

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01816572.9

[51] Int. Cl.

A61K 31/352 (2006.01)

A61K 31/353 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 8 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 100411617C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

[22] 申请日 2001.7.23 [21] 申请号 01816572.9

[30] 优先权

[32] 2000.7.28 [33] DK [31] PA200001152

[32] 2000.9.4 [33] DK [31] PA200001316

[32] 2000.12.23 [33] DK [31] PA200001935

[32] 2001.1.3 [33] DK [31] PA200100007

[32] 2001.5.22 [33] DK [31] PA200100827

[86] 国际申请 PCT/DK2001/000515 2001.7.23

[87] 国际公布 WO2002/009699 英 2002.2.7

[85] 进入国家阶段日期 2003.3.28

[73] 专利权人 伊穆法姆公司

地址 丹麦奥尔堡

[72] 发明人 库尔特·F·伯格

[56] 参考文献

EP204987A 1986.12.17

JP11302184A 1999.11.2

US5096887A 1992.3.17

审查员 丁慧萍

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 巫肖南 封新琴

权利要求书 3 页 说明书 37 页 附图 7 页

[54] 发明名称

黄酮类化合物制备药物的用途

[57] 摘要

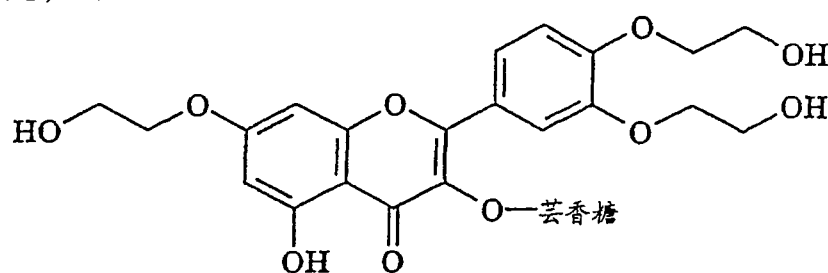
本发明涉及治疗与上呼吸道和/或下呼吸道和/或眼部的普通感冒有关的病症和/或症状的方法。具体地,本发明涉及治疗与普通感冒有关的病症和/或症状的方法,该方法包括给药黄酮类化合物或将黄酮类化合物和金属联合给药。本发明还描述了包含金属和黄酮类化合物的用于治疗与普通感冒有关的病症和/或症状的组合物。

1. 治疗有效量的黄酮类化合物和可药用载体在制备治疗病症的药物中的用途，所述黄酮类化合物选自羟乙基芦丁和其可药用盐，所述病症选自普通感冒，上呼吸道和/或下呼吸道和/或眼部的病毒和/或细菌感染，鼻炎或枯草热。

2. 治疗有效量的选自羟乙基芦丁和其可药用盐的黄酮类化合物和可药用载体在制备治疗病症症状的药物中的用途，所述病症选自普通感冒，上呼吸道和/或下呼吸道和/或眼部的病毒和/或细菌感染，鼻炎或枯草热，所述症状选自：咳嗽，打喷嚏，肌肉疼痛，咽喉疼痛，声音嘶哑，头痛，不适，寒战，流鼻涕，鼻堵塞，与鼻窦有关的疼痛，鼻炎，粘膜肿胀，咽炎和支气管炎。

3. 依照权利要求 1 和 2 之一的用途，其中所述药物不包含任何维生素。

4. 依照权利要求 1 和 2 任一项的用途，其中所述黄酮类化合物是下式的曲克芦丁：



曲克芦丁

5. 依照权利要求 1 和 2 任一项的用途，其中所述黄酮类化合物是 Venoruton。

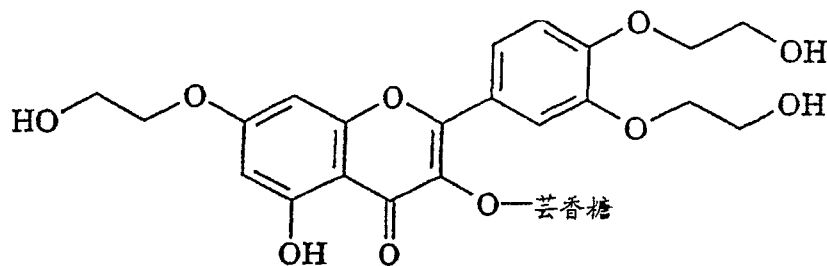
6. 依照权利要求 1 和 2 任一项的用途，所述药物是与选自 TamiFlu, Picovir, 干扰素或甲金胺的化合物联合应用的药物。

7. 依照权利要求 1 和 2 任一项的用途，进一步包括应用可药用 Zn^{2+} 盐和/或 Zn^{2+} 复合物。

8. 一种药物组合物，包含药学有效量的羟乙基芦丁或其可药用盐和 Zn^{2+} 盐和/或 Zn^{2+} 复合物，其中所述组合物适合向口腔粘膜局部给药。

9. 依照权利要求 8 的药物组合物，其中所述黄酮类化合物包含单羟乙基芦丁，二羟乙基芦丁，三羟乙基芦丁和四羟乙基芦丁的混合物。

10. 依照权利要求 8 的药物组合物, 其中所述黄酮类化合物是下式的曲克芦丁:



曲克芦丁

11. 依照权利要求 8 的药物组合物, 其中所述黄酮类化合物是 Venoruton®。

12. 依照权利要求 8 的药物组合物, 其中所述锌是葡萄糖酸锌形式的锌。

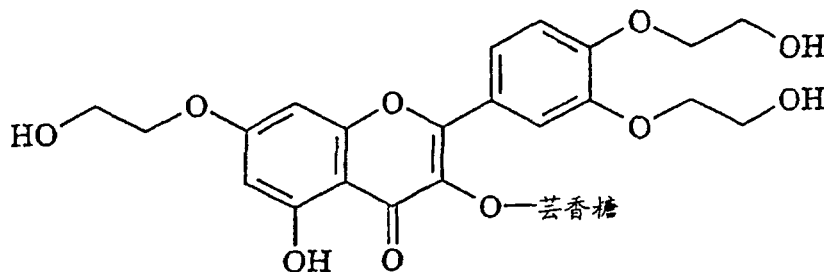
13. 依照权利要求 8 的药物组合物, 其中所述锌是 PolaPreZinc®形式的锌。

14. 依照权利要求 8 的药物组合物, 其中所述黄酮类化合物选自曲克芦丁和 veneruton, 所述锌是葡萄糖酸锌形式的锌。

15. 一种组配药盒, 包含药学有效量的羟乙基芦丁或其可药用盐以及 Zn^{2+} 盐和/或 Zn^{2+} 复合物。

16. 权利要求 15 的组配药盒, 其中所述黄酮类化合物包含单羟乙基芦丁, 二羟乙基芦丁, 三羟乙基芦丁和四羟乙基芦丁的混合物。

17. 权利要求 15 的组配药盒, 其中所述黄酮类化合物是下式的曲克芦丁:



曲克芦丁

18. 权利要求 15 的组配药盒, 其中所述黄酮类化合物是 Venoruton®。

19. 权利要求 15 的组配药盒, 其中所述锌是葡萄糖酸锌形式的锌。

20. 权利要求 15 的组配药盒, 其中所述锌是 PolaPreZinc®形式的锌。

21. 权利要求 15 的组配药盒, 其中所述黄酮类化合物选自曲克芦丁和

veneruton, 所述锌是葡萄糖酸锌形式的锌。

22. 药物组合物或依照权利要求 15 的组配药盒在制备治疗一或多种病症和 / 或病症症状的药物中的用途, 所述药物组合物包含药学有效量的羟乙基芦丁或其可药用盐和 Zn^{2+} 盐和 / 或 Zn^{2+} 复合物, 其中所述病症选自普通感冒, 上呼吸道和 / 或下呼吸道和 / 或眼部的病毒和 / 或细菌感染, 鼻炎或枯草热。

23. 依照权利要求 1, 2 和 22 任一项的用途, 其中所述病症是上呼吸道和 / 或下呼吸道和 / 或眼部的病毒感染。

24. 依照权利要求 1, 2 和 22 任一项的用途, 其中所述病症是上呼吸道和 / 或下呼吸道和 / 或眼部的细菌感染。

25. 依照权利要求 1 和 22 任一项的用途, 其中所述病症以如下一种或多种症状为其特征: 咳嗽, 打喷嚏, 肌肉疼痛, 咽喉疼痛, 声音嘶哑, 头痛, 不适, 寒战, 流鼻涕, 鼻堵塞, 与鼻窦有关的疼痛, 鼻炎, 粘膜肿胀, 咽炎, 和支气管炎。

26. 依照权利要求 1, 2 和 22 任一项的用途, 其中所述病症是由一种或多种如下病毒所致的病毒感染, 或与如下一种或多种病毒有关: 腺病毒, 细小病毒, 微小 RNA 病毒, 呼肠病毒, 正粘病毒, 副粘病毒, 沙粒病毒, 嵌杯状病毒, 冠状病毒, 鼻病毒, 流感病毒, 欧可病毒, 呼吸道合胞病毒(RSV) 和柯萨奇病毒。

27. 依照权利要求 1, 2 和 22 任一项的用途, 其中所述病症是由一种或多种如下病毒所致的病毒感染, 或与如下一种或多种病毒有关: 冠状病毒和鼻病毒。

28. 依照权利要求 1, 2 和 22 任一项的用途, 其中所述病症是由一种或多种如下细菌所致的细菌感染, 或与如下一种或多种细菌有关: 肺炎链球菌, 溶血性链球菌, 流感嗜血菌和粘膜炎莫拉氏菌。

29. 依照权利要求 2 和 22 任一项的用途, 其中所述病症是鼻炎或枯草热, 该病症以如下一种或多种症状为其特征: 流鼻涕, 鼻充血, 打喷嚏, 咳嗽, 粘膜肿胀和鼻炎。

30. 依照权利要求 1 和 22 任一项的用途, 其中所述病症是选自下组的过敏性病症: 鼻炎, 支气管炎和枯草热。

黄酮类化合物制备药物的用途

发明领域

本发明涉及治疗有效量的黄酮类化合物和/或黄酮类化合物的衍生物，如曲克芦丁(troxerutin)或Veneruton®和/或其可药用盐，连同可药用载体在制备治疗与上呼吸道和/或下呼吸道和/或眼部的普通感冒有关的一种或多种病症的药物方面的用途。所述病症包括“普通感冒”，与普通感冒的综合征有关的病毒感染或细菌感染，有类似于普通感冒症状的一种或多种症状的过敏病症(例如鼻病毒感染引发的过敏性鼻炎)，哮喘样恶化和/或由免疫系统各种功能异常所致的其它呼吸道功能异常，如枯草热等等。

本发明进一步涉及预防和/或治疗感染并任选与微生物引发的呼吸道感染相伴的炎症的药物。本发明更具体地涉及包含黄酮类化合物和/或黄酮类化合物的衍生物(作为所述药物中的活性物质)，例如 Venoruton®或曲克芦丁的药物。

本发明进一步涉及包含锌和黄酮类化合物的药物，所述药物用以治疗与普通感冒有关的病症和/或与普通感冒有关的症状，本发明还涉及治疗与普通感冒有关的病症或与普通感冒有关的症状的方法，该方法包括给药锌和黄酮类化合物。

背景技术

现有技术中没有快速并有效地预防和/或治疗病毒感染所引发的普通感冒的组合物，所述病毒感染由所谓的感冒病毒(cold virus)引起，这些感冒病毒如鼻病毒，冠状病毒，腺病毒，柯萨奇病毒，呼吸道合胞病毒(RS-virus)，欧可病毒或在患者体内产生通常熟知的感冒综合征的其它感冒病毒。实际情况是，所有人每年都会患2到3次上呼吸道感染，如感冒和流感。通常，在丹麦，发生在九月，十月和十一月的大部分普通感冒由鼻病毒感染引起，而大部分在一月，二月和三月发生的普通感冒是由冠状病毒引起的。

另外，过敏性综合征(可能由普通感冒病毒，尤其是鼻病毒引起)，例如哮喘的患者越来越多，所以极需有效的治疗药物。

近来用聚合酶链反应 (PCR) 对天然鼻病毒感染的人进行研究 (Johnston, 1993) 发现, 与普通感冒综合征有关的鼻病毒感染的实际范围可能比传统细胞培养技术所获得的结果 (40%) 大至少 2 倍。这提示患普通感冒的所有患者中高达 70-75% 的患者, 或单独感染了鼻病毒, 或合并感染了鼻病毒 (Spector, 1995)。

据估计, 学龄前儿童平均每年患上呼吸道感染或普通感冒 6-10 次, 而成人平均每年患 2-4 次 (Sperber, 1989)。普通感冒的作用极少是破坏性的, 但可使正常人误工, 误学等。处于高危状态的个人, 例如患支气管炎或哮喘的人, 他们潜在的疾病可能还会加重, 甚至危及生命。仅在美国, 每年感冒治疗的各种费用超过了 20 亿美元 (Spector, 1995); 在 EU 也预计达到了类似的数目。

目前, 对普通感冒的患者没有有效的治疗方法。一些治疗甚至会加重感冒; 例如已表明给药阿司匹林和乙酰氨基酚 (acetaminophen) 可能对感冒的治疗, 中和性的抗体有不利的影 响, 甚至还可能会增加鼻部的问题 (Graham, 1990)。尽管口服 α 激动剂可使很多人的充血得到缓解, 抗组胺药有时也会有帮助作用 (Spector, 1995), 但它们都不能使该病得到真正治愈。用人工合成的可溶性受体进行的预防或治疗没有期望的那样成功 (Hayden, 1988); 用干扰素治疗普通感冒患者的多个试验的结果完全是阴性的 (Monto, 1989; Sperber, 1989)。Plecarnil® 是最近 (2000 年三月) 在多个试验中研究的, 其可抑制鼻病毒通过其附着位点进行结合, 但结果也是阴性的。

在以上的那些试验中, 尽管被治疗的患者的鼻腔内存在足够的药物浓度, 但对普通感冒综合征治疗的试验结果仍然是阴性的。这表明要想逆转鼻病毒性感冒的病理反应仅仅抑制病毒的复制是不够的。

不幸的是, 治疗普通感冒的新策略的研究非常复杂, 因为据报道人鼻病毒仅可成功感染灵长类动物, 所以还没有开发出鼻病毒感染的实用的动物模型 (Rotbart, 2000)。

