

(19) DANMARK



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 166011 B

(21) Patentansøgning nr.: 2458/86

(51) Int.Cl.5

A 61 K 47/26

(22) Indleveringsdag: 26 maj 1986

(41) Alm. tilgængelig: 27 nov 1987

(44) Fremlagt: 01 mar 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: -

(71) Ansøger: *FERROSAN A/S; Sydmarken 5; 2860 Søborg, DK

(72) Opfinder: Søren *Damtoft; DK, Poul *Bonnen; DK

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft A/S

(54) **Mikrobielt stabilt, oralt vandigt farmaceutisk præparat og en fremgangsmåde til fremstilling deraf**

(56) Fremdragne publikationer

DK pat. ans. 2800/77 (152641)

NO pat. nr. 113068

SE pat. nr. 139078

(57) Sammendrag:

2458-86

Et oralt vandigt farmaceutisk præparat omfattende en vandig emulsion af et i vand uopløseligt farmaceutisk aktivt stof, fortrinsvis et fedt-opløseligt vitamin, og en kombination, der bibringer præparatet i det væsentlige mikrobiel stabilitet, hvor kombinationen omfatter ethanol i en koncentration på 3-12 vægtprocent (fortrinsvis 5-10 vægtprocent), beregnet på det totale præparat, og et mono- eller disaccharid eller en penta- eller hexavalent alkohol eller en blanding deraf i en koncentration under den koncentration, ved hvilken emulsionen bliver ustabil.

DK 166011 B

Den foreliggende opfindelse angår orale vandige farmaceutiske præparater, der omfatter en vandig emulsion af et i vand uopløseligt farmaceutisk aktivt stof, og et middel, der meddeler præparatet i det væsentlige mikrobiel stabilitet, samt en fremgangsmåde til fremstilling af sådanne præparater.

Alle vandige farmaceutiske præparater, der sælges som præparationer, ud fra hvilke der med mellemrum tages mindre portioner, fx vitamin-koncentrater eller hostemiksturer, skal være mikrobiologisk stabile, eftersom den beholder, i hvilke de opbevares, vil blive åbnet og lukket gentagne gange samt opbevaret i til tider lange perioder mellem åbningerne. Med henblik på at give den nødvendige mikrobielle stabilitet har der været anvendt forskellige fremgangsmåder.

En metode er at forøge det vandige præparats osmotiske tryk ved at tilsætte store mængder af et letopløseligt materiale såsom en sukkerart. Det er det samme princip, som får syltetøj og marmelader til at være mikrobiologisk stabile. For at gøre præparatet stabilt mod især svampe, skal der imidlertid være meget høje koncentrationer af det letopløselige materiale til stede. Således bør saccharose være til stede i en koncentration, der nærmer sig den maksimale opløselighed af saccharose i vand, dvs. ca. 63 vægtprocent. Medens en sådan høj koncentration af opløst stof sædvanligvis ikke påvirker farmaceutiske præparater, i hvilke den farmaceutisk aktive substans er til stede som en opløsning, har ansøgerne fundet, at sådanne koncentrationer har tendens til at påvirke den fysiske stabilitet af præparater, i hvilke det farmaceutisk aktive stof er til stede i vandig emulsion, især en mikroemulsion. Påvirkningen manifesterer sig ved, at den høje koncentration af opløst stof får den emulgerede olieagtige fase til at skille ud fra den kontinuerlige vandige fase. Resultatet er, at præparatet ikke længere er homogent, hvilket gør det vanskeligt eller umuligt at udtage repræsentative portioner fra præparatet.

En anden metode til at give mikrobiel stabilitet er at anvende et konserveringsmiddel, og der anvendes regelmæssigt en række konserveringsmidler i farmaceutiske præparater, fx benzoesyre, sorbinsyre, methylparaben, propylparaben og andre. På den anden side ville mulig-

heden for at eliminere anvendelsen af kemiske konserveringsmidler fuldstændigt være yderst ønskelig.

Det har nu overraskende vist sig, at det er muligt at meddele et oralt vandigt farmaceutisk præparat, der omfatter en vandig emulsion af en farmaceutisk aktiv substans, i det væsentlige mikrobiel stabilitet uden at sætte emulsionens stabilitet på spil og uden at gribe til anvendelsen af kemiske konserveringsmidler.

