

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 494 668**

51 Int. Cl.:

**A61K 33/42** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.04.2011** **E 11718210 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014** **EP 2563375**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas con agentes antimicrobianos de fosfonio**

30 Prioridad:

**28.04.2010 US 328815 P**

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

**15.09.2014**

73 Titular/es:

**ALCON RESEARCH, LTD. (100.0%)  
6201 South Freeway, Mail Code TB4-8  
Fort Worth, TX 76134-2099, US**

72 Inventor/es:

**CHOWHAN, MASOOD A.;  
HAN, WESLEY WEHSIN y  
SCHNEIDER, L. WAYNE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 494 668 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**

Composiciones farmacéuticas con agentes antimicrobianos de fosfonio

**Referencia cruzada a solicitud relacionada**

5 La presente solicitud reivindica la prioridad en virtud de 35 U.S.C § 119 con respecto a la solicitud de patente provisional de EE.UU. con N° de serie 61/328.815, presentada el 28 de abril de 2010.

**Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que incluyen un agente antimicrobiano de fosfonio. La presente invención se refiere a una composición oftálmica (por ejemplo, una solución oftálmica acuosa) que incluye un compuesto de sal de fosfonio como agente antimicrobiano.

**10 Antecedentes de la invención**

15 Las composiciones farmacéuticas, particularmente las composiciones oftálmicas, óticas y nasales, que son utilizadas varias veces por un paciente son a veces denominadas de naturaleza "multidosis". Dichas composiciones se pueden fabricar en condiciones estériles mediante procedimientos que son muy conocidos por los expertos en la materia. Sin embargo, una vez abierto el envase de un producto, de manera que la composición contenida en el mismo queda expuesta a la atmósfera y a otras posibles fuentes de contaminación microbiana (por ejemplo, las manos de un paciente humano), la esterilidad del producto puede verse afectada. Por lo tanto, dichas composiciones farmacéuticas normalmente requieren el uso de un conservante que ayude en la prevención del crecimiento de microorganismos fúngicos y bacterianos. Por otra parte, dichos conservantes normalmente son necesarios para garantizar que dichas composiciones cumplan con los requisitos de eficacia de conservación de la Farmacopea de Estados Unidos ("USP") y/o las directrices análogas de otros países.

20 Aunque, por lo general, se necesitan dichos conservantes para proporcionar la eficacia de conservación requerida, esos mismos conservantes pueden mostrar grados variables de incomodidad y/o toxicidad para los tejidos del organismo. Además, las composiciones farmacéuticas multidosis se suelen diseñar para entrar en contacto varias veces con determinadas partes del organismo (por ejemplo, la córnea del ojo u otro tejido corporal), directa o indirectamente, pudiendo ser dichas partes del cuerpo especialmente sensibles a agentes químicos exógenos. Por consiguiente, para reducir al mínimo el potencial de los efectos dañinos en dicho tejido, es preferible usar conservantes antimicrobianos que sean relativamente no tóxicos para el tejido, y usar dichos conservantes a concentraciones relativamente bajas.

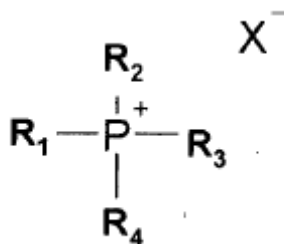
25 A menudo, resulta difícil conseguir el equilibrio deseado entre la eficacia antimicrobiana y los posibles efectos toxicológicos de los conservantes antimicrobianos. Más concretamente, la concentración de un agente antimicrobiano necesario para la conservación de las formulaciones farmacéuticas multidosis de la contaminación microbiana puede hacer posible que se produzcan efectos toxicológicos en la córnea y/u otros tejidos corporales. El uso de concentraciones inferiores de los agentes antimicrobianos generalmente ayuda a reducir la posibilidad de que se produzcan dichos efectos toxicológicos, pero las concentraciones inferiores pueden ser insuficientes para alcanzar el nivel requerido de eficacia biocida (es decir, la conservación antimicrobiana).

30 En vista de este equilibrio, la industria farmacéutica sigue buscando agentes antimicrobianos que proporcionen un alto grado de eficacia de conservación, presentando a la vez un grado relativamente bajo de toxicidad.

**Sumario de la invención**

Por consiguiente, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica oftálmica que comprende:

40 un agente antimicrobiano de fosfonio de acuerdo con la siguiente fórmula:



en la que:

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan, de manera independiente, del grupo que consiste en H, alquilo (por ejemplo,

metilo o etilo), arilo (por ejemplo, fenilo), alcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo o alcohol; y  
 $X^-$  es un contraión, y  
 agua;

5 en el que el agente antimicrobiano de fosfonio es al menos el 0,0001 % p/p de la composición y no más del 0,5 % p/p; y  
 en el que la composición es adecuada para la administración parenteral, oral o tópica a un ser humano; y  
 en la que bien:

- i. al menos dos de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son un grupo hidroxialquilo; o
- ii. al menos uno de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  es una cadena larga de alquilo de al menos 8 átomos de carbono; o
- iii. ambos.

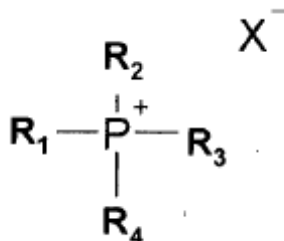
### **Breve Descripción de las figuras**

Las Fig. 1 y 2 ilustran la citotoxicidad relativa de los compuestos, algunos de los cuales son de acuerdo con la presente invención.

### **Descripción detallada de la invención**

15 La presente invención se basa en la provisión de una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fosfonio como agente antimicrobiano. Ventajosamente, se ha encontrado que dichas composiciones se pueden formular para que presenten grados relativamente altos de actividad antimicrobiana, presentando a la vez una toxicidad relativamente baja. Se ha encontrado que dichos compuestos de fosfonio son particularmente útiles como agentes antimicrobianos en composiciones oftálmicas tales como soluciones desinfectantes para lentes de contacto  
 20 y composiciones farmacéuticas oftálmicas (es decir, composiciones oftálmicas que incluyen un agente terapéutico oftálmico).

Las composiciones de la presente invención incluyen un compuesto de fosfonio que tiene la siguiente fórmula:



en la que:

25  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan, de manera independiente, del grupo que consiste en H, alquilo (por ejemplo, metilo o etilo), arilo (por ejemplo, fenilo), alcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo o alcohol; y  
 $X^-$  es un contraión aniónico.

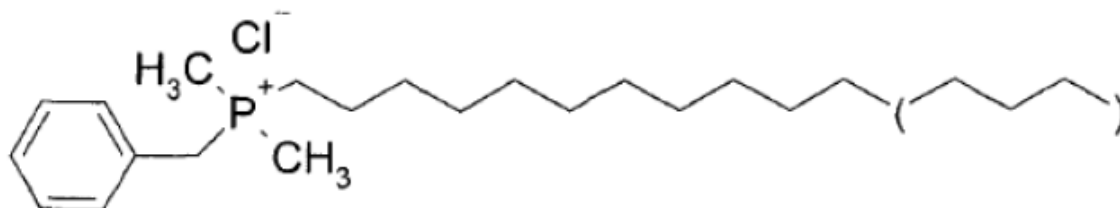
30 El contraión  $X^-$  se puede seleccionar de entre un sulfato, un sulfonato, un borato, un fosfato, un halógeno, un compuesto que contiene halógeno, un ácido inorgánico, citrato, acetato u otro ácido orgánico, cualquier combinación de los mismos o similares. Preferentemente, el contraión  $X^-$  es un halógeno o un compuesto que contiene halógeno tal como cloruro, bromuro, fluoruro, yoduro, tetrafluoroborato, combinaciones de los mismos o similares.

