

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 33/30 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480015703.6

[43] 公开日 2006 年 7 月 12 日

[11] 公开号 CN 1802162A

[22] 申请日 2004.6.1

[21] 申请号 200480015703.6

[30] 优先权

[32] 2003.6.6 [33] US [31] 10/456,465

[86] 国际申请 PCT/US2004/017390 2004.6.1

[87] 国际公布 WO2004/110463 英 2004.12.23

[85] 进入国家阶段日期 2005.12.6

[71] 申请人 宝洁公司

地址 美国俄亥俄州

[72] 发明人 P·J·伦尼 S·M·德拉哈尔普
J·E·哈诺佳 M·R·姆克唐纳
R·M·C·萨顿

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司
代理人 陶家蓉

权利要求书 2 页 说明书 18 页

[54] 发明名称

用于预防和治疗伤风和类流感症状的包含整合锌的组合物

[57] 摘要

本发明涉及呼吸道组合物，尤其是鼻用组合物，所述组合物在预防和治疗由呼吸道病毒感染所引起的伤风和类流感症状方面是高度有效的。这些组合物包含整合和未整合的锌离子，其中整合锌离子的含量为至少约 50.1%。

1. 一种呼吸道组合物, 所述组合物包含:
按重量计 0.001% 至 20% 的离子锌化合物, 所述离子锌化合物提供按所述全部
5 部锌离子的比例计 0.1% 至 49.9% 的未螯合的锌离子; 和
按重量计 0.001% 至 20% 的离子锌化合物, 所述离子锌化合物提供按所述全部
部锌离子的比例计 50.1% 至 99.9% 的螯合的锌离子。
2. 如权利要求 1 所述的呼吸道组合物, 其中所述提供未螯合锌离子的离子
10 锌化合物选自乙酸锌、硫酸锌、氯化锌、葡萄糖酸锌、乳酸锌、抗坏血酸锌, 以
及它们的混合物。
3. 如权利要求 1 或权利要求 2 所述的呼吸道组合物, 其中所述提供螯
合锌离子的离子锌化合物选自柠檬酸锌、乙二胺四乙酸锌的二钠盐(锌-乙二胺四
乙酸)、琥珀酸锌、酒石酸锌、苹果酸锌, 以及它们的混合物。
4. 如前述任一项权利要求所述的呼吸道组合物, 其中所述组合物还包含
15 按重量计 40% 至 99.98% 的可药用的载体, 所述可药用的载体选自水、乙醇、丙
二醇、聚乙二醇、二乙二醇乙醚、甘油、液体气溶胶推进剂, 以及它们的混合物。
5. 如权利要求 4 所述的呼吸道组合物, 其中所述组合物可还包含按重量
计 0.01% 至 20% 的焦谷氨酸。
6. 如权利要求 4 所述的呼吸道组合物, 其中所述组合物可还包含按重量
20 计 0.01% 至 10% 的有机酸, 所述有机酸选自抗坏血酸、水杨酸、富马酸、苯甲酸、
戊二酸、乳酸、柠檬酸、丙二酸、乙酸、乙醇酸、苹果酸、马来酸、己二酸、琥珀
酸、天冬氨酸、酞酸、酒石酸、谷氨酸、葡萄糖酸、抗坏血酸, 以及它们的混合物。
7. 如权利要求 4 所述的呼吸道组合物, 其中所述组合物可还包含按重量
25 计 0.01% 至 30% 的粘附聚合物, 所述粘附聚合物选自羧基聚甲烯、羧乙基基聚合
物、丙烯酸与季戊四醇烯丙基醚交联的均聚物、丙烯酸与蔗糖烯丙基醚交联的均聚
物、丙烯酸与二乙基基乙二醇交联的均聚物、天然聚合物、聚合纤维素衍生物、聚
乙烯吡咯烷酮(PVP)、葡聚糖聚合物、聚环氧乙烷聚合物、热致可逆聚合物、离子
响应聚合物、聚甲基乙基基醚与马来酸酐的共聚物, 以及它们的混合物。
8. 如权利要求 5 所述的呼吸道组合物, 其中所述组合物所具有的 pH 值
30 为 3.0 至 5.5; 并且还包含 pH 调节剂, 所述 pH 调节剂选自碳酸氢钠、磷酸钠、
氢氧化钠、氢氧化铵、三乙醇胺、柠檬酸钠、琥珀酸二钠, 以及它们的混合物。
9. 如前述任一项权利要求所述的呼吸道组合物, 其中所述组合物为鼻用