Præparatet ifølge opfindelsen er ejendommeligt ved, at midlet er en kombination, der består af ethanol i en koncentration på ca. 3-12 vægtprocent, beregnet ud fra det totale præparat, og et mono- eller disaccharid eller en blanding deraf i en koncentration under den koncentration, ved hvilken emulsionen bliver ustabil.

Selv om det er velkendt, at ethanol har antimikrobielle egenskaber, er det en kendsgerning, at ethanol bør være til stede i koncentrationer på mindst 15-20 vægtprocent for at være antimikrobielt aktiv per se. Således indeholder de fleste orale farmaceutiske præparater, fx tonika og lignende, som er afhængige af ethanol til konservering, i almindelighed 25-30 vægtprocent eller derover af ethanol. I mange tilfælde, fx præparater, der skal gives til spædbørn, er anvendelsen af høje koncentrationer af ethanol imidlertid ikke altid ønskelig. Endvidere kan høje ethanolkoncentrationer påvirke det farmaceutisk aktive stof på uønsket måde.

Virkningen af den ovenfor beskrevne kombination af ethanol og saccharid kan bedst beskrives som en synergistisk virkning, eftersom hverken ethanolen eller saccharidet i de ovenfor beskrevne mængder i sig selv kan tilvejebringe den af ansøgerne opdagede mikrobielle stabilitet.

Fra dansk patentansøgning nr. 2800/77 kendes vandige emulsioner af forskellige fedtopløselige vitaminer i opløsninger af forskellige sukkeralkoholer, fortrinsvis xylitol. Præparaterne indeholder imidlertid ikke ethanol og bygger derfor, hvad angår konserveringsmekanisme, udelukkende på forøgelse af det osmotiske tryk. Svensk patentskrift nr. 139.078 beskriver også vandige emulsioner af fedtopløse-

lige vitaminer, hvor den vandige fase indeholder større mængder sukkerarter. Den på skriftets side 1 viste recept angiver også tilstedeværelsen af omkring 0,35% alkohol, som dog imidlertid ikke er i stand til at udøve den antimikrobielle virkning som hos præparaterne ifølge opfindelsen, ligesom alkoholen i øvrigt kun anvendes til at bringe forskellige aromatiske smagsstofolier i opløsning.

Norsk patentskrift nr. 113.068 beskriver vitaminpræparater bestående af vandige emulsioner af fedtopløselige vitaminer i opløsninger af forskellige sukkerarter og polyalkoholer, idet der anvendes forskellige nærmere specificerede emulgatorer og stabiliseringsmidler. Præparaterne indeholder ikke ethanol.

Den ovenfor beskrevne kendte teknik, som, hvad angår antimikrobiel virkning, kun bygger på forøgelse af præparatets osmotiske tryk ved tilstedeværelse af store mængder af et letopløseligt materiale såsom sukkerarter og sukkeralkoholer, udviser altså ikke det indhold af ethanol, som er nødvendigt for den overraskende synergistiske virkning, der opnås i præparaterne ifølge opfindelsen.

Som eksempler på mono- eller disaccharidet kan nævnes glucose, fructose, saccharose, maltose, lactose eller galactose, fortrinsvis glucose, fructose, saccharose, maltose eller blandinger deraf.

Den præcise koncentration af saccharid kan variere i betragtelig grad afhængig af sådanne faktorer som saccharidets maksimale opløselighed og den koncentration, ved hvilken emulsionen bliver ustabil; sidstnævnte faktor er igen afhængig af det emulgerede farmaceutisk aktive stof, den anvendte emulgator, og hvorvidt der er andre opløste stoffer til stede i den vandige fase. Selv om fastlæggelse af en anvendelig koncentration af saccharid ligger udmærket inden for fagmandens viden, kan det som generel regel siges, at saccharidet kan være til stede i en koncentration i området 35-60 vægtprocent beregnet på det totale præparat, fortrinsvis 35-50 vægtprocent. Det kan eksempelvis nævnes, at selv om de maksimale opløseligheder af glucose og saccharose er henholdsvis ca. 45% og 63% efter vægt, har maksimale tilladelige koncentrationer med hensyn til stabiliteten af visse emulsioner vist sig at være henholdsvis 38,6% og 47,6%. Selv om det er klart, at

der er en forbindelse mellem på den ene side den tilladelige koncentration med hensyn til emulsionsstabilitet og på den anden side den totale opløselighed af forbindelsen, er det interessant at bemærke, at i disse specifikke tilfælde er de relative forskelle mellem de af emulsionsstabiliteten tilladte koncentrationer væsentligt mindre end de relative forskelle mellem de totale opløseligheder, hvilket antyder, at problemet vedrørende emulsionsstabilitet for en emulsion meget vel nærmere kunne være forbundet med det totale antal tilstedeværende molekyler af opløst stof snarere end det opløste stofs opløselighed.