35 Los ejemplos de agentes antimicrobianos de fosfonio adecuados incluyen, sin limitación, cloruro de tetraquis(hidroximetil)fosfonio, cloruro de tributiltetradecilfosfonio, bromuro de tributildodecilfosfonio, bromuro de tributilhexadecilfosfonio, bromuro de trifeniltetradecilfosfonio, bromuro de trifenildodecilfosfonio, trihexiltetradecilfosfonio, cloruro de trihexiltetradecilfosfonio, cloruro de bencildimetildodecilfosfonio, cloruro de bencildimetiltetradecilfosfonio, cloruro de bencildihidrometildodecilfosfonio, cloruro de bencildihidroximetiltetradecilfosfonio, cloruro de trihidroximetildodecilfosfonio y cloruro de trihidroximetiltetradecilfosfonio, o cualquier combinación de los mismos. El agente antimicrobiano se puede seleccionar de entre cualquiera de estos compuestos o cualquier combinación de los mismos.

40 Se ha encontrado que los grupos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  de los agentes antimicrobianos de fosfonio de la presente invención pueden tener efectos significativos en las características de dichos agentes. En general, los compuestos que tienen uno o dos de los grupos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  como cadenas alifáticas relativamente largas (es decir, cadenas de al menos 8 o 9, más normalmente de al menos 10, e incluso posiblemente de al menos 12 o 14 átomos de carbono, pero también normalmente no superiores a 20, más normalmente no superiores a 16, e incluso posiblemente no superiores a 14 o incluso 12 átomos de carbonos) presentan grados relativamente altos de eficacia antimicrobiana,  
 45

5 donde el resto de dichos grupos (dos o tres de los grupos) son grupos orgánicos, inorgánicos o alquilo más pequeños (por ejemplo, grupos alquilo ramificados, no ramificados o cíclicos) con no más de 7, más normalmente no más de 6, e incluso posiblemente no más de 4 átomos de carbono. Estas moléculas también tendían a presentar una citotoxicidad relativamente baja en comparación con otros compuestos antimicrobianos (por ejemplo, cloruro de benzalconio), que se usan en la actualidad ampliamente en productos oftálmicos y otros productos farmacéuticos. Se cree que, en particular, este es el caso del uso de dichos compuestos de fosfonio a nivel equimolar con respecto a otros compuestos antimicrobianos.

Se cree que el siguiente compuesto corresponde probablemente a agentes antimicrobianos de fosfonio particularmente deseables:



**Cloruro de bencildimetilalquifosfonio**  
**Longitudes de las cadenas de alquilo de C10 o C12 a C16**

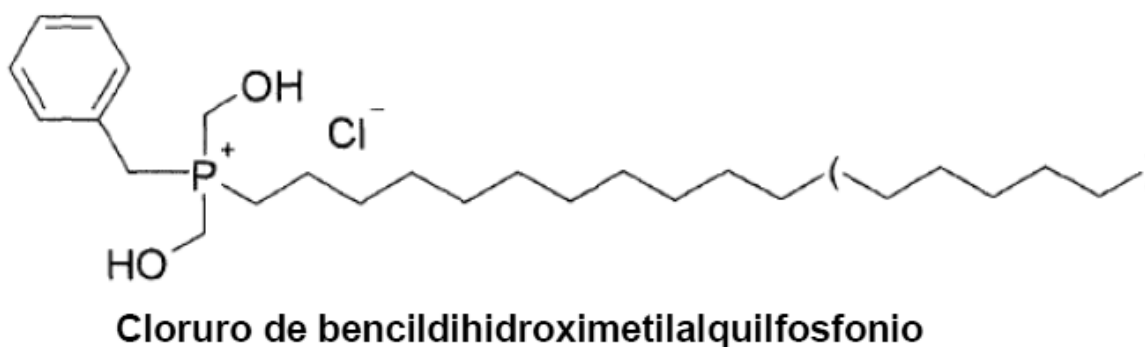
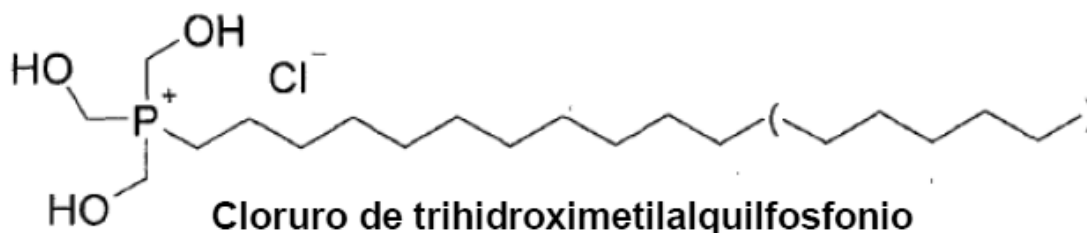
10 Con respecto a los compuestos anteriores, también se ha observado que los compuestos que tienen grupos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> muy similares o iguales, particularmente grupos alquilo iguales o similares, tienden a presentar una eficacia antimicrobiana menos deseable. Sin embargo, más ventajosamente, se ha identificado un determinado grupo de compuestos de fosfonio que no cumple esta observación. Se ha observado que estos grupos de compuestos que  
 15 tienen múltiples grupos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> que son similares o iguales proporcionan una eficacia de conservación muy deseable, proporcionando a la vez grados muy bajos de toxicidad. Para estos compuestos, dos, y más preferentemente tres o la totalidad de los grupos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son un grupo hidroxialquilo o un grupo hidroxilo. Por lo tanto, en una realización preferida, al menos dos, más normalmente al menos dos, incluso más normalmente al menos tres e incluso más normalmente la totalidad de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan, de manera independiente, del  
 20 grupo que consiste en hidroxilo e hidroxialquilo. En una realización preferida, al menos uno, más normalmente al menos dos, incluso más normalmente al menos tres e incluso más normalmente la totalidad de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidroxialquilo (por ejemplo, hidroximetilo). Por otra parte, cuando dos o más de los grupos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidroxialquilo, se prefiere que las porciones alquilo de esos grupos sean iguales o difieran en no más de dos y, más preferentemente en no más de un átomo de carbono. En una realización muy preferida, los grupos hidroxialquilo se  
 25 seleccionan del grupo que incluye grupos hidroximetilo, hidroxietilo e hidroxipropilo. También es preferible, para al menos dos, tres o la totalidad de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, que sean el mismo grupo, en particular hidroximetilo. Un agente antimicrobiano de fosfonio particularmente preferido es la sal de tetraquishidroximetilfosfonio, particularmente cloruro de tetraquishidroximetilfosfonio.

