

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 28507 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 47/08; A61K 47/24; A61K 47/36; A61K 9/00**
(43) Date de publication : **03.04.2007**

(21) N° Dépôt : **29348**

(22) Date de Dépôt : **27.09.2006**

(30) Données de Priorité : **17.03.2004 US 60/553,880**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2005/002804 16.03.2005**

(71) Demandeur(s) : **NOVARTIS AG., LICHTSTRASSE 35 CH-4056 Bâle (CH)**

(72) Inventeur(s) : **TSAO, Fu-Pao**

(74) Mandataire : **SABA & CO**

(54) Titre : **SOLUTION OPHTALMIQUE COMPRENANT UNE CARBOXYMETHYLECELLULOSE DE SODIUM ET UNE HYDROXYPROPYLMETHYLOCELLULOSE**

(57) Abrégé : UNE SOLUTION OPHTALMIQUE COMPRENANT UNE SOURCE DE PEROXYDE D'HYDROGÈNE SELON UNE QUANTITÉ SUFFISANTE POUR OBTENIR ENTRE ENVIRON 0,001 % ET ENVIRON 0,01 % EN POIDS DE PEROXYDE D'HYDROGÈNE STABILISÉ DANS LA FORMULATION COMME PRÉSERVATEUR, UN OU PLUSIEURS STABILISATEURS DE PEROXYDE D'HYDROGÈNE COMPATIBLES OCULAIREMENT, UNE HYDROXYPROPYLMÉTHYLECELLULOSE ET UNE CARBOXYMÉTHYLECELLULOSE DE SODIUM, AINSI QUE DES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES COMPRENANT DE TELLES SOLUTIONS.

Abrégé

La présente invention fournit une solution ophtalmique comprenant une source de peroxyde d'hydrogène en quantité suffisante pour produire en tant qu'agent de conservation entre environ 0,001 % et environ 0,01 % en poids de peroxyde d'hydrogène stabilisé dans ladite formulation, un ou plusieurs agents stabilisant le peroxyde d'hydrogène compatibles sur le plan oculaire, de l'hydroxypropylméthylcellulose et de la carboxyméthylcellulose de sodium, ainsi que des compositions pharmaceutiques contenant ces solutions.

03 AVR 2007

E 28507


1

SOLUTIONS OPHTALMIQUES

La présente invention concerne des solutions ophtalmiques destinées à lubrifier ou à humidifier l'oeil qui comprennent à la fois de l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) et de la carboxyméthylcellulose de sodium (CMC), ainsi que des compositions pharmaceutiques qui comprennent ces solutions destinées à humidifier ou à lubrifier l'oeil. Les brevets américains Nos. 5 725 887 et 5 607 698, qui sont tous deux expressément incorporés ici à titre de référence dans leur intégralité divulguent et revendiquent des procédés de conservation de solutions ophtalmiques en utilisant du peroxyde d'hydrogène stabilisé et les compositions ainsi conservées. On a aujourd'hui découvert de façon surprenante que le confort procuré par des solutions à base d'hydroxypropylméthylcellulose peut être amélioré lorsque de la carboxyméthylcellulose est également incorporée à la solution. On a également découvert contre toute attente qu'une augmentation synergique de la viscosité s'opère dans les solutions ophtalmiques qui comprennent à la fois de l'hydroxypropylméthylcellulose et de la carboxyméthylcellulose.

Il est possible d'utiliser des quantités à l'état de traces de composés de type peroxy stabilisés par un agent stabilisant le peroxyde d'hydrogène, en particulier de l'acide diéthylène triamine penta(méthylène phosphonique) ou de l'acide 1-hydroxyéthylidène-1,1-diphosphonique, en tant qu'agent de conservation pour solutions oculaires humidifiantes ou solutions oculaires lubrifiantes de la présente invention. Une source de peroxyde d'hydrogène est tout composé peroxy hydrolysé dans l'eau qui produit du peroxyde d'hydrogène. On peut citer comme exemples de sources de peroxyde d'hydrogène, produisant une quantité résultante efficace de peroxyde d'hydrogène, le perborate de sodium décahydraté, le peroxyde de sodium et le peroxyde d'urée. Il a été observé que l'acide peracétique, un composé peroxy organique, ne peut être stabilisé en utilisant le présent système.

