明　細　書

発明の名称 ：

２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸含有水性組成物

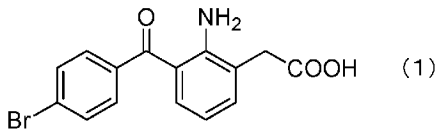
技術分野

[0001] 本発明は、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸又はその塩を含有する水性組成物及びその製造方法に関する。

背景技術

[0002] ２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸は、下記式（１）：

[化1]



（1）

で示される化合物である。２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸の一般名はブロムフェナクであり、非ステロイド性抗炎症剤として知られ、眼科領域においては点眼液として外眼部及び前眼部の炎症治療に用いられている。

[0003] ２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸は、水溶液中での安定性を欠き、保存中に赤色の不溶性異物が発生することが知られている。このため、特許文献１では、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸を含む点眼剤において、水溶性高分子（ポリビニルピロリドン等）及び亜硫酸塩（亜硫酸ナトリウム等）を配合することにより、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸の安定化が図られている。

[0004] 特許文献２には、酸性薬剤の眼科用組成物において抗菌性高分子４級アンモニウム化合物及びホウ酸を組み合わせて使用すると貯蔵安定な組成物が提供されることが報告され、酸性薬剤の例としてブロムフェナクが挙げられている。

[0005] 特許文献３には、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸含有水性液剤において、アルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマー又はポリエチレングリコール脂肪酸エステルを添加することにより２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸の安定化が図られることが報告されている。

[0006] 特許文献４には、低濃度の塩化ベンザルコニウムを含有する、保存効力を有し、かつ安定なブロムフェナク水性液剤組成物が開示されている。

しかしながら、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸又はその塩を含有する水性組成物において、ベンザルコニウム塩化物及びポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルの含有量を一定の範囲に制限することにより２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸又はその塩の安定化を検討した報告は一切ない。

一方、点眼剤の製造工程においては、製造される点眼剤に製造釜より鉄分が混入する恐れがあることも従来指摘されていた。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：米国特許第４９１０２２５号明細書

特許文献2：国際公開ＷＯ９６／１４８２９号パンフレット

特許文献3：米国特許出願公開第２００５／０２３９８９５号明細書

特許文献4：国際公開ＷＯ２０１２／９９１４２号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 上述したように、従来の２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸を含有する水性組成物において、現在まで、何人も、ベンザルコニウム塩化物及びポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルの含有量を一定の範囲に制限することによる２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸の水溶液中における安定化をなし得なかった。

本発明の課題は、水性組成物中の２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸の安定性を向上させることにより、長期間の保存においても充分に安定な２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸を含有する水性組成物を提供することである。また、製造工程において、製造釜より混入する可能性がある鉄分存在下においても、水性組成物中の２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸の安定性を充分に保持することである。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者等は、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸又はその塩を含有する水性組成物における２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸又はその塩の安定性改善のため鋭意研究を行った結果、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸１００質量部に対するベンザルコニウム塩化物の含有量A（質量部）とポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルの含有量B(質量部)が、

０≦A＜１のとき、０≦B＜９６A＋５

A=１のとき、１＜B≦１００

１＜A＜３のとき、５＜B≦１００

３≦A≦１０のとき、２０＜B≦１００

の範囲内である場合に、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸又はその塩の安定性が改善し、長期保存下でも高い残存率を維持し、なおかつ、赤色の不溶性異物が発生しないことを見出し、本発明を完成させた。

本発明の水性組成物は防腐効力にも優れるものであった。

[0010] すなわち、本発明は、以下に関する。

（１）２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸又はその塩、そして場合によりベンザルコニウム塩化物及び／又はポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルを含有する水性組成物であって、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸１００質量部に対するベンザルコ

ニウム塩化物の含有量A（質量部）とポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルの含有量B(質量部)が、

０≦A＜１のとき、０≦B＜９６A＋５

A=１のとき、１＜B≦１００

１＜A＜３のとき、５＜B≦１００

３≦A≦１０のとき、２０＜B≦１００

の範囲内である、水性組成物。

（２）ベンザルコニウム塩化物の含有量Aとポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルの含有量B が、

０≦A＜１のとき、０≦B＜２６A＋５

A=１のとき、２≦B≦３０

１＜A＜３のとき、５＜B≦３０

３≦A≦５のとき、２０＜B≦３０

の範囲内である、上記（１）記載の水性組成物。

（３）ベンザルコニウム塩化物の含有量Aとポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルの含有量B が、

１＜A＜３、及び５＜B≦３０

の範囲内である、上記（１）記載の水性組成物。

（４）ベンザルコニウム塩化物の含有量Aとポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルの含有量B が、

１．２≦A≦２．５、及び７≦B≦２０

の範囲内である、上記（１）記載の水性組成物。

（５）２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸又はその塩、そして場合によりベンザルコニウム塩化物及び／又はポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルを含有する水性組成物であって、ベンザルコニウム塩化物の濃度X（ｗ／ｖ％）とポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルの濃度Y(ｗ／ｖ％)が、

