

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

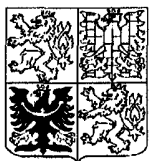
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

683-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **05. 09. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **07.09.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/003353**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15. 07. 98**
(Věstník č. 7/98)

(86) PCT číslo: **PCT/US96/14554**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/09042**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 31/43
A 61 K 31/395

(71) Přihlášovatel:

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION,
Philadelphia, PA, US;

(72) Původce:

Burch Daniel Joseph, Collegeville, PA, US;

(74) Zástupce:

Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Farmaceutický prostředek, způsob jeho
přípravy, použití a způsob empirického
ošetřování infekcí**

(57) Anotace:

Farmaceutické přípravky obsahující amoxycilin a klavulanát v poměru od 10:1 do 20:1 se používají při empirické léčbě infekce potenciálně způsobených DRSP.

CZ 683-98 A3

Farmaceutický prostředek, způsob jeho přípravy, použití a způsob empirického ošetřování infekcí

Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutických přípravků obsahujících amoxycilin a sůl kyseliny klavulanové (dále označovaný též jako „klavulanát“, pokud není uvedena konkrétní sůl.)

Dosavadní stav techniky

Kombinace amoxycilinu a klavulanátu je účinný empirický léčebný postup pro bakteriální infekce a může se podávat perorálně, například ve formě tablet a pro pediatrické přípravky ve formě vodných roztoků či suspenzí, obvykle jako ochucený sirup.

Klavulanát je inhibitor β -laktamázy a je zahrnut s β -laktamovým antibiotikem amoxycilinem za účelem působení proti β -laktamázou zprostředkovaným mechanismům resistance. Některé mikroorganismy, jako například *Streptococcus pneumoniae*, mají mechanismy resistance, které nejsou zprostředkovány β -laktamázou. WO94/16696 obecně zveřejňuje, že draselná sůl kyseliny klavulanové může zvýšit účinnost β -laktamových antibiotik, jako je amoxycilin, oproti mikroorganismům, které mají mechanismus resistance, jenž není zprostředkovaný β -laktamázou.

Streptococcus pneumoniae je důležitý patogen infekce respiračního traktu. *S. pneumoniae* je bakterie nejběžněji způsobující závažné infekce respiračního traktu nebo zánět středního ucha u dětských pacientů, zánět paranazálních dutin

u pacientů všech věkových skupin a akutní exacerbací bronchitidy a pneumokokového zápalu plic u dospělých. V Evropě a v USA přibývají zprávy o vývinu DRSP (drug resistant *Streptococcus pneumoniae*, tj. *Streptococcus pneumoniae* resistantního na léčivo) s klesající citlivostí na β -laktamová a jiná antibiotika.

Zatímco obtížné případy DRSP infekce mohou být úspěšně léčeny relativně vysokými hladinami amoxycilinu, stále zůstává potřeba vyvinout účinné empirické postupy léčby, kde DRSP mohou být citlivé, např. v oblasti s vysokým výskytem DRSP, ale kde mohou být přítomny také jiné β -laktamázu produkující mikroorganismy.

Podstata vynálezu

Nyní bylo zjištěno, že empirický postup léčby infekcí potenciálně způsobených DRSP může být úspěšně řešen přípravky společně obsahujícími amoxycilin a klavulanát, které obsahují relativně vysoké množství amoxycilinu.

Proto tento vynález poskytuje farmaceutický přípravek upravený pro perorální podání, obsahující amoxycilin a klavulanát v hmotnostním poměru mezi 10:1 a 20:1 včetně, v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem či excipientem.

Takové přípravky se používají k empirické léčbě infekcí potenciálně způsobených DRSP, zejména u infekcí respiračního traktu, stejně jako zánětu středního ucha u dětských pacientů a zánětu paranazálních dutin u pacientů všech věkových skupin a akutních exacerbací bronchitidy a pneumokokového zápalu plic u dospělých.

Vynález také umožňuje použít amoxycilin a klavulanát v

poměru mezi 10:1 a 20:1 včetně, při výrobě léku pro perorální podání k empirické léčbě infekcí potenciálně způsobených DRSP u pacientů, kterými jsou lidé.

