

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 416 710**

(51) Int. Cl.:

A61K 47/48

(2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2006 E 06777520 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2013 EP 1904109**

(54) Título: **Productos autoesterilizantes**

(30) Prioridad:

**29.06.2005 US 695752 P
04.04.2006 IT FI20060089**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.08.2013

(73) Titular/es:

**L. MOLTENI & C. DEI FRATELLI ALITTI SOCIETÀ'
DI ESERCIZIO S.P.A. (100.0%)
67 Tosco-Romagnola, Località Granatieri
50018 Scandicci , IT**

(72) Inventor/es:

**RONCUCCI, GABRIO;
FANTETTI, LIA;
CHITI, GIACOMO;
DEI, DONATA;
ALONGI, CARMELA;
COCCHE, ANNALISA y
PASCHETTA, VALENTINA**

(74) Agente/Representante:

RUO, Alessandro

ES 2 416 710 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

Productos autoesterilizantes

5 **Campo de la invención**

[0001] La invención se refiere al campo de los derivados de ftalocianina, y en particular a nuevos productos que tienen propiedades autoesterilizantes en los que los derivados de ftalocianina de fórmula general (I), facilitados en lo sucesivo, están unidos a polímeros.

10 **Estado de la técnica**

[0002] En los seres humanos, muchas infecciones se transmiten por contacto. Esto es particularmente cierto para infecciones conectadas al uso de dispositivos médicos tales como catéteres, implantes, lentes de contacto de plástico y similares. De hecho, en casi todos los casos, los microorganismos responsables de estas infecciones, que han crecido sobre los materiales xenogénicos del dispositivo, son particularmente virulentos y resistentes a la inactivación por tratamientos convencionales y por antibióticos en el uso actual.

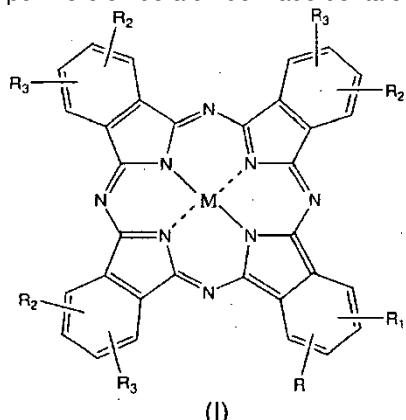
20 [0003] Se sabe generalmente que se ha desarrollado resistencia a antibióticos en un número cada vez mayor de microorganismos, que está preocupando tanto a la profesión médica como a la población. Además, hay implicaciones en cuanto a si pueden desarrollarse o no rápidamente y eficazmente nuevos antibióticos para prevenir posibles problemas en el futuro. Como se sabe, el desarrollo de nuevos antibióticos es un procedimiento muy caro y largo durante el cual los microorganismos se vuelven cada vez más resistentes bajo presión evolutiva en presencia de nuevos antibióticos basados en mecanismos de acción conocidos. Por tanto, hay investigaciones en curso sobre nuevos principios activos y procedimientos alternativos capaces de erradicar los agentes microbianos causales.

30 [0004] Para la esterilización de artículos y dispositivos médicos, procedimientos conocidos incluyen una variedad de tratamientos tales como tratamiento con sustancias citotóxicas en forma gaseosa o como soluciones, exposición a radiación de alta energía y tratamientos térmicos. Desafortunadamente, el nivel de esterilización logrado en estos casos solo es temporal y debe renovarse por tratamientos repetidos tanto durante como después del uso de los dispositivos. En otras palabras, la esterilización proporcionada mediante procedimientos conocidos no es permanente y el material, después del uso inicial, debe someterse a un nuevo ciclo de esterilización antes de poder reutilizarse.

35 [0005] En conclusión, sería de gran interés proveer materiales que tuvieran por sí mismos una acción bactericida y esterilizante adecuada para la producción de artículos y dispositivos utilizables en el campo médico o en cualquier otro campo en el que se requiera esterilización a largo plazo de las superficies de artículos y dispositivos, y que puedan ejercer una acción sostenida.

40 **Resumen de la invención**

[0006] El solicitante ha encontrado ahora sorprendentemente que los derivados de ftalocianina de fórmula general (I) facilitados en lo sucesivo, que tienen actividad antimicrobiana, pueden inmovilizarse sobre la superficie de polímeros, a la vez que se mantiene su actividad antimicrobiana. Por tanto, es objeto de la invención el uso de un producto polimérico que comprende un polímero unido a un derivado de ftalocianina de fórmula general (I)



en la que M está seleccionado de $\frac{1}{2}\text{H}$ y un metal seleccionado del grupo constituido por Zn, Si(OR')₂, Ge(OR')₂ y AlOR' en las que R' está seleccionado de H y grupos alquilo que tienen de 1 a 15 átomos de carbono.

50 R está seleccionado de H, grupos que comprenden al menos un sustituyente amonio cuaternario, grupos que comprenden al menos un sustituyente amino alifático y grupos como se definen en la reivindicación 1.

R₁, igual o diferente de R, está seleccionado de H, grupos que comprenden al menos un sustituyente amino alifático y grupos que comprenden al menos un sustituyente amonio cuaternario,
 5 R₂ y R₃, iguales o diferentes entre sí, están seleccionados de H, grupos alcoxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, grupos tioalcoxi que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, grupos que comprenden al menos un sustituyente amino alifático y grupos que comprenden al menos un sustituyente amonio cuaternario,

con la condición de que:

- 10 a) al menos uno de R, R₁, R₂ y R₃ sea un grupo que comprende al menos un sustituyente amino alifático o un grupo que comprende al menos un sustituyente amonio cuaternario y, si R, R₁, R₂ y R₃ son grupos que comprenden al menos un sustituyente amino alifático o grupos que comprenden al menos un sustituyente amonio cuaternario, o R y R₂ son grupos que comprenden al menos un sustituyente amino alifático o grupos que comprenden al menos un sustituyente amonio cuaternario y R₁ y R₃ son H, dichos grupos que comprenden al menos un sustituyente amino alifático o dichos grupos que comprenden al menos un sustituyente amonio cuaternario son los mismos;
- 15 b) si R y R₁ son ambos diferentes de H, están en las posiciones 1,4 ó 2,3, mientras que si solo uno de R y R₁ es diferente de H, está en la posición 1 ó 2;
- c) si R₂ y R₃ son ambos diferentes de H, están en las posiciones 8, 11, 15, 18, 22, 25 ó 9, 10, 16, 17, 23,
 20 24, mientras que si solo uno de R₂ y R₃ es diferente de H, está en las posiciones 8(11), 15(18), 22(25) o en las posiciones 9(10), 16(17), 23(24), caracterizado por que dicho polímero es insoluble en agua y en fluidos biológicos, posiblemente mezclado o recubierto con un polímero soluble: en agua o en fluidos biológicos para la producción o recubrimiento de artículos o dispositivos industriales y médicos autoesterilizantes.

[0007] Otros objetos de la invención también son un procedimiento de preparación del producto polimérico anteriormente dicho, su uso para la producción o recubrimiento de artículos o dispositivos industriales y médicos autoesterilizantes, además de dichos artículos y dispositivos que tienen al menos una superficie que comprende el producto polimérico anteriormente dicho.

[0008] Las características y ventajas de la invención se ilustrarán en detalle en la siguiente descripción.

Breve descripción de las figuras

[0009]

35 Figura 1: concentración (μM) del Compuesto 9 recuperado después de la desorción con DMF frente a la concentración (mM) en la disolución para preparar el recubrimiento, como en el Ejemplo 13.

Descripción detallada de la invención

40 **[0010]** Los derivados de ftalocianina son conocidos como moléculas fotosensibilizantes útiles en la muy conocida terapia fotodinámica (o "PDT") para el tratamiento de tanto tumores como infecciones microbianas. Las ftalocianinas se conocen de hecho desde hace tiempo como compuestos capaces de localizarse en especies eucariotas o procariotas vivas, y absorber luz para producir especies reactivas de oxígeno (ROS), en particular radicales y oxígeno singlete, destruyendo así células que participan en el proceso fotodinámico (Ben-Hur E. y col. En Int. J. Radiat. Biol., vol 47, pág. 145-147, 1985).

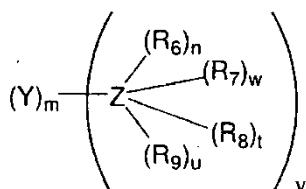
45 **[0011]** Ejemplos de derivados de ftalocianina preparados por el solicitante se describen en la patente de EE.UU. nº 5.965.598. Estos productos se usan para preparar composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de infecciones microbianas, en forma de disoluciones para administración parenteral o en forma de cremas, geles, pomadas y lociones para administración tópica, pero hasta la fecha nunca se habían usado unidos a, o combinados con, polímeros adecuados para la producción de artículos y dispositivos. Las características del macrociclo y la presencia de los sustituyentes influyen fuertemente en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y, por tanto, en su capacidad para inducir inactivación microbiana.

