(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2015 年 4 月 2 日(02.04.2015)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2015/046281 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/196 (2006.01) *A61K 47/34* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2014/075342

(22) 国際出願日: 2014 年 9 月 25 日(25.09.2014)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2013-199442 2013 年 9 月 26 日(26.09.2013) JP

(71) 出願人: 参天製薬株式会社(SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5338651 大阪府大阪市東淀川区下新庄３丁目９番１９号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 岡本 智之(OKAMOTO, Tomoyuki); 〒6300101 奈良県生駒市高山町８９１６－１６ 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 山口 真生(YAMAGUCHI, Mao); 〒5220314 滋賀県犬上郡多賀町大字四手字諏訪３４８－３ 参天製薬株式会社内 Shiga (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人 津国，外(TSUKUNI & ASSOCIATES et al.); 〒1020083 東京都千代田区麹町５－３－１ 麹町ビジネスセンター Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

WO 2015/046281 A1

(54) **Title**: AQUEOUS COMPOSITION CONTAINING STABILIZED 2-AMINO-3-(4-BROMOBENZOYL)PHENYLACETIC ACID

(54) 発明の名称 : 安定化された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

(57) **Abstract**: An aqueous composition containing 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid or a salt thereof, benzalkonium bromide, and polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester wherein the stability of the 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid in the aqueous composition is improved by limiting the content of benzalkonium bromide and polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester to a certain range.

(57) 要約: 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、ベンザルコニウム臭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含有する水性組成物であって、ベンザルコニウム臭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、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。

明　細　書

発明の名称 ：

安定化された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

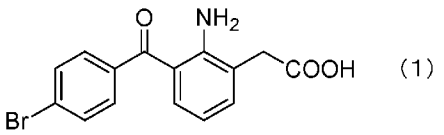
技術分野

[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、特許文献４では、保存効力、すなわち、水性液剤組成物に混入する細菌の増殖を抑制する効力という観点から有用性を示しているに過ぎない。

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、ベンザルコニウム臭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添加し、そしてこれらの含有量を一定の範囲に制限することによって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保存安定性を向上させることは、現在まで、何人もなし得なかった。

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。

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臭化物の含有量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＜２．４のとき、０＜Ｂ≦１００

２．４≦Ａ＜５のとき、５＜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、長時間、澄明、黄色、沈殿不含有の状態を維持し、防腐効力にも優れるものである。

[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、ベンザルコニウム臭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臭化物の含有量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＜２．４のとき、０＜Ｂ≦１００

２．４≦Ａ＜５のとき、５＜Ｂ≦１００

の範囲内である、水性組成物。

（２）ベンザルコニウム臭化物の含有量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＜２．４のとき、０＜Ｂ≦５０

２．４≦Ａ＜５のとき、５＜Ｂ≦５０

の範囲内である、上記（１）記載の水性組成物。

（３）ベンザルコニウム臭化物の含有量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、

０．５≦Ａ＜２．４のとき、５≦Ｂ≦３０

２．４≦Ａ≦３のとき、５＜Ｂ≦３０

の範囲内である、上記（１）記載の水性組成物。

（４）ベンザルコニウム臭化物の含有量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、

０．８≦Ａ≦２、及び５≦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、ベンザルコニウム臭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含有する水性組成物であって、ベンザルコニウム臭化物の濃度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＜０．００２４のとき、０＜Ｙ≦０．１

０．００２４≦Ｘ＜０．００５のとき、０．００５＜Ｙ≦０．１

の範囲内である、水性組成物。

（６）ベンザルコニウム臭化物の濃度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＜０．００２４のとき、０＜Ｙ≦０．０５

０．００２４≦Ｘ＜０．００５のとき、０．００５＜Ｙ≦０．０５

の範囲内である、上記（５）記載の水性組成物。

（７）ベンザルコニウム臭化物の濃度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、

０．０００５≦Ｘ＜０．００２４のとき、０．００５≦Ｙ≦０．０３

０．００２４≦Ｘ≦０．００３のとき、０．００５＜Ｙ≦０．０３

の範囲内である、上記（５）記載の水性組成物。

（８）ベンザルコニウム臭化物の濃度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、

０．０００８≦Ｘ≦０．００２、及び０．００５≦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）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１．０％（ｗ／ｖ）含有する上記（１）～（１０）のいずれか一項に記載の水性組成物。