I lyset af det ovenstående foretrækkes det, at saccharidet er saccharose i en koncentration i området 40-55 vægtprocent, især 45-50 vægtprocent beregnet på det totale præparat.

Det farmaceutisk aktive stof i præparaterne ifølge opfindelsen kan være et hvilket som helst i vand uopløseligt farmaceutisk aktivt stof eller et hvilket som helst farmaceutisk aktivt stof, for hvilken det foretrækkes, at det indgives oralt i en i vand uopløselig form. Et foretrukket eksempel på et sådant farmaceutisk aktivt stof er fedtopløselige vitaminer, men andre eksempler kan omfatte steroider, benzodiazepiner, visse penicilliner eller cephalosporiner, dihydropyridinderivater etc. Eksempler på fedtopløselige vitaminer omfatter A-vitamin, D₂-vitamin, D₃-vitamin, E-vitamin og K-vitamin.

Særlig foretrukne udførelsesformer af præparatet ifølge opfindelsen er vitaminpræparater, som, ud over de ovennævnte fedtopløselige vitaminer, endvidere indeholder et vandopløseligt vitamin såsom C-vitamin, B₁-vitamin, B₂-vitamin, B₆-vitamin, B₁₂-vitamin, niacinamid, folinsyre, biotin og pantothersyre.

I en specielt foretrukken udførelsesform af præparatet ifølge opfindelsen er det farmaceutisk aktive stof en blanding af A-vitamin og D-vitamin med et yderligere indhold af C-vitamin. Foretrukne koncentrationer af vitaminerne er 500-1800 IU/ml for A-vitamin, 150-800 IU/ml for D-vitamin og 10-100 mg/ml for C-vitamin.

Et foretrukket koncentrationsområde for ethanol i et præparat ifølge opfindelsen er 5-12 vægtprocent, især 5-10 vægtprocent, fx 5-7,5 vægtprocent eller 7,5-10 vægtprocent, eftersom sådanne koncentrationsområder har vist sig at give særlig nyttig stabilitet mod både bakterier og svampe.

Emulgeringen af det farmaceutisk aktive stof kan udføres ved hjælp af et hvilket som helst af de emulgerings- eller solubiliseringssmidler, der almindeligvis anvendes inden for den farmaceutiske industri og fødevarerindustrien. Eksempler på sådanne emulgatorer er polyoxyethylen(20)sorbitan-monooleat-derivatet, der er tilgængeligt fra Atlas Chemie, Vesttyskland under navnet Tween® 80; og glycerin-polyethylenglycol-fedtsyreesterne, der er tilgængelige fra BASF, Vesttyskland, under navnet Cremophor® RH 40 og Cremophor® EL. Cremophor® RH 40 er et glycerin-polyethylenglycoloxy-stearat fremstillet ved omsætning af 45 mol ethylenoxid med 1 mol hydrogeneret ricinusolie; det har et HLB-index på 14-16, et størkningsinterval på 20-28°C, et forsæbnings-tal på 50-60, et hydroxyltal på 60-80, et syretal på 1 og et iodtal på 1. Cremophor® EL er en glycerin-polyethylenglycol-ester fremstillet ved omsætning af 35 mol ethylenoxid med 1 mol ricinusolie; det er en olie, som er klar over 26°C; den har et HLB-index på 12-14, et forsæbningstal på 65-70, et hydroxyltal på 65-78, et syretal på <2, og et iodtal på 28-32.

