

(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
2010 年 8 月 26 日 (26.08.2010)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2010/094218 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 9/12 (2006.01) A61P 1/08 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2010/070372
- (22) 国际申请日: 2010 年 1 月 27 日 (27.01.2010)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
200910007844.8 2009 年 2 月 19 日 (19.02.2009) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市新浦区人民东路 145 号, Jiangsu 222002 (CN)。
- (72) 发明人: 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 孙飘扬 (SUN, Piaoyang) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市新浦区人民东路 145 号, Jiangsu 222002 (CN)。 吴玉霞 (WU, Yuxia) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市新浦区人民东路 145 号, Jiangsu 222002 (CN)。 张咏娥 (ZHANG, Yonge) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市新浦区人民东路 145 号, Jiangsu 222002 (CN)。
- (74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安

街 1 号东方广场东三办公楼 19 层, Beijing 100738 (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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, 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))。

(54) Title: ORAL SPRAY OR AEROSOL OF PALONOSETRON

(54) 发明名称: 一种含帕洛诺司琼的口腔喷雾剂或气雾剂

(57) Abstract: An oral spray or aerosol of palonosetron is disclosed. It comprises palonosetron or its pharmaceutically acceptable salts, and pharmaceutically acceptable excipients which are selected from the group consisting of buffering agents, osmotic regulators, correctants, preservatives, chelating agents, polar solvents and nonpolar solvents.

(57) 摘要:

一种含帕洛诺司琼的口腔喷雾剂或气雾剂, 包含帕洛诺司琼或其可药用的盐以及选自缓冲剂、渗透压调节剂、矫味剂、防腐剂、螯合剂、极性溶剂或非极性溶剂的药学上可接受的赋形剂。



WO 2010/094218 A1

一种含帕洛诺司琼的口腔喷雾剂或气雾剂

5 发明领域

本发明涉及一种口腔喷雾剂或气雾剂，尤其是含帕洛诺司琼或其可药用盐的口腔喷雾剂或气雾剂。在该制剂中，活性成份可通过口腔粘膜迅速吸收而快速起效，生物利用度高。

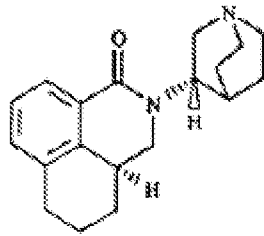
10 发明背景

气雾剂和喷雾剂是一种通过特定的容器设备将其内容物喷涂于施用部位的制剂产品。其中，气雾剂指药物与适宜的抛射剂封装于具有特制阀门系统的耐压密封容器中而制成的制剂，使用时借抛射剂的压力将内容物喷出，药物喷出时多为细雾状气溶胶或呈烟雾状、泡沫状或细流，一般可用于呼吸道吸入、皮肤和粘膜用药。

随着气雾剂剂型的不断完善及应用范围不断增加，同一治疗目的及类似的剂型——喷雾剂也被普及使用，喷雾剂不含抛射剂，借助于手动泵的压力将药液喷成雾状的制剂，因此这类制剂受到患者和药品生产者的欢迎。

气雾剂和喷雾剂使用很便捷，但因药物吸收效果等因素的限制，此类制剂多被用于呼吸道吸入给药或局部皮肤给药使用，如消毒药物、止痛药物、降压药物等，应用于粘膜给药的较少，而且该剂型很少被考虑用于制备需全身用药的药物。

帕洛诺司琼（Palonosetron）由瑞士 Helsinm Healthcare 公司研制开发，是新的、高效、高选择性的 5-HT₃ 受体拮抗剂，毒副作用小，在体内生物半衰期长（约 40h），对延迟期呕吐比现有的其它 5-HT₃ 受体拮抗剂有效，临床上主要用于治疗癌症化疗、放疗时的呕吐反应，结构如下：



目前临床上使用的是盐酸帕洛诺司琼，剂型主要是注射剂和片剂。这两种剂型是该药物通常采用的剂型，制备工艺成熟，但在使用中存在很多不便：注射剂通常需要在医院使用，并由具有专业技能的护士
5 给药，且注射给药属于创伤性给药方式，这容易使患者用药的顺从性降低；片剂经口服通过胃肠道吸收，对某些特殊患者尤其是化疗后的体弱和年长者而言，吞咽和服用不便，且会给胃肠道带来不适，在本身就存在需治疗和克服的呕吐症状时，通常会因服下的药片被呕吐出来而影响药物的吸收和疗效。