组合物，所述鼻用组合物选自鼻液、鼻喷剂、鼻吸入剂、鼻洗剂、鼻粉、滴鼻剂，以及它们的混合物。

10. 离子锌化合物在制备如前述任一项权利要求所述的用于治疗伤风或流感症状的呼吸道组合物中的应用，方法是将将所述组合物施用到所述呼吸道的粘膜

5 组织或粘膜液上。

用于预防和治疗伤风和类流感症状的包含螯合锌的组合物

5 发明领域

本发明涉及用于预防和治疗由呼吸道感染所引起的伤风与类流感症状的呼吸道组合物，其中这些组合物可有效地预防伤风与流感症状的发作，或在个体已为上述症状所苦的情况下可显著地减轻这些症状。具体地讲，本发明涉及呼吸道组合物，尤其是鼻用组合物，其包含螯合和未螯合离子锌化合物的组合，以提供伤风和类流感症状的预防和治疗。

发明背景

已知许多不同的病毒和病毒株可引发由呼吸道感染引起的症状，包括由伤风和流感引起的症状。已提出了许多用于减轻伤风和流感症状的治疗方法。减轻伤风症状的典型治疗方法包括包含以下一种或多种活性物质的咳嗽/伤风制剂：鼻充血抑制剂（如伪麻黄碱，羟甲唑啉）、抗组胺剂（如多西拉敏）、镇咳药（如右美沙芬）、祛痰剂（如愈创木酚甘油醚）和退热药（如对乙酰氨基酚）。治疗与流感相关的症状包括接种疫苗和使用专门的抗病毒药，包括那些已由 A. Elliot 和 J. Ellis 在 2000 年 “Pharmaceutical Journal”，第 265 卷第 446 至第 451 页中综述的抗病毒药。

该领域的专家为力图改进现有的伤风药已提出了若干可供选择的药物疗法，并继而进行了伤风试验以测试它们的功效。这些疗法的实施例包括：使用干扰素- α_2 ，参见 Douglas 等人的 “Prophylactic Efficacy of Intranasal Alpha₂-Interferon Against Rhinovirus Infection in the Family Setting”，“The New England Journal of Medicine”，第 314 卷，第 65 至第 70 页，1986 年；缓激肽拮抗药，参见 Higgins 等人的 “A Study of the Efficacy of the Brandykinin Antagonist, NPC567, in Rhinovirus Infections in Human Volunteers”，“Antiviral Research”，第 14 卷，第 339 至第 344 页，1990 年；糖皮质激素，参见 Farr 等人的 “A Randomized Controlled Trial of Glucocorticoid Prophylaxis Against Experimental Rhinovirus Infection”，“Journal of Infectious Diseases”，第 162 卷，第 1173 至第 1177 页，1990 年；奈多罗米，

参见 Barrow 等人的 “The Effect of Intranasal Nedocromil Sodium on Viral Upper Respiratory Tract Infections in Human Volunteers” , “Clinical and Experimental Allergy” , 第 20 卷, 第 45 至第 51 页, 1990 年; 干扰素- α_2 , 药薯和茶普生的组合, 参见 Gwaltney 的 “Combined Antiviral and Antimediator Treatment of Rhinovirus Colds” , “The Journal of Infectious Diseases” , 第 166 卷, 第 776 至第 782 页, 1992 年; 锌盐, 参见 Potter 等人的 “DIAS Rounds, Zinc Lozenges for Treatment of Common Colds” , “The Annals of Pharmacotherapy” , 第 27 卷, 第 589 至第 592 页, 1993 年。