（１２）０．５～５％（ｗ／ｖ）のホウ酸及び/又はホウ砂を更に含有する、上記（１）～（１１）のいずれか一項に記載の水性組成物。

（１３）０．００５～０．２％（ｗ／ｖ）のエデト酸ナトリウム水和物を更に含有する、上記（１）～（１２）のいずれか一項に記載の水性組成物。

（１４）０．０１～３．０％（ｗ／ｖ）の塩化ナトリウムを更に含有する、上記（１）～（１３）のいずれかに記載の水性組成物。

（１５）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）～（１４）のいずれかに記載の水性組成物。

（１６）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）～（１５）のいずれかに記載の水性組成物。

（１７）水性組成物が、眼科用注射剤である、上記（１６）記載の水性組成物。

（１８）水性組成物が、点眼剤である、上記（１６）記載の水性組成物。

（１９）上記（１）～（１８）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、並びにベンザルコニウム臭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を特徴とする製造方法。

本発明は、更に以下にも関する。

（２０）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、０～５質量部のベンザルコニウム臭化物（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組成物中に配合する方法にも関する。

０＜Ａ＜２．４のとき、０＜Ｂ≦１００

２．４≦Ａ＜５のとき、５＜Ｂ≦１００

なお、前記（１）から（２０）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。

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。

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質量部より大きく５質量部未満のベンザルコニウム臭化物（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＜２．４のとき、０＜Ｂ≦１００

２．４≦Ａ＜５のとき、５＜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、リンゴ酸、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、アラニン、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、没食子酸

、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、ベンザルコニウム臭化物（以下、ＢＡＢｒともいう）は、［$C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R$］Ｂｒ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臭化物（以下、ＢＡＢｒ 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臭化物（以下、ＢＡＢｒ 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臭化物（以下、ＢＡＢｒ 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臭化物は、ＢＡＢｒ 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、ベンザルコニウム臭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臭化物の含有量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＜２．４のとき、０＜Ｂ≦１００

２．４≦Ａ＜５のとき、５＜Ｂ≦１００

の範囲内であり、

０＜Ａ＜２．４のとき、０＜Ｂ≦５０

２．４≦Ａ＜５のとき、５＜Ｂ≦５０

の範囲内である場合が好ましく、

０．５≦Ａ＜２．４のとき、５≦Ｂ≦３０

２．４≦Ａ≦３のとき、５＜Ｂ≦３０

の範囲内である場合がより好ましく、

０．８≦Ａ≦２、及び５≦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臭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５質量部未満が好ましく、４質量部がより好ましく、３質量部がさらに好ましく、２．５質量部が特に好ましく、２質量部が最も好ましい。一方、含有量の下限は、０質量部より大きいが好ましく、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質量部が最も好ましい。ベンザルコニウム臭化物の含有量の範囲としては、０質量部より大きく５質量部未満が好ましく、０．２質量部以上５質量部未満がより好ましく、０．２質量部以上４質量部未満がもっと好ましく、０．５質量部以上３質量部以下がさらに好ましく、０．８質量部以上２．５質量部以下が特に好ましく、０．８質量部２質量部以下が最も好ましい。

[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質量部より大きいが好ましく、２質量部がより好ましく、３質量部がさらに好ましく、５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質量部より大きく１００質量部以下が好ましく、０質量部より大きく５０質量部以下がより好ましく、２質量部以上４０質量部以下がさらに好ましく、５質量部以上３０質量部以下がもっと好ましく、５質量部以上２５質量部以下が特に好ましく、９以上２０質量部以下が最も好ましい。

[0023] 本発明の水性組成物中のベンザルコニウム臭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、ベンザルコニウム臭化物の濃度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＜０．００２４のとき、０＜Ｙ≦０．１

