

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL** (11) **234271**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **419047**

(22) Data zgłoszenia: **10.10.2016**

(51) Int.Cl.

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

(54) **Doustna kompozycja farmaceutyczna zawierająca furazydynę w postaci zawiesiny
oraz sposoby jej wytwarzania**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

20.11.2017 BUP 24/17

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

31.01.2020 WUP 01/20

(73) Uprawniony z patentu:

**CENTRUM BADAWCZO-ROZWOJOWE
NOVASOME SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ
ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ, Wrocław, PL
PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI
FARMACEUTYCZNEJ HASCO - LEK
SPÓŁKA AKCYJNA, Wrocław, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**PIOTR PADUSZYŃSKI, Skomlin, PL
KATARZYNA CZEŚCIK, Wrocław, PL
PIOTR POTACZEK, Wrocław, PL
MAŁGORZATA HAN-MAREK, Warszawa, PL
TOMASZ HAN, Wrocław, PL
STANISŁAW HAN, Wrocław, PL**

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Magdalena Krekora

PL 234271 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest doustna kompozycja farmaceutyczna zawierająca furazydynę w postaci zawiesiny oraz sposoby jej wytwarzania.

Furazydyna (Furaginum) to pochodna nitrofuranu, chemioterapeutyk o szerokim spektrum działania. Działa na bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne. Wykazuje działanie bakteriostatyczne, m.in. na *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus faecalis*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Escherichia*, *Enterobacter*. Furazydyna jest stosowana w leczeniu i profilaktyce ostrych i przewlekłych zakażeń dolnych dróg moczowych.

Furazydyna jest stosowana w formie doustnej – w formie tabletek. Tabletki te zawierają jako substancje pomocnicze skrobię kukurydzianą, sacharozę, koloidalny dwutlenek krzemu oraz kwas stearynowy. Forma tabletki jako forma dawkowania nie jest zbyt odpowiednia dla niektórych grup pacjentów, którzy mogą mieć problemy z połykaniem np. dzieci czy osoby starsze.

Kompozycja farmaceutyczna to produkt leczniczy, a zatem produkt, który ze swojej definicji musi spełniać wyśrubowane normy jakościowe. Zgodnie z obowiązującymi przepisami i wytycznymi produkt leczniczy musi się charakteryzować trwałością i stabilnością. Jeśli nie będzie spełniał tych parametrów, to nie zostanie dopuszczony do obrotu. Opracowanie nowego leku wymaga nie tylko znalezienia postaci dawkowania łatwiejszej do podawania takim grupom pacjentów jak dzieci i osoby starsze, ale także opracowanie takiej postaci produktu leczniczego, która będzie się odznaczać stabilnością fizyczną, chemiczną oraz mikrobiologiczną. Dodatkowo w przypadku produktów leczniczych takie parametry jak jednolitość zawartości substancji czynnej jak i jednorodność dawkowania również są wymagane przez odpowiednie wytyczne jakościowe dotyczące formulacji leczniczych w postaci zawiesin.

W publikacji Tsagareishvili G.V., Duchidze N.V., Safulina Z.R., Bashura G.S. „Stabilization of the suspension of 5-nitrofurane derivatives” ujawniona została formuła zawierająca furazydynę, w której jako jedną z substancji pomocniczych wykorzystano Tween 80. Tween 80 jest detergencem (nie jest środkiem zawieszającym), który modyfikuje biodostępność furazydyny, co może utrudnić dobranie właściwej dawki leku.

W zgłoszeniu patentowym RU2103997 ujawniona została formuła farmaceutyczna do leczenia chorób zwierzęcych o etiologii drobnoustrojów, która zawiera antybiotyk – siarczan polimyksyny M oraz nitrofuran (w tym furazydynę) a także wodę, konserwant – nipaginę, kwas cytrynowy oraz wodorotlenek sodu a także jako stabilizator – Abazidane. Abazidane jest polisacharydem, który może być wykorzystywany w wodnych zawiesinach jako stabilizator, ale nie jest ani alkoholem polihydroksylowym, ani cukrem.