其它用于预防和治疗伤风的组合物和方法的公开内容包括均授予 Gwaltney 的美国专利 5,240,694、5,422,097 和 5,492,689; 这些文献公开了使用抗病毒和抗炎剂化合物的组合进行治疗的方法。其它公开内容包括均授予 Eby 的美国专利 Re 33,465 和 5,409,905, 其公开了使用锌盐的治疗方法; 授予 Van Moerkerken 的美国专利 5,626,831, 其公开了使用口服性氨基酸化合物的治疗方法; 均授予 Sunshine 的美国专利 4,619,934 和 4,552,899, 其公开了使用由非甾族抗炎药物如 NSAIDS 和抗组胺剂有效物质如扑尔敏组成的组合物, 治疗咳嗽和伤风的方法。

用于预防和治疗伤风的组合物和方法的更具体的公开内容包括如美国专利 4,689,223、6,187,332、6,080,783、6,365,624、5,622,724 和 4,956,385 中所描述的那些鼻用组合物。美国专利 6,080,783、6,365,624、5,622,724 和 4,956,385 公开了用于预防和/或治疗伤风的组合物和方法, 其中该组合物包含离子锌, 以使离子锌与鼻膜接触。

美国专利 5,622,724 进一步描述了作为基本未螯合锌离子的离子锌。此公开内容提出, 鼻用组合物, 尤其是鼻喷剂, 可通过向制剂中掺入与螯合锌化合物相比基本未螯合的离子锌化合物, 提供伤风的治疗或预防。

已惊奇地发现, 可配制用于预防和治疗伤风的包含螯合和未螯合锌离子组合的组合物, 以致该组合可高度有效地治疗伤风症状, 尤其是当该组合物被配制成包含充分螯合的锌离子的组合物时。

因此, 需要配制用于预防和治疗伤风的组合物, 该组合物可经鼻吸入, 并且包含离子锌, 同时具有最小或察觉不到的由离子锌引起的刺激。可配制这些组合物, 使其包含螯合和未螯合锌离子的组合, 以提供与包含螯合或未螯合锌离子的组合物相比, 或甚至与包含基本未螯合锌离子的组合物相比, 等效或更好的伤风预防和治疗功效。

发明概述

本发明涉及呼吸道组合物以及使用上述组合物预防和治疗由呼吸道病毒感染所引起的伤风和类流感症状的方法。优选将本发明的呼吸道组合物施用于呼吸道区域如鼻腔，以使鼻腔组织的表面 pH 值为约 3.0 至约 5.5。通过向该组合物中掺入整合和未整合锌离子的组合，可使这些组合物产生一个不利于病毒感染的环境。

优选地，本发明涉及鼻用组合物，尤其是鼻喷剂，其包含整合和未整合的锌离子，其中锌离子的含量为至少 50.1% 的整合锌离子。具体地讲，本发明涉及呼吸道组合物如鼻用组合物的一个优选的实施方案，其包含 (a) 按重量计约 0.001% 至约 20% 的离子锌化合物，其提供含量为约 0.1% 至约 49.9% 的未整合锌离子，和 (b) 按重量计约 0.001% 至约 20% 的离子锌化合物，其提供含量为约 50.1% 至约 99.9% 的整合锌离子。

优选地，本发明还涉及治疗伤风或流感症状的方法，其中该方法包括以下步骤：(a) 制备呼吸道组合物，其具有 (i) 按重量计约 0.001% 至约 20% 的离子锌化合物，其提供含量为约 0.1% 至约 49.9% 的未整合锌离子，和 (ii) 按重量计约 0.001% 至约 20% 的离子锌化合物，其提供含量为约 50.1% 至约 99.9% 的整合锌离子；和 (b) 将该呼吸道组合物施用到呼吸道区域，以使该组合物与粘膜组织和粘膜液相接触。当使用鼻喷剂来施用呼吸道组合物时，该组合物尤其有效。

