

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610081120.4

[51] Int. Cl.

A61K 31/43 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 11 月 28 日

[11] 公开号 CN 101077348A

[22] 申请日 2006.5.22

[21] 申请号 200610081120.4

[71] 申请人 刘凤鸣

地址 100089 北京市海淀区北洼西里 22 号中
海雅园丽晶阁 7H

[72] 发明人 刘凤鸣

权利要求书 1 页 说明书 11 页

[54] 发明名称

阿莫西林克拉维酸盐的缓释片

[57] 摘要

本发明公开了阿莫西林克拉维酸盐的缓释片。本发明以阿莫西林和克拉维酸盐为原料，按照一定的比例，加入缓释骨架材料，与药物原料制成固体分散剂，使药物在给药后药物能按要求缓慢持续释放以维持有效血浓，从而达到长效作用。本发明产品具有减少给药次数，提高患者服药顺应性；降低血浓峰谷现象，提高药效和用药安全性；减少用药的总剂量，以使最小剂量达到最大疗效等特点，更适宜于广大患者使用。

1. 一种缓释片剂，其含有阿莫西林、克拉维酸盐和片剂内的缓释骨架材料和附加剂，其中阿莫西林和克拉维酸盐的重量比为 $n:1$ ， n 为2—8的数，片剂内的药物：缓释骨架材料=1:0.10—1:5.0。

2. 如权利要求1所述的缓释片剂，其中的克拉维酸盐是克拉维酸钾，阿莫西林是阿莫西林三水合物及其盐类衍生物。

3. 如权利要求1所述的缓释片剂，其中阿莫西林和克拉维酸盐之间的总比例优选2:1、4:1、6:1、7:1或8:1。

4. 根据权利要求1所述的缓释片剂，其特征在于：所述缓释骨架材料为亲水凝胶缓释骨架材料、溶蚀性缓释骨架材料、水不溶性缓释骨架材料的一种或一种以上的任意组合。

5. 根据权利要求2所述的缓释骨架材料，其特征在于：所述亲水凝胶缓释骨架材料为羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、卡波姆的一种或一种以上的任意组合；所述溶蚀性缓释骨架材料为硬脂酸、十六醇、十八醇、聚乙二醇中的一种或一种以上的任意组合；所述水不溶性缓释骨架材料为乙基纤维素或/和玉米朊。

6. 根据权利要求1所述的缓释片，其特征在于：所述的缓释片中附加剂包含有润滑剂和填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂。

阿莫西林克拉维酸盐的缓释片

[技术领域] 本发明涉及阿莫西林克拉维酸盐的缓释片。

[背景技术]

缓释制剂的研究开发,至今已有 40 余年的历史,它是在规定的环境中,按要求缓慢地非恒速释放,每日用药次数与相应普通制剂比较至少减少一次或用药的间隔时间有所延长的制剂。这种制剂可使人体维持此种血药浓度达较长的时间,而不象普通制剂那样较快地下降,从而可以避免普通制剂频繁给药所出现的“峰谷”现象,使药物的安全性、有效性或适应性有所提高,因而减少了用药次数,大大方便了患者,特别是长期用药的病人。常用的口服剂型有骨架片剂、微孔包衣膜控释片、激光渗透泵、复合颗粒胶囊、片芯胶囊、胃内滞留制剂、控释混悬剂、滴丸等;外用制剂有眼用治疗系统、口腔粘贴片、室内结药器、透皮给药系统等;注射剂有水混悬剂、乳剂、脂质体、微球等。片剂以其服用方便,制备工艺相对简单,质量易于控制等优点成为缓释制剂研究开发应用最广、技术最成熟的一个剂型。胶囊剂也以其服用方便,制备工艺相对简单,质量易于控制等优点成为缓释制剂研究开发应用前景较广的一个剂型。薄膜包衣缓释控释制剂在片芯和小丸的表面包制一层适宜衣层,使其在一定条件下溶解或部分溶解而释放药物,可以达到缓释控释作用。其原理属于扩散释放,能源是基于膜腔内的渗透压,或者是药物分子在聚合物中的溶出扩散行为包衣缓释控释制剂是口服缓释控释制剂中最广泛应用类型之一。