Vynález také představuje způsob empirické léčby infekcí potenciálně způsobených DRSP u lidských pacientů, zahrnující perorální podání pacientovi, který to potřebuje, takových farmaceutických přípravků, které obsahují amoxycilin a klavulanát v hmotnostním poměru od 10:1 do 20:1 včetně.

Přípravky podle tohoto vynálezu jsou vhodné k užívání pacienty všech věkových skupin, zahrnujících dospělé, starší dětské a dětské pacienty.

Hmotnostní poměry amoxycilin:klavulanát zde vyjádřené jsou ekvivalentní volné kyselině. Upřednostňují se poměry amoxycilin:klavulanát mezi 12:1 a 16:1 včetně, zvláště okolo $14:1 \pm 5\%$.

Ve přípravcích podle vynálezu je amoxycilin obsažen přednostně ve formě trihydrátu amoxycilinu, i když lze také použít sodnou sůl amoxycilinu, například krystalickou formu sodné soli amoxycilinu, která je uveřejněna v EP 0 131 147 A.

Klavulanát je přednostně ve formě klavulanátu draselného. Klavulanát draselný je mimořádně citlivý na vlhkost a měl by se skladovat a udržovat v podmínkách 30% relativní vlhkosti vzduchu nebo nižší, ideálně co nejnižší. Pevné dávkové formy by měly být baleny v obalech odolných proti vzdušné vlhkosti a takové formy nebo jejich obaly mohou obsahovat vysoušedla.

Přípravky podle vynálezu mohou být sestaveny do pevných dávkových forem pro perorální podání způsobem konvenčním pro techniku farmaceutické technologie, např. tablety, práškové či

granulované produkty pro převedení na suspenze nebo roztoky. Vhodné přísady a vhodné způsoby výroby takových tablet jsou zveřejněny např. v GB 2 005 538-A, WO 92/19227 a WO 95/28927. Práškové či granulované přípravky, jako například dětské suspenzní přípravky, se mohou vyrábět za použití pracovních postupů, které jsou obecně konvenční na poli výroby farmaceutických přípravků a ve výrobě suchých přípravků k převedení na tyto suspenze. Vhodným postupem je například smísení suchých práškových či granulovaných přísad k naplnění do vhodného obalu.

Pro dětské dávkování jsou přípravky podle vynálezu přednostně upraveny do vodných oslazených sirupů obecně konvenční přípravou (nehledě k novému poměru amoxicilin:klavulanát a zamýšlenému užití) a obsahují vhodnou hmotnost amoxicilinu a klavulanátu v jednotném dávkovém objemu, např. 5 ml nebo 2,5 ml sirupu. Kvůli citlivosti klavulanátu na vodu se upřednostňuje poskytovat sirupový přípravek jako suchý prášek či granule, obsažené v obalu nebo sáčku odolnému vůči vzdušné vlhkosti, pro smísení s vodou či jiným vhodným vodným prostředím krátce před použitím.

Přípravek podle vynálezu bude normálně kromě aktivních látek trihydrátu amoxicilinu a klavulanátu draselného také obsahovat excipienty, které jsou standardní na poli přípravků pro perorální podávání a používají se obecně ve standardních poměrech a s obecně standardními rozměry částic a jakostí atd.

V případě dětských perorálních suspenzí mohou tyto excipienty zahrnovat pomocné látky pro suspenze, kluzné látky (k usnadnění plnění), ředidla, plniva, ochucovadla, sladidla, stabilizátory, a, v případě suchých přípravků pro převádění na vodné suspenze, požitelná vysoušedla, aby přispěly k ochraně klavulanátu draselného proti hydrolýze, způsobené vzdušnou

vlhkostí při skladování. Klavulanát draselný je normálně dodáván s příměsí oxidu křemičitého jako ředidla.

Vhodné excipienty k použití zahrnují xanthamovou gumu (pomocná látka pro suspenze), koloidní oxid křemičitý (silikagel, kluzná látka) sukcinát (stabilizátor), aspartam (sladidlo), hydroxypropylmethylcelulózu (pomocná látka pro suspenze) a oxid křemičitý (vysoušedlo, ředidlo klavulanátu draselného a plnivo). Ochucovadla mohou zahrnovat běžné příchutě, jako například pomerančový, banánový, malinový a čistý sirup, nebo jejich směsi, aby vyhověla místním požadavkům.

