(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2024 年 5 月 23 日 (23.05.2024)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2024/104417 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 47/38* (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01) *A61K 47/32* (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01) *A61K 47/36* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/131981

(22) 国际申请日: 2023 年 11 月 16 日 (16.11.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202211443501.8 2022年11月18日 (18.11.2022) CN

(71) 申请人:山东则正医药技术有限公司(**HQ PHARMA (SHANDONG) CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国山东省淄博市高新区鲁泰大道1号生物医药创新园D座4楼, Shandong 255035 (CN)。

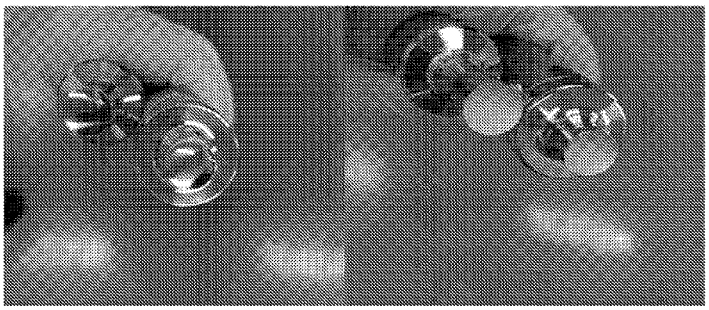
(72) 发明人:宋以军 (**SONG, Yijun**); 中国山东省淄博市高新区鲁泰大道1号生物医药创新园D座4楼, Shandong 255035 (CN)。 崔鑫萌 (**CUI, Xinmeng**); 中国山东省淄博市高新区鲁泰大道1号生物医药创新园D座4楼, Shandong 255035 (CN)。 常德凯 (**CHANG, Dekai**); 中国山东省淄博市高新区鲁泰大道1号生物医药创新园D座4楼, Shandong 255035 (CN)。

(74) 代理人:北京精金石知识产权代理有限公司 (**JJS INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY LTD.**); 中国北京市海淀区知春路1号学院国际大厦1510, Beijing 100191 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD,

(54) **Title:** METHOD OF PREPARING AMISULPRIDE TABLETS

(54) 发明名称: 一种氨磺必利片的制备方法



A B

图 1

(57) **Abstract:** A method of preparing amisulpride tablets, belonging to the technical field of medicine preparation. The method mainly comprises the following steps: coating amisulpride with a coating material, and then selecting a hydrophilic lubricant and mixing same with the coated particles. The invention provides a brand-new solution for the problem of punch-sticking caused by properties inherent to amisulpride. By coating amisulpride with a polymer coating material and then selecting a lubricant having good hydrophilicity and mixing same with the coated particles, the method not only solves the problem of punch-sticking that often occurs with amisulpride, but also yields amisulpride tablets that have a high degree of hardness and a favorable dissolution rate.

(57) 摘要: 一种氨磺必利片的制备方法，属于医药制备技术领域，主要包括以下步骤：通过包衣材料对氨磺必利进行包衣处理，再选择亲水性润滑剂与包衣后的颗粒进行混合。针对氨磺必利自身性质导致的粘冲问题，提供了全新的解决措施，通过高分子包衣材料对氨磺必利进行包衣处理，再选择亲水性好的润滑剂与包衣后的颗粒进行混合，该方法不仅解决了氨磺必利易粘冲的问题，同时，制备的氨磺必利片的硬度高，溶出度好。

WO 2024/104417 A1

[见续页]

SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

— 在修改权利要求的期限届满之前进行，在收到该修改后将重新公布(细则48.2(h))。

一种氨磺必利片的制备方法

本发明要求于2022年11月18日提交中国专利局、申请号为202211443501.8、发明名称为“一种氨磺必利片的制备方法”的中国专利申请的优先权，其全部内容通过引用结合在申请中。

技术领域

本发明涉及医药制备技术领域，具体来说，涉及一种氨磺必利片的制备方法。

背景技术

氨磺必利是一种非典型的抗精神病药物，主要用于精神病的治疗，具体用于类偏执狂进行性精神分裂症，急性妄谵型精神病的治疗，也可用于治疗精神分裂症的缺陷状态，残余的精神病演变以及伴有迟钝的抑制状态，还可用于治疗突出性原发消极症状以及精神抑郁症。