０≦X＜０．００１のとき、０≦Y＜９６X＋０．００５

X=０．００１のとき、０．００１＜Y≦０．１

０．００１＜X＜０．００３のとき、０．００５＜Y≦０．１

０．００３≦X≦０．０１のとき、０．０２＜Y≦０．１

の範囲内である、水性組成物。

（６）ベンザルコニウム塩化物の濃度Xとポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルの濃度Yが、

０≦X＜０．００１のとき、０≦Y＜２６X＋０．００５

X=０．００１のとき、０．００２≦Y≦０．０３

０．００１＜X＜０．００３のとき、０．００５＜Y≦０．０３

０．００３≦X≦０．００５のとき、０．０２＜Y≦０．０３

の範囲内である、上記（５）記載の水性組成物。

（７）ベンザルコニウム塩化物の濃度Xとポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルの濃度Yが、

０．００１＜X＜０．００３、及び０．００５＜Y≦０．０３

の範囲内である、上記（５）記載の水性組成物。

（８）ベンザルコニウム塩化物の濃度Xとポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルの濃度Yが、

０．００１２≦X≦０．００２５、及び０．００８≦Y≦０．０２

の範囲内である、上記（５）記載の水性組成物。

（９）ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルが、ポリソルベート８０である、上記（１）～（８）のいずれかに記載の水性組成物。

（１０）

水性組成物中の２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸の濃度が、０．０１～１．０％（ｗ／ｖ）である、上記（１）～（９）のいずれかに記載の水性組成物。

（１１）０．０１～３．０％（ｗ／ｖ）の塩化ナトリウムを更に含有する、上記（１）～（１０）のいずれかに記載の水性組成物。

（１２）水性組成物のｐＨが、７．０より大きく９．５以下である、上記（

１）～（８）のいずれかに記載の水性組成物。

（１３）水性組成物が、注射剤、輸液、点鼻剤、点耳剤又は点眼剤である、上記（１）～（１２）のいずれかに記載の水性組成物。

（１４）眼科用注射剤である、上記（１３）記載の水性組成物。

（１５）点眼剤である、上記（１３）記載の水性組成物。

（１６）上記（１）～（１５）のいずれかに記載の水性組成物の製造方法であって、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸若しくはその塩又はそれらの水和物、並びに場合によりベンザルコニウム塩化物及び／又はポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルを水性溶媒に溶解させることを特徴とする製造方法。

なお、前記（１）から（１６）の各構成は、任意に２以上を選択して組み合わせることができる。

本発明は、更に以下にも関する。

（１７）水性組成物中の２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸又はその塩を安定化する方法であって、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸１００質量部に対して、０～１０質量部のベンザルコニウム塩化物（含有量A（質量部））と、以下の範囲内の含有量B(質量部)で示されるポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとを前記水性媒体に添加する方法にも関する。

０≦A＜１のとき、０≦B＜９６A＋５

A=１のとき、１＜B≦１００

１＜A＜３のとき、５＜B≦１００

３≦A≦１０のとき、２０＜B≦１００

発明の効果

[0011] 本発明により、水性組成物中の２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸又はその塩は長期間にわたり安定化されるので、例えば室温で２年以上安定に保存できる、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸又はその塩を含有する水性組成物が提供される。また、本発明

の水性組成物は、製造工程において、製造釜より混入する可能性がある鉄分存在下においても、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸又はその塩の充分な安定性を保持する。

発明を実施するための形態

[0012] 以下に、本発明について詳細に説明する。

[0013] 本明細書において、「水性溶媒」とは、水又は水を含有する溶媒（例えば、アルコール等の水溶性溶媒と水の混合物等）を意味する。水性溶媒は、水又は水を含有する溶媒であれば特に制限されないが、好ましくは精製水である。

[0014] 好ましい実施形態において、本発明の水性組成物は、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸又はその塩を含有する水性組成物であって、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸１００質量部に対して、０～１０質量部のベンザルコニウム塩化物（含有量A（質量部））と、以下の範囲内の含有量B(質量部)で示されるポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルと、を含む水性組成物である。

０≦A＜１のとき、０≦B＜９６A＋５

A=１のとき、１＜B≦１００

１＜A＜３のとき、５＜B≦１００

３≦A≦１０のとき、２０＜B≦１００

そして本水性組成物においては、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸若しくはその塩は、水性溶媒に均一に溶解した形態で存在する。

[0015] 本発明の水性組成物において、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸は、非解離の２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸自体、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸の塩、双性イオン体（カルボキシ基がカルボキシラートイオンを形成し、そしてアミノ基がアンモニウムイオンを形成する）、陽性イオン体（アミノ基のみがアンモニウムイオンを形成する）、陰性イオン体（カルボキシ基のみ

