presenta una cicatriz.

[1454] Asimismo, se proporcionan métodos de tratamiento (p. ej., de mejora, estabilización o eliminación) de una cicatriz (por ejemplo, una cicatriz en el ojo, p. ej., tras una cirugía ocular) mediante la administración de una composición descrita en el presente documento junto con un segundo tratamiento, p. ej., un inhibidor de ACE (p. ej., enalapril), un esteroide, un ungüento semioclusivo o vendaje de presión (p. ej., Kelo-cote®), DMSO (dimetilsulfóxido), MSM (metilsulfonilmetano), factor de crecimiento transformante beta 3 (TGF-β3), quinasa ribosomal s6 (RSK) y osteopontina.

[1455] La descripción también da a conocer métodos de prevención de una cicatriz (p. ej., una cicatriz en el ojo, p. ej., tras una cirugía ocular) mediante la administración de una composición descrita en el presente documento a un sujeto que corre el riesgo de desarrollar una cicatriz (p. ej., un sujeto que haya sido sometido a cirugía (p. ej., una cirugía ocular) o tenga predisposición genética a ello).

[1456] Las escalas que resultan útiles para evaluar las cicatrices incluyen, p. ej., la escala de cicatrices de Vancouver (VSS) (Baryza M.J. *et al.*, J Burn Care Rehabil 1995; 16:535-538; Roques C. *et al.*, Lower Extremity Wounds, 2007; 6(4): 249-53), la escala visual análoga (EVA) (Beausang E. *et al.*, Plast Reconstr Surg, 1998; 102: 1954-61; Roques C. *et al.*, Lower Extremity Wounds, 2007; 6(4): 249-53), escala de cicatrices de Vancouver modificada (MVSS) (Forbes-Duchart L *et al.*, J Burn Care Res, 2007; 28: 460-67), validación de escala de evaluación de cicatrices de paciente y observador (POSAS) (Draaijers L.J. *et al.*, Plast Reconstr Surg, 2004; 113: 1960-5; Roques C. *et al.*, Lower Extremity Wounds, 2007; 6(4): 249-53), escala de evaluación de cicatrices de paciente y observador (POSAS) (Van der Kar AL *et al.*, Plast Reconstr Surg, 2005; 116: 514-22), escala de Manchester (Bayat A. *et al.*, BMJ, 2003; 326:88- 92; Roques C. *et al.*, Lower Extremity Wounds, 2007; 6(4): 249-53).

Enfermedades crónicas

[1457] Según se utiliza en el presente documento, una enfermedad crónica se refiere a una enfermedad en la que el síntoma de la enfermedad incluye al menos una herida. Las enfermedades crónicas descritas en el presente documento se pueden producir como resultado de una infección, p. ej., infección bacteriana, y la infección puede ya no estar presente cuando se trata la enfermedad crónica o la herida. En ocasiones, los síntomas de enfermedades crónicas pueden ser menos graves que los de la fase aguda de la misma enfermedad, pero pueden persistir durante un largo período. Las enfermedades crónicas pueden ser progresivas, derivar en una discapacidad completa o parcial, o incluso producir la muerte.

[1458] Entre los ejemplos de enfermedades crónicas que pueden estar asociadas a una cicatrización escasa o lenta se incluye la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (p. ej., enfermedad de Crohn), diabetes (p. ej., diabetes *mellitus* tipos 1 o tipo 2), enfermedad renal crónica (ERC), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipotiroidismo, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, encefalopatía hepática, peritonitis, periodontitis, sinusitis, rinitis, sepsis y lupus eritematoso sistémico.

[1459] Entre las enfermedades crónicas que no son inflamatorias pero que pueden producir afecciones inflamatorias se incluyen, por ejemplo, la fibrosis quística y la diabetes.

[1460] **Enfermedad inflamatoria intestinal (EII).** La EII es un grupo de afecciones inflamatorias del intestino grueso y, en algunos casos, del intestino delgado. Las principales formas de EII son la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa (CU). La enfermedad de Crohn puede afectar a cualquier parte del tracto gastrointestinal, desde la boca al ano (lesiones a distancia o *skip lesions*), aunque una mayoría de los casos comienzan en el íleon terminal. La colitis ulcerosa se limita al colon y al recto. Microscópicamente, la colitis ulcerosa se limita a la mucosa (revestimiento epitelial del intestino), mientras que la enfermedad de Crohn afecta a toda la pared intestinal. Otras formas de EII incluyen, p. ej., colitis colagenosa, colitis linfocítica, colitis isquémica, colitis por desviación, síndrome de Behçet, colitis infecciosa y colitis indeterminada.

[1461] Entre los síntomas de EII se incluyen, por ejemplo, dolor abdominal, vómitos, diarrea, hematoquecia, pérdida de peso, aumento de peso y diversas afecciones o enfermedades (p. ej., artritis, pioderma gangrenoso, colangitis esclerosante primaria). Por lo general, el diagnóstico se efectúa mediante colonoscopia con biopsia de lesiones patológicas. En algunos casos, no se puede realizar un diagnóstico definitivo ni de la enfermedad de

Crohn ni de colitis ulcerosa debido a singularidades en la presentación. En este caso, se puede realizar un diagnóstico de colitis indeterminada.

5 **[1462]** El tratamiento para la EII, en función del nivel de gravedad, puede incluir, p. ej., inmunosupresión para controlar los síntomas (p. ej., azatioprina, metotrexato o 6-mercaptopurina), mesalamina, esteroides (p. ej., prednisona), sustancias biológicas (p. ej., infliximab), cirugía (p. ej., resección del intestino, estricturoplastia o una colostomía o ileostomía temporal o permanente).

10 **[1463]** La memoria descriptiva da a conocer métodos de tratamiento (p. ej., de mejora, estabilización o eliminación de uno o varios síntomas) de EII mediante la administración de una composición descrita en el presente documento a un sujeto que presenta o se sospecha que presenta EII. En algunas formas de realización, las composiciones descritas en el presente documento reducen la puntuación endoscópica de gravedad de colitis, p. ej., en al menos un 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90 % en comparación con la puntuación endoscópica de gravedad de colitis del sujeto que no ha sido tratado con las composiciones descritas en el presente documento. En algunas formas de realización, las composiciones descritas en el presente documento son al menos un 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90 % más efectivas que una terapia convencional para EII (p. ej., prednisona), por ejemplo, según la puntuación endoscópica de gravedad de colitis. En la técnica se describen métodos para medir la puntuación endoscópica de gravedad de colitis, p. ej., en Daperno M. *et al.*, *Gastrointest Endosc.* 2004; 60(4):505-12.

20 **[1464]** Asimismo, se proporcionan métodos de tratamiento de EII mediante la administración de una composición descrita en el presente documento junto con una segunda terapia, p. ej., un inmunosupresor (p. ej., azatioprina, metotrexato, 6-mercaptopurina), una mesalamina, un esteroide y/o una sustancia biológica (p. ej., infliximab).

[1465] La descripción también da a conocer métodos de prevención de EII o de un síntoma de la misma mediante la administración de una composición descrita en el presente documento a un sujeto que corre el riesgo de desarrollar EII (p. ej., un sujeto que tenga un familiar con EII o una predisposición genética a ella).

25 **[1466]** Las directrices para la determinación de la dosis que suministra una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición descrita en el presente documento se pueden obtener a partir de modelos animales de EII, véase, p. ej., los descritos en la patente estadounidense n.º 6,114,382, WO 2004/071186, y las referencias citadas en estas.

Mucositis

30 **[1467]** Según se utiliza en el presente documento, la mucositis se refiere a la inflamación y ulceración de las membranas mucosas, p. ej., el revestimiento del tracto digestivo, por ejemplo, como efecto secundario o perjudicial del tratamiento de quimioterapia y radioterapia contra el cáncer. La mucositis se puede producir como resultado de una infección, p. ej., infección bacteriana, y la infección puede ya no estar presente cuando se trata la mucositis. La mucositis se puede producir en cualquier zona a lo largo del tracto gastrointestinal (GI), pero la mucositis oral se refiere a la inflamación y ulceración concretas que se producen en la boca. La mucositis oral puede ser una complicación habitual, y a menudo debilitante, del tratamiento contra el cáncer.

40 **[1468]** Los pacientes con cáncer, por ejemplo, que han sido tratados o están siendo tratados con quimioterapia o radioterapia, o los pacientes que han sido tratados o están siendo tratados con terapia inmunosupresora, son más propensos a sufrir heridas. Las terapias contra el cáncer, como la quimioterapia o la radioterapia, y la terapia inmunosupresora, pueden destruir las células de rápido crecimiento/división implicadas en la curación de las heridas. Por consiguiente, estos pacientes con cáncer presentan a menudo una cicatrización deficiente o lenta o precisan ayuda para la curación de las heridas.

45 **[1469]** La fisiopatología de la mucositis se puede dividir en sus cinco etapas; incluyendo una fase de iniciación, una fase de generación de mensajes, una fase de señalización y amplificación, una fase de ulceración y una fase de curación. Hay distintas citocinas responsables de las diversas etapas. La fase de iniciación se produce por la producción de radicales libres provocada por la quimioterapia o la radioterapia, que daña el ADN celular. Esto provoca la producción de factores de transcripción celular, como NFκB, que regula al alza las citocinas inflamatorias, que marcan el inicio de la fase de ulceración. Las principales citocinas inflamatorias implicadas son IL-1 y TNF-α. Durante la fase de cicatrización, las células epiteliales se atraen a la zona de la úlcera y comienzan la reepitelización de las úlceras.

50 **[1470]** Los pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia pueden volverse sintomáticos de cuatro a cinco días después del inicio del tratamiento, alcanzando un pico en torno al día 10, y mejorando a continuación lentamente durante el transcurso de unas cuantas semanas. La mucositis asociada a la radioterapia puede aparecer al final de la segunda semana de tratamiento y puede durar o incrementarse de seis a ocho semanas. Como resultado de la destrucción celular como reacción a la quimioterapia o radioterapia, el revestimiento mucoso de la boca se vuelve fino, se puede descamar y posteriormente volverse rojo, inflamado y ulcerado. Las úlceras pueden quedar cubiertas por un coágulo de fibrina blanco amarillento (pseudomembrana). Se puede producir eritema periférico. El tamaño de las úlceras puede oscilar entre aproximadamente 0,5 cm y más de 4 cm. La mucositis oral puede resultar dolorosa. El grado de dolor puede estar relacionado con la extensión del tejido dañado. El dolor se suele describir como una sensación de quemazón acompañada de enrojecimiento. A causa del dolor, el paciente

puede experimentar problemas para hablar, comer o incluso para abrir la boca. La disgeusia, o una alteración de la percepción del sabor, es habitual, especialmente en aquellas personas que reciban radioterapia concomitante en la zona del cuello y la boca.

5 **[1471]** El diagnóstico se basa en los síntomas que experimenta el paciente y en el aspecto de los tejidos de la boca, p. ej., úlceras o ampollas rojas similares a quemaduras, después de recibir quimioterapia, trasplantes de médula o radioterapia. La gravedad de la mucositis oral se puede evaluar utilizando varias herramientas distintas de evaluación, p. ej., la puntuación de toxicidad oral de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los criterios de toxicidad común del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTC) para la mucositis oral, y la escala de evaluación de mucositis oral (OMAS). El sistema del NCI presenta puntuaciones separadas para el aspecto (eritema y ulceración) y la función (dolor y capacidad para comer alimentos sólidos, líquidos o nada por la boca). La

10 puntuación de la OMS combina ambos alimentos en una única puntuación que califica la gravedad de la afección de 0 (nada de mucositis oral) a 4 (deglución imposible, de manera que el paciente necesita nutrición complementaria). La OMAS proporciona una evaluación objetiva de la mucositis oral en función de la evaluación del aspecto y la extensión del enrojecimiento y la ulceración en varias zonas de la boca.

15 **[1472]** Los tratamientos de la mucositis incluyen, p. ej., higiene bucal, geles hidrosolubles, enjuague bucal salino, colutorios (p. ej., gluconato de clorhexidina, lidocaína, CAPHOSOL®, MUGARD®), KGF humano (factor de crecimiento de queratinocitos, palifermina), uso de citocinas y otros modificadores de inflamación (p. ej., IL-1, IL-10, IL-11, TGF- β), suplemento de aminoácidos (p. ej., glutamina), vitaminas, factores estimulantes de colonias, crioterapia, terapia con láser y agentes de protección de barrera, como productos de gel oral concentrado (p. ej.,

20 GELCLAIR®).

[1473] Las directrices para la determinación de la dosis que suministra una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición descrita en el presente documento para tratar la mucositis se pueden obtener a partir de modelos animales de mucositis, p. ej., como se describe en Sonis ST *et al.*, Oral Surg Oral Med Oral Pathol. Abril de 1990; 69(4):437-43; y Nakajima M. *et al.*, Otolaryngology - Head and Neck Surgery, 2004; 131 (2):198-199.

25 Quemadura

[1474] Una quemadura hace referencia a un tipo de lesión cutánea provocada por calor, electricidad, sustancias químicas, luz, radiación o fricción. Las quemaduras pueden afectar a la piel (tejido epidérmico y dermis) y/o a otros tejidos más profundos, como músculo, hueso y vasos sanguíneos. Las lesiones por quemaduras se pueden complicar por *shock*, infección, síndrome de disfunción multiorgánica, desequilibrio electrolítico y dificultad

30 respiratoria.

[1475] Las quemaduras se pueden clasificar como quemaduras de primer, segundo, tercer o cuarto grado. Las quemaduras de primer grado pueden involucrar únicamente a la epidermis y limitarse a enrojecimiento (eritema), una placa blanca y dolor leve en la zona de la lesión. Por ejemplo, la mayoría de quemaduras solares se incluyen en las quemaduras de primer grado. Las quemaduras de segundo grado se manifiestan como eritema con

35 formación superficial de ampollas en la piel, y pueden implicar más o menos dolor en función del nivel de implicación nerviosa. Las quemaduras de segundo grado implican a la dermis superficial (papilar) y también pueden implicar a la capa profunda (reticular) de la dermis. Las quemaduras de tercer grado se producen cuando se pierde la epidermis con daños en el tejido subcutáneo. Las víctimas de quemaduras mostrarán carbonización y daños graves en la epidermis y, en ocasiones, presentarán una costra dura. Las quemaduras de tercer grado

40 derivan en la formación de cicatrices, y las víctimas también mostrarán la pérdida de tallos del cabello y queratina. Las quemaduras de cuarto grado pueden dañar el tejido de los músculos, tendones y ligamentos, derivando por lo tanto en carbonización y daños desastrosos en la hipodermis. En algunos casos, el tejido de la hipodermis se puede quemar parcial o completamente y, del mismo modo, esto puede dar como resultado una afección denominada síndrome compartimental.

45 **[1476]** Las profundidades de las quemaduras se describen como superficiales, superficiales de grosor parcial, profundas de grosor parcial, o de grosor completo.

[1477] Las quemaduras también se pueden evaluar en cuanto a su superficie corporal total (TBSA), que es el porcentaje afectado por quemaduras de grosor parcial o de grosor completo (no cuentan eritema/quemaduras de grosor superficial). Se puede utilizar la regla de los nueve como un modo rápido y útil para estimar la TBSA

50 afectada. Se puede realizar una estimación más precisa utilizando los gráficos de Lund y Browder, que consideran las distintas proporciones de partes del cuerpo en adultos y niños.

[1478] Las quemaduras pueden ser causadas por una serie de sustancias y fuentes externas, como la exposición a sustancias químicas (p. ej., ácidos o bases fuertes, compuestos químicos cáusticos), fricción, electricidad (p. ej., accidentes laborales, desfibrilación o cardioversión sin un gel conductor, caída de rayo),

55 radiación (p. ej., exposición prolongada a luz UV, cabinas de bronceado, radioterapia, lámparas ultravioleta, rayos X) y calor (p. ej., escaldadura).

[1479] Los tratamientos de quemaduras incluyen, p. ej., la detención del proceso de quemado en el origen, el enfriamiento de la quemadura, fluidos intravenosos, desbridamiento (extracción de tejido desvitalizado y contaminación), limpieza, apósitos (p. ej., apósito biosintético), manejo del dolor (por ejemplo, analgésicos (p. ej.,

ibuprofeno, acetaminofeno), narcóticos, anestésicos locales), oxigenación hiperbárica, tratamiento quirúrgico, control de la infección, control de la respuesta hipermetabólica.

- 5 [1480] Las directrices para la determinación de la dosis que suministra una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición descrita en el presente documento para tratar quemaduras se pueden obtener a partir de modelos animales de quemaduras, p. ej., como se describe en Santos Heredero FX *et al.*, *Annals of Burns and Fire Disasters*, IX - n.º 2 (junio de 1996); y Stevenson JM *et al.*, *Methods Mol Med*. 2003; 78:95-105.

Úlcera corneal

- 10 [1481] Los métodos y la composición descritos en el presente documento se pueden utilizar para tratar úlceras corneales o daños en los epitelios corneales. Según se utiliza en el presente documento, una úlcera corneal, o queratitis ulcerativa, o irritación en el ojo, hace referencia a una afección inflamatoria y/o infecciosa de la córnea que implica una alteración de su capa epitelial con posible implicación del estroma corneal.

[1482] La córnea es una estructura transparente que forma parte de la capa externa del ojo. Existen cinco capas en la córnea humana, desde fuera hacia dentro: epitelio, capa de Bowman, estroma, membrana de Descemet y endotelio.

- 15 [1483] Una úlcera de la córnea se puede curar mediante dos métodos: migración de células epiteliales circundantes seguida de mitosis (división) de las células, e introducción de vasos sanguíneos de la conjuntiva. Las úlceras superficiales pequeñas se pueden curar rápidamente mediante el primer método. Sin embargo, las úlceras más grandes o más profundas pueden requerir la presencia de vasos sanguíneos para suministrar células inflamatorias. Los glóbulos blancos y los fibroblastos producen tejido de granulación y, a continuación, tejido cicatricial, curando la córnea eficazmente.

- 20 [1484] Las úlceras corneales pueden ser causadas, p. ej., por traumatismos, lesiones químicas, lentes de contacto e infecciones, entropión, distiquia, distrofia corneal y queratoconjuntivitis seca (ojo seco). Algunos microorganismos, p. ej., bacterias (como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Escherichia coli*, *Enterococcus*, *Pseudomonas*, *Nocardia*), hongos (p. ej., *Aspergillus* sp., *Fusarium* sp., *Candida* sp., así como *Rhizopus*, *Mucor*), virus (p. ej., *Herpes simplex*, *Herpes Zoster* y *Adenovirus*), protozoos y *Chlamydia* pueden provocar úlcera corneal infecciosa.