已发现，当将本发明的呼吸道组合物施用于鼻组织后，其可产生一个不利于病毒的环境。上述环境阻止病毒感染存在呼吸道病毒感染的鼻腔。本发明的呼吸道组合物还适用于治疗已被感染的个体以减轻伤风和类流感症状，也适用于在处于高危险度的包括学校和办公楼在内的公共环境时，减小或消除感染上述病毒可能性的方法应用。

还已发现，虽然本发明的呼吸道组合物包含离子锌，但该组合物是非刺激性的。据信该离子锌提供一个不利于病毒的环境，从而可以预防病毒感染或降低病毒感染的严重性或减少病毒感染的持续时间。本文指定的呼吸道组合物包含整合和未整合离子锌的组合，以预防和治疗伤风或流感症状，并且已发现，在整合离子锌含量为至少 50.1% 的情况下，整合和未整合锌离子的这种组合可以提供伤风和类流感症状的有效预防和治疗。

发明详述

本发明组合物是可有效预防和治疗伤风和类流感症状的呼吸道组合物。当以鼻用组合物形式施用该组合物时，这些组合物可尤其有效地预防和治疗伤风和类流

感症状。典型地，使用有时称为载体体系的可药用的载体来施用本发明的呼吸道组合物。

本文所用术语“呼吸道组合物”是指采用可直接从鼻子和口输送到气道形式的组合物。这些组合物包括，但不限于，点滴器、泵式喷雾器、冲洗装置、压力式
5 喷雾器、喷雾器、吸气装置以及其它已知的或仍有待研发的装置和设备。

施用该呼吸道组合物以预防和治疗“伤风和类流感症状”。本文所用术语“伤风和类流感症状”是指典型由呼吸道病毒感染引起的症状。这些症状包括，但不限于，鼻充血、胸充血、打喷嚏、鼻液溢、疲乏或不适、咳嗽、发烧、发冷、全身酸痛、喉痛、头痛，以及其它已知的伤风和类流感症状。

10 本文所用术语“呼吸道病毒”是指那些作为伤风和类流感症状致病原的病毒。这些病毒包括鼻病毒、黏病毒（流感病毒）、副粘病毒（副流感病毒）、呼吸道合胞病毒、腺病毒和冠状病毒。

术语“可药用的载体”是指可与本发明呼吸道组合物的组分相结合以将该组分递送到使用者呼吸道的任何固体、液体或气体。通常，这些载体被认为可安全地
15 用于人体，并且还被称为载体体系。

本文所用术语“螯合”是指锌离子的配位作用，包括锌离子与配体的结合或部分结合，其中该锌离子具有至少两个与单个配体分子结合的位点。另一方面，术语“未螯合”是指锌离子的自由解离，或锌离子与配体的配合物的自由解离，其中该锌离子具有一个与单个配体分子结合的位点。

20 本发明的呼吸道组合物可以包括、由和基本上由本发明中所述的必要成分和限定，以及本发明中所述的任何附加的或任选的成分、组分或限定组成。

除非另外指明，所有百分比、份数和比率均按呼吸道组合物的重量计。所有这些与所列成分相关的重量均基于具体的成分含量，因此除非另外指明，不包括市售物质中可能包括的载体或副产品。

25 本文所引用的包括本文所提到的公布、专利申请和公布的专利在内的所有文献的相关部分均引入本文以供参考。任何文献的引用并不是认可其可作为本发明的现有技术获得。

离子锌化合物

30 本发明的呼吸道组合物包含安全有效量的离子锌化合物。通常将离子锌化合物称为“金属盐”，其中据信，该锌离子取代基为主要组分，其提供一个不利于伤风和流感病毒的环境。本文中的术语“离子锌化合物”和“多个离子锌化合物”可替换使用，以包括这些术语的单数和复数范围。本文所用术语“安全有效量”是指