がカルボキシラートイオンを形成する）として、溶解した形態で存在することができる。

[0016] 本発明の水性組成物において、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸の塩は、医薬として許容される塩であれば特に制限されず、塩としては無機酸との塩、有機酸との塩、四級アンモニウム塩、ハロゲンイオンとの塩、アルカリ金属との塩、アルカリ土類金属との塩、金属塩、有機アミンとの塩等が挙げられる。無機酸との塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩としては、酢酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、アジピン酸、グルコン酸、グルコヘプト酸、グルクロン酸、テレフタル酸、メタンスルホン酸、乳酸、馬尿酸、１，２－エタンジスルホン酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸、オレイン酸、パモ酸、ポリガラクツロン酸、ステアリン酸、タンニン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、硫酸ラウリル、硫酸メチル、ナフタレンスルホン酸、スルホサリチル酸等との塩が挙げられる。四級アンモニウム塩としては、臭化メチル、ヨウ化メチル等との塩が挙げられる。ハロゲンイオンとの塩としては、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン等との塩が挙げられ、アルカリ金属との塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウム等との塩が挙げられ、アルカリ土類金属との塩としては、カルシウム、マグネシウム等との塩が挙げられ、金属塩としては、鉄、亜鉛等との塩が挙げられる。有機アミンとの塩としては、トリエチレンジアミン、２－アミノエタノール、２，２－イミノビス（エタノール）、１－デオキシ－１－（メチルアミノ）－２－Ｄ－ソルビトール、２－アミノ－２－（ヒドロキシメチル）－１，３－プロパンジオール、プロカイン、Ｎ，Ｎ－ビス（フェニルメチル）－１，２－エタンジアミン等との塩が挙げられる。本発明の水性組成物においては、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸の好ましい塩は、ナトリウム塩である。

[0017] 本発明の水性組成物において、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル

）フェニル酢酸の濃度は、所望の薬効を奏するのに充分な量であれば特に制限されないが、０．０１～１．０％（ｗ／ｖ）が好ましく、０．０３～０．５％（ｗ／ｖ）がより好ましく、０．０５～０．２％（ｗ／ｖ）がさらに好ましく、０．０８～０．１％（ｗ／ｖ）が最も好ましい。なお、これらの濃度は、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸の塩又はそれらの水和物を用いる場合、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸に換算した質量を用いて計算する。

[0018] 本発明の水性組成物において、ベンザルコニウム塩化物（以下、ＢＡＫともいう）は、［$C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R$］Ｃｌで表される化学構造を有し、そのＲがC_8H_{17}～$C_{18}H_{37}$であるもの又はそれらの混合物である。好ましくは、Ｒが$C_{12}H_{25}$であるＮ－ベンジル－Ｎ，Ｎ－ジメチルラウリルアンモニウム塩化物（以下、ＢＡＫ Ｃ１２ともいう）、Ｒが$C_{14}H_{29}$であるＮ－ベンジル－Ｎ，Ｎ－ジメチルミリスチルアンモニウム塩化物（以下、ＢＡＫ Ｃ１４ともいう）若しくはＲが$C_{16}H_{33}$であるＮ－ベンジル－Ｎ－セチルジメチルアンモニウム塩化物（以下、ＢＡＫ Ｃ１６ともいう）又はこれらの混合物が挙げられる。本発明において、好ましいベンザルコニウム塩化物は、ＢＡＫ Ｃ１２である。

[0019] 本発明の水性組成物において、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルは、特に制限されず、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとしてはポリソルベート８０、ポリソルベート６５、ポリソルベート６０、ポリソルベート４０、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタントリオレート等が挙げられ、ポリソルベート８０が好ましい。

[0020] 本発明の水性組成物において、ベンザルコニウム塩化物及びポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルの含有量は、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸１００質量部に対するベンザルコニウム塩化物の含有量A（質量部）とポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルの含有量B(質量部)が、

０≦A＜１のとき、０≦B＜９６A＋５

A=１のとき、１＜B≦１００

１＜A＜３のとき、５＜B≦１００

３≦A≦１０のとき、２０＜B≦１００

の範囲内であり、

０≦A＜１のとき、０≦B＜２６A＋５

A=１のとき、２≦B≦３０

１＜A＜３のとき、５＜B≦３０

３≦A≦５のとき、２０＜B≦３０

の範囲内である場合が好ましく、

１＜A＜３、及び５＜B≦３０

の範囲内である場合がより好ましく、

１．２≦A≦２．５、及び７≦B≦２０

の範囲内である場合が最も好ましい。

[0021] 本発明の水性組成物中のベンザルコニウム塩化物の含有量の上限は、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸１００質量部に対して１０質量部が好ましく、６質量部がより好ましく、５質量部がさらに好ましく、４質量部がもっと好ましく、３質量部が特に好ましく、２．５質量部がより特に好ましく、２質量部が最も好ましい。一方、含有量の下限は、０質量部が好ましく、０．２質量部がより好ましく、０．５質量部がさらに好ましく、０．８質量部がもっと好ましく、１質量部が特に好ましく、１．２質量部が最も好ましい。ベンザルコニウム塩化物の含有量の範囲としては、０～１０質量部が好ましく、０．２～５質量部がより好ましく、０．５～３質量部がさらに好ましく、１～２．５％質量部が特に好ましく、１．２～２質量部が最も好ましい。

[0022] 本発明の水性組成物中のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルの含有量の上限は、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸１００質量部に対して１００質量部が好ましく、５０質量部がより好ましく

、４０質量部がさらに好ましく、３０質量部がもっと好ましく、２５質量部が特に好ましく、２０が最も好ましい。一方、含有量の下限は、０質量部が好ましく、２質量部がより好ましく、５質量部がさらに好ましく、６質量部がもっと好ましく、７質量部が特に好ましく、９質量部が最も好ましい。ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルの含有量の範囲としては、０～１００質量部が好ましく、０～５０質量部がより好ましく、２～４０質量部がさらに好ましく、５～３０質量部がもっと好ましく、７～２５質量部が特に好ましく、９～２０質量部が最も好ましい。

