



F1000097689B



**SUOMI-FINLAND**  
(FI)

**Patentti- ja rekisterihallitus**  
**Patent- och registerstyrelsen**

(B) (11) **KUULUTUSJULKAISU**  
**UTLAGGNINGSSKRIFT**

97689

**C (45) Patentti myönnetty**  
**Patent meddelat 10 02 1997**

(51) Kv.1k.6 - Int.c1.6

A 61K 47/18, 31/645, 47/20

(21) Patentihakemus - Patentansökning	906008
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	05.12.90
(24) Alkupäivä - Löpdag	05.12.90
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	07.06.91
(44) Nähtävöksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.10.96
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
	06.12.89 EP 89203092 P

(71) Hakija - Sökande

1. AKZO N.V., Velperweg 76, 6834 BM Arnhem, Netherlands, (NL)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. van Den Oetelaar, Petrus Johannes Maria, Plantsoen 1, 5384 ET Heesch, Netherlands, (NL)  
2. Mentink, Maria Martina Francisca, Oude Wei 38, 5345 KJ Oss, Netherlands, (NL)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

**Menetelmä heterosyklisen yhdisteen vesipitoisen seoksen stabiloimiseksi**  
**Förfarande för stabilisering av en vattenhaltig blandning av heterocyklisk förening**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

-----

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee stabiloituja, vesipitoisia valmisteita, jotka sisältävät seosta, jossa on antidepressantteja ja stabilointiaineita, kuten L-metioniinia, D-metioniinia, DL-metioniinia tai niiden seosta. Keksintö koskee myös menetelmää tällaisten valmisteiden valmistamiseksi. Antidepressantteja, joita keksinnön mukaisesti voidaan stabiloida, ovat esim. mirtazapiini, mianseriini, septiliini ja amitriptyliini. Keksinnön mukaisilla valmisteilla on parantunut stabiliteetti valoa, suhteellisen korkeita lämpötiloja, aikaa ja peroksideoja vastaan.

Uppfinningen avser stabiliserade, vattenhaltiga preparat, vilka innehåller ett antidepressivt medel i blandning en stabiliserande förening, såsom L-metionin, D-metionin, DL-metionin, eller blandningar av dessa. Uppfinningen avser även ett förfarande för framställning av dylika preparat. De antidepressiva medlen, vilka stabiliserar, inkluderar mirtazapin, mianserin, septilin och amitriptylin. Preparaten enligt uppfinningen uppvisar bättre stabilitet då de utsätts för ljus, relativt höga temperaturer tid och peroxider.

**Menetelmä heterosyklisen yhdisteen vesipitoisen seoksen stabiloimiseksi**

5 Tämä keksintö koskee menetelmää tiettyjen antidepressanttilääkkeiden stabiloitujen vesiliuosten stabiloimiseksi ja stabiloitujen vesipitoisten farmaseuttisten koostumusten valmistamiseksi.

10 Tiettyt antidepressantit (esimerkiksi amitriptyliini) eivät ole kovin stabiileja. Ne muuttuvat värittömiksi, muodostavat partikkeleita ja/tai kärsivät konsentraation pienenemisestä tietyissä olosuhteissa. Esimerkiksi ne voivat muuttua värittömiksi tai osoittaa konsentraation pienenemistä altistuessaan valolle; peroksidien muodostuessa liuoksessa tai lisättäessä peroksiedeja liuokseen; tai kun  
15 sellaisia liuoksia säilytetään kohotetuissa lämpötiloissa. Partikkeleita voi muodostua myös sellaisissa liuoksissa näissä olosuhteissa. Värin häviäminen, opaleskennin muodostuminen, konsentraation pieneneminen ja partikkelien muodostuminen ovat kaikki epästabilisuuden tunnusmerkkejä.  
20 Nämä epästabilisuuden tunnusmerkit voivat ilmetä melko nopeasti, joskus päivien kuluessa, pakottaen laimentavan farmaseutin sekoittamaan uudet liuokset usein.