提供治疗有益效果同时具有最小或无不良反应的量。

众所周知，金属离子如锌提供抗病毒的特性，以预防和治疗伤风和类流感症状。具体地讲，锌及其对伤风的可能效用已被详尽地记录，参见1994年公布的“The Handbook for Curing the Common Cold”，George A. Eby, George Eby Research, Texas, USA。其作用机理被认为是多因素的。已证实，锌离子具有抗病毒性和抗菌性。据信，它们可抑制鼻病毒多肽的分裂，防止传染性病毒体的复制和形成。锌离子在一定程度上通过减少细胞间粘附分子（ICAM）的表达，降低了鼻病毒渗透细胞膜的能力。还证实，锌离子可刺激T-细胞淋巴球，包括产生天然的抗病毒干扰素- γ 。它们可稳定细胞原生质膜，保护细胞免遭细胞毒素的破坏，并防止细胞渗漏。

10 优选地，离子锌化合物向本发明呼吸道组合物中提供螯合或未螯合的锌离子。组合物尤其是水性组合物中螯合和未螯合锌离子的含量，可随组合物的pH值而变化。本发明的呼吸道组合物优选为水性组合物，其具有的pH值范围为约3.0至约5.5，并且典型地包含含量为约50.1%至约99.9%，优选约50.1%至约65%的螯合锌离子；其中未螯合锌离子的含量为约0.1%至约49.9%，优选约35%至约15 49.9%。

适于提供螯合锌离子的离子锌化合物，可以单独的离子锌化合物形式或离子锌化合物组合的形式，包括于呼吸道组合物之中。呼吸道组合物中离子锌化合物的总浓度按所述组合物的重量计典型为约0.001%至约20%，优选约0.01%至约10%，更优选约0.05%至约5%，最优选约0.05%至约2%。同样地，可将一种或20 多种适于提供未螯合锌离子的离子锌化合物包括于呼吸道组合物之中，所述离子锌化合物的总浓度按所述组合物的重量计为约0.001%至约20%，优选约0.01%至约10%，更优选约0.05%至约5%，最优选约0.05%至约2%。

适于提供螯合锌离子的离子锌化合物包括这样的离子锌化合物，其中锌离子与配体例如螯合剂配体在该配体的至少两个连接位点上结合或部分结合。上述离子25 锌化合物的具体非限制性实施例包括，但不限于，柠檬酸锌、乙二胺四乙酸锌的二钠盐（锌-乙二胺四乙酸）、琥珀酸锌、酒石酸锌、苹果酸锌，以及它们的混合物。

适于提供未螯合锌离子的离子锌化合物包括那些可在水性溶液中自由解离锌离子的离子锌化合物，或那些具有连接在配体分子一个位点上的锌离子的离子锌化合物。上述离子锌化合物包括，但不限于，乙酸锌、硫酸锌、氯化锌、葡萄糖酸锌、30 乳酸锌、抗坏血酸锌，以及它们的混合物。

锌离子测定

本发明的呼吸道组合物包含螯合和未螯合的锌离子。将离子锌化合物掺入到

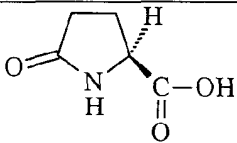
该组合物中, 其中这些离子锌化合物优选提供螯合或未螯合的锌离子组分。然而应当理解, 离子锌化合物可同时提供螯合和未螯合的锌离子, 这取决于若干因素, 如组合物的 pH 值, 离子锌化合物的溶解度等等。本发明呼吸道组合物包含离子锌化合物, 以使至少 50.1% 的锌离子是螯合的锌离子。

- 5 测定呼吸道组合物中螯合和未螯合锌离子的方法包括任何已知或其它有效的用于量化水性溶液中组分含量的技术。适宜的方法包括 MINEQL 数据库, 版本 4.5, 购自 Environmental Research Software (USA); 和购自 Academic Software 的稳定性常数数据库和物种方案, 如 IUPAC Stability Constants Database, 版本 5.16 (数据版本 4.22) 和 Species Program, 版本 3.2, 此二者均购自位于 United
10 Kingdom 的 Academic Software。