[0023] 本発明の水性組成物中のベンザルコニウム塩化物及びポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルの濃度は、ベンザルコニウム塩化物の濃度X（ｗ／ｖ％）とポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルの濃度Y(ｗ／ｖ％)が、

０≦X＜０．００１のとき、０≦Y＜９６X＋０．００５

X=０．００１のとき、０．００１＜Y≦０．１

０．００１＜X＜０．００３のとき、０．００５＜Y≦０．１

０．００３≦X≦０．０１のとき、０．０２＜Y≦０．１

の範囲内である場合が好ましく、

０≦X＜０．００１のとき、０≦Y＜２６X＋０．００５

X=０．００１のとき、０．００２≦Y≦０．０３

０．００１＜X＜０．００３のとき、０．００５＜Y≦０．０３

０．００３≦X≦０．００５のとき、０．０２＜Y≦０．０３

の範囲内である場合がより好ましく、

０．００１＜X＜０．００３、及び０．００５＜Y≦０．０３

の範囲内である場合がさらに好ましく、

０．００１２≦X≦０．００２５、及び０．００８≦Y≦０．０２

の範囲内である場合が最も好ましい。

[0024] 本発明の水性組成物中のベンザルコニウム塩化物の濃度の上限は、０．０１％（ｗ／ｖ）が好ましく、０．００６％（ｗ／ｖ）がより好ましく、０．

００５％（ｗ／ｖ）がさらに好ましく、０．００４％（ｗ／ｖ）がもっと好ましく、０．００３％（ｗ／ｖ）が特に好ましく、０．００２５％（ｗ／ｖ）がより特に好ましく、０．００２％（ｗ／ｖ）が最も好ましい。一方、濃度の下限は、０％（ｗ／ｖ）が好ましく、０．０００２％（ｗ／ｖ）がより好ましく、０．０００５％（ｗ／ｖ）がさらに好ましく、０．０００８％（ｗ／ｖ）がもっと好ましく、０．００１％（ｗ／ｖ）が特に好ましく、０．００１２％（ｗ／ｖ）が最も好ましい。濃度の範囲としては、０～０．０１％（ｗ／ｖ）が好ましく、０．０００２～０．００５％（ｗ／ｖ）がより好ましく、０．０００５～０．００３％（ｗ／ｖ）がさらに好ましく、０．００１～０．００２５％（ｗ／ｖ）が特に好ましく、０．００１２～０．００２％（ｗ／ｖ）が最も好ましい。

[0025] 本発明の水性組成物中のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルの濃度の上限は、０．１％（ｗ／ｖ）が好ましく、０．０５％（ｗ／ｖ）がより好ましく、０．０４％（ｗ／ｖ）がさらに好ましく、０．０３％（ｗ／ｖ）がもっと好ましく、０．０２５％（ｗ／ｖ）が特に好ましく、０．０２％（ｗ／ｖ）が最も好ましい。一方、濃度の下限は、０％（ｗ／ｖ）が好ましく、０．００２％（ｗ／ｖ）がより好ましく、０．００５％（ｗ／ｖ）がさらに好ましく、０．００８％（ｗ／ｖ）がもっと好ましく、０．００９％（ｗ／ｖ）が特に好ましく、０．０１％（ｗ／ｖ）が最も好ましい。濃度の範囲としては、０～０．１％（ｗ／ｖ）が好ましく、０～０．０５％（ｗ／ｖ）がより好ましく、０．００２～０．０４％（ｗ／ｖ）がさらに好ましく、０．００５～０．０３％（ｗ／ｖ）がもっと好ましく、０．００８～０．０２５％（ｗ／ｖ）が特に好ましく、０．０１～０．０２％（ｗ／ｖ）が最も好ましい。

[0026] ２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸又はその塩を含有する水性組成物であって、ベンザルコニウム塩化物及びポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルのいずれも含まない水性組成物も本発明の範囲に含まれる。

[0027] 本発明の水性組成物には、このほか必要に応じて緩衝剤、等張化剤、ｐＨ調整剤、安定化剤、防腐剤、可溶化剤、増粘剤等の添加剤を加えることができる。

[0028] 本発明の水性組成物には、医薬品の添加物として使用可能な緩衝剤を配合することができる。緩衝剤の例としては、リン酸又はその塩、ホウ酸又はその塩、クエン酸又はその塩、酢酸又はその塩、炭酸又はその塩、酒石酸又はその塩、ε－アミノカプロン酸、トロメタモール等が挙げられる。リン酸塩としては、リン酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム等が挙げられ、ホウ酸塩としては、ホウ砂、ホウ酸ナトリウム、ホウ酸カリウム等が挙げられ、クエン酸塩としては、クエン酸ナトリウム、クエン酸二ナトリウム等が挙げられ、酢酸塩としては、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等が挙げられ、炭酸塩としては、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等が挙げられ、酒石酸塩としては、酒石酸ナトリウム、酒石酸カリウム等を挙げることができる。本発明において、好ましい緩衝剤は、ホウ酸又はその塩であり、例えば、ホウ酸、ホウ砂である。