缓释制剂在药剂学的发展进程中属于第三代制剂。近年来,缓释制剂的研究开发发展迅速,以西药为原料药物的缓释制剂在药物代谢动力学设计原理、辅料及成型工艺、生物药剂学特性(包括药物体内释药规律及其影响)等方面进行了大量的研究,已有许多成熟的品种如氨茶碱缓释片、头孢克洛缓释片、头孢氨苄缓释胶囊等已广泛应用于临床上。中药在此方面比较复杂,传统中药

制剂活性成分往往不明确，因而造成其溶解度、分配系数、在消化液中的稳定性及体内与血浆的结合率、药物pK值与生物膜通适性间的关系等的不明确，因而增加了制剂的难度，但目前已有一些成熟的品种用于临床，如正清风痛宁缓释片、七叶皂苷钠凝胶缓释制剂等。

根据其制备工艺的不同，缓释制剂可分为片剂、胶囊剂、缓释滴丸等。所用的基质包括亲水凝胶缓释骨架材料，如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、卡波姆等；溶蚀性缓释骨架材料，如硬脂酸、十六醇、十八醇、聚乙二醇等；水不溶性缓释骨架材料，如乙基纤维素、玉米朊等。随着基质品种的不断增多，制备工艺的日臻成熟完善，缓释剂在中西药制剂的应用中日趋广泛，因此对现行药物进行剂型改造，生产出更多的药物缓释剂型，将极大地丰富药品市场，提高医疗质量。

阿莫西林是一种广谱半合成青霉素，有较强的穿透细菌细胞壁能力，通过抑制细菌的糖苷酶，使细菌细胞壁合成受阻，迅速形成球形体破裂溶解死亡，是一种临床应用广泛的治疗革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌所致感染的有效药物，但阿莫西林单独使用主要适用于不产 β 内酰胺酶的敏感菌所致的感染。随着抗生素的不断开发并大量应用于临床，造成了细菌的耐药性，使细菌对常用抗生素的耐药性日渐增加。细菌经过多种途径对抗生素产生耐药，其中以产生 β 内酰胺酶为主。使用 β 内酰胺酶抑制剂可大大提高某些 β 内酰胺类抗生素的抗菌活性，并扩大抗菌谱。目前应用最为广泛的 β 内酰胺酶抑制剂是克拉维酸。克拉维酸又称棒酸，是细菌产生的天然 β 内酰胺酶抑制剂，结构中含有 β 内酰胺环，抗菌作用很弱，但具有强效广谱抑酶作用。其与酶发生牢固的结合使酶失活，不随抑制剂的消除而复活。单纯使用无临床价值，常与其它 β 内酰胺类抗生素合用，以增强抗菌作用。克拉维酸对金黄色葡萄球菌产生的 β 内酰胺酶、革兰氏阴性杆菌产生的 β 内酰胺酶有明显抑制作用。阿莫西林是一生物半衰期较短的药物，一般需要间隔6小时左右给一次药，给患者使用带来不便，同时由于睡眠时间影响给药间隔等因素的影响，影响着药物稳态血药浓度，从而影响药效。本发明技术所制备的阿莫西林克拉维酸盐的缓释片，可间隔12—24小时给

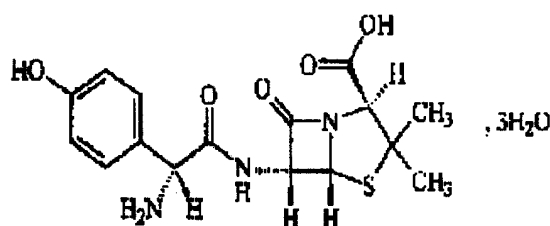
药一次，维持最佳稳态血药浓度，提高药效，方便使用。

[发明内容]