Ujawniona w publikacji Robert G. Strickley, Quynh Iwata, Sylvia Wu, Terrence C. Dahl „Pediatric Drugs - A Review of Commercially Available Oral Formulations” formuła zawierająca furazydynę oraz alkohole polihydroksylowe lub cukry nie zawiera dokładnego składu ilościowo-jakościowego ani nawet stosunku furazydyny do alkoholu polihydroksylowego lub cukru. Nie ma też opisanej jej charakterystyki fizycznej, która mogłaby wskazywać na fizyczną stabilność wymaganą dla produktów leczniczych.

W ulotkach preparatów ORA-Blend i ORA-Plus dostępnych na stronie internetowej producenta Paddock Laboratories ujawniono płyny do sporządzania zawiesin doustnych zawierające: wodę, cukier, alkohol polihydroksylowy, zagęstnik, substancję aromatyzującą, konserwującą i mieszaninę buforującą. Dokładny skład tych płynów został ujawniony w publikacji Ian Costello et.al, "Paediatric Drug Handling", Pharmaceutical Press 2007 na stronie 51.

Produkty ORA-BLEND i ORA-PLUS stanowią podłoża/bazy do odręcznego wytwarzania zawiesin. Sprzedawane są w niewielkich opakowaniach (473 ml) i przewidziane są do wytwarzania zawiesin z dostępnych na rynku tabletek z dowolną substancją czynną. Taki sposób na prostą zmianę postaci leku z tabletki na zawiesinę może być stosowany doraźnie np. w warunkach szpitalnych, a zastosowana do sporządzenia zawiesiny baza ma zapewnić jedynie stabilność fizyczną zawiesiny w krótkim okresie czasu (kilka godzin, dni). W żaden sposób nie może być zagwarantowana stabilność chemiczna zawiesiny. W przytoczonych broszurach producenta wskazane jest 10 różnych substancji czynnych, z których otrzymano produkty stabilne od 7 dni (Captopril) do 70 dni (Tiagabine).

W publikacji Wietowska Olga i współpr. "Badanie stabilności zawiesin doustnych z furaginą, sporządzonych z wykorzystaniem preparatów ORA", Farmacja Polska – praktyka farmaceutyczna, tom 71, nr 4, 2015, str. 203–207 ujawniono zawiesinę przygotowaną na bazie preparatów ORA®. Jak wyjaśniono w tym artykule do sporządzenia tej zawiesiny wykorzystano tabletki Furaginum Teva 50 mg

w ten sposób, iż je rozkruszono i zmieszano z preparatem ORA-BLEND®. Tym samym w składzie przygotowanej zawiesiny znalazła się nie tylko furazydyna zawarta w tych tabletkach, ale także substancje pomocnicze w nich zawarte. Wśród tych substancji pomocniczych znajduje się laktoza czyli cukier mlekowy. W badanych zawiesinach zawartość substancji czynnej utrzymywała się na poziomie 90% przez jedynie 10 dni, co uniemożliwia zarejestrowanie tych zawiesin jako produkty lecznicze. W publikacji Stanisław Janicki, Adolf Fiebig, Małgorzata Sznitowska "Farmacja Stosowana, podręcznik dla studentów farmacji", Wydawnictwo Lekarskie PZWL, wyd. IV, Warszawa 1996–2003, na stronach 97–105, 391–394 podany jest ogólny opis zawiesin „układ dwufazowy stałej substancji leczniczej jako fazy rozproszonej i cieczy jako fazy rozpraszającej”. Przy czym fazą wodną może być woda, a ze względu na sedymentację substancji czynnej należy m.in. zwiększyć lepkość produktu stosując m.in. takie substancje jak pochodne celulozy, skrobia, karbomer. Wskazana publikacja opisuje jedynie sposoby otrzymania fizycznie stabilnej zawiesiny, ale nie daje wytycznych jak osiągnąć stabilność chemiczną, zapewniającą odpowiednią zawartość substancji czynnej i odpowiednią zawartość zanieczyszczeń w całym okresie ważności produktu wynoszącym przeważnie dla produktów płynnych od 1 roku do 3 lat.