25 Yritys stabilisoida kuivia farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät amitriptyliinioksiditrihydraattia, on kuvattu saksalaisessa patenttihakemuksessa DE-A1-3 247 676, julkaistu 28. kesäkuuta 84 (vastaa US-patenttia 4 567 202). Se patenttihakemus kuvaa kompositiota, joka sisältää amitriptyliinioksididihydraattia ja orgaanista happoa, joka sisältää tiettyjä lueteltuja aminohappoja.  
30 Orgaanista happoa, erityisesti sitruunahappoa, käytetään stabiloimaan amitriptyliiniä.

35 GB-A-2 082 910, Bark Pharmaceuticals Ltd. (julkaistu 17. maaliskuuta 1982) kuvaa farmaseuttista seosta esimerkiksi siirappia), joka käsittää amitriptyliiniä ja L-tryptofaania inertissä kantajassa. L-tryptofaani luulta-

vasti toimii vähentämällä amitriptyliiniin liittyneitä sivuvaikutuksia.

5 EP-A-93 373 (vastaa US-patenttia 4 603 131), Abbot Laboratories, kuvaa nestemäistä farmaseuttista seosta, joka on käyttökelpoinen nenälimakalvon ärsytyksen estämiseen. Seos sisältää trisyklistä antidepressanttia, tiettyjä puskureita ja "säilöntäaineita". Lueteltuihin säilöntäaineisiin kuuluu: bentsalkoniumkloridi, edetaattidina-  
10 rium, natriumbisulfaatti, fenyylimerkuriasetaatti, setyyllilipyridiniumkloridi, thimerosaali, klooributamoli, setyyli-  
15 trimetyyliammoniumbromidi, metyyliparabeeni, propyyli-  
liparabeeni ja butyyliparabeeni.

Yleisesti keksintö käsittää menetelmän stabiilin vesipitoisen valmisteen valmistamiseksi, jossa on tyypeä  
15 sisältävä heterosyklinen yhdiste seoksena veden ja metioniinin (esimerkiksi L-metioniini ("L-MET")) kanssa. Heterosyklinen yhdiste on yleisesti trisyklinen tai tetra-  
20 syklinen antidepressanttiyhdiste, jossa on aromaattisia ja ei-aromaattisia renkaita. Tietty heterosyklinen yhdiste on ainakin osaksi kykenevä määrätyn stabiloijan stabilisoin-  
nille vesisysteemissä. Valmiste sisältää riittävän määrän stabiloijaa stabiloimaan heterosyklistä yhdistettä vesili-  
uoksessa halutun ajan halutussa lämpötilassa.

Edullisiin heterosykliin yhdisteisiin kuuluu mir-  
25 tazapiini (esimerkki I), mianseriini (esimerkki II), amitriptyliini HCl (esimerkki III), setipiliini tai "setipti-  
linum" (esimerkki IV), niiden johdannaiset, niiden happo-  
additiosuolat ja niiden seokset. Nämä yhdisteet tunnetaan antidepressanttisina ("thymoleptinen") yhdisteinä.

30 Käytetyt heterosykliset yhdisteet ("heterosykli") ovat läsnä vesivalmisteissa riittävässä konsentraatioissa, jotka ovat terapeuttisesti käyttökelpoisia, joko parenteraalisesti tai oraalisesti, käyttöön aiottujen vedellisten  
valmisteiden tilavuudessa. Kuten tässä on käytetty vedel-  
35 linen valmiste on valmiste, joka sisältää vettä primaar-

risena, mutta ei välttämättä ainoana liuottimena. Hyödylliset heterosyklisten yhdisteiden annokset ovat hyvin tunnettuja lääketieteen harjoittajille. Esimerkiksi 20 millilitraa (ml) oraalista liuosta, jossa on 5 milligrammaa millilitrassa (mg/ml) amitriptyliinihydrokloridia, annosteltuna nukkumaanmenoaikana, voi olla riittävä käsittelemään jotakuta, joka kärsii depressiosta.

Erityisen edullisia heterosyklisiä yhdisteitä käytettäväksi stabilisaattori L-MET:n kanssa ovat mirtazapiini ja mianseriini, johtuen näiden yhdisteiden kyvystä stabiloitua sen stabilisoijan kanssa.