本发明的目的是提供制备的阿莫西林克拉维酸盐的缓释片的技术。

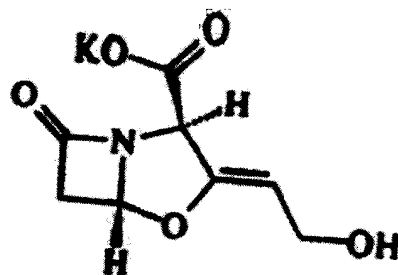
本发明通过实验研究对阿莫西林克拉维酸盐进行了剂型改造，从现有的片剂、胶囊等改为缓释制剂。利用药物缓释骨架材料亲水凝胶缓释骨架材料，如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、卡波姆等；溶蚀性缓释骨架材料，如硬脂酸、十六醇、十八醇、聚乙二醇等；水不溶性缓释骨架材料，如乙基纤维素、玉米朊等基质与所选药物原料辅以其它常用药物辅料制成固体制剂，使药物按照要求缓慢地非恒速释放，使药物的安全性、有效性或适应性有所提高，因而减少了用药次数，大大方便了患者，特别是长期用药的病人的使用。

其中，所选择的阿莫西林为具有下列特征的化合物及其盐类（如钠盐、钾盐、盐酸盐、硫酸盐、氢溴酸盐、酒石酸盐、富马酸盐等）衍生物：英文名为 Amoxicillin，分子式： $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$ ，分子量：419.46，化学结构式为：



常用的阿莫西林盐类衍生物为阿莫西林钠盐。

其中，所选择的克拉维酸为具有下列特征的化合物及其盐类（如钠盐、钾盐、盐酸盐、硫酸盐、氢溴酸盐、酒石酸盐、富马酸盐等）衍生物：英文名为 Clavulanate，分子式： $C_8H_8KNO_5$ ，分子量：237.25，化学结构式为：



常用的克拉维酸盐类衍生物为克拉维酸钾盐。

其中所述的缓释制剂是由阿莫西林和克拉维酸及其盐类衍生物与基质组成，其中药物：缓释骨架材料=1:0.10—1:5.0。所述的基质包含药物缓释骨架材料：亲水凝胶药物缓释骨架材料，如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、卡波姆等；溶蚀性药物缓释骨架材料，如硬脂酸、十六醇、十八醇、聚乙二醇等；水不溶性药物缓释骨架材料，如乙基纤维素、玉米朊等以及其它附加材料包括：

1、稀释剂（填充剂）：例如糖粉、明胶、甘油、阿拉伯胶、淀粉、糊精、乳糖、葡萄糖、甘露醇、硫酸钙、磷酸氢钙、磷酸三钙、淀粉糊、糖浆、饴糖、明胶浆、纤维素、高岭土、氯化钠、改良淀粉（Sta-RX1500）、微晶纤维素等，其中糖粉有蔗糖、麦芽糖、异麦芽糖、异麦芽糖低聚糖、潘糖、棉籽糖、水苏糖、低聚果糖、果糖、菊粉、蛋白糖、甜菊糖、木糖醇、麦芽糖醇、山梨醇；

2、粘合剂：例如水、乙醇、淀粉、明胶、蔗糖、葡萄糖、右旋糖酐、糖浆、乳糖、阿拉伯胶、海藻酸钠、明胶浆、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、甲基纤维素、羧甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、饴糖、蔗糖糊精共聚物；

3、崩解剂：例如淀粉（玉米和土豆淀粉）、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羧甲基淀粉钠、果胶、羧甲基纤维素、微晶纤维素、吐温-80、月桂醇硫酸钠、硬脂醇磺酸钠、白陶土。

4、润滑剂：例如硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸锌、氢化植物油、聚氧乙烯单硬脂酸酯、轻质矿物油、液体石蜡、硼酸、氯化钠、苯甲酸钠、醋酸钠、油酸钠、月桂醇硫酸钠（镁）、单月桂蔗糖酸酯、己二酸、富马酸、三醋酸甘油、聚乙二醇_{1500~20000}。

5、助流剂：例如淀粉、精制滑石粉、微粉硅胶、热解二氧化硅、水合硅铝酸钠。

通过本发明所提供的下列缓释制剂的制备方法，可以进一步了解本发明，但以下描述不是对本发明的限定：

以药物为主要原料，按照一定的比例，加入药物缓释骨架材料和附加材料作为基质，再经过特定的工艺、设备加工制备而成。具体如下：

(1) 处方：药物+ 基质；

药物：为前面所述的药物及其盐类（如钠盐、钾盐、盐酸盐、硫酸盐、氢溴酸盐、酒石酸盐、富马酸盐等）衍生物。

基质：包含有药物缓释骨架材料：亲水凝胶药物缓释骨架材料，如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、卡波姆等；溶蚀性药物缓释骨架材料，如硬脂酸、十六醇、十八醇、聚乙二醇等；水不溶性药物缓释骨架材料，如乙基纤维素、玉米朊等的一种或一种以上的成分和附加材料，其中药物：缓释骨架材料=1:0.10—1:5.0。