10 因此，对于需要快速方便用药的患者，以及在家发病的患者而言，急需一种更便捷、实用和安全的帕洛诺司琼剂型。

发明内容

本发明的目的是克服目前帕洛诺司琼制剂剂型的不足，开发一种
15 有利于医生和患者快速、方便用药，同时患者也可自主用药的制剂。

中国专利申请 200610065481.X 公开了一种帕洛诺司琼的鼻腔给药制剂，该制剂通过鼻腔粘膜将药物吸收进入血液循环，具体的制剂形式是滴鼻剂或喷雾剂。虽然该制剂形式相比注射制剂减少了患者用药的痛苦，但由于鼻粘膜十分敏感，在鼻粘膜用药过程中患者会感到有
20 较大的刺激和不适。

口腔粘膜与鼻粘膜在组织结构上存在较大差异，鼻粘膜的通透性较好，药物经鼻粘膜的吸收比较容易进行，口腔粘膜的通透性差，药物难以经过口腔粘膜吸收，生物利用度较差，因此，虽然经口腔粘膜给药的途径很便捷，但口腔喷雾剂或气雾剂剂型极少被考虑用于非局
25 部给药的方式，该剂型通常用于治疗口腔或咽喉疾病、口腔局部消毒或麻醉方面，以局部针对性用药的方式，达到快速起效，降低采用全身用药途径时存在的副作用。并且这类剂型很少被考虑用于制备需全身用药的药物，目前开发成功的全身用药性的口腔喷雾剂并不多，已

知的仅有硝酸甘油、硝酸异山梨酯、胰岛素等。

因此，虽然中国专利申请 200610065481.X 公开了帕洛诺司琼可通过鼻粘膜给药，但由于各种粘膜组织结构存在差异，技术人员并不能想到该药物还可以通过其他粘膜部位特别是口腔粘膜给药。另外，本领域技术人员知晓，作为止吐药物，帕洛诺司琼一般不采用局部给药的方式使用，通常情况下不会将其制备成一种口腔喷雾剂或气雾剂供患者使用。

本发明的研究人员通过偶然的试验研究，令人惊奇的发现，帕洛诺司琼能经口腔粘膜组织迅速吸收，生物利用度与静脉给药相当。在此基础上制成适用于口腔粘膜给药的帕洛诺司琼口腔喷雾剂和气雾剂，这种剂型可以使帕洛诺司琼通过口腔粘膜迅速吸收而快速起效，从而发挥全身治疗作用，为有相应用药需求的患者提供了吸收速度快、疗效可靠、使用方便的新制剂。由于口腔粘膜耐受性好，帕洛诺司琼制备成口腔喷雾剂或气雾剂在使用时没有任何不适感觉，对患者有益。

本发明提供一种经口腔粘膜给药的帕洛诺司琼制剂，所述制剂为喷雾剂或气雾剂，包括含有帕洛诺司琼的液体混合物和装有该混合物的容器，所述容器是一种用于将液体混合物喷于口腔内粘膜的装置。

本申请所述的口腔喷雾剂和气雾剂的装置是所属领域技术人员公知容器装置。口腔喷雾剂或气雾剂的容器与应用于鼻腔的容器结构不同，鼻腔喷雾器的喷口前端具有鼻腔导管，其释放出的液体面积角度较小；而口腔喷雾器喷口为一般喷口，其释放出的液体成扇面，角度较大，达到喷出后液体被均匀喷射到口腔粘膜的效果。

所述喷雾剂或气雾剂中的帕洛诺司琼选自帕洛诺司琼游离碱或其药学上可接受的盐，所述帕洛诺司琼药学上可接受的盐，包括无机酸帕洛诺司琼盐如：盐酸帕洛诺司琼、氢溴酸帕洛诺司琼、硫酸帕洛诺司琼、硝酸帕洛诺司琼、磷酸帕洛诺司琼等；或有机酸帕洛诺司琼盐如：乙酸帕洛诺司琼、丙酸帕洛诺司琼、丁酸帕洛诺司琼、戊酸帕洛诺司琼、己酸帕洛诺司琼、庚酸帕洛诺司琼、羟基乙酸帕洛诺司琼、乙二酸帕洛诺司琼、丙酮酸帕洛诺司琼、乳酸帕洛诺司琼、丙二酸帕洛诺司琼、琥珀酸帕洛诺司琼、苹果酸帕洛诺司琼、马来酸帕洛诺司琼、富马酸帕洛诺司琼、酒石酸帕洛诺司琼、枸橼酸帕洛诺司琼、苯