Les adoucissants ophtalmiques qui sont incorporés dans les compositions de la présente invention sont l'hydroxypropylméthylcellulose et la carboxyméthylcellulose. L'hydroxypropylméthylcellulose (E4M) utilisée peut présenter une viscosité de 2 765 cps pour une solution à 2 % telle que mesurée en utilisant un viscosimètre Brookfield modèle DV-II+, pourvu d'une vis N°52, à 1,5 tpm et à 25°C. La carboxyméthylcellulose utilisée (Akucell AF 2781) peut présenter une viscosité de 15 570 cps pour une solution à 2 % telle que mesurée en utilisant un viscosimètre Brookfield modèle DV-II+ pourvu d'une vis N° 52, à 1,5 tpm et à 25°C. On pourra citer comme niveaux de qualité



d'hydroxypropylméthylcellulose appropriés la série Méthocel A, E, F, J, et K, marque de la société Dow Chemical et comme niveaux de qualité de carboxyméthylcellulose appropriés Akucell AF 2781, Aqualon 7H3SXF PH, 7L, 7M de la société Akzo Nobel, Aqualon. La concentration en hydroxypropylméthylcellulose dans les formulations de la présente invention peut être comprise entre environ 0,005 % et environ 1,0 %, et la concentration en carboxyméthylcellulose présente dans les formulations de la présente invention être comprise entre environ 0,005 % et environ 1,0 %. Dans une forme de réalisation, la concentration en hydroxypropylméthylcellulose et en carboxyméthylcellulose dans une formulation de la présente invention sont d'environ 0,3 % et d'environ 0,25 %, respectivement. D'autres adoucissants qui peuvent être utilisés pour être ajoutés à de l'hydroxypropylméthylcellulose et à de la carboxyméthylcellulose sont l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose et la méthylcellulose ; le dextran 70 ; la gélatine ; et des polyols, tels que la glycérine, le polyéthylèneglycol 300, le polyéthylèneglycol 400, le polysorbate 80, le propylèneglycol, l'alcool de polyvinyle et la povidone.

Des excipients de différents types compatibles avec la présente invention comprennent mais sans s'y limiter la gélatine de polysorbate (Tween), les dextrans, les inositolphosphates de lanoline, les sulfosuccinates d'alkyle, les sulfosuccinamates, les sulfosuccinates d'alkyle siliconés, les alkylpolyéthercarboxylates, les alkylarylpoléthoxylamines, les alkylarylsulfonates, les sulfonates d'alpha-oléfine, les alkylsulfates, les alkyléthersulfates, les alcanolamides et les alcanides, les composés alkylamphotères, les composés amphotères à base d'alkylimidazoline, les bétaines, les alkylaminopropionates, les alkyliminodipropionates, les alkylamphoglycinates, les alkylamphocarboxyglycinates, les alkylamphocarboxypropionates, les alkylamphopropionates, les alkylamidopropylhydroxysultaïnes, les alkylétherhydroxypropylsultaïnes, les alkylamphopropylsulfonates, les polymères d'ammonium quaternaire, Les halogénures d'ammonium quaternaire, le polyacrylamide, les polyacrylates, la polyvinylpyrrolidone, l'alcool de polyvinyle, les alkyléthoxylates d'alcools, les hydroxyalkylcelluloses, les phosphates d'alkylamidopropyl PG-dimonium chlorure, les phosphates d'alkylampho PG-glycinate, les monoalkylates de glycéryle, les alkylates de sorbitan (Spans), les composés Pluronic, les composés Tetronics, les alkylsulfates de sodium, le butoxyéthoxyacétate de sodium, les esters phosphate, les glycosides, les polyglycosides, le mannitol, le sorbitol, les alkyléthers de polyoxyéthylène, le grillozan, la gomme de guar, l'hyaluronate de sodium, le stéarate de polyoxyl 40 et le diméthylpolysiloxane de polyoxyalkylène.