[1485] Las úlceras superficiales implican una pérdida de parte del epitelio. Las úlceras profundas se extienden al estroma o a través de este y pueden derivar en una grave formación de cicatrices y perforación corneal. Los descemetoceloses se producen cuando la úlcera se extiende a través del estroma.

- 30 [1486] La localización de la úlcera depende de la causa. Las úlceras centrales pueden producirse por traumatismos, ojo seco o exposición a parálisis del nervio facial o exoftalmos. El entropión, la sequedad ocular grave y la distiquiasis (giro de las pestañas hacia dentro) pueden provocar la ulceración de la córnea periférica. Las enfermedades inmunológicas oculares (p. ej., artritis reumatoide, rosácea, esclerosis sistémica) pueden provocar úlceras en la frontera de la córnea y la esclerótica.

- 35 [1487] Los síntomas de úlceras corneales incluyen, por ejemplo, dolor intenso (p. ej., debido a la exposición del nervio), lagrimeo, entrecerramiento de ojos y pérdida de visión del ojo, uveítis anterior, como miosis (pupila pequeña), *flare* del humor acuoso (proteínas en el humor acuoso) y enrojecimiento del ojo.

- 40 [1488] Los tratamientos de úlcera corneal incluyen, p. ej., antibióticos, agentes antifúngicos, antivirales (p. ej., ungüento tópico de aciclovir), terapia de apoyo (p. ej., medicamentos para el dolor (por ejemplo, ciclopléjicos tópicos, como atropina u homatropina), injertos conjuntivales o colgajos conjuntivales, lentes de contacto blandas, trasplante de córnea, alimentación adecuada (p. ej., ingesta de proteínas, vitamina A, vitamina C) y corticosteroides tópicos.

- 45 [1489] Las úlceras corneales refractarias son úlceras superficiales que se curan de manera inadecuada y tienden a volver a aparecer. Las úlceras corneales refractarias se pueden observar a menudo en pacientes con enfermedades crónicas, p. ej., diabetes. Los tratamientos de úlcera corneal refractaria incluyen, p. ej., antibióticos tópicos, colirios ciclopléjicos, medicamentos para el dolor, intervención quirúrgica. Las úlceras corneales refractarias pueden tardar mucho tiempo en curarse, en ocasiones meses.

- 50 [1490] Las úlceras colagenolíticas son un tipo de úlcera corneal que implica la pérdida progresiva del estroma de manera disolvente. Pueden ser causadas por infección por *Pseudomonas*. Los tratamientos de úlceras colagenolíticas incluyen, p. ej., antibióticos e inhibidores de la colagenasa, como acetilcisteína, y cirugía en forma de trasplante de córnea (queratoplastia penetrante).

- 55 [1491] Las directrices para la determinación de la dosis que suministra una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición descrita en el presente documento para tratar una úlcera corneal se pueden obtener a partir de modelos animales de úlcera corneal, p. ej., según se describe en Matsubara M. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991; 32(13):3221-37.

Sinusitis y rinitis

[1492] Los métodos y la composición descritos en el presente documento se pueden utilizar para tratar la sinusitis y rinitis (p. ej., sinusitis crónica y rinitis crónica).

5 **[1493]** La sinusitis es la inflamación de los senos paranasales, que se puede deber, por ejemplo, a una infección bacteriana o vírica, alergia, enfermedad crónica (p. ej., fibrosis quística), cirugía sinusal o problemas autoinmunes. La sinusitis puede ser aguda (con una duración de menos de cuatro semanas), subaguda (4-8 semanas) o crónica (con una duración de 8 semanas o más). La sinusitis se puede clasificar también según la cavidad sinusal a la que afecte, p. ej., maxilar, frontal, etmoidal y esfenoidal. La sinusitis puede aparecer como parte de un espectro de enfermedades que afectan a las vías respiratorias, y puede estar ligada al asma.

10 **[1494]** La sinusitis aguda se precipita normalmente por una infección anterior de las vías respiratorias superiores, normalmente de origen bacteriano o vírico. Si la infección es de origen bacteriano, los agentes causantes habituales pueden ser, p. ej., *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*. Otros patógenos bacterianos que provocan sinusitis incluyen, p. ej., *Staphylococcus aureus* (p. ej., *S. aureus* resistente a la meticilina) y otras especies de estreptococos, bacterias anareobias y bacterias gramnegativas. En algunos
15 casos, la sinusitis viral puede derivar en una sinusitis bacteriana posterior o secundaria. La sinusitis aguda también puede producirse como resultado de una invasión fúngica, por ejemplo, en pacientes con diabetes u otras inmunodeficiencias (p. ej., sida o pacientes con trasplantes que tomen medicamentos inmunosupresores contra el rechazo). La irritación química (p. ej., humo del cigarrillo y gases de cloro) y la infección dental pueden desencadenar también sinusitis. Entre los síntomas de sinusitis aguda se incluye, por ejemplo, dolor de
20 cabeza/ facial o presión de tipo sorda, constante o dolorosa en los senos nasales afectados, secreción nasal densa, normalmente de color verde y que puede contener pus (purulenta) y/o sangre, infección de la cuenca del ojo, y problemas del oído interno.

[1495] La sinusitis crónica puede estar causada por varias enfermedades que comparten la inflamación crónica de los senos nasales como síntoma común. Los síntomas de la sinusitis crónica pueden incluir, p. ej., una o
25 varias de las siguientes: congestión nasal, dolor facial, dolor de cabeza, tos nocturna, un incremento de los síntomas de asma previamente leves o controlados, malestar general, secreción densa verde o amarilla, sensación de «plenitud» o «tensión» facial que puede empeorar al agacharse, mareos, dolor de dientes y/o halitosis. La sinusitis crónica puede derivar en anosmia (una reducción del sentido del olfato). La sinusitis maxilar aguda o crónica también puede estar asociada a una infección dental. Los casos de sinusitis crónica se
30 subdividen en casos con pólipos (sinusitis crónica hiperplásica) y casos sin pólipos. Las causas de la sinusitis crónica hiperplásica incluyen alergia, factores ambientales (p. ej., polvo o contaminación), infección bacteriana u hongos (p. ej., alergia, infección o reacción), rinitis vasomotora, fosas nasales anormalmente estrechas (p. ej., que presenten un tabique desviado).

[1496] La rinitis se refiere a la irritación e inflamación de algunas zonas internas de la nariz. La inflamación puede
35 dar como resultado la formación de cantidades excesivas de moco, que suelen producir síntomas como rinorrea, congestión nasal, estornudos, goteo retrorrenal, tos y fiebre baja. La rinitis puede estar provocada por una inflamación crónica o aguda de la membrana mucosa de la nariz a causa, por ejemplo, de una infección bacteriana o vírica, alergia, enfermedad crónica (p. ej., fibrosis quística), cirugía sinusal o problemas autoinmunes.

40 **[1497]** La rinitis se puede clasificar en tres tipos: (i) rinitis infecciosa (p. ej., infecciones bacterianas agudas y crónicas); (ii) rinitis no alérgica (vasomotora) (p. ej., rinitis autonómica, hormonal, inducida por fármacos, atrófica y rinitis gustativa, y rinitis medicamentosa); (iii) rinitis alérgica (p. ej., desencadenada por polen, moho, caspa de animales, polvo y otros alérgenos inhalados). La rinitis también se puede clasificar como rinitis aguda y crónica. La rinitis crónica suele ser una extensión de la rinitis provocada por inflamación o por una infección. También
45 puede ocurrir con enfermedades, por ejemplo, sífilis, tuberculosis, rinoscleroma, rinosporidiosis, leishmaniasis, blastomicosis, histoplasmosis y lepra.

[1498] Los tratamientos de sinusitis y rinitis incluyen, p. ej., tratamiento conservador (p. ej., irrigación nasal, aerosoles nasales descongestionantes que contienen oximetazolina), antibióticos (p. ej., amoxicilina (p. ej., combinada con clavulanato), fluoroquinolona, claritromicina, tetraciclina, doxiciclina y penicilina), corticosteroides
50 (p. ej., corticosteroides intranasales), antihistamínicos, cirugía (p. ej., cirugía endoscópica funcional de senos (FESS), sinuplastia con balón, y antrostomía radical de Caldwell-Luz), y antifúngicos.

[1499] Las directrices para la determinación de la dosis que suministra una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición descrita en el presente documento para tratar la sinusitis o rinitis se pueden obtener a partir de modelos animales de sinusitis o rinitis, p. ej., como se describe en Kara CO, Curr Allergy Asthma Rep. 2004;
55 4(6):496-9; y Chiu AG *et al.*, Am J Rhinol. 2007; 21(1):5-9.

Enfermedades inflamatorias

[1500] Los métodos y la composición descritos en el presente documento se pueden utilizar para tratar enfermedades inflamatorias. Entre los ejemplos de enfermedades inflamatorias se incluye el liquen plano oral,

eccema, psoriasis, inflamación pulmonar, irritación e inflamación de la dermis, y complicaciones de inflamación sistémica.

[1501] Liquen plano oral. Los métodos y la composición descritos en el presente documento se pueden utilizar para tratar el liquen plano oral. El liquen plano oral es una afección inflamatoria que afecta a las membranas mucosas del interior de la boca. El liquen plano oral puede aparecer como manchas blancas y con aspecto de encaje; tejidos rojos e inflamados; o llagas abiertas. Estas lesiones pueden provocar ardor, dolor u otra molestia. Las lesiones se pueden producir como resultado de una inflamación controlada por linfocitos T. Entre los factores que pueden actuar como desencadenantes del liquen plano oral se incluye, por ejemplo, la infección de hepatitis C y otros tipos de enfermedad hepática, vacuna de hepatitis B, ciertos tipos de vacunas de gripe, alérgenos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., ibuprofeno y naproxeno), y ciertos medicamentos para cardiopatías, presión arterial alta o artritis. Los tratamientos para el liquen plano oral incluyen, p. ej., corticosteroides (p. ej., corticosteroides tópicos, corticosteroides orales e inyección de corticosteroides), retinoides y ungüentos no esteroideos.

[1502] Eccema. Los métodos y la composición descritos en el presente documento se pueden utilizar para tratar el eccema. El eccema (dermatitis atópica) es una inflamación crónica de la piel que causa picor, y que puede estar acompañada de asma o rinitis alérgica (fiebre del heno). El eccema se puede producir como resultado de un fallo en el sistema inmunitario del organismo. Los síntomas del eccema incluyen, p. ej., manchas de color rojo a marrón-gris, picor, pequeñas protuberancias, piel endurecida y agrietada, y piel escamosa y sensible por el rascado. El eccema puede afectar a cualquier zona, aunque normalmente aparece en los brazos y detrás de las rodillas. Tiende a brotar periódicamente y, posteriormente, disminuye. Los tratamientos para el eccema incluyen, p. ej., cremas o ungüentos con corticosteroides, antibióticos, antihistamínicos orales, corticosteroides orales, inmunomoduladores (p. ej., tacrolímús y pimecrolímús) y terapia de luz (fototerapia).

[1503] Psoriasis. Los métodos y la composición descritos en el presente documento se pueden utilizar para tratar la psoriasis. La psoriasis es una enfermedad cutánea crónica que afecta al ciclo vital de las células cutáneas. La psoriasis se puede producir como resultado de un sistema inmunitario anormal y de su interacción con el entorno en personas que tienen predisposición genética. Los síntomas de la psoriasis incluyen, p. ej., manchas rojas en la piel cubiertas por escamas plateadas, pequeños puntos escamosos, piel seca y agrietada que puede sangrar, picor, ardor, irritación, uñas endurecidas o rugosas y articulaciones inflamadas y rígidas. Entre los tratamientos para la psoriasis se incluye, p. ej., tratamiento tópico (p. ej., corticosteroides tópicos, análogos de vitamina D, antralina, retinoides tópicos, inhibidores de la calcineurina (p. ej., tacrolímús y pimecrolímús), ácido salicílico, alquitrán de hulla, humectantes), terapia de luz (fototerapia) y medicamentos orales o inyectados (p. ej., retinoides, metotrexato, ciclosporina, hidroxiurea, fármacos inmunomoduladores (sustancias biológicas) (p. ej., alefacept, etanercept, infliximab y ustekinumab), y tioguanina).

[1504] Inflamación pulmonar. Los métodos y la composición descritos en el presente documento se pueden utilizar para tratar una inflamación pulmonar (p. ej., por infección, humo e inhalación de químicos). La inflamación pulmonar se puede asociar a varios trastornos y/o afecciones, p. ej., histoplasmosis, bronquitis, dolor en el pecho, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), neumonitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma (p. ej., asma ocupacional), aspergilosis, síndrome de Churg-Strauss y neumonía. Los tratamientos para la inflamación pulmonar incluyen, p. ej., medicamentos antiinflamatorios (p. ej., esteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos y derivados antiinflamatorios selectivos inmunes (ImSAID)).

[1505] Irritación e inflamación de la dermis. Los métodos y la composición descritos en el presente documento se pueden utilizar para tratar la irritación e inflamación de la dermis. La irritación e inflamación de la dermis pueden estar asociadas a varias enfermedades y/o afecciones, p. ej., infección microbiana (p. ej., infección bacteriana, fúngica o viral), alergia, enfermedad crónica (p. ej., diabetes), y heridas. Los tratamientos para la irritación e inflamación de la dermis incluyen, p. ej., medicamentos antiinflamatorios tópicos u orales (p. ej., esteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos y derivados antiinflamatorios selectivos inmunes (ImSAID)).

[1506] Complicaciones de inflamación sistémica. Los métodos y la composición descritos en el presente documento se pueden utilizar para tratar complicaciones de inflamación sistémica. La inflamación sistémica es un estado inflamatorio que afecta a la totalidad del cuerpo, que puede ser una respuesta del sistema inmunitario a la infección. Puede estar relacionada con la sepsis. La inflamación sistémica crónica se produce como resultado de la liberación de citocinas proinflamatorias desde células relacionadas con el sistema inmunitario y la activación crónica del sistema inmunitario innato. La inflamación sistémica se puede complicar por el fallo de uno o varios órganos o sistemas de órganos, p. ej., lesión pulmonar aguda, lesión renal aguda, *shock* y síndrome de disfunción multiorgánica. El tratamiento para la inflamación sistémica se dirige al problema subyacente o a la causa que lo induce, y puede incluir, p. ej., reemplazo de fluido adecuado para hipovolemia, IVF/NPO para pancreatitis, epinefrina/esteroides/benadryl para anafilaxia, selenio, glutamina, ácido eicosapentaenoico y vitamina E.

[1507] Las directrices para la determinación de la dosis que suministra una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición descrita en el presente documento para tratar una enfermedad inflamatoria (p. ej., una enfermedad inflamatoria descrita en el presente documento) se pueden obtener a partir de modelos animales de

la enfermedad inflamatoria, p. ej., como se describe en Nemzek JA y Kim J, *Comp Med.* 2009; 59(4):321-30; Schon MP, *Exp Dermatol.* 2008; 17(8):703-12; y Doi K. *et al.*, *J Clin Invest.* 2009; 119(10):2868-78.

Agentes de guerra química y lesiones

- [1508] En el presente documento, se describen métodos de tratamiento de un sujeto que ha sido expuesto a un agente de guerra química o que ha sufrido una lesión de guerra química. Entre los agentes químicos que pueden provocar una lesión química en un sujeto y/o que se pueden utilizar como agente de guerra química se incluyen, por ejemplo, agentes de hostigamiento (p. ej., agentes lacrimógenos (p. ej., a-clorotolueno, bromuro de bencilo, bromoacetona (BA), bromobencilcianida (CA), bromometil etil cetona, capsaicina (OC), cloroacetofenona (MACE; CN), cloroformiato de clorometilo, dibenzoxazepina (CR), yodoacetato de etilo, orto-clorobenzilideno malononitrilo (gas muy lacrimógeno; CS), cloroformiato de triclorometilo y bromuro de xililo), agentes vomitivos (p. ej., adamsita (DM), difenilcloroarsina (DA), difenilcianoarsina (DC)), agentes incapacitantes (por ejemplo, agentes psicológicos (p. ej., bencilato de 3-quinuclidinilo (BZ), fenciclidina (SN), dietilamida de ácido lisérgico (K)), KOLOKOL-1 (tranquilizante)), agentes letales (por ejemplo, agentes vesicantes (p. ej., mostazas nitrogenadas (p. ej., bis(2-cloroetil)etilamina (HN1), bis(2-cloroetil)etilamina (HN2), tris(2-cloroetil)amina (HN3)), mostazas azufradas (p. ej., 1,2-bis(2-cloroetiltio) etano (sesquimostaza; Q), 1,3-bis(2-cloroetiltio)-n-propano, 1,4-bis(2-cloroetiltio)-n-butano, 1,5-bis(2-cloroetiltio)-n-pentano, 2-cloroetilclorometilsulfuro, bis(2-cloroetil)sulfuro (gas mostaza; HD), bis(2-cloroetiltio)metano, bis(2-cloroetiltio)éter, bis(2-cloroetiltio)éter (mostaza O; T)), arsénicos (p. ej., etildicloroarsina (ED), metildicloroarsina (MD), fenildicloroarsina (PD), 2-clorovinildicloroarsina (lewisita; L)), urticantes (p. ej., oxima de fosgeno (CX)), agentes sanguíneos (p. ej., cloruro de cianógeno (CK), cianuro de hidrógeno (AC), arsina (SA)), agentes asfixiantes o agentes pulmonares (p. ej., cloro (CL), cloropicrina (PS), difosgeno (DP), fosgeno (CG)), agentes nerviosos (p. ej., serie G (p. ej., tabún (GA), sarín (GB), somán (GD), ciclosarín (GF)), serie GV (p. ej., agentes Novichok, GV (agente nervioso)), serie V (p. ej., VE, VG, VM, VX)).

Quitosanitos solubles y derivados de quitosano

- [1509] En el presente documento, se describen métodos, compuestos y composiciones para tratar, p. ej., una herida, mucositis (p. ej., en un sujeto que ha sido tratado o está siendo tratado con una terapia contra el cáncer (p. ej., quimioterapia o radioterapia) o terapia inmunosupresora), un síntoma de una enfermedad crónica (p. ej., que comprende una herida y/o que está asociado a una cicatrización deficiente o lenta), o lesión química.

- [1510] Las composiciones descritas en el presente documento incluyen un quitosano soluble o un derivado de quitosano funcionalizado.