[0029] 本発明の水性組成物中の緩衝剤の濃度は、薬物、他の添加物及び／又は浸透圧比への影響を考慮して適宜調整することができるが、その総量としては０．０１～１５％（ｗ／ｖ）が好ましく、０．０５～１０％（ｗ／ｖ）がより好ましく、０．１～５％（ｗ／ｖ）がさらに好ましく、０．２５～４％（ｗ／ｖ）が特に好ましく、０．５～３％（ｗ／ｖ）が最も好ましい。

[0030] 本発明の水性組成物には、医薬品の添加物として使用可能な等張化剤を適宜配合することができる。等張化剤の例としては、イオン性等張化剤や非イオン性等張化剤等が挙げられる。イオン性等張化剤としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム等が挙げられ、非イオン性等張化剤としてはグリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール、マンニトール等が挙げられる。好ましい等張化剤は塩化ナトリウムであり、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸又はその塩の安

定性が保たれ、外観の変化のない組成物が得られる。

[0031] 本発明の水性組成物には、医薬品の添加物として使用可能なｐＨ調整剤を適量配合することができる。ｐＨ調整剤の例としては、塩酸、リン酸、クエン酸、酢酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等が挙げられる。本発明において、好ましいｐＨ調整剤は、塩酸、水酸化ナトリウムである。

[0032] 本発明の水性組成物のｐＨは、７．０～９．５が好ましく、７．５～９．０がより好ましく、８．０～８．６がさらに好ましく、８．２～８．４が最も好ましい。

[0033] 本発明の水性組成物には、医薬品の添加物として使用可能な安定化剤を適宜配合することができる。安定化剤の例としては、エデト酸、エデト酸ナトリウム、亜硫酸塩、水溶性高分子等が挙げられる。亜硫酸塩としては、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、亜硫酸マグネシウム、亜硫酸カルシウム等が挙げられる。水溶性高分子としては、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カルボキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリアクリル酸ナトリウム等が挙げられる。

[0034] 本発明の水性組成物中の全安定化剤の濃度は、薬物、他の添加物及び／又は浸透圧比への影響を考慮して適宜調整することができる。

[0035] 本発明の水性組成物には、医薬品の添加物として使用可能な防腐剤を適宜配合することができる。防腐剤の例としては、ベンゼトニウム塩化物、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、クロロブタノール等が挙げられる。

[0036] 本発明の水性組成物中の防腐剤の濃度は、薬物、他の添加物及び／又は浸透圧比への影響を考慮して適宜調整することができるが、その総量としては０．００００５～０．０１％（ｗ／ｖ）が好ましく、０．０００１～０．００５％（ｗ／ｖ）がより好ましく、０．０００２～０．００４％（ｗ／ｖ）がさらに好ましく、０．０００５～０．００３％（ｗ／ｖ）が特に好ましく

、０．００１～０．００２％（ｗ／ｖ）が最も好ましい。

[0037] 本発明の水性組成物の剤形は、医薬品として使用可能なものであれば特に制限されない。剤形としては、例えば、注射剤、輸液、点鼻剤、点耳剤、点眼剤等が挙げられる。好ましくは、眼科用注射剤、点眼剤が挙げられ、特に好ましくは点眼剤が挙げられる。

[0038] 本発明の水性組成物は、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸若しくはその塩又はそれらの水和物及びベンザルコニウム塩化物及びポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルを水性溶媒に溶解させることによって、製造することができる。

[0039] 本発明の水性組成物の調製に際しては、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸若しくはその塩のほかそれらの水和物を用いることができる。かかる水和物としては、具体的には２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸ナトリウム・１／２水和物、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸ナトリウム・１水和物、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸ナトリウム・３／２水和物等を挙げることができ、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸ナトリウム・３／２水和物を好ましく挙げることができる。

水性溶媒としては先に記載した溶媒を用いることができる。

よって、本発明は、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸又はその塩、そして場合によりベンザルコニウム塩化物及び／又はポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルを含有する水性組成物であって、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸１００質量部に対するベンザルコニウム塩化物の含有量A（質量部）とポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルの含有量B(質量部)が、

０≦A＜１のとき、０≦B＜９６A＋５

A=１のとき、１＜B≦１００

１＜A＜３のとき、５＜B≦１００

３≦A≦１０のとき、２０＜B≦１００

の範囲内である水性組成物の製造方法であって、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸若しくはその塩又はそれらの水和物並びに場合によりベンザルコニウム塩化物及び／又はポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルを水性溶媒に溶解させることを特徴とする製造方法にも関する。

[0040] 本発明は更にまた、水性組成物中の２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸又はその塩を安定化する方法であって、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸又はその塩を含有する水性組成物において、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸１００質量部に対して、０～１０質量部のベンザルコニウム塩化物（含有量A（質量部））と、以下の範囲内の含有量B(質量部)で示されるポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとを前記水性媒体に添加する方法にも関する。

０≦A＜１のとき、０≦B＜９６A＋５

A=１のとき、１＜B≦１００

１＜A＜３のとき、５＜B≦１００

３≦A≦１０のとき、２０＜B≦１００

[0041] 以下に試験結果及び製剤例を示すが、これらは本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