30 Como ventaja adicional, los agentes antimicrobianos de fosfonio que tienen uno o varios grupos hidroxilo, uno o varios grupos hidroxialquilo (por ejemplo, hidroximetilo) o una combinación de los mismos para uno, dos, tres o la totalidad de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienden a ser relativamente hidrófilos y solubles en agua. Dichos compuestos se pueden integrar más fácilmente en composiciones oftálmicas, así como en otras composiciones farmacéuticas, particularmente en composiciones acuosas. En realizaciones preferidas, el agente antimicrobiano de fosfonio de la presente solicitud presenta un grado relativamente alto de solubilidad en agua. Dichos agentes antimicrobianos  
 35 pueden tener, por ejemplo, una solubilidad en agua que es del al menos 1,0 %, más normalmente del al menos 3 % e incluso posiblemente del 10 % o 50 % a 23 °C.

El agente antimicrobiano de fosfonio normalmente se puede emplear a concentraciones relativamente bajas dentro de las composiciones de la presente invención. El agente antimicrobiano de fosfonio normalmente es al menos aproximadamente el 0,0001 % p/p, más normalmente al menos aproximadamente el 0,001 % p/p, todavía más  
 40 normalmente al menos aproximadamente el 0,005 % p/p de la composición global. El agente antimicrobiano de fosfonio normalmente no es superior al aproximadamente 0,5 % p/p, más normalmente no es superior al aproximadamente 0,1 % p/p, todavía más normalmente no es superior al aproximadamente 0,05 % p/p e incluso, posiblemente, no es superior al aproximadamente 0,02 % p/p o incluso aproximadamente el 0,008 % p/p de la composición global.

45 También se cree que los compuestos de fosfonio de la presente invención que tienen uno o dos de los grupos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> como una cadena alifática larga como se ha descrito anteriormente y que tienen dos o tres de los grupos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> como un hidroxilo, hidroxialquilo tal como hidroximetilo o cualquier combinación como se ha descrito anteriormente pueden tener características antimicrobianas y de toxicidad deseables. Como ejemplos, los siguientes

compuestos tienden a ser agentes antimicrobianos de fosfonio particularmente deseables:



5 Se contempla que el agente antimicrobiano de fosfonio de la presente invención se puede seleccionar de entre cualquiera de los agentes antimicrobianos de fosfonio descritos en el presente documento o cualquier combinación de los agentes antimicrobianos de fosfonio descritos en el presente documento.

En general, se contempla que las composiciones de la presente invención se pueden configurar para la administración parenteral, oral o tópica a un mamífero, particularmente a un ser humano. Preferentemente, las composiciones se configuran para administraciones oculares, óticas o nasales. En una realización muy preferida, las composiciones se configuran para la administración ocular mediante la administración tópica.

10 Las composiciones de la presente invención se pueden proporcionar en forma de cremas, geles, suspensiones, soluciones o similares. Preferentemente, y en particular para las aplicaciones oculares, óticas o nasales, las composiciones de la presente invención son acuosas, y incluyen una cantidad sustancial de agua (por ejemplo, al menos el 30 % p/p, más normalmente al menos el 70 % p/p y aún más normalmente al menos el 90 o incluso 96 % p/p de agua).

15 Se contempla que el agente antimicrobiano de fosfonio de la presente solicitud se puede usar en combinación con otros conservantes tales como cloruro de benzalconio (BAC), compuesto polimérico de amonio cuaternario, polihexametil-biguanida (PHMB) o similares. Sin embargo, ventajosamente, se ha encontrado que el agente antimicrobiano de fosfonio de la presente solicitud puede ser el único conservante en las composiciones de la presente invención.

20 Los compuestos antimicrobianos de fosfonio de la presente invención son particularmente útiles en composiciones oftálmicas acuosas y, en particular, composiciones oftálmicas multidosis. La expresión "composiciones oftálmicas" normalmente abarca varios tipos diferentes de composiciones, y los compuestos de fosfonio de la presente invención son útiles para la gran mayoría de dichas composiciones. Sin embargo, los compuestos de fosfonio de la presente invención son particularmente útiles para las composiciones farmacéuticas oftálmicas terapéuticas y  
 25 composiciones de limpieza y/o desinfección de lentes de contacto. A los efectos de la presente invención, las composiciones farmacéuticas oftálmicas terapéuticas son aquellas composiciones que incluyen uno o más agentes terapéuticos para el tratamiento de una afección ocular, mientras que las composiciones de limpieza y desinfección de lentes de contacto normalmente carecen de dichos agentes terapéuticos. En cambio, las composiciones de limpieza y desinfección de lentes de contacto normalmente incluirán uno o más agentes de limpieza que eliminan las  
 30 proteínas de las lentes de contacto cuando las lentes se empapan en la composición.

Los ejemplos no limitantes de posibles agentes terapéuticos oftálmicos para la presente invención incluyen: agentes antiglaucoma; agentes antiangiogénesis; agentes antiinfecciosos; agentes antiinflamatorios; factores de crecimiento; agentes inmunosupresores; y agentes antialérgicos. Los agentes antiglaucoma incluyen bloqueadores  $\beta$  tales como betaxolol y levobetaxolol; inhibidores de la anhidrasa carbónica tales como brinzolamida y dorzolamida;  
 35 prostaglandinas tales como travoprost, bimatoprost y latanoprost; serotoninérgicos; muscarínicos; agonistas dopaminérgicos. Los agentes antiangiogénesis incluyen el acetato de Anecortave (RETAANE™, Alcon™ Laboratories, Inc., de Fort Worth, TX) y los inhibidores del receptor tirosina quinasa (RTKi). Los agentes

antiinflamatorios incluyen agentes antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, tales como actínido de triamcinolona, suprofen, diclofenac, ketorolac, nepafenac, rimexolona y tetrahidrocortisol. Los factores de crecimiento incluyen EGF o VEGF. Los agentes antialérgicos incluyen olopatadina y epinastina. El fármaco oftálmico puede estar presente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

- 5 Las composiciones oftálmicas de acuerdo con la presente invención también pueden incluir tensioactivos, agentes tampón, agentes de tonicidad, antioxidantes, agentes modificadores de la viscosidad, cualquier combinaciones de los mismos o similares.

La composición de la presente invención también puede incluir borato, poliol o ambos con el fin de tamponar y/o mejorar la actividad antimicrobiana. Como se usa en el presente documento, el término "borato" se referirá a ácido bórico, sales de ácido bórico, derivados de borato y otros boratos farmacéuticamente aceptables, o combinaciones de los mismos. Los más adecuados son: ácido bórico, borato de sodio, borato de potasio, borato de calcio, borato de magnesio, borato de manganeso y otras de dichas sales de borato. Como se usa en el presente documento, el término "poliol" incluye cualquier compuesto que tenga al menos un grupo hidroxilo en cada uno de dos átomos de carbono adyacentes que no estén en configuración *trans* entre sí. Los polioles pueden ser lineales o cíclicos, sustituidos o no sustituidos, o mezclas de los mismos, siempre que el complejo resultante sea hidrosoluble y farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de dichos compuestos incluyen: azúcares, alcoholes de azúcar, ácidos de azúcar y ácidos urónicos. Los polioles preferidos son azúcares, alcoholes de azúcar y ácidos de azúcar, incluyendo, pero sin limitación: manitol, glicerina, xilitol, sorbitol y propilenglicol. El manitol es un poliol particularmente preferido como se ilustra en los ejemplos incluidos en el presente documento. Como tal, en una realización preferida, el poliol de la composición es completamente o sustancialmente completamente (es decir, al menos el 70 % en peso) manitol.

