

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 500 616**

51 Int. Cl.:

C07K 14/78 (2006.01)
A61L 27/18 (2006.01)
A61L 27/22 (2006.01)
A61L 27/58 (2006.01)
A61L 31/10 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2009 E 09762817 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.07.2014 EP 2296629**

54 Título: **Polímeros elastoméricos biocompatibles y biodegradables**

30 Prioridad:

09.05.2008 US 51987 P

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

30.09.2014

73 Titular/es:

EVONIK CORPORATION (100.0%)
299 Jefferson Road
Parsippany NJ 07054, US

72 Inventor/es:

PATTANAİK, ASIMA

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 500 616 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

Polímeros elastoméricos biocompatibles y biodegradables

CAMPO

5 Se describen aquí polímeros biocompatibles y biodegradables que comprenden uno o más péptidos miméticos de la ECM. Se describen aquí además métodos para obtener y usar los polímeros biocompatibles descritos.

ANTECEDENTES

10 Las proteínas de la matriz extracelular (ECM) son importantes moduladores del microentorno celular. La interacción de la ECM celular es crítica en la regulación de funciones celulares tales como adhesión, migración, proliferación y diferenciación. La interrupción de la estructura de la ECM celular afecta a la funcionalidad de la célula, y por tanto puede dar como resultado apoptosis. Debido a esta razón, las proteínas de la ECM de origen natural se han considerado en aplicaciones médicas tales como ingeniería tisular y curación de heridas. Aunque el tamaño de las proteínas de la ECM de origen natural oscila hasta más de varios cientos de kilodaltons, la funcionalidad de estas proteínas surge generalmente de la presencia de secuencias peptídicas específicas que están presentes en la proteína de la ECM. Una o más de tales secuencias pueden estar presentes y se pueden repetir a lo largo de la proteína de la ECM. Como ejemplo, una secuencia pentapeptídica que se repite de Val-Pro-Gly-Val-Gly [SEC ID NO:1] en elastina, la segunda proteína de la ECM más habitual, se atribuye a su elasticidad. Por lo tanto, se informa que los polímeros de estos pentapéptidos tienen una aplicación médica potencial. (Véanse Dan W. Urry y Asima Pattanaik, "Elastic Protein-based Materials in Tissue Reconstruction", Artificial Organs, 831:32-46,1997, y Dan W. Urry, Asima Pattanaik, Jie Xu, T. Cooper Woods, David T. McPherson y Timothy M. Parker, "Elastic Protein-based Polymers in Soft Tissue Augmentation and Generation", J. Biomater. Sci. Polymer Edn., 9(10):1015-1048, 1998).

20 El documento WO2007/146228A2 se refiere generalmente a copolímeros a base de elastina para revestir un dispositivo implantable tal como una endoprótesis de suministro de fármacos, o para formar una composición como vehículo de terapia celular. Más específicamente, el documento WO2007/146228A2 se refiere a un polímero para revestir dispositivos médicos que, como elemento central, tienen un polímero de tipo ABA o BAB, o un copolímero de tribloques. Los copolímeros de tribloques descritos pueden comprender un enlace degradable que se usa para unir múltiples tribloques peptídicos.

25 La semivida biológica de la proteína elastina es del orden de 70 años. Se espera que el polímero que contiene el pentapéptido, Val-Pro-Gly-Val-Gly, permanezca en un estado plegado a temperatura biológica; por tanto, también es naturalmente resistente a la degradación proteolítica. Sería muy ventajoso para cualquier material de armazón tener la capacidad de degradarse una vez que el tejido natural se ha reconstruido en el sitio y ya no se necesita la presencia del polímero. Por lo tanto, la adición de un resto o funcionalidad degradable a tales polímeros tendría gran potencial para aplicaciones tales como ingeniería tisular, curación de heridas, revestimientos, y suministro de fármacos. Controlando la frecuencia y la semivida de la degradación de la funcionalidad degradable, estos polímeros se pueden manipular para que tengan semividas desde unos pocos días hasta años.

SUMARIO

30 Según los fines de los materiales, compuestos, composiciones, artículos descritos como se definen en las reivindicaciones, y métodos como se definen en las reivindicaciones, como se realizan y describen ampliamente aquí, la materia objeto descrita, en un aspecto, se refiere a composiciones y métodos para preparar y usar tales composiciones. En un aspecto adicional, la materia objeto descrita se refiere a polímeros biocompatibles como se define en las reivindicaciones, que comprenden:

- a) uno o más péptidos miméticos de la ECM; y
- b) uno o más restos biodegradables, en los que los restos no comprenden un aminoácido o su resto;

35 en la que los polímeros tienen un peso molecular medio ponderal de alrededor de 1.000 Da a alrededor de 2.000.000 Da. También se describen métodos para usar los polímeros biocompatibles descritos. Además, se describen métodos para preparar los polímeros biocompatibles descritos.

40 Se expondrán ventajas adicionales, en parte en la descripción que sigue, y en parte serán obvias a partir de la descripción, o se pueden aprender mediante la práctica de los aspectos descritos más abajo. Las ventajas descritas más abajo se realizarán y lograrán por medio de los elementos y combinaciones señalados particularmente en las reivindicaciones anejas. Se ha de entender que tanto la descripción general anterior como la descripción detallada siguiente son solamente ejemplares y explicativas, y no son restrictivas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

50 Los materiales, compuestos, composiciones, artículos, dispositivos y métodos descritos aquí se pueden entender más fácilmente mediante referencia a la siguiente descripción detallada de aspectos específicos de la materia objeto descrita y los Ejemplos incluidos en ella.

Antes de que se revelen y se describan los presentes copolímeros, mezclas de polímeros, compuestos, composiciones, y/o métodos, se ha de entender que los aspectos descritos aquí no están limitados a compuestos específicos, métodos sintéticos, o usos, puesto que tales, por supuesto, pueden variar. También se ha de entender que la terminología usada aquí es con el fin solamente de describir aspectos particulares y, excepto que se defina específicamente aquí, no pretende ser limitante.

Definiciones generales

En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, se hará referencia a un número de términos que se deben de definir para que tengan los siguientes significados:

A lo largo de esta memoria descriptiva, excepto que el contexto lo requiera de otro modo, la palabra “comprender”, o variaciones tales como “comprende” o “que comprende”, se entenderá que implica la inclusión de un número entero o etapa señalados o grupo de números enteros o etapas, pero no una exclusión de ningún otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

Se debe señalar que, como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones anejas, las formas singulares “un”, “una”, y “el/la” incluye referentes plurales excepto que el contexto dicte claramente otra cosa. De este modo, por ejemplo, la referencia a “un vehículo farmacéutico” incluye mezclas de dos o más de tales vehículos, y similares.

“Opcional” u “opcionalmente” significa que el suceso o circunstancia subsiguientemente descrito puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que ocurre el suceso o circunstancia y casos en los que no.

Los intervalos se pueden expresar aquí en forma de “alrededor de” un valor particular, y/o hasta “alrededor de” otro valor particular. Cuando se expresa tal intervalo, otro aspecto incluye desde el un valor particular y/o hasta el otro valor particular. De forma similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente “alrededor de”, se entenderá que el valor particular forma otro aspecto. Se entenderá además que los puntos finales de cada uno de los intervalos son significativos tanto en relación con el otro punto final, como independientemente del otro punto final.

Por “poner en contacto” se quiere decir el contacto físico de al menos una sustancia con otra sustancia.

Por “cantidad suficiente” y “tiempo suficiente” significa una cantidad y tiempo necesarios para lograr el resultado o resultados deseados, *por ejemplo* disolver una porción del polímero.

Definiciones biológicas y químicas

Un porcentaje en peso de un componente, excepto que se señale específicamente lo contrario, se basa en el peso total de la formulación o composición en la que se incluye el componente.

“Biocompatible”, como se usa aquí, significa que la respuesta biológica al material o dispositivo es apropiada para la aplicación pretendida del dispositivo *in vivo*. Cualesquiera metabolitos de estos materiales deberían ser también biocompatibles.

“Aminoácido”, como se usa aquí, significa α -aminoácidos (como se identifican como aminoácidos estándar en Voet y Voet, Biochemistry, John Wiley and Sons, 1990) incluyendo alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, y valina, y también β - y γ -aminoácidos.

“Biodegradable” se refiere generalmente a un material biocompatible que se degradará o erosionará en condiciones fisiológicas hasta unidades o especies químicas más pequeñas que son, en sí mismas, biocompatibles o no tóxicas para el sujeto y capaces de ser metabolizadas, eliminadas o excretadas por el sujeto.

“Agente bioactivo” se usa aquí para incluir un compuesto de interés contenido en o sobre el polímero, tal como compuestos terapéuticos o biológicamente activos que se pueden usar interna o externamente como medicamento para el tratamiento, diagnóstico, cura o prevención de una enfermedad o trastorno. Los ejemplos pueden incluir, pero no se limitan a, fármacos, fármacos de pequeñas moléculas, péptidos, proteínas, oligonucleótidos, agentes formadores de imágenes, agentes de contraste. “Agente bioactivo” incluye un único agente, y también pretende incluir una pluralidad de agentes bioactivos, incluyendo, por ejemplo, combinaciones de dos o más agentes bioactivos.

“Peso molecular”, como se usa aquí, excepto que se especifique de otro modo, se refiere generalmente al peso molecular medio relativo del polímero en bruto. Aunque en la práctica el peso molecular se puede estimar o caracterizar de diversas formas, incluyendo cromatografía de permeación en gel (GPC) o viscosimetría capilar, los pesos moleculares citados aquí se miden mediante GPC.

Excepto que se señale lo contrario, una fórmula con enlaces químicos mostrada solamente con líneas continuas y no como cuñas o líneas discontinuas contempla cada isómero posible, *por ejemplo* cada enantiómero y diastereómero, y una mezcla de isómeros, tal como una mezcla racémica o escalémica.

Las especies enantioméricas pueden existir en diferentes formas isoméricas o enantioméricas. Excepto que se especifique de otro modo, las especies enantioméricas explicadas aquí sin referencia a su forma isomérica incluirán todas las diversas formas isoméricas así como mezclas racémicas o escalémicas de las formas isoméricas. Por ejemplo, la referencia a ácido láctico incluirá aquí ácido L-láctico, ácido D-láctico, y mezclas racémicas y escalémicas de los isómeros L y D de ácido láctico; la referencia a lactida incluirá aquí L-lactida, D-lactida, y DL-lactida (en el que DL-lactida se refiere a mezclas racémicas o escalémicas de los isómeros L y D de lactida); de forma similar, la referencia a poli(lactida) incluirá aquí poli(L-lactida), poli(D-lactida) y poli(DL-lactida); de forma similar, la referencia a poli(lactida-co-glicolida) incluirá aquí poli(L-lactida-co-glicolida), poli(D-lactida-co-glicolida), y poli(DL-lactida-co-glicolida); etc.

Las expresiones “porcentaje (%) de similitud de secuencias”, “porcentaje (%) de identidad de secuencias”, y similares, se refieren generalmente al grado de identidad o correspondencia entre diferentes secuencias de aminoácidos de proteínas o péptidos que pueden compartir o no un origen evolutivo común. La identidad de secuencias se puede determinar usando cualquiera de un número de algoritmos de comparación de secuencias públicamente disponibles, tales como BLAST, FASTA, etc. Para determinar el porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos, las secuencias se alinean con fines de comparación óptima. El porcentaje de identidad entre las dos secuencias es una función del número de posiciones idénticas compartidas por las secuencias (es decir, porcentaje de identidad = número de posiciones idénticas/número total de posiciones (por ejemplo, posiciones solapantes) x 100). En una realización, las dos secuencias tienen la misma longitud, o son de aproximadamente la misma longitud. El porcentaje de identidad entre dos secuencias se puede determinar usando técnicas similares a las descritas más abajo, permitiendo saltos o no. A la hora de calcular el porcentaje de identidad de secuencias, se cuentan típicamente los emparejamientos exactos.

La determinación del porcentaje de identidad entre dos secuencias se puede lograr usando un algoritmo matemático. Un ejemplo no limitante de un algoritmo matemático utilizado para la comparación de dos secuencias es el algoritmo de Karlin y Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264, 1990, modificado como en Karlin y Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877, 1993. Tal algoritmo se incorpora en los programas NBLAST y XBLAST de Altschul et al., J. Mol. Biol. 215:403, 1990. Se pueden realizar búsquedas de proteínas de BLAST con el programa XBLAST, puntuación = 100, longitud de palabra = 12, para obtener secuencias de aminoácidos homólogas a las secuencias proteicas de la invención. Otro ejemplo no limitante de un algoritmo matemático utilizado para la comparación de secuencias es el algoritmo de Myers y Miller, CABIOS 4:11-17, 1988. Tal algoritmo se incorpora en el programa ALIGN (versión 2.0), que es parte del paquete de software de alineamiento de secuencias GCG. Cuando se utiliza el programa ALIGN para comparar secuencias de aminoácidos, se puede usar una tabla de residuos de peso PAM120, una penalización de longitud de salto de 12, y una penalización de salto de 4. En una realización, el porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos se determina usando el algoritmo de Needleman y Wunsch (J. Mol. Biol. 48:444-453, 1970), usando una matriz Blossum 62 o una matriz PAM250, un peso de salto de 16, 14, 12, 10, 8, 6, ó 4, y un peso de longitud de 1, 2, 3, 4, 5, ó 6. La similitud de secuencias se puede determinar también mediante inspección.