- [1511] El quitosano es un polímero insoluble derivado de la quitina, que es un polímero de N-acetilglucosamina, principal componente de los exoesqueletos de los crustáceos (p. ej., gamba, cangrejo, langosta). El quitosano se forma a partir de quitina mediante desacetilación y, como tal, no es una única molécula polimérica, sino un tipo de moléculas que presenta diversos pesos moleculares y varios grados de desacetilación. El porcentaje de desacetilación en quitosanitos comerciales es normalmente entre el 50-100 %. Los derivados de quitosano descritos en el presente documento se generan funcionalizando los grupos amino libres resultantes con fracciones neutras o con carga positiva, según se describe en el presente documento. Los grados de desacetilación y funcionalización aportan una densidad de carga específica al derivado de quitosano funcionalizado. La densidad de carga resultante afecta a la solubilidad y a la fuerza de interacción con membranas y paredes celulares bacterianas. El peso molecular también es un factor importante en la firmeza de la interacción de la pared bacteriana y, por lo tanto, en la actividad bactericida. Por consiguiente, de acuerdo con la presente descripción, el grado de desacetilación, la funcionalización y el peso molecular se deben optimizar para obtener una eficacia óptima. Los quitosanitos derivados descritos en el presente documento poseen una serie de propiedades que resultan ventajosas, incluyendo la solubilidad en pH fisiológico y la actividad antimicrobiana cuando están en solución o secos con cualquier pH inferior a aproximadamente 9.

- [1512] Un quitosano soluble, según se describe en el presente documento, hace referencia a un quitosano hidrosoluble que no está derivado en las fracciones hidroxilo o amina. Un quitosano soluble consta de monómeros de glucosamina y acetilglucosamina. Por lo general, un quitosano hidrosoluble posee un peso molecular inferior o igual a aproximadamente 10 kDa y un grado de desacetilación igual o superior al 80 %. Los quitosanitos solubles descritos en el presente documento son solubles en pH neutro y fisiológico. El término hidrosoluble implica que es totalmente disoluble en agua con pH 7.

[1513] Los derivados de quitosano descritos en el presente documento se generan funcionalizando los grupos amino libres resultantes con fracciones neutras o con carga positiva, según se describe en el presente documento.

- [1514] En la presente descripción se utilizan quitosanitos con cualquier grado de desacetilación (DDA) superior al 50 %, con una funcionalización entre el 2 % y el 50 % de las aminas disponibles. El grado de desacetilación determina el contenido relativo de grupos amino libres con respecto al total de monómeros en el polímero de quitosano. Los métodos que se pueden utilizar para la determinación del grado de desacetilación de quitosano incluyen, p. ej., prueba de ninhidrina, titulación potenciométrica lineal, espectroscopia de infrarrojo cercano, espectroscopia de resonancia magnética nuclear, valoración volumétrica de bromuro de hidrógeno,

espectroscopia infrarroja y espectrofotometría UV del primer derivado. Preferiblemente, el grado de desacetilación de un quitosano soluble o de un quitosano derivado descrito en el presente documento se determine mediante espectroscopia infrarroja cuantitativa. El porcentaje de funcionalización se determina como el % de aminas derivadas con respecto al número total de fracciones amino disponibles antes de la reacción en el polímero de quitosano. Preferiblemente, el porcentaje de funcionalización de un quitosano derivado descrito en el presente documento se determina mediante H-RMN o análisis elemental cuantitativo. Los grados de desacetilación y funcionalización aportan una densidad de carga específica al derivado de quitosano funcionalizado. La densidad de carga resultante afecta a la solubilidad y a la fuerza de interacción con membranas mucosas y paredes celulares de mamíferos. El peso molecular es importante para controlar la magnitud y la extensión de la interacción superficial. Así, de acuerdo con la presente descripción, estas propiedades se deben optimizar para obtener una eficacia óptima. Se describen ejemplos de derivados de quitosano en Baker *et al.*; 11/657,382 presentada el 24 de enero de 2007.

[1515] Los derivados de quitosano descritos en el presente documento poseen un rango de índice de polidispersidad (PDI) de entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 2,5. Según se utiliza en el presente documento, el índice de polidispersidad (PDI) es una medida de la distribución de pesos moleculares en una determinada muestra de polímero. El PDI calculado es la media ponderada del peso molecular dividida por el número medio de peso molecular. Este cálculo indica la distribución de pesos moleculares individuales en una tanda de polímeros. El PDI posee un valor siempre superior a 1, aunque, conforme las cadenas de polímeros se aproximan a una longitud de cadena uniforme, el PDI se aproxima a la unidad (1). El PDI de un polímero derivado de una fuente natural depende de la fuente natural (p. ej., quitina o quitosano de cangrejo frente a gamba y frente a hongos) y puede verse afectado por varias condiciones de reacción, producción, procesamiento, manejo, almacenamiento y purificación. Entre los métodos para determinar la polidispersidad se incluyen, p. ej., cromatografía de permeación en gel (también conocida como cromatografía de exclusión por tamaño); mediciones de dispersión de luz; y cálculo directo de MALDI o de espectrometría de masas por electrospray. Preferiblemente, el PDI de un quitosano soluble o de un quitosano derivado descrito en el presente documento se determina mediante HPLC y métodos de dispersión de luz multiángulo.

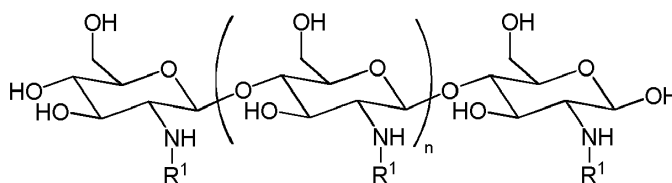
[1516] Los derivados de quitosano descritos en el presente documento poseen varios pesos moleculares seleccionados que son solubles en pH neutro y fisiológico, e incluyen los propósitos de esta descripción, oscilando los pesos moleculares entre 5 y 1000 kDa. Las formas de realización descritas en el presente documento presentan un peso molecular de rango medio de quitosanos derivados (25 kDa, p. ej., de aproximadamente 15 a aproximadamente 300 kDa) que pueden presentar propiedades de aglutinación, difusión y rotura de biopelículas.

[1517] Los derivados de quitosano funcionalizado descritos en el presente documento incluyen los siguientes:

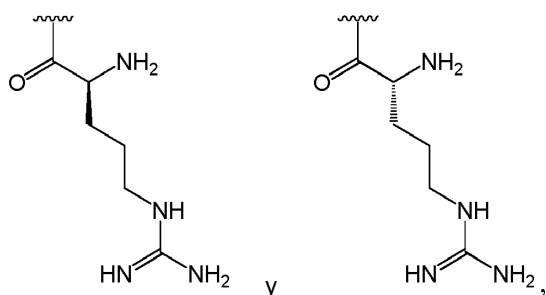
- (A) Compuestos de quitosano-arginina;
- (B) Compuestos derivados de quitosano-aminoácido natural;
- (C) Compuestos de quitosano-aminoácido no natural;
- (D) Compuestos de quitosano-amina ácida; y
- (E) Compuestos de quitosano-guanidina.
- (F) Compuestos derivados de quitosano neutro.

(A) Compuestos de quitosano-arginina

[1518] En algunas formas de realización, la presente descripción se dirige a compuestos de quitosano-arginina, donde la arginina está ligada por un enlace peptídico (amida) a través de su carbonilo a la amina primaria en las glucosaminas de quitosano:



donde cada R¹ se selecciona de manera independiente de entre hidrógeno, acetilo y un grupo de la siguiente fórmula:

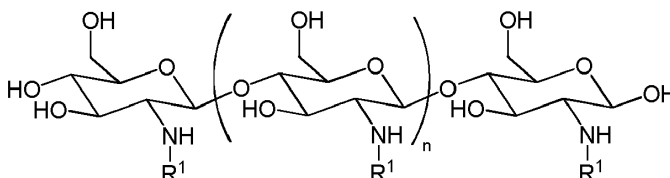


o una mezcla racémica del mismo,

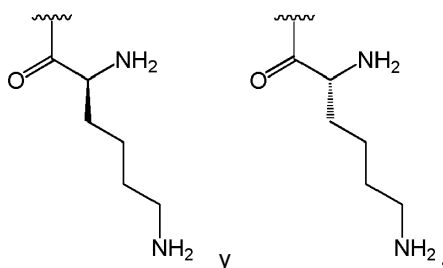
donde al menos el 25 % de los sustituyentes R^1 son H, al menos el 1 % son acetilo, y al menos el 2 % son un grupo de la fórmula anteriormente representada.

5 (B) Compuestos derivados de quitosano-aminoácido natural

[1519] En algunas formas de realización, la presente descripción se dirige a compuestos derivados de quitosano-aminoácido natural, donde el aminoácido natural puede ser histidina o lisina. El amino está ligado por un enlace peptídico (amida) a través de su carbonilo a la amina primaria en las glucosaminas de quitosano:

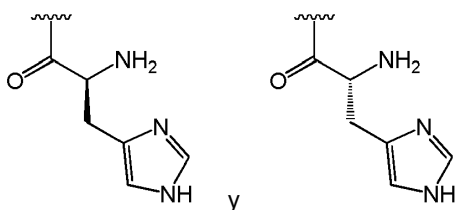


- 10 donde cada R^1 se selecciona de manera independiente de entre hidrógeno, acetilo y un grupo de la siguiente fórmula:



o una mezcla racémica del mismo, donde al menos el 25 % de los sustituyentes R^1 son H, al menos el 1 % son acetilo, y al menos el 2 % son un grupo de la fórmula anteriormente representada; O BIEN un grupo de la

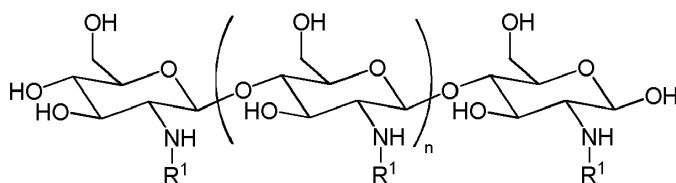
- 15 siguiente fórmula:



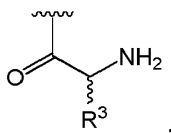
o una mezcla racémica del mismo, donde al menos el 25 % de los sustituyentes R^1 son H, al menos el 1 % son acetilo, y al menos el 2 % son un grupo de la fórmula anteriormente representada.

(C) Compuestos de quitosano-aminoácido no natural

- 20 **[1520]** En algunas formas de realización, la presente descripción se dirige a compuestos de quitosano-aminoácido no natural, donde el aminoácido no natural está ligado por un enlace peptídico (amida) a través de su carbonilo a la amina primaria en las glucosaminas de quitosano:

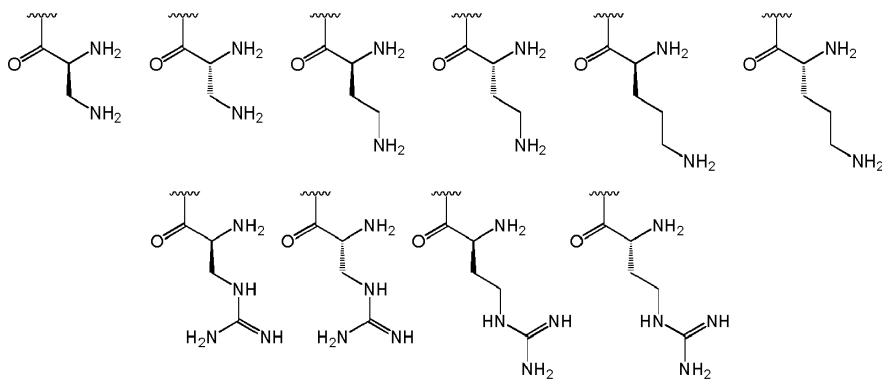


donde cada R^1 se selecciona de manera independiente de entre hidrógeno, acetilo y un grupo de la siguiente fórmula:



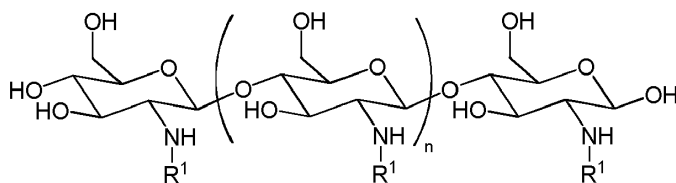
- 5 donde R^3 es una cadena lateral de aminoácidos no natural, y donde al menos el 25 % de los sustituyentes R^1 son H, al menos el 1 % son acetilo, y al menos el 2 % son un grupo de la fórmula anteriormente representada.

[1521] Los aminoácidos no naturales son aquellos con cadenas laterales que no se encuentran normalmente en sistemas biológicos, como la ornitina (ácido 2,5-diaminopentanoico). Se puede utilizar cualquier aminoácido no natural de acuerdo con la memoria descriptiva. En algunas formas de realización, los aminoácidos no naturales unidos al quitosano presentan las siguientes fórmulas:

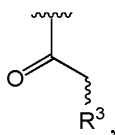


(D) Compuestos de quitosano-amina ácida

- 15 **[1522]** En algunas formas de realización, la presente descripción se dirige a compuestos de quitosano-amina ácida, o a sus homólogos guanidilados. La amina ácida está ligada por un enlace peptídico (amida) a través de su carbonilo a la amina primaria en las glucosaminas de quitosano:

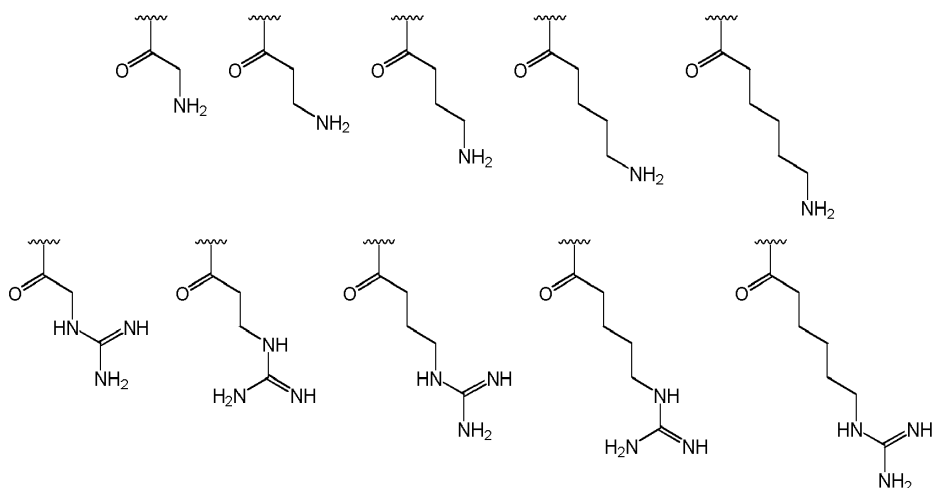


donde cada R^1 se selecciona de manera independiente de entre hidrógeno, acetilo y un grupo de la siguiente fórmula:



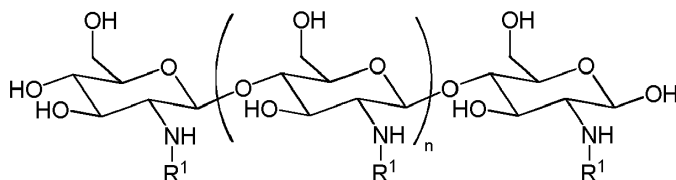
20 donde R^3 se selecciona de entre amino, guanidino y alquilo C_1 - C_6 sustituido por un grupo amino o guanidino, donde al menos el 25 % de los sustituyentes R^1 son H, al menos el 1 % son acetilo, y al menos el 2 % son un grupo de la fórmula anteriormente representada.

[1523] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de entre uno de los siguientes:



(E) Compuestos de quitosano-guanidina

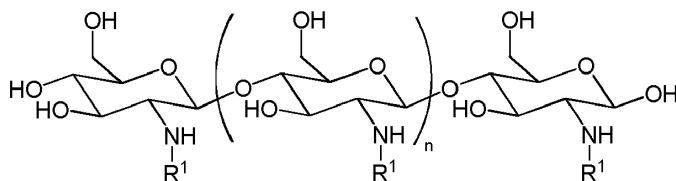
[1524] En algunas formas de realización, la presente descripción se dirige a compuestos de quitosano-guanidina.



donde cada R¹ se selecciona de manera independiente de entre hidrógeno, acetilo y un grupo en el que R¹, junto con el nitrógeno al que está unido, forma una fracción guanidina; donde al menos el 25 % de los sustituyentes R¹ son H, al menos el 1 % son acetilo, y al menos el 2 % forman una fracción guanidina, junto con el nitrógeno al que se incorpora.

(F) Compuestos derivados de quitosano neutro

[1525] En algunas formas de realización, la presente descripción se dirige a compuestos derivados de quitosano neutros. Entre los ejemplos de compuestos derivados de quitosano neutros se incluyen aquellos en los que uno o varios nitrógenos amina del quitosano se han incorporado de manera covalente a una fracción neutra, como un azúcar:



donde cada R¹ se selecciona de manera independiente de entre hidrógeno, acetilo y un azúcar (p. ej., un azúcar presente de forma natural o modificado) o un ácido α-hidroxi. Los azúcares pueden ser monosacáridos, disacáridos o polisacáridos, como glucosa, manosa, lactosa, maltosa, celobiosa, sacarosa, amilosa, glucógeno, celulosa, gluconato o piruvato. Los azúcares se pueden unir de manera covalente a través de un espaciador o a través del grupo ácido carboxílico, cetona o aldehído del azúcar terminal. Entre los ejemplos de ácidos α-hidroxi se incluye el ácido glicólico, ácido láctico y ácido cítrico. En algunas formas de realización preferidas, el derivado de quitosano neutro es un compuesto quitosano-ácido lactobiónico o un compuesto quitosano-ácido glicólico. Entre los ejemplos de sales y coderivados se incluyen los que se conocen en la técnica, por ejemplo, los que se describen en US 2007/0281904.