Obecně může činit podíl aktivních látek trihydrátu amoxycilinu a klavulanátu draselného v suchém přípravku k převedení vodou na roztok, suspenzi, či sirupový přípravek podle vynálezu přibližně 30 až 80 % hmotnostních.

Tento vynález tedy také poskytuje způsob výroby přípravku, jak bylo popsáno výše.

Přípravky podle vynálezu mohou být upraveny pro dětské dávkování, tj. pacientům ve věku od 3 měsíců do 12 let. Takové přípravky mohou být podávány v denních množstvích do výše maximální obvyklé přípustné dávky amoxycilinu a klavulanátu.

Vhodné dávkové množství přípravku podle vynálezu pro dětské pacienty je od 75 do 115 mg/kg amoxycilinu denně a od 5 do 7,5 mg/kg klavulanátu denně. Vhodně se dávka podává řízeně, například ve dvou, nejlépe stejných jednotkových dávkách denně, vhodně v rozmezí přibližně 12-ti hodin. Vhodná dávka pro užívání v tomto režimu je $90 \pm 10\%$, zejména $\pm 5\%$, mg/kg amoxycilinu a $6,4 \pm 10\%$, zejména $\pm 5\%$, mg/kg klavulanátu (tj. jmenovitě v poměru 14:1) denně.

Jak byly výše popsány, jsou vhodně zajištěny pediatrické přípravky, které obsahují 500 až 700, přednostně okolo 600 mg amoxycilinu na 5 ml přípravku po rekonstituci a 35 až 50 mg, přednostně okolo 43 mg kyseliny klavulanové na 5 ml přípravku po rekonstituci.

Pro starší děti a dospělé pacienty se tato množství mohou zvyšovat v závislosti na dávce. Vhodná dávka v tomto režimu je $3500 \pm 10\%$, zejména $\pm 5\%$, mg amoxycilinu a $250 \pm 10\%$, zejména $\pm 5\%$, mg klavulanátu (tj. jmenovitě v poměru 14:1) denně, přednostně podaných řízeně, např. ve dvou, nejlépe stejných jednotkových denních dávkách, vhodně v rozmezí přibližně 12-ti hodin.

Přípravek podle vynálezu může být poskytnut například v pevných jednotkových dávkových formách obsahujících vhodná množství pro podávání určité denní dávky. Jednotkové dávkové formy mohou být například tablety nebo sáčky, obsahující granuláty nebo sypké prášky pro rekonstituci, přičemž jeden nebo dva z nich jsou určeny k podání v každém řízeném dávkovacím intervalu. Eventuelně může být jednotková dávka poskytnuta jako objem tuhé látky, roztoku nebo suspenze, například jako sirup pro pediatrické podání, spolu s vhodnou odměrkou známého typu k usnadnění podání vhodného jednotkového dávkového množství přípravku. Vhodné jednotkové dávkové množství je takové, které umožňuje podání výše uvedeného denního množství dávky rozděleného mezi dvě řízeně podané dávky.

Pro pediatrické pacienty je vhodné množství jednotkové dávky především takové, které umožňuje podání výše uvedeného denního dávkového množství, rozděleného mezi dvě řízeně podané dávky, např. polovina výše uvedené denní dávky v objemu

roztoku nebo suspenze vhodném pro perorální podání pediatrickým pacientům, především mezi 2,5 a 10 ml, přednostně jako sirup. Pediatrický přípravek může tudíž zahrnovat objem roztoku nebo suspenze, např. sirup, nebo granulát či sypký prášek, který lze upravit na takový roztok či suspenzi, který v koncentraci roztoku nebo suspenze obsahuje určitou dávku v určitém objemu.

Tento vynález tedy také poskytuje výše popsany přípravek vybavený k podávání v určitých dávkách.