Como se describe aquí, hay numerosas variantes de proteínas y péptidos (por ejemplo, péptidos miméticos a la ECM) que se contemplan aquí. Además de las variantes de péptidos miméticos de la ECM, existen derivados de estos péptidos que también funcionan en los métodos y composiciones descritos. Las variantes y derivados proteicos son bien comprendidos por los expertos en la técnica, y pueden implicar modificaciones de secuencias de aminoácidos. Por ejemplo, las modificaciones de secuencias de aminoácidos caen típicamente en una o más de tres clases: variantes sustitucionales, de inserción, o de supresión. Las inserciones incluyen fusiones amino y/o carboxilo terminales, así como inserciones intrasecuencias de restos de aminoácidos individuales o múltiples. Las inserciones normalmente serán inserciones más pequeñas que aquellas de las fusiones amino o carboxilo terminales, por ejemplo del orden de uno a cuatro restos. Las supresiones se caracterizan por la eliminación de uno o más restos de aminoácidos de la secuencia proteica. Típicamente, se suprimen no más de alrededor de 2 a alrededor de 6 restos en un sitio cualquiera en la molécula peptídica/proteica. Estas variantes se pueden preparar normalmente mediante mutagénesis específica del sitio de nucleótidos en el ADN que codifica la proteína, produciendo de ese modo ADN que codifica la variante, y expresando después el ADN en cultivo celular recombinante. Las técnicas para obtener mutaciones por sustitución en sitios predeterminados en ADN que tiene una secuencia conocida son bien conocidas, por ejemplo mutagénesis mediante cebador M13 y mutagénesis mediante PCR. En consecuencia, las tecnologías recombinantes se pueden usar para la producción de los péptidos descritos. Sin embargo, la síntesis química se puede usar típicamente para un péptido/proteína relativamente corto, tal como los péptidos miméticos de la ECM descritos aquí. Las sustituciones de aminoácidos son típicamente de restos de aminoácidos individuales, pero se pueden producir en un número de diferentes localizaciones de una sola vez; las inserciones habitualmente pueden ser del orden de alrededor de 1 a alrededor de 10 restos de aminoácidos; y las supresiones pueden oscilar de alrededor de 1 a alrededor de 30 restos. Las supresiones o inserciones se pueden realizar en pares adyacentes, es decir, una supresión de 2 restos de aminoácidos o una inserción de 2 restos de aminoácidos. Las sustituciones, supresiones, inserciones, o cualquiera de sus combinaciones, se pueden combinar para llegar a un constructo final. Las variantes sustitucionales son aquellas en las que se ha eliminado al menos un resto de aminoácido y en su lugar se ha insertado un resto diferente. Tales sustituciones se realizan generalmente según la siguiente Tabla 1, y se denominan “sustituciones conservativas”.

Tabla 1: Sustituciones de aminoácidos

Sustituciones conservativas ejemplares de restos originales, otras son conocidas en la técnica
Ala ↔ Ser
Arg ↔ Lys; Gln
Asn ↔ Gln; His
Asp ↔ Glu
Cys ↔ Ser
Gln ↔ Asn o Lys
Glu ↔ Asp
Gly ↔ Pro
His ↔ Asn o Gln
Ile ↔ Leu o Val
Leu ↔ Ile o Val
Lys ↔ Arg o Gln
Met ↔ Leu o Ile
Phe ↔ Met, Leu, o Tyr
Ser ↔ Thr
Thr ↔ Ser
Trp ↔ Tyr
Tyr ↔ Trp o Phe
Val ↔ Ile o Leu

5 Se pueden realizar cambios sustanciales en la función seleccionando sustituciones que son menos conservativas que aquellas en la Tabla 1, es *decir*, seleccionando restos que difieren más significativamente en su efecto a la hora de mantener (a) la estructura de la cadena principal polipeptídica en el área de la sustitución, por ejemplo como una conformación de lámina o helicoidal, (b) la carga o hidrofobia de la molécula en el sitio diana, o (c) el volumen de la cadena lateral. Las sustituciones que se espera en general que produzcan los cambios más grandes en las propiedades de las proteínas serán aquellas en las que (a) se sustituye un resto hidrófilo, *por ejemplo* serilo o treonilo, por (o mediante) un resto hidrófobo, *por ejemplo*, leucilo, isoleucilo, fenilalanilo, valilo o alanilo; (b) se sustituye una cisteína o prolina por (o mediante) cualquier otro resto; (c) se sustituye un resto que tiene una carga lateral electropositiva, *por ejemplo* lisilo, arginilo o histidilo, por (o mediante) un resto electronegativo, *por ejemplo* glutamilo o aspartilo; o (d) se sustituye un resto que tiene una cadena lateral voluminosa, *por ejemplo* fenilalanina, por (o mediante) aquel que no tenga una cadena lateral, *por ejemplo* glicina, en este caso, (e) incrementando el número de sitios para la sulfatación y/o glucosilación.

10 Por ejemplo, la sustitución de un resto aminoácido por otro que es biológica y/o químicamente similar es conocida por los expertos en la técnica como sustitución conservativa. Por ejemplo, una sustitución conservativa sería sustituir un resto hidrófobo por otro, o un resto polar por otro. Las sustituciones incluyen combinaciones tales como Gly, Ala; Val, Ile, Leu; Asp, Glu; Asn, Gln; Ser, Thr; Lys, Arg; y Phe, Tyr. Tales variaciones conservativamente sustituidas de cada secuencia explícitamente descrita se incluyen dentro de los polipéptidos proporcionados aquí.

15 La mutagénesis de sustitución o de supresión se puede emplear para insertar sitios para la N-glucosilación (Asn-X-Thr/Ser) u O-glucosilación (Ser o Thr). También pueden ser deseables las supresiones de cisteína u otros restos lábiles. Las supresiones o sustituciones de sitios de proteólisis potenciales, *por ejemplo* Arg, se pueden lograr, por

ejemplo, suprimiendo uno de los restos básicos, o sustituyendo uno por restos de glutaminilo o histidilo.

Ciertas derivatizaciones post-traduccionales son el resultado de la acción de células hospedantes recombinantes sobre el polipéptido expresado. Los restos de glutaminilo y asparaginilo se desamidán post-traduccionamente de forma frecuente a los restos de glutamilo y asparilo correspondientes. Como alternativa, estos restos se desamidán en condiciones levemente ácidas. Otras modificaciones post-traduccionales incluyen la hidroxilación de prolina y lisina, la fosforilación de grupos hidroxilo de restos serílicos o treonílicos, la metilación de los grupos O-amino de cadenas laterales de lisina, arginina, e histidina (Creighton, *Proteins: Structure and Molecular Properties*, W. H. Freeman & Co., San Francisco p. 79-86 (1983)), la acetilación de la amina N-terminal y, en algunos casos, la amidación del carboxilo C-terminal.

Se entiende que una forma para definir las variantes, derivados y análogos de los péptidos y proteínas descritos aquí es a través de una definición de las variantes, derivados y análogos en términos de homología/identidad con secuencias conocidas específicas. Por ejemplo, SEC ID NO: 1 muestra la secuencia particular de un péptido mimético de la ECM. Se describen específicamente variantes, derivados y análogos de éstos y otros péptidos y proteínas descritos aquí que tienen al menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% de similitud de secuencias con la secuencia señalada. Los expertos en la técnica entenderán fácilmente cómo determinar la similitud de secuencias de dos proteínas, como se describe de forma más completa *más arriba*.

Se entiende además que existen numerosos análogos de aminoácidos y de péptidos que se pueden incorporar en las composiciones descritas. Por ejemplo, hay numerosos D aminoácidos o aminoácidos que tienen un sustituyente funcional diferente a los aminoácidos descritos anteriormente. Se describen estereoisómeros opuestos de péptidos de origen natural, así como los estereoisómeros de análogos peptídicos. Estos aminoácidos se pueden incorporar fácilmente en cadenas polipeptídicas cargando moléculas de ARNt con el aminoácido de elección y manipulando mediante ingeniería constructos genéticos que utilizan, por ejemplo, codones ámbar, para insertar el aminoácido análogo en una cadena peptídica de una forma específica del sitio (Thorson, et al., *Methods in Molec Biol* 77:43-73, 1991; Zoller, *Curr Opin Biotech* 3:348-354, 1992; Ibba, *Biotech & Gen Eng Rev* 13:197-216, 1995; Cahill, et al., *TIBS* 14(10):400-403, 1989; Benner, *TIB Tech* 12:158-163, 1994; Ibba y Henneke, *Bio/technology* 12:678-682, 1994).

Se contempla además que se pueden sintetizar moléculas que se asemejan a los péptidos descritos aquí, pero que no están conectados vía enlaces peptídicos naturales. Por ejemplo, los análogos peptídicos pueden tener enlaces para aminoácidos o análogos de aminoácidos que incluyen $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ (cis y trans), $-\text{COCH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$, y $-\text{CH}_2\text{SO}-$ (éstos y otros se pueden encontrar en Spatola, en *Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides, and Proteins*, B. Weinstein, eds., Marcel Dekker, Nueva York, p. 267 (1983); Spatola, *Vega Data* (Marzo 1983), Vol. 1, Issue 3, *Peptide Backbone Modifications* (revisión general); Morley, *Trends Pharm Sci* (1980) p. 463-468; Hudson et al., *Int J Pept Prot Res* 14:177-185, 1979 ($-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$); Spatola et al., *Life Sci*, 38:1243-1249, 1986 ($-\text{CH}_2\text{S}-$); Hann, *J Chem Soc, Perkin Trans I*, 307-314, 1982 ($-\text{CH}=\text{CH}-$, cis y trans); Almquist, et al., *J Med Chem* 23:1392-1398, 1980 ($-\text{COCH}_2-$); Jennings-White et al., *Tetrahedron Lett* 23:2533, 1982 ($-\text{COCH}_2-$); Szelke et al., *European Appln*, EP 45665 CA (1982)($-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$); Holladay et al., *Tetrahedron Lett* 24:4401-4404, 1983 ($-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$); y Hruby *Life Sci* 31:189-199, 1982 ($-\text{CH}_2\text{S}-$). También, se entiende que los análogos peptídicos pueden tener más de un átomo entre los átomos del enlace, tal como β -alanina, ácido γ -aminobutírico, y similares.

Los análogos de aminoácidos y análogos peptídicos tienen a menudo propiedades potenciadas o deseables, tales como producción más económica, mayor estabilidad química, propiedades farmacológicas mejoradas (semivida, absorción, potencia, eficacia, etc.), especificidad alterada (*por ejemplo*, un espectro amplio de actividades biológicas), antigenicidad reducida, y otras. Por ejemplo, los D-aminoácidos y β -aminoácidos se pueden usar para generar péptidos más estables, debido a que estos aminoácidos no son reconocidos por peptidasas y similares. La sustitución sistemática de uno o más aminoácidos de una secuencia consenso por D- o β -aminoácido del mismo tipo (*por ejemplo*, D-lisina en lugar de L-lisina, o β -alanina en lugar de alanina) se puede usar para generar péptidos más estables. Los restos de cisteína se pueden usar para ciclar o unir dos o más péptidos juntos. Esto puede ser beneficioso para constreñir a péptidos en conformaciones particulares (Rizo y Gierasch, *Ann Rev Biochem* 61:387, 1992).

Ahora se hará referencia con detalle a aspectos específicos de los materiales, compuestos, composiciones, componentes, dispositivos, artículos y métodos descritos, cuyos ejemplos se ilustran en la siguiente descripción y ejemplos, y en las figuras y su descripción previa y siguiente.

Polímeros biocompatibles como se define en las reivindicaciones

Los polímeros biocompatibles descritos tienen varios atributos deseables, por ejemplo elasticidad, flexibilidad y resistencia. De este modo, pueden tener propiedades mejoradas cuando se comparan con una proteína de la ECM de origen natural, a la vez que todavía sufren biodegradación. La secuencia del péptido mimético de la ECM descrita aquí puede ser un mimético de elastina, un mimético de fibrinógeno, un mimético de fibroína, un mimético de seda, un mimético de colágeno, un mimético de queratina, o una mezcla de uno o más miméticos adicionales junto con los anteriores.

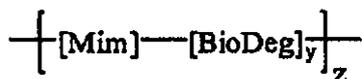
Los polímeros biocompatibles descritos como se definen en las reivindicaciones pueden comprender:

- a) uno o más péptidos miméticos de la ECM; y
- b) uno o más ligadores biodegradables, en los que el ligador no comprende un aminoácido;

5 en los que el polímero tiene un peso molecular medio ponderal de alrededor de 1.000 Da a alrededor de 2.000.000 Da. En una realización, el polímero tiene un peso molecular medio ponderal de alrededor de 1.000 Da a alrededor de 2.000.000 Da. En otra realización, el polímero tiene un peso molecular medio ponderal de alrededor de 1.000 Da a alrededor de 20.000 Da. En una realización adicional, el polímero tiene un peso molecular medio ponderal de alrededor de 1.000 Da a alrededor de 10.000 Da. En todavía una realización adicional, el polímero tiene un peso molecular medio ponderal de alrededor de 10.000 Da a alrededor de 100.000 Da. En todavía una realización adicional, el polímero tiene un peso molecular medio ponderal de alrededor de 10.000 Da a alrededor de 50.000 Da. En todavía otra realización, el polímero tiene un peso molecular medio ponderal de alrededor de 5.000 Da a alrededor de 20.000 Da. En aún otra realización, el polímero tiene un peso molecular medio ponderal de alrededor de 10.000 Da a alrededor de 20.000 Da. En todavía una realización adicional, el polímero tiene un peso molecular medio ponderal de alrededor de 50.000 Da a alrededor de 200.000 Da. En todavía otras realizaciones, el polímero tiene un peso molecular medio ponderal de alrededor de 100.000 a alrededor de 400.000 Da, de alrededor de 400.000 a alrededor de 800.000 Da, o de alrededor de 800.000 a alrededor de 2.000.000 Da.

Los péptidos miméticos de la ECM descritos comprenden restos de aminoácidos, por ejemplo un α -aminoácido, un β -aminoácido, un γ -aminoácido, y similares. Además, los aminoácidos pueden ser quirales, por ejemplo (L)-aminoácido, (D)-aminoácidos, mezclas racémicas, o mezclas en las que se potencia un isómero óptico, por ejemplo una relación 60:40 de un enantiómero con respecto al otro. Además, para aminoácidos que existen en forma diastereomérica, *entre otros*, treonina, se puede usar cualquier forma diastereomérica o sus mezclas para formar los péptidos miméticos de la ECM descritos.

Un aspecto de los polímeros biocompatibles descritos se refiere a polímeros que tienen la fórmula:



25 en la que Mim es un péptido mimético de la ECM que tiene la fórmula:



BioDeg es el resto no aminoácido que contiene el resto biodegradable;

el índice x es un número entero de 1 a 30;

el índice y es un número entero de 1 a 10; y

30 el índice z es un número entero de 1 a 2000.