０．００２４≦Ｘ＜０．００５のとき、０．００５＜Ｙ≦０．１

の範囲内である場合が好ましく、

０＜Ｘ＜０．００２４のとき、０＜Ｙ≦０．０５

０．００２４≦Ｘ＜０．００５のとき、０．００５＜Ｙ≦０．０５

の範囲内である場合がより好ましく、

０．０００５≦Ｘ＜０．００２４のとき、０．００５≦Ｙ≦０．０３

０．００２４≦Ｘ≦０．００３のとき、０．００５＜Ｙ≦０．０３

の範囲内である場合がさらに好ましく、

０．０００８≦Ｘ≦０．００２、及び０．００５≦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臭化物の濃度の上限は、０．００５％（ｗ／ｖ）未満が好ましく、０．００４％（ｗ／ｖ）がより好ましく、０．００３％（ｗ／ｖ）がさらに好ましく、０．００２５％（ｗ／ｖ）が特に好ましく、０．００２％（ｗ／ｖ）が最も好ましい。一方、濃度の下限は、０％（ｗ／ｖ）より大きいが好ましく、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）が最も好ましい。濃度の範囲としては、０％（ｗ／ｖ）より大きく０．００５％（ｗ／ｖ）未満が好ましく、０．０００２％（ｗ／ｖ）以上０．００５％（ｗ／ｖ）未満がより好ましく、０．０００２％（ｗ／ｖ）以上０．００４％（ｗ／ｖ）未満がもっと好ましく、０．０００５％（ｗ／ｖ）以上０．００３％（ｗ／ｖ）以下がさらに好ましく、０．０００８％（ｗ／ｖ）以上０．００２５％（ｗ／ｖ）以下が特に好ましく、０．０００８％（ｗ／ｖ）以上０．００２％（ｗ／ｖ）以下が最も好ましい。

[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）より大きいが好ましく、０．００２％（ｗ／ｖ）がより好ましく、０．００３％（ｗ

／ｖ）が特に好ましく、０．００５％（ｗ／ｖ）が最も好ましい。濃度の範囲としては、０％（ｗ／ｖ）より大きく０．１％（ｗ／ｖ）以下が好ましく、０％（ｗ／ｖ）以上０．０５％（ｗ／ｖ）以下がより好ましく、０．００２％（ｗ／ｖ）以上０．０４％（ｗ／ｖ）以下がさらに好ましく、０．００５％（ｗ／ｖ）以上０．０３％（ｗ／ｖ）以下がもっと好ましく、０．００５％（ｗ／ｖ）以上０．０２５％（ｗ／ｖ）以下が特に好ましく、０．００９％（ｗ／ｖ）以上０．０２％（ｗ／ｖ）以下が最も好ましい。

[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、ベンザルコニウム臭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、０．１～６％（ｗ／ｖ）がさらに好ましく、０．５～５％（ｗ／ｖ）が特に好ましく、２～４％（ｗ／ｖ）が最も好ましい。より具体的には、ホウ酸０．８５％（ｗ／ｖ）及びホウ砂１％（ｗ／ｖ）を配合する場合が好ましい。

[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中の等張化剤の濃度は、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が、その総量としては０．０１～３％（ｗ／ｖ）が好ましく、０．０２～２．５％（ｗ／ｖ）がより好ましく、０．０３～２％（ｗ／ｖ）がさらに好ましく、０．０５～１％（ｗ／ｖ）が特に好ましく、０．１～０．５％（ｗ／ｖ）が最も好ましい。より具体的には、塩化ナトリウム０．２３％（ｗ／ｖ）を配合する場合が好ましい。

[0032] 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。

[0033] 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。

[0034] 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、エデト酸ナトリウム水和物、クエン酸ナトリウム、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。

本発明の水性組成物中の安定化剤の濃度は、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が、その総量としては０．００１～５％（ｗ／ｖ）が好ましく、０．００２～１％（ｗ／ｖ）がより好ましく、０．００３～０．５％（ｗ／ｖ）がさらに好ましく、０．００５～０．２％（ｗ／ｖ）が特に好ましく、０．０１～０．１％（ｗ／ｖ）が最も好ましい。より具体的には、エデト酸ナトリウム水和物０．０２％（ｗ／ｖ）を配合する場合が好ましい。

[0035] 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。

[0036] 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、ベンザルコニウム塩化物、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。

[0037] 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。

[0038] 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。

[0039] 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臭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。

[0040] 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、ベンザルコニウム臭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臭化物の含有量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＜２．４のとき、０＜Ｂ≦１００

２．４≦Ａ＜５のとき、５＜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ベ

ンザルコニウム臭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を特徴とする製造方法にも関する。

[0041] 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質量部より大きく５質量部未満のベンザルコニウム臭化物（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組成物中に配合する方法にも関する。

０＜Ａ＜２．４のとき、０＜Ｂ≦１００

２．４≦Ａ＜５のとき、５＜Ｂ≦１００

[0042] 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。

[0043] １．安定性評価試験

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０．８５ｇ、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、ベンザルコニウム臭化物を０．００１２ｇ、及び塩化ナトリウム０．２３ｇ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。

[0044] 実施例１の調製方法と同様の方法にて、表１及び表２に示す製剤を調製した。

[0045] １－２．試験方法

被験製剤を６０℃で１週間又は１ヵ月保存したときの、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、澄明、黄色、沈殿不含有のままであれば－と判定し、これらに変化が認められれば＋と判定した。