55 **[0012]** La producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) también depende fuertemente del entorno en el que se encuentra la ftalocianina. En particular, cuanto mayor sea la concentración y, por tanto, la agregación de ftalocianina en disolución, menos eficaz será en su acción en el proceso fotosensibilizante. También se ha observado un efecto negativo sobre su efecto fotosensibilizante cuando los sustituyentes sobre los núcleos de ftalocianina tienen movilidad reducida, por ejemplo, debido a impedimento estérico. Sorprendentemente, usando los derivados de ftalocianina de la invención y los procedimientos de preparación, el solicitante ha encontrado que su actividad antimicrobiana, mediada por la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), todavía es eficaz después de la inmovilización de los derivados de ftalocianina sobre la superficie del polímero. En particular, el solicitante ha observado que, cuando se "modifica" por las presentes ftalocianinas de fórmula general (I), la superficie del polímero en contacto con los microorganismos se vuelve autoesterilizante.

65 **[0013]** Los presentes productos poliméricos también son eficaces en inactivar biopelículas bacterianas, sistemas

heterogéneos complejos y bien organizados capaces de colonizar catéteres, válvulas cardíacas protésicas, prótesis dentales y otras superficies abioticas, pero también tejidos biológicos tales como tejidos humanos, específicamente tejidos con lesiones como en el caso de una herida infectada y úlceras crónicas.

- 5 [0014] Las biopelículas presentan características de fenotipo únicas cuando se comparan con células en estado de plancton; en particular, son varios órdenes de magnitud más resistentes a las terapias antimicrobianas más comunes debido a mecanismos de múltiples resistencias que hacen que las infecciones crónicas asociadas a biopelículas bacterianas sean muy difíciles de erradicar.
- 10 [0015] En la presente invención, la expresión "actividad antimicrobiana" significa e incluye tanto actividad bacteriostática como actividad bactericida. Específicamente, los presentes productos poliméricos son eficaces contra bacterias Gram+ y Gram-, además de hongos, micoplasmas, protozoos, helmintos y virus.
- 15 [0016] Dependiendo del derivado de ftalocianina usado y su concentración en la superficie del polímero, la actividad antimicrobiana puede expresarse exponiendo la superficie a luz visible, o incluso en ausencia de radiación. En el primer caso, la actividad antimicrobiana se mantiene durante todo el tiempo que está presente la luz, y se restaura cuando la luz irradia de nuevo la superficie después de un periodo en oscuridad. Las moléculas de la invención pueden absorber eficazmente luz visible a la intensidad de luz del día o iluminación artificial. El espectro de UV-Vis muestra dos bandas de fuerte absorbancia a aproximadamente 400 nm y 700 nm, es decir, en la región visible del espectro de la luz, y ambas fuentes de luz pueden por tanto usarse para irradiar el polímero o los materiales que van a esterilizarse. Si la actividad antimicrobiana de los presentes productos se expresa por exposición a luz visible y, por consiguiente, de baja energía, no tiene efectos perjudiciales ni produce alteraciones en las propiedades de los materiales que van a esterilizarse.
- 20 [0017] Como son eficaces en condiciones de no radiación, los presentes productos poliméricos tienen la ventaja adicional de que, con los presentes productos, pueden producirse prótesis, prótesis endovasculares y artículos médicos similares previstos para su uso en las partes internas del cuerpo humano, y su uso dentro del cuerpo, y por tanto en ausencia de luz visible, no compromete sus propiedades autoesterilizantes. Según la invención, la expresión "grupo que comprende al menos un sustituyente amonio cuaternario o un sustituyente amino alifático" significa preferentemente un grupo $(X)_pR_4$ en el que X está seleccionado del grupo constituido por O, -CH₂-, CO, S, SO y -NR₅ en la R₅ está seleccionado de H y alquilo C₁-C₁₅; y R₄ es
- 25



- 35 en la que

Y está seleccionado del grupo constituido por alquilo C₁-C₁₀ y fenilo, posiblemente sustituido, o Y forma con el grupo Z al que está unido un heterocírculo saturado o insaturado, posiblemente sustituido, que puede comprender hasta 2 heteroátomos seleccionados del grupo constituido por N, O y S;

40 Z está seleccionado del grupo constituido por -N, -CH₂N y -CONHCH₂CH₂N;

R₆ y R₇, iguales o diferentes entre sí, están seleccionados del grupo constituido por alquilo C₁-C₁₅ y fenilo, o forman con el grupo Z al que están unidos un heterocírculo saturado o insaturado, posiblemente sustituido, que puede comprender hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por N, O y S;

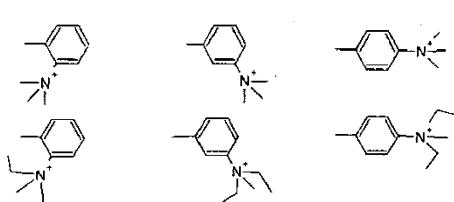
45 R₈ y R₉, iguales o diferentes entre sí, están seleccionados del grupo constituido por H, alquilo C₁-C₁₅ y grupos R₁₀COOEt o R₁₀COOMe en los que R₁₀ es alquilo C₁-C₁₅;

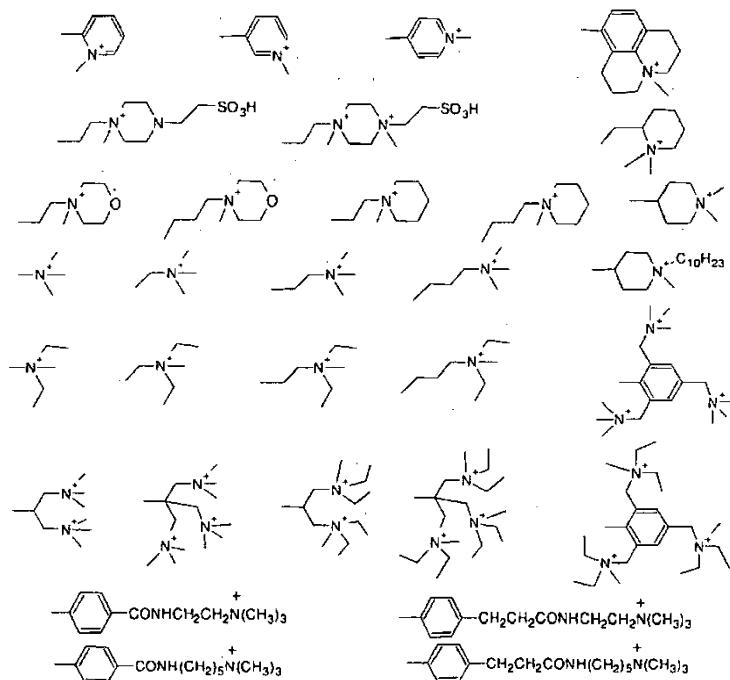
m, n, p, w, t y u son, independientemente entre sí, 0 ó 1; y

v es un número entero entre 1 y 3,

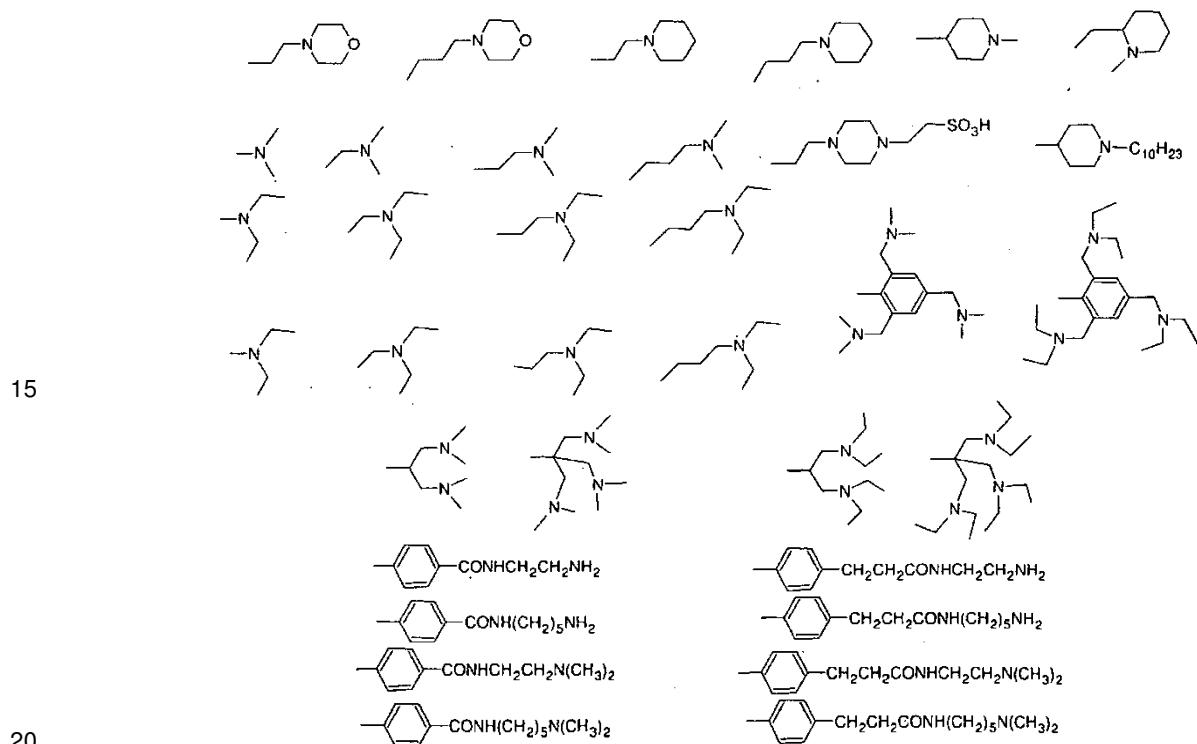
con la condición de que solo uno de n, w, t y u sea simultáneamente 0.