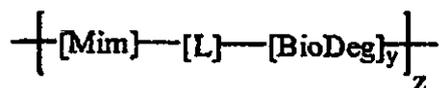
En una iteración de esta realización, el índice x es 1. En otra iteración, el índice x es un número entero de 2 a 10. En una iteración adicional, el índice x es un número entero de 2 a 6. En todavía otra iteración, el índice x es un número entero de 2 a 5. En todavía otra iteración, el índice x es un número entero de 2 a 4, 5 a 10, 10 a 20, 20 a 30, 15 a 30, 2 a 20, y similar. En otra iteración adicional, el índice x es un número entero escogido de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, ó 30, en el que cualquiera de los valores señalados puede ser para el punto terminal superior o inferior de un intervalo. Los ejemplos no limitantes de esta realización incluyen el índice x igual a 4, el índice x igual a 5, y el índice x igual a 6.

En una iteración de esta realización, el índice y es 1. En otra iteración, el índice y es un número entero de 2 a 6. En una iteración adicional, el índice y es un número entero de 3 a 5. En todavía otra iteración, el índice y es un número entero de 2 a 5. En aún una iteración adicional, el índice y es un número entero de 2 a 4. En otra iteración adicional, el índice y es un número entero escogido de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ó 10, en el que cualquiera de los valores señalados puede ser para el punto final superior o inferior de un intervalo.

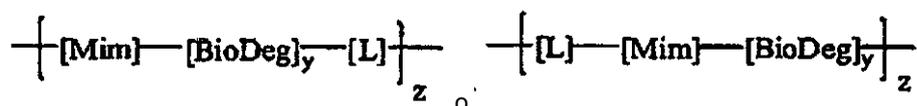
El índice z es un número entero de 1 a 2000. El índice z tiene un valor de manera que el polímero tiene un peso molecular medio ponderal de alrededor de 1.000 Da a alrededor de 2.000.000 Da. En una realización, el índice z tiene un valor de manera que el polímero tiene un peso molecular medio ponderal de alrededor de 1.000 Da a alrededor de 2.000.000 Da. En otra realización, el índice z tiene un valor de manera que el polímero tiene un peso molecular medio ponderal de alrededor de 1.000 Da a alrededor de 20.000 Da. En una realización adicional, el índice z tiene un valor de manera que el polímero tiene un peso molecular medio ponderal de alrededor de 1.000 Da a alrededor de 10.000 Da. En todavía una realización adicional, el índice z tiene un valor de manera que el polímero tiene un peso molecular medio ponderal de alrededor de 10.000 Da a alrededor de 100.000 Da. En todavía otra realización, el índice z tiene un valor de manera que el polímero tiene un peso molecular medio ponderal de

alrededor de 10.000 Da a alrededor de 50.000 Da. En aún otra realización, el índice z tiene un valor de manera que el polímero tiene un peso molecular medio ponderal de alrededor de 5.000 Da a alrededor de 20.000 Da. Todavía en aún otra realización, el índice z tiene un valor de manera que el polímero tiene un peso molecular medio ponderal de alrededor de 10.000 Da a alrededor de 20.000 Da. En aún otra realización adicional, el índice z tiene un valor de manera que el polímero tiene un peso molecular medio ponderal de alrededor de 50.000 Da a alrededor de 200.000 Da.

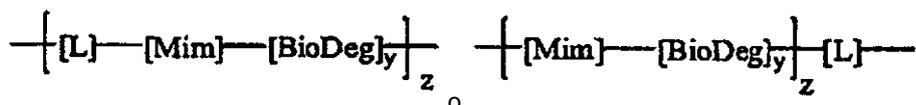
Otro aspecto de los polímeros descritos se refiere a polímeros que comprenden además un grupo enlazante biodegradable o no biodegradable, L, que sirve para enlazar el uno o más péptidos miméticos de la ECM (Mim, en los que Mim es [VPGVG]_x) y el uno o más restos biodegradables (BioDeg). Una realización de este aspecto se refiere a polímeros que tienen la fórmula:



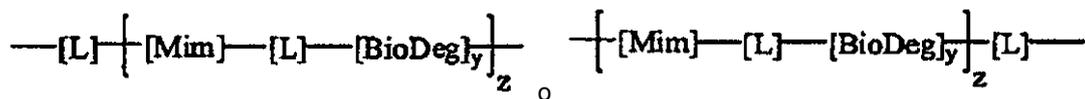
en la que el índice y y el índice z son como se definen aquí. Otra realización de este aspecto se refiere a polímeros que tienen la fórmula:



en las que el índice y y el índice z son como se definen aquí. Una realización adicional de este aspecto se refiere a polímeros que tienen la fórmula:

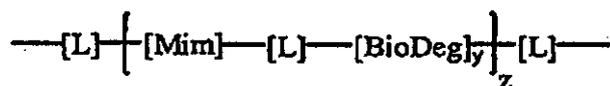


en las que el índice y y el índice z son como se definen aquí. Una realización todavía adicional de este aspecto se refiere a polímeros que tienen la fórmula:



en las que el índice y y el índice z son como se definen aquí.

Una realización todavía adicional de este aspecto se refiere a polímeros que tienen la fórmula:



en las que el índice y y el índice z son como se definen aquí.

25 Péptidos miméticos de la matriz extracelular (ECM)

Los polímeros biocompatibles y/o biodegradables descritos pueden comprender uno o más segmentos de un péptido mimético de la ECM (identificado como "Mim, en el que Mim es [VPGVG]_x" en las fórmulas aquí) (se proporcionan ejemplos aquí).

30 Para los fines de la presente descripción, las sustituciones conservativas incluyen alanina como sustituto para glicina (Ala para Gly), leucina e isoleucina como sustituyentes para valina (leu e lle para Val), y ácido azaridin-2-carboxílico, ácido azetidín-2-carboxílico, ácido piperidin-2-carboxílico, y ácido piperidin-3-carboxílico como sustituyentes para prolina (Aza, Aze, 2-Pip, y 3-Pip para Pro).

En una realización de esta categoría en la que el índice x es igual a 1, el péptido mimético de la ECM es Val-Pro-Gly-Val-Gly; [SEC ID NO:1]

35 En otra realización de esta categoría en la que el índice x es igual a 2, el péptido mimético de la ECM es Val-Pro-Gly-Val-Gly-Val-Pro-Gly-Val-Gly; [SEC ID NO:31]

Otra realización de esta categoría se refiere a péptidos miméticos de la ECM que comprenden una pluralidad de secuencias receptoras. Por ejemplo, los péptidos miméticos de la ECM que tienen las fórmulas:

[(Xaa-Xbb-Xcc-Xdd-Xee)]₃;

[(Xaa-Xbb-Xcc-Xdd-Xee)]₄;

5 [(Xaa-Xbb-Xcc-Xdd-Xee)]₅; o

[(Xaa-Xbb-Xcc-Xdd-Xee)]₆;

en los que [(Xaa-Xbb-Xcc-Xdd-Xee)] es Val-Pro-Gly-Val-Gly; [SEC ID NO:1]

Los péptidos miméticos de la ECM descritos, Mim (en el que Mim es VPGVG), y los polímeros de Mim (*es decir*, polipéptido):

10 $-[\text{Mim}]_x-$

se pueden obtener mediante rutas sintéticas de péptidos (químicas) o a través de rutas sintéticas microbianas, o sus combinaciones. Por ejemplo, poly(VPGVG) se puede obtener mediante síntesis microbiana. El gen que contiene la secuencia para [Mim] o para el polímero de Mim, $-[\text{Mim}]_x-$, (o la proteína poly(VPGVG)) se ha clonado y expresado en el sistema hospedante de *E. coli* recombinante. Después del lote deseado de la fermentación, la poly(GVGVP) se puede purificar a partir del lisado de *E. coli*.

15

Restos biodegradables

Los polímeros biocompatibles descritos pueden comprender uno o más restos biodegradables (identificados como "BioDeg" en las fórmulas aquí), en los que los restos biodegradables no comprenden un aminoácido. Una primera categoría de restos biodegradables comprende monómeros u homopolímeros de hidroxiácidos, tales como lactida, glicolida, valerolactona, hidroxibutirato, caprolactona, o sus mezclas. Los ejemplos no limitantes de restos biodegradables, BioDeg, incluyen:

20

i) ácido láctico;

ii) ácido glicólico;

iii) lactida (ácido di-láctico);

25 iv) glicolida (ácido di-glicólico);

v) Caprolactona;

vi) hidroxibutirato;

vii) valerolactona;

viii) un hidroxiácido;

30 ix) un ácido graso hidroxilado;

x) poli(lactida);

xi) poli(glicolida);

xii) poli(caprolactona);

xiii) poli(valerolactona);

35 xiv) poli(hidroxibutirato);

xv) poli(lactida-co-glicolida);

xvi) poli(lactida-co-caprolactona);

xvii) poli(lactida-co-valerolactona);

xviii) poli(glicolida-co-caprolactona);

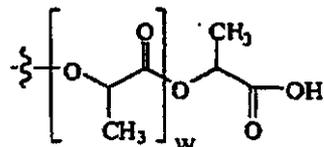
40 xix) poli(glicolida-co-valerolactona);

xx) poli(lactida-co-glicolida-co-caprolactona); y

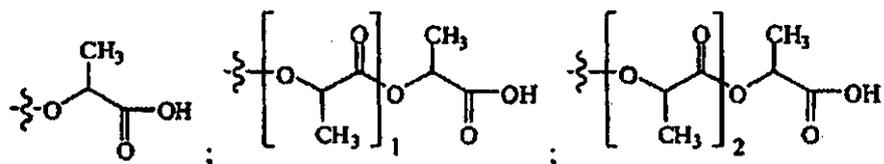
xxi) poli(lactida-co-glicolida-co-valerolactona).

Los restos biodegradables, BioDeg, se pueden enlazar directamente al péptido mimético de la ECM (Mim), o se pueden enlazar al péptido mimético de la ECM (Mim) mediante un enlace o unidad enlazante separada, L, definida aquí posteriormente.

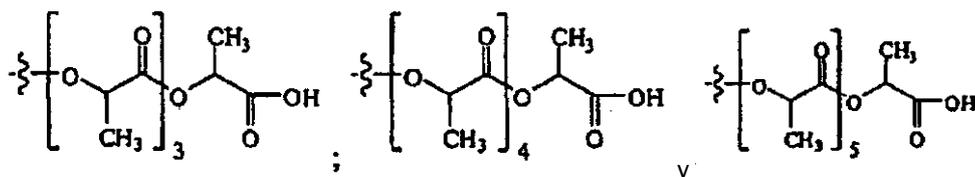
- 5 Una primera realización de esta categoría comprende homopolímeros de lactida. Esta realización comprende de 1 a 9 restos de lactida, y como tal se puede representar mediante la fórmula:



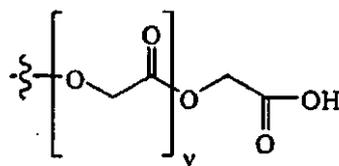
en la que el índice w es un número entero de 0 a 9. Sin embargo, el homopolímero puede comprender cualquier número de unidades monoméricas, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9. Los ejemplos no limitantes incluyen:



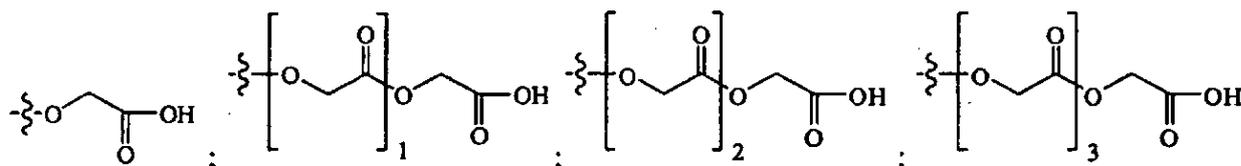
10

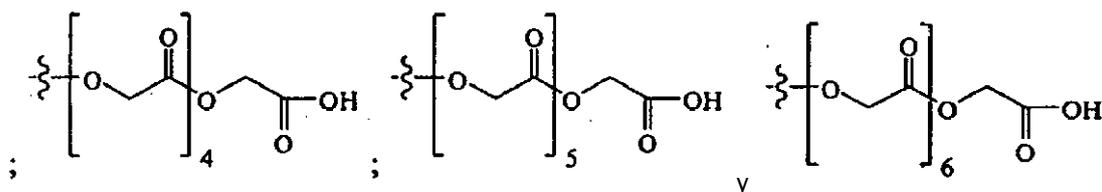


Otra realización de esta categoría comprende homopolímeros de glicolida. Esta realización comprende de 1 a 100 restos de glicolida, y como tal se puede representar mediante la fórmula:

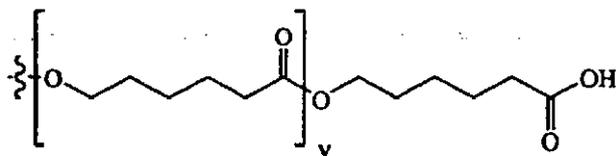


- 15 en la que el índice y es de 0 a 100. En una iteración, el índice y es de 1 a 6. En otra iteración, el índice y es de 2 a 5. En una iteración adicional, el índice y es de 8 a 12. En todavía otra iteración, el índice y es de 9 a 11. En aún otra iteración, el índice y es de 10 a 50. En todavía una iteración adicional, el índice y es de 5 a 15. En aún otra iteración, el índice y es de 20 a 40. Sin embargo, el homopolímero puede comprender cualquier número de unidades monoméricas, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, y 20. Los ejemplos no limitantes incluyen:
- 20



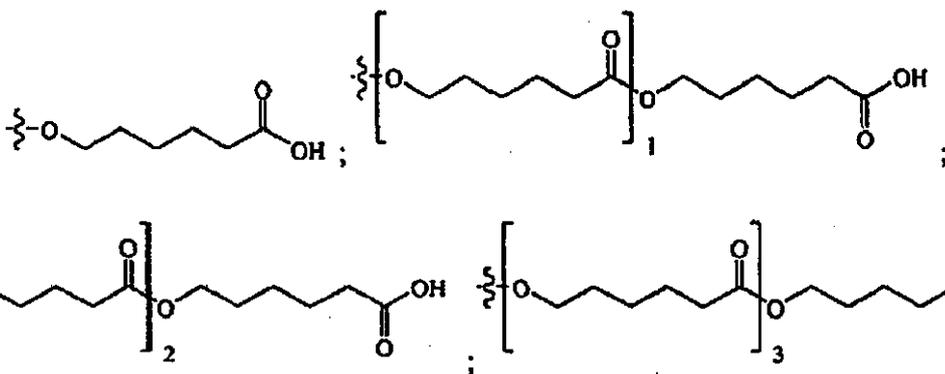


Otra realización de esta categoría comprende homopolímeros de caprolactona. Esta realización comprende de 1 a 100 restos de 6-hidroxihexanoato, y como tal se puede representar mediante la fórmula:



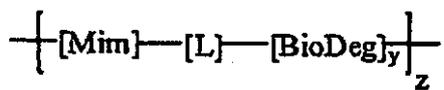
5 en la que el índice y es de 0 a 100. En una iteración, el índice y es de 1 a 6. En otra iteración, el índice y es de 2 a 5. En una iteración adicional, el índice y es de 8 a 12. En todavía otra iteración, el índice y es de 9 a 11. En aún otra iteración, el índice y es de 10 a 50. En todavía una iteración adicional, el índice y es de 5 a 15. En aún otra iteración adicional, el índice y es de 20 a 40. Sin embargo, el homopolímero puede comprender cualquier número de unidades monoméricas, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, y 20. Los ejemplos no limitantes incluyen:

10

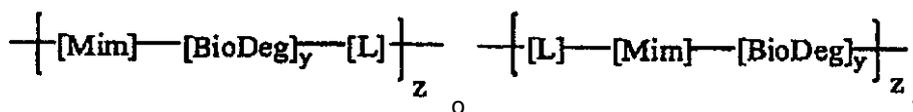


Grupos enlazantes

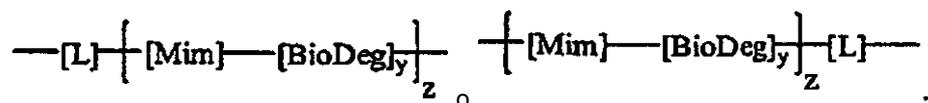
15 Los polímeros biocompatibles descritos pueden comprender además uno o más grupos enlazantes. Los grupos enlazantes, L, pueden servir para conectar un péptido mimético de la ECM (Mim (en el que Mim es [VPGVG] x)) a un resto biodegradable (BioDeg), por ejemplo polímeros que tienen la fórmula:



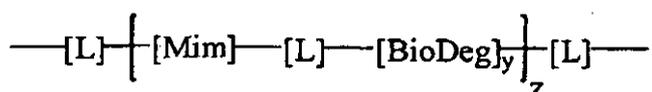
20 También, los grupos enlazantes pueden servir para conectar bloques de péptido mimético de la ECM y restos biodegradables a otros bloques de péptido mimético de la ECM y restos biodegradables, por ejemplo polímeros que tienen la fórmula:



Además, los grupos enlazantes pueden servir tanto para conectar a un péptido mimético de la ECM a un resto biodegradable como para conectar bloques de péptidos miméticos de la ECM enlazados a restos biodegradables a otros bloques de péptido mimético de la ECM y restos biodegradables, por ejemplo polímeros que tienen la fórmula:



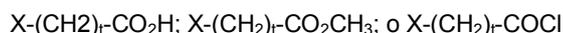
Todavía más, los grupos enlazantes pueden servir tanto para conectar un péptido mimético de la ECM a un resto biodegradable como para conectar bloques de péptidos miméticos de la ECM enlazados a restos biodegradables a otros bloques de péptido mimético de la ECM y restos biodegradables, por ejemplo polímeros que tienen la fórmula:



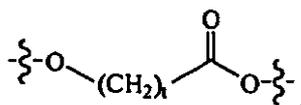
5 El grupo enlazante L puede ser biodegradable o no biodegradable. Los ejemplos no limitantes de los grupos enlazantes descritos pueden comprender uno o más grupos o enlaces químicos escogidos de:

- i) un alquilo;
- ii) un alcoxi;
- 10 iii) un carbonilo;
- iv) un grupo saliente que comprende halógeno;
- v) un éster;
- vi) un ortoéster;
- vii) un anhídrido;
- 15 viii) un fosfato;
- ix) un fosfaceno;
- x) un fosfoéster;
- xi) una dioxanona;
- xii) un carbonato;
- 20 xiii) un ortocarbonato;
- xiv) una amida;
- xv) una amina;
- xvi) una amida de éster;
- xvii) un isocianato;
- 25 xviii) un uretano;
- xix) un eteréster;
- xx) una pirrolidona;
- xxi) o una unidad que comprende una combinación de unidades (i) a (xx).

30 En una realización, el grupo enlazante está formado por un reactivo enlazante que comprende al menos un grupo saliente de tipo halógeno. Por ejemplo, un resto reactivo que tiene la fórmula:



en las que X es un grupo saliente de tipo halógeno, y el índice t es un número entero de 1 a 10. Cuando se incorporan totalmente en el polímero descrito, los restos reactivos de este tipo pueden formar grupos enlazantes que tienen la fórmula:

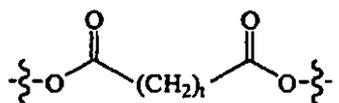


5 En otra realización, el grupo enlazante puede estar en sí mismo ramificado o puede ser multifuncional, para introducir ramificación para llevar a cabo potencialmente la reticulación química al polímero resultante. Por ejemplo, un grupo enlazante derivado de un ácido capaz de formar una reticulación, *entre otros*, ácido aspártico, ácido glutámico, y ácido cítrico. O la unidad de reticulación puede derivar de un aminoácido, por ejemplo lisina, ornitina, y similar.

En otra realización, el grupo enlazante está formado por un reactivo enlazante que comprende dos restos reactivos carbonílicos. Por ejemplo, un resto reactivo que tiene la fórmula:



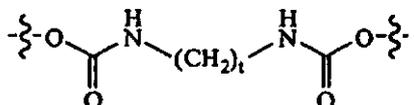
10 en las que el índice t es un número entero de 1 a 10. Cuando se incorporan totalmente en el polímero descrito, los restos reactivos de este tipo pueden formar grupos enlazantes que tiene la fórmula:



En una realización adicional, el grupo enlazante está formado por un reactivo enlazante que comprende al menos un grupo saliente de tipo halógeno. Por ejemplo, un resto reactivo que tiene la fórmula:

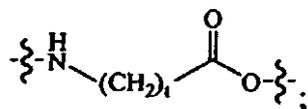


en la que el índice t es un número entero de 1 a 10. Cuando se incorporan totalmente en el polímero descrito, los restos reactivos de este tipo pueden formar grupos enlazantes que tienen la fórmula:

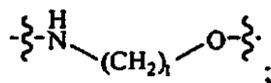


Realizaciones adicionales incluyen grupos enlazantes que tienen las fórmulas:

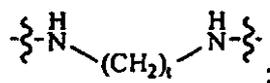
20 i)



ii)



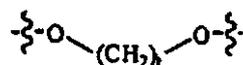
iii)



25

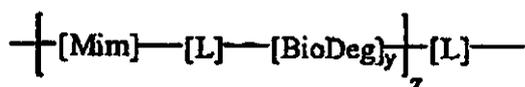
y

iv)



en las que, para cada una, el índice t es un número entero de 1 a 10.

Los polímeros descritos pueden comprender una mezcla de grupos enlazantes. Por ejemplo, los polímeros descritos que tienen la fórmula:



5 pueden tener un primer grupo enlazante que conecta el uno o más péptidos miméticos de la ECM al uno o más restos biodegradables formando de ese modo un bloque, y un segundo grupo enlazante que conecta la pluralidad de bloques.

Usos

10 Los polímeros descritos se pueden usar en una variedad de aplicaciones médicas, farmacéuticas, de dispositivos médicos, y veterinarias. Generalmente, los ejemplos no limitantes de aplicaciones de los polímeros descritos incluyen el uso de estos polímeros:

15 (a) como dispositivos, incluyendo endoprótesis, implantes, dispositivos médicos, productos médicos, y similares, incluyendo, sin limitación, ejemplos tales como endoprótesis, implantes, películas, espumas, esponjas, parches, matrices, tejidos, mallas, membranas, fieltros, sólidos, líquidos, líquidos viscosos, materiales viscoelásticos, geles, hidrogeles, etc.

(b) como revestimientos en: endoprótesis, implantes, dispositivos, dispositivos médicos, productos médicos, etc.

20 (c) para el suministro o administración de agentes bioactivos u otros agentes médicamente útiles, incluyendo: agentes de contraste, agentes formadores de imágenes, agentes bioactivos, fármacos, fármacos de tipo pequeña molécula, péptidos, proteínas, ácidos nucleicos, anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, factores, aptámeros, etc.

(d) como revestimientos o películas poliméricas que eluyen el fármaco en dispositivos que incluyen endoprótesis, implantes, dispositivos médicos, productos médicos, etc.

25 Estos polímeros se pueden usar para el suministro o administración de agentes bioactivos u otros agentes médicamente útiles a partir de diversas formas, incluyendo ejemplos no limitantes tales como películas, láminas, revestimientos, partículas, micropartículas, nanopartículas, cápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, implantes, espumas, esponjas, parches, matrices, tejidos, mallas, membranas, fieltros, sólidos, líquidos, líquidos viscosos, materiales viscoelásticos, geles, hidrogeles, etc.

30 Los siguientes son ejemplos no limitantes de agentes bioactivos que se pueden administrar usando los polímeros de la presente invención y aquí, e incluyen, pero no se limitan a, péptidos, proteínas tales como hormonas, enzimas, anticuerpos, anticuerpos monoclonales, fragmentos de anticuerpos, fragmentos de anticuerpos mononclonales, y similares, ácidos nucleicos tales como aptámeros, siRNA, DNA, RNA, ácidos nucleicos antisentido o similares, análogos de ácidos nucleicos antisentido o similares, compuestos de bajo peso molecular, o compuestos de peso molecular elevado, agonistas de receptores, antagonistas de receptores, agonistas parciales de receptores, y antagonistas parciales de receptores.

Los fármacos o agentes bioactivos representativos que se pueden usar en la composición de micropartículas de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, fármacos peptídicos, fármacos proteicos, materiales desensibilizantes, antígenos, factores, factores de crecimiento, agentes antiinfecciosos tales como antibióticos, 40 agentes antimicrobianos, sustancias antiviricas, antibacterianas, antiparasitarias, antifúngicas, y sus combinaciones, antialérgicos, esteroides, esteroides androgénicos, descongestionantes, hipnóticos, agentes antiinflamatorios esteroideos, anticolinérgicos, simpaticomiméticos, sedantes, mióticos, energizantes psíquicos, tranquilizantes, vacunas, estrógenos, agentes progestágenos, agentes humores, prostaglandinas, analgésicos, antiespasmódicos, agentes contra la malaria, antihistaminas, agentes cardioactivos, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes antiparkinsonianos, agentes contra el Alzheimer, agentes antihipertensivos, agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, 45 agentes bloqueantes alfa-adrenérgicos, agentes nutricionales, y los alcaloides benzofenantridínicos. El agente bioactivo puede ser además una sustancia capaz de actuar como un estimulante, un sedante, un hipnótico, un analgésico, un anticonvulsivo, y similar.

Además, los polímeros descritos aquí se pueden usar para suministrar o administrar fármacos activos para el SNC, fármacos neuroactivos, fármacos inflamatorios y antiinflamatorios, fármacos renales y cardiovasculares, fármacos gastrointestinales, antineoplásicos, inmunomoduladores, inmunosupresores, agentes hematopoyéticos, factores de crecimiento, agentes anticoagulantes, trombolíticos, antiplaquetarios, hormonas, agentes activos de hormonas, antagonistas de hormonas, vitaminas, agentes oftálmicos, agentes anabólicos, antiácidos, agentes contra el asma, agentes anticolesterolemicos y antilipídicos, anticonvulsionantes, antidiarreicos, antieméticos, agentes contra la manía, agentes antimetabolitos, agentes contra las náuseas, agentes contra la obesidad, agentes antipiréticos y analgésicos, agentes antiespasmódicos, agentes antitrombóticos, agentes antitusivos, agentes antiuricémicos, agentes contra la angina, antihistaminas, supresores del apetito, agentes biológicos, dilatadores cerebrales, dilatadores coronarios, broncodilatadores, agentes citotóxicos, descongestionantes, diuréticos, agentes de diagnóstico, agentes eritropoyéticos, expectorantes, sedantes gastrointestinales, agentes hiperglucémicos, hipnóticos, agentes hipoglucémicos, laxantes, suplementos minerales, agentes mucolíticos, fármacos neuromusculares, vasodilatadores periféricos, psicotrópicos, estimulantes, agentes para la tiroides y antitiroideos, agentes de crecimiento tisular, relajantes uterinos, vitaminas, materiales antigénicos, etc. Otras clases de agentes bioactivos incluyen aquellos citados en Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (McGraw Hill), así como agentes bioactivos incluidos en el Merck Index y The Physicians Desk Reference (Thompson Healthcare).

Otros agentes bioactivos incluyen inhibidores de andrógenos, polisacáridos, factores de crecimiento (*por ejemplo*, un factor de crecimiento endotelial vascular-VEGF), hormonas, factores antiangiogénicos, dextrometorfano, hidrobromuro de dextrometorfano, noscapina, citrato de carbetapentano, hidrocloreuro de clofedanol, maleato de clorfeniramina, tartrato de fenindamina, maleato de pirilamina, succinato de doxilamina, citrato de feniltoloxamina, hidrocloreuro de fenilefrina, hidrocloreuro de fenilpropanolamina, hidrocloreuro de pseudoefedrina, efedrina, fosfato de codeína, sulfato de codeína, morfina, suplementos minerales, colestiramina, N-acetilprocainamida, acetaminofeno, aspirina, ibuprofeno, hidrocloreuro de fenilpropanolamina, cafeína, guaifenesina, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, péptidos, polipéptidos, proteínas, aminoácidos, hormonas, interferones, citocinas, y vacunas.

Ejemplos adicionales de agentes bioactivos incluyen, pero no se limitan a, fármacos peptídicos, fármacos proteicos, materiales desensibilizantes, antígenos, agentes antiinfecciosos tales como antibióticos, agentes antimicrobianos, sustancias antiviricas, antibacterianas, antiparasitarias, antifúngicas, y sus combinaciones, antialérgicos, esteroides androgénicos, descongestionantes, hipnóticos, agentes antiinflamatorios esteroideos, anticolinérgicos, simpaticomiméticos, sedantes, mióticos, energizantes psíquicos, tranquilizantes, vacunas, estrógenos, agentes progestágenos, agentes humorales, prostaglandinas, analgésicos, antiespasmódicos, agentes contra la malaria, antihistaminas, antiproliferativos, agentes anti-VEGF, agentes cardioactivos, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes antiparkinsonianos, agentes antihipertensivos, agentes bloqueantes β -adrenérgicos, agentes nutricionales, y los alcaloides benzofenantridínicos. El agente puede ser además una sustancia capaz de actuar como un estimulante, sedante, hipnótico, analgésico, anticonvulsionante, y similar.