Heterosyklisen happoadditiosuoloja käytetään edullisesti vedellisissä valmisteissa pääasiassa johtuen liukoisuuden merkityksistä. Farmakologisesti hyväksyttävät suolat muodostetaan edullisesti farmakologisesti hyväksyttävistä orgaanisista tai epäorgaanisista hapoista kuten suolahappo, bromivety-, fumaari-, askorbiini-, tartaari-, sitruuna-, maito-, maleiini-, palmitiinihappo tai muut tunnetut hapot. Hydrokloridisuola on erityisen edullinen.

Kuten tässä on käytetty "stabiloidea" on suhteellinen määre. Stabiloidea stabiloivalla aineella tai yhdisteellä tarkoittaa kykyä estää tai viivyttää epästabilisuuden tunnusmerkkien alkamista. Esimerkiksi liuos pidettäisiin "stabiloituna", jos lisättäessä stabiloivaa yhdistettä ("stabiloija") värin häviäminen vie kauemmin (esimerkiksi 2 viikkoa yhden viikon sijasta) ei-stabilisoivan kiihokkeen (esimerkiksi liuoksen säilyttäminen kohotetussa (40 °C) lämpötilassa) läsnä ollessa.

Edullisia stabiloijia käytettäväksi määrättyjen heterosyklisten yhdisteiden kanssa ovat L-metioniini, D-metioniini, DL-metioniini ja niiden seokset. Pääasiallisesti johtuen sen suhteellisen alhaisesta toksisuudesta ihmisessä, L-MET on erityisen edullinen.

Stabiloijan konsentraatio liuoksessa vaihtelee yleisesti liuoksen stabilointiaikamäärän mukaan. Esimer-

kiksi L-MET on yleensä läsnä konsentraatioissa vaihdellen noin 0,05 mg/ml:sta liuosta noin 5 mg/ml:aan. 0,05 mg/ml:n konsentraatio on riittävä mirtazapiinin vesiliuokselle 60 °C:ssa pimeässä muutaman päivän ajan, mikä voi olla riittävä käyttöön sairaalassa, jossa yhdistetään parenteraalisten seosten yhdisteet annostusvaiheessa tai lähellä annostusaikaa. 0,1 mg/ml:n konsentraatio L-MET:iä on riittävä stabiloimaan mirtazapiinin liuosta 60 °C:ssa pimeässä hieman yli viikon. 0,25 mg/ml L-MET:iä on riittävä stabiloimaan mirtazapiinin liuosta 2 viikkoa 60 °C:ssa pimeässä. Samoin 0,5 mg/ml L-MET:iä on riittävä stabiloimaan mirtazapiinin liuosta ainakin 4 viikkoa 60 °C:ssa ja 6 kuukautta 40 °C:ssa (106 °C) pimeässä ja 12 kuukautta 30 °C:ssa. Samassa ajassa 0,5 mg/ml L-MET:iä stabiloi amitriptyliini-HCl-vesiliuosta vain hieman yli yhden viikon päivänvalossa. Edelleen L-MET ei näytä stabiloivan valon indusoimaa toisen antidepressanttiyhdisteen, imipramiini-HCl, hajoamista ainakaan käytetyissä konsentraatioissa.

20 D-metioniinin ja DL-metioniinin konsentraatiot ovat samanlaisia kuin L-MET:n. Ei-pelkistävän sokerin lisääminen, kuten sakkaroosi, valmisteisiin voi olla käyttökelpoista oraalisisä formulaatioissa parantamaan formulaation makua. Sokereita kuten glukoosi tai inverttisokeri pitäisi välttää.

25 Vedellisten formulaatioiden valmistusmenetelmät ovat hyvin tunnettuja. Oralisten liuoksien, emulsioiden ja suspensioiden valmistusmenetelmiä on kuvattu viitteessä Chase, et al, Remington's Pharmaceutical Sciences, ss. 1438 - 1462 (16. painos 1980, Mack Publ. Co., Easton, PA, USA). Parenteraalisten valmisteiden ja intravenöosien seoksien valmistusmenetelmiä on kuvattu samassa viitteessä sivuilla 1463 - 1497. Vedelliset farmaseuttiset valmisteet puskuroidaan edullisesti sitruunahapolla.