- 50 [0018] Según la invención, de los grupos que comprenden al menos un sustituyente amonio cuaternario se prefieren aquellos seleccionados de los siguientes grupos:

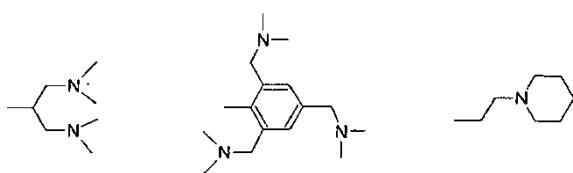




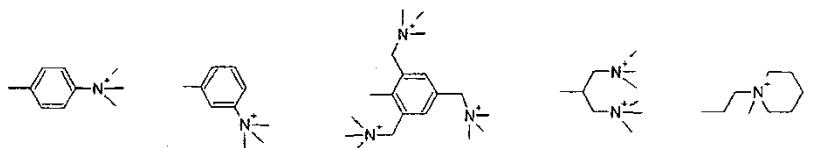
- 10 [0019] Según la invención, de los grupos que comprenden al menos un sustituyente amino alifático se prefieren aquellos seleccionados de los siguientes grupos:



- [0020] Como grupos que comprenden al menos un sustituyente amino alifático, los siguientes grupos son particularmente preferidos:



[0021] Como grupos que comprenden al menos un sustituyente amonio cuaternario, los siguientes grupos son particularmente preferidos:



5

[0022] Según una realización preferida de la invención, M es Zn.

[0023] El término "heterociclo saturado o insaturado" significa preferentemente un heterociclo seleccionado del grupo constituido por morfolina, piperidina, piridina, pirimidina, piperazina, pirrolidina, pirrolina, imidazol, anilina y julolidina.

[0024] El término "grupo adecuado para conjugación con vehículos específicos" significa cualquier grupo adecuado para unirse covalentemente a vehículos bio-orgánicos tales como aminoácidos, polipéptidos, proteínas, polisacáridos y aptámeros, capaces de facilitar la unión de las ftalocianinas descritas a fases sólidas; la expresión anteriormente dicha indica preferentemente un grupo seleccionado del grupo constituido por -COOH, -SH, -NH₂, -CO-CH₂-Br, -SO₂Cl, maleimida, hidracina, fenol, amidato, biotina, posiblemente unido al núcleo de ftalocianina mediante un espaciador adecuado (X)_p-W en la que X y p son como se han definido anteriormente y W está seleccionado de alquilo C₁-C₁₀, arilo y aril C₁-C₅-alquilo.

[0025] Si R es un grupo adecuado para conjugación con vehículos específicos, como se ha definido anteriormente, R₁ es preferentemente igual a H y R₂ y R₃ están seleccionados de H, grupos que comprenden al menos un sustituyente amino alifático y grupos que comprenden al menos un sustituyente amonio cuaternario, a condición de que al menos uno de R₂ y R₃ sea diferente de H. Los derivados de ftalocianina de fórmula (I) pueden prepararse a partir de los derivados de amino correspondientes, que a su vez pueden prepararse a partir de productos comercialmente disponibles mediante procedimientos conocidos, como aquellos descritos en la patente de EE.UU. nº 5.965.598, en la patente europea nº 1 164 135 y la patente europea nº 1 381 611, todas a nombre del solicitante.

[0026] Los polímeros incluidos en los presentes productos pueden seleccionarse de materiales insolubles en agua y en fluidos biológicos.

[0027] Ejemplos de polímeros adecuados según la invención, que pueden ser sintéticos o naturales, incluyen, pero no se limitan a, algodón, viscosa, poliestireno, polietileno, polipropileno, poliacrilamida, poliamida, poli(alcohol vinílico), polisacáridos, ésteres de celulosa tales como acetato de celulosa, derivados de silicona y mezclas de los mismos; pueden procesarse en forma de sólido, fibra, textil o de película. Polímeros solubles en agua y en fluidos biológicos, tales como dextrans y sus derivados, proteínas y sus derivados metilados, hidrolizados de proteína y similares, pueden incluirse en los presentes productos, además de los polímeros insolubles anteriormente dichos, en mezcla con los mismos o como recubrimientos sobre los mismos.

[0028] Los productos de la invención pueden usarse en procedimientos para producir y recubrir artículos o dispositivos para su uso en el campo médico y en la industria, que presentan, en virtud de los derivados de ftalocianina, una superficie con características autoesterilizantes.

[0029] Los artículos o dispositivos anteriormente dichos incluyen, pero no se limitan a, catéteres, tubos guía, sondas, válvulas cardíacas, prótesis para tejidos blandos, prótesis de origen animal, tendones artificiales, sustituciones de hueso y cardiovasculares, lentes de contacto, oxigenadores de la sangre, riñones artificiales, corazones, páncreas e hígados, bolsas de sangre, jeringuillas, instrumentos quirúrgicos, sistemas de filtración, instrumentos de laboratorio, recipientes para cultivos y para regeneración celular y tisular, soportes para péptidos, proteínas y anticuerpos, adyuvantes clínicos para uso doméstico y hospitalario, recipientes e instrumentos para uso cosmético.

[0030] Los productos autoesterilizantes de la invención pueden usarse para la producción de artículos que incluyen artículos complejos, y recubrimientos, películas y fibras; las fibras pueden transformarse entonces en textiles, tejerse o usarse para producir textiles no tejidos útiles, por ejemplo, para apósticos y vendas para heridas.

55

[0031] Los presentes productos también pueden comprender una o más sustancias farmacéuticamente activas, por ejemplo, una sustancia seleccionada del grupo constituido por antibióticos, antinfecciosos, antimicrobianos, antivirales, citostáticos, agentes antitumorales, antiinflamatorios, cicatrizantes para heridas, anestésicos, agonistas o antagonistas colinérgicos o adrenérgicos, antitrombóticos, anticoagulantes, hemostáticos, fibrinolíticos, agentes trombolíticos, proteínas o fragmentos de los mismos, péptidos, polinucleótidos, factores de crecimiento, enzimas y

vacunas.

[0032] Los presentes derivados de ftalocianina pueden unirse físicamente y/o covalentemente al polímero. Como alternativa, la superficie puede pretratarse y la inmovilización puede llevarse a cabo sobre el material usado para el pretratamiento.

[0033] Los presentes productos pueden prepararse haciendo reaccionar el derivado de ftalocianina (I) con el monómero, luego empezando la polimerización o, alternativamente, haciendo reaccionar el polímero previamente preparado con el derivado de ftalocianina (I). Las condiciones de reacción específicas dependen de la superficie del polímero y de la naturaleza de los sustituyentes sobre los núcleos de ftalocianina, pero en cada caso la reacción puede llevarse a cabo usando técnicas comúnmente usadas muy conocidas para cualquier experto en el campo. Los derivados de ftalocianina de fórmula (I) pueden unirse a la superficie del polímero directamente o mediante un espaciador; en este caso se usa un agente bifuncional adecuado tal como carbodiimidas, glutaraldehído, clorotriazina de 1,1'-carbonildiimidazol, bromuro de cianógeno, anhídridos mixtos, imidoésteres y derivados de maleímidos; si no se usa un dopante, por ejemplo, reactivos de ácido tales como ácido acrílico incorporado en el polímero o añadido en una segunda etapa.

[0034] En una realización adicional de la invención, la superficie del polímero se recubre primero con una disolución de proteínas de manera que la ftalocianina pueda inmovilizarse sobre el recubrimiento de proteínas, usando procedimientos tanto físicos como químicos.

[0035] Como alternativa, la ftalocianina se une por medio de un grupo carboxílico a derivados de amino del polímero, permitiendo que se forme un grupo amida.

[0036] Alternativamente, otras funcionalidades también pueden introducirse en el compuesto fotosensibilizante usando química apropiada: por ejemplo, grupos carboxietilo, útiles para permitir la inmovilización usando procedimientos físicos, pueden hidrolizarse alternativamente y la función carboxílica resultante activarse por conversión en el cloruro de ácido, azida o éster activado correspondiente y luego incorporarse en el producto polimérico, que tiene sustituyentes nucleófilos, usando procedimientos químicos muy conocidos en la técnica.