Como se sabe, el borato interactúa con los polioles tales como el glicerol, propilenglicol, sorbitol y manitol para formar complejos de borato y poliol. El tipo y la proporción de dichos complejos dependen del número de grupos OH de un poliol en los átomos de carbono adyacentes que no estén en configuración *trans* entre sí. Se entenderá que los porcentajes de peso/volumen de los ingredientes poliol y borato incluyen esas cantidades bien como parte de un complejo o no.

Por lo general, el poliol es al menos el 0,005 % p/v, más normalmente al menos el 0,05 % p/v e incluso posiblemente al menos el 0,1 % p/v de la composición. Normalmente, el poliol no es superior al 2,0 % p/v, más normalmente no es superior al 1,0 % p/v e incluso, posiblemente, no es superior al 0,2 % p/v de la composición. En una realización preferida, el poliol incluye, o es completamente o sustancialmente completamente manitol, y la cantidad de manitol es al menos del 0,03 % p/v, más normalmente al menos del 0,07 % p/v e incluso posiblemente al menos del 0,09 % p/v de la composición, y por lo general, no es superior al 1,5 % p/v, más normalmente no es superior al 1,0 % p/v e incluso, posiblemente, no es superior al 0,13 % p/v de la composición.

El borato, particularmente cuando el borato es completamente o sustancialmente completamente ácido bórico, normalmente es al menos el 0,05 % p/v, más normalmente al menos el 0,18 % p/v e incluso posiblemente al menos el 0,27 % p/v de la composición, y por lo general no es superior al 1,0 % p/v, más normalmente no es superior al 0,5 % p/v, incluso más normalmente no es superior al 0,4 % p/v e incluso, posiblemente, no es superior al 0,35 % p/v o 0,33 % p/v de la composición .

Por lo general, las composiciones oftálmicas se proporcionan en dispensadores. Estos dispensadores normalmente contienen al menos 0,5 ml, más normalmente al menos 3 ml y más normalmente al menos 10 ml de la composición, pero no contienen más de 50.000 ml, más normalmente no más de 10.000 ml, más normalmente no más de 1.000 ml de la composición. Las composiciones farmacéuticas oftálmicas terapéuticas se proporcionan preferentemente en un dispensador tal como un cuentagotas, y estos cuentagotas normalmente contienen al menos 0,5 ml, más normalmente al menos 1,0 ml e incluso más normalmente al menos 2,0 ml de la composición farmacéutica, y normalmente no contienen más de aproximadamente 100 ml, más normalmente no más de aproximadamente 50 ml e incluso más normalmente no más de 20 ml de la composición farmacéutica. Las composiciones de limpieza y/o desinfección de lentes de contacto se proporcionan preferentemente en un dispensador que contiene al menos 10 ml, más normalmente al menos 30 ml e incluso más normalmente al menos 70 ml de la composición, y normalmente no contienen más de aproximadamente 10.000 ml, más normalmente no más de aproximadamente 1.000 ml e incluso más normalmente no más de 300 ml de la composición.

También se contempla que las composiciones de la presente invención pueden incluir o se pueden usar en combinación con uno o más agentes oxidantes. Dichos agentes oxidantes pueden ser particularmente deseables para su uso con soluciones de limpieza y/o desinfección de lentes de contacto. El/los agente/s oxidante/s se pueden incluir como parte de una sola solución o se pueden proporcionar como parte de un sistema de dos partes. Los agentes oxidantes adecuados para su uso en las composiciones de la presente invención incluyen, sin limitación, peróxidos (por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxido de urea o similares); compuestos generadores de peróxido tales como los perboratos (por ejemplo, perborato de sodio) y ácido peracético; clorito de sodio y dióxido de cloro, cualquier combinación de los mismos o similares.

Cuando el agente oxidante se usa como parte de un sistema de dos partes, el agente oxidante normalmente se

proporciona como el agente antimicrobiano principal de una solución. En dichas circunstancias, el agente antimicrobiano de fosfonio se proporciona como un agente antimicrobiano de respaldo para evitar el nuevo crecimiento de microbios. Por supuesto, el agente antimicrobiano de fosfonio también se puede proporcionar como el principal agente antimicrobiano en un sistema de este tipo.

5 Cuando el agente oxidante forma parte de una sola solución, por lo general, se usa a una concentración relativamente baja. Normalmente, el agente oxidante será del al menos 0,00001 % p/p, más normalmente del al menos 0,0001 % p/p y, posiblemente, del al menos 0,0005 % p/p de la composición. El agente oxidante normalmente no será superior al 0,01 % p/p, más normalmente no será superior al 0,001 % p/p e incluso más normalmente no será superior al 0,0007 % p/p de la composición.

10 La presente invención es particularmente útil para el suministro de composiciones farmacéuticas multidosis (por ejemplo, oftálmicas) que tienen actividad antimicrobiana suficiente para permitir que las composiciones cumplan los requisitos de eficacia de conservación de la USP, así como otras normas de eficacia de conservación para composiciones farmacéuticas acuosas.

15 En la siguiente tabla, se exponen las normas de eficacia de conservación para las soluciones oftálmicas multidosis en EE.UU. y otros países y regiones:

**Criterios de la prueba de eficacia de conservación (“PET”) (Reducción en orden logarítmico del inóculo microbiano a lo largo del tiempo)**

	Bacterias	Hongos
USP 31	Una reducción de 1 log (90 %) al 7 día; 3 log (99,9 %) al 14 día y ningún aumento tras el décimo cuarto día.	Las composiciones deben demostrar su eficacia durante todo el período de prueba, lo que significa que no haya aumentos de 0,5 log ni superiores con respecto al inóculo inicial.
Japón	3 log a los 14 días; y ningún aumento desde el 14 día al 28 día.	Ningún aumento desde el recuento inicial a los 14 y 28 días.
Ph. Eur. A <sup>1</sup>	Una reducción de 2 log (99 %) a las 6 horas; 3 log a las 24 horas; y ninguna recuperación tras 28 días.	Una reducción de 2 log (99 %) a los 7 días y ningún aumento después.
Ph. Eur. B	Una reducción de 1 log a las 24 horas; 3 log al séptimo día; y ningún aumento después.	Una reducción de 1 log (90 %) al décimo cuarto día, y ningún aumento después.
<sup>1</sup> Hay dos normas de eficacia de conservación en la Farmacopea europea "A" y "B".		

Las normas señaladas anteriormente para la USP 31 son sustancialmente idénticas a los requisitos establecidos en las ediciones anteriores de la USP.

20 Las composiciones de la presente invención a menudo se formulan en forma de soluciones acuosas estériles. Las composiciones oftálmicas de la presente invención también se formulan para que sean compatibles con el ojo y/u otros tejidos que se vayan a tratar con las composiciones. Las composiciones oftálmicas destinadas a la aplicación directa en el ojo se formularán para que tengan un pH y una tonicidad que sean compatibles con el ojo. También se contempla que las composiciones puedan ser suspensiones u otros tipos de soluciones.