[0046] １－３．試験結果及び考察

試験結果を表１及び表２に示す。

[0047] [表1]

		実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7
本化合物		0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g
ほう酸		0.85g	0.85g	0.85g	0.85g	0.85g	0.85g	0.85g
ほう砂		1.0g	1.0g	1.0g	1.0g	1.0g	1.0g	1.0g
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
NaCl		0.23g	0.23g	0.23g	0.23g	0.23g	0.23g	0.23g
ポリソルベート80		0.005g	0.005g	0.008g	0.008g	0.008g	0.02g	0.02g
BABr		0.0012g	0.002g	0.0012g	0.0016g	0.002g	0.0012g	0.0016g
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(%)	60℃	99	102	102	101	100	100	100
／外観	1週間	－	－	－	－	－	－	－

－は、外観に変化が認められなかったことを示す。

		実施例8	実施例9	実施例10	実施例11	比較例1	比較例2	比較例3
本化合物		0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g
ほう酸		0.85g	0.85g	0.85g	0.85g	0.85g	0.85g	0.85g
ほう砂		1.0g	1.0g	1.0g	1.0g	1.0g	1.0g	1.0g
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
NaCl		0.23g	0.23g	0.23g	0.23g	0.23g	0.23g	0.23g
ポリソルベート80		0.02g	0.03g	0.03g	0.03g	－	－	－
BABr		0.002g	0.0012g	0.0016g	0.002g	0.0012g	0.0016g	0.002g
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(%)	60℃	99	100	101	100	99	99	100
／外観	1週間	－	－	－	－	＋	＋	＋

－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。

[0048]

[表2]

		実施例12	実施例13	実施例14	実施例15	実施例16	実施例17
本化合物		0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g
ほう酸		0.85g	0.85g	0.85g	0.85g	0.85g	0.85g
ほう砂		1.0g	1.0g	1.0g	1.0g	1.0g	1.0g
エデト酸ナトリウム水和物		0.02g	0.02g	0.02g	0.02g	0.02g	0.02g
NaCl		0.23g	0.23g	0.23g	0.23g	0.23g	0.23g
ポリソルベート80		0.01g	0.005g	0.03g	0.005g	0.005g	0.02g
BABr		0.0012g	0.0006g	0.0006g	0.0008g	0.0016g	0.0008g
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
全量		100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
残存率(%)	60℃	100	101	99	100	99	100
／外観	1週間	−	−	−	−	−	−
残存率(%)	60℃	102	103	102	102	101	102
／外観	1ヶ月	−	−	−	−	−	−

ーは、外観に変化が認められなかったことを示す。

		実施例18	実施例19	実施例20	比較例4
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		1.0g	1.0g	1.0g	1.0g
エデト酸ナトリウム水和物		0.02g	0.02g	0.02g	0.02g
NaCl		0.23g	0.23g	0.23g	0.23g
ポリソルベート80		0.02g	0.03g	0.03g	0.005g
BABr		0.0024g	0.0008g	0.0024g	0.0024g
HCl／NaOH		適量	適量	適量	適量
pH		8.3	8.3	8.3	8.3
全量		100mL	100mL	100mL	100mL
残存率(%)	60℃	99	100	100	102
／外観	1週間	−	−	−	−
残存率(%)	60℃	103	101	102	103
／外観	1ヶ月	−	−	−	+

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。

		比較例5	比較例6	比較例7
本化合物		0.1g	0.1g	0.1g
ほう酸		0.85g	0.85g	0.85g
ほう砂		1.0g	1.0g	1.0g
エデト酸ナトリウム水和物		0.02g	0.02g	0.02g
NaCl		0.23g	0.23g	0.23g
ポリソルベート80		0.01g	0.05g	0.1g
BABr		0.005g	0.005g	0.005g
HCl／NaOH		適量	適量	適量
pH		8.3	8.3	8.3
全量		100mL	100mL	100mL
残存率(%)	60℃	101	101	100
／外観	1週間	−	−	−
残存率(%)	60℃	no data	no data	no data
／外観	1ヶ月	+	+	+

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。

[0049] 表１及び表２から明らかなように、実施例１～２０の製剤は、６０℃で１週間又は１カ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１～２０の製剤が、優れた安定性を有することが確認された。