[0037] En cada caso, la reacción se lleva a cabo entre un polímero (o un monómero) opcionalmente recubierto o derivatizado y una disolución de ftalocianina, preparada a su vez disolviendo la ftalocianina de fórmula (I) o una sal de la misma, por ejemplo, el yoduro o cloruro, en un disolvente adecuado.

[0038] La cantidad de derivado de ftalocianina unido a la superficie del polímero se ha optimizado para obtener concentraciones variables dentro de un amplio intervalo de valores. La fotoinactivación de los microorganismos depende de la cantidad de ftalocianina presente, que puede variar según el nivel de actividad fotobactericida y esterilizante requerida.

[0039] Para obtener un producto autoesterilizante eficiente, la concentración de ftalocianina en disolución puede variar, por ejemplo, entre 10 µM y 10 mM, siendo preferentemente 1 mM.

[0040] Hay varias ventajas asociadas al uso de los presentes productos en comparación con procedimientos de esterilización conocidos: la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) que participan en el procedimiento de esterilización pueden controlarse fácilmente variando la concentración de fotosensibilizador sobre la superficie, la intensidad de la luz y el tipo de luz usada: la irradiación puede empezarse con luz artificial, además de con luz natural o seleccionando la longitud de onda dentro de la región visible del espectro. Otra ventaja es que para lograr la esterilización no se requieren dispositivos o instrumentos específicos, ni se repiten tratamientos con un agente esterilizante tradicional. Los siguientes ejemplos de la presente invención se facilitan a modo de ilustración.

EJEMPLO 1

Preparación del diyoduro del derivado de ftalocianina de fórmula (I) en la que M es Zn, R₁ = R₂ = R₃ = H y R = 1,3-bis-(trimetilamonio)-2-propiloxi en la posición 2 [Compuesto 1]

[0041] 0,272 g de 4-[1,3-bis-(dimetilamino)-2-propiloxi]-1,2-bencenodicarbonitrilo (1 mmol) y 0,384 g de 1,2-bencenodicarbonitrilo (3 mmoles) se disuelven en una pequeña cantidad de metanol; a la disolución obtenida se añaden Zn(AcO)₂ (0,176 g; 0,96 mmoles) y DBU (0,66 ml; 0,42 mmoles). La mezcla se calienta a 150 °C bajo atmósfera inerte durante 3 horas y 30 minutos. La mezcla azul se disuelve en DMF y se reprecipita varias veces con agua básica, luego se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con Et₂O/DMF (4:1), EtOAc/DMF (4:1), EtOAc/DMF (1:1), EtOAc/DMF (1:2) y DMF.

[0042] El producto así obtenido es el compuesto de fórmula (I) en la que M es Zn, R₁ = R₂ = R₃ = H y R = 1,3-bis-(dimetilamino)-2-propiloxi en la posición 2 [Compuesto 1bis]; 10 mg de este producto (0,014 mmoles) se disuelven en 2,5 ml de N-metil-2-pirrolidona y se tratan con Mel en exceso y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 horas.

[0043] El producto se precipita con Et₂O en la mezcla, se recupera por filtración y se purifica lavando el precipitado varias veces con disolventes orgánicos, obteniéndose así el producto deseado diyoduro de ftalocianina de 2[1,3-bis-(trimetilamonio)-2-propiloxi]cinc (II); polvo azul.

5 UV-Vis (DMF) $\lambda_{\text{máx}} (\epsilon, M^{-1}, \text{cm}^{-1})$: 343, 607, 672 ($1,9275 \times 10^5$)
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9,95-9,40 (m, 7H), 9,23 (s, 1H), 8,42-8,35 (m, 6H), 8,25-8,15 (m, 1H), 6,30-6,10 (m, 1H), 4,45-4,10 (m, 4H), 3,55 (s, 18H). EM-ESI: m/z 375,3 [M-2]²⁺

EJEMPLO 2

10 Preparación del octayoduro del derivado de ftalocianina de fórmula (I) en la que M es Zn, R₁ = R₂ = H y R = R₃ = 1,3-bis-(dimetil-etilacetato-amonio)-2-propiloxi en las posiciones 2, 9(10), 16(17), 23(24) [Compuesto 2]

15 **[0044]** El compuesto del título se prepara siguiendo el procedimiento previamente descrito en el Ejemplo 1, a partir de 4-[1,3-bis-(dimetilamino)-2-propiloxi]-1,2-bencenodicarbonitrilo para obtener el compuesto de fórmula (I) en la que M es Zn, R₁ = R₂ = H y R = R₃ = 1,3-bis-(dimetilamino)-2-propiloxi en las posiciones 2, 9(10), 16(17), 23(24) [Compuesto 2bis].

20 **[0045]** Se añaden 0,5 ml de ICH₂COOEt a una disolución de 5 mg de este derivado de amino en 1 ml de N-metilpirrolidona, y la mezcla se deja con agitación durante 3 días. El producto se precipita entonces con Et₂O y el sólido se lava varias veces con éter para eliminar el disolvente de reacción e impurezas.

25 **[0046]** El producto se recoge finalmente con DMF, se precipita con Et₂O y se lava varias veces con Et₂O y CHCl₃.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 9,5 (t, 4H, J = 8,5 Hz), 9,1 (m, 4H), 6,2 (m, 4H), 4,7 (m, 16H), 4,4-4,3 (m a, 16H), 4,0 (q, 16H, J = 6,8 Hz), 3,5 (s, 48H), 1,0 (t, 24H, J = 6,8 Hz).

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 165,3 156,1 153,1 140,8 134,5 125,0 120,7 112,5 69,6 65,4 62,7 53,8 39,3 14,2

UV-Vis (DMF) $\lambda_{\text{máx}} (\epsilon, M^{-1}, \text{cm}^{-1})$: 678, 354.

EJEMPLO 3

Preparación del diyoduro del derivado de ftalocianina de fórmula (I) en la que M es Zn, R₁ = R₂ = R₃ = H y R = 1,3-bis-(dimetil-etilacetato-amonio)-2-propiloxi en la posición 2 [Compuesto 3]

35 **[0047]** Siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito previamente en el Ejemplo 2, el compuesto del título se preparó; los resultados del análisis de RMN en el compuesto así obtenido se facilitan a continuación:

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 9,5-9,3 (m, 6H), 9,1 (s, 2H), 8,1-8,3 (m, 7H), 6,2 (m, 1H), 4,75 (m, 4H), 4,5 (d a, 2H, J=12 Hz), 4,3 (d a, 2H, J=12 Hz), 4,05 (q, 4H, J=10 Hz), 3,5 (s, 12H), 1,0 (t, 6H, J=10 Hz).

RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 165,4 155,9 154,2 154,0 153,8 153,4 140,9 138,6 134,3 130,6 124,9 123,2 120,9 112,1 69,3 65,6 62,8 53,5 39,3 14,2.

EJEMPLO 4

45 Preparación del octayoduro del derivado de ftalocianina de fórmula (I) en la que M es Zn, R₁= R₂ = H y R = R₃ = 1,3-bis-(dimetil-(2-hidroxcarbonil)etilamonio)-2-propiloxi en las posiciones 2, 9(10), 16(17), 23(24) [Compuesto 41]

50 **[0048]** Siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito previamente en el Ejemplo 2, pero usando como agente alquilante ICH₂COOH, se obtuvo el derivado de ácido correspondiente.

EJEMPLO 5

Preparación del diyoduro del derivado de ftalocianina de fórmula (I) en la que M es Zn, R₁ = R₂ = R₃ = H y R = 1,3-bis-(dimetil-(2-hidroxcarbonil)etilamonio)-2-propiloxi en la posición 2 [Compuesto 5]

55 **[0049]** Siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito previamente en el Ejemplo 3, pero usando como agente alquilante ICH₂COOH, se obtuvo el derivado de ácido correspondiente.

EJEMPLO 6

60 Preparación del triyoduro del derivado de ftalocianina de fórmula (I) en la que M es Zn, R₁ = R₃ = H, R = 4-hidroxcarbonilfenoxi en la posición 2 y R₂=[3-(N,N,N-trimetilamonio)fenoxi] en las posiciones 9(10), 16(17), 23(24) compuesto 6]

65 **[0050]** Siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito previamente en el Ejemplo 1, pero usando como materiales de partida [4-(4-hidroxcarbonil)-fenoxi]-ftalonitrilo y 4-(3-dimetilaminofenoxy)-ftalonitrilo, se obtuvo el

compuesto del título de fórmula (I).

EJEMPLO 7

5 Preparación del triyoduro del derivado de ftalocianina de fórmula (I) en la que M es Zn, R₁ = R₃ = H, R = 4-hidroxicarbonilfenoxi en la posición 2 y R₂=[3-(N,N,N-trimetilamonio)fenoxi] en las posiciones 8(11), 15(18), 22(25) [Compuesto 7]

10 [0051] Siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito previamente en el Ejemplo 1, pero usando como materiales de partida [4-(4-hidroxicarbonil)-fenoxi]-ftalonitrilo y 3-(3-dimetilaminofenoxi)-ftalonitrilo, se obtuvo el compuesto del título de fórmula (I).