Formulaciones y vías de administración

[1526] Los compuestos descritos en el presente documento se pueden formular de varias maneras, incluyendo para suministro tópico u oral. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar, p. ej., por vía tópica (p. ej., mediante solución (p. ej., enjuague bucal, enjuague bucal para hacer gárgaras, colirio), loción, crema, ungüento, gel, espuma, parche transdérmico, polvo, sólido, esponja, cinta, vapor, inhalación o aerosol intranasal (p. ej., aerosol nasal, nebulizadores nasales, aerosol sinusal, nebulizador), enema, gotas oftálmicas), o por vía enteral (p. ej., por vía oral, con sonda gástrica de alimentación, sonda duodenal de alimentación, gastrostomía, por vía rectal, por vía bucal). En algunas formas de realización, el enjuague bucal se utiliza para suministrar un compuesto descrito en el presente documento para tratar localmente una herida o una afección descrita en el

presente documento, p. ej., mucositis, p. ej., mucositis oral. En algunas formas de realización, los aerosoles de inhalación (p. ej., aerosol nasal, nebulizadores nasales o aerosol sinusal) se utilizan para el suministro nasal de un compuesto descrito en el presente documento para tratar localmente una herida o afección descrita en el presente documento, p. ej., mucositis, p. ej., en las vías respiratorias o en el tracto pulmonar. Su incorporación en piensos, agua o una formulación inhalada resulta especialmente deseable para su uso con animales. En algunas formas de realización, se formula un compuesto para permitir que el quitosano soluble o el derivado de quitosano soluble de este se difunda en un sujeto (p. ej., en la herida, las cavidades corporales, o la piel de un sujeto) tras su administración al sujeto o se ingiera, se inhale o se friegue mientras se incorpora en una formulación de liberación prolongada.

[1527] El compuesto descrito en el presente documento (p. ej., un quitosano soluble o un quitosano derivado) se puede administrar antes, durante o después de la aparición de la afección o el trastorno descrito en el presente documento. Por ejemplo, el compuesto descrito en el presente documento se puede administrar en un sujeto que ha sido tratado o está siendo tratado con uno o varios tratamientos contra el cáncer, p. ej., quimioterapia o radioterapia, o terapia inmunosupresora, para tratar la mucositis. Los métodos del presente documento contemplan la administración de una cantidad efectiva de un compuesto o composición de compuesto para lograr el efecto deseado o indicado. Normalmente, las composiciones de la presente descripción se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 veces, de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 veces, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 8 veces al día. De manera alternativa, los compuestos se pueden administrar como liberación prolongada continua o *ad libitum* en agua o alimentos. Dicha administración se puede utilizar como una terapia crónica o aguda. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales portadores para producir una única forma galénica variará en función del huésped tratado y del modo de administración concreto. Una preparación típica de la solución contendrá de aproximadamente 1 µg/ml a aproximadamente 1000 µg/ml, de aproximadamente 5 µg/ml a aproximadamente 500 µg/ml, de aproximadamente 10 µg/ml a aproximadamente 250 µg/ml, de aproximadamente 50 µg/ml a aproximadamente 200 µg/ml, o de aproximadamente 100 µg/ml a aproximadamente 200 µg/ml. Una preparación difusible sólida típica contendrá de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 10 %, de aproximadamente un 0,2 % a aproximadamente un 10 %, o de aproximadamente un 0,05 % a aproximadamente un 5 % en peso. Una preparación insoluble sólida típica contendrá de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 95 %, de aproximadamente un 0,2 % a aproximadamente un 70 %, de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 40 %, de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 10 % en peso.

[1528] Pueden requerirse dosis más bajas o más altas de las que se han indicado anteriormente. Los regímenes de dosificación y tratamiento específicos para cualquier paciente concreto dependerán de varios factores, incluyendo la actividad del compuesto concreto empleado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta, la hora de la administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad y la evolución de la enfermedad, la afección o los síntomas, el tipo y la naturaleza de las bacterias, la disposición del paciente a la enfermedad, la afección o los síntomas y la valoración del médico tratante.

[1529] En una forma de realización, los compuestos descritos en el presente documento (p. ej., un quitosano soluble o un quitosano derivado) se pueden formular, p. ej., como una solución, gel, ungüento o apósito, p. ej., para tratar una herida, p. ej., en ausencia de infección en la herida. En una forma de realización, la dosis (p. ej., dosis de solución) está comprendida entre aproximadamente 10 µg/ml y aproximadamente 1000 µg/ml, entre aproximadamente 50 µg/ml y aproximadamente 500 µg/ml, o entre aproximadamente 100 µg/ml y aproximadamente 300 µg/ml, aplicada, por ejemplo, de manera suficiente como para lavar una zona de herida. En una forma de realización, la dosis (p. ej., dosis de solución) está comprendida entre aproximadamente 10 µg/ml y aproximadamente 1000 µg/ml, entre aproximadamente 500 µg/ml y aproximadamente 500 µg/ml, o entre aproximadamente 100 µg/ml y aproximadamente 300 µg/ml, aplicada para cubrir la herida al menos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 veces al día. En una forma de realización, la dosis (p. ej., dosis de solución) está comprendida entre aproximadamente 10 y aproximadamente 500 µg/ml, entre aproximadamente 50 µg/ml y aproximadamente 400 µg/ml, entre aproximadamente 60 y aproximadamente 350 µg/ml, entre aproximadamente 75 y aproximadamente 300 µg/ml (normalmente en torno a 200 µg/ml), entre aproximadamente 30 y aproximadamente 50 µg/ml, entre aproximadamente 50 y aproximadamente 70 µg/ml, entre aproximadamente 70 y aproximadamente 100 µg/ml, o entre aproximadamente 100 y aproximadamente 200 µg/ml, aplicada en una herida o úlcera en el ojo, al menos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 veces al día. En una forma de realización, la composición difusible sólida (apósito) comprende de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 10 %, de aproximadamente un 0,2 % a aproximadamente un 8 %, o de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 5 % en peso aplicada para cubrir la herida al menos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 veces al día. En una forma de realización, la composición se aplica en un grosor de al menos aproximadamente 1/128 pulgadas (aprox. 0,0198 cm), 1/64 pulgadas (aprox. 0,0397 cm), 1/32 pulgadas (aprox. 0,0794 cm) o 1/16 pulgadas (0,15875 cm).

[1530] En una forma de realización, los compuestos descritos en el presente documento (p. ej., un quitosano soluble o un quitosano derivado) se pueden formular, p. ej., como una solución, liberación prolongada encapsulada, gel o enema, p. ej., para tratar una herida o afección en la membrana mucosa, p. ej., mucositis, p. ej., en el tracto gastrointestinal. En una forma de realización, la dosis se encuentra entre aproximadamente 10 µg/ml y aproximadamente 1000 µg/ml, entre aproximadamente 20 µg/ml y aproximadamente 900 µg/ml, entre

aproximadamente 50 µg/ml y aproximadamente 500 µg/ml, entre aproximadamente 60 µg/ml y aproximadamente 300 µg/ml, o entre aproximadamente 50 y aproximadamente 200 µg/ml en solución, p. ej., *ad libitum*, p. ej., en agua o fluido. En una forma de realización, la composición se administra al menos 1, 2, 3 o 4 veces al día. En una forma de realización, la dosis es de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg, de aproximadamente 2 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 4 mg/kg a aproximadamente 75 mg/kg, o de aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg de peso corporal en un enema, cápsula, gel o liberación prolongada encapsulada. En una forma de realización, la composición se administra al menos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 veces al día.

[1531] En una forma de realización, los compuestos descritos en el presente documento (p. ej., un quitosano soluble o un quitosano derivado) se pueden formular como un polvo o solución nebulizada, o lavado, p. ej., para tratar una herida o afección en las vías respiratorias. En una forma de realización preferida, la dosis es de aproximadamente 500 µg a aproximadamente 50 000 µg, de aproximadamente 1000 µg a aproximadamente 25 000 µg, de aproximadamente 2000 µg a aproximadamente 10 000 µg, o de aproximadamente 4000 µg a aproximadamente 6000 µg, por kg de peso corporal, cada 2, 4, 6, 8, 10, 12, o 24 horas. En una forma de realización, la composición se administra al menos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 veces al día.

[1532] En una forma de realización, los compuestos descritos en el presente documento (p. ej., un quitosano soluble o un quitosano derivado) se pueden formular, p. ej., como un aerosol, ungüento, gel o inhalador, p. ej., para tratar un trastorno o afección en la garganta, el oído o la nariz. En una forma de realización preferida, la dosis se encuentra entre aproximadamente 10 µg/ml y aproximadamente 1000 µg/ml, entre aproximadamente 20 µg/ml y aproximadamente 500 µg/ml, entre aproximadamente 50 µg/ml y aproximadamente 300 µg/ml en solución, de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 10 %, de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 5 %, o de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 2 % en peso en un ungüento o gel. En una forma de realización, la composición se administra al menos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 veces al día.

[1533] En una forma de realización, los compuestos descritos en el presente documento (p. ej., un quitosano soluble o un quitosano derivado) se pueden formular, p. ej., como una solución, o un encapsulado de liberación prolongada (p. ej., recubrimiento entérico), p. ej., para tratar un trastorno inflamatorio gastrointestinal. En una forma de realización preferida, la dosis es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 1 a aproximadamente 90 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 10 a aproximadamente 80 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 20 a aproximadamente 70 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 30 a aproximadamente 60 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 20 a aproximadamente 40 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 40 a aproximadamente 60 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal (normalmente, 40 mg/kg de peso corporal), de aproximadamente 60 a aproximadamente 80 mg/kg de peso corporal, o de aproximadamente 80 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. En una forma de realización, la composición se administra al menos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 veces al día.

[1534] Tras la mejora de la condición de un paciente, se puede administrar, en caso de que sea necesario, una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de la presente descripción. Posteriormente, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, se puede(n) reducir, en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se conserve la condición mejorada. Sin embargo, los pacientes pueden requerir tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier reaparición de síntomas de la enfermedad.

[1535] Las composiciones farmacéuticas de la presente descripción comprenden un compuesto de las fórmulas descritas en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un compuesto adicional incluyendo, por ejemplo, un esteroide o un analgésico; y cualquier portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones alternativas de la presente descripción comprenden un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones definidas en el presente documento incluyen los compuestos descritos en el presente documento, así como compuestos terapéuticos adicionales, si estuvieran presentes, en cantidades efectivas para lograr una modulación de la enfermedad o de los síntomas de la enfermedad.

[1536] Por lo general, las composiciones se realizan mediante métodos que incluyen las etapas de combinación de un compuesto descrito en el presente documento con uno o varios portadores y, opcionalmente, uno o varios compuestos terapéuticos adicionales definidos en el presente documento.

[1537] El término «portador o adyuvante farmacéuticamente aceptable» hace referencia a un portador o adyuvante que se puede administrar a un paciente, junto con un compuesto de la presente descripción, y que no destruye la actividad farmacológica del mismo y no es tóxico cuando se administra en dosis suficientes para suministrar una cantidad terapéutica del compuesto.

[1538] Las composiciones farmacéuticas de la presente descripción se pueden administrar por vía oral en cualquier forma galénica aceptable oralmente, incluyendo cápsulas, comprimidos, chicles, gel disolvente,

emulsiones y dispersiones, soluciones y suspensiones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los portadores que se utilizan normalmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Asimismo, se suelen añadir agentes lubricantes, como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones y/o emulsiones acuosas se administran por vía oral, el ingrediente activo puede estar suspendido o disuelto en una fase oleosa que se puede combinar con agentes emulsionantes y/o de suspensión. Si se desea, se pueden añadir algunos agentes edulcorantes y/o saborizantes y/o colorantes.

[1539] Los compuestos de la presente descripción se pueden administrar mediante aerosol, nebulizador o inhalador. En algunas formas de realización, la composición adopta la forma de un polvo seco, una suspensión o una solución. Dichas composiciones se preparan siguiendo técnicas conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica, y se pueden preparar como soluciones salinas, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarburos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica. Entre los ejemplos de métodos y dispositivos para aerosol o inhalador se incluyen los que se describen en la patente estadounidense n.º 6,962,151.

[1540] Las composiciones formuladas para suministro inhalado incluyen, por lo general, partículas con un diámetro medio de aproximadamente 0,01 µm a aproximadamente 50 µm (p. ej., de aproximadamente 0,01 µm a aproximadamente 10 µm, o de aproximadamente 0,2 µm a aproximadamente 5 µm). En algunas formas de realización, la composición incluye una dispersión de partículas secas con un tamaño adecuado (por ejemplo, precipitantes o cristales) o una dispersión de una solución (p. ej., gotas) de un tamaño adecuado.

[1541] Las composiciones farmacéuticas de la presente descripción también se pueden administrar en forma de supositorios para su administración por vía rectal. Estas composiciones se pueden preparar mezclando un compuesto de la presente descripción con un excipiente adecuado no irritante que sea sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura rectal, y que, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar los componentes activos. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

[1542] Los portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden utilizar en las composiciones farmacéuticas de la presente descripción incluyen intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionables (SEDDS), como succinato de D-α-tocoferol-polietilenglicol 1000, tensioactivos utilizados en formas de administración farmacéutica, como Tweens, proteínas séricas, como albúmina de suero humano, sustancias tampón, como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicerida de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliácridatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y lanolina. Ventajosamente, se pueden utilizar también ciclodextrinas, como α-, β- y γ-ciclodextrina, para mejorar el suministro de compuestos de las fórmulas descritas en el presente documento.

[1543] En algunos casos, el pH de la formulación se puede ajustar con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para mejorar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración para su suministro en zonas concretas del organismo, como el colon.

[1544] Las composiciones farmacéuticas de la presente descripción se pueden administrar mediante aerosol o inhalación nasal. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica, y se pueden preparar como soluciones salinas, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarburos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

[1545] Cuando las composiciones de la presente descripción comprenden una combinación de compuestos descritos en el presente documento, ambos compuestos están presentes generalmente en niveles de dosis de entre aproximadamente 0,01 y 100 %, y más preferiblemente entre aproximadamente 1 y 95 % de la dosis normalmente administrada en un régimen de monoterapia. Asimismo, también se abarcan combinaciones de una pluralidad de compuestos descritos en el presente documento. Los compuestos se pueden administrar de manera separada, como parte de un régimen de dosis múltiples, con respecto a los compuestos de la presente descripción. Los compuestos se pueden administrar de un modo y con una dosis en los que actúen sinérgicamente, según se describe, p. ej., en la solicitud de patente estadounidense n.º 61/113,904. De manera alternativa, esos compuestos pueden formar parte de una forma de dosis única, mezclados junto con los compuestos de la presente descripción en una única composición.

Kits y dispositivos médicos

[1546] Se puede proporcionar un compuesto descrito en el presente documento (p. ej., un quitosano soluble o un quitosano derivado) en un kit. El kit incluye (a) una composición que incluye un compuesto descrito en el presente documento y, opcionalmente, (b) material informativo. El material informativo puede ser un material descriptivo, instructivo, publicitario u otro material relacionado con los métodos descritos en el presente documento y/o el uso del compuesto descrito en el presente documento para los métodos descritos en el presente documento.

[1547] El material informativo de los kits no se ve limitado en cuanto a su forma. En una forma de realización, el material informativo puede incluir información acerca de la producción del compuesto, el peso molecular del compuesto, la concentración, la fecha de caducidad, información sobre el lote o el lugar de producción, etc. En una forma de realización, el material informativo se refiere al uso del compuesto descrito en el presente documento para tratar un trastorno descrito en el presente documento.

[1548] En una forma de realización, el material informativo puede incluir instrucciones para administrar el compuesto descrito en el presente documento de manera adecuada para llevar a cabo los métodos descritos en el presente documento, p. ej., con una dosis, forma galénica o modo de administración adecuados (p. ej., una dosis, forma galénica o modo de administración descrito en el presente documento). En otra forma de realización, el material informativo puede incluir instrucciones para administrar el compuesto descrito en el presente documento a un sujeto adecuado, p. ej., un humano, p. ej., un humano que presente o esté en riesgo de presentar un trastorno o afección descrito en el presente documento. Por ejemplo, el material puede incluir instrucciones para administrar el compuesto descrito en el presente documento a dicho sujeto.

[1549] El material informativo de los kits no se ve limitado en cuanto a su forma. En muchos casos, el material informativo, p. ej., instrucciones, se proporciona en material impreso, p. ej., una fotografía, dibujo y/o texto impreso, p. ej., una hoja impresa o de etiquetas. Sin embargo, el material informativo se puede proporcionar también en otros formatos, como material legible por ordenador, grabación de vídeo o grabación de audio. En otra forma de realización, el material informativo del kit es información de contacto, p. ej., una dirección física, dirección de correo electrónico, sitio web o número de teléfono, donde un usuario del kit puede obtener información sustantiva sobre un compuesto descrito en el presente documento y/o sobre su uso en los métodos descritos en el presente documento. Naturalmente, el material informativo se puede proporcionar también en cualquier combinación de formatos.

[1550] Además de un compuesto descrito en el presente documento, la composición del kit puede incluir otros ingredientes, como un disolvente o tampón, un estabilizador, un conservante y/o un segundo compuesto para tratar una afección o trastorno descrito en el presente documento. De manera alternativa, los otros ingredientes se pueden incluir en el kit, aunque en composiciones o recipientes distintos al compuesto descrito en el presente documento. En dichas formas de realización, el kit puede incluir instrucciones para mezclar el compuesto descrito en el presente documento y el resto de ingredientes, o para utilizar un compuesto descrito en el presente documento junto con el resto de ingredientes.

[1551] El compuesto descrito en el presente documento se puede proporcionar en cualquier forma, p. ej., en forma líquida, seca o liofilizada. Se prefiere que el compuesto descrito en el presente documento sea sustancialmente puro y/o estéril. Cuando el compuesto descrito en el presente documento se proporciona en una solución líquida, la solución líquida es preferiblemente una solución acuosa, prefiriéndose una solución acuosa estéril. Cuando el compuesto descrito en el presente documento se proporciona como forma seca, la reconstitución se realiza generalmente mediante la adición de un disolvente adecuado. El disolvente, p. ej., tampón o agua estéril, se puede proporcionar opcionalmente en el kit.

[1552] El kit puede incluir uno o varios recipientes para la composición que contiene el compuesto descrito en el presente documento. En algunas formas de realización, el kit contiene recipientes, separadores o compartimentos independientes para la composición y el material informativo. Por ejemplo, la composición puede estar contenida en una botella, vial o jeringa, y el material informativo puede estar contenido en una funda o paquete de plástico. En otras formas de realización, los elementos separados del kit están contenidos en un único recipiente indivisible. Por ejemplo, la composición está contenida en una botella, vial o jeringa que tiene incorporado el material informativo en forma de etiqueta. En algunas formas de realización, el kit incluye una pluralidad (p. ej., un paquete) de recipientes individuales, conteniendo cada uno de ellos una o varias formas galénicas unitarias (p. ej., una forma galénica descrita en el presente documento) de un compuesto descrito en el presente documento. Por ejemplo, el kit incluye una pluralidad de jeringas, ampollas, paquetes de aluminio o blísteres, conteniendo cada uno una única dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento. Los recipientes de los kits pueden ser herméticos, estancos (p. ej., impermeables a los cambios de humedad o a la evaporación) y/o pueden estar protegidos de la luz.