[0042] １．安定性評価試験（１）

本発明の水性組成物の安定性を検討した。

１－１．被験製剤の調製

実施例１

精製水９０ｍＬに、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸ナトリウム・３／２水和物（以下、本化合物ともいう）を０．１ｇ、ホウ酸を１．２５ｇ、ホウ砂を１．０ｇ、エデト酸ナトリウム水和物を０．０２ｇ、ポリソルベート８０を０．００５ｇ、ベンザルコニウム塩化物を０．００１ｇ加え、充分に攪拌した。１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液及び希塩酸（１０％）を加えて、ｐＨを８．３付近とした後、精製水を適量加えて全量を

１００ｍＬとした。

[0043] 実施例１の調製方法と同様の方法にて、表１に示す比較例１の製剤を調製した。

[0044] １－２．試験方法

被験製剤を２５℃及び４０℃で６ヵ月まで保存したときの、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸の含有量を高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）を用いて定量し、その残存率（％）を算出した。また、目視にて外観の変化を観察した。

[0045] １－３．試験結果及び考察

試験結果を表１に示す。

[0046] [表1]

			実施例1		比較例1	
本化合物			0.1g		0.1g	
ほう酸			1.25g		1.25g	
ほう砂			1.0g		1.0g	
乾燥亜硫酸ナトリウム			－		0.1g	
エデト酸ナトリウム水和物			0.02g		0.02g	
ポリビニルピロリドン			－		2g	
ポリソルベート 80			0.005g		0.15g	
BAK			0.001g		0.005g	
HCl／NaOH			適量		適量	
pH			8.3		8.3	
全量			100mL		100mL	
容器			PE	PP	PE	PP
残存率(%)／外観	25°C	3ヶ月	99.2/－	99.5/－	96.5/－	96.4/－
		6ヶ月	99.7/－	98.9/－	95.2/－	94.8/－
	40°C	1ヶ月	98.9/－	98.8/－	96.9/－	97.2/－
		3ヶ月	100.3/－	99.9/－	94.9/－	94.6/－
		6ヶ月	101.6/－	100.1/－	92.9/－	91.3/－

PE：ポリエチレン、PP：ポリプロピレン

－は、外観に変化が認められなかったことを示す。

[0047] 表１から明らかなように、実施例１の製剤は、比較例１の製剤に比べ２５℃及び４０℃で６ヶ月間高い残存率を維持し、澄明、黄色、沈殿不含有のままであった。以上から、本発明の水性組成物である実施例１の製剤が、優れ

た安定性を有することが確認された。

[0048] ２．安定性評価試験（２）

ベンザルコニウム塩化物やポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルの含有量を変えた時の本発明の水性組成物の安定性を検討した。

[0049] ２－１．被験製剤の調製

実施例１の調製方法と同様の方法にて、表２～４に示す実施例２～１５及び比較例２～８の製剤を調製した。

[0050] ２－２．試験方法

被験製剤を４０℃で６カ月又は６０℃で１ヵ月まで保存したときの、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸の含有量を高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）を用いて定量し、その残存率（％）を算出した。また、目視にて外観の変化を観察した。

[0051] ２－３．試験結果及び考察

試験結果を表２～４に示す。

[0052] [表2]

		実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8
本化合物		0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g
ほう酸		1.25 g	1.25 g	1.25 g	1.25 g	1.25 g	1.25 g	1.25 g
ほう砂		1.0 g	1 g	1 g	1 g	1 g	1 g	1 g
エデト酸ナトリウム水和物		0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g
ポリソルベート 80		0.005 g	0.03 g	0.01 g	0.01 g	0.02 g	0.02 g	0.03 g
BAK		0.001 g	0.003 g	0.0012 g	0.002 g	0.0012 g	0.002 g	0.001 g
塩化ナトリウム		0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g
HCl／NaOH		適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH		8.3	8.3	8.3	8.3	8.3	8.3	8.3
全量		100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
残存率(%)/外観	40℃, 6ヶ月	101.7/-	100.1/-	NA	NA	NA	NA	103/-
	60℃, 1ヶ月	101.6/-	100.4/-	102.6/-	102.4/-	101.1/-	102/-	NA/-

－は、外観に変化が認められなかったことを示す。

[0053]

[表3]

		実施例9	実施例 10	実施例 11	実施例 12	実施例 13	実施例 14	実施例 15
本化合物		0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.108g	0.108g
ほう酸		1.25g	1.25g	1.25g	1.25g	1.25g	0.85g	0.85g
ほう砂		1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
エデト酸ナトリウム水和物		0.02g	0.02g	0.02g	0.02g	0.02g	0.02g	0.02g
ポリソルベート 80		0.01g	0.02g	0.03g	0.01g	−	0.01g	0.008g
BAK		0.0015g	0.0025g	0.0015g	0.0025g	−	0.0015g	0.0015g
塩化ナトリウム		0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.23g	0.23g
HCl／NaOH		適量	適量	適量	適量	適量	−	−
pH		8.3	8.3	8.3	8.3	8.3	8.3	8.3
全量		100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
残存率(%)/外観	40℃, 6ヶ月	104.2/−	101.1/−	NA	NA	NA	NA	NA
	60℃, 1ヶ月	102.5/−	101.6/−	100.4/−	99.5/−	100.6/−	103.8/−	NA/−