25 Las composiciones normalmente tendrán un pH en el intervalo de 4 a 9, preferentemente de 5,5 a 8,5, y lo más preferentemente de 5,5 a 8,0. Los intervalos de pH particularmente deseados son de 6,0 a 8,0, y más concretamente de 6,4 a 7,8. Por lo general, las composiciones tendrán una osmolalidad de al menos 200 miliosmoles por kilogramo (mOsm/kg), más normalmente de al menos 240 mOsm/kg e incluso más normalmente de al menos 260 mOsm/kg. Las composiciones tendrán normalmente una osmolalidad no superior a 380 mOsm/kg, más normalmente no superior a 360 mOsm/kg e incluso más normalmente no superior a 330 mOsm/kg.

30 Los solicitantes incorporan específicamente todo el contenido de todas las referencias citadas en la presente divulgación. Además, cuando se da una cantidad, una concentración, u otro valor o parámetro bien como un intervalo, un intervalo preferido o una lista de valores superiores preferidos y valores inferiores preferidos, esto se debe entender como la divulgación específica de todos los intervalos formados a partir de cualquier par de cualquier límite superior o valor preferido del intervalo y cualquier límite inferior o valor preferido del intervalo, independientemente de si los intervalos se desvelan por separado. Cuando, en el presente documento, se cita un intervalo de valores numéricos, a menos que se indique lo contrario, el intervalo pretende incluir los puntos finales del mismo, y todos los números enteros y las fracciones del intervalo. No se pretende limitar el alcance de la invención a los valores específicos citados cuando se define un intervalo.

40 Otras realizaciones de la presente invención serán evidentes para los expertos en la materia al considerar la

presente memoria descriptiva y la práctica de la presente invención desvelada en el presente documento.

La Tabla A que dada continuación proporciona un listado de los ingredientes a modo de ejemplo adecuados para las formulaciones preferidas a modo de ejemplo de la composición, particularmente una composición oftálmica, de la presente invención y un porcentaje en peso/volumen deseado para dichos ingredientes.

5

TABLA A

	Fórmula I	Fórmula II	Fórmula III	Fórmula IV
<u>Ingrediente</u>	Porcentaje en p/v	Porcentaje en p/v	Porcentaje en p/v	Porcentaje en p/v
Agente terapéutico	0,5	0,5	0,5	0,5
Agente antimicrobiano de fosfonio	0,005	0,003	0,003	0,02
Carbopol 974P	0,4	0,45		
Tiloxapol	0,05	0,025		
Ácido bórico		0,3		
Fosfato sódico dibásico			0,14	0,14
Manitol	3,3	0,3		
Cloruro de sodio	0,25	0,28	0,8	0,8
Propilenglicol		0,75		
NaOH/HCl cs hasta el pH	pH = 7,4	pH = 7,4	pH = 7,4	pH = 7,4
Agua purificada cs	cs hasta 100	cs hasta 100	cs hasta 100	cs hasta 100

Se entiende que los porcentajes en peso/volumen de la tabla A se pueden variar en  $\pm 10\%$ ,  $\pm 20\%$ ,  $\pm 30\%$ ,  $\pm 90\%$  de dichos porcentajes en peso/volumen o más, y que dichas variaciones se pueden usar específicamente para crear intervalos para los ingredientes de la presente invención. Por ejemplo, un porcentaje en peso/volumen de un ingrediente del 10% con una variación de  $\pm 20\%$  significa que el ingrediente puede tener un intervalo de porcentajes en peso/volumen del 8 al 12% p/v.

10

La Tabla B dada a continuación proporciona un listado de los ingredientes a modo de ejemplo adecuados para las formulaciones preferidas a modo de ejemplo de la composición, particularmente una composición oftálmica, de la presente invención y un porcentaje en peso/volumen deseado para dichos ingredientes.

TABLA B

<u>Ingrediente</u>	Porcentaje en p/v	Porcentaje en p/v	Porcentaje en p/v	Porcentaje en p/v
Agente antimicrobiano de fosfonio	0,005	0,003	0,003	0,02
Tetronic 1304	0,05	0,025		
Ácido bórico		0,3		
Fosfato sódico dibásico			0,14	0,14
Manitol	3,3	0,3		
Cloruro sódico	0,25	0,28	0,8	0,8
Propilenglicol		0,75		
NaOH/HCl cs hasta pH	pH = 7,4	pH = 7,4	pH = 7,4	pH = 7,4
Agua purificada cs	cs hasta 100	cs hasta 100	cs hasta 100	cs hasta 100

15 Se debe entender que los porcentajes en peso/volumen de la tabla A se pueden variar en  $\pm 10\%$ ,  $\pm 20\%$ ,  $\pm 30\%$ ,  $\pm 90\%$  de dichos porcentajes en peso/volumen o más, y que dichas variaciones se pueden usar específicamente para crear intervalos para los ingredientes de la presente invención. Por ejemplo, un porcentaje en peso/volumen de un ingrediente del 10% con una variación de  $\pm 20\%$  significa que el ingrediente puede tener un intervalo de porcentajes en peso/volumen del 8 al 12% p/v.



También se debe entender que lo más adecuado es que las formulaciones de la Tabla B estén en forma de soluciones de limpieza y desinfección de lentes de contacto, y también se podrían usar en combinación con un agente oxidante como se ha descrito anteriormente.

- 5 Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar en mayor profundidad las realizaciones seleccionadas de la presente invención. Las formulaciones mostradas en los ejemplos se prepararon usando procedimientos que son muy conocidos para los expertos habituales en el campo de las composiciones farmacéuticas oftálmicas.

### Ejemplos

- 10 Las concentraciones para los diversos ingredientes de las composiciones de los ejemplos proporcionados a continuación son % p/v a menos que se indique específicamente lo contrario. A continuación, se proporcionan las composiciones de los Ejemplos A-D y los resultados de sus pruebas de eficacia de conservación (PET).

Composición	A	B	C	D
Nombre del compuesto de fosfonio	Control de BAC C12/C14	Bromuro de dodeciltributilfosfonio	Cloruro de tetradeciltributilfosfonio	Bromuro de hexadeciltributilfosfonio
Conc. del comp. de fosfonio	0,01 %	0,013	0,0124 %	0,014
Fosfato sódico dibásico	0,14	0,14	0,14	0,14
Cloruro sódico	0,8	0,85	0,8	0,85
NaOH / HCl	pH 7,4	pH 7,4	pH 7,4	pH 7,4
Agua purificada	100 %	100 %	100 %	100 %
<i>S. aureus</i> (6 h/24 h/7 días)	5,2/5,2/5,2	4,9/4,9/4,9	5,0/5,0/5,0	4,9/4,9/4,9
<i>Pseudomonas a.</i> (6 h/24 h/7 días)	5,0/5,0/5,0	2,5/5,0/5,0	3,9/4,8/4,8	5,0/5,0/5,0
<i>E. coli</i> (6 h/24 h/7 días)	5,1/5,1/5,1	5,0/5,0/5,0	4,8/4,8/4,8	4,8/4,8/4,8
<i>Candida a.</i> (7 días)	5,1	4,7	4,7	4,6
<i>Aspergillus n.</i> (7 días)	5,1	5,0	5,2	5,1
Resultados de la PET (Apto/No apto)	Apto según EP-A	Apto según EP-A	Apto según EP-A	Apto según EP-A

- 15 La composición A es una composición de control que muestra la eficacia de conservación de una solución conservada con cloruro de benzalconio. Las composiciones B a D, sin embargo, ilustran la eficacia de conservación de soluciones sustancialmente idénticas a las de la composición A, pero conservadas con un agente antimicrobiano de fosfonio de acuerdo con un aspecto de la presente invención. En particular, las composiciones de B-D se conservan con una cantidad equimolar de un agente antimicrobiano de fosfonio en relación con el cloruro de benzalconio de la composición A y el agente antimicrobiano de fosfonio incluye un solo grupo alquilo de cadena larga que se extiende desde el átomo de fósforo. Como se puede ver, las composiciones B a D proporcionan una conservación similar a la composición A. A continuación, se proporcionan las composiciones de los Ejemplos E-G y sus resultados de la PET.