EJEMPLO 8

15 Preparación del tetrayoduro del derivado de ftalocianina de fórmula (I) en la que M es Zn, R₁ = R₃ = H, R = R₂ = [3-(N,N,N-trimetilamonio)fenoxi], con R y R₂ en las posiciones 2,9(10),16(17),23(24) [Compuesto 8]

a) Síntesis de ftalocianinato de 2,9(10),16(17),23(24)-tetra[3-(N,N-dimetilamino)fenoxi]cinc [Compuesto 8bis]

20 [0052] Se añadieron DBU (29 ml - 194 mmoles) y Zn(OAc)₂ anhídrico (3,48 g - 19 mmoles) a 3-(N,N-dimetilamino)fenoxi]ftalonitrilo (10 g - 38 mmoles); la mezcla así obtenida se llevó a 160 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 4 horas, con agitación, bajo atmósfera inerte y se protegió de la luz. Después de devolver la mezcla a temperatura ambiente, se trató con 200 ml de agua desionizada y el sólido obtenido se separó y se lavó con agua y metanol. El producto en bruto se sometió entonces a purificación cromatográfica (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH 98/2 v/v). El eluato que contenía el compuesto deseado como una mezcla de isómeros de posición se concentró, se disolvió en CH₂Cl₂ y se reprecipitó en n-hexano dando 7,62 g de una mezcla isoméricamente pura (rendimiento = 72%).

UV-Vis (DMF) $\lambda_{\text{máx}}$ (nm) 681 ($\epsilon=70300 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) 612, 356

30 RMN ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,01-8,90 (m, 4H), 8,51-8,45 (m, 4H), 7,82-7,73 (m, 4H), 7,49-7,36 (m, 4H), 6,85-6,73 (m, 12H), 3,05-3,02 (m, 24H). RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 159,71, 159,47, 158,33, 158,21, 153,06, 152,53, 152,23, 152,03, 151,77, 151,36, 139,91, 132,89, 131,16, 131,02, 124,23, 120,32, 110,76, 109,17, 107,97, 107,83, 104,59

EM-FAB *m/z* 1117 [M+H]⁺.

35 b) Síntesis de tetrayoduro de ftalocianinato de 2,9(10),16(17),23(24)-tetra[3-(N,N,N-trimetilamonio)fenoxi]cinc

[0053] Un exceso de yodometano (16 ml) se añadió a una disolución de cinc 2,9(10),16(17),23(24)-tetra[3-(N,N-dimetilamino)fenoxi]ftalocianinato (6,32 g - 5,65 mmoles) en NMP (158 ml) y la mezcla se mantuvo con agitación durante 120 horas, a temperatura ambiente y protegida de la luz, luego se diluyó con metanol (320 ml) y se trató con éter etílico (1,3 l) dando un precipitado verde correspondiente al producto deseado en forma de una mezcla isomérica (9 g, rendimiento del 95%).

UV-Vis (DMF) $\lambda_{\text{máx}}$ (nm) 677 ($\epsilon = 161000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$), 609, 353;

40 RMN ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,55-9,43 (m, 4H), 9,09-9,02 (m, 4H), 8,22-8,15 (m, 4H), 8,07-7,76 (m, 12H), 7,62-7,52 (m, 4H) 3,77 y 3,75 (2s, 36H) RMN ¹³C (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 157,84, 157,67, 152,50 (m), 148,85, 140,00 (m), 134,00, 131,77, 124,70, 121,30 (m), 120,18, 119,89, 115,99, 115,80, 112,70, 112,42, 56,60

45 EM-ESI *m/z* 388 [M -41 -CH₃]³⁺, 573 [M -41 -2CH₃]²⁺, 1132 [M -41 -3CH₃]⁺.

50 [0054] Usando el procedimiento descrito anteriormente en el Ejemplo 12 y el procedimiento para preparar cloruros de derivados de ftalocianina a partir de los yoduros correspondientes como se describe en la solicitud de patente internacional nº PCT/EP2006/062059 a nombre del solicitante, también se prepararon los siguientes derivados de ftalocianina de fórmula (I) y productos intermedios de derivados de amino correspondientes:

EJEMPLO 9

55 [0055] Tetracloruro del derivado de ftalocianina de fórmula (I) en la que M es Zn, R₁ = R₃ = H, R = R₂ = [3-(N,N,N-trimetilamonio)fenoxi], con R y R₂ en las posiciones 1, 8(11), 15(18), 22(25) [Compuesto 9], y Derivado de ftalocianina de fórmula (I) en la que M es Zn, R₁ = R₃ = H, R = R₂ = [3-(N,N-dimetilamino)fenoxi] en las posiciones 1, 8(11), 15(18), 22(25) [Compuesto 9bis]

60 EJEMPLO 10

[0056] Tetracloruro del derivado de ftalocianina de fórmula (I) en la que M es Zn, R₁ = R₃ = H, R = R₂ = [4-(N,N,N-trimetilamonio)fenoxi], con R y R₂ en las posiciones 1, 8(11), 15(18), 22(25) [Compuesto 10], y Derivado de ftalocianina de fórmula (I) en la que M es Zn, R₁ = R₃ = H, R = R₂ = [4-(N,N-dimetilamino)fenoxi] en las posiciones 1, 8(11), 15(18), 22(25) [Compuesto 10bis]

EJEMPLO 11

[0057] Octacloruro del derivado de ftalocianina de fórmula (I) en la que M es Zn, R = R₁ = R₂ = R₃ = [3-(N,N,N-trimetilamonio)fenoxy], con R, R₁, R₂, R₃ en las posiciones 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24 [Compuesto 11], y

5 Derivado de ftalocianina de fórmula (I) en la que M es Zn, R = R₁ = R₂ = R₃ = [3-(N,N-dimetilamino)fenoxy] en las posiciones 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24 [Compuesto 11bis]

EJEMPLO 12

10 **[0058]** Octacloruro del derivado de ftalocianina de fórmula (I) en la que M es Zn, R = R₁ = R₂ = R₃ = [3-(N,N,N-metildietilamonio)fenoxy], con R, R₁, R₂, R₃ en las posiciones 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24 [Compuesto 12], y

Derivado de ftalocianina de fórmula (I) en la que M es Zn, R = R₁ = R₂ = R₃ = [3-(N,N-dietilamino)fenoxy] en las posiciones 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24 [Compuesto 12bis]

15 EJEMPLO 13

[0059] Un cuadrado de poliestireno (2 cm x 2 cm, 0,2 cm de espesor) se sumergió en una disolución del Compuesto 1 preparada como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 1, a una concentración de 1 mM en DMSO y se incubó durante la noche a 4 °C. La disolución se eliminó luego y el poliestireno se lavó exhaustivamente 20 en etanol y agua. El producto así obtenido se secó antes de uso.

[0060] Similarmente, los Compuestos 2, 3, 8 y 9 se inmovilizaron sobre poliestireno siguiendo este procedimiento. El grado de carga recubriendo el Compuesto 9 preparado como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 9 en H₂O/CH₃OH (4:1) después de la incubación durante la noche a 4 °C sobre poliestireno se realizó 25 usando placas de Petri hechas de este material. La cantidad de compuesto adsorbido en poliestireno se evaluó espectrofotométricamente (690 nm) midiendo la concentración del Compuesto 9 después de la desorción con DMF. Los resultados de las cargas en fase sólida en función de la concentración de recubrimiento, es decir, concentración del Compuesto 9 en la disolución inicial usada para la preparación del recubrimiento, se indican en la Figura 1.

30 EJEMPLO 14

[0061] Lentillas fabricadas de Nelfilcon A y PVA (Focus Daily, Ciba Vision) y catéteres de silicona (nélaton de 15 French de luz doble estéril, Maersk Medical Sdn, Malasia) se recubrieron por el Compuesto 1 preparado como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 1, por incubación durante la noche a 4 °C respectivamente en una disolución a 35 1 mM y 1 µM de Compuesto 1 en H₂O/CH₃OH (4:1), seguido de aclarado con PBS estéril.

EJEMPLO 15

[0062] Se trataron pocillos de poliestireno con una disolución de BSA que tenía una concentración de 0,1 mg/ml 40 y se incubaron durante 1 hora a 37 °C. La disolución se eliminó, los pocillos se lavaron con PBS e inmediatamente se trataron con una disolución del Compuesto 1, preparado como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 1. La disolución se incubó durante la noche a 4 °C, la disolución se eliminó y los pocillos se lavaron exhaustivamente con etanol, agua y se secaron antes de uso. Análogamente, los Compuestos 8-12 descritos en los Ejemplos 8-12 se han ligado a poliestireno siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente, obteniendo los mismos resultados.