Un agent stabilisant le peroxyde d'hydrogène, tel qu'il est utilisé ici, désigne tout agent stabilisant les composés peroxy quelconque connu, parmi lesquels les phosphonates, les phosphates, les stannates, etc. Les sels compatibles sur le plan physiologique d'acides phosphoniques peuvent également être utilisés tels que l'acide diéthylène triamine
5 penta(méthylène-phosphonique et ses sels compatibles sur le plan physiologique et l'acide 1-hydroxyéthylène-1,1,-diphosphonique et ses sels acceptables sur le plan physiologique. D'autres agents stabilisants les composés peroxy utiles dans la mise en oeuvre de la présente invention sont divulgués dans le brevet américain No. 5 725 887 *inter alia*, de la colonne 5, ligne 55 à la colonne 6, ligne 34.

10 Les agents stabilisants mentionnés ci-avant peuvent être utilisés dans presque toutes les indications mentionnées plus haut auxquelles s'applique la présente invention. Toutefois, lorsque la solution doit venir en contact avec une lentille de contact souple en hydrogel, il convient d'éviter les agents stabilisants à base de stannate compte tenu de leur tendance à "troubler" le matériau de la lentille.

15 Si l'agent stabilisant le composé peroxy est l'acide diéthylène triamine pentaméthylène-phosphonique, il peut être présent dans la solution à raison d'environ 0,001 % à environ 0,02 % en poids de la solution, ou à raison d'environ 0,002 % à environ 0,012 % en poids de la solution.

20 Si l'agent stabilisant le composé peroxy est l'acide 1-hydroxyéthylène-1,1,-diphosphonique, il peut être présent dans la solution à raison d'environ 0,002 % à environ 0,2 % en poids de la solution.

25 Les stabilisateurs autres que l'acide diéthylène triamine pentaméthylène-phosphonique et ses sels compatibles sur le plan physiologique et l'acide 1-hydroxyéthylène-1,1,-diphosphonique et ses sels acceptables sur le plan physiologique sont utilisés dans des quantités acceptables sur le plan physiologique.

Des sels alcalino-terreux solubles peuvent être utilisés dans les compositions et procédés de la présente invention dans des quantités comprises entre environ 0,002 % et 0,2 % en poids de la solution conservée, ou entre environ 0,01 % et 0,1 % en poids de la solution conservée. Les sels hydrosolubles de magnésium et de calcium sont des exemples
30 de tels sels métaux alcalino-terreux. Des solution conservées comprenant entre environ 0,01 % et 0,1 % de sels de métaux alcalino-terreux sont divulguées ici. Les présents inventeurs ont découvert que l'addition de tels sels de métaux alcalino-terreux solubles

augmente l'efficacité de conservation antifongique dans des solutions ophtalmiques conservées par de faibles quantités de peroxyde d'hydrogène.

Le pH de la solution stabilisée est compris entre environ 5,5 et environ 8. De préférence, le pH d'une solution stabilisée au peroxyde d'hydrogène est compris entre environ 6,0 et 8,0, de façon préférée entre toutes, le pH est compris entre environ 6,5 et 7,5. Le pH peut être ajusté selon les besoins par incorporation de quantités appropriées d'un acide ou d'une base dont la nature dans les quantités employées doit être acceptable sur le plan physiologique, par ex., l'acide chlorhydrique et l'hydroxyde de sodium.

Les solutions conservées en accord avec la présente invention peuvent comprendre un ou plusieurs agents de tonicité classiques, sensiblement inertes, et acceptables sur le plan physiologique. On citera comme exemples de ces agents appropriés, par ex., le mannitol ; le sorbitol ; le glycérol ; les halogénures de métaux alcalins ; les phosphates ; le phosphate d'hydrogène ; et les borates, tels que le chlorure de sodium, le phosphate de sodium monobasique et le phosphate de sodium dibasique ; et les polyols. La fonction de ces agents de tonicité consiste à garantir qu'il est conféré une tonicité physiologique appropriée à la solution qui est instillée dans l'oeil ou qu'il est contribué à cette tonicité au moment de la dilution, si la dilution est nécessaire avant le contact avec l'œil du fait de la teneur en peroxyde telle qu'indiquée ci-avant.