Kun nestemäinen farmaseuttinen valmiste on tehty, se pakataan edullisesti valoresistentteihin säiliöihin ja ne pidetään kylmässä.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä edelleen:

5

**Esimerkki 1**

A. 1,2,3,4,10,14beetta-heksahydro-2-metyylipyratsi-  
no [2,1-a]pyrido[2,3-c][2]bentsatsepiinin stabilisointi L-  
MET:n kanssa.

10 1,2,3,4,10,14beetta-heksahydro-2-metyylipyratsino-  
[2,1-a]pyrido[2,3-c][2] ("mirtazapiini") ja samanlaiset  
yhdisteet voidaan valmistaa kuten on esitetty US-patentis-  
sa 4 062 848, van der Burg, jonka sisältö sisällytetään  
tähän viitteenä. Valmistettiin vesiliuokset, jotka sisäl-  
sivät 3 mg/ml haluttua antidepressanttiyhdistettä (1,1  
15 millimolaarinen). Liuokset puskuroitiin sitruunahapolla  
pH:hon 4. Liuokset sisälsivät edelleen riittävästi NaCl:-  
llää tekemään liuokset iso-osmoottisesti veren kanssa.

20 1. Kaksi viikkoa 60 °C:ssa pimeässä -- Kuvattujen  
antidepressanttiyhdisteiden liuokset, jotka sisälsivät  
myös 0,25 mg/ml L-MET:iä, eivät osoittaneet värin hä-  
viämistä (<B9 ilmaistuna Pharmacopoeia Eur:n standardeil-  
la) kahden viikon säilytyksen jälkeen pimeässä. Sitä vas-  
toin kuvattujen yhdisteiden liuokset ilman L-MET:n lisäys-  
tä osoittivat merkittävää värin häviämistä (B6) identti-  
25 sissä olosuhteissa.

30 2. Kuusi kuukautta 40 °C:ssa pimeässä -- Kuvattujen  
antidepressanttiyhdisteiden liuokset, jotka sisälsivät  
myös 0,50 mg/ml L-MET:iä, olivat fysikaalisesti ja kemial-  
lisesti stabiileja 6 kuukauden 40 °C:ssa pimeässä säily-  
tyksen jälkeen. Sitä vastoin kuvattujen yhdisteiden liuok-  
set ilman L-MET:n lisäystä 6 kuukauden 30 °C:ssa ja  
40 °C:ssa jälkeen näyttivät vakavaa värin häviämistä (BY5-  
6 ja BY1-3 vastaavasti), ja hieman konsentraation pie-  
nenemistä, kun säilytetty 40 °C:ssa pimeässä.

3. 12 kuukautta 40 °C:ssa pimeässä -- Mirtazapiinia (3 mg/ml) sisältävät liuokset stabiloitiin 1 vuoden 40 °C:ssa pimeässä 0,5 mg/ml L-MET:iä kanssa kun taas, kuten on kuvattu esimerkissä I A.2., näytteet ilman stabiloijaa osoittivat vakavaa värin häviämistä ja konsentraation pienenemistä 6 kuukauden jälkeen.

4. Destabilointi vetyperkosidilla 60 °C:ssa pimeässä -- 1,5 ml 0,001 %:sta vetyperoksidia lisättiin kahteen 3,0 mg/ml liuokseen mirtazapiinia, toinen sisälsi L-MET:iä (0,5 mg/ml) ja toinen ei. Yhden viikon jälkeen liuos, jossa ei ollut L-MET:iä, oli merkittävästi menettänyt väriä (BY1), kun taas se, jossa oli L-MET:iä, oli vähemmän (B6). 2 viikon jälkeen tulokset pysyivät muuttumattomina.

L-MET testatuissa konsentraatioissa oli kykenemätön stabilomaan mirtazapiinin liuosta päivänvalossa. Siten mirtazapiini liuoksessa pitäisi suojata valolta, jopa jos L-MET:iä on lisätty.