El sistema de liberación controlada puede comprender un gran número de agentes bioactivos, ya sea individualmente o en combinación. Otros agentes bioactivos incluyen, pero no se limitan a, analgésicos tales como acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, y similares; anestésicos tales como lidocaína, xilocaína, y similares; anoréxicos tales como dexadrina, tartrato de fendimetrazina, y similares; antiartríticos tales como metilprednisolona, ibuprofeno, y similares; antiasmáticos tales como sulfato de terbutalina, teofilina, efedrina, y similares; antibióticos tales como sulfisoxazol, penicilina G, ampicilina, cefalosporinas, ampicacina, gentamicina, tetraciclinas, cloranfenicol, eritromicina, clindamicina, isoniazida, rifampina, y similares; antifúngicos tales como anfotericina B, nistatina, quetoconazol, y similares; antivirales tales como aciclovir, amantadina, y similares; agentes contra el cáncer tales como ciclofosfamida, metotrexato, etretinato, paclitaxel, taxol, y similares; anticoagulantes tales como heparina, warfarina, y similares; anticonvulsionantes tales como fenitoína sódica, diazepam, y similares; antidepresivos tales como isocarboxazida, amoxapina, y similares; antihistaminas tales como difenhidramina HCl, maleato de clorfeniramina, y similares; hormonas tales como insulina, progestinas, estrógenos, corticoides, glucocorticoides, andrógenos, y similares; tranquilizantes tales como torazina, diazepam, clorpromazina HCl, reserpina, clordiazepóxido HCl, y similares; antiespasmódicos tales como alcaloides de belladona, hidrocloreuro de dicitlomina, y similares; vitaminas y minerales tales como aminoácidos esenciales, calcio, hierro, potasio, cinc, vitamina B₁₂, y similares; agentes cardiovasculares tales como prazosina HCl, nitroglicerina, propranolol HCl, hidralazina HCl, pancrelipasa, ácido succínico deshidrogenasa, y similares; péptidos y proteínas tales como LHRH, somatostatina, calcitonina, hormona del crecimiento, péptidos semejantes a glucagón, factor de liberación del crecimiento, angiotensina, FSH, EGF, proteína morfogénica ósea (BMP), eritropoyetina (EPO), interferón, interleucina, colágeno, fibrinógeno, insulina, Factor VIII, Factor IX, Enbrel®, Rituxam®, Herceptin®, alfa-glucosidasa, Cerazyrne/Ceredose®, vasopresina, ACTH, seroalbúmina humana, gamma globulina, proteínas estructurales, proteínas del producto de la sangre, proteínas complejas, enzimas, anticuerpos, anticuerpos monoclonales, y similares; prostaglandinas; ácidos nucleicos; hidratos de carbono; grasas; narcóticos tales como morfina, codeína, y similares, psicoterapéuticos; agentes contra la malaria, L-dopa, diuréticos tales como furosemida, espironolactona, y similares; fármacos contra la úlcera tales como ranitidina HCl, cimetidina HCl, y similares.

El agente bioactivo también puede ser un inmunomodulador, incluyendo, por ejemplo, citocinas, interleucinas, interferón, factor estimulante de colonias, factor de necrosis tumoral, y similares; inmunosupresores, tales como

rapamicina, tacrolimus, y similares; alérgenos tales como caspa de gato, polen de abedul, ácaro del polvo doméstico, polen de césped, y similares; antígenos de organismos bacterianos tales como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium tetani*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium perfringens*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus mutants*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Bordetella pertussis*, *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis*, *Vibrio cholerae*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Treponema pallidum*, *Leptospira interrogans*, *Borrelia burgdorferi*, *Campylobacter jejuni*, y similares; antígenos de virus tales como viruela, gripe A y B, virus sincitial respiratorio, virus de la parainfluenza, sarampión, VIH, SARS, varicela zóster, herpes simple 1 y 2, citomegalovirus, Epstein-Barr, rotavirus, rinovirus, adenovirus, papilomavirus, poliovirus, paperas, rabia, rubéola, virus de Coxsackie, encefalitis equina, encefalitis japonesa, fiebre amarilla, fiebre del Valle del Rift, coriomeningitis linfocítica, hepatitis B, y similares; antígenos de organismos fúngicos, protozoarios y parasitarios tales como *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Nocardia asteroides*, *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia typhi*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma brucei*, *Entamoeba histolytica*, *Toxoplasma gondii*, *Trichomonas vaginalis*, *Schistosoma mansoni*, y similares. Estos antígenos pueden estar en forma de organismos muertos completos, péptidos, proteínas, glucoproteínas, hidratos de carbono, o sus combinaciones.

En un aspecto específico adicional, el agente bioactivo comprende un antibiótico. El antibiótico puede ser, por ejemplo, uno o más de amicacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomina, tobramicina, paromomicina, ansamicinas, geldanamicina, herbimicina, carbacefem, loracarbef, carbapenems, ertapenem, doripenem, imipenem/cilastatina, meropenem, cefalosporinas (primera generación), cefadroxilo, cefazolina, cefalotina o cefalotina, cefalexina, cefalosporinas (segunda generación), cefaclor, cefamandol, cefoxitina, cefprozilo, cefuroxima, cefalosporinas (tercera generación), cefixima, cefdinir, cefditoren, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefalosporinas (cuarta generación), cefepima, cefalosporinas (quinta generación), ceftobiprol, glucopéptidos, teicoplanina, vancomicina, macrólidos, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, troleandomicina, telitromicina, espectinomina, monobactams, aztreonam, penicilinas, amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, mezlocilina, metilicina, nafcilina, oxacilina, penicilina, piperacilina, ticarcilina, polipéptidos, bacitracina, colistina, polimixina B, quinolonas, ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina, sulfonamidas, mafenida, prontosilo (arcaico), sulfacetamida, sulfametizol, sulfanilimida (arcaico), sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprima, trimetoprima-sulfametoxazol (cotrimoxazol) (TMP-SMX), tetraciclinas, incluyendo demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina, y otros; arsfenamina, cloranfenicol, clindamicina, lincomicina, etambutol, fosfomicina, ácido fusídico, furazolidona, isoniazida, linezolid, metronidazol, mupirocina, nitrofurantoina, platensimicina, pirazinamida, quinupristina/dalfopristina, rifampicina (rifampina en los Estados Unidos de América), tinidazol, o una combinación de los mismos. En un aspecto, el agente bioactivo puede ser una combinación de rifampicina (rifampina en los Estados Unidos de América) y minociclina.

Cuando los polímeros descritos se usan para preparar injertos vasculares, pueden tener características similares a los vasos nativos a la vez que al mismo tiempo provocan una respuesta biológica deseada, por ejemplo una respuesta mimética a la elastina. Los polímeros biocompatibles descritos aquí se pueden usar en una o más formas o configuraciones. En una realización, los injertos vasculares sintéticos que comprenden los polímeros biocompatibles descritos se pueden preparar en tamaños o longitudes variables usando técnicas conocidas por aquellos de pericia normal en la técnica. Por ejemplo, la fabricación de estos vasos sintéticos se puede lograr usando un aparato de electrohilado para conformar y darle forma al injerto vascular hasta el diámetro, grosor y longitud deseados. En algunas iteraciones, los polímeros biocompatibles pueden comprender unidades reticulables, de manera que el polímero se puede reticular adicionalmente para proporcionar la rigidez mecánica deseada, por ejemplo cuando se fabrican injertos arteriales.

En otra realización, los injertos vasculares naturales se pueden revestir con uno o más de los polímeros biocompatibles descritos. En esta realización, el revestimiento polimérico provoca una respuesta biológica que ayuda a la capacidad del cuerpo a asimilar el injerto. También, el uso de polímeros que contienen un péptido mimético de la ECM permite una curación más rápida, por ejemplo en el caso en el que se usa una mezcla de péptidos miméticos de elastina y de fibrinógeno.

Se describen además aquí dispositivos biomecánicos que comprenden uno o más de los polímeros biocompatibles. Por ejemplo, las endoprótesis usadas para vencer el bloqueo arterial se pueden revestir con los polímeros descritos a fin de provocar una o más respuestas deseables. Estas respuestas pueden incluir la curación de heridas o la mejora de la integridad de la pared arterial.

Otra realización de dispositivos biomecánicos se refiere a la terapia de sustitución de articulaciones, por ejemplo terapia de sustitución de cadera y de rodilla. Otros dispositivos biomecánicos incluyen suturas, por ejemplo suturas arteriales. Las suturas pueden comprender los polímeros descritos, o las suturas biocompatibles estándar se pueden revestir con los polímeros descritos.

Los polímeros biocompatibles descritos se pueden usar para formar películas o membranas. Por ejemplo, se pueden

usar para aplicaciones de regeneración tisular cuando al polímero se le conforma en una membrana o película y se usa como un parche para la reconstrucción tisular (*por ejemplo*, reconstrucción de tejido cardíaco o de vejiga), injerto de piel, y similar.

- 5 Los polímeros biocompatibles descritos también se pueden usar como revestimientos en un dispositivo médico. Un revestimiento particularmente deseable es un revestimiento que eluye fármacos sobre un dispositivo tal como una endoprótesis. Como alternativa, el polímero biodegradable descrito se puede usar para preparar una endoprótesis de polímero completamente biodegradable (con o sin fármaco añadido; con o sin un revestimiento polimérico que eluye el fármaco encima de la endoprótesis de polímero degradable).

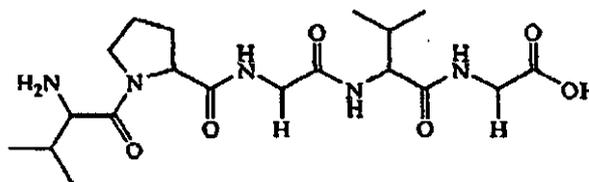
Preparaciones

- 10 La presente invención descripción se refiere además a un método para preparar los polímeros biocompatibles descritos.

Etapa (a)

La etapa (a) comprende proporcionar un reactivo que comprende un péptido mimético de la ECM que tiene la fórmula:

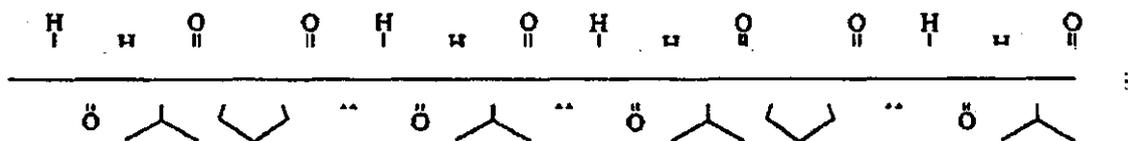
- 15 HN-Val-Pro-Gly-Val-Gly-OH:



En una iteración, la Etapa (a) comprende proporcionar un reactivo que comprende un péptido mimético de la ECM que tiene la fórmula:



- 20 en la que el índice x es un número entero de 1 a 100.



El péptido mimético de la ECM, Mim, o el polipéptido (Mim)_x, se puede preparar mediante métodos de síntesis química conocidos. Preferiblemente, sin embargo, el polipéptido (Mim)_x se prepara a través de métodos sintéticos microbianos conocidos.

- 25 Etapa (b)

La etapa (b) comprende proporcionar un reactivo biodegradable, tal como un prepolímero, que no comprende un α-aminoácido. En una realización, el reactivo biodegradable puede ser un homopolímero, copolímero, o copolímero de bloques de un monómero que no comprende un α-aminoácido. Los ejemplos no limitantes incluyen:

- i) poli(lactida);
- 30 ii) poli(glicolida);
- iii) poli(caprolactona);
- iv) poli(valerolactona);
- v) poli(lactida-co-glicolida);
- vi) poli(lactida-co-caprolactona);
- 35 vii) poli(lactida-co-valerolactona);
- viii) poli(glicolida-co-caprolactona);

- ix) poli(glicolida-co-valerolactona);
- x) poli(lactida-co-glicolida-co-caprolactona); y
- xi) poli(lactida-co-glicolida-co-valerolactona).

5 En una realización adicional, el reactivo biodegradable puede comprender una única unidad monomérica, por ejemplo ácido láctico, ácido glicólico, ácido 6-hidroxihexanoico, un hidroxiácido, un ácido graso hidroxilado, y similar, o un reactivo que da como resultado la inclusión de una unidad monomérica única que incorpora una funcionalidad biodegradable en la cadena principal del polímero. Aún más, el reactivo biodegradable puede comprender dímeros o trímeros de ácido láctico y demás. Estos reactivos se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica o, en algunos casos, están comercialmente disponibles.

10 Etapa (c)

15 La etapa (c) comprende poner en contacto el reactivo que comprende el péptido mimético de la ECM procedente de la etapa (a) con el reactivo biodegradable de la etapa (b) para formar una combinación de $(Mim)_x-(BioDeg)_y$. En una realización adicional de la etapa (c), la etapa implica poner en contacto el reactivo que comprende el péptido mimético de la ECM procedente de la etapa (a) o el reactivo biodegradable de la etapa (b) con un reactivo enlazante, en el que el reactivo enlazante introduce uno o más grupos enlazantes o enlaces entre el reactivo que comprende el péptido mimético de la ECM y el reactivo biodegradable, incluyendo restos escogidos de:

- i) un alquilo;
- ii) un alcoxi;
- iii) un carbonilo;
- 20 iv) un grupo saliente que comprende halógeno;
- v) un éster;
- vi) un ortoéster;
- vii) un anhídrido;
- viii) un fosfato;
- 25 ix) un fosfaceno;
- x) un fosfoéster;
- xi) una dioxanona;
- xii) un carbonato;
- xiii) un ortocarbonato;
- 30 xiv) una amida;
- xv) una amina;
- xvi) una amida de éster;
- xvii) un isocianato;
- xviii) un uretano;
- 35 xix) un eteréster;
- xx) una pirrolidona;
- xxi) o una unidad que comprende una combinación de unidades (i) a (xx).