ーは、外観に変化が認められなかったことを示す。

[0054] [表4]

		比較例2	比較例3	比較例4	比較例5	比較例6	比較例7	比較例8
本化合物		0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.108g
ほう酸		1.25g	1.25g	1.25g	1.25g	1.25g	1.25g	0.85g
ほう砂		1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
エデト酸ナトリウム水和物		0.02g	0.02g	0.02g	0.02g	0.02g	0.02g	0.02g
ポリソルベート 80		0.005g	0.005g	0.005g	0.02g	0.005g	0.005g	0.15g
BAK		0.003g	0.0012g	0.002g	0.003g	−	0.0015g	0.0015g
塩化ナトリウム		0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.23g
HCl／NaOH		適量	適量	適量	適量	適量	適量	−
pH		8.3	8.3	8.3	8.3	8.3	8.3	8.3
全量		100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
残存率(%)/外観	40℃, 6ヶ月	101.5/+	NA	NA	NA	101.7/+	NA	NA
	60℃, 1ヶ月	100.4/+	102.4/+	101.9/+	101.5/+	104/−	100.4/+	NA/+

ーは、外観に変化が認められなかったことを示す。

＋は、外観に変化が認められたことを示す。

[0055] 表２～４から明らかなように、実施例２～１５の製剤は、４０℃で６カ月又は６０℃で１カ月高い残存率を維持し、澄明、黄色、沈殿不含有のままで

あった。以上から、本発明の水性組成物である実施例２～１５の製剤が、優れた安定性を有することが確認された。

[0056] ２．安定性評価試験（３）

ｐＨを変えた時の本発明の水性組成物の安定性を検討した。

[0057] ３－１．被験製剤の調製

実施例１の調製方法と同様の方法にて、表５に示す実施例１６～１９の製剤を調製した。

[0058] ３－２．試験方法

被験製剤を６０℃で１ヵ月まで保存したときの外観の変化を目視にて観察した。

[0059] ３－３．試験結果及び考察

試験結果を表５に示す。

[0060] [表5]

		実施例 16	実施例 17	実施例 18	実施例 19
本化合物		0.1g	0.1g	0.1g	0.1g
ほう酸		0.85g	0.85g	0.85g	0.85g
ほう砂		1g	1g	1g	1g
エデト酸ナトリウム水和物		0.02g	0.02g	0.02g	0.02g
ポリソルベート 80		0.01g	0.01g	0.01g	0.01g
BAK		0.0015g	0.0015g	0.0015g	0.0015g
塩化ナトリウム		0.23g	0.23g	0.23g	0.23g
pH		7.5	8.0	8.6	9.0
全量		100mL	100mL	100mL	100mL
外観	60℃/1 カ月	－	－	－	－

－は、外観に変化が認められなかったことを示す。

[0061] 表５から明らかなように、実施例１６～１９の製剤は、６０℃で１カ月、澄明、黄色、沈殿不含有のままであった。以上から、本発明の水性組成物である実施例１６～１９の製剤が、優れた安定性を有することが確認された。

[0062] ４．安定性評価試験（４）

鉄分存在下における本発明の水性組成物の安定性を検討した。

[0063] ４－１．被験製剤の調製

実施例１の調製方法と同様の方法にて、表６に示す実施例２０～２３及び比較例９の製剤を調製した。

[0064] ４－２．試験方法

被験製剤を調製後、塩化鉄（III）を各５μｇ添加した。６０℃で２週間まで保存したときの、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸の含有量を高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）を用いて定量し、本化合物の残存率（％）を容器からの水分蒸発分を補正して算出した。また、目視にて外観の変化を観察した。

[0065] ４－３．試験結果及び考察

試験結果を表６に示す。

[0066] [表6]

			実施例 20	実施例 21	実施例 22	実施例 23	比較例9
本化合物			0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g
ほう酸			1.25g	1.25g	1.25g	1.25g	1.25g
ほう砂			1g	1g	1g	1g	1g
乾燥亜硫酸ナトリウム			0.1g	0.1g	0.1g	－	0.1g
エデト酸ナトリウム水和物			0.02g	0.02g	－	0.02g	0.02g
ポリビニルピロリドン			2g	－	－	－	2g
ポリソルベート 80			0.03g	0.03g	0.03g	0.03g	0.15g
BAK			0.005g	0.005g	0.005g	0.005g	0.005g
HCl／NaOH			適量	適量	適量	適量	適量
pH			8.3	8.3	8.3	8.3	8.3
全量			100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
残存率(%)／外観	60℃	1 週間	93.2/－	97.9/－	98.2/－	99.8/－	90.0/－
		2 週間	90.1/－	97.8/－	100.2/－	99.0/－	82.5/－

－は、外観に変化が認められなかったことを示す。

[0067] 表６から明らかなように、実施例２０～２３の製剤は、比較例９の製剤に比べ６０℃で２週間安定であり、澄明、黄色、沈殿不含有のままであった。以上から、本発明の水性組成物である実施例２０～２３の製剤中は、鉄分存在下においても優れた安定性を有することが確認された。