20

Composición	E	F	G
Nombre del compuesto de fosfonio	Cloruro de tetraquishidroximetilfosfonio	Cloruro de hidroxietiltrifenilfosfonio	Cloruro de tetrabutilfosfonio
Conc. del comp. de fosfonio	0,0054	0,0098	0,0084
Fosfato sódico dibásico	0,14	0,14	0,14
Cloruro sódico	0,85	0,85	0,85
NaOH / HCl	pH 7,4	pH 7,4	pH 7,4
Agua purificada	100 %	100 %	100 %
<i>S. aureus</i> (6 h/24 h/7 días)	4,9/4,9/4,9	0,1/0,0/0,3	0,0/0,0/0,2
<i>Pseudomonas a.</i> (6 h/24 h/7 días)	5,0/5,0/5,0	0,1/0,5/0,1	0,0/0,0/0,0
<i>E. coli</i> (6 h/24 h/7 días)	4,8/4,8/4,8	0,0/0,0/0,0	0,0/0,0/0,0
<i>Candida a.</i> (7 días)	0,1	0,1	0,0
<i>Aspergillus n.</i> (7 días)	0,5	0,1	0,7
Resultados de la PET (Apto/No apto)	Apto según USP	No apto según todas	No apto según todas

Como se puede ver, el compuesto antimicrobiano de fosfonio E, que tiene múltiples grupos hidroxialquilo (por ejemplo, grupos hidroximetilo) demostró una eficacia de conservación significativamente superior en relación con los compuestos de fosfonio F y G, que tienen estructuras sustancialmente simétricas como el compuesto E, pero que no tienen múltiples grupos hidroxialquilo. A continuación, se proporcionan las composiciones de los Ejemplos H-P y sus resultados de la PET.

5

Composición	H	I	J	K
Nombre del compuesto de fosfonio	Yoduro de feniltrimetilfosfonio	Yoduro de difenildimetilfosfonio	Cloruro de trifenilmetilfosfonio	Cloruro de tetrafenilfosfonio
Conc. del comp. de fosfonio	0,0079	0,0098	0,0089	0,011
Fosfato sódico dibásico	0,14	0,14	0,14	0,14
Cloruro sódico	0,85	0,85	0,85	0,85
NaOH / HCl	pH 7,4	pH 7,4	pH 7,4	pH 7,4
Agua purificada	100 %	100 %	100 %	100 %

(Continuación)

Composición	H	I	J	K
Nombre del compuesto de fosfonio	Yoduro de feniltrimetilfosfonio	Yoduro de difenildimetilfosfonio	Cloruro de trifenilmetilfosfonio	Cloruro de tetrafenilfosfonio
<i>S. aureus</i> (6 h/24 h/7 días)	0,0/0,0/0,1	0,0/0,0/0,2	0,0/0,0/0,2	0,3/0,5/1,9
<i>Pseudomonas a.</i> (6 h/24 h/7 días)	0,1/0,0/0,0	0,1/0,0/0,0	0,3/0,5/0,0	0,2/0,2/0,0
<i>E. coli</i> (6 h/24 h/7 días)	0,0/0,0/0,0	0,1/0,2/0,3	0,0/0,0/0,0	0,0/0,0/0,1
<i>Candida a.</i> (7 días)	0,0	0,0	0,0	0,0
<i>Aspergillus n.</i> (7 días)	0,4	0,3	0,5	0,4
Resultados de la PET (Apto/No apto)	No apto según todas	No apto según todas	No apto según todas	No apto según todas

Composición	L	M	N
Nombre del compuesto de fosfonio	Cloruro de etiltrifenilfosfonio	Cloruro de butiltrifenilfosfonio	Bromuro de noniltrifenilfosfonio
Conc. del comp. de fosfonio	0,0093	0,01	0,013
Fosfato sódico dibásico	0,14	0,14	0,14
Cloruro sódico	0,85	0,85	0,85
NaOH / HCl	pH 7,4	pH 7,4	pH 7,4
Agua purificada	100 %	100 %	100 %
<i>S. aureus</i> (6 h/24 h/7 días)	0,0/0,1/0,7	0,0/0,1/0,4	3,9/5,0/5,0
<i>Pseudomonas a.</i> (6 h/24 h/7 días)	0,3/0,2/0,1	0,1/0,0/0,0	1,9/2,4/1,1
<i>E. coli</i> (6 h/24 h/7 días)	0,0/0,0/0,2	0,0/0,0/0,0	0,2/0,6/2,3
<i>Candida a.</i> (7 días)	0,1	0,0	4,1
<i>Aspergillus n.</i> (7 días)	0,1	0,1	0,9

(Continuación)

Composición	L	M	N
Nombre del compuesto de fosfonio	Cloruro de etiltrifenilfosfonio	Cloruro de butiltrifenilfosfonio	Bromuro de noniltrifenilfosfonio
Resultados de la PET (Apto/No apto)	No apto según todas	No apto según todas	No apto según todas

Composición	O	P
Nombre del compuesto de fosfonio	Bromuro de dodeciltrifenilfosfonio	Bromuro de tetraciltrifenilfosfonio
Conc. del comp. de fosfonio	0,015	0,015
Fosfato sódico dibásico	0,14	0,14
Cloruro sódico	0,85	0,85
NaOH / HCl	pH 7,4	pH 7,4
Agua purificada	100 %	100 %
<i>S. aureus</i> (6 h/24 h/7 días)	5,0/5,0/5,0	5,0/5,0/5,0
<i>Pseudomonas a.</i> (6 h/24 h/7 días)	4,9/4,9/4,9	4,9/4,9/4,9
<i>E. coli</i> (6 h/24 h/7 días)	4,9/4,9/4,9	4,9/4,9/4,9
<i>Candida a.</i> (7 días)	4,8	4,8
<i>Aspergillus n.</i> (7 días)	3,5	3,8
Resultados de la PET (Apto/No apto)	Apto según EP-A	Apto según EP-A

Las composiciones H-P demuestran que los agentes antimicrobianos de fosfonio que incluyen un solo grupo alquilo de cadena larga de acuerdo con un aspecto de la presente invención tienen resultados de PET superiores en comparación con compuestos sustancialmente idénticos que carecen del grupo alquilo de cadena larga único o que tienen una cadena de alquilo que es demasiado corta. A continuación, se proporcionan las composiciones de los Ejemplos Q a T y sus resultados de la PET.