45 EJEMPLO 16

[0063] Se trataron pocillos de poliestireno con una disolución de glutaraldehído (GA) en 0,1% de PBS y se incubaron durante 1 hora a 37 °C. La disolución de GA se eliminó, los pocillos se lavaron con PBS e inmediatamente 50 se trataron con una disolución del Compuesto 1bis preparado como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 1 a 1 mg/ml. La disolución se incubó durante la noche a 4 °C, la disolución se eliminó y los pocillos se secaron antes de uso. De la misma forma, los Compuestos 2bis, 8bis, 9bis, 10bis, 11bis y 12bis preparados como se ha descrito anteriormente en los Ejemplos 2 y 8-12 se usaron con el fin de recubrimiento.

55 EJEMPLO 17

[0064] Se trataron tubos de silicona con una disolución de GA en 0,1% de PBS y 0,01% de albúmina de suero humano (HSA) y se incubaron durante 1 hora a 37 °C. La disolución se eliminó, los tubos se lavaron con PBS e inmediatamente se trataron con diferentes disoluciones del Compuesto 1 preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 1 en DMSO y en mezclas H₂O/CH₃OH a diversas relaciones que oscilaban de 10:90 a 60 90:10.

[0065] Las disoluciones se incubaron durante la noche a 4 °C, las disoluciones se eliminaron y los tubos se lavaron hasta que no se detectó más fotosensibilidad, obteniéndose así un tubo que tenía un recubrimiento molecular del compuesto fotosensible.

[0066] Los Compuestos 2, 3 y 8-12 preparados como se ha descrito anteriormente en los Ejemplos 2, 3, 8-12 se han usado para recubrir tubos de silicona usando el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente, obteniendo los mismos resultados.

5 EJEMPLO 18

[0067] Tubos de nailon se despolimerizaron superficialmente parcialmente usando una disolución 2 N de HCl durante 3 h a temperatura ambiente. La superficie se neutralizó con una disolución de bicarbonato sódico y se trató con N-succinimidil-3-(2-piridiltio)-propionato (SPDP). Después de la reacción, el tubo se lavó exhaustivamente con etanol y se trató con ditioreitol 1 mM, para obtener la forma libre de -SH del reactivo inmovilizado sobre los tubos de nailon, siguiendo la reacción espectrofotométricamente midiendo el cromóforo 2-tiopiridona. Para la inmovilización se usaron los Compuestos 5, 6 y 7 preparados como se ha descrito anteriormente en los Ejemplos 5, 6 y 7, previamente modificados para introducir un grupo maleimido en el resto ftalocianina usando procedimientos convencionales descritos en Hermanson, Bioconjugate Techniques, Academic Press 1996.

10
15 **[0068]** El procedimiento descrito conduce a la unión covalente de los derivados de ftalocianina sobre la superficie modificada.

20 EJEMPLO 19

25 **[0069]** Se cultivó *Staphylococcus aureus* (cepa 6538 ATCC) en caldo de soja tríptica (Difco) a 37 °C bajo condiciones aerobias. Se tomaron células del cultivo durante la fase de crecimiento estacionario, se lavaron dos veces con PBS y se diluyeron en el mismo tampón a 1×10^4 . Se usaron lentes de contacto estériles (Focus Daily, Ciba Vision) hechas de Nelfilcon A y PVA y catéteres de nélaton de 15 French de luz doble estéril (Maersk Medical Sdn, Malasia) hechos de silicona preparados según el Ejemplo 14. Se dispusieron secciones de lentes de contacto o de catéter en placas de cultivo de tejido de 6 pocillos y se añadieron 2 ml de suspensión de *S. aureus* en cada pocillo. Las placas de cultivo se incubaron durante 5 minutos a 37 °C y luego se irradiaron (600-700 nm, 30 J/cm²). Despues de la irradiación, 100 µl tomados de las suspensiones de pocillos se diluyeron 10 veces seriadamente y se sembraron sobre agar de soja tríptica (TSA). Las placas de TSA se incubaron durante 24 h a 37 °C, se contaron las colonias y sus números se expresaron como UFC/ml.

30
35 **[0070]** También se realizaron controles de prueba sobre los dispositivos sin tratar.

[0071] Todos los experimentos se llevaron a cabo de tres a cinco veces, y los resultados se resumen en las siguientes Tablas 1 y 2.

Tabla 1

Dispositivos médicos	Densidad bacteriana media (\log_{10} UFC/ml) ± DE	
Irradiados		
	Control	Tratados
Catéteres	4,36 ± 0,14	0,25 ± 0,31
Lentes	4,38 ± 0,03	1,05 ± 0,50

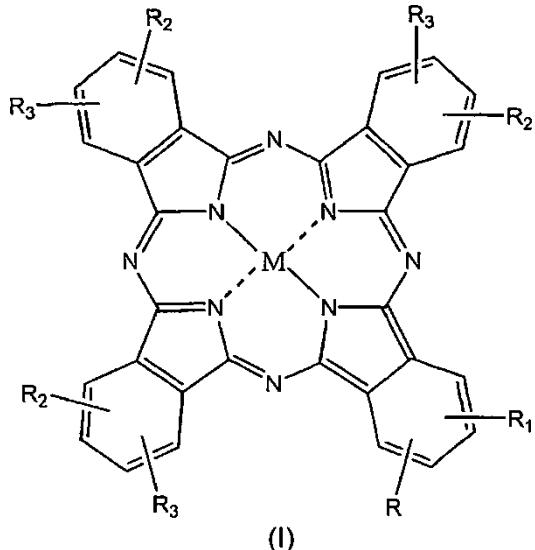
Tabla 2

Dispositivos médicos	Densidad bacteriana media (\log_{10} UFC/ml) ± DE	
No Irradiados		
	Control	Tratados
Catéteres	4,38 ± 0,08	3,92 ± 0,54
Lentes	4,42 ± 0,13	3,76 ± 0,04

REIVINDICACIONES

1. Uso de un producto polimérico que comprende un polímero unido, directamente o mediante un espaciador, a un derivado de ftalocianina de fórmula general (I)

5



en la que

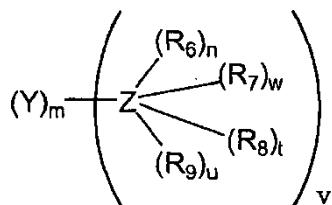
- 10 M está seleccionado de 2H y un metal seleccionado del grupo constituido por Zn, Si(OR')₂, Ge(OR')₂ y AlOR' en las que R' está seleccionado de H y grupos alquilo que tienen de 1 a 15 átomos de carbono;
 R está seleccionado de H, grupos que comprenden al menos un sustituyente amonio cuaternario, grupos que comprenden al menos un sustituyente amino alifático y grupo seleccionados de: -COOH, -SH, -NH₂, -CO-CH₂-Br, -SO₂Cl, maleimida, hidracina, fenol, imidato, biotina, posiblemente unidos al núcleo de ftalocianina mediante un espaciador adecuado (X)_p-W en la que X y p son como se han definido anteriormente y W está seleccionado de alquilo C₁-C₁₀, arilo y aril C₁-C₅-alquilo;
- 15 R₁, igual o diferente de R, está seleccionado de H, grupos que comprenden al menos un sustituyente amino alifático y grupos que comprenden al menos un sustituyente amonio cuaternario;
 R₂ y R₃, iguales o diferentes entre sí, están seleccionados de H, grupos alcoxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, grupos tioalcoxi que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, grupos que comprenden al menos un sustituyente amino alifático y grupos que comprenden al menos un sustituyente amonio cuaternario,
- 20 con la condición de que:

- 25 a) al menos uno de R, R₁, R₂ y R₃ sea un grupo que comprende al menos un sustituyente amino alifático o un grupo que comprende al menos un sustituyente amonio cuaternario y, si R, R₁, R₂ y R₃ son grupos que comprenden al menos un sustituyente amino alifático o grupos que comprenden al menos un sustituyente amonio cuaternario, o R y R₂ son grupos que comprenden al menos un sustituyente amino alifático o grupos que comprenden al menos un sustituyente amonio cuaternario y R₁ y R₃ son H, dichos grupos que comprenden al menos un sustituyente amino alifático o dichos grupos que comprenden al menos un sustituyente amonio cuaternario son los mismos;
- 30 b) si R y R₁ son ambos diferentes de H, están en las posiciones 1,4 ó 2,3, mientras que si solo uno de R y R₁ es diferente de H, está en la posición 1 ó 2;
- 35 c) si R₂ y R₃ son ambos diferentes de H, están en las posiciones 8, 11, 15, 18, 22, 25 ó 9, 10, 16, 17, 23, 24, mientras que si solo uno de R₂ y R₃ es diferente de H, está en las posiciones 8(11), 15(18), 22(25) o en las posiciones 9(10), 16(17), 23(24), **caracterizado por que** dicho polímero es un polímero insoluble en agua y en fluidos biológicos, posiblemente mezclado con o recubierto con un polímero soluble en agua o en fluidos biológicos

40 para la producción o el recubrimiento de artículos o dispositivos industriales y médicos autoesterilizantes.