[0050] ２．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。

[0051] 製剤例１

本化合物	０．１ｇ
ポリソルベート８０	０．００５ｇ
ホウ酸	０．８５ｇ
ホウ砂	１．０ｇ
エデト酸ナトリウム	０．０２ｇ
ベンザルコニウム臭化物	０．００１２ｇ
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量
ｐＨ	８．３

[0052] 製剤例２

本化合物	０．１ｇ
ポリソルベート８０	０．０２ｇ
ホウ酸	１．２５ｇ
ホウ砂	１．０ｇ
エデト酸ナトリウム	０．０２ｇ
ベンザルコニウム臭化物	０．００１６ｇ
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量
ｐＨ	８．３

[0053] 製剤例３

本化合物	０．０１ｇ
ポリソルベート８０	０．０３ｇ
エデト酸ナトリウム	０．０５ｇ
ベンザルコニウム臭化物	０．００２ｇ
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量
ｐＨ	８．３

[0054] 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、ベンザルコニウム臭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、ベンザルコニウム臭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臭化物の含有量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＜２．４のとき、０＜Ｂ≦１００

２．４≦Ａ＜５のとき、５＜Ｂ≦１００

の範囲内である、水性組成物。

[請求項2] ベンザルコニウム臭化物の含有量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＜２．４のとき、０＜Ｂ≦５０

２．４≦Ａ＜５のとき、５＜Ｂ≦５０

の範囲内である、請求項１記載の水性組成物。

[請求項3] ベンザルコニウム臭化物の含有量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、

０．５≦Ａ＜２．４のとき、５≦Ｂ≦３０

２．４≦Ａ≦３のとき、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] ベンザルコニウム臭化物の含有量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、

０．８≦Ａ≦２、及び５≦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、ベンザルコニウム臭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含有する水性組成物であって、ベンザルコニウム臭化物の濃度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＜０．００２４のとき、０＜Ｙ≦０．１

０．００２４≦Ｘ＜０．００５のとき、０．００５＜Ｙ≦０．１

の範囲内である、水性組成物。

[請求項6] ベンザルコニウム臭化物の濃度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＜０．００２４のとき、０＜Ｙ≦０．０５

０．００２４≦Ｘ＜０．００５のとき、０．００５＜Ｙ≦０．０５

の範囲内である、請求項５記載の水性組成物。

[請求項7] ベンザルコニウム臭化物の濃度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、

０．０００５≦Ｘ＜０．００２４のとき、０．００５≦Ｙ≦０．０３

０．００２４≦Ｘ≦０．００３のとき、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] ベンザルコニウム臭化物の濃度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、

０．０００８≦Ｘ≦０．００２、及び０．００５≦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] 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１．０％（ｗ／ｖ）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] ０．５～５％（ｗ／ｖ）のホウ酸及び/又はホウ砂を更に含有する

、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] ０．００５～０．２％（ｗ／ｖ）のエデト酸ナトリウム水和物を更に含有する、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] ０．０１～３．０％（ｗ／ｖ）の塩化ナトリウムを更に含有する、請求項１～１３のいずれか一項に記載の水性組成物。

[請求項15] 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１～１４のいずれか一項に記載の水性組成物。

[請求項16] 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１～１５のいずれか一項に記載の水性組成物。

[請求項17] 水性組成物が、眼科用注射剤である、請求項１６記載の水性組成物。

[請求項18] 水性組成物が、点眼剤である、請求項１６記載の水性組成物。

[請求項19] 請求項１～１８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、並びにベンザルコニウム臭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を特徴とする製造方法。

[請求項20] 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、０～５質量部のベンザルコニウム臭化物（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組成物中に配合する方法。

０＜Ａ＜２．４のとき、０＜Ｂ≦１００

２．４≦Ａ＜５のとき、５＜Ｂ≦１００

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2014/075342

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K31/196(2006.01)i, *A61K9/08*(2006.01)i, *A61K47/18*(2006.01)i, *A61K47/34*(2006.01)i, *A61P29/00*(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K31/196, A61K9/08, A61K47/18, A61K47/34, A61P29/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2014 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2014

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus/REGISTRY(STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2012/099142 A1 (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 26 July 2012 (26.07.2012), paragraphs [0001], [0003], [0012]; example 3; table 16; paragraph [0121] & US 2013/0281537 A1 & CN 103379904 A & KR 2014/0012061 A & CA 2824433 A	1-20
Y	JP 2009-161454 A (Lion Corp.), 23 July 2009 (23.07.2009), paragraphs [0020], [0026], [0027]; example 37 (Family: none)	1-20