Nieoczekiwanie okazało się, że możliwe jest opracowanie stabilnej fizycznie i chemicznie zawiesiny będącej produktem leczniczym, która umożliwi dostarczenie grupom pacjentów mających problemy z przełykaniem odpowiedniej dla nich formy dawkowania.

Doustna kompozycja farmaceutyczna zawierająca furazydynę w postaci zawiesiny według wynalazku charakteryzuje się tym, że zawiera od 0,5% wagowych do 5% wagowych furazydyny oraz co najmniej jeden alkohol polihydroksylowy wybrany z grupy obejmującej sorbitol, glicerol, mannitol lub co najmniej jeden cukier wybrany z grupy obejmującej sacharozę, glukozę, fruktozę lub ich mieszaninę w ilości od 5% wagowych do 80% wagowych oraz wodę w ilości do 80% wagowych, a także co najmniej jeden zagęstnik wybrany z grupy obejmującej gumę arabską, karbomer, gumę ksantan, skrobię modyfikowaną lub niemodyfikowaną, mieszaninę celulozy mikrokrystalicznej i karmelozy sodowej lub ich mieszaniny.

Kompozycja zawiera zagęstnik w ilości od 0,1% wagowych do 10% wagowych.

Kompozycja zawiera co najmniej jedną substancję aromatyzującą lub konserwującą. Korzystnie stosuje się takie substancje konserwujące jak: kwas benzoesowy; sole kwasu benzoesowego np. benzoesan sodu; estry kwasu p-hydroksybenzoesowego np. p-hydroksybenzoesan metylu, p-hydroksybenzoesan etylu, p-hydroksybenzoesan propylu; kwas sorbowy; sole kwasu sorbowego np. sorbinian potasu.

Kompozycja zawiera co najmniej jedną mieszaninę buforującą.

Korzystnie stosuje się takie mieszaniny buforujące jak: bufor cytrynianowy, bufor octanowy, bufor fosforanowy, bufor szczawianowy, bufor cytrynianowo-fosforanowy.

Wartość pH kompozycji mieści się między 2 a 9.

Kompozycję opisaną powyżej podaje się ssakowi, w tym człowiekowi, w ilości zapewniającej przyjęcie od 25 do 600 mg furazydyny dziennie. Dzienną dawkę leku można podać jednorazowo, bądź podzielić ją na mniejsze dawki i przyjmować kilka razy dziennie, korzystnie od 2 do 4 razy dziennie. Dawkę dla dzieci oblicza się w stosunku 5–7 mg/na kilogram masy ciała dziennie.

Sposób wytwarzania kompozycji według wynalazku charakteryzuje się tym, że otrzymuje się fazę I w ten sposób, iż zagęstnik wybrany z grupy obejmującej gumę arabską, karbomer, gumę ksantan, skrobię modyfikowaną lub niemodyfikowaną, mieszaninę celulozy mikrokrystalicznej i karmelozy sodowej lub ich mieszaninę w ilości od 0,1% wagowych do 10% wagowych dysperguje się w części wody oczyszczonej, po czym dodaje się alkohol polihydroksylowy wybrany z grupy obejmującej sorbitol, glicerol, mannitol lub cukier wybrany z grupy obejmującej sacharozę, glukozę, fruktozę lub ich mieszaninę w ilości od 5% wagowych do 80% wagowych, po czym dodaje się furazydynę w ilości od 0,5% wagowych do 5% wagowych i ewentualnie substancje aromatyzujące, całość poddaje się homogenizacji, następnie otrzymuje się fazę II, w ten sposób, iż w pozostałej części wody oczyszczonej rozpuszcza się substancje konserwujące wybrane z grupy obejmującej kwas benzoesowy; sole kwasu benzoesowego np. benzoesan sodu; estry kwasu p-hydroksybenzoesowego np. p-hydroksybenzoesan metylu, p-hydroksybenzoesan etylu, p-hydroksybenzoesan propylu; kwas sorbowy; sole kwasu sorbowego np. sorbinian potasu lub mieszaniny buforujące wybrane z grupy obejmującej bufor cytrynianowy, bufor octanowy, bufor fosforanowy, bufor szczawianowy, bufor cytrynianowo-fosforanowy, po czym do fazy I dodaje się fazę II, całość homogenizuje się i odpowietrza.