在正常人体内天然诱导和实验诱导的鼻病毒感染是由经过选择的事件引发的, 一般认为这些事件可顺序发生。据认为鼻病毒致病过程包括病毒进入外鼻, 通过粘液纤毛运输到咽后部, 在上呼吸道的纤毛化和非纤毛化的上皮细胞中引发感染。病毒的复制平均在感染后 48 小时达到高峰, 并持续多达 3 周; 继感染之后, 多种炎症机制, 包括白介素、缓激肽、前列腺素、可

能还有组织胺的释放或诱导都被活化，这其中包括对副交感神经反射的刺激（细胞因子可在一定水平上相互作用，产生极复杂的通路）。产生的临床疾病是鼻窦炎，咽炎和支气管炎，平均持续一周的时间(Gwaltney, 1995)

病毒感染之后偶尔可继发细菌或微生物的感染，从而产生持续的更严重的炎症。

以前，人们相信病毒的主要部分在上鼻区产生并分泌(Winther, 1993a)。然而，随后的研究，即将鼻咽部冲洗的样品中回收(recovery)的病毒与鼻试子和咽试子中回收的病毒相比较，鼻咽部冲洗样品中病毒的量一直比后两者多(Cate, 1964)。一系列深层次研究(Winther, 1984a; Winther, 1984b; Winther, 1984c; Turner, 1984; Farr, 1984; Hayden, 1987; Winther, 1987a; Winther, 1987b; Winther, 1993b; Arruda, 1995; Winther, 1998)后得出如下结论：

(i)在病毒能从上鼻区(鼻甲骨部位)回收前，首先可在鼻咽部回收到最高浓度的病毒。

(ii)没有证据证明鼻病毒可诱导下侧鼻甲骨内表面纤毛层的损伤，这与其它研究者的研究结果是一致的，提示病毒可能是通过重叠粘膜中的粘液纤毛的清除作用被运输到鼻咽部。

(iii)在与(ii)相同的部位，中性粒细胞的渗出明显增加。

(iv)经鼻内接种病毒后鼻腔内膜的感染情况是不统一的，并且似乎不产生任何细胞损伤，参见以上(ii)。

(v)（感染后）第一天时，排至鼻咽部的病毒量高，但感冒症状直到第3天才达到高峰。这些症状在第一周减弱。但鼻病毒在之后的三周仍然存在。

(vi)中性粒细胞的增加与包括咽喉疼痛在内的症状的发作是相关的。所述症状包括水肿样症状，这些症状继而引发打喷嚏和咳嗽。

综上所述，应强调从鼻咽部可获得最高浓度的病毒，通常在一天或二天后病毒出现在鼻甲骨部位，即使所述病毒是经由鼻部接种的（在自愿者体内）；上呼吸道的内壁细胞层无肉眼可见的损伤。另外，因为“咽喉疼痛”通常与病毒在鼻咽部的出现同时发生，所以可推导出相对少量的鼻病毒感染的细胞将产生“信号分子”或类似物(Van Damme, 1988)，这些“细胞因子样分子”继而活化紧靠鼻咽部的下层的“淋巴环路”，导致熟知的咽喉疼痛，继而激发复杂的炎症反应，这些炎症反应涉及多种不同的干扰素和细胞因

子，它们之间的相互作用目前正在进一步研究中。这些因子中的一些因子，例如 IL-1，可诱导患者发热。缓激肽本身可导致通常与普通感冒伴随的咽喉疼痛。

已知干扰素是人体内抗病毒感染的非特异性先天免疫应答的一部分，因此多个小组对上呼吸道感染病毒感染期间局部产生的干扰素的量进行了研究和报道。Cate 等 (Cate, 1969) 对自愿者 (来自美国联邦关系学院的健康成年男性) 进行了最早并且可能是最全面的体内研究：作者证实，大部分参与者在普通感冒期间产生干扰素 (在鼻洗液中证实)，其水平至少理论上应该足以阻断病毒的感染。人们试图推导出这样的结论：如果没有多种炎症行为 (包括水肿) 之间的相互作用，受感染的人可能根本不产生普通的感冒。

最近的一份出版物证明：免疫系统在炎症行为的传播过程中也“起积极的作用”，因为实验证据支持以下观点，即鼻病毒可能利用免疫系统的一些效应细胞，通过局部 TNF- α 的产生，向下呼吸道传播炎症反应 (Gern, 1996)；人们试图得出过敏性鼻炎是通过这种机制引发的结论，因为已发现哮喘的发病与局部 TNF- α 的产生有关 (Broide et al. 1992)。数个小组认为哮喘综合征是鼻病毒感染后事件的表现，所述事件由一组不同的细胞因子引发，这些细胞因子与 Th1 或 Th2 应答的“开启”有关 (Gern, 1999; Winther, 1998; Grunberg, 1999)。

通常，呼吸道感染或过敏性鼻炎和/或哮喘可能会带来严重的健康问题，因为它们对易感人群，如慢性呼吸道疾病的老年患者或诸如 AIDS 等免疫缺陷的患者，癌症患者等来说可能会危及生命。所以，找到治疗这些症状/综合征 (可能还有潜在的感染) 的简单方法可能是至关重要的。

已知病毒和/或其它微生物的感染可引发患者复杂的炎症应答 (Ginsburg, 1988)，所述炎症应答很可能由包括中性粒细胞在内的多组在感冒期间特异性地增加的应答细胞介导。后者在所有效应细胞中约占 95% 以上；每分钟，大约 6-9 百万个中性粒细胞进入上呼吸道，并沿包绕上呼吸道的内表面缓慢下移；可以推断，中性粒细胞 (在适当刺激下能释放强攻击性的酶和毒性物质) 可使上呼吸道的细菌负载量维持在一个可接受的水平，在鼻咽部 (本应是几乎无菌的) 发现的少量的化脓性葡萄球菌或金黄色葡萄球菌，可通过所谓的超抗原刺激中性粒细胞至一定程度，从而限制该部位细菌的数量 (动态平衡/共生)。

如 Ihrche 和其同事所述(Ihrcke, 1993),病毒感染(或内壁细胞层(cell lining)的任何其它异常)的最早步骤与硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(与完整的内皮细胞结合的主要蛋白聚糖)的含量和代谢有关。该模型的第一元件源于这一发现即硫酸乙酰肝素是在病毒感染所引发的炎症应答的最早期由完整的血管内皮细胞层所释放的。因此,其丢失可能严重影响血管的完整性,并导致局部水肿,通过内皮细胞上 ICAM-1 标志物的上调吸引更多的中性粒细胞,进一步增强炎症应答。因此,在另外的试验中,活化的中性粒细胞在一小时之内通过随后的乙酰肝素酶的释放能使 70% 的细胞结合型硫酸乙酰肝素蛋白聚糖释放。硫酸乙酰肝素的一个重要功能是维持内皮细胞的完整性。硫酸乙酰肝素的丢失可部分地消除内皮细胞的屏障特性,导致炎症的特征性表现,即水肿和血浆蛋白渗出。

发明简述

本发明对现有技术中抗病毒治疗的失败的解释是病毒感染本身激发炎症应答,而抗病毒药物对这种炎症应答根本不起作用。炎症介质如感冒患者鼻分泌物中的缓激肽, IL-8 的浓度的增高(Proud, 1990; Naclerio, 1988),以及用所选择的没有抗病毒活性的抗炎药物治疗后感冒症状的部分减轻(Gaffey, 1988),证实了在鼻病毒诱导的普通感冒中存在炎症事件。

黄酮类化合物是多酚化合物,分离自多种植物,已知的种类超过 4000 种。它们包含多种 C₁₅ 芳香化合物,并已在几乎所有的陆地绿色植物中发现。有这样一种理论,即当将黄酮类化合物给药个体时,这种黄酮类化合物分子便可成为内皮细胞层的外层的一部分,从而使微血管的高渗透性降低,粒细胞穿过内皮细胞层的迁移减少。因此,黄酮类化合物可用来抑制水肿和下调炎症反应。

W001/03681 描述了多种黄酮类化合物的抗病毒作用可用于治疗感染,尤其是病毒感染。尽管数种黄酮类化合物已显示具有抗病毒作用,但多种黄酮类化合物在实验室检测中没有任何抗病毒作用。然而本发明公开,这些非抗病毒的黄酮类化合物在普通感冒的治疗中非常有效。

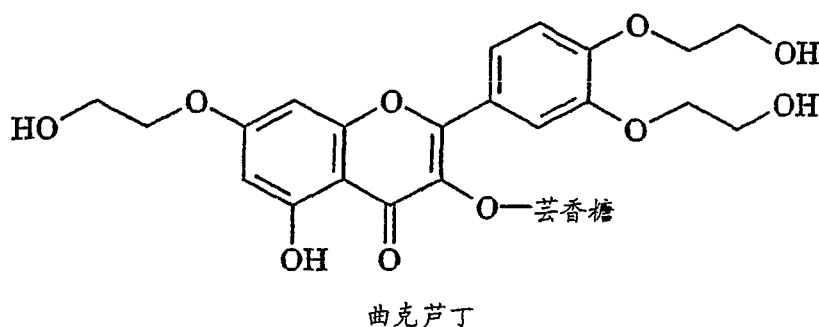
因此,本发明的第一个目的是用治疗有效量的选自下组的黄酮类化合物和/或黄酮类化合物的衍生物,与可药用载体一起,制备治疗一种或多种与上呼吸道和/或下呼吸道和/或眼部的普通感冒有关的疾病和/或病症的症

状，所述黄酮类化合物和/或黄酮类化合物的衍生物选自：羟乙基芦丁(hydroethylrutoside)，曲克芦丁，Veneruton，金雀黄素(genistein)，黄杉素(taxifolin)，eriodictol，儿茶素(catechin)，表儿茶精没食子酸酯(epicatechingallate)，其可药用盐和其功能性衍生物。

本发明的第二个目的是提供一种治疗个体，包括人的方法，该方法包括给药所述个体治疗有效量的选自下组的黄酮类化合物和/或黄酮类化合物的衍生物，以预防和/或治疗一种或多种与上呼吸道和/或下呼吸道和/或眼部的普通感冒有关的疾病和/或病症的症状，所述黄酮类化合物的衍生物是指选自：羟乙基芦丁，曲克芦丁，Veneruton，金雀黄素，黄杉素，eriodictol，儿茶素，表儿茶精(epicatechin)，表没食子儿茶精(epigallocatechin)，表儿茶精没食子酸酯(epicatechin gallate)，其可药用盐和其功能性衍生物。

优选，所述黄酮类化合物和/或黄酮类化合物的衍生物在体外检测时不含有抗病毒活性。还优选，所述黄酮类化合物是水溶性的。更优选，所述黄酮类化合物是羟乙基芦丁，其在体外检测时不包含抗病毒活性。还更优选所述黄酮类化合物和/或黄酮类化合物的衍生物选自曲克芦丁，Veneruton，其可药用盐和其功能性衍生物。最优选所述黄酮类化合物/或黄酮类化合物的衍生物选自曲克芦丁和 Veneruton®。Veneruton®是 NOVARTIS 的注册商标，它包含羟乙基芦丁的混合物，其中约 50% 是曲克芦丁。

在本发明一个尤其优选的实施方案中，所述黄酮类化合物是如下式的曲克芦丁：



在 Mossad 等所进行的一个试验中，用葡萄糖酸锌锭剂治疗普通感冒的患者后，患者患普通感冒症状的天数减少，但用葡萄糖酸锌锭剂治疗 4 天后，总的症状得分仍然是最初的症状得分的 50% 以上。有趣的是，本发明公开了

给药黄酮类化合物和给药金属之间有协同作用(即用黄酮类化合物和金属的联合治疗的效果优于单独应用其中任何一种)。

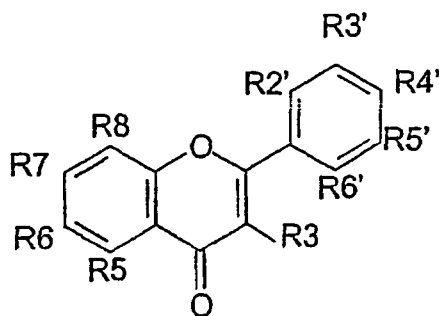
因此,本发明的第三个目的是提供一种可药用组合物,其包含药学上有效量的黄酮类化合物和/或黄酮类化合物的衍生物和/或其可药用盐,以及可药用金属和/或金属盐和/或金属复合物。

本发明的另一个目的是提供一种组配药盒,其包含药学上有效量的黄酮类化合物和/或黄酮类化合物的衍生物和/或其可药用盐,以及可药用金属和/或金属盐和/或金属复合物。

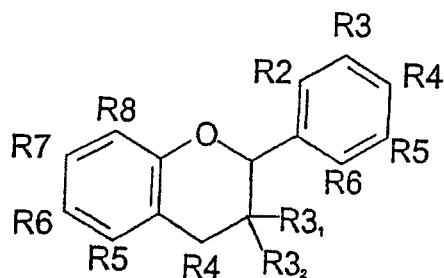
本发明的另一目的是应用治疗有效量的黄酮类化合物和/或黄酮类化合物的衍生物和/或其可药用盐,与治疗有效量的金属和/或金属盐和/或金属复合物和可药用载体一起,制备治疗一种或多种与上呼吸道和/或下呼吸道和/或眼部的普通感冒有关的病症和/或症状的药物。

本发明的另一个目的是提供一种治疗个体(包括人)的方法,其包括以单独制剂或组合制剂的形式,同时或顺序(以任何顺序)给药所述个体,治疗有效量的黄酮类化合物和/或黄酮类化合物的衍生物和/或其可药用盐,以及药学上可接受的量的金属和/或金属盐和/或金属复合物,以缓解,治愈和/或预防性治疗一种或多种与上呼吸道和/或下呼吸道和/或眼部的普通感冒有关的病症和/或症状。

在与金属联合时,依照本发明的黄酮类化合物和黄酮类化合物的衍生物包括如下通式的黄酮类化合物:



或如下通式的黄酮类化合物:



其中, R2' 选自: -H, -OH

R3' 选自: -H, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₂OH

R4' 选自: -H, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₂OH

R5' 选自: -H, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₂OH

R3 包括 R3₁和 R3₂, 选自: -H, -OH, -O-芸香糖(rutinose), -O-葡萄糖苷, -O-葡萄糖-p-香豆酸, -SOH, -O-鼠李糖

R4 选自: -(O), -OH

R5 选自: -H, -OH, -O-CH₂CH₂OH

R6 选自: -H, -OH, -OCH₃

R7 选自: -H, -OH, -O-葡萄糖, -OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -O-葡萄糖醛酸, -O-芸香糖, -O-鼠李糖葡萄糖苷