De préférence, les agents de tonicité sont présents en quantité suffisante dans la solution pour qu'elle soit sensiblement isotonique ou, pour que lorsque le peroxyde d'hydrogène qu'elle contient se décompose ou se dilue, la solution résultante soit sensiblement isotonique, par ex. avec une tonicité équivalant sensiblement à celle d'une solution aqueuse de chlorure de sodium de 0,9 % en poids .

Les solutions de la présente invention peuvent également comprendre des agents tampons tels que des tampons borate et phosphate.


En général, les solutions de peroxyde d'hydrogène stabilisées de la présente invention se caractérisent par leur exceptionnelle stabilité, même dans des conditions accélérées, par ex., en chauffant les solutions à 100°C pendant 24 heures. Ainsi, la durée de conservation de ces compositions est renforcée. En outre, les présentes compositions se caractérisent par leur tolérabilité physiologique après décomposition du peroxyde d'hydrogène.

L'utilisation du peroxyde d'hydrogène dans des solutions ophtalmiques a pour autre avantage que la quantité de peroxyde d'hydrogène à l'état de trace, de moins de 100 ppm en particulier, est détruite dès lors que le peroxyde d'hydrogène entre en contact avec l'oeil. Par exemple, la catalase qui est présente dans le tissu oculaire provoquera la dégradation du peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène. Il en résulte que la solution, au moment de son application, se trouve débarrassée d'agent de conservation et minimise considérablement les effets secondaires indésirables. Les problèmes associés à d'autres agents de conservation, tels que l'incapacité à dégrader des composés inoffensifs, sont éliminés.

10 Les solutions de la présente invention peuvent être formulées de façon classique quelconque. Par exemple, tous les composants autres que le peroxyde d'hydrogène et l'eau peuvent être disposés dans un récipient et du peroxyde d'hydrogène frais, de préférence concentré, y être ajouté en mélangeant. En variante, les composants secs peuvent être enlevés en frottant avec une petite portion d'agent stabilisant liquide, puis le reste de l'agent stabilisant être ajouté, suivi du peroxyde d'hydrogène, et de l'essentiel de l'eau. L'agent renforçant la viscosité, c'est-à-dire un agent épaississant, peut être ajouté ou la solution formée peut être ajoutée à l'agent épaississant. L'homme de métier ordinaire aura à l'esprit toutes les nombreuses variations dans la façon de formuler les solutions de la présente invention.

20 Les solutions de la présente invention peuvent être conditionnées dans un emballage acceptable sur le plan pharmaceutique quelconque, mais il est souhaitable de les conditionner dans un flacon multidose en plastique compressible, tel qu'un flacon compte-gouttes. Ces flacons peuvent être en polyéthylène ou en polypropylène par exemple ou dans des mélanges de ceux-ci. Un flacon compte-gouttes distribuera en général entre 25 environ 25 mL par goutte et environ 50 mL par goutte. Généralement, entre 1 goutte et 10 gouttes, ou entre 1 goutte et 5 gouttes, ou entre 1 goutte et 3 gouttes sont administrées en une fois lorsque l'on utilise les solutions de la présente invention pour humidifier ou lubrifier un oeil.

30 Lorsqu'il est souhaitable de "neutraliser" l'activité du peroxyde, tout moyen connu suffira, tel qu'en rinçant, en mettant la solution en contact avec du platine, de la catalase ou toute autre substance connue pour décomposer le peroxyde d'hydrogène. D'autres agents neutralisant le peroxyde compatibles sur le plan physiologique comprennent un agent réducteur tel que l'acide pyruvique et ses sels appropriés tels que le sel sodium.



Les exemples qui suivent sont donnés à des fins d'illustration et n'ont pas pour fonction de limiter l'étendue de la présente invention, mais de démontrer la stabilité des solutions à base de peroxyde telles qu'elles sont stabilisées en accord avec la présente invention. Toutes les parties sont exprimées en poids sauf mention contraire.