La combinación resultante de $(Mim)_x-(BioDeg)_y$ se puede terminar en un extremo con un grupo $-NH_2$ o un $-OH$ y, por el otro extremo, mediante un grupo $-COOH$. Esto facilita la polimerización en la siguiente etapa, etapa (d).

40 Etapa (d)

La etapa (d) implica la polimerización de la entidad $(Mim)_x-(BioDeg)_y$ formada en la etapa (c). La reacción de polimerización se puede llevar a cabo con diversas técnicas sintéticas. Un método incluye una reacción de

policondensación en la que $(Mim)_x-(BioDeg)_y$, que tiene un grupo amina o hidroxilo en un extremo y un grupo ácido carboxílico en el otro extremo, reacciona. Un segundo método incluye el uso de reactivos de acoplamiento de péptidos para enlazar juntos a grupos terminales amina o hidroxilo con los grupos ácido carboxílico. Este enfoque es el mostrado en la Etapa 3 del esquema más abajo, en el que EDC es el agente de acoplamiento peptídico. EDC activa en primer lugar el grupo ácido carboxílico, que entonces se convierte en un sitio reactivo para el ataque de los grupos terminales hidroxílicos. Entonces se usan reacciones sucesivas para formar el polímero mimético de la ECM biodegradable final. De este modo, el resultado de la etapa (d) se puede describir como $-(Mim)_x-(BioDeg)_y-z$, en el que los índices x, y y z son como se definen aquí.

En una realización adicional, en el polímero se pueden incorporar grupos enlazantes, L, de diversas maneras. Por ejemplo, las químicas descritas en las etapas (c) o (d), o ambas, pueden implicar agentes reaccionantes reactivos que son útiles a la hora de acoplar juntos Mim_x y $BioDeg_y$ (etapa c) y a la hora de preparar el polímero (etapa d). Tales etapas de acoplamiento pueden introducir grupos enlazantes o enlaces en la composición (grupos enlazantes "L"). Algunos agentes reaccionantes reactivos útiles para llevar a cabo estas etapas de acoplamiento podrían incluir reactivos activantes de ácido carboxílico tales como: NHS, IIDQ, EDCI, CDI, HOBt, DCCI (para ejemplos, véanse Principes of Peptide Synthesis, M. Bodanszky, Springer-Verlag, 1984; Amino Acid and Peptide Synthesis (2ª Edición), John Jones, Oxford University Press, 2002), que a menudo son útiles para preparar enlaces amídicos a través del acoplamiento de ácidos carboxílicos con grupos amina, y para preparar enlaces de éster a través del acoplamiento de ácidos carboxílicos con grupos hidroxilo.

A lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones, los miméticos de la ECM se presentan de diversas maneras; sin embargo, cuando se usa una notación taquigráfica posible, por ejemplo para el mimético de la ECM que comprende 5 aminoácidos valilprolilglicilvalilglicina [SEC ID NO:1], se usa la notación taquigráfica VPGVG [SEC ID NO:1]. Cuando se describe la síntesis química de los polímeros descritos, se usan representaciones alternativas; sin embargo, el experto sabrá que estas representaciones se usan para facilitar la comprensión de las reacciones químicas que tienen lugar en los términos amino y carboxi terminales de un mimético de la ECM. Por ejemplo, la fórmula $H_2N-[VPGVG]-CO_2H$ [SEC ID NO:1] representa igualmente bien VPGVG [SEC ID NO:1].

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se exponen más abajo para ilustrar los métodos y resultados según la materia objeto descrita. Estos ejemplos no pretenden ser inclusivos de todos los aspectos de la materia objeto descrita aquí, sino más bien ilustrar métodos y resultados representativos. Estos ejemplos no pretenden excluir equivalentes y variaciones de la presente invención, que son manifiestos para un experto en la técnica.

Se han realizado esfuerzos para asegurar la exactitud con respecto a los números (*por ejemplo*, cantidades, temperatura, pH, etc.), pero se deberían tener en cuenta algunos errores y desviaciones. Excepto que se indique de otro modo, las partes son partes en peso, la temperatura está en °C o está a temperatura ambiente, y la presión es la atmosférica o próximo a ella. Existen numerosas variaciones y combinaciones de condiciones, *por ejemplo* concentraciones de componentes, temperaturas, presiones, y otros intervalos y condiciones de reacción que se pueden usar para optimizar la pureza del producto y el rendimiento obtenido a partir del procedimiento descrito. Sólo se necesitará experimentación razonable y habitual para optimizar tales condiciones del procedimiento.

Ejemplo profético 1: Síntesis de un péptido mimético de la ECM

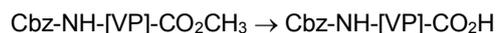
El Esquema I esquematiza la preparación del péptido mimético de la ECM VPGVG [SEC ID NO:1].

Esquema I

Etapa (i)



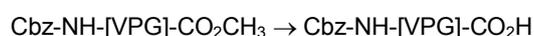
Etapa (ii)



Etapa (iii)



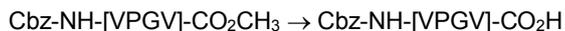
Etapa (iv)



Etapa (v)



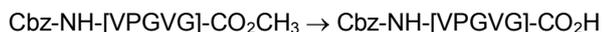
Etapa (vi)



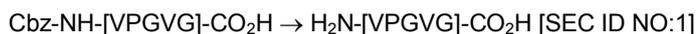
Etapa (vii)



5 Etapa (viii)



Etapa (ix)



10 El pentapéptido $\text{H}_2\text{N-[VPGVG]-CO}_2\text{H}$ se puede preparar mediante otros procedimientos sintéticos similares, por ejemplo usando procedimientos de acoplamiento estándar o usando procedimientos de acoplamiento soportado por polímeros (Merrifield). En otros ejemplos, se puede usar la fermentación microbiana para preparar el pentapéptido (así como también el polipentapéptido). Lo siguiente es un ejemplo profético no limitante de la preparación de VPGVG [SEC ID NO:1].

Etapa (i)

15 Preparación de éster metílico de *N*-Cbz-valilprolina ($\text{Cbz-NH-[VP]-CO}_2\text{CH}_3$): A una disolución de *N*-Cbz-valina (2,5 g, 10 mmoles), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,6 g, 11 mmoles) y trietilamina (2,0 g, 20 mmoles) en DMF (10 ml) se añade gota a gota una disolución de hidrocloreto del éster metílico de prolina (1,8 g, 11 mmoles) en DMF (5 ml). La disolución se agita a temperatura ambiente, y la reacción se monitoriza mediante TLC hasta la desaparición de *N*-Cbz-valina. La disolución de la reacción se diluye entonces con diclorometano (30 ml), y la capa orgánica se extrae con HCl 0,1 N (20 ml), agua (20 ml), y después se seca sobre Na_2SO_4 . El disolvente se elimina a vacío para dar el compuesto deseado.

20

Etapa (ii)

25 Preparación de *N*-Cbz-valilprolina ($\text{Cbz-NH-[VP]-CO}_2\text{H}$): A una disolución de éster metílico de *N*-Cbz-valilprolina ($\text{Cbz-NH-[VP]-CO}_2\text{CH}_3$) (3,62 g, 10 mmoles) en THF (10 ml) se añade una disolución acuosa 1M de LiOH (11 ml, 11 mmoles), y la disolución se agita toda la noche. La disolución resultante se acidifica hasta pH alrededor de 7 con HCl 1M, y los contenidos del matraz se reparten entre agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica se extrae con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra entonces a vacío para dar el compuesto deseado.

Etapa (iii)

30 Preparación de éster metílico de *N*-Cbz-valilproilglicina ($\text{Cbz-NH-[VPG]-CO}_2\text{CH}_3$): A una disolución de *N*-Cbz-valilprolina ($\text{Cbz-NH-[VP]-CO}_2\text{H}$) (3,5 g, 10 mmoles), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,6 g, 11 mmoles) y trietilamina (2,0 g, 20 mmoles) en DMF (15 ml) se añade gota a gota una disolución de hidrocloreto de éster metílico de glicina (1,38 g, 11 mmoles) en DMF (5 ml). La disolución se agita a temperatura ambiente, y la reacción se monitoriza mediante TLC hasta la desaparición de *N*-Cbz-valilprolina. La disolución de la reacción se diluye entonces con diclorometano (50 ml), y la capa orgánica se extrae con HCl 0,1 N (20 ml), agua (20 ml), y después se seca sobre Na_2SO_4 . El disolvente se elimina a vacío para dar el compuesto deseado.

35

Etapa (iv)

40 Preparación de *N*-Cbz-valilproilglicina ($\text{Cbz-NH-[VPG]-CO}_2\text{H}$): A una disolución de éster metílico de *N*-Cbz-valilproilglicina ($\text{Cbz-NH-[VPG]-CO}_2\text{CH}_3$) (4,2 g, 10 mmoles) en THF (20 ml) se añade una disolución acuosa 1M de LiOH (11 ml, 11 mmoles), y la disolución se agita toda la noche. La disolución resultante se acidifica hasta pH alrededor de 7 con HCl 1M, y los contenidos del matraz se reparten entre agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se extrae con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , y entonces se concentra a vacío para dar el compuesto deseado.

Etapa (v)

45 Preparación de éster metílico de *N*-Cbz-valilproilglicilvalina ($\text{Cbz-NH-[VPGV]-CO}_2\text{CH}_3$): A una disolución de *N*-Cbz-valilproilglicina ($\text{Cbz-NH-[VPG]-CO}_2\text{H}$) (4,05 g, 10 mmoles), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,6 g, 11 mmoles) y trietilamina (2,0 g, 20 mmoles) en DMF (15 ml) se añade gota a gota una disolución de hidrocloreto de éster metílico de valina (1,8 g, 11 mmoles) en DMF (5 ml). La disolución se agita a temperatura ambiente hasta la desaparición de *N*-Cbz-valilproilglicina. La disolución de la reacción se diluye entonces con diclorometano (50 ml), y la capa orgánica se extrae con HCl 0,1 N (20 ml), agua (20 ml), y después se seca sobre Na_2SO_4 . El disolvente se elimina a vacío para dar el compuesto deseado.

50

Etapa (vi)

Preparación de *N*-Cbz-valilproilglicilvalina (Cbz-NH-[VPGV]-CO₂H): A una disolución de éster metílico de *N*-Cbz-valilproilglicilvalina (Cbz-NH-[VPGV]-CO₂CH₃) (5,2 g, 10 mmoles) en THF (25 ml) se añade una disolución acuosa 1M de LiOH (11 ml, 11 mmoles), y la disolución se agita toda la noche. La disolución resultante se acidifica hasta pH alrededor de 7 con HCl 1M, y los contenidos del matraz se reparten entre agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se extrae con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, y entonces se concentra a vacío para dar el compuesto deseado.

Etapa (vii)

Preparación de éster metílico de *N*-Cbz-valilproilglicilvalilglicina (Cbz-NH-[VPGVG]-CO₂CH₃): A una disolución de *N*-Cbz-valilproilglicilvalina (Cbz-NH-[VPGV]-CO₂H) (5,54 g, 10 mmoles), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,6 g, 11 mmoles) y trietilamina (2,0 g, 20 mmoles) en DMF (15 ml) se añade gota a gota una disolución de hidrocloreuro del éster metílico de glicina (1,38 g, 11 mmoles) en DMF (5 ml). La disolución se agita a temperatura ambiente hasta la desaparición de *N*-Cbz-valilproilglicilvalina. La disolución de la reacción se diluye entonces con diclorometano (50 ml), y la capa orgánica se extrae con HCl 0,1 N (20 ml), agua (20 ml), y después se seca sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina a vacío para dar el compuesto deseado.

Etapa (viii)

Preparación de *N*-Cbz-valilproilglicilvalilglicina (Cbz-NH-[VPGVG]-CO₂H): A una disolución de éster metílico de *N*-Cbz-valilproilglicilvalilglicina (Cbz-NH-[VPGVG]-CO₂CH₃) (5,75 g, 10 mmoles) en THF (30 ml) se añade una disolución acuosa 1M de LiOH (11 ml, 11 mmoles), y la disolución se agita toda la noche. La disolución resultante se acidifica hasta pH alrededor de 7 con HCl 1M, y los contenidos del matraz se reparten entre agua (25 ml) y acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se extrae con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, y entonces se concentra a vacío para dar el compuesto deseado.

Etapa (ix)

Preparación de valilproilglicilvalilglicina (H₂N-[VPGVG]-CO₂H) [SEC ID NO:1]: Se carga *N*-Cbz-valilproilglicilvalilglicina (Cbz-NH-[VPGVG]-CO₂H) (5,5 g, 10 mmoles) en metanol (100 ml) a una vasija de hidrogenación Parr de 500 ml. Se añade Pd al 10%/C (10 mg) en atmósfera de nitrógeno. La disolución se hidrogena durante 3 horas a 45 psi de gas hidrógeno con agitación suficiente para asegurar la dispersión completa del catalizador. La disolución purgada con nitrógeno se filtra entonces a través de Celite™ para eliminar el catalizador. El filtrado se concentra a vacío para dar el producto deseado.

30 **Ejemplo profético 2: Síntesis de un péptido mimético de la ECM**

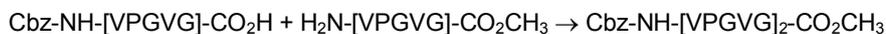
El Esquema II representa la preparación de [VPGVG]₂ [SEC ID NO:31] como se describe en el Ejemplo 2 aquí a continuación.

Esquema II

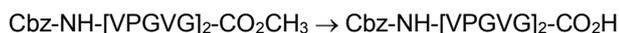
Etapa (i)



Etapa (ii)



Etapa (iii)



40 Etapa (iv)



El pentapéptido H₂N-[VPGVG]₂-CO₂H [SEC ID NO:31] se puede preparar mediante otras técnicas. Lo siguiente es un ejemplo profético no limitante de la preparación de H₂N-[VPGVG]₂-CO₂H [SEC ID NO:31].