压片为口服固体制剂片剂生产过程中必不可少的工艺步骤。目前氨磺必利片片剂的生产中，其压片过程很容易出现粘冲的现象，发生粘冲后会影响素片的性状，严重更可能影响偏重差异导致含量和含量均匀度不合格。

面对发生粘冲的现象，目前常规的解决措施是：

（1）改变润滑剂用量和型号：增加硬脂酸镁等润滑剂用量和改变硬脂酸镁型号等方法。但是添加润滑剂用量后会导致片剂硬度偏低，崩解时间变慢。并且还有可能影响产品的稳定性和产品的溶出曲线。

（2）模具镀膜处理：模具镀膜后可能会对粘冲的问题得到改善。但镀膜所用的材料如特氟龙、铬等，价格较高。并且在生产过程中可能会产生涂层脱落或者磨损的风险，降低了药物的安全性。

（3）环境控制：如果压片过程中环境湿度过大，也会导致粘冲，因此也可以通过环境控制解决粘冲的问题。但大部分粘冲需要将环境湿度控制在 35%RH 以下，对生产车间的空调系统要求很高，并且增加了能耗。

（4）水分和粒度分布：总混颗粒的性质也可能会导致粘冲的发生，比如粒度分布和水分等。但该原因只能是大部分项目的控制手段，如部分原料药自身性质导致的粘冲则不会有任何改善。

CN111728947A 公开了一种氨磺必利片及其制备方法，该氨磺必利片的组分包括氨磺必利、粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂及辅助润滑剂，该发明利用热熔法制备氨磺必利片时意外的发现加入辅助润滑剂，解决了粘冲问题，该发明制备的氨磺必利片在 pH 为 6.8 时的溶出度较好，但其硬度偏低，会导致产品在包装和运输过程中发生碎片，影响产品质量。

CN112535671A 公开了一种氨磺必利分散片及其制备方法，将活性药物氨磺必利与相应辅料混合均匀，采用湿法制粒工艺制成颗粒，其后采用流化床进行颗粒包衣，进而与其他辅料混合，压片制成分散片。该发明解决氨磺必利压片过程中出现的粘冲问题，但其片剂的硬度偏低，且溶出度受到了影响。

现有氨磺必利片的生产中为了改善压片过程中的粘冲问题，添加了辅助润滑剂或辅料，虽然解决粘冲的问题，但导致制备的片剂不同程度上存在硬度偏低、影响溶出度等问题。

发明内容

为了解决上述技术问题，本发明提供了一种氨磺必利片的制备方法，解决了氨磺比利易发生粘冲的问题，同时，制备的氨磺必利片的硬度高，溶出度好。

为了实现上述目的，本发明采用以下技术方案：

一种氨磺必利片的制备方法，包括以下步骤：通过包衣材料对氨磺必利进行包衣处理，再选择亲水性润滑剂与包衣后的颗粒进行混合。

优选地，所述包衣材料为海藻酸钠、聚维酮、离子交换树脂、乙基纤维素、醋酸纤维素、羟丙基纤维素中的至少两种；进一步优选为乙基纤维素和羟丙基纤维素；更进一步优选地，所述乙基纤维素和羟丙基纤维素的质量比为 1:1。