甲酸帕洛诺司琼、三甲基乙酸帕洛诺司琼、叔己酸帕洛诺司琼、月桂酸帕洛诺司琼、葡萄糖酸帕洛诺司琼、谷氨酸帕洛诺司琼、羟萘甲酸帕洛诺司琼、水杨酸帕洛诺司琼、硬脂酸帕洛诺司琼等，优选为盐酸帕洛诺司琼。

5 本发明提供的经口腔粘膜给药的帕洛诺司琼喷雾剂或气雾剂，其中帕洛诺司琼或其药学上可接受的盐的浓度为 0.01mg/ml 至 100mg/ml，优选浓度为 0.1mg/ml 至 50mg/ml，更优选浓度为 1mg/ml 至 10mg/ml，最优选浓度为 2.5mg/ml 至 5mg/ml。

10 本发明提供的经口腔粘膜给药的帕洛诺司琼喷雾剂或气雾剂含有药学上可接受的辅料，如：缓冲剂、渗透压调节剂、矫味剂、防腐剂、螯合剂、极性溶剂或非极性溶剂中的一种或多种。

本发明提供的经口腔粘膜给药的帕洛诺司琼喷雾剂或气雾剂的 pH 值为 3.0 至 6.0，优选 pH 值为 3.5 至 5.5，最优选 pH 值为 4.0 至 5.0。

15 本发明提供的经口腔粘膜给药的帕洛诺司琼喷雾剂或气雾剂中的缓冲剂可以是枸橼酸盐、醋酸盐、磷酸盐和碳酸盐中的一种或多种，其含量为制剂的 0.05% 至 5% (w/v)。优选含 0.05% 至 1% 的枸橼酸盐缓冲液 (w/v)，更优选为 0.1% 至 0.2% (w/v)。

20 本发明提供的经口腔粘膜给药的帕洛诺司琼喷雾剂或气雾剂中的渗透压调节剂可选自氯化钠、葡萄糖、甘露醇、乳糖中的一种或多种，其含量为制剂的 0.5% 至 5% (w/v)。

本发明提供的经口腔粘膜给药的帕洛诺司琼喷雾剂或气雾剂中的矫味剂可以从合成的或天然的薄荷油、留兰香油、柠檬油、水果香精、增甜剂中的一种或多种，其含量为制剂的 0.1% 至 10% (v/v)，优选 0.75% 至 7.5% (v/v)，最优选为 0.1% 至 7% (v/v)。

25 本发明提供的经口腔粘膜给药的帕洛诺司琼喷雾剂或气雾剂中的防腐剂可选自对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯、苯扎氯铵、苯扎溴铵、三氯叔丁醇、苯甲酸、苯甲酸钠、山梨酸或苯酚中的一种或多种，其含量为制剂的 0.001% 至 25%，优选 0.005% 至 10%，最优选为 0.05% 至 5% (w/v)。

30 本发明提供的经口腔粘膜给药的帕洛诺司琼喷雾剂或气雾剂中的螯合剂可选自 EDTA 或其药学上可接受的钠盐或钾盐，优选 EDTA-2Na

或 EDTA-Ca₂Na。

本发明提供的经口腔粘膜给药的帕洛诺司琼喷雾剂或气雾剂中的极性溶剂可选自水、PEG400~1000、C₂₋₈的一元醇或多元醇以及 C₁₇₋₁₈ 直链或支链醇中的一种或多种。优选水、PEG400~1000、乙醇中的一种或多种。其含量为制剂的 10%至 97%，优选 20%至 97%，最优选 25%至 97% (v/v)。

本发明提供的经口腔粘膜给药的帕洛诺司琼喷雾剂或气雾剂中的非极性溶剂可选自 C₂₋₂₄ 脂肪酸 C₂₋₆ 酯类、C₇₋₁₈ 的直链或支链碳氢化合物、C₂₋₆ 羧酸甘油三酯中的一种或多种，优选甘油三酯。其含量为制剂的 19%至 95%，优选 25%至 90%，最优选 25%至 75% (v/v)。

本发明提供的经口腔粘膜给药的帕洛诺司琼喷雾剂或气雾剂中的溶剂还可以采用极性溶剂和非极性溶剂的混合物，其中极性溶剂和非极性溶剂的比例可从 1: 99 至 99: 1，优选 60: 40，最优选 50: 50。