5

Composición	Q	R	S	T
Compuesto de fosfonio al 0,003 %	Cl de tetradeciltributilfosfonio	Br de hexadeciltributilfosfonio	Br de tetradeciltrifenilfosfonio	Cl de tetraquishidroximetilfosfonio
Carbopol 974P	0,45	0,45	0,45	0,45

(Continuación)

Composición	Q	R	S	T
Compuesto de fosfonio al 0,003 %	Cl de tetradeciltributilfosfonio	Br de hexadeciltributilfosfonio	Br de tetradeciltrifenilfosfonio	Cl de tetraquishidroximetilfosfonio
Tiloxapol	0,025	0,025	0,025	0,025
Ácido bórico	0,3	0,3	0,3	0,3
Manitol	0,3	0,3	0,3	0,3
Cloruro sódico	0,28	0,28	0,28	0,28
Propilenglicol	0,75	0,75	0,75	0,75
NaOH / HCl	pH 7,2	pH 7,2	pH 7,2	pH 7,2
<i>S. aureus</i> (6 h/24 h/7 d/14 d/28 d)	5,1/5,1/5,1/5,1	5,1/5,1/5,1/5,1	5,1/5,1/5,1/5,1	5,1/5,1/5,1/5,1
<i>Pseudomonas a.</i> (6 h/24 h/7 d/14 d/28 d)	5,0/5,0/5,0/5,0	3,0/5,0/5,0/5,0	5,0/5,0/5,0/5,0	5,0/5,0/5,0/5,0
<i>E. coli</i> (6 h/24 h/7 d/14 d/28 d)	5,1/5,1/5,1/5,1	2,5/5,1/5,1/5,1	5,1/5,1/5,1/5,1	4,9/5,1/5,1/5,1
<i>Candida a.</i> (7 d/14 d/28 d)	4,8/4,8/4,8	4,8/4,8/4,8	4,8/4,8/4,8	0,4/1,2/2,7
<i>Aspergillus n.</i> (7 d/14 d/28 d)	5,0/5,0/5,0	5,0/5,0/5,0	5,0/5,0/5,0	3,9/3,1/2,1
Resultados de la PET	Apto según EP-A	Apto según EP-A	Apto según EP-A	Apto según USP

Las composiciones Q a T ilustran que el agente antimicrobiano de fosfonio de la presente invención proporciona niveles deseables de eficacia de conservación en los vehículos que incluyen un polímero (por ejemplo, un polímero de carboxivinilo) y/o un tensioactivo (por ejemplo, tiloxapol), que son ingredientes que son particularmente deseables para las composiciones oftálmicas. A continuación, se proporcionan las composiciones de los Ejemplos de H-P y sus resultados de la PET.

5

Componente	% p/v	% p/v	% p/v
Cloruro de tetraquishidroximetilfosfonio	0,0025	0,005	0,01
Ácido bórico	0,6	0,6	0,6
Manitol	0,3	0,3	0,3
Cloruro sódico	0,5	0,5	0,5
NaOH / HCl	pH 6,0	pH 6,0	pH 6,0
<i>S. aureus</i> (6 h/24 h/7 d/14 d/28 d)	5,0/5,0/5,0/5,0	5,0/5,0/5,0/5,0	5,0/5,0/5,0/5,0
<i>Pseudomonas a.</i> (6 h/24 h/7 d/14 d/28 d)	3,3/5,0/5,0/5,0	5,0/5,0/5,0/5,0	5,0/5,0/5,0/5,0
<i>E. coli</i> (6 h/24 h/7 d/14 d/28 d)	5,1/5,1/5,1/5,1	5,1/5,1/5,1/5,1	5,1/5,1/5,1/5,1
<i>Candida a.</i> (7 d/14 d/28 d)	0,0/0,2/1,2	0,1/0,7/2,0	0,9/2,2/3,9
<i>Aspergillus n.</i> (7 d/14 d/28 d)	3,1/2,9/2,4	3,3/3,2/3,2	3,2/5,3/5,3
Resultados de la PET (Apto/no apto)	Apto según USP	Apto según USP	Apto según EP-B

Las composiciones H-P ilustran la eficacia mejorada de los compuestos antimicrobianos de fosfonio que tienen múltiples grupos hidroxialquilo (por ejemplo, grupos hidroximetilo) cuando la concentración de dichos compuestos se eleva. Como se verá en la descripción que figura a continuación, dichas concentraciones se pueden elevar sin que con ello aumente necesariamente la toxicidad de las composiciones.

10

Las Fig. 1 y 2 ilustran la citotoxicidad de los compuestos mostrados en los ejemplos anteriores. En particular, estas

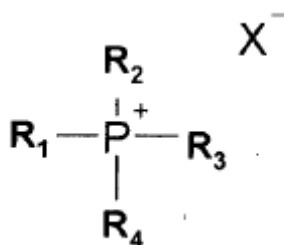
5 figuras muestran la retención de rojo neutro de células epiteliales caninas para los diversos compuestos, mostrando la mayor retención de rojo neutro la menor citotoxicidad. Como se puede ver en la Fig. 1, muchos compuestos de fosfonio que presentan una eficacia antimicrobiana sustancialmente equivalente a la del BAC también presentan niveles similares o sustancialmente inferiores de citotoxicidad con respecto al BAC. Como tales, muchos de estos agentes antimicrobianos de fosfonio se pueden usar como sustitutos adecuados para el cloruro de benzalconio, en particular, en circunstancias en las que el cloruro de benzalconio no es adecuado (por ejemplo, es incompatible con otros ingredientes de una solución). En particular, el cloruro de tetraquishidroximetilfosfonio presentó un nivel sumamente bajo de citotoxicidad, mientras que, como se ha mostrado anteriormente, presenta una eficacia antimicrobiana muy deseable. Por otra parte, con referencia a la Fig. 2, se puede observar que el cloruro de tetraquishidroximetilfosfonio presenta una toxicidad sumamente baja independientemente de la concentración y/o el vehículo en el que se sitúe.

10

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica oftálmica que comprende:

un agente antimicrobiano de fosfonio de acuerdo con la siguiente fórmula:



5 en la que:

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan, de manera independiente, del grupo que consiste en H, alquilo, arilo, alcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo o alcohol; y X<sup>-</sup> es un contraión, y agua;

10 en el que el agente antimicrobiano de fosfonio es al menos el 0,0001 % p/p de la composición y no más del 0,5 % p/p; y en el que la composición es adecuada para la administración parenteral, oral o tópica a un ser humano; y en la que :

- 15 i. al menos dos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son seleccionados de entre uno o más grupos hidroxialquilo; o  
ii. al menos uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> es una cadena larga de alquilo de al menos 8 átomos de carbono; o  
iii. ambos.

2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el agente antimicrobiano de fosfonio es seleccionado del grupo que consiste en:

20 cloruro de tetraquis(hidroxiometil)fosfonio, cloruro de tributiltetradecilfosfonio, bromuro de tributildodecilfosfonio, bromuro de tributilhexadecilfosfonio, bromuro de trifeniltetradecilfosfonio, bromuro de trifenildodecilfosfonio, trihexiltetradecilfosfonio, cloruro de trihexiltetradecilfosfonio, cloruro de bencildimetildodecilfosfonio, cloruro de bencildimetiltetradecilfosfonio, cloruro de bencildihidroxiometildodecilfosfonio, cloruro de bencildihidroxiometiltetradecilfosfonio, cloruro de trihidroxiometildodecilfosfonio y cloruro de trihidroxiometiltetradecilfosfonio o cualquiera de sus combinaciones.