进一步优选地，所述包衣材料的用量为氨磺必利片重量的 1-3%。

优选地，所述亲水性润滑剂为硬质富马酸钠、滑石粉、十二烷基硫酸钠、微粉硅胶、聚乙二醇中的至少一种；最优选为硬质富马酸钠。

进一步优选地，所述亲水性润滑剂的用量为氨磺必利片重量的 0.5-1.5%。

优选地，所述氨磺必利在包衣处理前，还包括利用包衣材料对氨磺必利进行湿法制粒，得到湿粒。

优选地，所述氨磺必利片的制备方法，具体包括以下步骤：

S1、湿法制粒：利用包衣材料对氨磺必利进行湿法制粒，得到湿粒；

S2、包衣：将步骤 S1 得到的湿粒进行包衣，干燥，整粒，得到包衣粒；

S3、第一次混合：将步骤 S2 得到的包衣粒与亲水性润滑剂混合，得到物料 1；

S3、第二次混合：向步骤 S3 得到的物料 1 中加入辅料混合，得到物料 2；

S4、总混：将步骤 S3 得到的物料 2 与疏水性润滑剂混合，得到总混料；

S5、压片：将步骤 S4 得到的总混料进行压片，得到所述氨磺必利片。

优选地，步骤 S1 中所述包衣材料的用量总包衣材料质量的 20-30%。

优选地，步骤 S3 中所述辅料不含润滑剂。

进一步优选地，所述辅料包括崩解剂、填充剂、甜味剂和矫味剂中的至少一种。

优选地，步骤 S4 中所述疏水性润滑剂占氨磺必利片重量的 0.5-1.5%。

进一步优选地，所述疏水性润滑剂为硬脂酸镁、硬质酸钙、甘油单硬脂酸酯和硬脂酸中的至少一种；最优选为硬脂酸镁。

优选地，步骤 S5 中所述氨磺必利片的硬度为 50-80N。

本发明的有益效果为：

本发明针对氨磺必利自身性质导致的粘冲问题，提供了全新的解决措施，通过高分子包衣材料对氨磺必利进行包衣处理，再选择亲水性好的润滑剂与包衣后的颗粒进行混合，该方法不仅解决了氨磺必利易粘冲的问题，同时，制备的氨磺必利片的硬度高，溶出度好。

附图说明

图 1 为氨磺必利压片过程中的粘冲图，其中，A 为本发明中实施例 1 压片过程中的粘冲图；B 为本发明中对比例 1 压片过程中的粘冲图。

具体实施方式

以下实施例的说明只是用于帮助理解本发明的方法及其核心思想。应当指出，对于本技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明原理的前提下，还可以对本发明进行若干改进和修饰，这些改进和修饰也落入本发明权利要求的保护范围内。对所公开的实施例的下述说明，使本领域专业技术人员能够实现或使用本发明。对这些实施例的多种修改对本领域的专业技术人员来说将是显而易见的，本文中所定义的一般原理可以在不脱离本发明的精神或范围的情况下，在其它实施例中实现。因此，本发明将不会被限制于本文所示的这些实施例中，而是可以应用于符合与本文所公开的原理和新颖特点相一致的更宽的范围。虽然在本发明的实施或测试中可以使用与本发明中所述相似或等价的任何方法和材料，本文在此处列举优选的方法和材料。

除非另外定义，本文中使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属技术领域的普通技术人员通常理解的相同意义。

实施例 1 一种氨磺必利片的制备方法

所述氨磺必利片的处方信息如表 1 所示。

表 1 氨磺必利片的处方用量

序号	成分	作用	处方比例/g
1	氨磺必利	活性成分	46
2	乙基纤维素	包衣材料	1
3	羟丙纤维素	包衣材料	1

4	交联聚维酮	崩解剂	7
5	硬脂酸镁	润滑剂	0.8
6	甜橙粉末香精	矫味剂	0.7
7	微晶纤维素	填充剂	10
8	甘露醇	填充剂	30
9	三氯蔗糖	甜味剂	2.5
10	硬质富马酸钠	润滑剂	1