Sposób wytwarzania kompozycji według wynalazku charakteryzuje się tym, że w wodzie oczyszczonej dysperguje się zagęstnik wybrany z grupy obejmującej gumę arabską, karbomer, gumę ksantan,

skrobię modyfikowaną lub niemodyfikowaną, mieszaninę celulozy mikrokrystalicznej i karmelozy sodowej lub ich mieszaninę w ilości od 0,1% wagowych do 10% wagowych, następnie rozpuszcza się alkohol polihydroksylowy wybrany z grupy obejmującej sorbitol, glicerol, mannitol lub cukier wybrany z grupy obejmującej sacharozę, glukozę, fruktozę lub ich mieszaninę w ilości od 5% wagowych do 80% wagowych i ewentualnie substancje aromatyzujące, konserwanty wybrane z grupy obejmującej kwas benzoesowy; sole kwasu benzoesowego np. benzoesan sodu; estry kwasu p-hydroksybenzoesowego np. p-hydroksybenzoesan metylu, p-hydroksybenzoesan etylu, p-hydroksybenzoesan propylu; kwas sorbowy; sole kwasu sorbowego np. sorbinian potasu i mieszaniny buforujące wybrane z grupy obejmującej bufor cytrynianowy, bufor octanowy, bufor fosforanowy, bufor szczawianowy, bufor cytrynianowo-fosforanowy, całość homogenizuje się, a następnie dodaje się furazydynę w ilości od 0,5% wagowych do 5% wagowych, całość miesza się i homogenizuje do otrzymania jednorodnej zawiesiny, po czym odpowietrza się. Wartość pH kompozycji uzyskanej sposobem według wynalazku mieści się między 2 a 9.

Wynalazek został przedstawiony w poniższych przykładach wykonania.

Przykład 1

Poniżej przedstawiono skład ilościowo-jakościowy kompozycji.

Lp.	Nazwa materiału	%
		m/m
1	Furazydyna	0,5
2	Sorbitol 70% niekrystalizujący	5
3	Glicerol	5
4	Guma ksantan	10
5	Aromat bananowy	1,5
6	Sodu benzoesan	1
7	Potasu sorbinian	1
8	Woda oczyszczona	76
SUMA:		100

Opis procesu technologicznego: Faza I: W części wody oczyszczonej zdyspergowano gumę ksantan. Dodano sorbitol i glicerol. Faza II W osobnym pojemniku rozpuszczono sodu benzoesan i potasu sorbinian w pozostałej części wody oczyszczonej. Do Fazy I dodano furazydynę i aromat. Homogenizowano z prędkością od 100 do 6 000 obrotów na minutę (revolution per minute = rpm) nie mniej niż (n.m.n.) przez 5 minut (min.). Dodano Fazę II. Homogenizowano, a następnie mieszano do odpowietrzenia.

Przykład 2

Poniżej przedstawiono skład ilościowo-jakościowy kompozycji.