Pro dospělé může být jednotková dávka poskytnuta v tabletě. Vhodně pro řízený dávkový režim, založený na 1750 mg amoxycilinu a 125 mg klavulanátu na jednotkovou dávku, může být tato vhodně poskytnuta v podobě dvou tablet, přičemž jedna obsahuje amoxycilin a klavulanát a druhá obsahuje samotný amoxycilin. Proto v dalším hledisku tento vynález poskytuje jednotkovou dávku 1750 mg amoxycilinu a 125 mg klavulanátu v podobě dvou tablet, přičemž jedna obsahuje 875 mg amoxycilinu a 125 mg klavulanátu a druhá obsahuje 875 mg amoxycilinu. Vhodnou tabletu obsahující 875 mg amoxycilinu a 125 mg klavulanátu uvádí na trh firma SmithKline Beecham v některých zemích a je také popsána v WO 95/28927 (SmithKline Beecham).

Přehled obrázků na výkresech

Vynález bude nyní blíže popsán prostřednictvím konkrétních příkladů s odkazem na obr. 1, 2 a 3, které graficky ukazují výsledky z příkladu 3.

Obr. 1, 2 a 3 uvádějí Log_{10} kolonie tvořících jednotky („cfu“) kmenů *Streptococcus pneumoniae* N1387, 14319 a 410101 v plicích pozorovaných na krysách, po dávce přípravku podle vynálezu, obsahujícího

amoxycilin a klavulanát draselný („AMX:CA“),
podaného v odpovídajícím poměru 45:3,2 mg/kg
(ekvivalentní amoxycilinu a kyselině klavulanové),
v porovnání s přípravkem podaným v množství
22,5:3,2 mg/kg a s neléčenou kontrolní skupinou
(„NTC“), jak je popsáno dále.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1 - pediatrický přípravek

Dále uvedený pediatrický přípravek obsahuje po
rekonstituci 600 mg amoxycilinu a 42,9 mg kyseliny klavulanové
v 5 ml suspenze:

Složka	Množství (mg)
trihydrát amoxycilinu	697,00*
(ekvivalentní volné kyselině amoxycilinu)	600,00
klavulanát draselný/silikagel (Syloid)	
ve směsi v poměru 1:1	113,00**
(ekvivalent kyselině klavulanové, včetně 8% nadbytku)	46,332
xanthamová guma	12,500
aspartam	12,500
kyselina jantarová	0,835
koloidní oxid křemičitý	25,00
hydroxypropylmethylelulóza	79,650
ochucovadla	72,500
oxid křemičitý	86,315***
Celková hmotnost náplně	1100,00

* vztaženo na 86% obsah volné kyseliny amoxycilinu

** vztaženo na 41% obsahu kyseliny klavulanové ve směsi

klavulanátu draselného a silikagelu (Syloid) 1:1 včetně 8% nadbytku

*** množství oxidu křemičitého (Syloid) se liší podle množství směsi klavulanátu draselného a oxidu křemičitého (Syloid) tak, aby celková hmotnost náplně zůstala konstantní na 1100,00 mg.

Lahvičky se plní 23,92 g připraveného prášku a ten se rekonstituuje těsně před použitím přidáním 84 ml vody, aby vzniklo 100 ml suspenze.

Příklad 2 - Přípravek ve formě tablety

Přípravek ve formě tablety obsahující 875 mg amoxycilinu a 125 mg klavulanátu byl připraven s tímto složením:

Složka	(mg)	% hmot.
Aktivní složky		
trihydrát amoxycilinu	1017,4	70,2
(ekviv. množství amoxycilinu)	875,00	
klavulanát draselný	152,45	10,5
(ekviv. množství kyseliny klavulanové)	125,0	
Ostatní složky		
stearát hořečnatý	14,5	1,00
natriumglykolát škrobu	29,00	2,00
koloidní oxid křemičitý	10,0	0,70
mikrokrystalická celulóza	226,65	15,6
Hmotnost tabletového jádra	1450,00	100,0

Tablety se vyrábí smísením amoxycilinu, klavulanátu draselného a podílů mikrokrystalické celulózy a stearátu hořečnatého, válcovým lisováním této směsi, poté smísením s ostatními složkami před tabletováním na obvyklém tabletovacím

lisu a potahováním. Tabletové jádro se potahuje filmem (Opadry White YS-1-7700/Opadry White OY-S-7300 od Colorcon) ze systému vodného rozpouštědla, aby se dostala tableta s normálním povlakem o hmotnosti činící 1482 mg. Další podrobnosti o způsobu výroby tablet jsou uvedeny ve WO 95/28927 (SmithKline Beecham).