- 40 2. Uso según la reivindicación 1, en el que dicho polímero insoluble está seleccionado del grupo constituido por algodón, viscosa, poliestireno, polietileno, polipropileno, poliacrilamida, poliamida, poli(alcohol vinílico), polisacáridos, ésteres de celulosa tales como acetato de celulosa, derivados de silicona y mezclas de los mismos.
- 45 3. Uso según las reivindicaciones 1 y 2, en el que dicho polímero soluble está seleccionado del grupo constituido por dextranos y sus derivados, proteínas y sus derivados metilados, e hidrolizados de proteína.

4. Uso según la reivindicación 1, en el que dicho grupo que comprende al menos un sustituyente amonio cuaternario o un sustituyente amino alifático es un grupo $(X)_p R_4$ en la que X está seleccionado del grupo constituido por O, -CH₂, CO, S, SO y -NR₅ en la que R₅ está seleccionado de H y alquilo C₁-C₁₅; y R₄ es



5

en la que

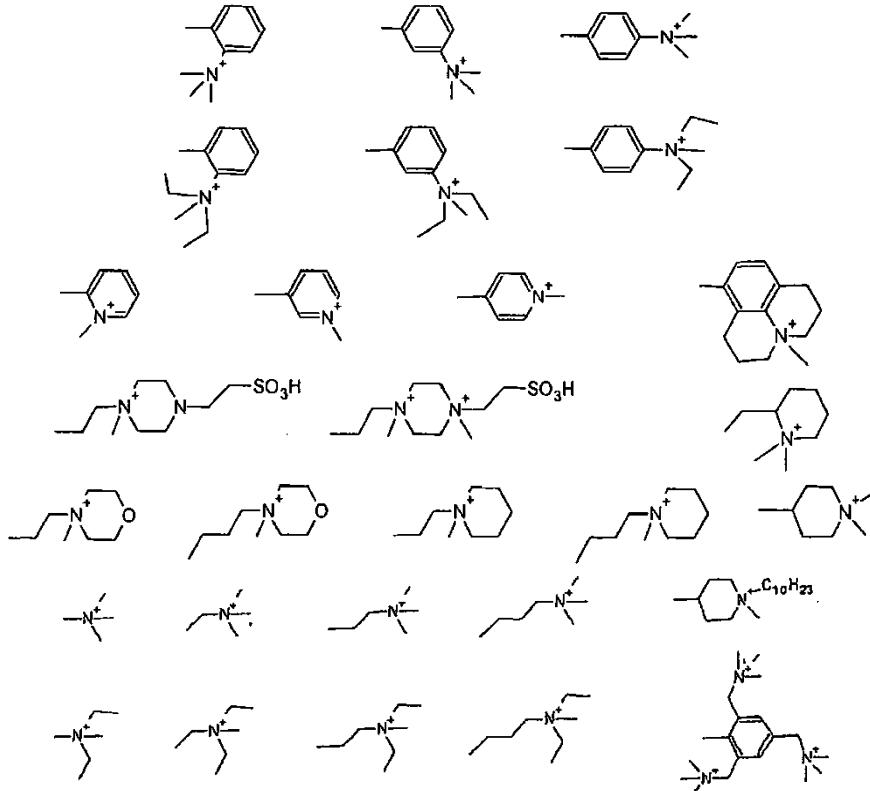
Y está seleccionado del grupo constituido por alquilo C₁-C₁₀ y fenilo, posiblemente sustituido, o Y forma con el grupo Z al que está unido un heterociclo saturado o insaturado, posiblemente sustituido, que puede comprender hasta 2 heteroátomos seleccionados del grupo constituido por N, O y S;
 Z está seleccionado del grupo constituido por -N, -CH₂N y -CONHCH₂CH₂N;
 R₆ y R₇, iguales o diferentes entre sí, están seleccionados del grupo constituido por alquilo C₁-C₁₅ y fenilo, o forman con el grupo Z al que están unidos un heterociclo saturado o insaturado, posiblemente sustituido, que puede comprender hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por N, O y S;
 R₈ y R₉, iguales o diferentes entre sí, están seleccionados del grupo constituido por H, alquilo C₁-C₁₅ y fenilo, y grupos R₁₀COOEt o R₁₀COOMe en los que R₁₀ es alquilo C₁-C₁₅;
 m, n, p, w, t y u son, independientemente entre sí, 0 ó 1; y
 v es un número entero entre 1 y 3,

20

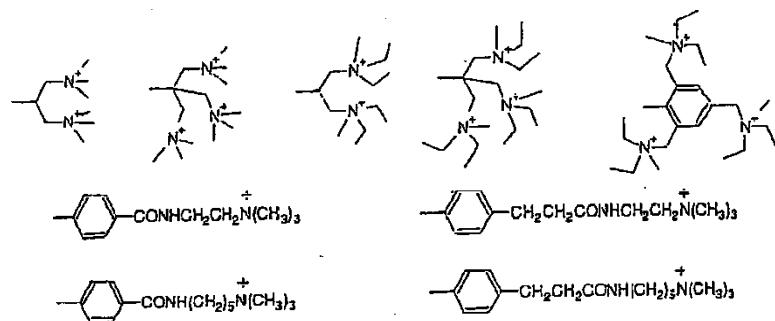
con la condición de que solo uno de n, w, t y u sea simultáneamente 0.

5. Uso según la reivindicación 1, en el que dicho grupo que comprende al menos un sustituyente amonio cuaternario está seleccionado de los siguientes grupos:

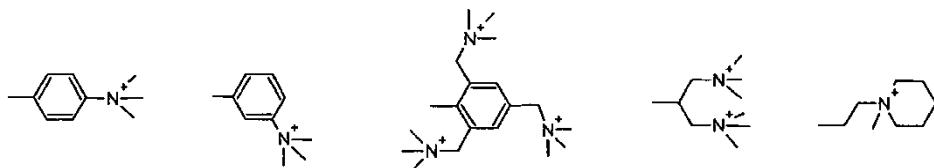
25



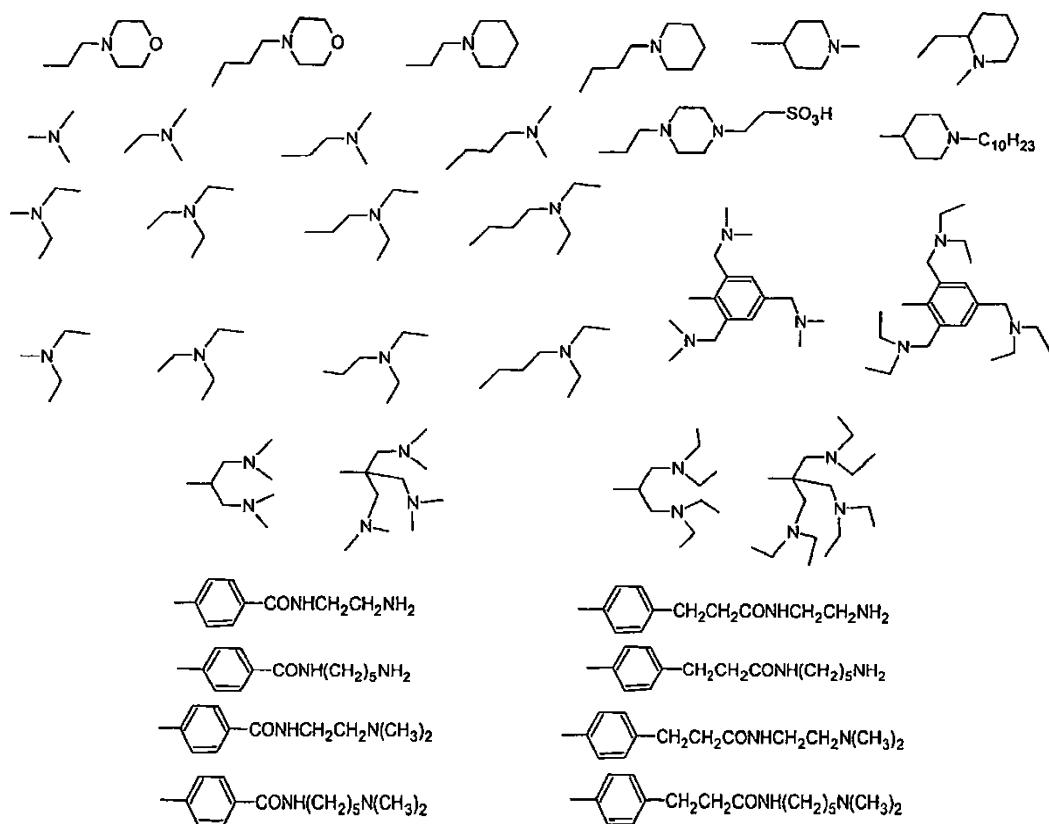
30



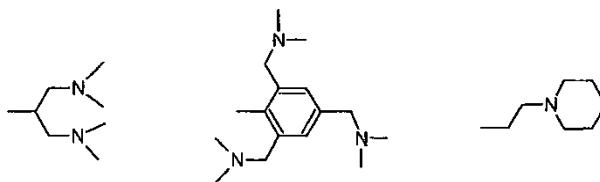
- 5 6. Uso según la reivindicación 1, en el que dicho grupo que comprende al menos un sustituyente amonio cuaternario está seleccionado de los siguientes grupos:



- 10 7. Uso según la reivindicación 1, en el que dicho grupo que comprende al menos un sustituyente amino alifático está seleccionado de los siguientes grupos:



- 8. Uso según la reivindicación 1, en el que dicho grupo que comprende al menos un sustituyente amino alifático está seleccionado de los siguientes grupos:**



9. Uso según la reivindicación 1, en el que en el derivado de ftalocianina de fórmula (I) M es Zn.

5 **10.** Uso según la reivindicación 1, en el que dicho heterociclo saturado o insaturado está seleccionado del grupo constituido por morfolina, piperidina, piridina, pirimidina, piperazina, pirrolidina, pirrolina, imidazol y julolidina.