Af smagshensyn, især i vitaminpræparater til børn og spædbørn, foretrækkes Cremophor® RH 40, eftersom denne type emulgator, i modsætning til sorbitanderivaterne af Tween-typen, ikke har nogen ubehagelig smag. Emulgatoren kan i præparaterne ifølge opfindelsen være til stede i en koncentration i området 0,5-5 vægtprocent, fortrinsvis 1-3 vægtprocent såsom ca. 2 vægtprocent beregnet på det totale præparat.

Ud over emulgatoren kan præparatet ifølge opfindelsen også indeholde andre excipiens, der almindeligvis anvendes i orale flydende farmaceutiske præparater såsom smagsstoffer; farvestoffer; viskositetsjusterende midler; pH-justerende midler såsom natriumhydrogencarbonat og natriumhydroxid; og antioxidant såsom BHT (butyleret hydroxytoluen) eller, fortrinsvis, tocoferol.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 10's kendetegnende del angivne.

Blandingen af det i vand uopløselige farmaceutiske stof med emulgatoren i trin a) kan hensigtsmæssigt udføres ved en temperatur i området 30-60°C og en omrøringshastighed på fx 100-500 omdrejninger pr. minut.

I emulgeringstrinet c) kan forholdet mellem opløsningen fra trin b) og emulgatorblandingen fra trin a) hensigtsmæssigt være i området fra 2:1 til 4:1 efter vægt. Det foretrækkes at sætte opløsningen fra trin b) langsomt til blandingen fra trin a) ved en temperatur i området 30-60°C og ved en omrøringshastighed på fx 100-500 omdrejninger pr. minut. Under tilsætningen vil blandingen i almindelighed først blive tykkere og tykkere og antage en salveagtig konsistens, men når tilsætningen af opløsningen fra trin b) fortsættes, vil blandingen derefter gradvis blive tynd og give emulsionen, fortrinsvis som en transparent mikroemulsion, og uden anvendelse af homogeniseringsapparat.

I trin d) udføres blandingen af opløsningen af saccharid med den i trin c) vundne emulsion fortrinsvis ved langsomt at sætte saccharidopløsningen til emulsionen ved en temperatur i området 20-60°C og under omrøring ved en hastighed på fx 100-500 omdrejninger pr. minut.

I trin e) udføres den endelige tilsætning af ethanolen til den i trin d) vundne blanding fortrinsvis under betingelser i lighed med betingelserne i trin d).

Opfindelsen illustreres yderligere ved følgende eksempler.

EKSEMPEL 1

Dette eksempel beskriver fremstilling af et præparat ifølge opfindelsen indeholdende A-vitamin, C-vitamin og D₃-vitamin.

Følgende blandinger I, II, IIIa, IIIb, IIIc og IV blev fremstillet ud fra de nedenfor anførte bestanddele.

5	I	A-Vitamin-palmitat (BASF)	1,000 kg	
		1,7 SU/g (1700 SU)		
		Cholecalciferol	0,360 kg	
		2,0 SU/g		
		Tocoferol, blandet 50%	0,500 kg	
		Orangeolie (Dallant® 18 N-8)	1,250 kg	
10	II	Cremophor® RH 40	25,000 kg	
		Orangeessens	3,000 kg	
		Paradrylaroma (Dallant®)	6,000 kg	
		IIIa	Ascorbinsyre	43,750 kg
		Citronsyre, krystallinsk	0,625 kg	
		Deioniseret vand	60,000 kg	
15	IIIb	Natriumhydrogencarbonat	16,350 kg	
		Deioniseret vand	60,000 kg	
		IIIc	Natriumhydroxid, depur.	2,400 kg
			Deioniseret vand	60,000 kg
		IV	Saccharose, krystallinsk	595,000 kg
			Deioniseret vand	300,000 kg
20	V	Ethanol, 96%	78,000 liter	
Totalt			1000,000 liter	
Svarende til ca.			1245,000 kg	