[1553] El kit incluye opcionalmente un dispositivo adecuado para la administración de la composición, p. ej., una jeringa, inhalador, pipeta, fórceps, cuchara de medición, gotero (p. ej., cuentagotas), hisopo (p. ej., un bastoncillo o bastoncillo de madera), o cualquier dispositivo de suministro de ese tipo.

[1554] La composición descrita en el presente documento se puede utilizar en un dispositivo médico para el tratamiento de las heridas, p. ej., un dispositivo utilizado en un tratamiento de heridas con presión negativa o en una unidad de cierre asistido por vacío, p. ej., según se describe en la patente estadounidense n.º 7,618,382.

Tratamiento de heridas con presión negativa

[1555] El tratamiento de heridas con presión negativa (NPWT, por sus siglas en inglés), también conocido como presión negativa tópica, vendaje de presión subatmosférica o técnica de sellado al vacío, es una técnica terapéutica utilizada para facilitar la curación de heridas agudas o crónicas, para luchar contra la infección y para

mejorar la curación de quemaduras. Se utiliza una fuente de vacío para crear presión subatmosférica en el entorno local de la herida.

5 **[1556]** El NPWT sella la herida para prevenir la dehiscencia con un vendaje con relleno de gasa o espuma, una funda y una fuente de vacío que aplica presión negativa en el lecho de la herida con un tubo entretelado con el vendaje. El vacío se puede aplicar de manera continua o intermitente, en función del tipo de herida que se trate y de los objetivos clínicos. La extracción intermitente de fluido de instilación usado ayuda a limpiar y drenar el lecho de la herida y a eliminar el material infeccioso.

10 **[1557]** El NPWT presenta dos formas que difieren principalmente en el tipo de vendaje utilizado para transferir el NPWT a la superficie de la herida: gasa o espuma. En el caso de los pacientes sensibles al dolor con heridas poco profundas o irregulares, heridas con tractos o túneles debilitados o explorados, y para facilitar la curación de heridas, la gasa puede ser una opción mejor para el lecho de la herida, a pesar de que la espuma se puede cortar fácilmente para ajustarse a la herida de un paciente que posee un contorno regular y funciona mejor cuando el objetivo deseado es la formación de granulación agresiva y la contracción de la herida.

15 **[1558]** Un vendaje, que contiene un tubo de drenaje, se ajusta a los contornos de una herida profunda o con forma irregular y se sella con una película transparente. El tubo se conecta a una fuente de vacío, y convierte una herida abierta en una herida cerrada y controlada al mismo tiempo que se elimina el exceso de fluido del lecho de la herida para mejorar la circulación y eliminar los desechos del sistema linfático. El fluido o los tratamientos pueden circular a la herida a través de la espuma o disociarse de la espuma. La técnica se puede utilizar con heridas crónicas o con heridas que se espera que presenten dificultades al cicatrizar (como las asociadas a una enfermedad crónica, p. ej., diabetes, o cuando las venas y las arterias no son capaces de suministrar ni retirar sangre de manera adecuada).

Ejemplos

25 **[1559]** Como se indica en los ejemplos que se muestran más adelante, CA y C/A se refiere a quitosano-arginina. Una fracción de las aminas de la glucosamina en quitosano reacciona con una única arginina, al contrario que un dímero, trímero o poliarginina más grande. Esta monoargilación de cada amina reaccionada se consigue utilizando un grupo protector en la amina primaria de la arginina tras la unión, según se describe en la solicitud de patente estadounidense n.º 11/657,382.

30 **[1560]** Como se muestra en los ejemplos que se muestran a continuación, los datos *in vitro* (p. ej., IL-10 regulada al alza y TNF- α o IL-8 regulada a la baja) sugieren la generación de un entorno menos proinflamatorio. Las células epiteliales en un ensayo de rasguño completaron el rasguño más rápidamente, lo cual indica una mejora de la curación. Los datos *in vivo* muestran una reducción inmediata de la inflamación asociada a un incremento de la epitelización y la tasa de curación, ambas cuando se proporcionan profilácticamente y como tratamiento posterior al daño.

35 **[1561]** Estos resultados demuestran que el quitosano-arginina posee la capacidad para reducir la inflamación inicial y posterior, p. ej., mediante aplicación tópica. Además, mejora la tasa de curación del daño tópico. Se sugiere que existe una inhibición temprana de varias rutas que llevan a la activación del NF- κ B como nexo de control, tanto en la regulación de la inflamación como en la aparición de un entorno propicio para la curación de lesiones inducidas por radiación, cuando existe daño e inflamación y, posteriormente, un período de curación.

Ejemplo de referencia 1: Ensayo de rasguño

40 *Método*

45 **[1562]** Se sembraron células epidérmicas A431 en portaobjetos con cámara de 4 pocillos en DMEM más FBS al 10 % en 5×10^5 células/pocillo para ser confluentes al día siguiente. Al día siguiente, se realizaron dos rasguños a través de la monocapa confluyente utilizando una punta estéril de 10 μ l para formar una cruz en medio del pocillo, y los pocillos se enjuagaron con DMEM para eliminar los residuos flotantes. Se añadió DMEM sin suero en todos los pocillos y se añadieron aditivos a las concentraciones finales indicadas. Las células se incubaron durante 24 o 48 horas antes de fijarse con paraformaldehído al 3 % en PBS durante 10 minutos a temperatura ambiente. Tras enjuagarse con agua, las células se tiñeron con solución de hematoxilina durante 1 minuto, se enjuagaron con agua, se incubaron con PBS durante 1 minuto, se secaron al aire y se montaron. Se tomaron fotografías con un aumento de 4x.

50 *El quitosano-arginina (CA) acelera la curación de rasguños in vitro*

55 **[1563]** Las células A431 se cultivaron en portaobjetos con cámara de cristal hasta que eran confluentes y, a continuación, se rasparon con una punta de pipeta estéril. Se muestra un rasguño representativo de tiempo 0 en la parte superior de cada columna de tratamiento a manera de referencia. Se añadió CA (18 kD, 25 % de funcionalización) a una concentración final de 100 μ g/ml (0,01 %) y 200 μ g/ml (0,02 %). Se utilizó EGF (factor de crecimiento epidérmico) como control positivo, y se añadió a una concentración final de 10 ng/ml. Las células se incubaron con el tratamiento indicado durante 24 y 48 horas antes de fijarse. La **figura 1** muestra la dependencia temporal del tratamiento de rasguños con medio (con suero) como control negativo y con EGF como control positivo. Como se muestra en la **figura 1**, la adición de CA provoca que el rasguño se complete más

rápido, tanto tras 24 horas como tras 48 horas, que en los controles sin adición, y parece ser tan efectivo como el EGF, que se sabe que resulta efectivo para la estimulación de la reepitelización. Las pruebas de rasguños en células epiteliales A431 muestran un cierre más rápido de un rasguño en una monocapa en presencia de quitosano-arginina.

5 *Comparación de los efectos de quitosano-arginina (CA) con Betadine y clorhexidina*

[1564] Los rasguños se realizaron según se ha descrito, añadiéndose Betadine, clorhexidina y CA (18 kD, 35 % de funcionalización) a las concentraciones finales indicadas. Las células se incubaron durante 24 o 48 horas, se fijaron, se tiñeron y se fotografiaron. Como se muestra en la **figura 2**, la adición de CA provoca que el rasguño se complete más rápidamente que con la adición de Betadine o clorhexidina.

10 *Comparación de los efectos de quitosano-arginina (CA) con bacitracina, neomicina, polimixina B*

[1565] Los rasguños se realizaron según se ha descrito, añadiéndose bacitracina, neomicina, polimixina B y CA (18 kD, 35 % de funcionalización) a las concentraciones finales indicadas. Las células se incubaron durante 24 o 48 horas, se fijaron, se tiñeron y se fotografiaron. Como se muestra en la **figura 3**, la adición de CA provoca que el rasguño se complete más rápidamente que con la adición de bacitracina, neomicina o polimixina B.

15 Ejemplo 2: El quitosano-arginina mejora la capacidad de la concentración submáxima de EGF para inducir la activación de ERK en células Caco2

[1566] Se cultivaron células epiteliales intestinales Caco2 en placas de cultivo de tejido de 96 pocillos durante 5 días en un medio que contenía suero hasta que las células eran confluentes. El medio se sustituyó por un medio sin suero durante una hora antes de la estimulación de las células. Las células se trataron añadiendo únicamente CA a una concentración final de 100 µg/ml, únicamente EGF a una concentración final de 10 o 100 ng/ml o la combinación de EGF y C/A con las mismas concentraciones finales, pero incubadas juntas durante una hora antes de añadirse a las células. Tras 10 minutos, el medio se aspiró y las células se lisaron en 50 µl de tampón de lisis. La placa se agitó suavemente durante 10 minutos antes de que se añadieran 4 µl de alícuotas de cada muestra en pocillos duplicados en una placa Proxiplate blanca de 384 pocillos. El nivel de fosforilación de ERK se analizó utilizando el kit de ensayo 1/2 de fosforilación de ERK de SureFire®. AlphaScreen™ SureFire™ (PerkinElmer) es un inmunoensayo de tipo sándwich que proporciona un método cuantitativo para medir la activación de proteínas celulares. En resumen, un anticuerpo que reconoce un epítipo no activado de la proteína diana se une a una perla donante, y un segundo anticuerpo que reconoce específicamente la forma activa de la proteína diana se une a una perla aceptora. Se emite una señal cuando el donante y el aceptor se acercan fijándose a la misma proteína. Las señales se miden utilizando el lector de placas Envision (excitación a 680 nm, emisión a 520-620 nm) de PerkinElmer, y la magnitud de la señal es directamente proporcional a la cantidad de proteína activada presente en la muestra. Los datos que se muestran son de un experimento en el que cada condición se llevó a cabo en pocillos triples de la placa de cultivo de tejido de 96 pocillos, y cada pocillo se analizó por duplicado. Como se muestra en la **figura 4**, el quitosano-arginina mejora la fosforilación de ERK en respuesta a la concentración submáxima de EGF en las células Caco2.

Ejemplo 3: El peso molecular, el grado de funcionalización y el tipo de modificación de los derivados de quitosano no afectan a la mejora de los eventos de señalización inducidos por EGF

por parte de los derivados de quitosano

[1567] Las células epidérmicas A431 se cultivaron durante un día en placas de cultivo de tejido de 96 pocillos para lograr monocapas confluentes. El medio que contenía suero se sustituyó por medio sin suero aproximadamente 12 horas antes de las estimulaciones. Las células se trataron con 100 µg/ml de cada derivado de quitosano durante una hora antes de la adición de 10 ng/ml de EGF (concentración submáxima) durante 10 minutos. El nivel de fosforilación de ERK se midió utilizando el ensayo de fosforilación de ERK AlphaScreen® SureFire®, según se ha descrito anteriormente. Los datos que se muestran son de un experimento en el que cada condición se llevó a cabo en pocillos triples de la placa de cultivo de tejido de 96 pocillos, y cada pocillo se analizó por duplicado. Como se muestra en la **figura 5**, tanto el quitosano-arginina de distintos pesos moleculares y grados de funcionalización, como el quitosano glicólico, aumentan la fosforilación de ERK inducida por EGF.

50 Ejemplo 4: La adición de quitosano-arginina (CA) aumenta las respuestas a la concentración submáxima de TGF-β

[1568] Los fibroblastos de prepucio humano Hs68 se sembraron en placas de 96 pocillos con una densidad de 4000 células por pocillo y se cultivaron en DMEM que contenía FBS al 10 % durante 24 horas para formar monocapas confluentes de células. El medio se sustituyó por DMEM sin suero, y se dejó que las células se equilibraran durante 2 horas. Las células se trataron mediante la adición de únicamente 100 µg/ml de CA (18 kD, 25 % de funcionalización), 2 ng/ml de únicamente TGF-β o una combinación de ambos, añadiéndose el CA a las células inmediatamente antes de la adición del TGF-β. Las células se incubaron con los distintos tratamientos durante 24 horas antes de que el medio se extrajera y se analizara la cantidad de colágeno soluble presente

utilizando el ensayo colorimétrico Sircol™. Se realizó una curva estándar utilizando colágeno tipo I. Como se muestra en la **figura 6**, el quitosano arginina mejora la producción de colágeno de TGF-β.

Ejemplo de referencia 5: Prueba de heridas en elefantes

- 5 **[1569]** Se analizaron dos elefantes con heridas crónicas siguiendo directrices veterinarias: «Shine», de 7000 lb (aprox. 3175 kg), hembra, con herida profunda, crónica, inflamada e infectada bajo la uña del pie, y «Tusko», de 13 000 lb (aprox. 5897 kg), macho, con herida amplia, moderadamente profunda, crónica, inflamada e infectada en la planta del pie. Las heridas se limpiaron y se desbridaron cada semana, y se enjuagaron diariamente con agua y a continuación con 200 ppm de quitosano-arginina.

«Shine»

- 10 **[1570]** En el día 0, se cortó el tejido necrótico de la herida y se enjuagó la herida. El primer tratamiento se basó en un enjuague de la herida con aproximadamente 50 ml de quitosano-arginina. En la semana 1, la masa polipoide proliferativa de tejido suelto que se desprende del lecho de granulación, que normalmente tenía que recortarse, no estaba presente en la parte central de la lesión. La lesión consistía en una lesión cavitaria alineada con tejido de granulación, con el epitelio invadiendo desde todas las partes. El epitelio invasor se encontraba
15 brillante, blanco y sano. El epitelio se volvió a desbridar ligeramente para aportar un mejor drenaje de la herida, y se esperaba que el lecho de granulación alcanzase el epitelio. En la semana 2, la lesión del pie parecía estar progresando adecuadamente y se encontraba esencialmente cubierta internamente con epitelio, aunque parte de esta seguía siendo muy fina. En la semana 3, el epitelio de color blanco, rodeado por epitelio más oscuro sobre el que se había pisado y que se había teñido, estaba casi completamente cerrado, aunque existía un defecto
20 vertical de aproximadamente ¾" de profundidad que se había recortado para abrirse para la irrigación. La inflamación y la cicatrización progresaron, a pesar de la capacidad de la herida para cerrarse completamente debido a las consecuencias de la masa del elefante en la lesión abierta.

«Tusko»

- 25 **[1571]** En la semana 1, la lesión en la almohadilla izquierda estaba cubierta con epitelio que no estaba adherido a la parte central de la herida. Se trata de una situación habitual en la curación de heridas en elefantes, y los bordes epiteliales de las heridas se deben seguir recortando para evitar que haya residuos atrapados en la lesión. Se utilizaron pequeñas pinzas gubia para eliminar parte del epitelio cubierto para volver a exponer el lecho de granulación. En la semana 2, la lesión era prácticamente inaparente. La herida se abrió con algunas pequeñas pinzas gubia y sangró casi inmediatamente, lo cual indicaba que estaba casi curada por completo. En
30 la semana 3, no fue necesario recortar la lesión, ya que era más superficial. La irrigación se realizó utilizando únicamente una punta de perilla y una aguja de irrigación. La lesión se curó en tres semanas.

Ejemplo 6: Estudio *in vitro* de la actividad antiinflamatoria de quitosano-arginina en células inmunes

- [1572]** Las células monocíticas humanas THP-1 se trataron únicamente con 100 µg/ml de quitosano-arginina, únicamente con 10 ng/ml de liposacárido (LPS), o con 100 µg/ml de quitosano-arginina tras la estimulación con
35 10 ng/ml de LPS. Las concentraciones de TNF-α e IL-10 se determinaron 1, 3 y 24 horas después del tratamiento. Como se muestra en la **figura 7**, el quitosano-arginina añadido tras la estimulación con LPS redujo la respuesta inflamatoria de TNF-α en relación con la respuesta iniciada únicamente por LPS sin tratamiento con quitosano-arginina. La **figura 7** también muestra que el quitosano-arginina incrementó la respuesta relativa de una citocina antiinflamatoria, IL-10. En los datos no representados, la señalización del factor de crecimiento epidérmico se incrementó en presencia de quitosano-arginina en células ricas en EGF, lo cual sugiere que el
40 EGF endógeno se transporta de manera más eficaz a los receptores en las células, o bien que el polisacárido quitosano-arginina aumenta el acceso a los receptores de EGF. Esta señalización se bloqueó mediante la adición de inhibidores de EGFR, lo cual sugiere, además, que el quitosano-arginina mejora la actividad endógena normal de EGF.

Ejemplo 7: Modelo inflamatorio intestinal inducido por químicos

- [1573]** Se llevaron a cabo dos estudios preclínicos para examinar el efecto del quitosano-arginina como tratamiento para la inflamación de la mucosa gastrointestinal (GI), la ulceración y el daño en ratones. En estos estudios, el daño se había inducido químicamente en la superficie de la mucosa. Estos estudios representan modelos normalizados para la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (SGN-01) y para la enfermedad de Crohn
50 (SGN-02). Los resultados de los estudios sugieren que el quitosano-arginina desempeña un papel en la curación y la reducción de la inflamación en la interfaz de la mucosa.

- [1574]** Se llevaron a cabo dos estudios en ratones macho C57B1/6 (Biomodels, Inc.; Watertown, Massachusetts, EE. UU.) para analizar el efecto del tratamiento de quitosano-arginina en la mucosa dañada. En el modelo de dextrano sulfato de sodio (DSS) (SGN-01), se les dio a 10 ratones de cada grupo una dosis de DSS, en su agua
55 para consumo, durante 5 días; a continuación, se interrumpió el DSS, y se proporcionó un tratamiento de vehículo control (agua), 1 mg/kg de prednisolona, 4 mg/kg de quitosano-arginina o 40 mg/kg de quitosano-arginina mediante alimentación oral forzada 3 veces al día durante 12 días. Para el segundo estudio (SGN-02), se utilizó ácido trinitrobenceno sulfónico (TNBS) en etanol para dañar directamente el colon. Los mismos cuatro

tratamientos en 10 ratones de cada grupo comenzaron 1 día antes de la prueba de TNBS, y continuaron durante 5 días. En cada caso, se examinó el colon mediante endoscopia en dos puntos del estudio. El examen histológico del colon se realizó al terminar el estudio.

5 [1575] Las puntuaciones endoscópicas como resultado del estudio se muestran en la **figura 8**. Cabe destacar que las puntuaciones endoscópicas oscilan entre 1-4, siendo 1 el daño mínimo. En el modelo de TNBS, se observó una respuesta clara a la dosis, siendo ambas dosis de quitosano-arginina al menos tan buenas como la prednisolona, y presentando la dosis más elevada un P valor de <0,001.