25 3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el agente antimicrobiano de fosfonio es cloruro de tetraquis(hidroxiometil)fosfonio.

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la composición es una composición oftálmica dispuesta dentro de un dispensador tal como un cuentagotas ocular.

30 5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el dispensador contiene al menos 0,5 ml, pero no más de 10.000 ml.

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, en la que la composición es una solución desinfectante de lentes de contacto o una composición farmacéutica oftálmica, y la composición desinfectante es estéril dentro del recipiente.

35 7. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición tiene un pH de al menos 5, pero no superior a 9.

8. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición tiene una osmolalidad de al menos 200, pero no superior a 330.

9. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición cumple Ph. Eur. A, Ph. Eur. B o ambas.

40 10. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que X<sup>-</sup> es un halógeno.

11. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición es una solución oftálmica acuosa y en la que X<sup>-</sup> es un cloruro.

12. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que cada uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son seleccionados de entre uno o más grupos hidroxialquilo, y los uno o más grupos hidroxialquilo son seleccionados de entre hidroximetilo, hidroxietilo e hidroxipropilo.

5



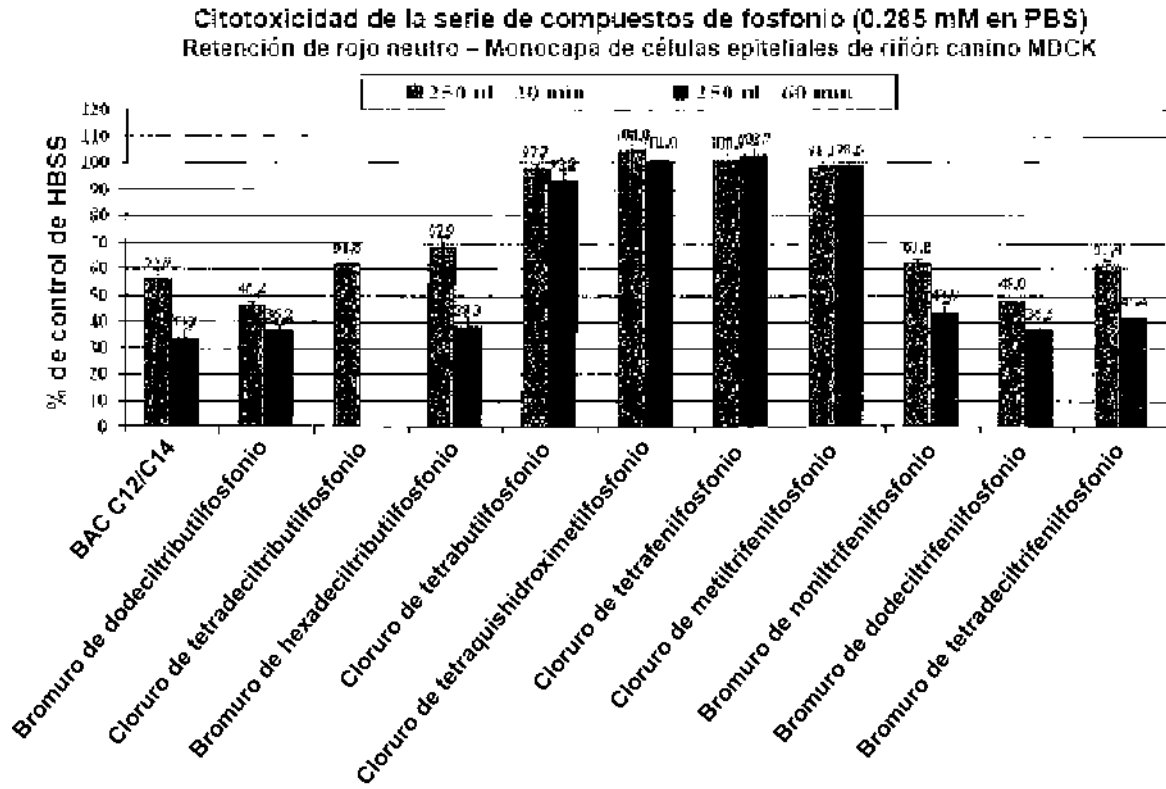


FIG. 1

**Citotoxicidad de los compuestos de fosfonio**  
 Retención de rojo neutro en monocapa de células epiteliales de riñón canino MDCK

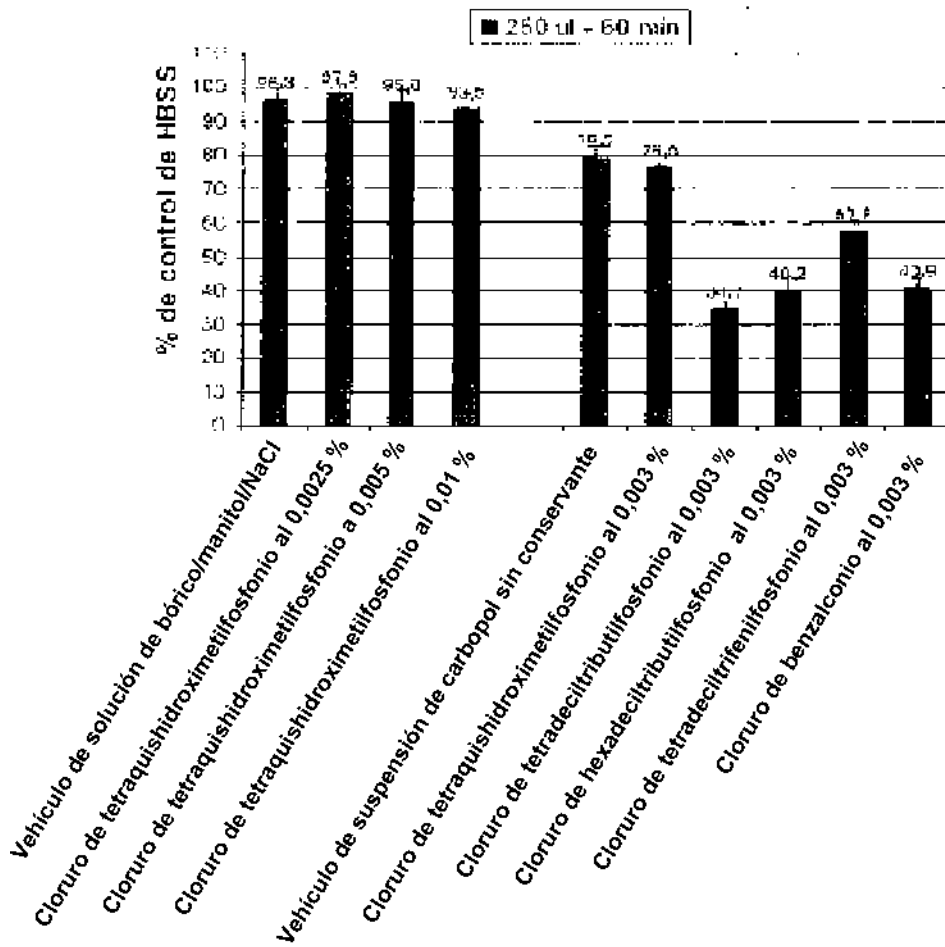


FIG. 2