R8 选自: -H, -OH

另外, 黄酮类化合物和/或黄酮类化合物的衍生物可以是上述物质的立体异构体。另外, 黄酮类化合物和/或黄酮类化合物的衍生物可以是包含两种黄酮类化合物亚单位的二聚体。

另外, 本发明的与金属联合应用的黄酮类化合物和/或黄酮类化合物的衍生物可以是本领域技术人员已知的任何黄酮类化合物和/或黄酮类化合物的衍生物。例如所述黄酮类化合物和/或黄酮类化合物的衍生物可以是W001/03681中提及的任何黄酮类化合物和/或黄酮类化合物的衍生物, 因此, W001/03681全部纳入本文作参考。

优选, 黄酮类化合物和/或黄酮类化合物的衍生物选自具有上述通式的分子, 前提条件是当 R3' 选自-OH, -OCH₃, -OCH₂CH₂OH 时, R5' 选自-H; 当

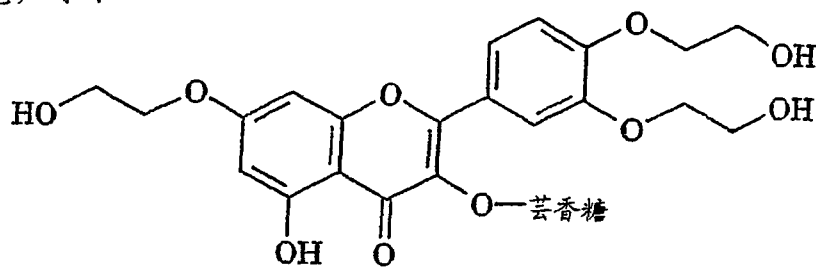
R5' 选自-OH, -OCH₃, -OCH₂CH₂OH 时, R3' 选自-H。半合成的黄酮类化合物也包含在本发明的范围内。

优选, 本发明的黄酮类化合物选自下组: 曲克芦丁, venoruton, 羟乙基芦丁(hydroxylrutosides), 橙皮苷(hesperitin), 柚皮素(naringenin), 蜜桔黄素(nobiletin), 柑桔黄酮(tangeritin), 黄芩苷(baicalein), 高良姜黄素(galangin), 金雀黄素(genistein), 槲皮素(queracetin), 表苷元(apigenin), 山奈酚(kaempferol), 漆树黄酮(fisetin), 芦丁(rutin), 木犀草素(luteolin), 白杨黄素(chrysin), 黄杉素(taxifolin), eriodictol, catechitin, 表儿茶精(epicatechin), 表没食子儿茶精(epigallocatechin), 表儿茶精没食子酸酯(epicatechin gallate), 表没食子儿茶精没食子酸酯(epigallocatechin gallate), 黄酮(flavone), sideritoflavone, hypolaetin-8-O-GI, oroxindin, 3-羟基黄酮, 桑黄素(morin), 万寿菊黄素-7-O-GI(queretagetin-7-O-GI), 坦布里廷(tambuletin), 印棉黄苷(gossypin), hipifolin, 柚皮素(naringin), 白失车菊苷元(leucocyanidol), 阿曼托黄素(amentoflavone), 和它们的衍生物以及它们的混合物。

更优选, 一条或多条 R 链是-OCH₂CH₂OH, 还更优选, 至少两条 R 链是-OCH₂CH₂OH, 最优选三条 R 链是-OCH₂CH₂OH。

优选在体外检测时所述黄酮类化合物和/或黄酮类化合物的衍生物不包含抗病毒活性。而且, 优选所述黄酮类化合物是水溶性的。还更优选所述黄酮类化合物是羟乙基芦丁, 其在体外检测时不具有抗病毒活性。更优选所述黄酮类化合物和/或黄酮类化合物的衍生物选自曲克芦丁, Veneruton, 其可药用盐和其功能性衍生物。

在本发明的一个尤其优选实施方案中, 所用的黄酮类化合物的衍生物是如下式的曲克芦丁:



曲克芦丁

一种以上的黄酮类化合物和/或黄酮类化合物的衍生物的混合物也包含在本发明的范围内。例如该混合物可含有2种，如3种，例如4种，如5种，例如6种，如7种，例如8种，如9种，例如10种，如10种以上不同的黄酮类化合物。优选，所述混合物包含8到10种不同的黄酮类化合物。

在一个优选实施方案中，本发明的黄酮类化合物的衍生物包含单-，二-，三-和四-羟乙基芦丁的混合物。更优选，所述混合物包含1%-15%（如5%-10%）的单羟乙基芦丁，25%-50%（如30%-38%）的二羟乙基芦丁，30%-70%（如45%-55%）的三羟乙基芦丁，和1%-20%（如3%-12%）的四羟乙基芦丁。最优选，所述羟乙基芦丁的混合物是Venoruton。

附图说明

图1：每天计数每一类症状（症状1-4）中“事件”的数目。第0天：无治疗；第1天=24h治疗，等等。症状4（极严重），症状3（严重），症状2（不适），症状1（极微弱的症状），症状0（没有症状）：

图2：每天计算具有“不适”症状的所有患者的总得分，并且与所谓“无治疗”组（来自Jackson等1958）（Jackson研究中的第2天作为此处的第0天）进行比较并作图。

图3：每天计数“咽喉疼痛”症状的得分，计数方法如前图。

图4：计数“打喷嚏”症状的相应得分，计数方法如前图，记7名患者的平均值。

图5：将从对照试验(Hertz)得到的平均总得分与从实施例1(KB)描述的试验得到的平均总得分进行比较，得出每单名患者的平均总症状得分的下降百分数。

图6：用制剂C(ImmumaxZn)治疗的3天期间，每单名患者的平均症状得分。

图7：天然HuIFN- α 与鼻病毒-T39的抗病毒活性。

发明详述

依照本发明，与上呼吸道和/或下呼吸道和/或眼部的普通感冒有关的病症包括普通感冒，上呼吸道和/或下呼吸道和/或眼部的病毒感染和/或细菌

感染，鼻炎，具有一种或多种与普通感冒的症状相似的症状的过敏性病症，例如由鼻病毒感染引发的过敏性鼻炎，哮喘样恶化 (asthma like exacerbations) 和/或由免疫系统多种功能异常所致的其它呼吸道功能异常，例如枯草热或类似的疾病。

进一步地，与普通感冒有关的病症包括继发性细菌感染，其在最初的病毒感染之后不久发生。继发性细菌感染可由例如存在于上呼吸道和/或下呼吸道和/或眼部的正常菌群引发。

与普通感冒有关的病症的症状可包括，但不限于下组症状：咳嗽，打喷嚏，肌肉疼痛，咽喉疼痛，声音嘶哑，咽喉刺痒，头痛，不适，寒战，流鼻涕，鼻塞，与鼻窦有关的疼痛，发热，鼻炎，粘膜肿胀，咽炎，气喘 (asthma)，以及急性和慢性支气管炎。

在本发明中，上呼吸道包括口腔，鼻子，鼻窦，咽喉以及通至会厌的呼吸道。下呼吸道包括支气管树的其余部分，包括细支气管和肺泡。本发明还涉及与呼吸道病症有关的眼部症状的治疗，所述有关是指所述病症可能累及呼吸道以及眼部的内壁粘膜层。本发明所用术语治疗也指对症状的预防，而不论所述预防实际上减少了症状的发生还是在最开始 (例如一旦暴露于感染时)，便防止了症状的出现。

依照本发明，药有效量或治疗有效量应理解为足以诱导所期望的生物学结果的量。所述结果可以是体征，症状或疾病 (例如普通感冒) 的致病因素得到改善，优选，所述结果是体征，症状或普通感冒的致病因素得到明显改善。例如，有效量通常可以使主观感觉症状减轻或由临床医生或其它合格的观察者注意到客观上有明显改善，优选所述的症状改善是明显改善。所述改善可以例如在本发明实施例公开的症状得分基础上进行评估。因此，因个体的不同，所治疗的疾病或症状的不同，有效量可有很大差异。

大多数普通感冒患者在上呼吸道感染后产生干扰素 (Cate 等, 1969)，这些干扰素本身应该基本上足以减轻感染。

因此，在本发明的一个优选方面，对病毒感染的治疗不视作直接的抗病毒作用，而视作对与病毒感染的发生或持续有关的细胞因子或其它因子的调节或抑制，所述病毒感染位于呼吸道或眼部的粘膜。进一步地，所述治疗优选抑制呼吸道或眼部粘膜的炎症过程，从而缓解普通感冒的症状。因此，本发明涉及应用黄酮类化合物和/或黄酮类化合物的衍生物治疗上呼吸道和/

或下呼吸道和/或眼部的病毒感染的症状，其中，所述黄酮类化合物和/或黄酮类化合物的衍生物在体外没有抗病毒作用。

因此，在本发明的一个优选实施方案中，所述黄酮类化合物和/或黄酮类化合物的衍生物在体外没有抗病毒或抗细菌作用。体外抗病毒作用和/或抗细菌作用可通过多种实验室检测确定。优选，所述实验室检测包括能被待检测的细菌或病毒感染的培养细胞系，以及所述细菌或病毒。更优选，所述培养细胞系是 WISH 细胞，所述病毒是选自下组的鼻病毒：鼻病毒 1A，鼻病毒 15 和鼻病毒 39。最优选所述抗病毒作用用如实施例 1 所述的 MTS 方法检测。当抗病毒作用依照如实施例 1 所述 MTS 法进行检测时，保护作用小于 10%，优选小于 7.5%，更优选小于 5%，甚至更优选小于 3%，最优选小于 2% 时可视为在体外没有抗病毒作用。

优选，黄酮类化合物和/或黄酮类化合物的衍生物的作用与活的生物体密切相关，如所述作用是对与受侵袭的粘膜有关的特定因子和生物反应的调节作用。准确的机制目前尚未为人知。

通常，普通感冒由病毒感染引发，与病毒感染有关或继发于病毒感染，这种病毒感染与普通感冒或普通感冒的症状有关。在本发明的一个实施方案中，与普通感冒有关的病症与上呼吸道和/或下呼吸道和/或眼部的病毒感染有关。

通常与普通感冒最有关的或最常引发普通感冒的病毒感染是由选自下组的一种或多种病毒引起：腺病毒(adenoviruses)，细小病毒(parvoviruses)，微小 RNA 病毒(picornaviruses)，呼肠病毒(reoviruses)，正粘病毒(orthomyxoviruses)，副粘病毒(paramyxoviruses)，沙粒病毒(arenaviruses)，嵌杯状病毒(caliciviruses)，冠状病毒(coronaviruses)，鼻病毒(rhinovirus)，流感病毒(influenza virus)，包括流感病毒 A 型和 B 型，欧可病毒(echovirus)，呼吸道合胞病毒(RSV)，和柯萨奇病毒(coxsackie virus)。鼻病毒是与普通感冒有关的最常见的病毒。术语鼻病毒旨在包括任何鼻病毒，例如鼻病毒 1-113 中的任何鼻病毒。然而，通常的情况是上述病毒存在于个体内，而这些个体没有普通感冒的症状。优选与本发明的普通感冒有关的病毒感染是由鼻病毒或冠状病毒所致。

通常，普通感冒与细菌感染有关或继发于细菌感染，这种细菌感染与普通感冒或普通感冒的症状有关。所述细菌感染在本发明的实施方案中可能是

原发感染(例如病毒感染)之后的继发感染。在本发明的一个实施方案中,与普通感冒有关的病症与上呼吸道或/或下呼吸道和/或眼部的细菌感染有关。

与普通感冒或其症状有关的细菌感染通常是由一种或多种选自以下的细菌所致:肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*),溶血性链球菌(*Streptococcus Haemolyticae*),流感嗜血菌(*Haemophilus influenzae*)以及粘膜炎莫拉氏菌(*Moraxella catarrhalis*)。

另外,普通感冒可由微生物感染引发。这种微生物感染可以导致类似于病毒感染的炎症应答,它们涉及相同的效应细胞,例如中性粒细胞。因此,这种微生物感染可以用类似于与普通感冒有关的病毒感染的治疗方式进行治疗。

许多过敏反应与类似于普通感冒症状的症状有关,令人惊奇的是,过敏性疾病的这些症状也可以通过本发明公开的方法和用途得到有效治疗。所以,在本发明的一个实施方案中,与普通感冒有关的病症是过敏性疾病。

根据本发明的过敏性病症优选选自鼻炎,哮喘,急性和慢性支气管炎,以及枯草热,这方面最常见的症状是选自以下的一种或多种症状:流鼻涕,鼻充血,打喷嚏,咳嗽,粘膜肿胀,鼻炎。更优选,依照本发明的过敏性病症选自鼻炎和枯草热。在本发明的另一方面,基于所述黄酮类化合物的衍生物对与本文上述感染或病症有关的粘膜肿胀的减轻作用,患者的所述症状可以得到缓解。本发明的另一方面还包括与昆虫叮咬有关的急性过敏性反应,本发明的另一方面,过敏反应是由食物或其它过敏原所致,在这种急性过敏反应中出现口腔和/或咽喉粘膜的肿胀。

另一方面,对由以下一种或多种因素所引发的过敏性病症的治疗也包括在本发明中:污染物,房屋内的灰尘,常见的尘螨(common dust mite)(如粉尘螨(*Dermatophagoides Farinae*)或屋尘螨(*Dermatophagoides Pteronyssinus*)),花粉(如禾本科植物花粉(grass pollen),树花粉(tree pollen)或杂草花粉(weed pollen),霉菌,动物的皮屑或羽毛,真菌孢子和慢性吸入例如小麦粉。

因此,与本发明普通感冒有关的病症可以是以如下一种或多种症状为特征的感染或普通感冒或过敏性病症:咳嗽,打喷嚏,肌肉疼痛,咽喉疼痛,声音嘶哑,咽喉刺痒,头痛,不适,寒战,流鼻涕,鼻堵塞,与鼻窦有关的疼痛,鼻炎,粘膜肿胀,咽炎,气喘(astma)和急性以及慢性支气管炎。

当与普通感冒有关的病症是过敏性病症时，优选所述病症通过向需要该种治疗的个体给药黄酮类化合物，但不同时给药金属来治疗。更优选所述黄酮类化合物选自曲克芦丁和 Veneruton®。