#### **Esimerkki 2**

1,2,3,4,10,14b-heksahydro-2-metyylidibentso[c,f]-pyratsino[1,2-a]atsepiinimonohydrokloridin stabilisointi

1,2,3,4,10,14b-heksahydro-2-metyylidibentso[c,f]pyratsino[1,2-a]atsepiinimonohydrokloridi (mianserin) on yhdiste, joka on kuvattu US-patentissa 3 534 041, van der Burg, jonka sisältö sisällytetään tähän viitteeseen. Mianseriini ja samanlaiset yhdisteet voidaan tehdä tämän patentin ohjeitten mukaan.

Mianseriinin 3,0 mg/ml:n liuokset valmistettiin. Liuoksien pH:t säädettiin 4:ään ja liuokset steriloidtiin suodattamalla 0,22 mikronin suodattimen läpi. Koko kokeen läpi käytettiin aseptisia tekniikoita. Yhteen liuokseen lisättiin riittävästi L-MET:iä tuomaan L-MET:n liuoksen konsentraatioksi 0,5 mg/ml. Näytteitä säilytettiin 60 °C:ssa pimeässä ja huoneenlämpötilassa päivänvalossa.

Näyte ilman L-MET:iä, säilytetty 60 °C:ssa, menetti väriään (BY3) 1 viikon aikana. Kumpikin päivänvalossa säi-

lytetty näyte menetti väriä, vaikka näyte ilman lisättyä L-MET:iä oli enemmän menettänyt väriä (B4) kuin näytew L-MET:n kanssa (B7). Toinen näyte säilyi stabiilina ensimmäisen viikon. 2 viikon jälkeen kaikki näytteet menettivät väriä, vaikka näytteet ilman L-MET:iä menettivät väriä enemmän (>BY1 @ 60 °C:ssa ja B2 päivänvalossa) kuin näytteet, joissa oli L-MET:iä (B8 @ 60 °C ja B5 päivänvalossa).

### **Esimerkki 3**

#### Amitriptyliini-HCl:n stabilointi L-metioniinilla

Amitriptyliini-HCl on kaupallisesti saatavissa eri yhtiöistä sisältäen yhtiöt Merck, Sharpe & Dohme. Valmistettiin liuokset, joissa oli 3,14 mg/ml amitriptyliini-HCl:ää. Kuten muissa esimerkeissä testattiin kaksi viikkoa, liuosten pH säädettiin 4:ään sitraattipuskurilla ja liuokset steriloidtiin suodattamalla 0,22 mikronin suodattimen läpi. Koko kokeen läpi käytettiin aseptisia tekniikoita. Toiseen liuoksista lisättiin riittävästi L-MET:iä tuomaan liuoksen L-MET konsentraatio 0,5 mg/ml:aan. Näytteitä säilytettiin 60 °C:ssa pimeässä ja huoneenlämpötilassa päivänvalossa. L-MET:iä sisältävät näytteet osoittivat parempaa kirkkautta kuin näytteet, joissa ei ollut L-MET:iä, kun ne altistettiin päivänvalolle ("kirkas" vs. monet läsnä olevat partikkelit, vastaavasti) yhden viikon aikana. Kahden viikon ajan jälkeen L-MET:iä sisältävissä näytteissä oli myös useita partikkeleita läsnä. Kaikki 60 °C:ssa säilytetyt amitriptyliini-HCl-liuokset olivat kirkkaita eivätkä olleet menettäneet väriä.

### **Esimerkki 4**

#### 2(N)-metyyli-1,2,3,4-tetrahydro-9H-dibentso[a,e]pyridino[3,4-c]sykloheptatrieenimaleaatin (setiptiline) stabilointi L-metioniinilla

Liuokset, joissa oli 3,77 mg/ml setipiliiniä (Chemical Abstracts Service rekisterinumero 57262-94-9) maleaattia, valmistettiin. Liuosten pH:t säädettiin 4:ään ja



liuokset steriloidtiin suodattamalla 0,22 mikronin suodat-  
timen läpi. Kokeen läpi käytettiin aseptisia tekniikoita.  
Yhteen liuoksista lisättiin riittävästi L-MET:iä tuomaan  
5 liuoksen L-MET konsentraatio 0,5 mg/ml:aan. Näytteitä säi-  
lytettiin 60 °C:ssa pimeässä ja huoneenlämpötilassa päi-  
vänvalossa. Kaikki näytteet pysyivät stabiileina yhden  
viikon ajan. Kahden viikon ajan jälkeen näytteet ilman L-  
MET:iä, joka oli altistettu päivänvalolle, ei ollut enää  
10 kirkas ja sisälsi monia hiukkasia, kun taas L-MET:iä si-  
sältänyt näyte pysyi kirkkaana. Kaikki 60 °C:ssa pimeässä  
säilytetyt setipiliinimaleaattia sisältävät liuokset py-  
syivät kirkkaina ja eivät osoittaneet värin häviämistä.