所述制备方法为：

（1）包衣材料的配制：先包衣材料使用 95%的乙醇，配置成浓度为 5%的包衣材料；

（2）湿法制粒：将处方量的氨磺必利置于湿法制粒机内，取 1/4 的包衣材料喷雾加入，对原料药进行湿法制粒，得到湿粒。

（3）包衣：将湿粒，放入流化床内，使用流化床顶喷工艺进行包衣，将全部包衣材料喷入，并干燥至干燥失重小于 3%后停止干燥。

（4）整粒：包衣完成后使用快速整粒机将包衣后的物料过 1.0mm 网板，得到包衣粒。

（5）第一次混合：将处方量的硬质富马酸钠加入包衣粒中，进行混合，混合时间为 10min，得到物料 1。

（6）第二次混合：将处方中除硬脂酸镁以外的其他辅料加入到物料 1 中，进行混合，混合时间为 15min，得到物料 2。

（7）总混：将处方量的硬脂酸镁加入物料 2 中进行混合，混合时间为 5min，得到总混料。

（8）压片：对总混料进行压片，得到片剂硬度为 80N。

实施例 2 一种氨磺必利片的制备方法

所述氨磺必利片的处方信息如表 2 所示。

表 2 氨磺必利片的处方用量

序号	成分	作用	处方比例/g

1	氨磺必利	活性成分	36
2	乙基纤维素	包衣材料	0.5
3	羟丙纤维素	包衣材料	0.5
4	交联聚维酮	崩解剂	5.5
5	硬脂酸镁	润滑剂	1.5
6	甜橙粉末香精	矫味剂	1.5
7	微晶纤维素	填充剂	15
8	甘露醇	填充剂	35
9	三氯蔗糖	甜味剂	3
10	硬质富马酸钠	润滑剂	1.5

所述制备方法为：

（1）包衣材料的配制：先包衣材料使用 95%的乙醇，配置成浓度为 5%的包衣材料；

（2）湿法制粒：将处方量的氨磺必利置于湿法制粒机内，取 1/5 的包衣材料喷雾加入，对原料药进行湿法制粒，得到湿粒。

（3）包衣：将湿粒，放入流化床内，使用流化床顶喷工艺进行包衣，将全部包衣材料喷入，并干燥至干燥失重小于 3%后停止干燥。

（4）整粒：包衣完成后使用快速整粒机将包衣后的物料过 1.0mm 网板，得到包衣粒。

（5）第一次混合：将处方量的硬质富马酸钠加入包衣粒中，进行混合，混合时间为 10min，得到物料 1。

（6）第二次混合：将处方中除硬脂酸镁以外的其他辅料加入到物料 1 中，进行混合，混合时间为 15min，得到物料 2。

（7）总混：将处方量的硬脂酸镁加入物料 2 中进行混合，混合时间为 5min，得到总混料。

（8）压片：对总混料进行压片，得到片剂硬度为 52N。

实施例 3 一种氨磺必利片的制备方法

所述氨磺必利片的处方信息如表 3 所示。

表 3 氨磺必利片的处方用量

序号	成分	作用	处方比例/g
1	氨磺必利	活性成分	54
2	乙基纤维素	包衣材料	1.5
3	羟丙纤维素	包衣材料	1.5
4	交联聚维酮	崩解剂	10
5	硬脂酸镁	润滑剂	0.5
6	甜橙粉末香精	矫味剂	0.1
7	微晶纤维素	填充剂	5
8	甘露醇	填充剂	25
9	三氯蔗糖	甜味剂	1.9
10	硬质富马酸钠	润滑剂	0.5