(2) 制备工艺：具体实施步骤如下：

方法一：按照一定的比例将药物、溶蚀性缓释骨架材料，如硬脂酸、十六醇、十八醇、聚乙二醇等和亲水凝胶缓释骨架材料，如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、卡波姆等以及附加剂研磨混合均匀，加入润滑剂后直接压片或干法制粒，加入润滑剂后压片或先加入常用粘合剂制粒、干燥，再加入润滑剂压片。

方法二：按照一定的比例将药物、溶蚀性缓释骨架材料，如硬脂酸、十六醇、十八醇、聚乙二醇等和附加剂共同研磨混合后，再与亲水凝胶缓释骨架材料，如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、卡波姆等混合，加入润滑剂后直接压片或干法制粒，加入润滑剂后压片或先加入常用粘合剂制粒、干燥，再加入润滑剂压片。

方法三：按照一定的比例将药物、附加剂和水不溶性缓释骨架材料，如乙基纤维素、玉米朊等的乙醇溶液混合均匀，加入亲水凝胶缓释骨架材料，如羟丙

基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、卡波姆等混合制粒，干燥，加润滑剂，压片得成品。

方法四：按照一定的比例将药物、所述附加剂中的水溶性成份和水不溶性缓释骨架材料，如乙基纤维素、玉米朊等的乙醇溶液混合均匀或溶解，真空干燥，粉碎，加入亲水凝胶缓释骨架材料，如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、卡波姆等混合，加入润滑剂直接压片或干法制粒后再加入润滑剂压片得成品。

方法五：按照一定的比例将药物、水不溶性缓释骨架材料，如乙基纤维素、玉米朊等和附加剂和润滑剂混合均匀，压片得成品。

[有益效果] 本发明所涉及的阿莫西林缓释片剂，利用缓释骨架材料包括亲水凝胶药物缓释骨架材料，如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、卡波姆等；溶蚀性药物缓释骨架材料，如硬脂酸、十六醇、十八醇、聚乙二醇等；水不溶性药物缓释骨架材料，如乙基纤维素、玉米朊等为基质与药物原料制成固体分散剂，使药物在给药后药物能按要求缓慢持续释放以维持有效血浓，从而达到长效作用。

与常规制剂相比，药物制备成缓释制剂后具有其独特的优势：(1)减少给药次数，提高患者服药顺应性；(2)降低血浓峰谷现象，提高药效和用药安全性；(3)减少用药的总剂量，以使最小剂量达到最大疗效；(4)药物与适当载体制成缓控释给药系统后，药物的吸收和分布主要由载体的性质决定，因此根据临床要求选择适当的载体材料，不仅可以将药物输送到特定靶器官，还可以在一定程度上改善药物的理化性质和药理活性，具有广阔的临床应用前景。

[具体实施方式]

通过以下具体实施实例，可以进一步了解本发明，但以下实例不是对本发明的限定。

实施例 1-阿莫西林克拉维酸钾缓释片(1)的制备

方法:分别取阿莫西林克拉维酸钾(2:1) 375克、羟丙基纤维素20克、羟丙甲纤维素30克、乳糖10克、微晶纤维素10克、卡波姆1克、聚乙二醇4000 30克,混合均匀,干法制粒,加硬脂酸镁混合,压片得成品,含药物量为375mg/片。然后测定阿莫西林克拉维酸钾缓释片(1)在37℃ 900ml水中的溶出度。结果见表1,10小时的溶出度阿莫西林为96%,克拉维酸钾为99%,符合每12小时给药一次的释放要求。

表1 阿莫西林克拉维酸钾缓释片(1)的溶出度

取样时间(小时)	0.5	1	2	4	6	8	10
溶出度(%) 阿莫西林	15.0	26.6	46.2	68.8	88.6	95.1	96.3
克拉维酸钾	29.5	55.6	76.6	86.2	96.6	99.6	98.9