- 25 Bestanddelene i blanding I blev varmet ved ca. 30°C og blandet under forsigtig omrøring med en propelomrører (ca. 300 omdrejninger pr. minut). Bestanddelene i blanding II blev blandet og sat til blanding I ved 30°C og 300 omdrejninger pr. minut. Ascorbinsyren og citronsyren fra blanding IIIa blev suspenderet i vandet, og suspensionen
- 30 blev sat til opløsning IIIb, hvorefter den resulterende opløsnings pH

blev justeret ved tilsætning af opløsning IIIc, hvilket gav en pH på 5,70-6,00. Under opretholdelse af en temperatur på ca. 30°C og omrøring ved 300 omdrejninger pr. minut med en propelomrører i en 2000 liters stålbeholder blev blandingen IIIa+IIIb+IIIc langsomt sat til blandingen af I+II. Under tilsætningen øgedes den resulterende blandingens viskositet indledningsvis, indtil der efter tilsætning af ca. 1/3 af den vandige opløsning blev nået en cremeagtig konsistens, men ved yderligere tilsætning faldt blandingens viskositet igen under dannelse af en transparent mikroemulsion. Til den resulterende emulsion blev sukkersiruppen IV derefter tilsat langsomt ved stuetemperatur og 300 omdrejninger pr. minut efterfulgt af langsom tilsætning af ethanolen V, hvilket gav det færdige vitaminpræparat indeholdende 1200 IU A-vitamin, 600 IU D₃-vitamin og 35 mg C-vitamin pr. ml samt 47,8 vægtprocent saccharose og 6 vægtprocent ethanol.

15 EKSEMPEL 2

Den mikrobielle stabilitet af præparatet fra eksempel 1 blev afprøvet og sammenlignet med andre vitaminpræparater på følgende måde: Prøve 3 var produktet fra eksempel 1, medens prøve 2 (til sammenligning) var identisk med prøve 3, men uden nogen ethanol. Prøve 4 (også til sammenligning) var identisk med prøve 2, men med yderligere tilsætning af 0,2% sorbinsyre som konserveringsmiddel. Prøve 1 var et kommercielt tilgængeligt vitaminkoncentrat fra DAK, København, indeholdende 4200 IU A-vitamin, 2100 IU D₂-vitamin og 175 mg C-vitamin pr. g; produktet indeholdt yderligere 0,2% butyleret hydroxytoluen (antioxidant), 3,0% Tween® 80 (emulgator), 5,0% ethanol og 5,0% glycerin, idet procentangivelserne er efter vægt.

Prøver af de fire produkter blev podet med forskellige mikroorganismer (en mikrobeart pr. testprøve) i de i tabel I nedenfor angivne mængder og dyrket i 7 og 14 dage. De anvendte mikroorganismer var 30 *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 19582, *E. coli* ATCC 11775, *Aspergillus niger* ATCC 16404 og *Candida albicans* ATCC 2091. Prøverne indeholdende *S. aureus*, *P. aeruginosa* og *E. coli* blev holdt ved 37°C, medens prøverne indeholdende *As. niger* og *C. albicans* blev holdt ved 32°C. Efter 7 og 14 dage blev de resterende

antal af de forskellige mikroorganismer i testprøverne bestemt.
Resultaterne er vist i tabel I.

Tabel I

5	Prøve nr.	Mikroorganisme	Celler/ml efter podning	Resterende celler/ml	
				efter 7 dage	14 dage
10	1	<i>St.aureus</i>	$9,76 \times 10^5$	<1	<1
		<i>P.aeruginosa</i>	$1,04 \times 10^6$	<1	<1
	2	<i>E.coli</i>	$1,59 \times 10^6$	<1	<1
		<i>A.niger</i>	$8,12 \times 10^4$	$1,34 \times 10^4$	$5,2 \times 10^3$
		<i>C.albicans</i>	$6,21 \times 10^5$	$1,19 \times 10^5$	$3,28 \times 10^4$
15	2	<i>St.aureus</i>	$9,76 \times 10^5$	4	<1
		<i>P.aeruginosa</i>	$1,04 \times 10^6$	<1	<1
	3	<i>E.coli</i>	$1,59 \times 10^6$	$1,1 \times 10^3$	<1
		<i>A.niger</i>	$8,12 \times 10^4$	$4,8 \times 10^3$	$1,21 \times 10^3$
		<i>C.albicans</i>	$6,21 \times 10^5$	$4,56 \times 10^4$	$5,08 \times 10^3$
20	3	<i>St.aureus</i>	$9,76 \times 10^5$	<1	<1
		<i>P.aeruginosa</i>	$1,04 \times 10^6$	<1	<1
	4	<i>E.coli</i>	$1,59 \times 10^6$	<1	<1
		<i>A.niger</i>	$8,12 \times 10^4$	67	<1
		<i>C.albicans</i>	$6,21 \times 10^5$	<1	<1
25	4	<i>St.aureus</i>	$9,76 \times 10^5$	40	<1
		<i>P.aeruginosa</i>	$1,04 \times 10^6$	<1	<1
	5	<i>E.coli</i>	$1,59 \times 10^6$	<1	<1
		<i>A.niger</i>	$8,12 \times 10^4$	$8,3 \times 10^3$	$1,81 \times 10^3$
		<i>C.albicans</i>	$6,21 \times 10^5$	$1,71 \times 10^4$	50