10 **11.** Uso según la reivindicación 1, en el que si R es un grupo seleccionado de:-COOH, -SH, -NH₂, -CO-CH₂-Br, -SO₂Cl, maleimida, hidracina, fenol, imidato, biotina, posiblemente unido al núcleo de ftalocianina mediante un espaciador adecuado (X)p-W en la que X y p son como se han definido anteriormente y W está seleccionado de alquilo C₁-C₁₀, arilo y aril C₁-C₅-alquilo; R₁ es igual a H y R₂ y R₃ están seleccionados de H, grupos que comprenden al menos un sustituyente amino alifático y grupos que comprenden al menos un sustituyente amonio cuaternario, a condición de que al menos uno de R₂ y R₃ sea diferente de H.

15 **12.** Uso según la reivindicación 1, en el que dicho derivado de ftalocianina de fórmula general (I) está seleccionado entre los siguientes compuestos:

- Diyoduro del derivado de ftalocianina de fórmula (I) en la que M es Zn, R₁ = R₂ = R₃ = H y R = 1,3-bis-(trimetilamonio)-2-propiloxi en la posición 2 [Compuesto 1]

20 - Derivado de ftalocianina de fórmula (I) en la que M es Zn, R₁ = R₂ = R₃ = H y R = 1,3-bis-(dimetilamino)-2-propiloxi en la posición 2 [Compuesto 1bis];

- Octayoduro del derivado de ftalocianina de fórmula (I) en la que M es Zn, R₁ = R₂ = H y R = R₃ = 1,3-bis-(dimetil-etylacetato-amonio)-2-propiloxi en las posiciones 2, 9(10), 16(17), 23(24) [Compuesto 2]

25 - Derivado de ftalocianina de fórmula (I) en la que M es Zn, R₁ = R₂ = H y R = R₃ = 1,3-bis-(dimetilamino)-2-propiloxi en las posiciones 2, 9(10), 16(17), 23(24) [Compuesto 2bis]

- Diyoduro del derivado de ftalocianina de fórmula (I) en la que M es Zn, R₁ = R₂ = R₃ = H y R = 1,3-bis-(dimetil-etylacetato-amonio)-2-propiloxi en la posición 2 [Compuesto 3]

30 - Octayoduro del derivado de ftalocianina de fórmula (I) en la que M es Zn, R₁ = R₂ = H y R = R₃ = 1,3-bis-(dimetil-(2-hidroxicarbonil)etyl-amonio)-2-propiloxi en las posiciones 2, 9(10), 16(17), 23(24) [Compuesto 4]

- Diyoduro del derivado de ftalocianina de fórmula (I) en la que M es Zn, R₁ = R₂ = R₃ = H y R = 1,3-bis-(dimetil-(2-hidroxicarbonil)etyl-amonio)-2-propiloxi en la posición 2 [Compuesto 5]

35 - Triyoduro del derivado de ftalocianina de fórmula (I) en la que M es Zn, R₁ = R₃ = H, R = 4-hidroxicarbonilfenoxi en la posición 2 y R₂ = [3-(N,N,N-trimetilamonio)fenoxi] en las posiciones 9(10), 16(17), 23(24) [Compuesto 6]

- Triyoduro del derivado de ftalocianina de fórmula (I) en la que M es Zn, R₁ = R₃ = H, R = 4-hidroxicarbonilfenoxi en la posición 2 y R₂ = [3-(N,N,N-trimetilamonio)fenoxi] yoduro en las posiciones 8(11), 15(18), 22(25) [Compuesto 7]

- Tetrayoduro del derivado de ftalocianina de fórmula (I) en la que M es Zn, R₁ = R₃ = H, R = R₂ = [3-(N,N,N-trimetilamonio)fenoxi] en las posiciones 2,9(10), 16(17), 23(24) [Compuesto 8]

40 - Derivado de ftalocianina de fórmula (I) en la que M es Zn, R₁ = R₃ = H, R = R₂ = [3-(N,N,N-dimetilamino)fenoxi] en las posiciones 2,9(10), 16(17), 23(24) [Compuesto 8bis]

- Tetracloruro del derivado de ftalocianina de fórmula (I) en la que M es Zn, R₁ = R₃ = H, R = R₂ = [3-(N,N,N-trimetilamonio)fenoxi] en las posiciones 1, 8(11), 15(18), 22(25) [Compuesto 9]

45 - Derivado de ftalocianina de fórmula (I) en la que M es Zn, R₁ = R₃ = H, R = R₂ = [3-(N,N,N-dimetilamino)fenoxi] en las posiciones 1, 8(11), 15(18), 22(25) [Compuesto 9bis]

- Tetracloruro del derivado de ftalocianina de fórmula (I) en la que M es Zn, R₁ = R₃ = H, R = R₂ = [4-(N,N,N-trimetilamonio)fenoxi] en las posiciones 1, 8(11), 15(18), 22(25) [Compuesto 10]

50 - Derivado de ftalocianina de fórmula (I) en la que M es Zn, R₁ = R₃ = H, R = R₂ = [4-(N,N,N-dimetilamino)fenoxi] en las posiciones 1, 8(11), 15(18), 22(25) [Compuesto 10bis]

- Octacloruro del derivado de ftalocianina de fórmula (I) en la que M es Zn, R = R₁ = R₂ = R₃ = [3-(N,N,N-trimetilamonio)fenoxi] en las posiciones 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24 [Compuesto 11]

55 - Derivado de ftalocianina de fórmula (I) en la que M es Zn, R = R₁ = R₂ = R₃ = [3-(N,N-dimetilamino)fenoxi] en las posiciones 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24 [Compuesto 11bis]

- Octacloruro del derivado de ftalocianina de fórmula (I) en la que M es Zn, R = R₁ = R₂ = R₃ = [3-(N,N,N-metildietilamonio)fenoxi] en las posiciones 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24 [Compuesto 12]

60 - Derivado de ftalocianina de fórmula (I) en la que M es Zn, R = R₁ = R₂ = R₃ = [3-(N,N-dietilamino)fenoxi] en las posiciones 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24 [Compuesto 12bis]

13. Uso según la reivindicación 1, en el que dicho espaciador procede del enlace de dicho derivado de ftalocianina y dicho polímero por un agente bifuncional adecuado seleccionado del grupo constituido por carbodiimidas,

glutaraldehído, clorotriazina de 1,1'-carbonildiimidazol, bromuro de cianógeno, anhídridos mixtos, imidoésteres y derivados de maleimido.

5 **14.** Artículos o dispositivos médicos autoesterilizantes que comprenden el producto polimérico como se define en las reivindicaciones 1-13, posiblemente en combinación con una o más sustancias farmacéuticamente activas.

15. Artículos o dispositivos médicos autoesterilizantes que tienen al menos una superficie recubierta con el producto polimérico como se define en las reivindicaciones 1-13.

10 **16.** Artículos o dispositivos médicos autoesterilizantes según la reivindicación 14 ó 15, seleccionados del grupo constituido por catéteres, tubos guía, sondas, válvulas cardíacas, prótesis para tejidos blandos, prótesis de origen animal, tendones artificiales, sustituciones de hueso y cardiovasculares, lentes de contacto, oxigenadores de la sangre, riñones artificiales, corazones, páncreas e hígados, bolsas de sangre, jeringuillas, instrumentos quirúrgicos, sistemas de filtro, instrumentos de laboratorio, recipientes para cultivos y para regeneración celular y tisular, soportes para péptidos, proteínas y anticuerpos, adyuvantes clínicos para uso doméstico y hospitalario, recipientes e instrumentos para uso cosmético.

15

17. Derivados de ftalocianina de fórmula (I) seleccionados de:

20 - octayoduro del derivado de ftalocianina de fórmula (I) en la que M es Zn, R₁ = R₂ = H y R = R₃ = 1,3-bis-(dimetil-etilacetato-amonio)-2-propiloxi en las posiciones 2, 9(10), 16(17), 23(24); y
- diyoduro del derivado de ftalocianina de fórmula (I) en la que M es Zn, R₁ = R₂ = R₃ = H y R = 1,3-bis-(dimetil-etilacetato-amonio)-2-propiloxi en la posición 2.

Figura 1