10 [1576] El quitosano-arginina en la dosis más alta era similar al tratamiento de referencia en el modelo DSS; sin embargo, debido a la gravedad del agravio, casi la mitad de los ratones se perdieron, derivando en una reducción de las estadísticas. No obstante, la dosis superior de quitosano-arginina era mejor desde el punto de vista estadístico que los controles, y era similar al tratamiento de referencia (prednisolona). Las imágenes endoscópicas se muestran en la **figura 9**.

15 [1577] Los resultados del estudio reflejan la capacidad del tratamiento oral de quitosano-arginina para reducir la inflamación y para mejorar la curación con respecto al control y que, en el último modelo, era significativamente mejor que el tratamiento de referencia. En el modelo de DSS, los daños eran más graves, y se necesitarán datos adicionales sobre la fase de recuperación del tratamiento, así como un número mayor de animales, para determinar la eficacia real del quitosano-arginina. En el modelo de TNBS, ambas dosis presentaban efectos significativos con respecto al control que resultaban fáciles de discernir visualmente.

20 [1578] Este estudio muestra la eficacia tópica del quitosano-arginina en el tratamiento de la inflamación local provocada por daños locales y traumatismo en la mucosa, dando como resultado una reducción de la ulceración.

Ejemplo de referencia 8: Quemadura alcalina en el ojo

[1579] Este estudio se diseñó para evaluar la biocompatibilidad ocular y su efecto en la curación de heridas corneales alcalinas de formulaciones de quitosano-arginina y su vehículo en conejos. En concreto, se analizó la aparición de la inflamación y la incidencia de las tasas de curación en conejos tratados con quitosano-arginina.

25 *Diseño experimental*

[1580] En este estudio, se le realizó una quemadura alcalina de 8 mm a 5 conejos/grupo hembra neozelandeses blancos (NZW) en el ojo y se trataron 4 veces al día durante 216 horas tras la formación de la herida con dos formulaciones de prueba de quitosano-arginina (formulación 1 o formulación 2) y control (vehículo). Se realizaron exámenes oculares detallados cada 12 horas, y la inflamación se puntuó utilizando un sistema de calificación microscópica ocular (Hackett-McDonald modificado). La tinción de fluoresceína corneal se fotografió utilizando una lámpara de hendidura con fotografía digital cada 12 horas, y la zona de la ulceración (tamaño de úlcera corneal (OS - ojo izquierdo)) se cuantificó utilizando *software* de análisis de imágenes. Entre otros parámetros que se evaluaron se incluyen: exploración física (entrega de estudio de aclimatación); viabilidad (diariamente); y observaciones clínicas (diariamente).

35 *Materiales y métodos*

[1581] **Artículo en estudio.** En este modelo animal, se evaluaron dos formulaciones de quitosano independientes (n.º 1 - 200 µg/ml de quitosano-arginina, lote HI07 en dextrosa al 5 %, filtrado estéril; n.º 2 - 1000 µg/ml de quitosano-arginina, lote HI07 en dextrosa al 5 %, filtrado estéril) y un vehículo control (dextrosa al 5 %, filtrado estéril). Cada tratamiento consistía en 35 µl del artículo en estudio aplicados a través de una micropipeta en la superficie ocular de cada ojo. La aplicación del artículo en estudio se produjo al menos 5 minutos después de la aplicación de la tinción de fluoresceína.

40 [1582] **Procedimiento quirúrgico.** Tras la inducción de anestesia con ketamina subcutánea (Ketaset, Fort Dodge Animal Health, Fort Dodge, Iowa, EE. UU.) y dexmedetomidina (Dexdomitor, Orion Corporation, Espoo, Finlandia), se preparó quirúrgicamente el ojo izquierdo de los conejos. Tras la aplicación de 1 gota de clorhidrato de proparacaína al 0,5 %, se insertó un blefaróstato, y una pieza redonda de papel de filtro con 8 mm de diámetro que contenía 2 ml de 1 N NaOH se centró en la pupila y se aplicó en la córnea izquierda durante 30 segundos para producir una quemadura en la córnea. La superficie anterior y el aspecto interior de los párpados se irrigaron suavemente con 20 ml de solución salina equilibrada y estéril durante 1 minuto, y el epitelio suelto se eliminó con cuidado con microesponjas oftálmicas de celulosa (*spear*) de Weck-Cel. Se aplicaron gotas oftálmicas (gota de 35 µL, 4 veces al día), empezando inmediatamente después de la finalización del procedimiento.

50 [1583] **Examen ocular microscópico.** El segmento anterior de cada ojo, incluyendo conjuntiva, *flare*, iris, córnea, cristalino y humor vítreo anterior, se examinó utilizando una lámpara de hendidura portátil Kowa (modelo SL-15, Japón). El examen con lámpara de hendidura incluía la evaluación de la pupila y el examen de la conjuntiva, la córnea (incluyendo tinción de fluoresceína), la cámara anterior, el iris y el cristalino. Un veterinario oftalmólogo acreditado llevó a cabo los exámenes. Los hallazgos oculares se registraron utilizando un sistema de calificación ocular microscópico (método de puntuación de Hackett y McDonald modificado).

[1584] **Tinción de la superficie ocular con fluoresceína.** Cinco minutos después de una instilación de 5 µl de fluoresceína sódica al 1 %, la tinción de la córnea se fotografió con luz azul cobalto utilizando una lámpara de hendidura con fotografía digital Topcon (lámpara de hendidura digital Topcon SL-D7 con una cámara SLR digital Nikon D200). El área (en píxeles) de la tinción de fluoresceína para cada ojo en cada momento se determinó utilizando el *software* ImageJ (NIH).

[1585] **Histopatología ocular.** Los conejos fueron sometidos a eutanasia tras el examen a las 216 horas mediante una sobredosis de una solución de eutanasia barbitúrica. Los ojos se extrajeron inmediatamente y se fijaron en formalina tamponada neutra al 10 %. Los ojos se deshidrataron en alcohol, se seccionaron y se tiñeron con hematoxilina y eosina. Los portaobjetos se examinaron utilizando microscopía de luz, y los resultados se presentaron de manera subjetiva.

[1586] **Análisis estadístico.** Se utilizó un ANOVA con prueba HSD de Tukey para comparar la cantidad de píxeles de la zona en la ulceración de la córnea. Los datos no paramétricos (puntuación microscópica) se compararon utilizando una prueba de Kruskal-Wallis. Se realizó un análisis univariante de supervivencia para comparar las curvas de curación (supervivencia) por día y por grupo. Una prueba de Wilcoxin proporcionó un análisis estadístico de homogeneidad entre los grupos para las curvas de curación. Las diferencias se consideraron significativas con un $P < 0,05$. Todas las medias, probabilidades y potencias se calcularon utilizando *software* estadístico computarizado (JMP versión 8.0, SAS Institute, Cary, Carolina del Norte, EE. UU.).

Resultados

[1587] Todas las formulaciones se toleraron bien, como demuestra el ojo sin herida. No se señalaron observaciones clínicas u oculares anormales antes de la formación de la herida corneal. Todos los animales presentaban hiperemia ocular y quemosis de moderada a grave en el ojo izquierdo, y blefaroespasma moderado durante ~ 24 a 72 horas tras la formación de la herida corneal. En todo momento había únicamente hiperemia ocular leve y ocasional en el ojo derecho. Los resultados se registraron utilizando puntuación ocular microscópica animal individual (Hackett-MacDonald modificado). No hubo diferencias significativas en las puntuaciones acumulativas de los ojos derechos sin heridas. Esto sugiere que las formulaciones se toleraban igual de bien que el vehículo en el ojo derecho y, por lo tanto, se toleraban bien en general. Los animales del grupo 2 (tratados con la formulación 1) presentaban puntuaciones oculares microscópicas acumulativas significativamente inferiores en el ojo izquierdo en comparación con el vehículo (grupo 1) y los animales de la formulación 2 (grupo 3) tras 12 horas y de 60 a 144 horas después de la formación de la herida ($P < 0,0085$). Los animales del grupo 3 presentaban puntuaciones oculares acumulativas significativamente inferiores en el ojo izquierdo, en comparación con los ojos izquierdos del grupo 1, 120 horas después de la formación de la herida ($P < 0,0055$). En la **figura 10**, las puntuaciones oculares medias de Hackett/McDonald, que reflejan la inflamación local y general, se muestran en función del tiempo para los 3 tratamientos: grupo 1 (control), grupo 2 (dosis baja de quitosano-arginina) y grupo 3 (dosis alta de quitosano-arginina). Es importante destacar que se redujo la inflamación inicial a las 12 horas, y la posterior inflamación acumulativa derivada de las continuas citocinas inflamatorias y la posterior invasión de neutrófilos y las especies reactivas de oxígeno continuó siendo baja.

[1588] Al evaluar únicamente las puntuaciones corneales, que indicarían el nivel de queratitis o inflamación de la córnea, los animales del grupo 2 presentaban puntuaciones OS (ojo izquierdo) corneales acumulativas significativamente menores en comparación con el vehículo (grupo 1) y los animales de la formulación 2 (grupo 3) tras 36 horas y de 72 a 144 horas después de la formación de la herida ($P < 0,0005$) (**figura 11**). Estos resultados sugieren que el tratamiento con la formulación 1 estaba asociado a una reducción de los signos generales de inflamación ocular y queratitis durante gran parte del período de tiempo posterior a la lesión.

[1589] Tras la creación de una herida alcalina corneal central de 8 mm de diámetro, cada ojo se tiñó con fluoresceína aplicada por vía tópica y se fotografió en un método estandarizado utilizando una lámpara de hendidura digital cada 12 horas. Las imágenes se analizaron utilizando el *software* ImageJ (NIH) para determinar el área (en número de píxeles) de ulceración de la córnea (áreas positivas a fluoresceína) de cada ojo herido en cada momento. La **figura 12** muestra el número total de píxeles en el ojo asociados a ulceración y daño para cada una de las condiciones de prueba. El área de ulceración disminuyó rápidamente su tamaño a lo largo de 72 horas. Posteriormente, conforme se incrementó la queratitis, las córneas volvieron a ulcerarse de aproximadamente 96 a 156 horas después del inicio de la herida corneal (**figura 12**). Existían pocas diferencias entre los grupos en cuanto al tamaño de las úlceras corneales durante las primeras 72 horas, aunque los ojos del grupo 2 presentaban áreas de ulceración significativamente más pequeñas que los ojos del grupo 3 tras 24 y 36 horas desde la formación de la herida corneal ($P = 0,0148$). Sin embargo, parecía menos probable que los ojos del grupo 2 volvieran a ulcerarse en la segunda fase de la inflamación, y presentaban un área de ulceración media significativamente más pequeña en comparación con los grupos 1 y 3 de 108 a 144 horas después de la formación de la herida (**figura 12**). El grupo 3 presentaba un área de ulceración media significativamente menor que la del grupo 1 tras 144 horas desde la formación de la herida.

[1590] La tasa de curación de las heridas corneales del ojo izquierdo parecía más rápida en el grupo 2 que en los grupos 1 y 3. A las 60 horas, el 80 % de los ojos eran negativos a la fluoresceína (epitelio corneal curado) en el grupo 2, en comparación con el 40 % en los grupos 1 y 3. Todos los ojos izquierdos de los grupos 1 y 3 se ulceraron desde la hora 96 a 132, mientras que, durante este mismo período de tiempo, de un 40 a un 60 % de

los ojos del grupo 2 eran negativos a la fluoresceína. Por último, todos los ojos del grupo 2 se volvieron negativos a la fluoresceína a las 144 horas, aunque se tardaron 180 horas para que todos los ojos dieran negativo en los grupos 1 y 3 (**figura 13**). Un análisis univariante de supervivencia del número de úlceras que se han curado por hora determinó que los tres grupos no eran homogéneos, indicando que el grupo 2 presentaba una curación (supervivencia) significativamente más elevada que los grupos 1 o 3 ($P < 0,0001$) (**figura 14**).

[1591] Por lo tanto, la curación con la dosis baja era significativa en relación con el control y la dosis más alta. Asimismo, el tratamiento evitó la ulceración secundaria que se produce como resultado de una inflamación continuada, edema e invasión de neutrófilos. El ojo se curó más rápido utilizando un análisis de la capacidad de supervivencia (significación estadística $P < 0,0001$ con respecto al control) con la formulación de dosis baja. El hecho de que una dosis alta del quitosano-arginina no resultase significativamente mejor que el control sugiere que existe una dosis óptima para mantener el equilibrio entre la reducción de la inflamación y la curación, como se muestra para la curación basada en EGF en Mathers *et al.*, Invest Ophthalmol Vis Sci. 1989; 30(11):2403-6.

[1592] La formación de cicatrices es un proceso no deseable que se deriva de la inflamación, el daño en los tejidos y las especies reactivas de oxígeno. Un importante resultado de la disminución de la inflamación suele ser una reducción de las especies reactivas de oxígeno, una curación más rápida y una menor formación de cicatrices. La cantidad de cicatrices se determina cualitativamente mediante la opacidad y «nubosidad» de la córnea. La opacidad de la córnea se muestra en la **figura 15A** para los ojos de control, y los ojos tratados (con dosis baja) con la formulación 1 de quitosano-arginina (grupo 2) en la **figura 15B**. Los mejores y peores ojos visualmente de cada grupo se presentan en cada figura a título comparativo. Cabe destacar que se observa variabilidad entre los ojos, pero el tratamiento produjo una menor formación de cicatrices que el control en todos los casos (comparación visual).

Resumen

[1593] En este estudio, se formó una herida alcalina corneal central de 8 mm en el ojo izquierdo de conejos neozelandeses blancos y ambos ojos se trataron con la formulación 1, la formulación 2 o el vehículo. A partir del estudio, se deriva que:

1) Todos los medicamentos tópicos (formulación 1, formulación 2 y vehículo) se toleraban muy bien únicamente con puntuaciones de irritación ocular clínica de fondo en el OD (ojo derecho) a lo largo de las 216 horas de la administración tópica de 4 veces cada día.

2) Hiperemia ocular y quemosis rápidas de moderada a grave en OS (ojo izquierdo) y blefaroespasma moderado durante ~ 24 a 72 horas desarrollado tras la formación de la herida corneal. La inflamación se mantuvo en la mayoría de los ojos durante de 168 a 180 horas tras la formación de la herida. Sin embargo, los ojos tratados con la formulación 1 (grupo 2) presentaban una inflamación significativamente menor (menores puntuaciones oculares microscópicas acumulativas) en comparación tanto con los ojos tratados con el vehículo (grupo 1) como con los ojos tratados con la formulación 2 (grupo 3) durante la mayor parte del período de estudio posterior a la lesión.

3) Los ojos tratados con la formulación 1 también presentaban una inflamación corneal significativamente menor (puntuaciones microscópicas acumulativas de la córnea) en comparación con los animales tratados con el vehículo y la formulación 2 durante la mayor parte del período de estudio posterior a la lesión.

4) En conjunto, estos resultados sugieren que el tratamiento con la formulación 1 estaba asociado a una reducción de los signos generales de inflamación ocular y queratitis durante gran parte del período de tiempo posterior a la lesión.

5) Aunque existían pocas diferencias entre los grupos en cuanto al tamaño de las úlceras corneales durante las primeras 72 horas después de la lesión corneal, parecía que era menos probable que los ojos tratados con la formulación 1 volvieran a ulcerarse durante la segunda fase de la queratitis y presentaban un área de ulceración media significativamente más pequeña si se comparan con los grupos 1 y 3 de 108 a 144 horas desde la formación de la herida.

6) Los ojos tratados con la formulación 1 se volvieron negativos a la fluoresceína (epitelio curado) más rápidamente que los ojos tratados con el vehículo o la formulación 2. Transcurridas 60 horas desde la lesión, el 80 % de los ojos tratados con la formulación 1 eran negativos a la fluoresceína, en comparación con el 40 % en los grupos 1 y 3. Todos los ojos tratados con la formulación 1 se volvieron negativos a la fluoresceína a las 144 horas, aunque se tardaron 180 horas para que todos los ojos fueran negativos en los grupos 1 y 3. Un análisis univariante de supervivencia del número de úlceras que se han curado por hora determinó que los tres grupos no eran homogéneos, indicando que el grupo 2 presentaba una curación (supervivencia) significativamente más elevada que los grupos 1 o 3 ($P < 0,0001$).

[1594] Por lo tanto, los tratamientos tópicos aplicados 4 veces al día redujeron la inflamación, incrementaron la curación y redujeron la formación de cicatrices en ojos sometidos a una quemadura química. La dosis superior de quitosano-arginina era similar a la del control, lo cual sugiere que se necesitaba una dosis óptima en caso de

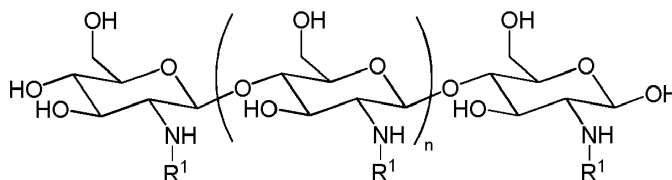
inflamación y curación para equilibrar el entorno con el fin de potenciar la reepitelización al mismo tiempo que se suprime la inflamación.

EJEMPLO 9: Producción de IL-8 en macrófagos expuestos a bacterias

- 5 [1595] Se cultivaron células U937 (línea celular de macrófagos humanos) para confluir en placas de 96 pocillos. Las células se trataron con 0 o 200 ppm de quitosano-arginina durante 1 hora. A continuación, las células se enjuagaron dos veces con medios para eliminar el quitosano-arginina que no estaba asociado a la superficie celular. Posteriormente, las células se expusieron a varias cepas bacterianas, según se indica en la **figura 16**, durante tres horas. El sobrenadante se midió 24 horas después de la exposición para IL-8. Como se muestra en la **figura 16**, el pretratamiento con quitosano-arginina redujo drásticamente la secreción de IL-8 por parte de
- 10 macrófagos estimulados mediante exposición bacteriana.