本发明提供的经口腔粘膜给药的帕洛诺司琼气雾剂中的抛射剂可选自丙烷、N-丁烷、异丁烷、N-丙烷、异戊烷和新戊烷中的一种或多种，其含量为制剂的 5%至 80%，优选 10%至 70%，最优选 20%至 70% (v/v)。

本发明提供的经口腔粘膜给药的帕洛诺司琼喷雾剂或气雾剂可以以单剂量或多剂量的形式使用。如果多剂量给药，每喷剂量应是预定的，可依据药液浓度和给药剂量设计为每喷 0.1ml、0.14ml 或其它合理的剂量。

本发明提供的经口腔粘膜给药的帕洛诺司琼喷雾剂或气雾剂用于治疗癌症类患者化疗、放疗或手术所致的急性与延迟性恶心和呕吐。

具体实施方式

实施例 1

处方

盐酸帕洛诺司琼(以帕洛诺司琼计)	0.25g
枸橼酸	0.22g
枸橼酸钠	0.15g
甘油	1.94g

苯甲酸钠	0.1g
EDTA-Ca ₂ Na	0.01g
矫味剂	0.2ml
纯化水加至	100ml
pH 值	4.0

工艺

- 依次称取处方量的苯甲酸钠、甘油、枸橼酸、枸橼酸钠、EDTA-Ca₂Na，加入处方量 80% 的纯化水搅拌使溶解成澄清溶液，加盐酸氨溴索搅拌使溶解后，再加入处方量的矫味剂搅拌均匀，加纯化水定容至全量。测溶液的 pH 值为 4.01。过滤，分装于合适的专用口腔喷雾剂瓶中。

实施例 2

盐酸帕洛诺司琼(以帕洛诺司琼计)	0.5g
磷酸二氢钠	1g
磷酸氢二钠	0.18g
甘油	2g
羟苯乙酯	0.1g
EDTA-2Na	0.01g
矫味剂	0.5ml
纯化水加至	100ml
pH 值	5.2

10 实施例 3

盐酸帕洛诺司琼(以帕洛诺司琼计)	0.125g
无水乙醇	5ml
枸橼酸	0.2g
枸橼酸钠	0.05g
甘露醇	4g
聚乙二醇	10ml
苯甲酸钠	0.1g

EDTA-2Na	0.01g
矫味剂	2ml
纯化水加至	100ml
pH 值	3.4

实施例 4

盐酸帕洛诺司琼(以帕洛诺司琼计)	0.5g
吐温 80	0.5g
无水乙醇	5ml
甘油	5g
苯甲酸钠	0.2g
EDTA-2Na	0.005g
矫味剂	2ml
纯化水加至	100ml
pH 值	5.8

实施例 5

盐酸帕洛诺司琼(以帕洛诺司琼计)	0.1g
司盘 80	1.0g
矫味剂	0.5ml
纯化水加至	100ml
pH 值	5.5

5

实施例 6

盐酸帕洛诺司琼(以帕洛诺司琼计)	0.5g
吐温 80	0.5g
司盘 80	0.5g
柠檬油	0.15g
甘油三酯	25g
乙醇	60
纯化水加至	100ml

pH 值 5.2

实施例 7

盐酸帕洛诺司琼(以帕洛诺司琼计) 0.25g
司盘 80 0.5g
柠檬油 0.15g
丙烷 35g
甘油三酯加至 100ml
pH 值 5.0

实施例 8

盐酸帕洛诺司琼(以帕洛诺司琼计) 0.5g
甘油三酯 20g
柠檬油 0.1g
乙醇 20
丁烷加至 100ml
pH 值 4.8

5

盐酸帕洛诺司琼口腔制剂在犬上生物利用度

1、实验方法（使用实施例 1）

采用双周期交叉试验设计。健康比格犬 6 只，雄性，体重 10 kg 左右，随机分为 A、B 两组。按下表 1 口腔使用盐酸帕洛诺司琼喷雾剂（一喷，0.14 ml）和静脉注射盐酸帕洛诺司琼注射液（7.0 ml/只）。
10 两次试验间隔 10 天。给药前禁食 12 h，于次日早晨空腹给药，给药后 2 h 提供食物和饮水。