#### **Esimerkit V - VIII**

Tehtiin yrityksiä käyttää L-kysteiiniä - 0,587  
15 mg/ml (esimerkki V), 1,4-ditioerythitolia - 0,527 mg/ml  
(esimerkki VI), l-tryptofaania - 0,685 mg/ml (esimerkki  
VII), ja kystiiniä - 0,807 mg/ml (esimerkki VIII) stabi-  
lisaattoreina mirtazapiinille korvaamalla näillä määrä-  
tyillä yhdisteillä, yksi kerrallaan, L-MET ja testaamalla  
20 liuosten kirkkaus ja värin häviäminen päivänvalossa ja  
60 °C:ssa pimeässä säilytyksen jälkeen. Näiden yhdisteiden  
liuokset näyttivät enemmän värin häviämistä kuin ne, jotka  
eivät sisältäneet yhtään näistä yhdisteistä.

#### **Esimerkit IX - XVI**

25 Samalla tavalla kuin on kuvattu esimerkeissä I -IV,  
mirtazapiinin, mianseriinin, amitriptyliinin tai setiptil-  
liinin valmisteet voidaan stabiloida D-metioniinin tai DL-  
metioniinin 0,5 mg/ml:n liuoksilla.

30 Viittauksia tässä erityisiin toteutusmuotoihin tai  
esimerrkkeihin ei pidä tulkita rajoituksiksi keksinnön  
piiriin, joka keksintö on määritetty liitetyissä vaatimuk-  
sissa.

**Patenttivaatimukset**

1. Mentelmä heterosyklisen yhdisteen vesipitoisen seoksen stabiloimiseksi, joka heterosyklinen yhdiste on valittu joukosta, johon kuuluu mirtazapiini, mianseriini, setiptiliini, amitriptyliini ja niiden seokset, t u n n e t t u siitä, että riittävä määrä L-metioniinia, D-metioniinia, DL-metioniinia tai niiden seosta liuotetaan vesipitoiseen seokseen, kunnes sen pitoisuus siinä on noin 0,05 mg/l - noin 5 mg/l.

2. Menetelmä stabiloidun vesipitoisen farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että millilitraa kohti on liuotettu

(a) noin 0,05 - 5 mg stabilisaattoria valittuna ryhmästä, johon kuuluu L-metioniini, D-metioniini DL-metioniini, ja niiden seokset; ja

(b) noin 1 - 5 mg farmaseuttista yhdistettä valittuna ryhmästä, johon kuuluu mirtazapiini, mianseriini, setiptiliini, amitriptyliini, niiden seokset ja niiden happoadditiosuolat;

(c) vesipitoiseen liuottimeen.

**Patentkrav**

1. Förfarande för stabilisering av en vattenhaltig blandning av heterocyklisk förening, vilken heterocykliska  
5 förening är vald ur en grupp till vilken hör mirtazapin, mianserin, setiptilin, amitriptylin och blandningar därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att en tillräcklig mängd L-metionin, D-metionin, DL-metionin eller en blandning av  
10 dessa, löses i den vattenhaltiga blandningen tills dess halt däri är ca 0,05 mg/l - ca 5 mg/l.

2. Förfarande för framställning av en stabiliserad vattenhaltig farmaceutisk komposition, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att per milliliter har lösts  
15 (a) ca 0,05 - 5 mg stabilisator vald ur en grupp till vilken hör L-metionin, D-metionin, DL-metionin och blandningar av dessa; och  
(b) ca 1 - 5 mg farmaceutisk förening vald ur en grupp till vilken hör mirtazapin, mianserin, setiptilin, amitriptylin, blandningar och syraadditionssalter av dessa;  
20 (c) i ett vattenhaltigt lösningsmedel.