Podobné tablety se mohou vyrobit, jestliže je krok válcového lisování nahrazen drcením a/nebo se ke konečnému filmovému potahování spíše než soustava z vodných rozpouštědel, použije systému organického rozpouštědla, jako je například dichlormetan.

Přípravek v tabletové formě obsahující 875 mg amoxycilinu byl připraven v tomto složení:

Složky jádra	(mg/tableta)
trihydrát amoxycilinu	1017,4 (875 volné kyseliny)
Crospovidone, NF	30,5
mikrokrystalická celulóza, NF	204,4
natriumglykolát škrobu, NF	26,0
koloidní oxid křemičitý, NF	8,7
stearát hořečnatý	13,0
Potahový film	
růžový, Opadry Pink	39,0

Tablety se vyrábí smísením amoxycilinu, podílů mikrokrystalické celulózy a stearátu hořečnatého, válcovým lisováním této směsi, poté smísením s ostatními složkami před tabletováním na obvyklém tabletovacím lisu a potahováním.

Příklad 3 - Biologické údaje - Model krysy, in vivo

Metodika:

Zvířata byla anestetizována a do vena jugularis externa byla zavedena kanyla pro podání sloučenin. Nejméně po 48 hodinách byla zvířata infikována cestou nechirurgické intubace 50 μ l inokula *S. pneumoniae* v podobě bronchiální instilace. Inokula se připravovala v chlazeném polotuhém výživném médiu agaru, s konečným obsahem inokula přibližně 10^6 cfu v 50 μ l agaru.

Dávkování začalo za 24 hodin po infikaci a sloučeniny byly podány jako kontinuální infúze do vena jugularis se záměrem napodobit v krevní plazmě krysy křivky závislosti koncentrace na čase, získané v lidském séru následně po perorálním podání amoxycilinu/klavulanátu. Pro každý testovaný organismus byly použity tři skupiny zvířat. První dvě obdržely amoxycilin a klavulanát buďto v poměru 22,5/3,2 mg/kg (7:1) nebo 45/3,2 mg (14:1) za účelem napodobení řízeného dávkování této kombinace dětem. Zbývající skupina obdržela infuzi fyziologického roztoku v podílu podobnému dávkovaným skupinám a sloužila jako infikovaná neléčená kontrolní skupina.

Podávání dávek pokračovalo po 2 až 5 dní a 14 dní po skončení terapie byla zvířata usmrcena a plíce asepticky vyjmuty pro bakteriologické posouzení.

Závěry

Tabulka 1 ukazuje MIC (minimální inhibiční koncentrace) amoxycilinu, amoxycilinu:klavulanátu a penicilinu G pro tři testované resistantní kmeny *S. Pneumoniae*.

Tabulka 1

Kmen	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
	amoxycilin	amox:klav	penicilin G
N1387	2	2	2 (R)
1419	4	4	8 (R)
410101	4	4	4 (R)

***Streptococcus pneumoniae* N1387**

Počty bakterií v plicích zvířat ošetřených fyziologickým roztokem byly $6,97 \pm 0,30 \log_{10}$ cfu/plíce. Obě dávky amoxycilin u a klavulanátu významně snížily počty životaschopných bakterií v plicích ve srovnání s kontrolní skupinou zvířat ($4,37 \pm 0,93 \log_{10}$ cfu/plíce a $2,62 \pm 0,85 \log_{10}$ cfu/plíce pro poměry 7:1 a 14:1 v uvedeném pořadí; $p < 0,01$). Avšak, jak je zobrazeno na obr.1, amoxycilin:klavulanát v řízeném poměru 14:1 byl významně účinnější, než byl-li podán v nižším poměru 7:1.