表 1 服药顺序表

试验周期	喷雾剂	注射剂
	(0.14 ml/只, 0.35 mg/只)	(7.0 ml/只, 0.35 mg/只)
1	A 组	B 组
2	B 组	A 组

各组于给药前和给药后 5 min, 15 min, 30 min, 1.0, 2.0, 4.0,

6.0, 8.0, 12, 24, 48, 72 和 120 h 经后肢小隐静脉取血 1.0 ml, 置肝素化试管中, 3000 rpm 离心 10 min, 分离血浆, -20°C 保存待测。

2、实验结果

- 5 测定结果按 AUC_{0-t} 计算, 盐酸帕洛诺司琼喷雾剂经口腔粘膜给药在比格犬体内的绝对生物利用度为 $86.9 \pm 38.4\%$, 与静脉注射效果相当。

权利要求书:

1、一种经口腔粘膜给药的帕洛诺司琼制剂，其中该制剂包括液体
5 混合物和装有该液体混合物的容器，所述液体混合物含有帕洛诺司琼
或其药学上可接受的盐，所述容器是一种用于将液体混合物喷于口腔
粘膜的装置。

2、根据权利要求 1 所述的帕洛诺司琼制剂，其中所述制剂是喷雾
10 剂或气雾剂。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的帕洛诺司琼制剂，其中所述帕洛诺
司琼或其药学上可接受盐的浓度以帕洛诺司琼计为约 0.01mg/ml~约
100mg/ml，优选为 0.1mg/ml~约 50mg/ml，更优选为约 1mg/ml~约
15 10mg/ml，最优选浓度为约 2.5mg/ml~约 5mg/ml。

4、根据权利要求 1-3 任一项所述的帕洛诺司琼制剂，其中所述帕
洛诺司琼药学上可接受的盐为帕洛诺司琼盐酸盐。

5、根据权利要求 1-4 任一项所述的帕洛诺司琼制剂，其中所述液
20 体混合物的 pH 值为约 3.0~约 6.0，优选为 3.5 至 5.5，最优选为 4.0 至
5.0。

6、根据权利要求 1-5 任一项所述的帕洛诺司琼制剂，其中所述液
25 体混合物含有药学上可接受的辅料，所述辅料选自缓冲剂、渗透压调
节剂、矫味剂、防腐剂、螯合剂、极性溶剂或非极性溶剂中的一种或
多种。

7、根据权利要求 6 所述的帕洛诺司琼制剂，其中所述缓冲剂选自
30 枸橼酸盐、醋酸盐、磷酸盐或碳酸盐中的一种或多种。

8、根据权利要求 6 或 7 所述的帕洛诺司琼制剂，其中所述缓冲剂

的含量约为所述制剂的 0.05%~5% (w/v)。

9、根据权利要求 7 或 8 所述的帕洛诺司琼制剂，其中所述缓冲剂为含约 0.05%~约 1% (w/v) 的枸橼酸盐缓冲液，优选为 0.1%~约 0.2% (w/v) 的枸橼酸盐缓冲液。

10、根据权利要求 6 所述的帕洛诺司琼制剂，其中所述渗透压调节剂选自氯化钠、葡萄糖、甘露醇或乳糖中的一种或多种。

11、根据权利要求 6 或 10 所述的帕洛诺司琼制剂，其中所述渗透压调节剂的含量约为所述制剂的 0.5%~5% (w/v)。

12、根据权利要求 6 所述的帕洛诺司琼制剂，其中所述矫味剂选自合成的或天然的薄荷油、留兰香油、柠檬油、水果香精或增甜剂中的一种或多种。

13、根据权利要求 6 或 12 所述的帕洛诺司琼制剂，其中所述矫味剂的用量约为所述制剂的 0.1%~10% (v/v)，优选为 0.75~7.5% (v/v)，最优选为 0.1%~7% (v/v)。

14、根据权利要求 6 所述的帕洛诺司琼制剂，其中所述防腐剂选自对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯、苯扎氯铵、苯扎溴铵、三氯叔丁醇、苯甲酸、苯甲酸钠、山梨酸或苯酚中的一种或多种。

15、根据权利要求 6 或 14 所述的帕洛诺司琼制剂，其中所述防腐剂的用量约为所述制剂的 0.001%~25% (w/v)，优选为 0.005%~10% (w/v)，最优选为 0.05%~5% (w/v)。