典型的普通感冒所产生持续约一周的症状。然而，在一些情况下，与普通感冒有关的病症所产生持续更长时间的症状。持续如此长时间的普通感冒例如可持续 10 天以上，如 2 周以上，如 3 周以上，例如一个月以上，如 6 周以上。患持续长时间的普通感冒的个体优选通过给药黄酮类化合物治疗，但不同时给药金属来治疗。更优选，所述黄酮类化合物选自曲克芦丁和 Veneruton®。

相比之下，患典型的普通感冒的个体如果是在普通感冒症状发作后的 1-5 天(优选 1-3 天)开始治疗，则优选通过给药依照本发明的黄酮类化合物和金属进行治疗。

在一个优选的实施方案中，所述黄酮类化合物和/或黄酮类化合物的衍生物不能加强干扰素介导的抗病毒活性。优选，对干扰素介导的抗病毒活性的加强作用的检测通过本发明上述检测抗病毒作用的实验室检测法进行。所述实验室检测法优选包括，在所述黄酮类化合物和/或衍生物存在和不存在的条件下检测干扰素的抗病毒作用。更优选所述检测法如本发明实施例 3 和 4 的描述进行。

干扰素可以是本领域技术人员已知的任何干扰素。所述干扰素可来源于哺乳动物包括人。所述干扰素可以是天然存在的干扰素和/或重组的干扰素。优选所述干扰素选自下组：IFN- α ，IFN- β ，IFN- γ 以及人天然白细胞干扰素。更优选所述干扰素是 HuIFN- α -2b。

所述黄酮类化合物和/或黄酮类化合物的衍生物和/或其药用盐的有效剂量优选是每天 5-5000mg。更优选是每天 10-4000mg，如 30-3000mg，甚至更优选是每天 40-2000mg，还更优选是每天 50-1000mg。

另外，所述黄酮类化合物和/或黄酮类化合物的衍生物和/或其药用盐的有效剂量与曲克芦丁的剂量相等，为每天 5-5000mg。

Venoruton 或曲克芦丁或其药用盐或功能衍生物的有效剂量是每天 5-5000mg，通常有效剂量是每天 10-4000mg，如 30-3000mg，优选 40-2000mg，更优选，每天 50-1000mg，还更优选每天 50-500mg，最优选每天 100-300mg。

本发明的黄酮类化合物和/或黄酮类化合物的衍生物的给药优选是在一

天内极频繁地给药。即每天的给药剂量被分成1到36单剂给予,优选,每天2到24次,更优选每天3到12次,如每天5到8次,例如每天6次左右给予。优选,最初的2剂同时给予。每天给药的具体次数可与给药的特定方式和所涉及的症状的严重性有关。优选的治疗是使药物在粘膜中尽可能地恒定存在,这样做的理论依据是患病期间与症状维持有关的各因素在患病粘膜中持续产生。

在一个实施方案中,本发明的黄酮类化合物或包含黄酮类化合物和金属的组合物或组配药盒(kit of parts)与第二种治疗联合应用,如与抗病毒治疗联合应用(包括抗流感的治疗如TaMiFlu®,抗鼻炎的治疗如Picovir®);或与用抗链球菌的抗体的治疗联合应用;或与干扰素(α , β , γ)和其混合物的治疗联合应用。所述抗病毒制剂包括TamiFlu或其它神经氨酸酶抑制剂或甲金胺(rimantadine)或抗RSV的抗体。

在本发明的另一个实施方案中,第二种治疗是给药抗微生物制剂。优选,抗微生物制剂是不同的和特异性的,但抗微生物制剂也可以是普通的抗生素。具体地,可给药抗微生物制剂以治疗与细菌感染有关的病症。

然而,可以单独给药本发明的黄酮类化合物或与金属(见以下所述)联合给药。具体地,依照本发明的黄酮类化合物优选不与维生素联合给药。

在一个优选实施方案中,黄酮类化合物包含在组合物或组配药盒中,这些组合物或组配药盒还包含治疗有效量的金属和/或金属盐和/或其复合物或衍生物。

依照本发明的金属优选选自下组:锌,锰,镉,钴,铁和硒。所述金属可以以例如 Zn^{2+} , Mn^{2+} , Cd^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} 和 Se^{2+} 的形式存在。最优选所述金属是锌。优选锌是 Zn^{2+} ,以其盐和/或复合物或衍生物的形式给予。

在本发明的范围内,锌可以是任何适当的形式,例如可以是葡萄糖酸锌,乙酸锌, Zn^{2+} 氨基络合物, Zn^{2+} 氨基酸络合物, Zn^{2+} DL-蛋氨酸, Zn^{2+} L-蛋氨酸,组氨酸衍生物或作为与氨基酸的衍生物与组氨酸组合,或类似物如PolaPreZinc®。另外,锌也可以是硫酸锌,氯化锌,硝酸锌,磷酸锌,滑榆酸锌,氟化锌,碘化锌,氢氧化锌,碳酸锌,铬酸锌,苯甲酸锌,乙酸锌,p-氨基苯甲酸锌,p-二甲基氨基苯甲酸锌,p-苯酚磺酸锌,p-甲氧基肉桂酸锌,乳酸锌,葡萄糖酸锌,柠檬酸锌,水杨酸锌,硬脂酸锌,月桂酸锌,肉豆蔻酸锌,油酸锌,2,5-吡啶二羧酸锌,2,6-吡啶二羧酸锌,4-吡啶二羧酸

锌, 2, 4-吡啶二羧酸锌, 3-羟基-2-羧基吡啶锌, 3-n-丙氧基-2-羧基吡啶锌, 3-n-己氧基-2-羧基吡啶锌, 5-n-丙氧基-2-羧基吡啶锌, 5-n-丁氧基-2-羧基吡啶锌, 5-(2-乙基-己氧基)-2-羧基吡啶锌, 6-n-丁氧基-2-羧基吡啶锌, 3-甲氧基-2-羧基吡啶锌, 5-甲氧基-2-羧基吡啶锌, 6-甲氧基-2-羧基吡啶锌, 6-n-己氧基-2-羧基吡啶锌, 3-甲基-2-羧基吡啶锌, 4-甲基-2-羧基吡啶锌, 4-叔-丁基-2-羧基吡啶锌, 5-甲基-2-羧基吡啶锌, 5-n-己基-2-羧基吡啶锌, 3-n-十一烷基-2-羧基吡啶锌, 4-n-十一烷基-2-羧基吡啶锌, 5-n-丁基-2-羧基吡啶锌, 6-n-十一烷基-2-羧基吡啶锌, 4-硝化甘油-2-羧基吡啶锌, 5-羟基-2-羧基吡啶锌, 4-氟-2-羧基吡啶锌, 2-羧基吡啶 N-氧化锌, 吡啶甲酸锌, 烟酸锌, 烟酰胺锌, 3, 4-二羟基苯甲酸锌, 螺旋形组氨酸锌 (Screw histidine zinc), 4-异丙基环庚二烯酚酮锌, 原卟啉锌, 卟啉锌或吡啶甲酸酰胺锌。

锌可以是上述锌盐和/或锌复合物的组合, 这包括在本发明中。这种组合可包含二个种类或更多种类。优选所述锌选自 Zn^{2+} 氨基络合物, Zn^{2+} 氨基酸络合物, 乙酸锌, Zn^{2+} DL-蛋氨酸, Zn^{2+} L-蛋氨酸, 葡萄糖酸锌和 PolaPreZinc®。优选, 锌的形式是葡萄糖酸锌或 PolaPreZinc®。

锌的有效量取决于给药的锌组分的形式。优选每剂给药 Zn^{2+} 0.1-500mg, 如 0.5-250mg, 例如 1-150mg, 如 5-100mg, 例如 10-50mg。如果锌化合物是葡萄糖酸锌, 优选每剂给药葡萄糖酸锌 5-1000mg, 更优选 10-500mg, 甚至更优选 10-100mg, 还更优选 20-80mg, 甚至更优选 30-70mg, 最优选 50mg 左右。如果锌化合物是 PolaPreZinc, 优选 1-500mg, 更优选 5-250mg, 甚至更优选 10-100mg, 最优选 25mg 左右。

黄酮类化合物和/或黄酮类化合物的衍生物和/或其药用盐和药学上可接受剂量的金属和/或金属盐和/或金属复合物, 可作为单独制剂或组合制剂同时给药, 或者可以顺序给药。

优选本发明黄酮类化合物/或黄酮类化合物的衍生物和/或金属是药物制剂的形式。因此, 本发明进一步提供用于医疗目的的药物制剂, 该药物制剂可以是单一的组合物也可以是组配药盒, 它包含本发明定义的黄酮类化合物和/或黄酮类化合物的衍生物和金属和/或金属盐和/或金属复合物或其可药用盐, 以及本发明所定义的可药用载体。

本发明的药物制剂可通过常规技术制备, 例如按照 Remington 所描述的

制备: The Science and Practice of Pharmacy 1995, edited by E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19th edition, Easton, Pa。药物制剂有本领域技术人员公知的多种形式。例如, 所述药物制剂可以是溶液, 分散液, 乳液, 悬浮液, 生物粘附和非生物粘附的凝胶, 粉剂, 微球体, 片剂, 锭剂, 口嚼片, 口香糖, 丸剂, 胶囊, 扁囊剂(cachet), 栓剂, 可扩散的颗粒, 滴剂, 喷雾剂, 气雾剂, 吹入剂, 吸入剂, 膜片, 棒糖, 软膏, 洗剂, 乳膏, 泡沫剂, 植入剂, 糖浆或香膏。技术人员可根据药物传输领域内的普通知识选择适当的给药形式。

据信, 通过将本发明黄酮类化合物和/或金属局部直接应用到目标粘膜可以获得最佳的效果。因此, 优选向粘膜局部直接给药, 更优选向上呼吸道和/或下呼吸道和/或眼部的粘膜局部直接给药, 甚至更优选通过口腔粘膜而局部直接给药。通常将所述制剂分布到需治疗的特定病症或症状所涉及粘膜的主要部分。

依照本发明的药物组合物和/或组配药盒通常包含可药用载体, 其可以是固体, 也可以是液体。载体可以是一种或多种物质, 它们还可用作稀释剂, 调味剂, 增溶剂, 润滑剂, 悬浮剂, 结合剂, 防腐剂, 湿润剂, 片分解剂, 或胶囊化物质。这样的载体包括药品级甘露醇, 乳糖, 淀粉, 硬脂酸镁, 糖精钠, 滑石, 纤维素, 葡萄糖, 乳糖, 果胶, 糊精, 淀粉, 明胶, 蔗糖, 碳酸镁, 西黄蓍胶, 甲基纤维素, 羧甲基纤维素钠, 低熔点蜡, 可可脂以及类似物。优选药物载体是硬脂酸镁。另外, 所述药物制剂可包括着色剂, 调味剂, 稳定剂, 缓冲剂, 人工和天然的甜味剂, 扩散剂, 增厚剂, 增溶剂, 以及类似物。

在粉剂的情况下, 所述载体是精细分散的固体, 它是与精细分散的活性成分的混合物。在片剂的情况下, 活性成分与具有所需结合能力的载体以适当比例混合, 并且被压缩成所期望的形状和大小。粉剂和片剂优选包含约 1 % 至约 70 % 的活性成分。

适合口腔局部给药的制剂包括锭剂, 其在调味基质(通常是蔗糖和阿卡胶或西黄蓍胶)中含有活性制剂; 软锭剂(pastilles), 其在惰性基质如明胶和甘油或蔗糖和阿卡胶中包含活性成分; 漱口剂, 其在适当的液体载体中含有活性成分。在一个优选实施方案中, 所述锭剂包含山梨醇和/或薄荷油。

本发明的化合物可制备成鼻腔给药的制剂。用常规方法, 例如用滴管,

移液管或喷雾器将溶液或悬浮剂直接应用到鼻腔。所述制剂可以单剂或多剂形式提供。在后一种情况下，通过滴管或移液管给药患者适当的，预先确定量的溶液或悬浮剂。在喷雾剂的情况下，通过有刻度的雾化喷雾泵给药。

本发明的化合物可制备成用于气雾剂给药的制剂，特别是给药到呼吸道并包括鼻内给药的制剂。所述化合物通常是小颗粒的，例如5微米或更小的等级。这种颗粒大小可通过本领域公知的方式获得，例如通过微粉化的方式。可将活性成分与适当的推进剂在一起加压包装，所述推进剂如氯氟碳(CFC)，例如二氯二氟甲烷，三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷，二氧化碳或其它适当的气体。气雾剂还可以方便地包含表面活性物质如卵磷脂。药物剂量可以通过有刻度的阀来控制。或者以干粉形式提供活性成分，例如所述化合物与适当粉剂基质(如乳糖，淀粉，淀粉衍生物如羟基丙甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮(PVP))的粉剂混合物。粉剂载体可以在鼻腔中形成凝胶。所述粉剂组合物可以以单位剂量的形式提供，例如可以在胶囊或例如明胶的药筒或泡罩丸(blister pack)中，其中的粉剂通过吸入方式给药。

令人惊奇的是，本发明发现，尽管普通感冒通常是由上呼吸道和/或下呼吸道的感染所致，通过局部直接给药到口腔粘膜也可得到有效治疗。因为通过局部直接给药到口腔粘膜对所需治疗的个体而言非常方便，所以通过所述粘膜直接给药是本发明的一个突出优点。另外，本发明还发现，过敏性鼻炎也可通过将本发明的化合物直接给药到口腔粘膜进行治疗。因此，本发明的化合物优选制备成能直接应用到口腔粘膜的锭剂，口嚼片剂，口香糖，滴剂，喷雾剂和气雾剂。最优选，本发明的化合物制备成能直接应用到口腔粘膜的锭剂。

需要本发明治疗的个体可以是任何个体，但优选，所述个体是人。该个体通常有一个与症状有关的得分，所述得分根据患者日记(Patents diary)中所公开的评分系统(参见实施例)为至少4到5，如至少是6，优选至少是10，更优选所述患者有至少15的得分，而得分是3或小于3的个体不视为患病。通常情况下，得分在5到6或更低的人可以继续其工作。

本发明的另一个方面，所述治疗导致降低症状的严重性，其对应于在开始治疗的24小时内使依照本文患者日记测量的得分降低至少15%，如至少25%，更优选至少30%。治疗48小时后，所述得分优选在48小时内降低至少20%，如从开始治疗起48小时之内降低至少30%，例如约40到60%，