所述制备方法为：

（1）包衣材料的配制：先包衣材料使用 95%的乙醇，配置成浓度为 5%的包衣材料；

（2）湿法制粒：将处方量的氨磺必利置于湿法制粒机内，取 3/10 的包衣材料喷雾加入，对原料药进行湿法制粒，得到湿粒。

（3）包衣：将湿粒，放入流化床内，使用流化床顶喷工艺进行包衣，将全部包衣材料喷入，并干燥至干燥失重小于 3%后停止干燥。

（4）整粒：包衣完成后使用快速整粒机将包衣后的物料过 1.0mm 网板，得到包衣粒。

（5）第一次混合：将处方量的硬质富马酸钠加入包衣粒中，进行混合，混合时间为 10min，得到物料 1。

（6）第二次混合：将处方中除硬脂酸镁以外的其他辅料加入到物料 1 中，进行混合，混合时间为 15min，得到物料 2。

（7）总混：将处方量的硬脂酸镁加入物料 2 中进行混合，混合时间为 5min，得到总混料。

（8）压片：对总混料进行压片，得到片剂硬度为 66N。

对比例 1 一种氨磺必利片的制备方法

本对比例与实施例 1 的区别在于，所述制备方法为：

（1）包衣材料的配制：先包衣材料使用 95%的乙醇，配置成浓度为 5%的包衣材料；

（2）湿法制粒：将处方量的氨磺必利置于湿法制粒机内，取包衣材料喷雾加入，对原料药进行湿法制粒，得到湿粒。

（3）包衣：将湿粒，放入流化床内，使用流化床顶喷工艺进行包衣，将全部包衣材料喷入，并干燥至干燥失重小于 3%后停止干燥。

（4）整粒：包衣完成后使用快速整粒机将包衣后的物料过 1.0mm 网板，得到包衣粒。

（5）混合：将处方中除硬脂酸镁以外的其他辅料和包衣粒混合，混合时间为 30min，得到物料。

（7）总混：将处方量的硬脂酸镁加入物料中进行混合，混合时间为 5min，得到总混料。

（8）压片：对总混料进行压片，得到片剂硬度为 78N。

对比例 2 一种氨磺必利片的制备方法

本对比例与实施例 1 的区别在于，所述氨磺必利片的处方信息如表 4 所示，其制备的氨磺必利片的片剂硬度为 36N。

表 4 氨磺必利片的处方用量

序号	成分	作用	处方比例/g
1	氨磺必利	活性成分	46
2	乙基纤维素	包衣材料	3.5
3	羟丙纤维素	包衣材料	0
4	交联聚维酮	崩解剂	7
5	硬脂酸镁	润滑剂	1.8
6	甜橙粉末香精	矫味剂	0.7
7	微晶纤维素	填充剂	10
8	甘露醇	填充剂	30
9	三氯蔗糖	甜味剂	2.5

10	硬质富马酸钠	润滑剂	1

对比例 3 一种氨磺必利片的制备方法

本对比例与实施例 1 的区别在于，所述氨磺必利片的处方信息如表 5 所示。其制备的氨磺必利片的片剂硬度为 72N。

表 5 氨磺必利片的处方用量

序号	成分	作用	处方比例/g
1	氨磺必利	活性成分	46
2	乙基纤维素	包衣材料	1
3	羟丙纤维素	包衣材料	1
4	交联聚维酮	崩解剂	7
5	硬脂酸镁	润滑剂	0.2
6	甜橙粉末香精	矫味剂	0.7
7	微晶纤维素	填充剂	10
8	甘露醇	填充剂	30
9	三氯蔗糖	甜味剂	2.5
10	硬质富马酸钠	润滑剂	1.6

一、粘冲及硬度

表 6 实施例及对比例的防粘冲及片剂硬度情况

组别	是否粘冲	片剂硬度/N
实施例 1	否	80
实施例 2	否	52
实施例 3	否	66
对比例 1	是	78
对比例 2	否	36
对比例 3	否	72

由表 6 可知，本发明通过包衣材料对氨磺必利进行包衣处理，再选择亲水性润滑剂与包衣后的颗粒进行混合，有效解决了氨磺必利在压片过程中的粘冲问题，如图 1 中的 A 所示。同时由实施例 1-3 可知，本发明制备的氨磺必利片的硬度较高，在 50-80N 之间。

相比实施例 1，对比例 1 改变了制备方法，利用包衣材料对氨磺必利进行包衣处理后，再与其他不含疏水性润滑剂的辅料混合，其制备的片剂的硬度较高为 78N，但其氨磺必利在压片过程中仍存在明显的粘冲问题，如图 1 中的 B 所示。

对比例 2 和 3 改变了包衣材料、亲水性润滑剂和疏水性润滑剂的用量，其制备的氨磺必利在压片过程中不发生粘冲问题，但对比例 2 其制备的片剂的硬度较低。

二、溶出度检测

使用本发明的制备方法得到的氨磺必利片的溶出度检测结果均与参比制剂一致，可非常快速溶出，即新增加的处方和工艺不会对产品的释放产生影响。结果如下：

pH1.0 介质溶出度检测结果，如表 7 所示。

表 7 pH1.0 介质溶出度检测结果

时间/min	pH1.0 介质											
	对照制剂		实施例 1		实施例 2		实施例 3		对比例 2		对比例 3	
	平均值%	RSD%	平均值%	RSD%	平均值%	RSD%	平均值%	RSD%	平均值%	RSD%	平均值%	RSD%
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	69	14.7	97	0.5	95	0.7	96	0.6	62	12.5	48	16.2
10	97	2.8	99	0.4	99	0.3	99	0.3	86	8.0	86	10.4
15	100	1.4	100	0.3	100	0.5	100	0.5	91	3.2	92	1.8
30	101	1.3	100	0.3	100	0.5	101	0.5	100	2.0	92	1.7
45	102	1.3	101	0.3	100	0.5	101	0.5	100	2.0	93	1.7