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
05 December, 2014 (05.12.14)	22 December, 2014 (22.12.14)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2014/075342

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 101313899 A (Beijing Dezhong Wangquan Medicine Technology development Co., Ltd.), 03 December 2008 (03.12.2008), claims; example 1 (Family: none)	1-20
Y	JP 2010-509361 A (Alcon Research, Ltd.), 25 March 2010 (25.03.2010), paragraphs [0107], [0108] & EP 2091514 A & WO 2008/067127 A2 & US 2008/0113027 A1 & KR 2009/0082447 A & CN 101553206 A	1-20
Y	JP 2006-500328 A (Alcon, Inc.), 05 January 2006 (05.01.2006), paragraphs [0035], [0036] & US 2004/13704 A1 & EP 152572 A1 & WO 2004/06890 A1 & KR 2005/25961 A1 & CN 1668277 A	1-20
Y	JP 2012-526106 A (Novartis AG.), 25 October 2012 (25.10.2012), paragraphs [0017] to [0019] & US 2009/215735 A1 & EP 2427214 A & WO 2010/128983 A1	1-20
A	Wakiko ASAYAMA et al., "Effectivity of bromfenac for antimicrobial activity in bromfenac ophthalmic solution", Abstracts of Annual Meeting of Pharmaceutical Society of Japan, 05 March 2012 (05.03.2012), vol.132, no.4, page 314	1-20
A	WO 2004/064828 A1 (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 05 August 2004 (05.08.2004), & US 2005/0239895 A1 & EP 1586316 A1 & WO 2004/064828 A1 & CN 1700913 A & KR 2005/0092691 A	1-20
A	WO 2006/049250 A1 (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 May 2006 (11.05.2006), & US 2012/0095101 A1 & EP 1808170 A1 & WO 2006/049250 A1 & CN 1993118 A & KR 3007/0073600 A	1-20

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１４／０７５３４２

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K31/196(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K47/18(2006.01)i, A61K47/34(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K31/196, A61K9/08, A61K47/18, A61K47/34, A61P29/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報　１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報　１９７１－２０１４年
日本国実用新案登録公報　１９９６－２０１４年
日本国登録実用新案公報　１９９４－２０１４年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY(STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamⅢ)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y	WO 2012/099142 A1（千寿製薬株式会社）2012.07.26, [0001],[0003],[0012],実施例３,[表 16],[0121] & US 2013/0281537 A1 & CN 103379904 A & KR 2014/0012061 A & CA 2824433 A	1-20
Y	JP 2009-161454 A（ライオン株式会社）2009.07.23, 段落 [0020],[0026],[0027],実施例 37（ファミリーなし）	1-20
Y	CN 101313899 A (Beijing Dezhong Wangquan Medicine Technology development Co., Ltd.) 2008.12.03, 請求項の範囲,実施例１（フ	1-20

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
０５．１２．２０１４	２２．１２．２０１４

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｃ　９３５９
光本　美奈子
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２

C（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
	ファミリーなし)	
Y	JP 2010-509361 A (アルコン　リサーチ, リミテッド) 2010.03.25, [0107],[0108] & EP 2091514 A& WO 2008/067127 A2 & US 2008/0113027 A1 & KR 2009/0082447 A & CN 101553206 A	1-20
Y	JP 2006-500328 A (アルコン, インコーポレイテッド) 2006.01.05, [0035],[0036] &　US 2004/13704 A1 & EP 152572 A1 & WO 2004/06890 A1 & KR 2005/25961 A1 & CN 1668277 A	1-20
Y	JP 2012-526106 A (ノバルティス　アーゲー) 2012.10.25, [0017]～[0019] & US 2009/215735 A1 & EP 2427214 A & WO 2010／128983 A1	1-20
A	朝山和喜子他, ブロムフェナク点眼液の保存効力に対するブロムフェナクの影響, 日本薬学会年会要旨集, 2012.03.05, vol.132, no.4, p.314	1-20
A	WO 2004/064828 A1 (千寿製薬株式会社) 2004.08.05, & US 2005/0239895 A1 & EP 1586316 A1 & WO 2004/064828 A1 & CN 1700913 A & KR 2005/0092691 A	1-20
A	WO 2006/049250 A1 (千寿製薬株式会社) 2006.05.11, & US 2012/0095101 A1 & EP 1808170 A1 & WO 2006/049250 A1 & CN 1993118 A & KR 3007/0073600 A	1-20