更优选至少 40 %，还更优选至少 50 %，甚至更优选至少 60 %。治疗 72 小时优选使依照本文所述患者日记测量的得分从开始治疗起 72 小时内降低至少 30 %，优选降低至少 40 %，更优选至少 50 %，甚至更优选至少 55 %，还更优选至少 59 %，甚至更优选至少 65 %，最优选 70 %。然而，症状得分优选的减低值取决于所需治疗的与普通感冒有关的病症，治疗方案以及个体患者。

已知黄酮类化合物具有抗氧化特性，并依照本发明的另一方面，黄酮类化合物是具有单一态氧淬灭(singlet Oxygen Quenching)的黄酮类化合物，¹O₂淬灭 K 的速率常数测定为 10⁴-10⁹ M⁻¹s⁻¹。优选，所述速率为 10⁴-10⁸ M⁻¹s⁻¹。单一态氧淬灭可以用本领域技术人员已知的多种溶剂进行检测。优选，所述溶剂选自下组：CD₃OD，CCl₄和 CH₃OH 的 1:3 的混合物和 CH₃CN。

实施例

制剂 A (Immunumax)

Venoruton®	50mg
山梨醇	934mg
薄荷油	8mg
硬脂酸镁	10mg
总量	1000mg

制剂 B

曲克芦丁	50mg
山梨醇	934mg
薄荷油	8mg
硬脂酸镁	10mg
总量	1000mg

制剂 C (ImmunumaxZn)

Venoruton® (Novartis)	50mg
葡萄糖酸锌 (Fertin)	50mg

山梨醇	882mg
薄荷油	8mg
硬脂酸镁	10mg
总量	1000mg

实施例 1

病毒滴定

鼻病毒 1A, 鼻病毒 15 和鼻病毒 39 依照四唑氮盐 (MTS) 法进行滴定 (Berg et al., 1989; Berg and Qwen, 2001a, Hansen et al., 1989)。将 WISH 细胞以每孔 3000 个细胞的浓度接种在微孔盘 (micro tray) 中, 在 37℃, 5 % CO₂ 条件下温育过夜; 第二天上午将培养基分别更换为包含有 10 倍稀释的鼻病毒 1A, 鼻病毒 15 或鼻病毒 39 的新鲜培养基, 并将所述微孔盘在 33℃ 温育 4-5 天; 显微镜检查确定致细胞病变效应 (CPE) 完全出现 (CPE 等于 100 %)。在随后的试验中, 将产生 100 % 病变的病毒最小量 (即所述病毒的最高稀释度) 用作“攻击病毒”。用破坏百分数定量 CPE 如下进行: 将 MTS (Berg 和 Owen, 2001a) 加入到所有的培养物中, 37℃ 温育 3 小时 (无 CO₂) 后, 如前所述 (Berg 等, 1989, Hansen 等 1989) 在扫描仪上读取各微孔盘的读数。未用病毒感染的细胞培养物用作本试验的对照细胞培养物; 因为这些细胞未被破坏, 所以它们的 OD 值最高; 加入到不同孔中的病毒浓度不同, 所读取的 OD₄₉₂ 值也因此不同; 100 % CPE 产生低 OD 值 (<0.200); 对应于完全没有感染 (对照细胞) 的 0 % CPE 产生高 OD 值 (>1.200)。

实施例 2

通过 MTS 系统检测发现葡萄糖酸锌无抗病毒活性

将 WISH 细胞接种在微孔盘的各孔中, 在 34℃, 5 % CO₂ 的条件下温育 24 小时; 然后将培养基更换为包含 2 倍稀释 (将 1 % 的原液进行 1:10 稀释) 的葡萄糖酸锌的培养基, 并在 33℃, 5 % CO₂ 的条件下再温育 3-4 天; 接下来的一天, 加入攻击病毒, 33℃, 5 % CO₂ 的条件下温育 3-5 天, 然后加入 MTS, 用 OD 扫描仪检测微孔盘 (Berg 等, 1989; Hansen 等, 1989)。或者, 用其它锌盐/复合物或用黄酮类化合物的衍生物, 曲克芦丁, Veneruton® 或槲皮素替代葡萄糖酸锌与 WISH 细胞温育。

加入葡萄糖酸锌后没有检测出对抗鼻病毒的实质性保护作用 (<2% 保护)。在葡萄糖酸锌存在下温育的各孔的 OD 信号与病毒对照曲线非常相近 (图 7)。在检测其它锌盐/复合物的抗病毒作用时也观察到类似的结果。当向 WISH 细胞中加入黄酮类化合物的衍生物, 曲克芦丁和 Veneruton 时, 它们也未显示出任何抗病毒作用 (<1% 保护)。但槲皮素在对细胞无毒性的水平上有中等抗病毒作用 (10-15 % 保护)。

实施例 3

干扰素- α (rHuIFN- α -2b) 对鼻病毒(1A, 15 或 39) 的抗病毒活性。

将 3,000 个 WISH 细胞接种在微孔盘中, 第二天上午将培养基更换为包含 2% 血清, 2 倍稀释的 rHuIFN- α -2b(Intron A) (稀释自 0-30 单位/ml 的原液) 的新鲜培养基。温育过夜后, 将培养基更换为包含攻击病毒的新鲜培养基, 并在 33°C, 5% CO₂ 的条件下温育 3-5 天, 如实施例 2 所述进行进一步处理。

图 7 的结果清楚地表明, 鼻病毒对 HuIFN- α -2b 比较敏感(50%保护)。然而, 在大约 8-15 单位/ml 浓度时可使保护作用达到 90-100%。

实施例 4

曲克芦丁和干扰素- α (rHuIFN- α -2b) 对抗鼻病毒(1A, 15 或 39)

试验如实施例 3 进行, 其中, 将各种恒定浓度的曲克芦丁或 Veneruton 或其它相关衍生物与 2 倍稀释的干扰素一起加入到 WISH 细胞中。来自这一系列试验的典型实例在曲克芦丁的浓度低于 2.5mg/ml 时对干扰素系统不产生任何增效作用(<1%)。当曲克芦丁的浓度高于 2.5mg/ml 时, 对细胞具有毒性。

实施例 5

鼻炎和普通感冒

有 2 人参与的初步试验

病例 1

A) 一例 60 岁的健康老人患鼻炎, 偶尔伴有咳嗽。给该患者一片制剂 B, 舌下服用, 并使药片在 4 到 5 分钟内慢慢融化。这之后 10 分钟内, 鼻炎的感觉渐渐消失。(鼻炎消失, 咳嗽消失)。

大约 20 到 30 分钟后鼻炎再次出现, 如上述再给患者 1 到 2 片制剂 B, 之后未观察到再有鼻炎发生。轻度的头痛消失。未观察到副作用。治疗迅速呈现效果充分提示所述效果是由该药物的局部作用而不是全身作用产生的。

这一患者此前在偶尔出现轻度鼻炎时曾用 1-2 剂锭剂(制剂 B) 自我治疗, 每次一剂锭剂可使鼻炎消失。

病例 2

B) 一例 57 岁的健康女性开始咳嗽并出现上述早期鼻炎; 给该患者应用一片制剂 B, 舌下保持 3-5 分钟含服。数小时后问及其结果时, 她回答在仅

服用一片后 30-45 分钟内鼻炎已消失。未发现副作用。

对病例 1 和病例 2 的初步总结

包含 1-3 片制剂 B 的口腔治疗显示是有效的,因为早期鼻炎和咳嗽消失。在之后的 4-8 周期间(截止到 1999 年 12 月 15 日)患者未再患新的鼻炎或感冒。

C) 在医生办公室进行的涉及 7 个普通感冒患者的初步试验

基于以上结果,决定进行涉及 10 到 15 名患者的小型控制试验,所述患者自然患有感染并因此在医生办公室(HA)进行治疗。典型普通感冒的好发季节是从 9 月到 2 月,但遗憾的是不可能在 2000 年 3 月末之前安排小型控制“试验”。

患者的治疗

来医生办公室(HA)的患者主诉发冷,鼻炎,严重的咽炎或其它普通感冒综合征(参见患者日记),请这些患者填写包含相关医学检测,年龄,性别的患者日记(参见以上所述),正在进行医学治疗的患者不包括在内,感冒症状发作的日期如日记中所示-参见附件。用普通感冒的常见症状,而不是通过特殊的手段对入选的患者作出判断。因此大部分患者在来医生办公室之前都患感冒至少 1-2 天。推断这些患者所患感冒比没有来医生办公室的其它患者严重是合理的。

用上述 ImmuMax 锭剂(制剂 A)(50mgVenoruton®)治疗具有普通感冒常见特征的总共 7 名患者(参见上述患者日记的附件),共 3 天。指导每名患者每天填写患者日记(0 天是第一次到医生办公室接诊的那一天),然后以如下方式给药:患者舌上或舌下服用一剂锭剂,使其在 4-5 分钟的最短时间内融化。(之后的 15-20 分钟不能进食液体或食物。)如果需要,30 分钟后,患者可再服一剂锭剂;每天一共服用 5 剂锭剂,这是每天的最大剂量。

患者每天填写日记,并在治疗后数天将它们返回到医生办公室。

结果

上述极其有限的初步试验的结果显示在表 1-8 中,总结在图 1-6 中。将事件定义为 5 种不同症状分类中注明的分值。在表 1/图 1 中的资料显示在 5 种症状分类中 7 名患者每天的事件数,其支持“早期”初步“试验”,因为大部分严重症状在 48 小时之后已经消失;再过 24 小时,患者几乎完全恢复。症状 4(极严重)的曲线在第一个 24 小时内下降,在剩下的 48 小时停留在几

乎 0 的位置。症状 3(严重)的曲线在第 0 天的数值是 15；该曲线与症状 4 的曲线平行下降，在第 2 天(=48 小时治疗)7 名患者不再有症状 3 的得分。症状 2 的曲线与前两条曲线平行下降，在第 3 天汇报症状 2 的得分是 3。症状 1 的曲线在第 1 天达到高峰，在第 3 天降到数值 8。症状 0 的曲线在第 1 天的得分是 8；然后在第一个 24 小时之内与症状曲线 3 平行上升，但其在第 3 天持续上升到 45。

综上所述，症状 0 的症状事件得分曲线上升到最大值这一事实支持对 2 名患者的较早期的发现，所述患者也是在 2 天之内痊愈。

因为每名患者填写日记，所以每一症状在 0-4 级都有一个得分。将这些得分与 Jackson 等, Arch. Internal. Med. 101:267-278, 1958 的“无治疗”对照组的得分相比较(Jackson 研究中的第 2 天是此处的第 0 天)；将所有具有“不适”综合征的患者的总得分与所谓的“无治疗”组的得分进行比较。接受治疗的患者的曲线几乎直线下降，与无治疗但感染的患者的曲线形成对照。在第 3 天，治疗组与无治疗组相比，得分明显下降(图 2，表 2 和 3)。类似的，咽喉疼痛的得分在治疗 3 天后与无治疗组相比明显下降(图 3，表 4 和 5)。打喷嚏的得分在治疗 3 天后接近 0，这与无治疗组形成对照(图 4，表 6 和 7)。

另外，将该研究与对照试验相对比，所述对照试验称为 Hertz，其中 23 名普通感冒患者接受了 6 天的另一种试验药物的喷雾剂治疗(尽管可见一些轻微作用，但该试验的结果被判断为阴性)。该试验用作患者未经治疗的(安慰剂)对照组。比较这两个组的平均总得分，所得结果以下降百分数表示，本发明试验与 Hertz 试验(显示不同的下降)相比，每天的症状得分下降 50%。基于这种比较，可以认为本发明试验与安慰剂研究相比症状得分有明显下降。

表 1

	每天的 X 得分	A	B	C	D	E	总数
		症状 0	症状 1	症状 2	症状 3	症状 4	
		Y	Y	Y	Y	Y	
1	0	8	6	20	15	6	55
2	1	9	22	15	8	0	54
3	2	26	23	5	0	1	55
4	3	45	7	3	0	0	55

每天计数每一类(症状 1-4)中事件的数目，症状 4(极严重)，症状 3(严重)，症状 2(不适)，症状 1(极轻微症状)，症状 0(无症状)。

表 2

A 接受治疗的患者								
每天的 X 得分								
X	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7	
1	0	2	3	3	2	1	4	2
2	1	2	2	1	1	1	3	1
3	2	1	1	1	0	1	1	1
4	3	1	0	0	0	0	1	1

0-3 天患者 Y1 - Y7 的不适的得分

表 3

B 未经治疗的患者							
	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7
1	2.240						
2	2.660						
3	2.450						
4	1.750						

来自对照组的不适的得分

表 4

A 接受治疗的患者								
每天的 X 得分	X	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7
1	0	0	2	2	3	3	1	3
2	1	0	2	1	1	0	0	2
3	2	0	1	1	0	0	0	3
4	3	0	0	0	0	0	0	2

0-3 天患者 Y1 - Y7 的咽喉疼痛的得分

表 5

B 未经治疗的患者							
	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7
1	4.0						
2	4.0						
3	2.8						
4	2.1						

来自无治疗组的咽喉疼痛的得分

表 6

A 接受治疗的患者								
每天的 X 得分	X	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7
1	0	1	3	2	3	4	0	2
2	1	0	2	1	1	2	0	2
3	2	0	1	1	0	0	0	2
4	3	0	0	0	0	0	0	1

0-3 天患者 Y1 - Y7 的打喷嚏的得分

表 7

B							
未经治疗的患者							
	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7
1	2.170						
2	1.680						
3	1.400						
4	1.300						

来自对照组的打喷嚏的得分

表 8

	每天的 X 得分	A 下降 % K	B 下降 HE	C C 组数据 Y	D D 组数据 Y	E E 组数据 Y
1	0	0	0			
2	1	50	22			
3	2	50	24			
4	3	48	37			

总症状得分的下降百分数。K 是本发明试验，HE 是 Hertz 试验

得自 7 名患者的初步试验结论

基于图 1-5 的结果发现，接受治疗的普通感冒患者痊愈时间明显快于未经治疗组，因为其普通感冒病程从 6-7 天下降到 2-3 天，时间减少了约 50 %。而且，其在第一个 24 小时之内比较恼人的症状似乎已经得到清除。

实施例 6

对 3 名患过敏性呼吸道病症的患者的初步试验

病例 1

一名 56 岁的患者(BK/230244)对禾本科植物和桦树的花粉过敏，来医生办公室寻求建议；该患者有鼻炎和眼部刺激症状；近 2 周内所述病症没有变化(在此期间未进行治疗)。该患者接受了实施例 1 所述 ImmuMax 的治疗，并要求其在 5 天后作汇报，填写患者日记中的调查表。在治疗的最初 2-3 天内总症状得分下降 95 % 以上。