其中，介质为盐酸，溶出度测定的温度为：37±0.5℃，转速为 50rpm。

pH4.5 介质溶出度检测结果，如表 8 所示。

表 8 pH4.5 介质溶出度检测结果

时间/min	pH4.5 介质											
	对照制剂		实施例 1		实施例 2		实施例 3		对比例 2		对比例 3	
	平均值%	RSD%	平均值%	RSD%	平均值%	RSD%	平均值%	RSD%	平均值%	RSD%	平均值%	RSD%
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	73	2.6	91	1.3	89	1.5	91	1.2	60	2.7	56	3.0
10	96	1.7	97	1.1	95	1.2	96	1.5	85	2.2	70	2.8

15	98	1.6	98	1.4	97	1.7	98	1.1	90	2.0	87	2.6
30	98	1.3	99	1.3	99	1.3	99	1.2	92	1.6	90	1.9
45	99	1.4	100	1.1	100	1.2	100	1.1	94	1.2	91	1.8

其中，介质为醋酸盐缓冲液，溶出度测定的温度为：37±0.5℃，转速为 50rpm。

pH6.8 介质溶出度检测结果，如表 9 所示。

表 9 pH6.8 介质溶出度检测结果

时间/min	pH6.8 介质											
	对照制剂		实施例 1		实施例 2		实施例 3		对比例 2		对比例 3	
	平均值%	RSD %	平均值%	RSD %	平均值%	RSD %	平均值%	RSD %	平均值%	RSD %	平均值%	RSD %
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	51	26.7	83	2.3	80	2.5	85	2.2	48	24.8	36	27.1
10	94	2.9	93	1.9	91	2.1	94	1.9	90	5.6	87	7.6
15	97	1.3	98	1.4	97	1.7	97	1.6	92	2.8	90	3.0
30	98	1.1	100	0.8	100	1.0	100	0.9	93	2.5	90	2.9
45	98	1.0	100	0.8	100	0.9	100	0.9	93	2.4	91	2.6

其中，介质为磷酸盐缓冲液，溶出度测定的温度为：37±0.5℃，转速为 50rpm。

以上是结合具体实施例对本发明进一步的描述，但这些实施例仅仅是范例性的，并不对本发明的范围构成任何限制。本领域技术人员应该理解的是，在不偏离本发明的精神和范围下可以对本发明技术方案的细节和形式进行修改或替换，但这些修改和替换均落入本发明的保护范围内。

权利要求书

1. 一种氨磺必利片的制备方法，其特征在于，包括以下步骤：通过包衣材料对氨磺必利进行包衣处理，再选择亲水性润滑剂与包衣后的颗粒进行混合。

2. 根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，所述包衣材料为乙基纤维素和羟丙基纤维素。

3. 根据权利要求 2 所述的制备方法，其特征在于，所述包衣材料的用量为氨磺必利片重量的 1-3%。

4. 根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，所述亲水性润滑剂为硬质富马酸钠。

5. 根据权利要求 4 所述的制备方法，其特征在于，所述亲水性润滑剂的用量为氨磺必利片重量的 0.5-1.5%。

6. 根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，所述氨磺必利在包衣处理前，还包括利用部分包衣材料对氨磺必利进行湿法制粒，得到湿粒。