5 EXEMPLES

Tableau 1

Formulation		Viscosité (cps), 1,5 tpm, Vis N° 42, Temp. = 25°C, viscosimètre Brookfield modèle DVII+		
No.	pH	% HPMC	% CMC de sodium	
1	6,874	0,3	0,5	244
2	6,885	0,3	0,4	154
3	6,790	0,3	0,3	68
4	6,980	--	0,9	242,0
5	6,986	--	0,54	50,0
6	6,984	--	0,414	26,0
7	6,981	--	0,234	8,0
8	6,982	--	0,097	2,0
9	6,973	0,9	--	132
10	6,977	0,54	--	36
11	6,977	0,36	--	8,0
12	6,983	0,18	--	2,0
13	6,999	0,09	--	0 - 2
14	6,997	0,18	0,18	16
15	7,011	0,155	0,53	100
16	6,977	0,45	0,45	210
17	6,953	0,09	0,09	6,0
18	6,980	0,09	0,81	232
19	6,951	0,72	0,18	160
20	6,949	0,54	0,16	66
21	6,989	0,18	0,72	232
22	6,981	0,81	0,09	166

10 L'exemple 1 comporte les concentrations d'hydroxypropylméthylcellulose et de carboxyméthylcellulose de sodium indiquées dans une solution aqueuse avec 0,32 % de chlorure de sodium, 0,2 % d'acide borique, 0,12 % de KCl, 0,05 % de chlorure de calcium dihydraté, 0,01 % de chlorure de magnésium hexahydraté, 60 ppm de Dequest® 2060 et 0,028 % de perborate de sodium tétrahydraté.

L'exemple 2 comporte les concentrations indiquées d'hydroxypropylméthylcellulose et de carboxyméthylcellulose de sodium dans une solution aqueuse avec 0,32 % de chlorure de sodium, 0,3 % d'acide borique, 0,12 % de KCl, 0,005 % de chlorure de calcium dihydraté,

0,01 % de chlorure de magnésium hexahydraté, 60 ppm de Dequest® 2060 et 0,028 % de perborate de sodium tétrahydraté.

L'exemple 3 comporte les concentrations indiquées d'hydroxypropylméthylcellulose et de carboxyméthylcellulose de sodium dans une solution aqueuse avec 0,4 % d'acide borique, 0,35 % de NaCl, 0,12 % de KCl, 0,05 % de chlorure de calcium dihydraté, 0,01 % de chlorure de magnésium hexahydraté, 60 ppm de Dequest® 2060 et 0,028 % de perborate de sodium tétrahydraté.

Les exemples 4 à 19 et 20 à 22 comportent les concentrations indiquées d'hydroxypropylméthylcellulose et de carboxyméthylcellulose de sodium dans une solution aqueuse avec 0,26 % de chlorure de sodium, 0,05 % de chlorure de calcium dihydraté, 0,01 % de chlorure de magnésium hexahydraté, 0,5 % d'acide borique, 0,12 % de chlorure de potassium, 0,0024 % d'acide citrique monohydraté, 60 ppm de Dequest® 2060 et 0,028 % de perborate de sodium tétrahydraté.

Tableau 2

Formulation No.	Conc. CMC, HPMC (%)	Viscosité (effet synergique) [cps]	Formulations séparées avec quantités similaires de CMC et de HPMC	Somme des viscosités des formulations séparées [cps]
1	0,3, 0,3	68	6 (0,4 % de CMC) 11 (0,36 % de HPMC)	34
16	0,45, 0,45	210	5 (0,54 % de CMC) 10 (0,54 % de HPMC)	86
17	0,09, 0,09	6	8 (0,097 % de CMC) 13 (0,09 % de HPMC)	4
20	0,16, 0,54	66	7 (0,234 % de CMC) 10 (0,54 % de HPMC)	44
15	0,53, 0,155,	100	5 (0,54 % de CMC) 12 (0,18 % de HPMC)	52
1	0,5, 0,3	244	5 (0,54 % de CMC) 11 (0,36 % de HPMC)	58
14	0,18, 0,18	16	7 (0,234 % de CMC) 12 (0,18 % de HPMC)	10