病例 2

一名 38 岁的患者(CH/120962)，对桦树花粉严重过敏，去医生办公室寻求帮助；所述严重过敏包括鼻炎和眼部刺激；这些症状已持续了 2-3 天；在患者去医生办公室前没有接受任何治疗。给予患者如病例 1 的同种治疗，并要求其填写患者日记，5 天后进行汇报：最初患者声音嘶哑，咽喉疼痛和咽喉刺痒，咳嗽等等的得分非常高。用 ImmuMaX 治疗 2 天后，发现有明显改善，症状得分下降 75 % 以上。

病例 3

一名 66 岁的患者(ES/270334)普通感冒症状已持续 2 周；给予该患者如上所述的 ImmuMaX，并在 5 天之后作汇报；第 0 天，症状得分是可能的总得分的约 50 %；治疗 2-3 天后症状得分下降 95 % 以上。

初步结论：

基于来自这组极有限的过敏性患者的结果发现，似乎 Venoruton®对过敏(花粉过敏和类似的过敏)有一定的作用；而且，由慢性的上呼吸道感染(病毒或细菌感染或两者兼有)所致的过敏也可能用 ImmuMaX 能得到有效的治疗。

评注

只通过口腔/局部途径进行治疗还需要进一步开发，该种给药方式是颇为令人惊奇的，因为目前如果不是全部也是大多数抗过敏病症的治疗是用喷雾剂或全身给药的方式进行。我们新的给药形式支持以下说法，即引发过敏反应/哮喘样综合征的最早期的事件之一是中性粒细胞的募集，这些中性粒细胞实际上与感染过程和/或炎症应答影响的区域一直保持接触，因而这也支持我们目前的假说，即通过药物如芦丁等有可能控制这些事件的发生。

实施例 7

涉及 7 名在医生办公室用 ImmuMaxZn 治疗的普通感冒患者的初步试验

在医生办公室作汇报的 7 名患者，已有普通感冒的常见症状(咽喉疼痛，咳嗽，打喷嚏，流鼻涕等)1-3 天，对这些患者进行治疗。每名患者在 3 天的治疗期间口服 20 片 ImmuMaxZn(包含 50mg veneruton 和 50mg 葡萄糖酸锌，参见制剂 C)。第一天时所述患者服用 5-7 片。要求所述患者坚持记录患者日记(参见本文上述)。7 名患者全部对治疗产生了应答，基于患者日记的症状得分下降 40-50 %。

所述结果显示在图 6 和表 9。这些曲线证明，治疗后症状得分显著下降。

症状得分的下降使所述患者有可能从事他们正常的工作。

实施例 8

包括患普通感冒的 42 名患者的试验

所述试验在丹麦实施，仅成年人参与这项试验。患普通感冒的 42 名患者用 Immumax (制剂 A) 或 ImmumaxZn (制剂 C) 治疗。每一患者每天接受的最大量是 5 剂锭剂，在治疗期间共接受 20 剂锭剂。每一锭剂舌上或舌下含服，并使其慢慢融化 (3-5 分钟)，接下来的 10 分钟患者不能进水或进食。

要求每一患者填写患者日记 (参见本文以上所述)。所得试验结果总结于表 10-17。

用 Immumax 或 ImmumaxZn 治疗 3 天后症状得分明显下降。然而，当比较表 11 和表 15 的结果时发现，在症状出现后 3 天内开始治疗的典型普通感冒综合征患者对 ImmuMaxZn 治疗的应答优于 ImmuMax 治疗。用 ImmuMax 治疗 3 天后症状得分平均下降 59%，但用 ImmuMaxZn 治疗 3 天后症状得分平均下降 78%。

另外发现，治疗的成功不取决于进行治疗所处的月份。因为在丹麦 9 月，十月和十一月发生的大多数普通感冒是由鼻病毒引起的，在丹麦一月，二月和三月发生的大多数普通感冒是由冠状病毒引起的，这表明所述治疗对不同类型病毒感染是有效的。因此，ImmuMax 或 ImmuMaxZn 的作用可能不是在体内的直接抗病毒作用。

表 10 ImmuMaxZn 治疗的 24 小时内的典型普通感冒综合征患者

月份	Pt. No.	有症状的天数	最初的 SS	第三天的 SS	治愈 (C 或 NC)	过敏原	患者的评价
十一月	21-00	<1	14	2	C	无	
三月	12-01	<1	6	0	C	无	效果好

表 11 用 ImmuMaxZn 治疗 3 天内的典型普通感冒综合征患者

月份	Pt. No.	有症状的天数	最初的 SS	第三天的 SS	治愈 (C 或 NC)	过敏原	患者的评价
十一月	22-00	3	11	4	C	无	
十一月	27-00	3	14	0	C	无	极好
十一月	37-00	1	10	0	C	无	好
十二月	41-00	3	30	3	C	无	
十二月	42-00	1	10	7	部分	无	好!
一月	03-01	2	24	6	部分	无	效果好!
三月	07-01	2	18	6	部分	无	

表 12 用 ImmuMaxZn 治疗的普通感冒综合征/过敏患者

月份	Pt. No.	有症状的天数	最初的 SS	第三天的 SS	治愈 (C 或 NC)	过敏原	患者的评价
十一月	29-00	3	15	3	C	花粉	一般
十一月	31-00	14	10	5	(C)	桦树	
十一月	35-00	8	20	14	NC		
十二月	46-00	3	10	2	C	禾本科植物	好
十二月	47-00	3	20	15	NC	禾本科植物	
三月	08-01	2	16	5	(C)	花粉	好

表 13 用 ImmuMaxZn 治疗 3 天后的典型普通感冒综合征患者(无任何过敏背景)

月份	Pt. No.	有症状的天数	最初的 SS	第三天的 SS	治愈 (C 或 NC)	过敏原	患者的评价
十一月	28-00	6	21	9	PR	无	
十一月	33-00	30	5	5	NC	无	
十一月	34-00	4-5	29	29	NC	无	
十一月	36-00	64	22	23	NC	无	
一月	48-00	6	9	2	C	无	
三月	06-01	7	11	2	C	无	效果好
三月	09-01	14	7	3	C	无	效果好

表 14 用 ImmuMax 治疗 24 小时内的典型普通感冒综合征患者

月份	Pt. No.	有症状的天数	最初的 SS	第三天的 SS	治愈 (C 或 NC)	过敏原	患者的评价
十月	17-00	<1	18	21	NC	无	
十一月	30-01	<1	5	5	NC	无	

表 15 用 ImmuMax 治疗 3 天内的典型普通感冒综合征患者

月份	Pt. No.	有症状的天数	最初的 SS	第三天的 SS	治愈 (C 或 NC)	过敏原	患者的评价
一月	13-00	2	20	1	C	无	
十月	14-00	2	33	2	C	无	
十一月	15-00	2	11	9	NC	无	
十二月	19-00	2	32	30	NC	无	
十一月	20-00	2	23	9	部分	无	
十一月	38-00	3	9	3	C	无	好
三月	07-01	2	18	6	部分	无	

表 16 用 ImmuMax 治疗的普通感冒综合征/过敏患者

月份	Pt.No.	有症状的天数	最初的 SS	第三天的 SS	治愈 (C 或 NC)	过敏原	患者的评价
十一月	02-00	14	27	8	(C)		
十一月	03-00	14	5	0	C		
一月	52-00	6	15	12	NC	禾本科植物	
一月	53-00	6	10	7	NC	禾本科植物	作用微弱

表 17 用 ImmuMax 治疗 3 天后的典型普通感冒综合征患者(无任何过敏背景)

月份	Pt.No.	有症状的天数	最初的 SS	第三天的 SS	治愈 (C 或 NC)	过敏原	患者的评价
一月	18-00	4	33	2	C	无	好
三月	25-00	14	15	1	C	无	
十二月	39-00	8	15	3	C	无	一般
十二月	40-00	6	17	5	C	无	一般
十二月	43-00	30	9	7	NC	无	
一月	18-00	4	33	2	C	无	好
三月	25-00	14	15	1	C	无	

表 10-17. SS 是症状得分, C 是治愈, NC 是未治愈, Pt.No. 是病例号, 月份是指进行治疗所处的月份, 有症状的天数是指在开始治疗前患者患普通感冒或普通感冒相关病症的天数。第三天是指治疗的第三天。

参考文献

Arruda, E., et al., Location of human rhinovirus replication in the upper respiratory tract by in situ hybridization. J.Inf.Dis.- JID, 1995. 171(May): p. 1329-1333.

Berg, K., Simonsen, B. H., Hansen, M. B. , and Nielsen, S., 1989, A Method for Analysing a sample for the presence of a biological substance, especially a virus, use of the method for quantitative determination of biological substances and agents for use in as we as novel substances detected by the method, PCT/DK/, 89/00010, pp.1.

Berg, K., Hansen, M. B. , and Nielsen, S. E., 1990, A sensitive bioassay for precise quantification of interferon activity as measured via the mitochondrial dehydrogenase function in cells (MTT-method), AMPIS, 98, 156.

Berg, K., and Owen, T. C., 2001a, The usage of the MTS/PMS-method as a tool for measurements of rhinovirus infections in vitro and its application for quantification of antiviral activity, J. APMIS, (submitted).

Broide, D.H. et al.: J. Allergy Clin.Immunol. 89:958 (1992).

Cate, T., R.B. Couch, and K.M. Johnson, Studies with rhinoviruses in volunteers: production of illness, effects of naturally acquired antibody and demonstration of a protective effect not associated with serum antibody. J.Clin.Invest., 1964. 43(no.I): p. 56-67.

Cate, T.R., G. Douglas, and R.B. Couch, Interferon and resistance to upper respiratory virus illness. Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 1969. 131: p. 631-636.

Farr, B., et al., A method for measuring polymorphonuclear leukocyte concentration in nasal mucus. Acta Otolaryngol (Stockh), 1984. suppl. 413: p. 15-18.

Arruda, E., et al., Location of human rhinovirus replication in the upper respiratory tract by in situ hybridization. J.Inf.Dis.- JID, 1995. 171(May): p. 1329-1333.

Berg, K., Simonsen, B. H., Hansen, M. B. , and Nielsen, S., 1989, A Method for Analysing a sample for the presence of a biological substance, especially a virus, use of the method for quantitative determination of biological substances and agents for use in as we as novel substances detected by the method, PCT/DK/, 89/00010, pp.1.

Berg, K., Hansen, M. B. , and Nielsen, S. E., 1990, A sensitive bioassay for presice quantification of interferon activity as measured via the mitichondrial dehydrogenase function in cells (MTT-method), AMPIS, 98, 156.

Berg, K., and Owen, T. C., 2001a, The usage of the MTS/PMS-method as a tool for measurements of rhinovirus infections in vitro and its application for quantification of antiviral activity, J. APMIS, (submitted).

Broide, D.H. et al.: J. Allergy Clin.Immunol. 89:958 (1992).

Cate, T., R.B. Couch, and K.M. Johnson, Studies with rhinoviruses in volunteers: production of illness, effects of naturally acquired antibody and demonstration of a protective effect not associated with serum antibody. J.Clin.Invest., 1964. 43(no.I): p. 56-67.

Cate, T.R., G. Douglas, and R.B. Couch, Interferon and resistance to upper respiratory virus illness. Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 1969. 131: p. 631-636.

Farr, B., et al., A method for measuring polymorphonuclear leukocyte concentration in nasal mucus. Acta Otolaryngol (Stockh), 1984. suppl. 413: p. 15-18.

Fachet, F. and M. Gabor, Effect of flavonoids on delayed-type hypersensitivity in inbred mice. *Flavonoids...*, ed. F.e. al. 1977. 395-399.

W. Felix, The actions of hydroxyethylrutin on edema formation due to various capillary damaging substances. *Flavonoids and Bioflavonoids*, ed. F.e. al. 1977: Elvier. 411-416.

Gabor, M. and G. Blazso, Effect of o-beta-hydroxyethyl-rutin on rat-paw edema induced by carrageenin and prostaglandin E1. *Flavonoids...*, ed. F.e. al. 1977: Elsvier. 38186.

Gaffey, M. and e. al, Ipratropium bromide treatment of experimental rhinovirus infection. *Antimicrob.Agents Chemother.*, 1988. 32: p. 1644-1647.

Gern, J.E., et al., Rhinovirus enters but does not replicate inside monocytes and airway macrophages. *J.Immunol.*, 1996.: p. 621-627.

Gern, J.E. and W.W. Busse, Association of rhinovirus infections with asthma. *Clinical Microbiology Reviews*, 1999. 12 (no. 1, January): p. 9-18.

Ginsburg, I., *Could synergistic interactions among reactive oxygen species, proteinases, membrane-perforating enzymes, hydrolases, microbial hemolysins and cytokines be the main cause of tissue damage in infectious and inflammatory conditions?* *Med. Hypotheses*, 1998. 51(4): p. 337-46

Graham, N., et al., Adverse effects of aspirin, acetaminophen and ibuprofen on immune function, viral shedding and clinical status in rhinovirus-infected volunteers. *J.Infect.Dis.*, 1990. 162: p. 1277-1282.

Grünberg, K. and P.J. Sterk, Rhinovirus infections : induction and modulation of airways inflammation in asthma. *Clinical and Experimental Allergy*, 1999. 29(suppl. 2): p. 65-73.

Gwaltney, J.M.j., Rhinovirus infection of the normal human airway. Review. *american journal of respiratoty and critical care medicine*, 1995. 152(4): p. S36-S39.

Hansen, M. B., Nielsen, S. E., and Berg, K., 1989, Re-examination and further development of a precise and rapid dye method for measuring cell growth/cell kill, J.Immunol.Methods, 119, 203.

Hayden, F.G., et al., Human nasal mucosal responses to topically applied recombinant leukocyte A interferon. The journal of infectious diseases, 1987. 156(1): p. 64-72.

Hayden, f., J.J. Gwaltney, and R. Colonno, Modification of experimental rhinovirus colds by receptor blockade. Antiviral Res., 1988. 9: p. 233-247.

Ihrcke, N.S., et al., Role of heparan sulfate in immune system-blood vessel interactions. Review. Immunology today, 1993. 14(10): p. 500-505.

Jackson et al., Arch. Internal. Med. 101:267-278, 1958

Johnston, S.L., et al., Use of polymerase chain reaction for diagnosis of picornavirus infection in subjects with and without respiratory symptoms. Journal of clinical microbiology., 1993. Jan.: p. 111-117.