REIVINDICACIONES

1. Quitosano soluble o derivado de fórmula (I) para su uso en un método de tratamiento de mucositis o ulceración en el tracto gastrointestinal (GI) de un sujeto, comprendiendo el método la administración al sujeto de una cantidad efectiva de una composición comprendiendo un quitosano soluble o derivado, donde el quitosano soluble o derivado comprende un quitosano de la siguiente fórmula (I):

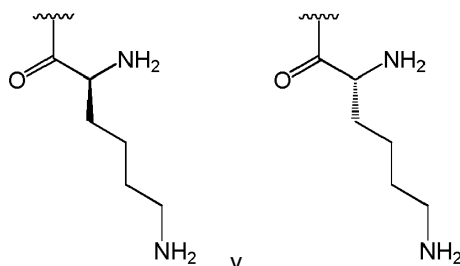


fórmula (I)

donde:

n es un número entero entre 20 y 6000; y

- 10 cada R¹ se selecciona de forma independiente para cada caso de entre hidrógeno, acetilo y un grupo de fórmula (II):



fórmula (II);

donde al menos el 25 % de los sustituyentes R¹ son H, al menos el 1 % de los sustituyentes R¹ son acetilo, y al menos el 2 % de los sustituyentes R¹ son un grupo de fórmula (II), tratando así la mucositis o la ulceración.

2. Quitosano soluble o derivado para su uso en un método según la reivindicación 1, donde la composición
- 15 a) reduce el tiempo de curación o incrementa la tasa de curación de la mucositis o ulceración; o
- b) disminuye la inflamación asociada a la mucositis o ulceración o la inflamación asociada a la curación de la mucositis o ulceración.
3. Quitosano soluble o derivado para su uso en un método según la reivindicación 1, donde el sujeto presenta una enfermedad crónica seleccionada del grupo que consiste en enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (p. ej., enfermedad de Crohn) y diabetes (p. ej., diabetes *mellitus* tipos 1 o tipo 2).
- 20 4. Quitosano soluble o derivado para su uso en un método según la reivindicación 3, donde la enfermedad crónica es enfermedad inflamatoria intestinal (EII).
5. Quitosano soluble o derivado para su uso en un método según la reivindicación 4, donde la enfermedad inflamatoria intestinal es la enfermedad de Crohn.
- 25 6. Quitosano soluble o derivado para su uso en un método según la reivindicación 1, donde el sujeto ha sido tratado o está siendo tratado con una terapia contra el cáncer, preferiblemente donde la composición se administra al sujeto antes de la terapia contra el cáncer.
7. Quitosano soluble o derivado para su uso en un método según la reivindicación 1, donde la mucositis o ulceración se produce como resultado de una infección.
- 30 8. Quitosano soluble o derivado para su uso en un método según la reivindicación 7, donde la infección ya no está presente cuando se trata la mucositis o la ulceración.
9. Quitosano soluble o derivado para su uso en un método según la reivindicación 7, donde la infección está presente cuando se trata la mucositis o la ulceración.
- 35 10. Quitosano soluble o derivado para su uso en un método según la reivindicación 1, donde la mucositis o la ulceración se produce en la boca, lengua, garganta, esófago, estómago, intestino grueso, intestino delgado, colon o recto.

- 11.** Quitosano soluble o derivado para su uso en un método según la reivindicación 1, donde los síntomas de mucositis, que comprenden la disminución del recubrimiento de la mucosa, inflamación, ulceración, eritema periférico, dolor y/o disgeusia, también se tratan.
- 12.** Quitosano soluble o derivado para su uso en un método según la reivindicación 1, donde la composición se administra por vía tópica u oral.
- 13.** Quitosano soluble o derivado para su uso en un método según la reivindicación 1, donde el quitosano soluble o derivado es soluble en solución acuosa con un pH de 6,8 a 7,4, o con un pH de 3 a 9.
- 14.** Quitosano soluble o derivado para su uso en un método según la reivindicación 1, donde
- a) el quitosano soluble o funcionalizado de fórmula (I) se deriva además en las fracciones hidroxilo libres; o
 - b) el peso molecular del quitosano soluble o funcionalizado es de entre 5000 y 1 000 000 Da, preferiblemente entre 15 000 y 25 000 Da; o
 - c) el quitosano soluble o derivado está funcionalizado entre un 5 % y un 50 %, preferiblemente entre un 20 % y un 30 % o
 - d) el grado de desacetilación (% de DDA) del quitosano soluble o derivado es de entre un 75 % y un 95 %, preferiblemente entre un 80 % y un 90 %; o
 - e) el índice de polidispersidad (PDI) del quitosano soluble o derivado es de entre 1,0 y 2,5; o preferiblemente entre 1,2 y 1,8.
- 15.** Quitosano soluble o derivado para su uso en un método según la reivindicación 1, donde el quitosano funcionalizado se encuentra libre de otras impurezas.

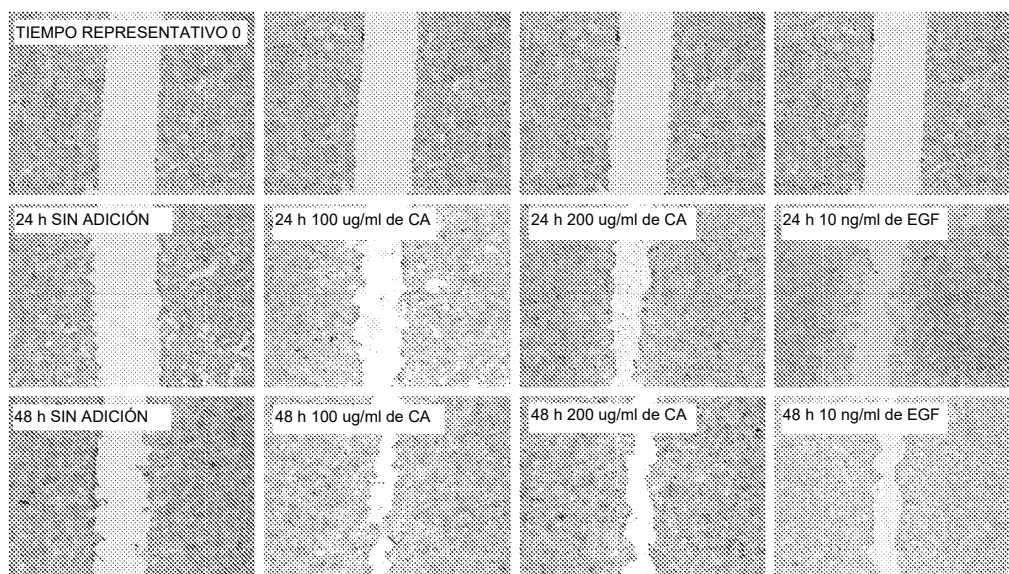


Fig. 1

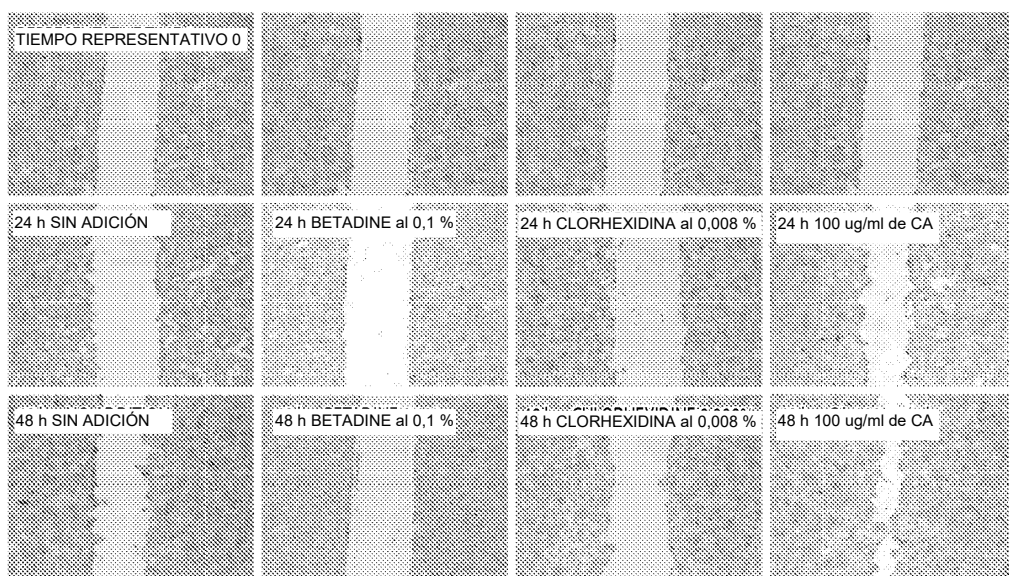


Fig. 2

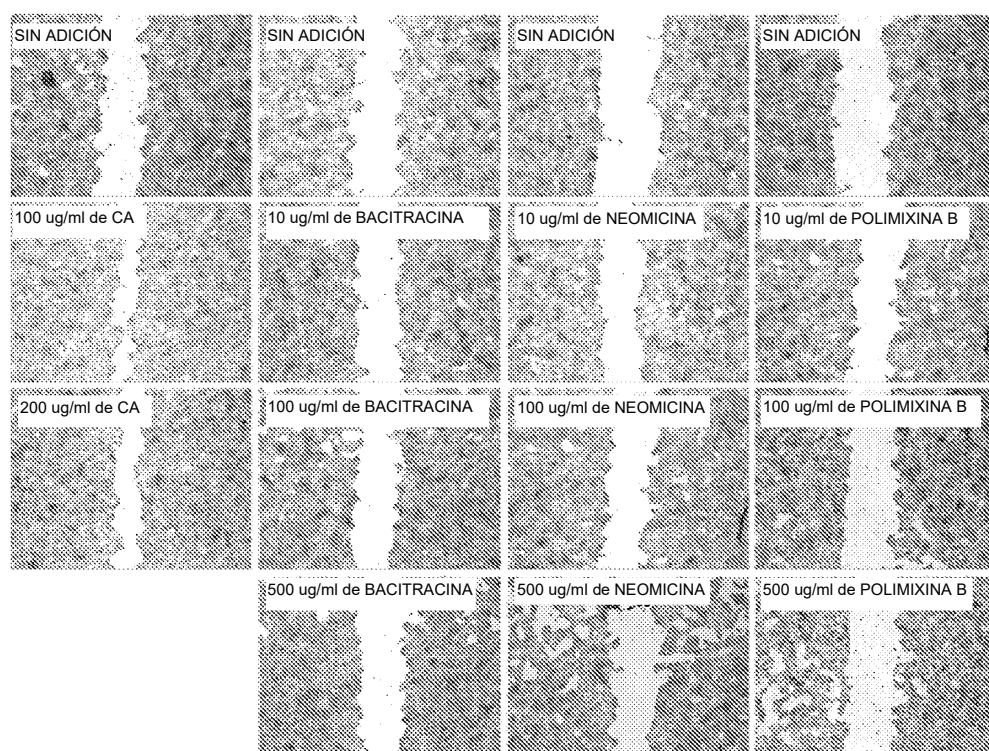


Fig. 3

EL QUITOSANO-ARGININA MEJORA LA FOSFORILACIÓN DE ERK EN RESPUESTA A LA CONCENTRACIÓN SUBMÁXIMA DE EGF EN CÉLULAS Caco2

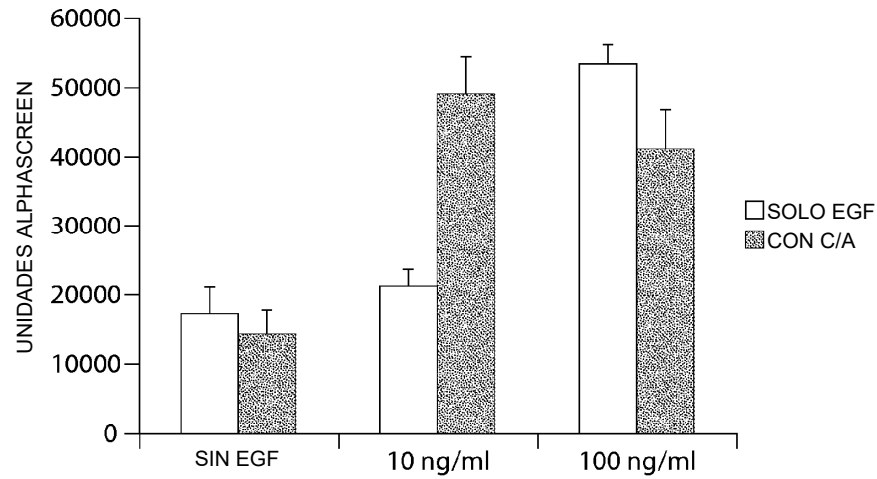


Fig. 4

TANTO EL QUITOSANO-ARGININA DE DISTINTOS PESOS MOLECULARES Y GRADOS DE FUNCIONALIZACIÓN COMO EL ÁCIDO GLICÓICO DE QUITOSANO MEJORAN LA FOSFORILACIÓN DE ERK INDUCIDA POR EGF

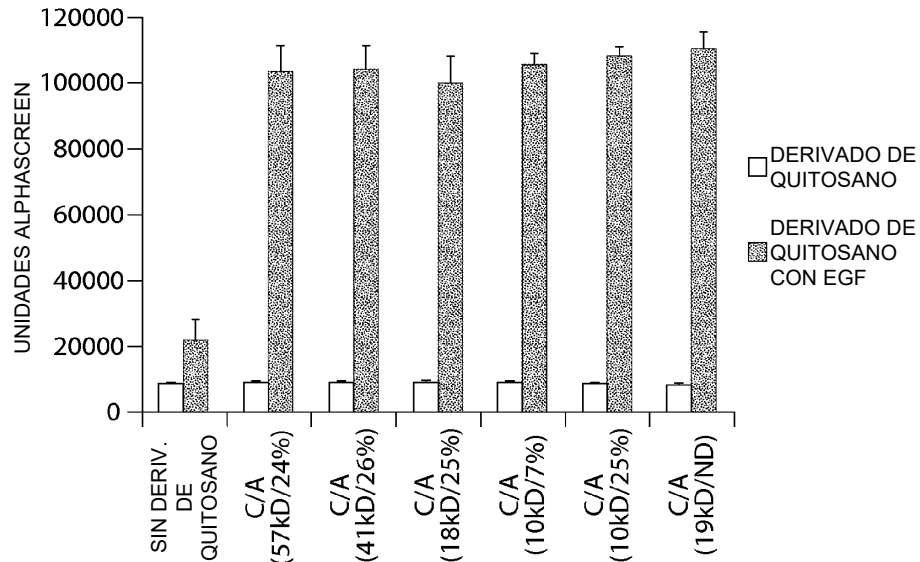


Fig. 5

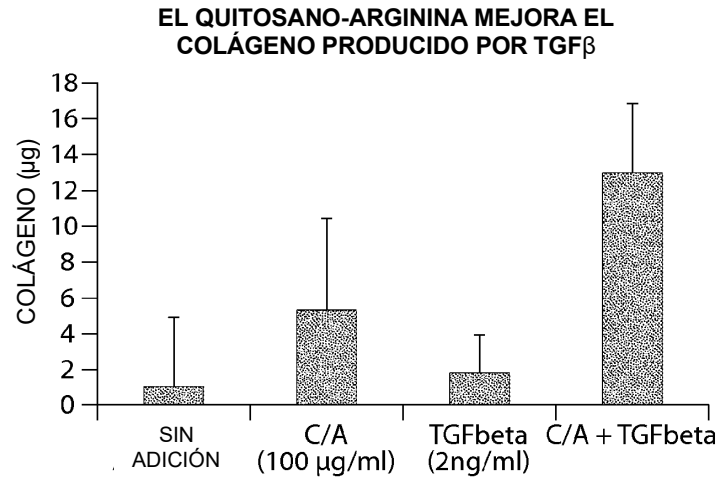


Fig. 6

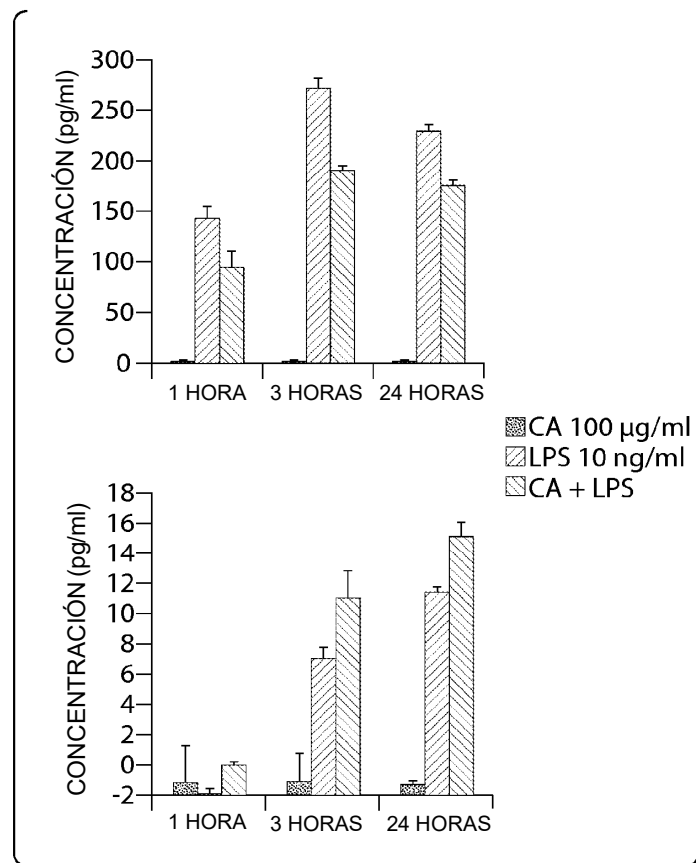


Fig. 7

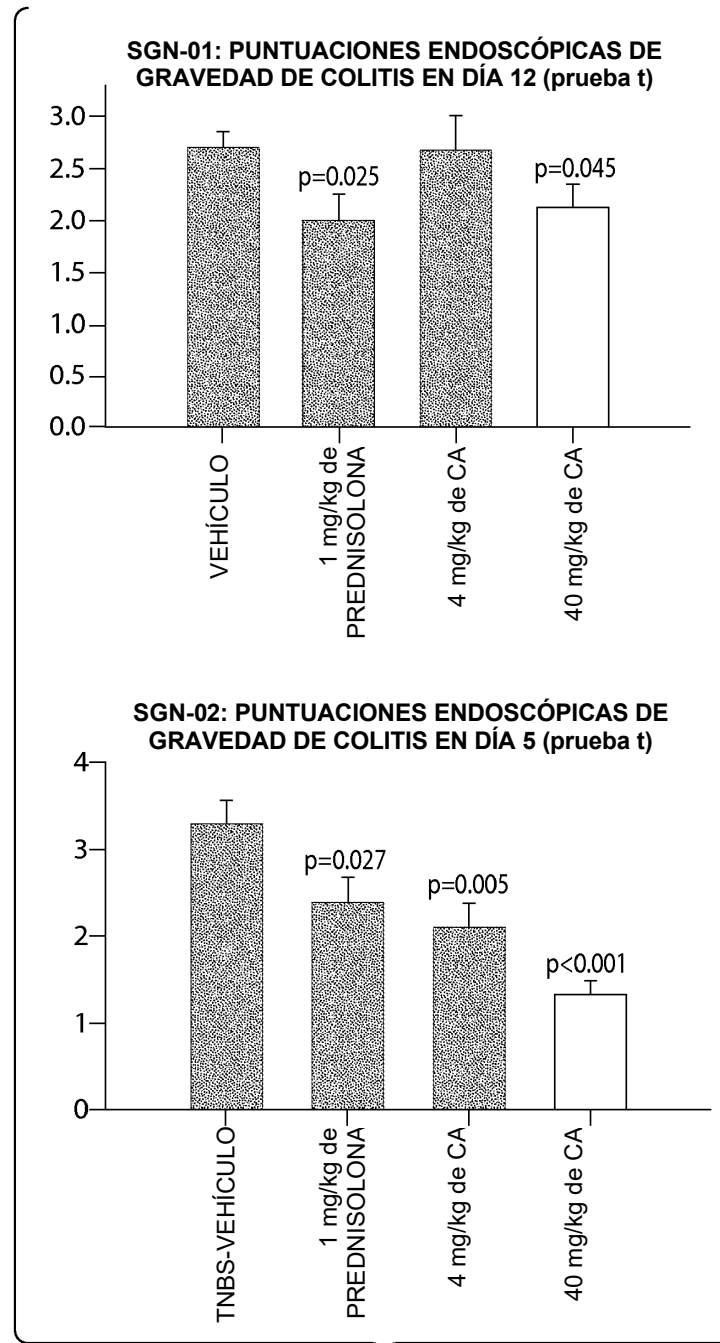
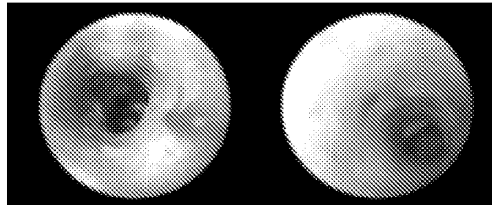