实施例 2-阿莫西林克拉维酸钾缓释片(2)的制备

方法:分别取阿莫西林克拉维酸钾(2:1) 187g、羟丙甲纤维素 72g、微晶纤维素 23g、羟丙纤维素30g、硬脂酸30g、乳糖11g,分别过80目筛,混匀,加入浓度为10%的聚乙烯吡咯烷酮的95%乙醇溶液作为粘合剂并搅拌制成软材,过16目筛制粒,颗粒室温℃干燥2小时,16目筛整粒,再加入硬脂酸镁4.5克,混匀,压片得成品,含药物量为187mg/片。然后测定阿莫西林克拉维酸钾缓释片(1)在37℃ 900ml水中的溶出度。结果见表2,10小时的溶出度为阿莫西林为92%,克拉维酸钾为98%,符合每12小时给药一次的释放要求。

表2 阿莫西林克拉维酸钾缓释片(2)的溶出度

取样时间(小时)	0.5	1	2	4	6	8	10
溶出度(%) 阿莫西林	21.0	29.6	39.2	62.8	75.6	85.1	92.3
克拉维酸钾	39.5	55.6	76.6	89.2	95.6	98.6	98.2

实施例 3-阿莫西林克拉维酸钾缓释片（3）的制备

方法：分别取阿莫西林克拉维酸钾(4:1) 250克、羟丙基纤维素20克、十八醇40克、羟丙甲纤维素10克、硬脂酸10克、乳糖10克、分别过80目筛，研磨混匀，加入浓度为10%的聚乙烯吡咯烷酮的95%乙醇溶液作为粘合剂并搅拌制成软材，过16目筛制粒，颗粒室温干燥2小时，16目筛整粒，再加入硬脂酸镁4.5克、微粉硅胶2克，混匀，压片得成品，含药物量为250mg/片。然后测定阿莫西林克拉维酸钾缓释片（3）在37℃ 900ml水中的溶出度。结果见表1，10小时的溶出度阿莫西林为99%，克拉维酸钾为97%，符合每12小时给药一次的释放要求。

表3 阿莫西林克拉维酸钾缓释片（3）的溶出度

取样时间（小时）	0.5	1	2	4	6	8	10
溶出度（%）阿莫西林	31.0	46.4	56.2	68.9	82.6	91.1	99.1
克拉维酸钾	39.5	55.3	76.6	86.5	92.6	94.1	97.3

实施例 4-阿莫西林克拉维酸钾缓释片（4）的制备

方法：分别取阿莫西林克拉维酸钾(4:1) 250克、十八醇40克，乳糖10克、分别过80目筛，研磨混匀，加入羟丙基纤维素20克、羟丙甲纤维素20克，研磨混匀，加入浓度为10%的聚乙烯吡咯烷酮的95%乙醇溶液作为粘合剂并搅拌制成软材，过16目筛制粒，颗粒室温干燥2小时，16目筛整粒，再加入硬脂酸镁4.5克、微粉硅胶2克，混匀，压片得成品，含药物量为250mg/片。然后测定阿莫西林克拉维酸钾缓释片（4）在37℃ 900ml水中的溶出度。结果见表4，10小时的溶出度阿莫西林为98%，克拉维酸钾为98%，符合每12小时给药一次的释放要求。

表4 阿莫西林克拉维酸钾缓释片（4）的溶出度

取样时间（小时）	0.5	1	2	4	6	8	10
溶出度（%）阿莫西林	13.0	22.6	45.2	68.3	82.6	95.1	98.3
克拉维酸钾	39.5	56.6	72.6	83.2	91.6	97.6	98.2

实施例 5-阿莫西林克拉维酸钾缓释片（5）的制备

方法：分别取阿莫西林克拉维酸钾(6:1) 250 克、乳糖 10 克、乙基纤维素 35 克（乙醇溶液），混合均匀，加入羟丙基纤维素 10 克、硬脂酸 10 克，混合均匀，加入浓度为 10%的聚乙烯吡咯烷酮的 95%乙醇溶液作为粘合剂并搅拌制成软材，过 16 目筛制粒，颗粒室温干燥 2 小时，16 目筛整粒，再加入硬脂酸镁 4.5 克、微粉硅胶 2 克，混匀，压片得成品，含药物量为 250mg/片。然后测定阿莫西林克拉维酸钾缓释片（5）在 37℃ 900ml 水中的溶出度。结果见表 5，19 小时的溶出度为阿莫西林为 99%，克拉维酸钾为 98%，符合每 24 小时给药一次的释放要求。