Etapa (i)

45 Preparación de éster metílico de valilproilglicilvalilglicina (H₂N-[VPGVG]-CO₂CH₃): Se carga éster metílico de *N*-Cbz-valilproilglicilvalilglicina (Cbz-NH-[VPGVG]-CO₂CH₃) (5,75 g, 10 mmoles) en metanol (100 ml) a una vasija de hidrogenación Parr de 500 ml. Se añade Pd al 10%/C (10 mg) bajo un manto de nitrógeno. La disolución se hidrogena durante 3 horas a 45 psi de gas hidrógeno con agitación suficiente para asegurar la dispersión completa

del catalizador. La disolución purgada con nitrógeno se filtra entonces a través de Celite™ para eliminar el catalizador. El filtrado se concentra *a vacío* para dar el producto deseado.

Etapa (ii)

5 Preparación de éster metílico de N-Cbz-valilproilglicilvalilglicilvalilproilglicilvalilglicina (Cbz- NH-[VPGVG]₂-CO₂CH₃):
 A una disolución de N-Cbz-valilproilglicilvalilglicina (Cbz-NH-[VPGVG]-CO₂H) (5,6 g, 10 mmoles) [como se prepara en la etapa (h) del Esquema I aquí anteriormente], 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,6 g, 11 mmoles) y trietilamina (2,0 g, 20 mmoles) en DMF (30 ml) se añade gota a gota una disolución de éster metílico de valilproilglicilvalilglicina (H₂N-[VPGVG]-CO₂CH₃) (4,85 g, 11 mmoles) en DMF (20 ml). La disolución se agita a temperatura ambiente, y la reacción se monitoriza mediante TLC hasta la desaparición de N-Cbz-valilproilglicilvalilglicina. La disolución de la reacción se diluye entonces con diclorometano (50 ml), y la capa orgánica se extrae con HCl 0,1 N (20 ml), agua (20 ml), y después se seca sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina *a vacío* para dar el compuesto deseado.

Etapa (iii)

15 Preparación de N-Cbz-valilproilglicilvalilglicilvalilproilglicilvalilglicina (Cbz-NH-[VPGVG]₂-CO₂H): A una disolución de éster metílico de N-Cbz-valilproilglicilvalilglicilvalilproilglicilvalilglicina (Cbz-NH-[VPGVG]₂-CO₂CH₃) (9,8 g, 10 mmoles) en THF (50 ml) se añade una disolución acuosa 1M de LiOH (11 ml, 11 mmoles), y la disolución se agita toda la noche. La disolución resultante se acidifica hasta pH alrededor de 7 con HCl 1M, y los contenidos del matraz se reparten entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se extrae con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, y entonces se concentra *a vacío* para dar el compuesto deseado.

20 Etapa (iv)

Preparación de valilproilglicilvalilglicilvalilproilglicilvalilglicina [VPGVG]₂ (H₂N-[VPGVG]₂-CO₂H) [SEC ID NO:31]: Una disolución de N-Cbz-valilproilglicilvalilglicilvalilproilglicilvalilglicina (Cbz-NH-[VPGVG]₂-CO₂H) (8,5 g, 10 mmoles) en metanol (100 ml) se carga a una vasija de hidrogenación Parr de 500 ml. Se añade Pd al 10%/C (10 mg). La disolución se hidrogena durante 3 horas a 45 psi de gas hidrógeno con agitación suficiente para asegurar la dispersión completa del catalizador. La disolución purgada con nitrógeno se filtra entonces a través de Celite™ para eliminar el catalizador. El filtrado se concentra *a vacío* para dar el producto deseado.

Ejemplo profético 3: Síntesis de un péptido mimético de la ECM

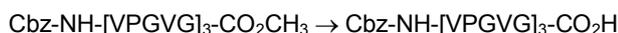
El Esquema III representa la preparación de [VPGVG]₅ [SEC ID NO:82] usando los procedimientos como se describen en el Ejemplo 2.

30 Esquema III

Etapa (i)



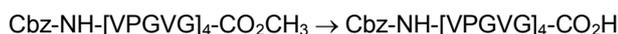
Etapa (ii)



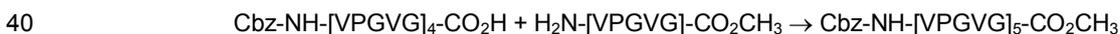
35 Etapa (iii)



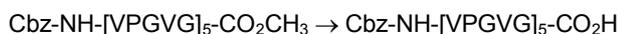
Etapa (iv)



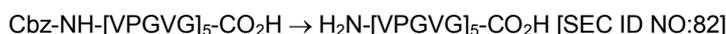
Etapa (v)



Etapa (vi)



Etapa (vii)



45 **Ejemplo profético 4: Síntesis de un polímero biodegradable biocompatible como se describe aquí**

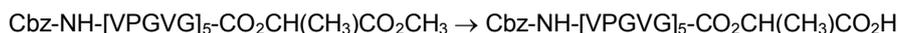
El Esquema IV representa la preparación de un polímero elastomérico biodegradable [VPGVG]₅-lactato usando Cbz-NH-[VPGVG]₅-CO₂H como material de partida, que se puede preparar como se representa en el Esquema III usando los procedimientos representados en el Esquema II y descritos en el Ejemplo 2.

Esquema IV

5 Etapa (i)



Etapa (ii)



Etapa (iii)



Ejemplo profético 5: Síntesis de un polímero biodegradable biocompatible como se describe aquí

Lo siguiente es un ejemplo profético de la síntesis del polímero biodegradable biocompatible H₂N-[VPGVG]₅-lactato.

Etapa (i)

15 Preparación de Cbz-NH-[VPGVG]₅-CO₂CH(CH₃)CO₂CH₃: A una disolución de N-Cbz-[VPGVG]₅-CO₂H (2,24 g, 1 mmol) en DMF (30 ml) se añade 1,1'-carbonildiimidazol (0,32 g, 2 mmoles). La disolución de la reacción se enfría en un baño de hielo, y se añade una disolución de lactato de metilo (0,21 g, 2 mmoles) en DMF (2 ml). La reacción es seguida mediante TLC hasta la desaparición del ácido. La disolución de la reacción se reparte entre agua y acetato de etilo/diclorometano (3:1) (20 ml). La disolución se lava con agua adicional (alícuotas de 10 ml) hasta la desaparición del lactato de metilo. La fase orgánica se seca y se concentra para dar el producto deseado.

20 Etapa (ii)

Preparación de Cbz-NH-[VPGVG]₅-CO₂CH(CH₃)CO₂H: A una disolución de Cbz-NH-[VPGVG]₅-CO₂CH(CH₃)CO₂CH₃ (2,3 g, 1 mmol) en THF (30 ml) se añade una disolución acuosa 1M de LiOH (1,1 ml, 1,1 mmoles), y la disolución se agita toda la noche. La disolución resultante se acidifica hasta pH alrededor de 7 con HCl 1M, y los contenidos del matraz se reparten entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se extrae con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, y entonces se concentra a vacío para dar el compuesto deseado.

25 Etapa (iii)

Preparación de H₂N-[VPGVG]₅-CO₂CH(CH₃)CO₂H: Una disolución de Cbz-NH-[VPGVG]₅-CO₂CH(CH₃)CO₂H (2,25 g, 1 mmol) en metanol (100 ml) se carga a una vasija de hidrogenación Parr de 500 ml. Se añade Pd al 10%/C (10 mg). La disolución se hidrogena durante 3 horas a 45 psi de gas hidrógeno con agitación suficiente para asegurar la dispersión completa del catalizador. La disolución purgada con nitrógeno se filtra entonces a través de Celite™ para eliminar el catalizador. El filtrado se concentra a vacío para dar el producto deseado.

Ejemplo profético 7: Síntesis de un polímero biodegradable biocompatible como se describe aquí

35 Lo siguiente es un ejemplo profético de la síntesis del polímero biodegradable biocompatible [-NH-[VPGVG]₅-CO₂CH(CH₃)CO-]_n. Una disolución de H₂N-[VPGVG]₅-CO₂CH(CH₃)CO₂H (1 g) en THF se agita durante 4 días a temperatura ambiente. La disolución resultante se concentra a vacío, y el material resultante se recoge en disolvente y se determina el peso molecular medio.

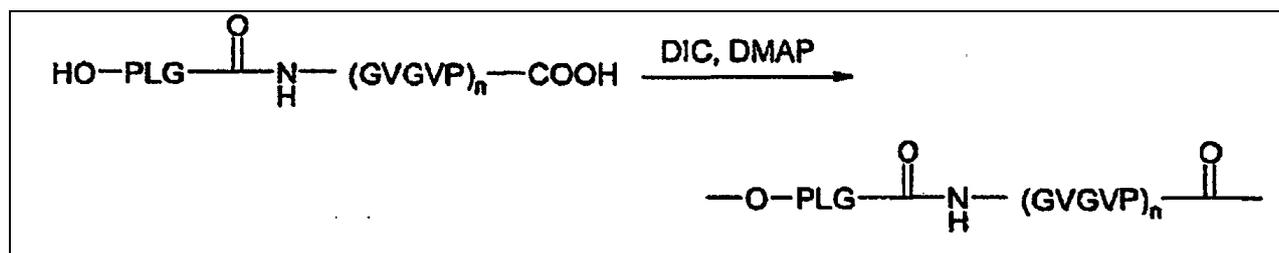
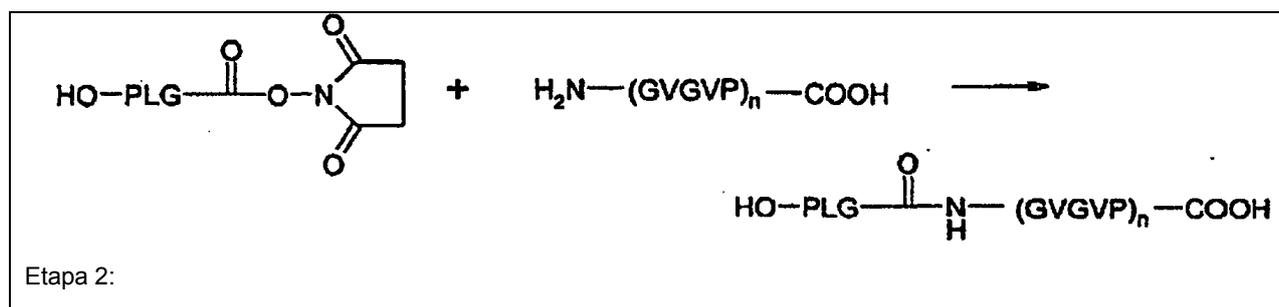
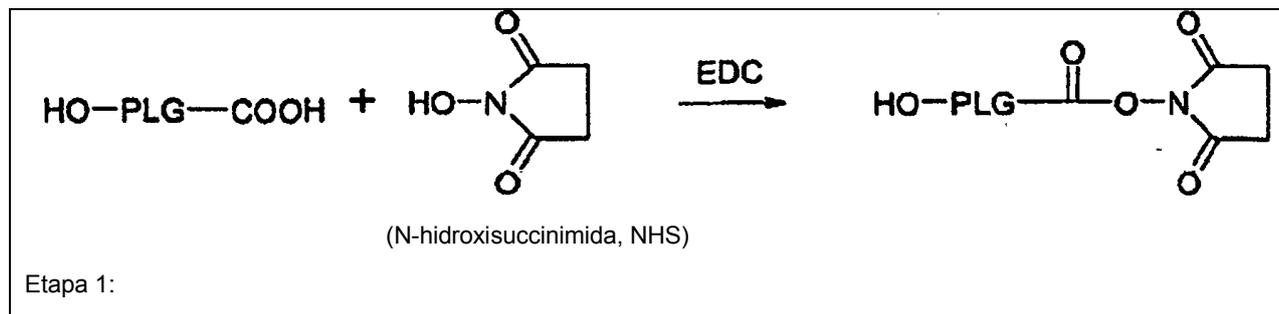
Ejemplo profético 8: Síntesis de un polímero biodegradable biocompatible como se describe aquí

40 La elastina comercialmente disponible se filtra y se extrae con agua. La fracción soluble en agua se liofiliza entonces, y la fracción peptídica obtenida se usa como un mimético de la ECM, Mim. La porción Mim se recoge en DMF. A esta disolución en porciones se añade una mezcla de lactato de metilo y 1,1'-carbonildiimidazol (1:1) en DMF. La disolución de lactato se añade hasta la desaparición de los picos de Mim originales principales, según se monitoriza mediante HPLC. La disolución resultante se reparte entre agua y acetato de etilo. El disolvente se elimina a vacío, y el residuo se recoge en THF acuoso. Se añade una disolución 1M de LiOH basado en la cantidad de lactato de metilo que se añadió en la etapa previa. La disolución se neutraliza y se concentra. La suspensión resultante se filtra para eliminar cualesquiera sales inorgánicas, y el filtrado se liofiliza. El sólido resultante se recoge en dioxano y se calienta a 40°C durante 1 semana. La disolución se concentra a alto vacío, se recoge en agua, se filtra, y el filtrado se liofiliza para proporcionar el polímero deseado.

Ejemplo 9 para referencia: Síntesis de un polímero biodegradable biocompatible como se describe aquí

50 El Esquema V representa la síntesis de un polímero biodegradable biocompatible poly (GVGVP).

Esquema V



5 Etapa 1: Preparación de PLG-NHS

A un matraz de reacción de una sola boca, se añadieron HO-PLG-COOH 5,00 gramos (MW 3200, 1,56 mmoles del grupo -COOH), EDC·HCl 2,995 gramos (MW 191,7, 15,6 mmoles), N-hidroxisuccinimida 1,798 gramos (MW 115,09, 15,62 mmoles) y 25 ml de cloroformo. El sólido se disolvió lentamente. La disolución transparente se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. La mezcla de reacción se concentró al eliminar alrededor de 15 ml de cloroformo a alto vacío. Se dejaron en el matraz alrededor de 10 ml de cloroformo. A esto, se añadieron 100 ml de metanol. El producto precipitó. La mezcla se agitó durante dos horas. El sobrenadante se decantó, seguido de la adición de 50 ml de metanol reciente. La mezcla se agitó toda la noche. El sobrenadante se decantó. El sólido en el matraz se secó a alto vacío a 60°C. Se obtuvieron 4,15 gramos de producto PLG-NHS. La RMN ¹H indica que el peso molecular es 3200 Da.