Lp.	Nazwa materiału	%
		m/m
1	Furazydyna	2,5
2	Sorbitol 70% niekrystalizujący	5
3	Glicerol	80
4	Guma ksantan	0,5
5	Aromat bananowy	2,5
6	Sodu benzoesan	0,02
7	Potasu sorbinian	0,1
8	Woda oczyszczona	9,38
SUMA:		100

Opis procesu technologicznego: Faza I: W części wody oczyszczonej zdyspergowano gumę ksantan. Dodano sorbitol i glicerol. Faza II: W osobnym pojemniku rozpuszczono sodu benzoesan i potasu sorbinian w pozostałej części wody oczyszczonej. Do Fazy I dodano furazydynę i aromat. Homogenizowano z prędkością od 100 do 6 000 rpm n.m.n. przez 5 min. Dodano Fazę II. Homogenizowano, a następnie mieszano do odpowietrzenia.

Przykład 3

Poniżej przedstawiono skład ilościowo-jakościowy kompozycji.

Lp.	Nazwa materiału	%
		m/m
1	Furazydyna	5
2	Sorbitol 70% niekrystalizujący	40
3	Glicerol	40
4	Guma arabska	5
5	Aromat bananowy	1,5
6	Sodu benzoesan	0,5
7	Potasu sorbinian	0,5
8	Woda oczyszczona	7,5
SUMA:		100

Opis procesu technologicznego: Faza I: W części wody oczyszczonej zdyspergowano gumę ksantan. Dodano sorbitol i glicerol. Faza II: W osobnym pojemniku rozpuszczono sodu benzoesan i potasu sorbinian w pozostałej części wody oczyszczonej. Do Fazy I dodano furazydynę i aromat. Homogenizowano z prędkością od 100 do 6 000 rpm n.m.n. przez 5 min. Dodano Fazę II. Homogenizowano, a następnie mieszano do odpowietrzenia.

Przykład 4

Poniżej przedstawiono skład ilościowo-jakościowy kompozycji.

Lp.	Nazwa materiału	%
		m/m
1	Furazydyna	1,5
2	Sacharoza	6,5
3	Glicerol	13
4	Karbomer	0,35
5	NaOH	0,07
6	Aromat bananowy	0,1
7	Sodu benzoesan	0,01
8	Potasu sorbinian	0,1
9	Woda oczyszczona	78,37
SUMA:		100

Opis procesu technologicznego: Faza I: W części wody oczyszczonej zdyspergowano karbomer. Dodano NaOH. Mieszano n.m.n 10 min. Dodano sacharozę i glicerol. Faza II: W osobnym pojemniku rozpuszczono sodu benzoesan i potasu sorbinian w pozostałej części wody oczyszczonej. Do Fazy I dodano furazydynę i aromat. Homogenizowano z prędkością od 100 do 6 000 rpm n.m.n. 5 min. Dodano Fazę II. Homogenizowano. Mieszano do odpowietrzenia.

Przykład 5

Poniżej przedstawiono skład ilościowo-jakościowy kompozycji.

Lp.	Nazwa materiału	%
		m/m
1	Furazydyna	1,5
2	Sacharoza	30
3	Karbomer	0,35
4	NaOH	0,07
5	Aromat bananowy	1,5
6	Sodu benzoesan	1
7	Potasu sorbinian	1
8	Woda oczyszczona	64,58
SUMA:		100

Opis procesu technologicznego: Faza I: W części wody oczyszczonej zdyspergowano karbomer. Dodano NaOH. Mieszano n.m.n. 10 min. Dodano sacharozę. Faza II: W osobnym pojemniku rozpuszczono sodu benzoesan i potasu sorbinian w pozostałej części wody oczyszczonej. Do Fazy I dodano furazydynę i aromat. Homogenizowano z prędkością od 100 do 6 000 rpm n.m.n. 5 min. Dodano Fazę II. Homogenizowano. Mieszano do odpowietrzenia.

P r z y k ł a d 6

Poniżej przedstawiono skład ilościowo-jakościowy kompozycji.