***Streptococcus pneumoniae* 14319**

Počty bakterií v plicích zvířat ošetřených fyziologickým roztokem byly $6,8 \pm 0,62 \log_{10}$ cfu/plíce. Amoxycilin:klavulanát v poměru 7:1 snížil počty životaschopných bakterií v plicích ($6,26 \pm 0,47 \log_{10}$ cfu/plíce), ale toto snížení nebylo významné ve srovnání s kontrolní skupinou zvířat. Nicméně, jak ukazuje obr.2, amoxycilin:klavulanát v řízeném poměru 14:1 snížil počet bakterií na $4,28 \pm 0,82 \log_{10}$ cfu/plíce, takže tato dávka byla významně účinnější oproti kontrolní skupině zvířat a zvířat ošetřených nižším poměrem 7:1.

***Streptococcus pneumoniae* 410101**

Počty bakterií v plicích zvířat ošetřených fyziologickým roztokem byly $7,11 \pm 0,45 \log_{10}$ cfu/plíce. Amoxycilin:klavulanát v poměru 7:1 významně snížil počty životaschopných bakterií v

plicích ($6,14 \pm 0,6 \log_{10}$ cfu/plíce) ve srovnání s kontrolní skupinou zvířat ($p < 0,05$). Nicméně, jak ukazuje obr.3, amoxycilin:klavulanát v řízeném poměru 14:1 snížil počty na $3,91 \pm 0,81 \log_{10}$ cfu/plíce a byl významně účinnější oproti zvířatům ošetřeným nižším poměrem 7:1.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutický přípravek **vyznačující se tím**, že obsahuje amoxycilin a klavulanát v hmotnostním poměru mezi 10:1 a 20:1 včetně.

2. Přípravek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že poměr amoxycilinu ke klavulanátu je mezi 12:1 a 16:1 včetně.

3. Přípravek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že poměr amoxycilinu ke klavulanátu je okolo 14:1

4. Přípravek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že amoxycilin je ve formě trihydrátu amoxycilinu.

5. Přípravek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že klavulanát je ve formě draselné soli kyseliny klavulanové.

6. Přípravek podle kteréhokoli z nároků 1 až 5, přizpůsobený pro podávání dětským pacientům ve formě práškovitého či granulovaného produktu, pro rekonstituci v suspenzi nebo roztok, **vyznačující se tím**, že po rekonstituci obsahuje od 500 do 700 mg/5 ml amoxycilinu a od 35 do 50 mg/5 ml klavulanátu.

7. Přípravek podle kteréhokoli z nároků 1 až 5 ve formě tablet, **vyznačující se tím**, že je přizpůsoben k poskytnutí okolo 1750 mg amoxycilinu a 125 mg klavulanátu v jednotkové dávce.

8. Přípravek podle nároku 7, **vyznačující se tím**, že

obsahuje v první tabletě 875 mg amoxycilinu a 125 mg klavulanátu a ve druhé tabletě obsahuje 875 mg amoxycilinu.

9. Způsob přípravy farmaceutického přípravku podle kteréhokoli z předchozích nároků, **vyznačující se tím**, že zahrnuje smísení jeho složek v libovolném pořadí, které je vyhovující.

10. Použití amoxycilinu a klavulanátu v poměru mezi 10:1 a 20:1 včetně při výrobě léku pro perorální podání k empirické léčbě infekcí potenciálně způsobených DRSP u lidských pacientů.

11. Způsob empirického léčení infekcí potenciálně způsobených DRSP u lidských pacientů, **vyznačující se tím**, že zahrnuje perorální podání farmaceutického přípravku pacientovi, který to potřebuje, obsahujícího amoxycilin a klavulanát v hmotnostním poměru mezi 10:1 a 20:1 včetně.

12. Způsob podle nároku 11, **vyznačující se tím**, že dávkové množství pro dětské pacienty je od 75 do 115 mg/kg amoxycilinu denně a od 5 do 7,5 mg/kg klavulanátu denně.

13. Způsob podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že dávkové množství je $90 \pm 10 \%$ mg/kg amoxycilinu a $6,4 \pm 10 \%$ mg/kg klavulanátu.

14. Způsob podle nároku 11, **vyznačující se tím**, že dávkové množství pro starší dítě či dospělého pacienta je $3500 \pm 10 \%$ mg amoxycilinu a $250 \pm 10 \%$ mg klavulanátu.

15. Způsob podle nároku 13 nebo 14, **vyznačující se tím**, že dávka je podána řízeně.

PV683-98
07.05.98