Monto, A. and e. al, Ineffectiveness of postexposure prophylaxis of rhinovirus infection with lowdose intranasal alpha 2b interferon in families. Antimicrobiol. Agents Chemother., 1989. 33: p. 387-390.

Mussad SB, Macknin ML, Medendorp SV nad Mason P, 1996, Zinc gluconate lozenges for tresting the common cold , a randomised, double blind, placebo-controlled study.

Naclerio, R. and e. al, Kinins are generated during experimental rhinovirus colds. J,Infect.Dis., 1988. 157: p. 133-142.

Proud, D. and e. al, Kinins are generated in nasal secretions during natural rhinovirus colds. J.Infect.Dis., 1990. 161: p. 120-123.

Rotbart, H.A., *Antiviral therapy for interoviruses and rhinoviruses*. Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 2000. 11: p. 261-271.

Spector, S.L., The common cold: current therapy and natural history. *J. Allergy. Clin. Immunol.*, 1995. 95(5 part 2): p. 1133-1138.

Sperber, S.P., P. Levine, and e. al, Ineffectiveness of recombinant interferon-beta serine nasal drops for prophylaxis of natural colds. *J. Infect. Dis.*, 1989. 160: p. 700-705.

Turner, R.B., et al., Sites of virus recovery and antigen detection in epithelial cells during experimental rhinovirus infection. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 1984. suppl. 413: p. 9-14.

Van Damme, J., et al., A novel. NH₂-terminal sequence-characterized human monokine possessing neutrophil chemotactic, skin-reactive, and granulocytosis-promoting activity. *J. exp. med.*, 1988. 4: p. 1364-1376.

Winther, B., et al., Study of bacteria in the nasal cavity and nasopharynx during naturally acquired common colds. *Acta otolaryng.*, 1984. 98: p. 315-320.

Winther, B., et al., Light and scanning electron microscopy of nasal biopsy material from patients with naturally acquired common colds. *Acta otolaryng.*, 1984. 97: p. 309-318.

Winther, B., et al., Histopathological examination and enumeration of polymorphonuclear leukocytes in the nasal mucosa during experimental rhinovirus colds. *Acta otolaryng. supp.*, 1984. 413: p. 19-24.

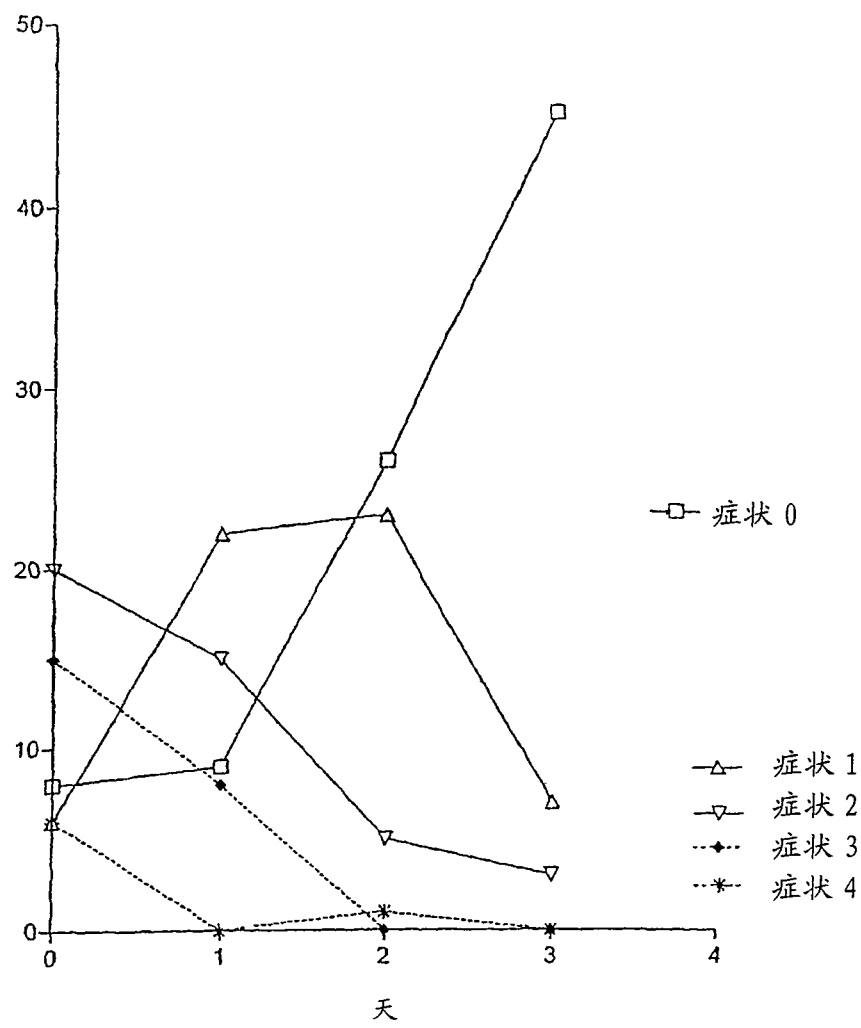
Winther, B., et al., Intranasal spread of rhinovirus during point-inoculation of the nasal mucosa. *Jpn. JAMA*, 1987. 5: p. 99-103.

Winther, B., et al., Lymphocyte subsets in normal airway of the human nose. *Arch. Otolaryng. Head Neck Surg.*, 1987. 113: p. 59-62.

Winther, B., Effects on the nasal mucosa of upper respiratory viruses (common cold), . 1993, University of Copenhagen.

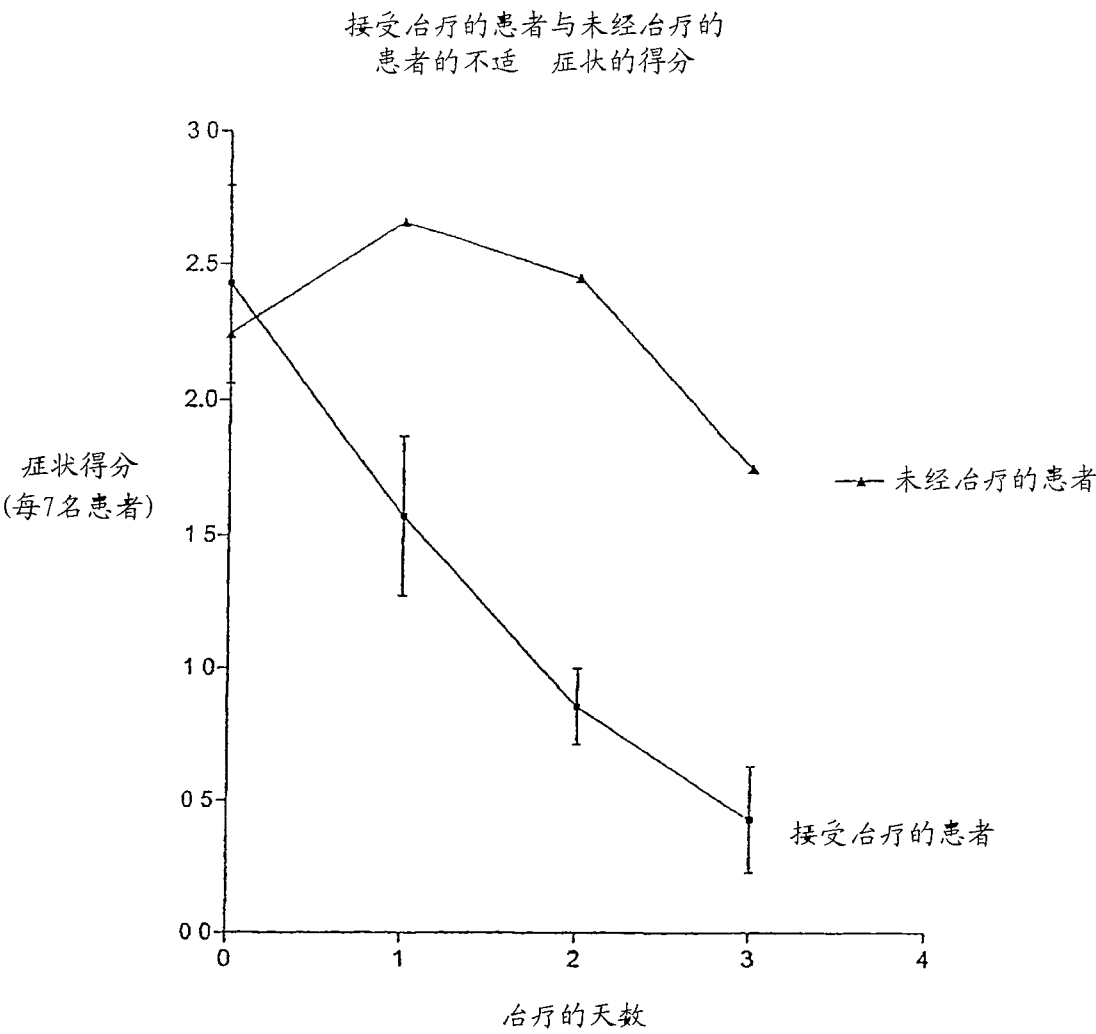
Winther, B., Effects on the nasal mucosa of upper respiratory viruses (common cold). *Lægeforeningens Forlag*, 1993

Winther, B., et al., Viral-induced rhinitis. *Am. J. Rhinology*, 1998. 12(no. 1, jan.-febr.): p. 17-20.