表5 阿莫西林克拉维酸钾缓释片（5）的溶出度

取样时间（小时）	1	4	7	10	13	16	19
溶出度（%）阿莫西林	11.0	38.8	61.1	76.3	88.7	91.2	99.5
克拉维酸钾	35.5	66.6	86.6	95.9	97.2	98.5	98.2

实施例 6-阿莫西林克拉维酸钾缓释片（6）的制备

方法：分别取阿莫西林克拉维酸钾(6:1) 250克、乳糖10克、乙基纤维素35克（乙醇溶液），混合均匀，干燥，粉碎，加入羟丙基纤维素10克、羟丙甲纤维素30克，混合均匀，加入浓度为10%的聚乙烯吡咯烷酮的95%乙醇溶液作为粘

合剂并搅拌制成软材，过16目筛制粒，颗粒室温 $^{\circ}\text{C}$ 干燥2小时，16目筛整粒，再加入硬脂酸镁4.5克、微粉硅胶2克，混匀，压片得成品，含药物量为250mg/片。然后测定阿莫西林克拉维酸钾缓释片（6）在37 $^{\circ}\text{C}$ 900ml水中的溶出度。结果见表6，19小时的溶出度阿莫西林为96%，克拉维酸钾为98%，符合每24小时给药一次的释放要求。

表6 阿莫西林克拉维酸钾缓释片（6）的溶出度

取样时间（小时）	1	4	7	10	13	16	19
溶出度（%）阿莫西林	11.0	25.4	46.2	67.2	82.6	95.1	96.3
克拉维酸钾	29.1	45.6	66.3	89.2	93.1	96.0	98.9

实施例 7-阿莫西林克拉维酸钾缓释片（7）的制备

方法：分别取阿莫西林克拉维酸钾(8:1) 250克、乳糖10克、乙基纤维素30克（乙醇溶液），混合均匀，干燥，粉碎，加入浓度为10%的聚乙烯吡咯烷酮的95%乙醇溶液作为粘合剂并搅拌制成软材，过16目筛制粒，颗粒室温干燥2小时，16目筛整粒，再加入硬脂酸镁4.5克、微粉硅胶2克，混匀，压片得成品，含药物量为250mg/片。然后测定阿莫西林克拉维酸钾缓释片（7）在37 $^{\circ}\text{C}$ 900ml水中的溶出度。结果见表7，19小时的溶出度阿莫西林为98%，克拉维酸钾为96%，符合每24小时给药一次的释放要求。

表7 阿莫西林克拉维酸钾缓释片（7）的溶出度

取样时间（小时）	1	4	7	10	13	16	19
溶出度（%）阿莫西林	15.0	46.2	88.6	70.3	82.4	91.3	97.8
克拉维酸钾	39.5	66.6	82.6	95.9	96.1	97.3	96.0

实施例 8-阿莫西林钠克拉维酸钾缓释片的制备

方法：分别取阿莫西林钠克拉维酸钾(4:1) 250克、羟丙基纤维素20克、十八醇40克、羟丙甲纤维素10克、硬脂酸10克、乳糖10克、分别过80目筛，研磨混匀，加入浓度为10%的聚乙烯吡咯烷酮的95%乙醇溶液作为粘合剂并搅拌制成软材，过16目筛制粒，颗粒室温干燥2小时，16目筛整粒，再加入硬脂酸镁4.5克、微粉硅胶2克，混匀，压片得成品，含药物量为250mg/片。然后测定阿莫西林钠克拉维酸钾缓释片在37℃ 900ml水中的溶出度。结果见表8，10小时的溶出度阿莫西林为96%，克拉维酸钾为97%，符合每12小时给药一次的释放要求。

表8 阿莫西林钠克拉维酸钾缓释片的溶出度

取样时间（小时）	0.5	1	2	4	6	8	10
溶出度（%）阿莫西林钠	26.7	39.2	51.1	63.9	80.6	93.0	96.1
克拉维酸钾	41.5	50.0	66.4	75.2	89.6	97.9	97.1