16、根据权利要求 6 所述的帕洛诺司琼制剂，其中所述螯合剂选自 EDTA 或其药学上可接受的钠盐或钾盐，优选 EDTA-2Na 或 EDTA-Ca2Na。

17、根据权利要求 6 所述的帕洛诺司琼制剂，其中所述极性溶剂选自水、PEG400~1000、C₂₋₈ 的一元醇或多元醇或 C₁₇₋₁₈ 直链或支链醇中的一种或多种，优选选自水、PEG400~1000 或乙醇。

5

18、根据权利要求 6 或 17 所述的帕洛诺司琼制剂，其中所述极性溶剂的用量约为所述制剂的 10%~97%(v/v)，优选为 20%~97%(v/v)，最优选为 25%~97% (v/v)。

10

19、根据权利要求 6 所述的帕洛诺司琼制剂，其中所述非极性溶剂选自 C₂₋₂₄ 脂肪酸 C₂₋₆ 酯类、C₇₋₁₈ 的直链或支链碳氢化合物或 C₂₋₆ 羧酸甘油三酯中的一种或多种，优选为甘油三酯。

20、根据权利要求 6 或 19 所述的帕洛诺司琼制剂，其中所述非极性溶剂的含量约为所述制剂的 19%~95% (v/v)，优选为 25%~90% (v/v)，最优选为 25%~75% (v/v)。

21、根据权利要求 17-20 任一项所述的帕洛诺司琼制剂，其中所述药学上可接受的辅料包括极性溶剂和非极性溶剂的混合物。

20

22、根据权利要求 2 所述的帕洛诺司琼制剂，其中所述气雾剂中的抛射剂选自丙烷、N-丁烷、异丁烷、N-丙烷、异戊烷或新戊烷中的一种或多种。

23、根据权利要求 22 所述的帕洛诺司琼制剂，其中所述抛射剂的含量约为所述气雾剂的 5%~80% (v/v)，优选为 10%~70% (v/v)，最优选为 20%~70% (v/v)。

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/070372

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

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)

DATABASE: WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, CA, EMBASE

KEY WORDS: +setron?, palonsetron, oral mucosa, aerosol, nebula, spray, excipient, buffer, buffering agent, osmotic pressure regulator, osmotic regulator, correctant, flavoring agent, preservative, chelating agent, polar, nonpolar, solvent, propellent

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 20050025716A1 (NOVADEL PHARMA, Inc.), 3 February 2005(03.02.2005), see claims 22, 23, 32, 62, 69, 74	1-23
A	CN 101322703A (NANJING XINGYIN PHARM IND CO LTD), 17 December 2008(17.12.2008), see the whole document	1-23

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

* Special categories of cited documents:	“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
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“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
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“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
“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)	“&” document member of the same patent family
“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	

Date of the actual completion of the international search 12 April 2010(12.04.2010)	Date of mailing of the international search report 29 Apr. 2010 (29.04.2010)
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer ZHANG zhicong Telephone No. (86-10)62411129

International application No.
PCT/CN2010/070372

Form PCT/ISA /210 (patent family annex) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/070372

Continuation of classification of subject matter:

A61K 9/12 (2006.01)i

A61K 31/439 (2006.01)i

A61P 1/08 (2006.01)i

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2010/070372

A. 主题的分类

参见附加页

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))

数据库: WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, CA, EMBASE

检索词: 帕洛诺司琼, 司琼, 口腔粘膜, 喷雾剂, 气雾剂, 缓冲剂, 渗透压调节剂, 矫味剂, 防腐剂, 螯合剂, 溶剂, 抛射剂, +setron?, palonsetron, oral mucosa, aerosol, nebula, spray, excipient, buffer, buffering agent, osmotic pressure regulator, osmotic regulator, correctant, flavoring agent, preservative, chelating agent, polar, nonpolar, solvent, propellant

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	US 20050025716A1 (NOVADEL PHARMA, Inc.), 3.2 月 2005(03.02.2005), 参见权利要求 22, 23, 32, 62, 69, 74	1-23
A	CN 101322703A (南京星银药业有限公司), 17.12 月 2008(17.12.2008), 参见全文	1-23

☐ 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

“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
12.4 月 2010 (12.04.2010)国际检索报告邮寄日期
29.4 月 2010 (29.04.2010)ISA/CN 的名称和邮寄地址:
中华人民共和国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088
传真号: (86-10)62019451受权官员
张志聪
电话号码: (86-10) 62411129

国际申请号
PCT/CN2010/070372

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2009 年 7 月)

续主题的分类:

A61K 9/12 (2006.01)i

A61K 31/439 (2006.01)i

A61P 1/08 (2006.01)i