第0天: 第一次就诊时患者的状况
第1天: 第一次就诊后24h
第2天: 第一次就诊后48h
第3天: 第一次就诊后72h

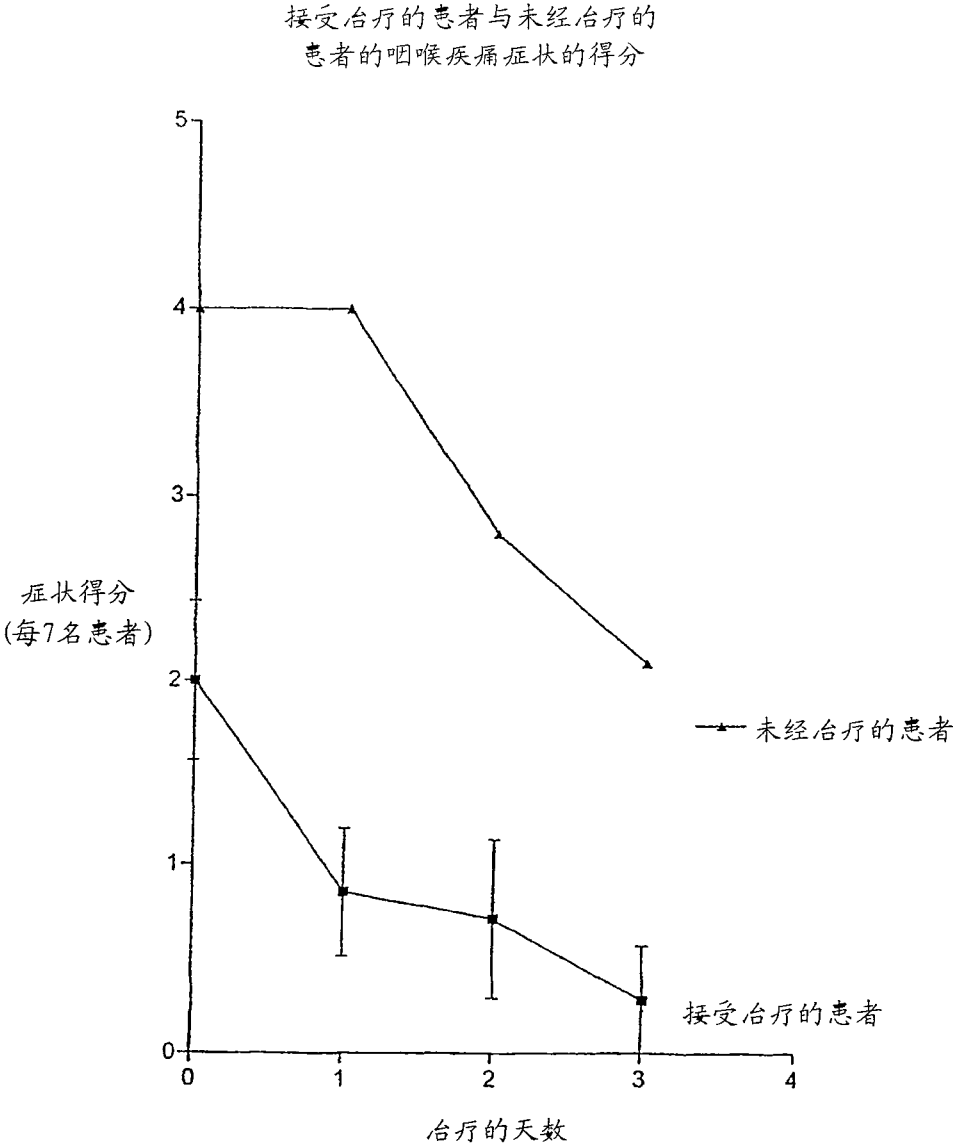
图 1



第0天: 第一次就诊-治疗开始
第1天: 治疗24h
第2天: 治疗48h
第3天: 治疗48h

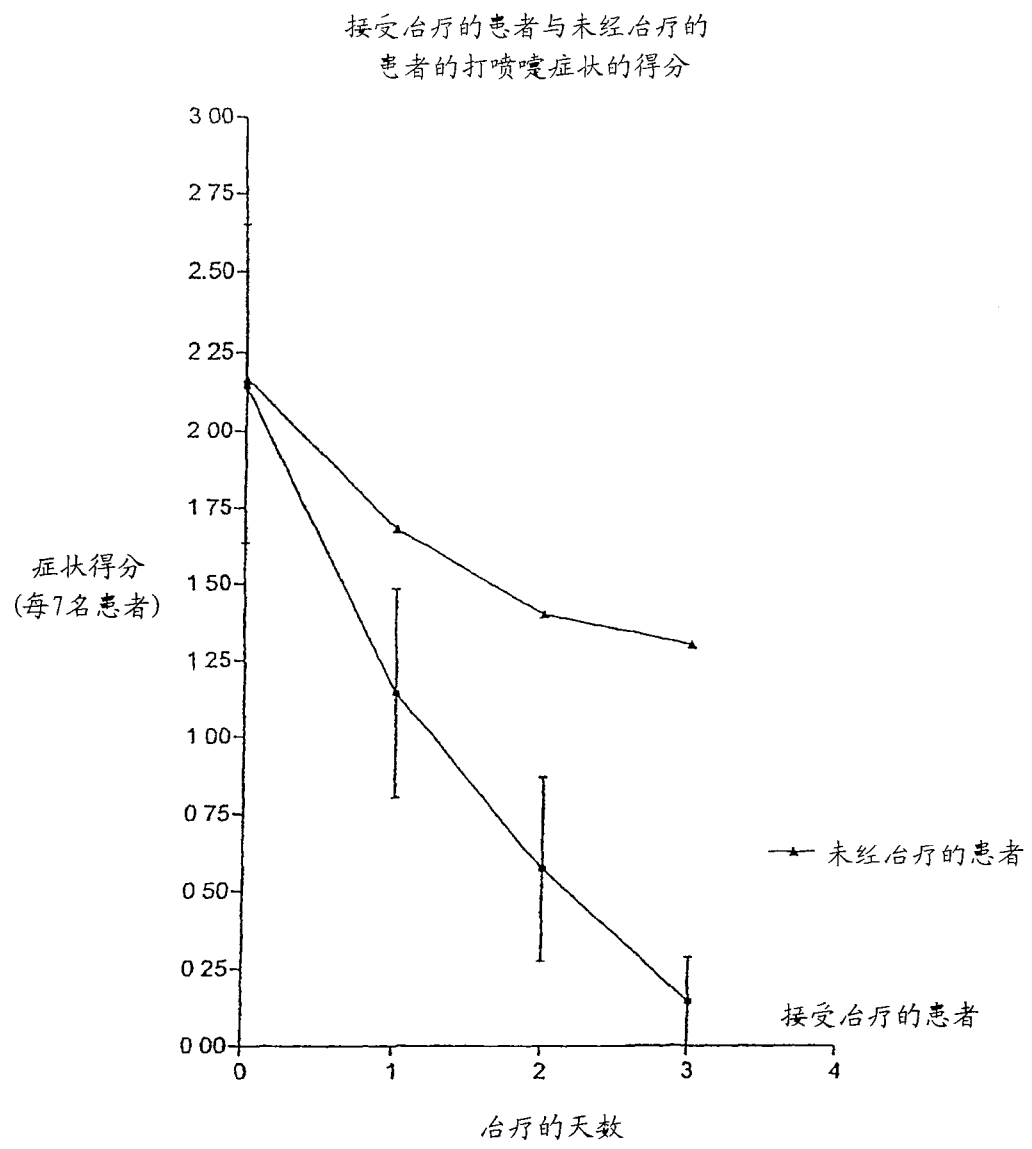
*) 资料来自Jackson et al , Arch. Internal Med. 101, 267-278, 1958
中的图4(文献中的第2天作为本研究的第0天)

图 2



第0天. 第一次就诊-治疗开始
第1天 治疗24h
第2天 治疗48h
第3天 治疗48h

图 3



第0天: 第一次就诊-治疗开始
第1天: 治疗24h
第2天: 治疗48h
第3天: 治疗48h

图 4

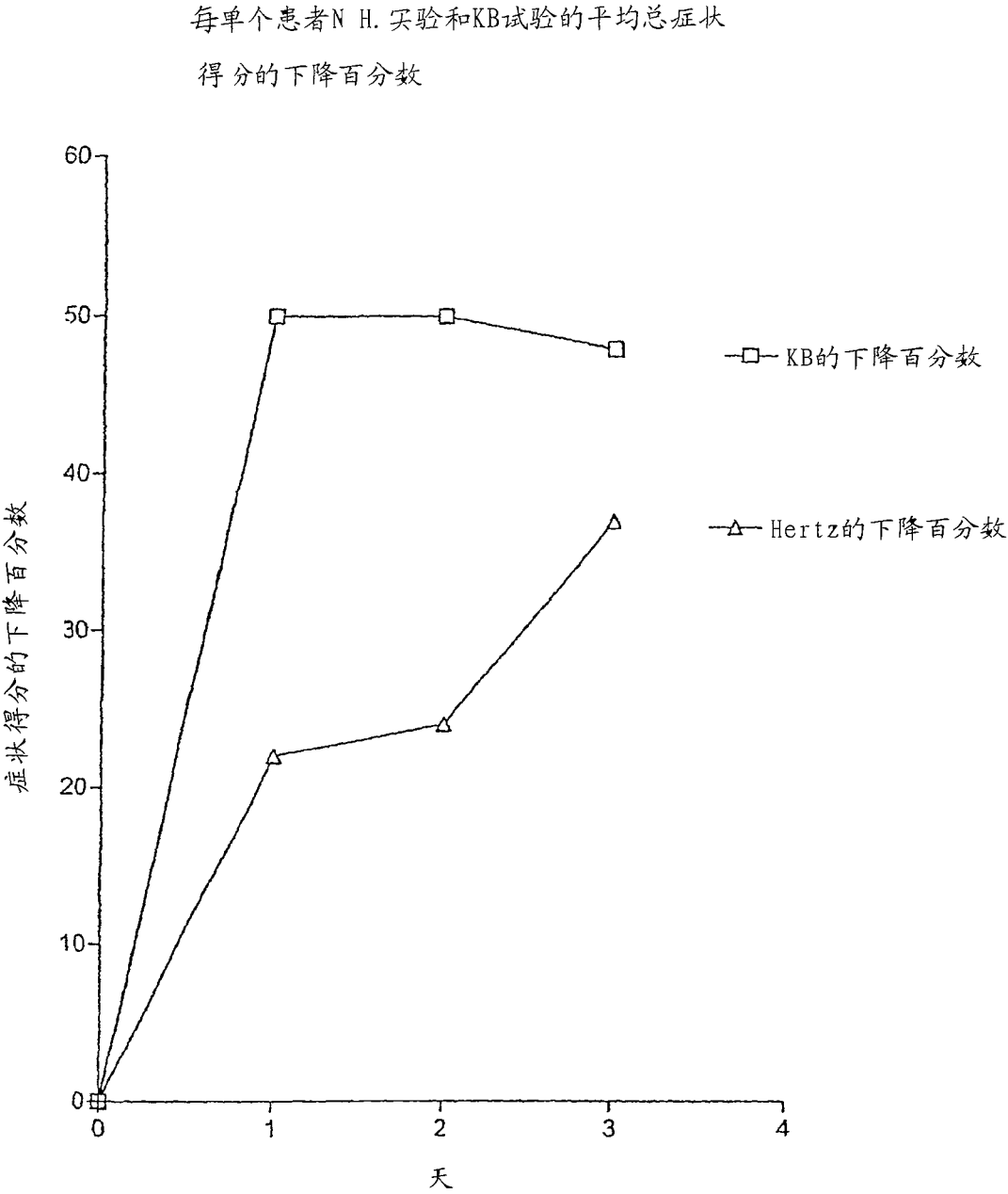


图 5

每个普通感冒患者的总症状得分(7名患者*)，
所有患者都接受了ImmuMaxZn的治疗

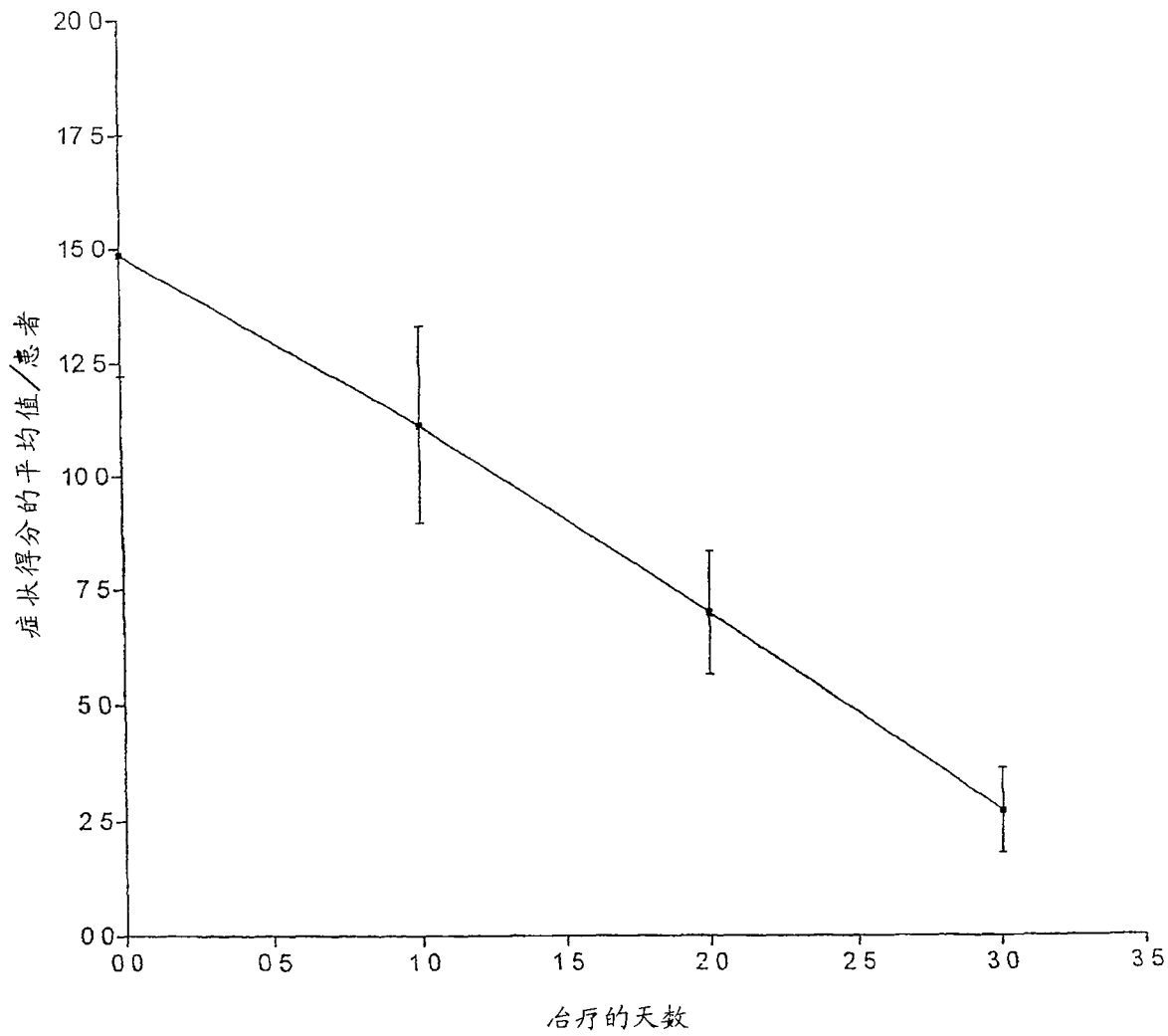


图 6

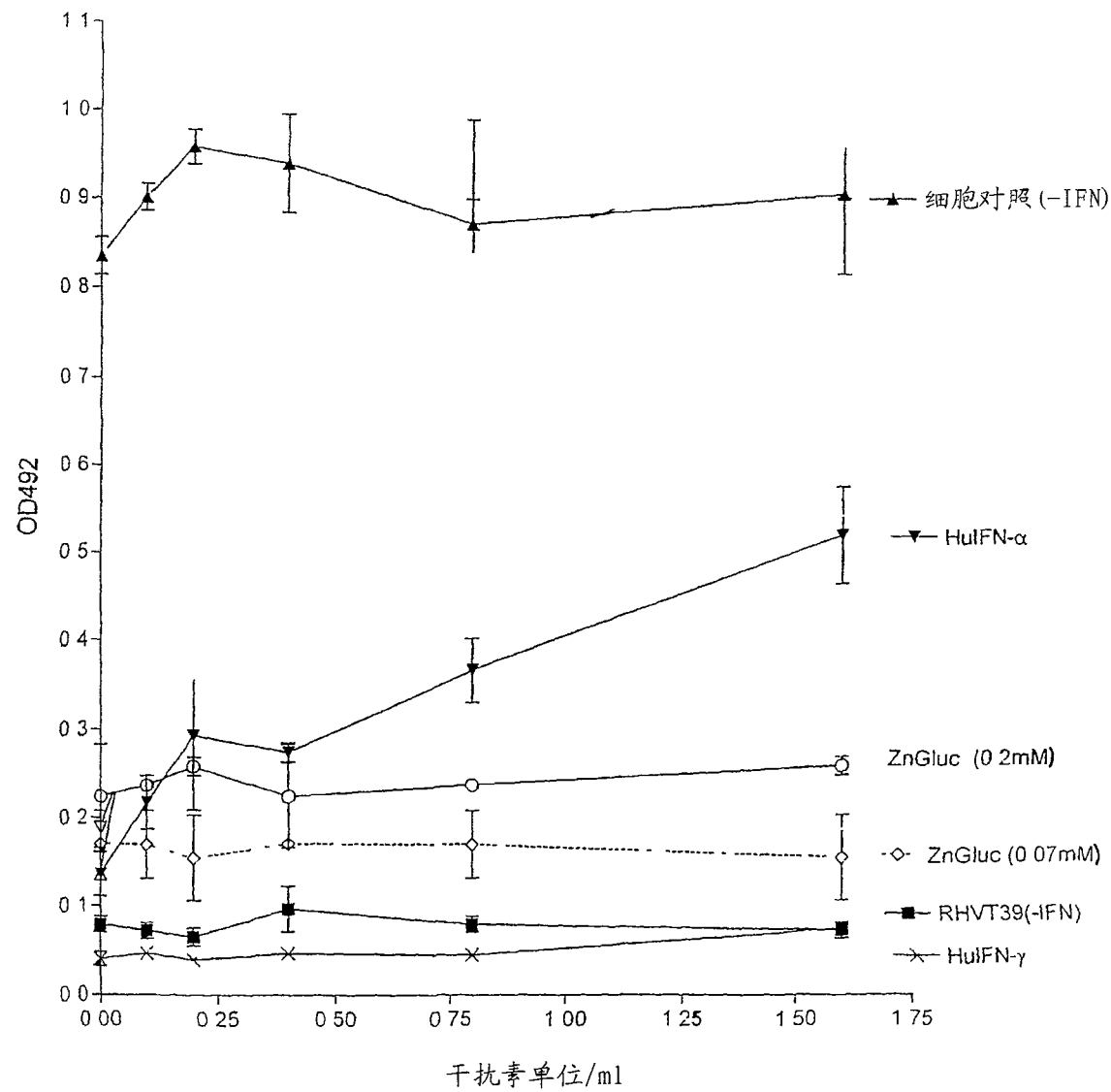


图 7