7. 根据权利要求 1-6 任一项所述的制备方法，其特征在于，具体包括以下步骤：

S1、制粒：利用包衣材料对氨磺必利进行湿法制粒，得到湿粒；

S2、包衣：将步骤 S1 得到的湿粒进行包衣，干燥，整粒，得到包衣粒；

S3、第一次混合：将步骤 S2 得到的包衣粒与亲水性润滑剂混合，得到物料 1；

S3、第二次混合：向步骤 S3 得到的物料 1 中加入辅料混合，得到物料 2；

S4、总混：将步骤 S3 得到的物料 2 与疏水性润滑剂混合，得到总混料；

S5、压片：将步骤 S4 得到的总混料进行压片，得到所述氨磺必利片。

8. 根据权利要求 7 所述的制备方法，其特征在于，步骤 S1 中所述包衣材料为总包衣材料质量的 20-30%。

9. 根据权利要求 8 所述的制备方法，其特征在于，步骤 S3 中所述辅料包括崩解剂、填充剂、甜味剂和矫味剂中的至少一种，且不含润滑剂。

10. 根据权利要求 7 所述的制备方法，其特征在于，所述疏水性润滑剂为硬脂酸镁。

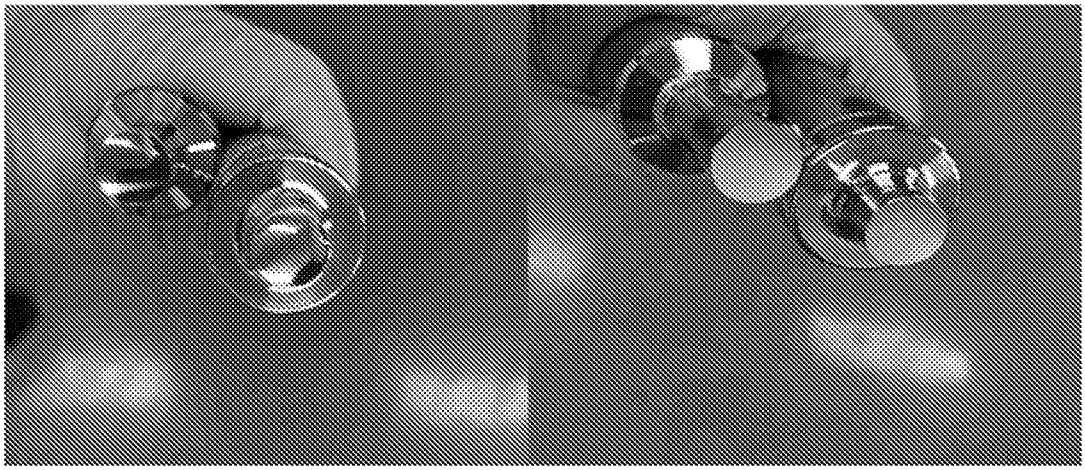


图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/131981

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K9/20(2006.01)i; A61K31/40(2006.01)i; A61P25/18(2006.01)i; A61K47/38(2006.01)i; A61K47/32(2006.01)i; A61K47/36(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC:A61K,A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNTXT, DWPI, ENTXT, ENTXTC, WPABS, WPABSC: 氨磺必利, 乙基纤维素, 羟丙基纤维素, 压片, 包衣, 硬度, 粘, amisulpride, tablet, coat+, hydrophilic lubricant, stick

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 112535671 A (BEIJING VENTUREPHARM BIOTECH CORP.) 23 March 2021 (2021-03-23) claims 1 and 4-5	1, 4-5
Y	CN 112535671 A (BEIJING VENTUREPHARM BIOTECH CORP.) 23 March 2021 (2021-03-23) claims 1 and 4-5	2-3, 6-10
Y	CN 1842331 A (SANOFI-AVENTIS) 04 October 2006 (2006-10-04) claims 1 and 5-6	2-3, 6-10
PX	CN 115487161 A (SHANDONG HI-QUAL PHARMATECH CO., LTD.) 20 December 2022 (2022-12-20) claims 1-10	1-10
A	US 6210712 B1 (ALZA CORP.) 03 April 2001 (2001-04-03) abstract, and embodiment -6	1-10

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
08 March 2024	**13 March 2024**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088**	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/131981

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 111728947 A (JEWIM PHARMACEUTICAL (SHANDONG) CO., LTD.) 02 October 2020 (2020-10-02) abstract, and claims 1-6	1-10
A	CN 115300471 A (ZEZHENG (JINAN) BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) 08 November 2022 (2022-11-08) abstract, and claim 9	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/131981