Lp.	Nazwa materiału	%
		m/m
1	Furazydyna	0,5
2	Sorbitol 70% niekryształizujący	5
3	Glicerol	5
4	Guma ksantan.	10
5	Kwas cytrynowy	5,38
6	Cytrynian sodu	4,71
7	Aromat bananowy	1,5
8	Sodu benzoesan	1
9	Potasu sorbinian	1
10	Woda oczyszczona	65,91
SUMA:		100

Opis procesu technologicznego: Faza I: W części wody oczyszczonej zdyspergowano gumę ksantan. Dodano sorbitol i glicerol. Faza II: W osobnym pojemniku rozpuszczono kwas cytrynowy, cytrynian sodu, sodu benzoesan i potasu sorbinian w pozostałej części wody oczyszczonej. Do Fazy I dodano furazydynę i aromat. Homogenizowano z prędkością od 100 do 6 000 rpm n.m.n. 5 min. Dodano Fazę II. Homogenizowano. Mieszano do odpowietrzenia.

P r z y k ł a d 7

Poniżej przedstawiono skład ilościowo-jakościowy kompozycji.

Lp.	Nazwa materiału	%
		m/m
1	Furazydyna	1,5
2	Sorbitol 70% niekryształizujący	40
3	Glicerol	15
4	Mieszanina celulozy i kroskarmelozy	10
5	Aromat bananowy	1,5
6	Sodu benzoesan	1
7	Potasu sorbinian	1
8	Woda oczyszczona	30
SUMA:		100

W wodzie oczyszczonej zawieszono mieszaninę celulozy i kroskarmelozy. Utrzymując mieszanie dodano sorbitol i glicerol. Dodano aromat, sodu benzoesan i potasu sorbinian. Homogenizowano z prędkością od 100 do 6 000 rpm n.m.n. 5 min. Dodano furazydynę. Mieszano i homogenizowano do równomiernego zdyspergowania.

Przykład 8

Poniżej przedstawiono skład ilościowo-jakościowy kompozycji.

Lp.	Nazwa materiału	%
		m/m
1	Furazydyna	3
2	Sacharoza	40
3	Mieszanina celulozy i kroskarmelozy	10
4	Aromat bananowy	1,5
5	Sodu benzoesan	1
6	Potasu sorbinian	1
7	Woda oczyszczona	43,5
SUMA:		100

W wodzie oczyszczonej zawieszono mieszaninę celulozy i kroskarmelozy. Utrzymując mieszanie dodano sacharozę. Dodano aromat, sodu benzoesan i potasu sorbinian. Homogenizowano z prędkością od 100 do 6 000 rpm n.m.n. 5 min. Dodano furazydynę. Mieszano i homogenizowano do równomiernego zdyspergowania.