Le Tableau 2 ci-dessus démontre l'effet de synergie par rapport à la viscosité pouvant être obtenu dans des formulations ophtalmiques de larmes artificielles qui comprennent à la fois de l'hydroxypropylméthylcellulose et de la carboxyméthylcellulose. Quel que soit le cas, comme le démontre le Tableau 2, une formulation comprenant une concentration totale d'hydroxypropylméthylcellulose et de carboxyméthylcellulose similaire

mais inférieure présentait une viscosité supérieure à la somme des viscosités de deux solutions qui contenaient individuellement soit de l'hydroxypropylméthylcellulose, soit de la carboxyméthylcellulose. Ainsi, l'exemple 16 qui contient 0,45 % d'hydroxypropylméthylcellulose et 0,45 % de carboxyméthylcellulose, présente une viscosité de 210 cps, tandis qu'une solution de 0,54 % de carboxyméthylcellulose présente une viscosité de 50 cps et une solution de 0,54 % d'hydroxypropylméthylcellulose présente une viscosité de 36 cps, ce qui donne au total une addition des viscosités de 86 cps. On observe cette synergie de viscosité surprenante pour toutes les solutions testées qui comprennent à la fois de la carboxyméthylcellulose et de l'hydroxypropylméthylcellulose.

10 Exemple 23

On a préparé une solution de 0,3 % d'hydroxypropylméthylcellulose (qualité E4M), de 0,5 % d'acide borique, de 0,26 % de NaCl, de 0,12 % de KCl, de 0,3 % de carboxyméthylcellulose (Aqualon, 7H3SXF, PH), de 0,05 % de chlorure de calcium dihydraté, de 0,01 % de chlorure de magnésium hexahydraté, de 0,0024 % d'acide citrique monohydraté, de 0,0060 % de Dequest® 2060, et de 0,028 % de perborate de sodium. Le pH est ajusté à 6,934.

Exemple comparatif 23

Refresh® Liquigel™ de Allergan contenant 1 % de carboxyméthylcellulose.

On a instillé chez les sept sujets 1 à 2 gouttes de la formulation de l'exemple 23 et de l'exemple comparatif 23 dans chaque œil et attendu 2 à 5 minutes. Les flacons compte-gouttes contenant les deux formulations ne portaient pas d'étiquettes. Ensuite, tous les sujets ont évalué quelle formulation ils appréciaient le plus comme étant celle apportant la sensation de meilleur confort dans l'oeil (les yeux ?). Cinq parmi les sept sujets ont préféré la formulation de l'exemple 23, et deux ont préféré la formulation de l'exemple comparatif 23.

25 En conséquence, un autre aspect de la présente invention consiste en l'utilisation d'une composition ophtalmique dans la fabrication d'un médicament pour le traitement des yeux secs, ladite composition ophtalmique comprenant :

(a) une source de peroxyde d'hydrogène en quantité suffisante pour produire en tant qu'agent de conservation entre environ 0,001 % et environ 0,01 % en poids de peroxyde d'hydrogène stabilisé dans ladite formulation ;

- (b) un ou plusieurs agents stabilisant le peroxyde d'hydrogène compatibles sur le plan oculaire ;
- (c) de l'hydroxypropylméthylcellulose ; et
- (d) de la carboxyméthylcellulose de sodium.

5

La présente invention propose également un procédé pour traiter l'œil sec d'un patient nécessitant un tel traitement, ledit procédé comprenant l'administration topique d'une quantité efficace d'une composition ophtalmique comprenant :

- 10 (a) une source de peroxyde d'hydrogène en quantité suffisante pour produire en tant qu'agent de conservation entre environ 0,001 % et environ 0,01 % en poids de peroxyde d'hydrogène stabilisé dans ladite formulation ;
- (b) un ou plusieurs agents stabilisant le peroxyde d'hydrogène compatibles sur le plan oculaire ;
- (c) de l'hydroxypropylméthylcellulose ; et
- 15 (d) de la carboxyméthylcellulose de sodium.