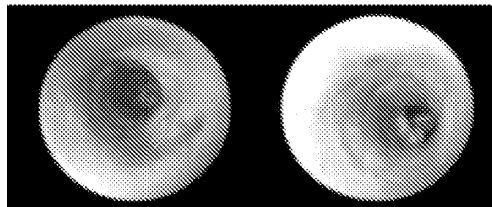
Fig. 8

SGN-01: IMÁGENES ENDOSCÓPICAS DE COLITIS INDUCIDA POR DSS EN DÍA 12



DSS – VEHÍCULO
CONTROL tres veces al día

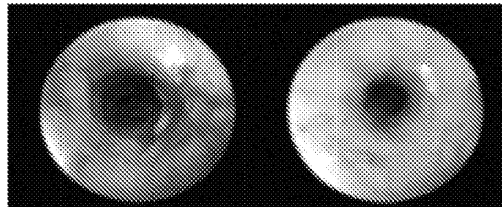
DSS – PREDNISOLONA
1 mg/kg tres veces al día



DSS –
QUITOSANO-ARGININA
4 mg/kg tres veces al día

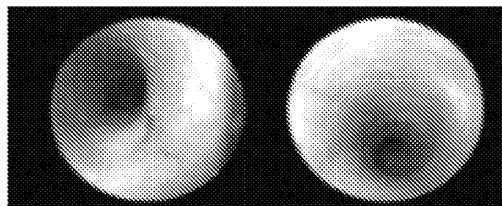
DSS –
QUITOSANO-ARGININA
40 mg/kg tres veces al día

SGN-02: IMÁGENES ENDOSCÓPICAS DE COLITIS INDUCIDA POR TNBS EN DÍA 5



TNBS – VEHÍCULO
CONTROL tres veces al día

TNBS – PREDNISOLONA
1 mg/kg tres veces al día



TNBS –
QUITOSANO-ARGININA
4 mg/kg tres veces al día

TNBS –
QUITOSANO-ARGININA
40 mg/kg tres veces al día

Fig. 9

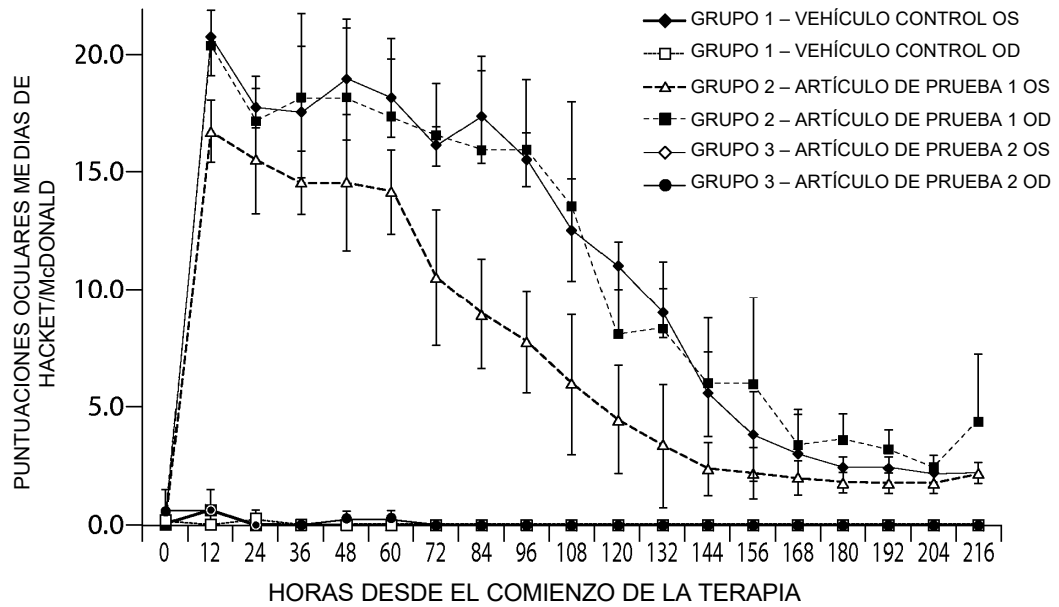


Fig. 10

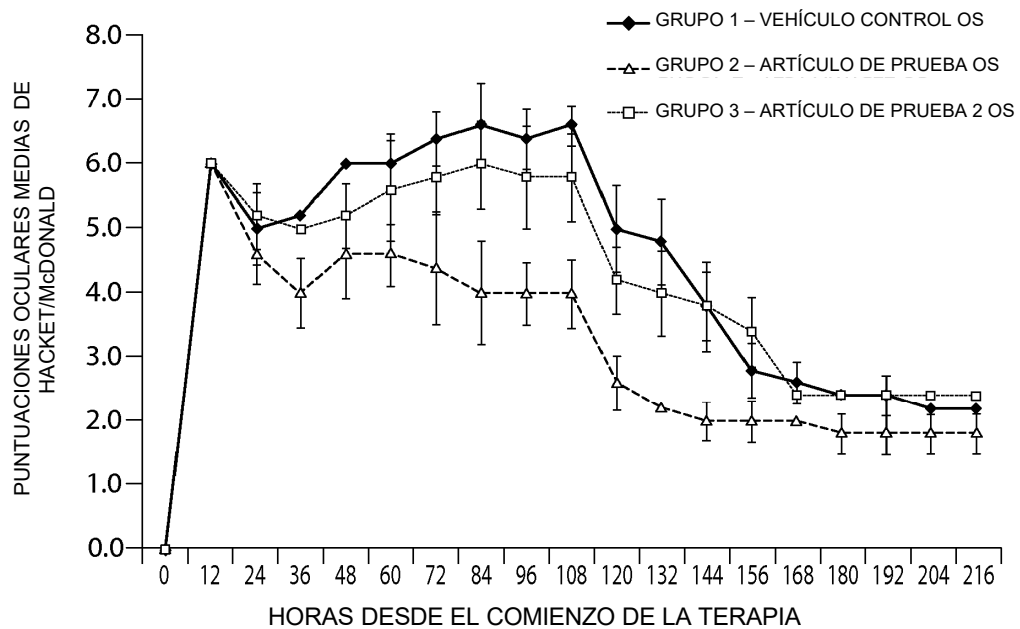


Fig. 11

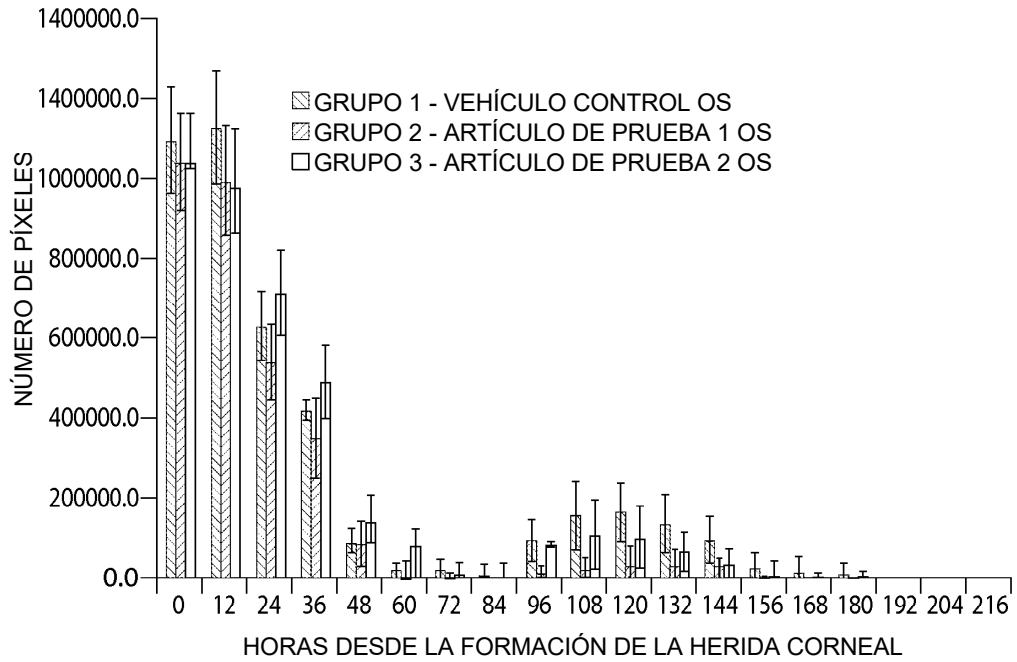


Fig. 12

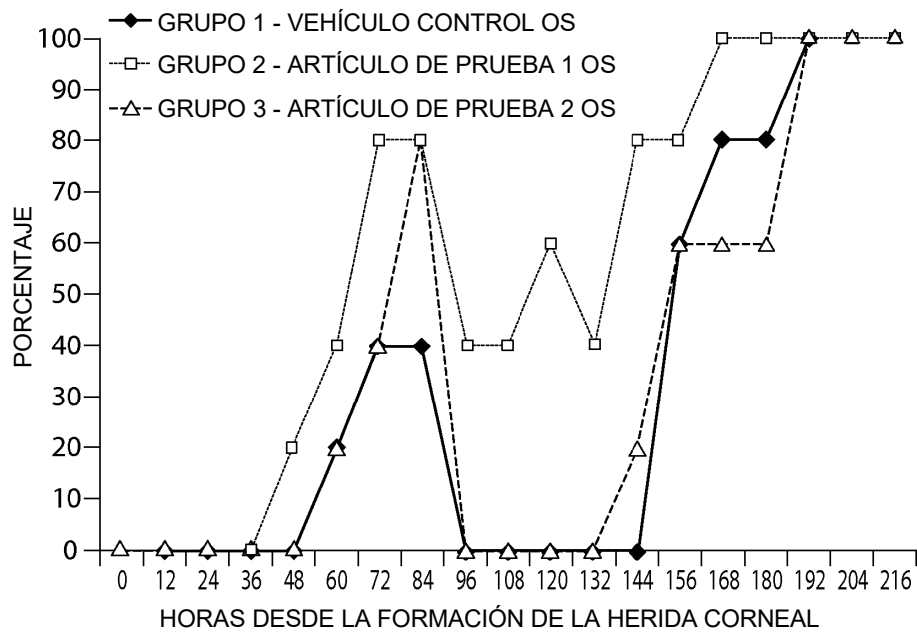


Fig. 13

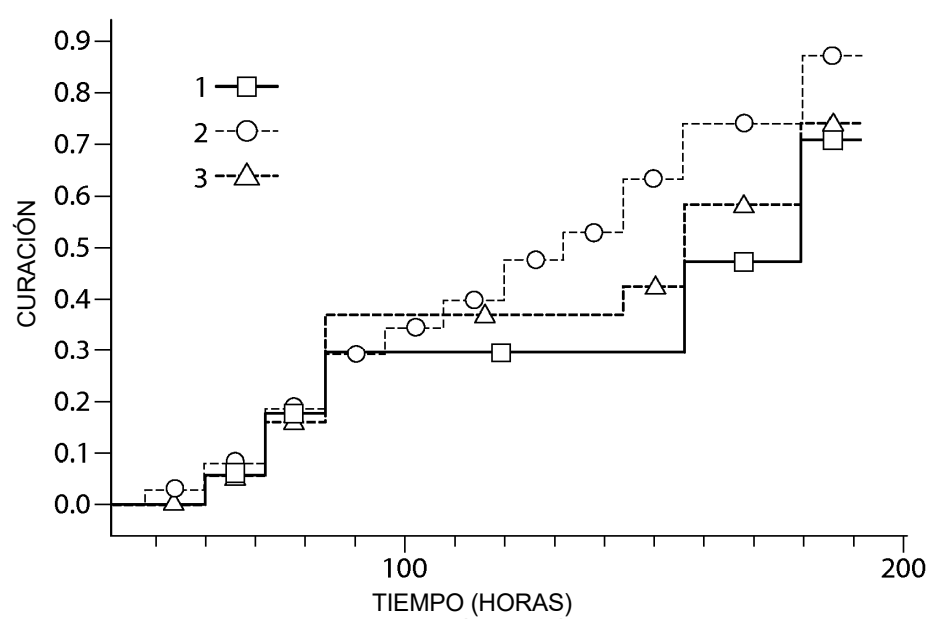


Fig. 14

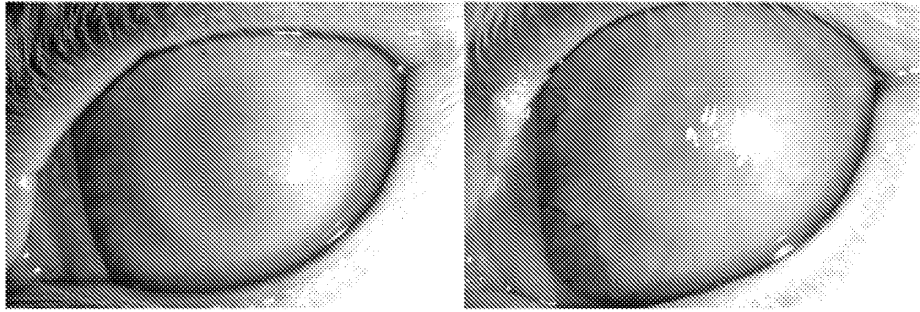


Fig. 15A

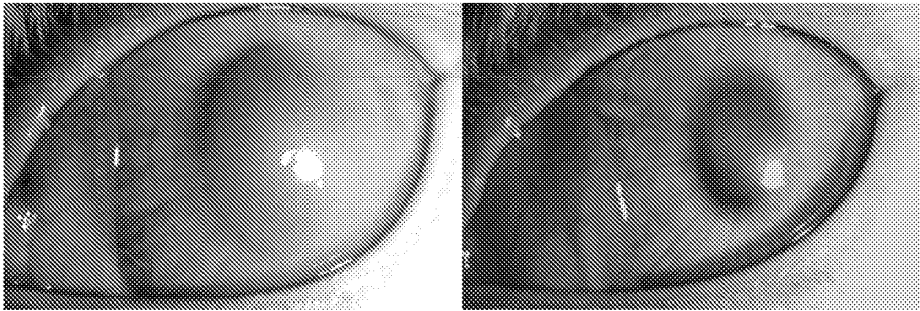


Fig. 15B

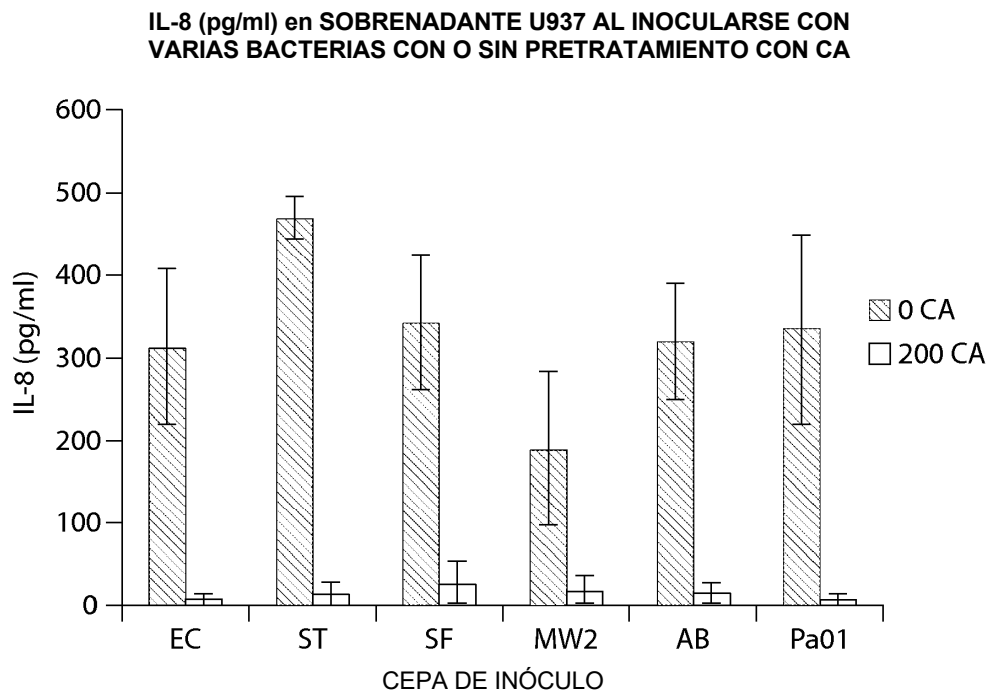


Fig. 16