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	112535671	A	23 March 2021	None			
CN	1842331	A	04 October 2006	AU	2004255504	A1	20 January 2005
				ZA	200600159	B	28 March 2007
				MXPA	06000332	A	30 March 2006
				IL	172814	A0	11 June 2006
				US	2006153925	A1	13 July 2006
				KR	20060032628	A	17 April 2006
				NO	20060445	L	27 January 2006
				EP	1646379	A2	19 April 2006
				EP	1646379	B1	18 September 2013
				JP	2007516188	A	21 June 2007
				FR	2857263	A1	14 January 2005
				FR	2857263	B1	09 September 2005
				WO	2005004860	A2	20 January 2005
				WO	2005004860	A3	14 April 2005
				CA	2529461	A1	20 January 2005
				BRPI	0412364	A	05 September 2006
CN	115487161	A	20 December 2022	None			
US	6210712	B1	03 April 2001	HK	1031197	A1	08 June 2001
				PT	1035834	E	30 September 2002
				WO	9929297	A1	17 June 1999
				ATE	216220	T1	15 May 2002
				AU	1534699	A	28 June 1999
				EP	1035834	A1	20 September 2000
				EP	1035834	B1	17 April 2002
				ES	2172944	T3	01 October 2002
				DK	1035834	T3	08 July 2002
				DE	69805001	D1	23 May 2002
				DE	69805001	T2	22 August 2002
CN	111728947	A	02 October 2020	None			
CN	115300471	A	08 November 2022	None			

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/131981

A. 主题的分类

A61K9/20(2006.01)i； A61K31/40(2006.01)i； A61P25/18(2006.01)i； A61K47/38(2006.01)i； A61K47/32(2006.01)i； A61K47/36(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC:A61K,A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用））

CNTXT,DWPI,ENTXT,ENTXTC,WPABS,WPABSC:氨磺必利,乙基纤维素,羟丙基纤维素,压片，包衣，硬度，粘, amisulpride,tablet,coat+,hydrophilic lubricant,stick

C. 相关文件

类型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 112535671 A (北京万全德众医药生物技术有限公司) 2021年3月23日 (2021 - 03 - 23) 权利要求1、4-5	1,4-5
Y	CN 112535671 A (北京万全德众医药生物技术有限公司) 2021年3月23日 (2021 - 03 - 23) 权利要求1、4-5	2-3,6-10
Y	CN 1842331 A (赛诺菲－安万特) 2006年10月4日 (2006 - 10 - 04) 权利要求1、5-6	2-3,6-10
PX	CN 115487161 A (山东则正医药技术有限公司) 2022年12月20日 (2022 - 12 - 20) 权利要求1-10	1-10
A	US 6210712 B1 (ALZA CORPORATION) 2001年4月3日 (2001 - 04 - 03) 摘要，实施例-6	1-10
A	CN 111728947 A (山东京卫制药有限公司) 2020年10月2日 (2020 - 10 - 02) 摘要，权利要求1-6	1-10
A	CN 115300471 A (则正（济南）生物科技有限公司) 2022年11月8日 (2022 - 11 - 08) 摘要，权利要求9	1-10

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"D" 申请人在国际申请中引证的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2024年3月8日	2024年3月13日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	受权官员 孙迎琪 电话号码 (+86) 010-53961873

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2023/131981

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	112535671	A	2021年3月23日	无			
CN	1842331	A	2006年10月4日	AU	2004255504	A1	2005年1月20日
				ZA	200600159	B	2007年3月28日
				MXPA	06000332	A	2006年3月30日
				IL	172814	A0	2006年6月11日
				US	2006153925	A1	2006年7月13日
				KR	20060032628	A	2006年4月17日
				NO	20060445	L	2006年1月27日
				EP	1646379	A2	2006年4月19日
				EP	1646379	B1	2013年9月18日
				JP	2007516188	A	2007年6月21日
				FR	2857263	A1	2005年1月14日
				FR	2857263	B1	2005年9月9日
				WO	2005004860	A2	2005年1月20日
				WO	2005004860	A3	2005年4月14日
				CA	2529461	A1	2005年1月20日
				BR-PI	0412364	A	2006年9月5日
CN	115487161	A	2022年12月20日	无			
US	6210712	B1	2001年4月3日	HK	1031197	A1	2001年6月8日
				PT	1035834	E	2002年9月30日
				WO	9929297	A1	1999年6月17日
				ATE	216220	T1	2002年5月15日
				AU	1534699	A	1999年6月28日
				EP	1035834	A1	2000年9月20日
				EP	1035834	B1	2002年4月17日
				ES	2172944	T3	2002年10月1日
				DK	1035834	T3	2002年7月8日
				DE	69805001	D1	2002年5月23日
				DE	69805001	T2	2002年8月22日
CN	111728947	A	2020年10月2日	无			
CN	115300471	A	2022年11月8日	无			