Ud fra resultaterne er det klart, at præparatet fra eksempel 1 (prøve 3) udviser en langt bedre mikrobiel stabilitet end det kommercielt tilgængelige produkt (prøve 1), produktet uden ethanol (prøve 2) og produktet uden ethanol men med sorbinsyre (prøve 4). Det kan således konkluderes, at kombinationen af ethanol og, i dette tilfælde, saccharose har en synergistisk antimikrobiel virkning.

PATENTKRAV

1. Oralt vandigt farmaceutisk præparat, der omfatter en vandig emulsion af et i vand uopløseligt farmaceutisk aktivt stof og et middel, der meddeler præparatet i det væsentlige mikrobiel stabilitet,
5 k e n d e t e g n e t ved, at midlet er en kombination, der består af ethanol i en koncentration på ca. 3-12 vægtprocent beregnet på det totale præparat og et mono- eller disaccharid eller en blanding deraf i en koncentration under den koncentration, ved hvilken emulsionen bliver ustabil.
- 10 2. Præparat ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at mono- eller disaccharidet er glucose, fructose, saccharose, maltose, lactose, galactose eller en blanding deraf.
3. Præparat ifølge krav 1 eller 2,
15 k e n d e t e g n e t ved, at koncentrationen af saccharid er i området 35-60 vægtprocent, fortrinsvis 40-55 vægtprocent, især 45-50 vægtprocent.
4. Præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 1-3,
k e n d e t e g n e t ved, at det farmaceutisk aktive stof vælges
20 blandt fedtopløselige vitaminer.
5. Præparat ifølge krav 4,
k e n d e t e g n e t ved, at det fedtopløselige vitamin er valgt blandt A-vitamin, D₂-vitamin, D₃-vitamin, E-vitamin og K-vitamin.
6. Præparat ifølge krav 4 eller 5,
25 k e n d e t e g n e t ved, at det yderligere indeholder et vandopløseligt vitamin valgt blandt C-vitamin, B₁-vitamin, B₂-vitamin, B₆-vitamin, B₁₂-vitamin, niacinamid, folinsyre, biotin og pantothensyre.
7. Præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 4-6,
k e n d e t e g n e t ved, at det farmaceutisk aktive stof er en
30 blanding af A-vitamin og D-vitamin, og som yderligere indeholder C-vitamin.

8. Præparat ifølge krav 7,
k e n d e t e g n e t ved, at indholdet af A-vitamin er i området
500-1800 IU/ml, koncentrationen af D-vitamin i området 150-800 IU/ml
og koncentrationen af C-vitamin i området 10-100 mg/ml.
- 5 9. Præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 1-8,
k e n d e t e g n e t ved, at koncentrationen af ethanol er i områ-
det 5-10 vægtprocent.
10. Fremgangsmåde til fremstilling af et farmaceutisk præparat ifølge
et hvilket som helst af kravene 1-9,
- 10 k e n d e t e g n e t ved, at
- a) det i vand uopløselige farmaceutisk aktive stof blandes
med en emulgator, indtil der opnås en homogen blanding;
 - b) der dannes en vandig opløsning af eventuelle vandopløse-
lige vitaminer og excipienser;
 - 15 c) opløsningen fra trin b) sættes til emulgatorblandingen fra
trin a) under omrøring, hvorved der fås en emulsion;
 - d) en opløsning af et mono- eller disaccharid eller en blan-
ding deraf blandes med den i trin c) vundne emulsion under
omrøring; og
 - 20 e) ethanol ved omrøring blandes i den i trin d) vundne blan-
ding, idet ethanolens tilsættes i en mængde på 3-12 vægt-
procent, beregnet på det totale præparat.