[0068] ３．製剤例

以下に本化合物を用いた代表的な製剤例を示す。なお、下記製剤例において各成分の配合量は１００ｍＬ中の含量である。

[0069] 製剤例１

本化合物	０．１ｇ
ポリソルベート８０	０．００５ｇ
ホウ酸	１．２５ｇ
ホウ砂	１．０ｇ
エデト酸ナトリウム	０．０２ｇ
ベンザルコニウム塩化物	０．００１ｇ
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量
ｐＨ	８．３

[0070] 製剤例２

本化合物	０．１ｇ
ポリソルベート８０	０．０３ｇ
ホウ酸	１．２５ｇ
ホウ砂	１．０ｇ
エデト酸ナトリウム	０．０２ｇ
ベンザルコニウム塩化物	０．０１ｇ
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量
ｐＨ	８．３

[0071] 製剤例３

本化合物	０．０１ｇ
ポリソルベート８０	０．００５ｇ

エデト酸ナトリウム	０．０５ｇ
ベンザルコニウム塩化物	０．００１ｇ
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量
ｐＨ	８．３

[0072] なお、前記製剤例１～３における各成分、すなわち、本化合物、ポリソルベート８０、ベンザルコニウム塩化物及びその他の添加物の配合量や配合比は適宜調整することができる。

請求の範囲

[請求項1] ２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸又はその塩、そして場合によりベンザルコニウム塩化物及び／又はポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルを含有する水性組成物であって、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸１００質量部に対するベンザルコニウム塩化物の含有量A（質量部）とポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルの含有量B(質量部)が、

０≦A＜１のとき、０≦B＜９６A＋５

A=１のとき、１＜B≦１００

１＜A＜３のとき、５＜B≦１００

３≦A≦１０のとき、２０＜B≦１００

の範囲内である、水性組成物。

[請求項2] ベンザルコニウム塩化物の含有量Aとポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルの含有量B が、

０≦A＜１のとき、０≦B＜２６A＋５

A=１のとき、２≦B≦３０

１＜A＜３のとき、５＜B≦３０

３≦A≦５のとき、２０＜B≦３０

の範囲内である、請求項１記載の水性組成物。

[請求項3] ベンザルコニウム塩化物の含有量Aとポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルの含有量B が、

１＜A＜３、及び５＜B≦３０

の範囲内である、請求項１記載の水性組成物。

[請求項4] ベンザルコニウム塩化物の含有量Aとポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルの含有量B が、

１．２≦A≦２．５、及び７≦B≦２０

の範囲内である、請求項１記載の水性組成物。

[請求項5] ２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸又はその

塩、そして場合によりベンザルコニウム塩化物及び／又はポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルを含有する水性組成物であって、ベンザルコニウム塩化物の濃度X（ｗ／ｖ％）とポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルの濃度Y(ｗ／ｖ％)が、

０≦X＜０．００１のとき、０≦Y＜９６X＋０．００５

X=０．００１のとき、０．００１＜Y≦０．１

０．００１＜X＜０．００３のとき、０．００５＜Y≦０．１

０．００３≦X≦０．０１のとき、０．０２＜Y≦０．１

の範囲内である、水性組成物。

[請求項6] ベンザルコニウム塩化物の濃度Xとポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルの濃度Yが、

０≦X＜０．００１のとき、０≦Y＜２６X＋０．００５

X=０．００１のとき、０．００２≦Y≦０．０３

０．００１＜X＜０．００３のとき、０．００５＜Y≦０．０３

０．００３≦X≦０．００５のとき、０．０２＜Y≦０．０３

の範囲内である、請求項５記載の水性組成物。

[請求項7] ベンザルコニウム塩化物の濃度Xとポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルの濃度Yが、

０．００１＜X＜０．００３、及び０．００５＜Y≦０．０３

の範囲内である、請求項５記載の水性組成物。

[請求項8] ベンザルコニウム塩化物の濃度Xとポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルの濃度Yが、

０．００１２≦X≦０．００２５、及び０．００８≦Y≦０．０２

の範囲内である、請求項５記載の水性組成物。

[請求項9] ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルが、ポリソルベート８０である、請求項１～８のいずれか一項に記載の水性組成物。

[請求項10] 水性組成物中の２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸の濃度が、０．０１～１．０％（ｗ／ｖ）である、請求項１～

９のいずれか一項に記載の水性組成物。

［請求項11］　０．０１～３．０％（ｗ／ｖ）の塩化ナトリウムを更に含有する、請求項１～１０のいずれか一項に記載の水性組成物。

［請求項12］　水性組成物のｐＨが、７．０より大きく９．５以下である、請求項１～１１のいずれか一項に記載の水性組成物。

［請求項13］　水性組成物が、注射剤、輸液、点鼻剤、点耳剤又は点眼剤である、請求項１～１２のいずれか一項に記載の水性組成物。

［請求項14］　眼科用注射剤である、請求項１３記載の水性組成物。

［請求項15］　点眼剤である、請求項１３記載の水性組成物。

［請求項16］　請求項１～１５のいずれか一項記載の水性組成物の製造方法であって、２－アミノ－３－（４－ブロモベンゾイル）フェニル酢酸若しくはその塩又はそれらの水和物、並びに場合によりベンザルコニウム塩化物及び／又はポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルを水性溶媒に溶解させることを特徴とする製造方法。