Zastrzeżenia patentowe

1. Doustna kompozycja farmaceutyczna zawierająca furazydynę w postaci zawiesiny, **znamienna tym**, że zawiera od 0,5% wagowych do 5% wagowych furazydyny oraz co najmniej jeden alkohol polihydroksylowy wybrany z grupy obejmującej sorbitol, glicerol, mannitol lub co najmniej jeden cukier wybrany z grupy obejmującej sacharozę, glukozę, fruktozę lub ich mieszaninę w ilości od 5% wagowych do 80% wagowych oraz wodę w ilości do 80% wagowych, a także co najmniej jeden zagęstnik wybrany z grupy obejmującej gumę arabską, karbomer, gumę ksantan, skrobię modyfikowaną lub niemodyfikowaną, mieszaninę celulozy mikrokrystalicznej i karmelozy sodowej lub ich mieszaniny.
2. Kompozycja według zastrz. 2, **znamienna tym**, że zawiera zagęstnik w ilości od 0,1% wagowych do 10% wagowych.
3. Kompozycja według dowolnego z poprzedzających zastrz., **znamienna tym**, że zawiera co najmniej jedną substancję aromatyzującą lub konserwującą wybraną z grupy obejmującej kwas benzoesowy; sole kwasu benzoesowego np. benzoesan sodu; estry kwasu p-hydroksybenzoesowego np. p-hydroksybenzoesan metylu, p-hydroksybenzoesan etylu, p-hydroksybenzoesan propylu; kwas sorbowy; sole kwasu sorbowego takie jak sorbinian potasu.
4. Kompozycja według dowolnego z poprzedzających zastrz., **znamienna tym**, że zawiera co najmniej jedną mieszaninę buforującą wybraną z grupy obejmującej bufor cytrynianowy, bufor octanowy, bufor fosforanowy, bufor szczawianowy lub bufor cytrynianowo-fosforanowy.
5. Sposób wytwarzania kompozycji według dowolnego z powyższych zastrz., **znamienny tym**, że otrzymuje się fazę I w ten sposób, iż zagęstnik wybrany z grupy obejmującej gumę arabską, karbomer, gumę ksantan, skrobię modyfikowaną lub niemodyfikowaną, mieszaninę celulozy mikrokrystalicznej i karmelozy sodowej lub ich mieszaninę w ilości od 0,1% wagowych do 10% wagowych dysperguje się w części wody oczyszczonej, po czym dodaje się alkohol polihydroksylowy wybrany z grupy obejmującej sorbitol, glicerol, mannitol lub cukier wybrany z grupy obejmującej sacharozę, glukozę, fruktozę lub ich mieszaninę w ilości od 5% wagowych do 80% wagowych, po czym dodaje się furazydynę w ilości od 0,5% wagowych do 5% wagowych i ewentualnie substancje aromatyzujące, całość poddaje się homogenizacji, następnie otrzymuje się fazę II, w ten sposób, iż w pozostałej części wody oczyszczonej rozpuszcza się substancje konserwujące wybrane z grupy obejmującej kwas benzoesowy; sole kwasu benzoesowego np. benzoesan sodu; estry kwasu p-hydroksybenzoesowego np. p-hydroksybenzoesan metylu, p-hydroksybenzoesan etylu, p-hydroksybenzoesan propylu; kwas sorbowy; sole

kwasu sorbowego np. sorbinian potasu lub mieszaniny buforujące wybrane z grupy obejmującej bufor cytrynianowy, bufor octanowy, bufor fosforanowy, bufor szczawianowy, bufor cytrynianowo-fosforanowy, po czym do fazy I dodaje się fazę II, całość homogenizuje się i odpowietrza.

6. Sposób wytwarzania kompozycji według dowolnego z powyższych zastrz., **znamienny tym**, że w wodzie oczyszczonej dysperguje się zagęstnik wybrany z grupy obejmującej gumę arabską, karbomer, gumę ksantan, skrobię modyfikowaną lub niemodyfikowaną, mieszaninę celulozy mikrokrystalicznej i karmelozy sodowej lub ich mieszaninę w ilości od 0,1% wagowych do 10% wagowych, następnie rozpuszcza się alkohol polihydroksylowy wybrany z grupy obejmującej sorbitol, glicerol, mannitol lub cukier wybrany z grupy obejmującej sacharozę, glukozę, fruktozę lub ich mieszaninę w ilości od 5% wagowych do 80% wagowych i ewentualnie substancje aromatyzujące, konserwanty wybrane z grupy obejmującej kwas benzoesowy; sole kwasu benzoesowego np. benzoesan sodu; estry kwasu p-hydroksybenzoesowego np. p-hydroksybenzoesan metylu, p-hydroksybenzoesan etylu, p-hydroksybenzoesan propylu; kwas sorbowy; sole kwasu sorbowego np. sorbinian potasu i mieszaniny buforujące wybrane z grupy obejmującej bufor cytrynianowy, bufor octanowy, bufor fosforanowy, bufor szczawianowy, bufor cytrynianowo-fosforanowy, całość homogenizuje się, a następnie dodaje się furazydinę w ilości od 0,5% wagowych do 5% wagowych, całość miesza się i homogenizuje do otrzymania jednorodnej zawiesiny, po czym odpowietrza się.