Les compositions de la présente invention peuvent également être utilisées comme gouttes de confort par ex. pour les porteurs de lentilles de contact, comme larmes artificielles et/ou pour le traitement de l'œil sec, car lesdites compositions présentent des propriétés physicochimiques supérieures et une plus grande tolérabilité par comparaison aux compositions de la technique antérieure.

20

Revendications

1. Solution ophtalmique comprenant :
 - (a) une source de peroxyde d'hydrogène en quantité suffisante pour produire en tant qu'agent de conservation entre environ 0,001 % et environ 0,01 % en poids de peroxyde d'hydrogène stabilisé dans ladite formulation ;
 - (b) un ou plusieurs agents stabilisant le peroxyde d'hydrogène compatibles sur le plan oculaire ;
 - (c) de l'hydroxypropylméthylcellulose ; et
 - (d) de la carboxyméthylcellulose de sodium.
2. Solution selon la revendication 1, dans laquelle la concentration en hydroxypropylméthylcellulose est comprise entre environ 0,005 % et environ 1,0 %, et dans laquelle la concentration en carboxylméthylcellulose de sodium est comprise entre environ 0,005 % et environ 1,0 %.
3. Solution selon la revendication 2, dans laquelle la concentration en hydroxypropylméthylcellulose est d'environ 0,3 % et la concentration en carboxylméthylcellulose de sodium est d'environ 0,25 %.
4. Solution selon la revendication 3, dans laquelle ladite source de peroxyde d'hydrogène est choisie dans le groupe constitué du peroxyde d'hydrogène, du perborate de sodium, du peroxide de sodium et du peroxide d'urée.
5. Solution selon la revendication 4, dans laquelle un ou plusieurs agent stabilisant le peroxyde d'hydrogène sont choisis dans le groupe constitué de l'acide diéthylène triamine penta(méthylène phosphonique), de l'acide 1-hydroxyéthylidène-1,1-diphosphonique et de leurs sels compatibles sur le plan physiologique.
6. Solution selon la revendication 5, dans laquelle ledit agent stabilisant est l'acide 1-hydroxyéthylidène-1,1-diphosphonique.
7. Solution selon la revendication 5, dans laquelle ledit agent stabilisant est l'acide diéthylènetriamine penta(méthylène phosphonique).

8. Solution selon la revendication 6, dans laquelle ladite solution comprend entre environ 0,002 % et environ 0,2 % en poids d'acide 1-hydroxyéthylidène-1,1-diphosphonique ou l'un de ses sels physiologiquement compatibles.
9. Solution selon la revendication 7, dans laquelle ladite solution comprend entre environ 0,002 % et environ 0,012 % en poids d'acide diéthylène triamine penta(méthylène phosphonique) ou l'un de ses sels physiologiquement compatibles.
10. Solution selon la revendication 3, dans laquelle ladite solution comprend entre environ 0,01 et 1 % d'hydroxypropylméthylcellulose et entre environ 0,01 et 1 % de carboxyméthylcellulose de sodium.
- 10 11. Solution aqueuse selon la revendication 1, comprenant en outre un agent de tonicité et un agent tampon.
12. Composition pharmaceutique comprenant un flacon compte-gouttes qui contient une solution ophtalmique selon la revendication 1.
13. Composition pharmaceutique selon la revendication 12, dans laquelle ledit flacon compte-gouttes est à base de polypropylène.
- 15 14. Composition pharmaceutique selon la revendication 12, dans laquelle ledit flacon compte-gouttes est à base de polyéthylène.
15. Utilisation d'une composition ophtalmique en tant que solution oculaire de confort par ex. pour les porteurs de lentilles de contact, en tant que larmes artificielles et/ou pour le traitement de l'œil sec, dans laquelle ladite composition ophtalmique comprend :
- 20 (a) une source de peroxyde d'hydrogène en quantité suffisante pour produire en tant qu'agent de conservation entre environ 0,001 % et environ 0,01 % en poids de peroxyde d'hydrogène stabilisé dans ladite formulation ;
- (b) un ou plusieurs agents stabilisant le peroxyde d'hydrogène compatibles sur le plan oculaire ;
- 25 (c) de l'hydroxypropylméthylcellulose ; et
- (d) de la carboxyméthylcellulose de sodium.