15 Etapa profética 2: Preparación del conjugado PLG-GVGVP

A un matraz, se añadieron 0,4 gramos de GVGVP (MW 10k, 4×10^{-5} moles), 1,28 gramos de PLG-NHS (MW 3200, determinado mediante RMN, 4×10^{-4} moles), y 2 ml de DMSO anhidro. La mezcla de reacción transparente se agitó durante 18 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron 22 ml de acetato de etilo. La precipitación de producto debería ocurrir inmediatamente. Las mezclas de reacción se transfirieron a un tubo falcon y se centrifugaron durante 20 minutos a 2000 rpm para separar el producto sólido. El sobrenadante se decantó y se añadieron 10 ml de acetato de etilo reciente, seguido de centrifugación. Tras decantar el sobrenadante, el producto sólido se recuperó y se secó a alto vacío a 60°C durante 3 horas.

Etapa profética 3: Policondensación de PLG-GVGVP

25 A un matraz, se añadieron 0,52 g del PLG-GVGVP, 62 µl de diisopropilcarbodiimida (4×10^{-5} moles), 47 mg ($3,84 \times 10^{-5}$ moles) de dimetilaminopiridina, y 20 ml de DMSO anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 44 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron 200 ml de acetato de etilo. La mezcla de reacción se transfirió a los tubos falcon y se centrifugó durante 20 minutos a 2000 rpm para separar el producto sólido. El

sobrenadante se decantó y se añadieron 10 ml de acetato de etilo reciente. La mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se centrifugó nuevamente, seguido de la decantación del sobrenadante. El producto sólido del tubo se secó a alto vacío toda la noche.

Ejemplo profético 10: Endoprótesis revestida con paclitaxel o rapamicina

- 5 Los polímeros biodegradables biocompatibles descritos se pueden disolver en un disolvente adecuado al que se añade un agente bioactivo. El agente se puede disolver o dispersar. Los ejemplos incluyen paclitaxel o rapamicina. Por ejemplo, se prepara una disolución que contiene 1-5% en peso de polímero en disolvente. A esta disolución se añade 1-5% en peso de paclitaxel (basado en el peso combinado total de fármaco y polímero). Como alternativa, se pueden añadir aproximadamente 20-30% en peso de rapamicina a la disolución polimérica (basado en el peso combinado total de fármaco y polímero). Se sumerge una endoprótesis cardíaca en la disolución polimérica que contiene el fármaco, y después se retira. Se deja que el disolvente se seque mediante evaporación en condiciones adecuadas de temperatura y presión para evaporar el disolvente, dejando atrás un revestimiento de película de polímero que contiene fármaco. El resultado es una endoprótesis revestida con polímero que eluye el fármaco. Como alternativa, la disolución de fármaco-polímero se puede revestir mediante pulverización sobre la endoprótesis a fin de preparar la endoprótesis revestida de polímero que eluye el fármaco.

Ejemplo profético 11: Incorporación de acetato de goserelina

- 20 Los polímeros biodegradables biocompatibles descritos se pueden disolver en un sistema de disolvente orgánico adecuado. A esta disolución se añade 5% en peso de acetato de goserelina (un péptido bioactivo). Esta disolución polimérica se emulsiona bajo mezclamiento de alto cizallamiento en una disolución acuosa que contiene 2% en peso de alcohol polivinílico. La suspensión de aceite en agua resultante se diluye entonces con agua adicional para extraer el disolvente orgánico de las gotitas, formando de ese modo micropartículas de polímero que contienen el fármaco. Estas partículas se recogen mediante filtración, se lavan, y se secan para formar micropartículas que contienen el fármaco biodegradables.

Ejemplo profético 12: Incorporación de risperidona

- 25 Los polímeros biodegradables biocompatibles descritos, en una forma de polvo seca, se pueden mezclar con polvo de fármaco seco para formar una mezcla seca de fármaco y polímero. Por ejemplo, se amasa risperidona a un nivel de 5% en peso en el polímero de la presente invención. Esta masa se extruye entonces en forma de una varilla extruida de 1 mm de diámetro, que entonces se corta en longitudes de 1,5 cm para formar formas de dosificación individuales de un implante de varilla extruido.

Ejemplo profético 13: Preparación de filamentos delgados

- 35 Los polímeros biodegradables biocompatibles descritos se pueden extruir en un filamento delgado (aproximadamente 75-100 micrómetros de diámetro). Este filamento se teje entonces para preparar un tejido semejante a una gasa. Este tejido se corta entonces al tamaño deseado y se usa como un parche para cubrir heridas. Como alternativa, el filamento delgado se usa para preparar un fieltro no tejido de aproximadamente 0,5 mm de grosor. Este fieltro se corta al tamaño deseado y se usa como un material médico/quirúrgico de empaquetamiento para rellenar espacios. Como alternativa, el filamento delgado se prepara conteniendo una cantidad adecuada de agente bioactivo en el filamento (por ejemplo, 2-5% en peso de anestésico local o 1-5% en peso de agente antiinflamatorio no esteroideo). Este filamento se usa entonces para preparar un tejido tejido o no tejido para diversas aplicaciones médicas o quirúrgicas.

40 LISTADO DE LAS SECUENCIAS

SEQ ID NO:1 Val-Pro-Gly-Val-Gly

SEQ ID NO:31 Val-Pro-Gly-Val-Gly-Val-Pro-Gly-Val-Gly

REIVINDICACIONES

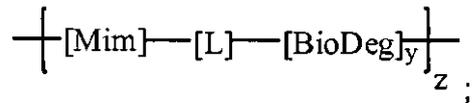
1. Un polímero biocompatible que consiste en:

a) uno o más péptidos miméticos de la ECM que consiste en la secuencia de aminoácidos VPGVG como se expone en SEC ID NO:1;

5 b) uno o más restos biodegradables, en el que los restos no comprenden un aminoácido o su resto; y

c) opcionalmente un enlazador biodegradable o no biodegradable L; en el que si está presente un enlazador, el polímero tiene la fórmula:

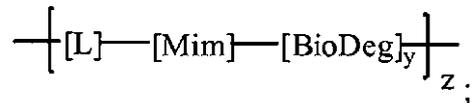
i)



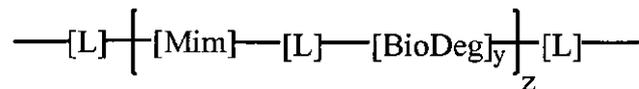
10 ii)



iii)



iv)



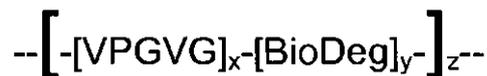
15

en el que Mim es VPGVG;

en el que el polímero tiene un peso molecular medio ponderal de alrededor de 1.000 Da a alrededor de 2.000.000 Da.

2. El polímero según la reivindicación 1, que tiene la fórmula:

20



en la que:

BioDeg es uno o más restos biodegradables que no contienen aminoácido o su resto;

el índice x es un número entero de 1 a 30;

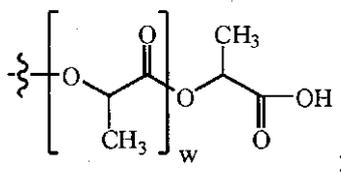
el índice y es un número entero de 1 a 10; y

25 el índice z es un número entero de 1 a 2000,

en el que BioDeg es un resto de:

i) ácido láctico;

- ii) ácido glicólico;
 iii) lactida;
 iv) glicolida;
 v) caprolactona;
 5 vi) hidroxibutirato;
 vii) valerolactona;
 viii) un hidroxiácido;
 ix) un ácido graso hidroxilado;
 x) lactida-co-glicolida;
 10 xi) lactida-co-caprolactona;
 xii) lactida-co-valerolactona;
 xiii) glicolida-co-caprolactona;
 xiv) glicolida-co-valerolactona;
 xv) lactida-co-glicolida-co-caprolactona; o lactida-co-glicolida-co-valerolactona.
- 15 3. El polímero según la reivindicación 1, en el que el uno o más restos biodegradables comprenden un hidroxiácido o un resto del mismo, o uno o más restos de ácido láctico, ácido glicólico, lactida, glicolida, valerolactona, caprolactona, hidroxibutirato, o una mezcla de los mismos, preferiblemente un resto de ácido láctico o lactida, o en el que el uno o más restos biodegradables tienen la fórmula:



20 y el índice w es un número entero de 0 a 9.

4. El polímero según la reivindicación 1, en el que:

BioDeg comprende uno o más restos de lactida, glicolida, valerolactona, caprolactona, hidroxibutirato, o sus mezclas;

el índice x es un número entero de 1 a 30;

25 el índice y es un número entero de 1 a 10; y

el índice z es 1.

5. El polímero según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que tiene un peso molecular medio ponderal de alrededor de 1.000 Da a alrededor de 2.000.000 Da o de 1.000 Da a 20.000 Da o de 10.000 Da a 100.000 Da o de 100.000 Da a 400.000 Da o de 800.000 Da a 2.000.000 Da o de 5000 Da a 20.000 Da o de 10.000 Da a 20.000 Da o de 50.000 Da a 2.000.000 Da.

6. El polímero según la reivindicación 2, que tiene la fórmula en la que BioDeg comprende uno o más restos de lactida, glicolida, valerolactona, caprolactona, hidroxibutirato, o una mezcla de los mismos;

el índice x es un número entero de 2 a 6, en el que preferiblemente el índice x es 4 ó 5 ó 6;

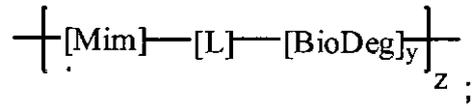
el índice y es un número entero de 1 a 10; y

35 el índice z es un número entero de 1 a 2.000, preferiblemente de 2 a 6 o de 3 a 5.

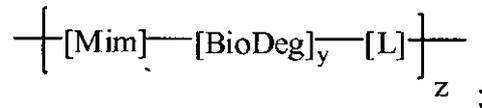
7. El polímero según la reivindicación 2, que comprende además un enlazador biodegradable o no biodegradable que enlaza los restos BioDeg a los péptidos miméticos de la ECM, en el que opcionalmente el polímero tiene la

fórmula:

i)

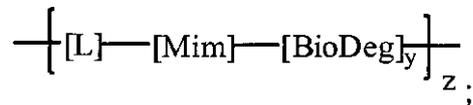


ii)

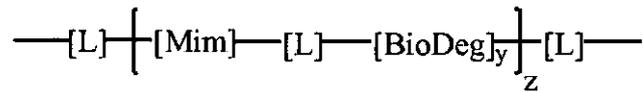


5

iii)



iv)



10 en las que Mim es VPGVG;

en las que L es el enlazador biodegradable o no biodegradable;

BioDeg comprende uno o más restos de lactida, glicolida, valerolactona, caprolactona, hidroxibutirato, o sus copolímeros;

y es un número entero de 1 a 10; y

15 z es un número entero de 1 a 2000 cuando la fórmula es i) o iv), y z es un número entero de 2 a 2000 cuando la fórmula es ii) o iii),

en el que preferiblemente el ligador L se forma mediante la reacción de Mim y BioDeg con un reactivo enlazante, y en el que el ligador L comprende uno o más grupos químicos escogidos de:

i) un alquilo;

20 ii) un alcoxi;

iii) un carbonilo;

iv) un grupo saliente que comprende halógeno;

v) un éster;

vi) un ortoéster;

25 vii) un anhídrido;

viii) un fosfato;

ix) un fosfaceno;

x) un fosfoéster;

xi) una dioxanona;

xii) un carbonato;

xiii) un ortocarbonato;

xiv) una amida;

xv) una amina;

5 xvi) una amida de éster;

xvii) un isocianato;

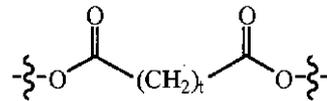
xviii) un uretano;

xix) un eteréster;

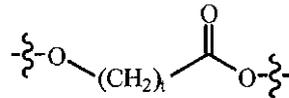
xx) una pirrolidona; o

10 xxi) una unidad que comprende una combinación de unidades (i) a (xx);

o en el que el ligador tiene una fórmula escogida de:

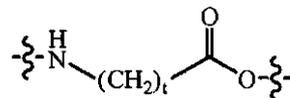


o

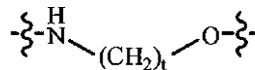


15

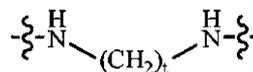
o



o

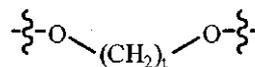


o

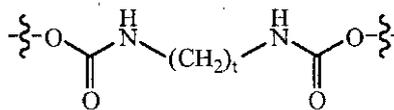


20

o



o



y el índice t es un número entero de 1 a 10.

- 5 8. El polímero según la reivindicación 2, en el que el uno o más restos biodegradables comprenden uno o más restos reticulantes que se reticulan a otro polímero biodegradable, y/o en el que el uno o más péptidos miméticos de la ECM comprenden uno o más restos reticulantes que se reticulan a otro péptido mimético de la ECM, y/o en el que el uno o más péptidos miméticos de la ECM comprenden un mimético de elastina, un mimético de fibrinógeno, un mimético de fibroína, un mimético de seda, un mimético de colágeno, un mimético de queratina, o una mezcla de los mismos, y/o en el que el polímero comprende además un agente bioactivo.
- 10 9. El polímero según la reivindicación 2, en el que el uno o más ligadores biodegradables o no biodegradables pueden estar ramificados o pueden ser multifuncionales para introducir ramificación para llevar a cabo potencialmente la reticulación química al polímero resultante.
10. Un método para preparar un polímero biocompatible, que comprende:
- i) uno o más péptidos miméticos de la ECM; y
 - ii) uno o más restos biodegradables, en el que los restos no comprenden un aminoácido;
- 15 en el que el polímero tiene un peso molecular medio ponderal de alrededor de 1.000 Da a alrededor de 2.000.000 Da,
- que comprende:
- a) proporcionar un reactivo que comprende un péptido mimético de la ECM que tiene la fórmula:

$$\text{HN-Val-Pro-Gly-Val-Gly-OH}$$
 - 20 b) acoplar un reactivo biodegradable que no comprende un α -aminoácido al péptido mimético de la ECM de la etapa (a); y
 - c) polimerizar el producto de la etapa (b).
- 25 11. Un artículo que comprende el polímero biocompatible de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que el artículo es un implante, película, espuma, esponja, parche, matriz, tejido, malla, membrana, fieltro o una endoprótesis, opcionalmente una endoprótesis que está revestida con el polímero biocompatible, en el que el artículo comprende opcionalmente además un agente bioactivo.