典型地, 为测定组合物如本发明呼吸道组合物中螯合和未螯合锌离子的含量, 在已考虑反应物的总浓度和锌配合物的整体稳定性常数的情况下, 计算所有锌物种的摩尔浓度。基于生成常数 (金属-配体形成平衡) 和质子化常数 (质子-配体平衡) 的稳定性常数可见于以下数据库中, 如 MINEQL Database, 版本 4.5; R. E. Smith
15 和 A. E Martell 的 “Critical Stability Constants” 数据库, Plenum Press, New York, 1976; 和 IUPAC Stability Constants Database, 版本 5.16 (数据版本 4.22), 购自 Academic Software; 这些数据库均引入本文以供参考。然后, 计算 Zn^{2+} 离子和每种 Zn-配体组分中螯合和未螯合锌离子的含量。

举例来说, 以下是计算呼吸道组合物中螯合和未螯合锌离子含量的示例性方法, 其中该组合物具有的 pH 值为 3.5, 并且包含离子锌化合物如乙酸锌和锌-乙
20 二胺四乙酸, 以及任选的锌-物种分子如琥珀酸、焦谷氨酸 (PCA) 和琥珀酸二钠。如下表 1 中所列, 可获得制剂物质的化学信息, 包括基于浓度百分比的摩尔浓度计算。

表 1. 化学信息

S 结构	名称	分子量, g/mol	摩尔浓度, moles/L	参考文献
$HO_2C-CH_2CH_2-CO_2H$	琥珀酸	118.09	0.08809	第 3 卷第 108 页”
	(S)-(-) 2-吡咯烷 酮-5-羧酸 (PCA)	129.12	0.02822	第 1 卷第 69 页”
$(CH_3CO_2)_2Zn \cdot 2H_2O$	乙酸锌二水合物	219.50	0.005474	Mineql 4.5+

				标准程序库
$\text{NaO}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Na}\cdot 6\text{H}_2\text{O}$	琥珀酸二钠六水合物	270.05	0.016943	Mineql 4.5+ 标准程序库
$(\text{NaO}_2\text{CCH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2)\text{Zn}$	EDTA 的锌-二钠盐	395.57	0.006707	Mineql 4.5+ 标准程序库

· 由呼吸道组合物中的物质百分比计算出的摩尔浓度。

“R. E. Smith 和 A. E. Martell 的 “Critical Stability Constants”, Plenum Press: New York, 1976。

5 接着, 如下表 2 中所列, 测定 $\text{Zn}(2+)$ 和锌-物种分子的摩尔浓度。

表 2. 锌物种的计算结果:

	物种	摩尔浓度
类型 I	H_2O	1.00E+00
	$\text{H}(+)$	3.16E-04
	$\text{Zn}(2+)$	4.29E-03
	乙酸盐	5.69E-04
	EDTA-4	8.71E-19
	琥珀酸 (Succ)	4.54E-04
	焦谷氨酸 (PCA)	3.63E-09
类型 II	OH^-	3.18E-11
	$\text{Zn}(\text{OH})_4^{2-}$	1.39E-29
	$\text{Zn}(\text{OH})_3^-$	1.10E-20
	ZnOH^+	1.37E-08
	$\text{Zn}(\text{OH})_2$	6.89E-14
	$\text{ZnOH}[\text{EDTA}]$	7.46E-12
	$\text{ZnH}[\text{EDTA}]$	2.97E-03
	$\text{Zn}[\text{EDTA}]$	3.74E-03
	$\text{Zn}[\text{乙酸盐}]_2$	6.11E-07
	$\text{Zn}[\text{乙酸盐}]$	9.28E-05
	ZnHSucc	9.75E-04
	$\text{Zn}(\text{Succ})$	1.12E-04
	$\text{Zn}(\text{Succ})_2$	8.83E-08

	Zn (PCA) 3	4.09E-16
	Zn (PCA) 2	3.18E-10
	Zn (PCA)	2.20E-06

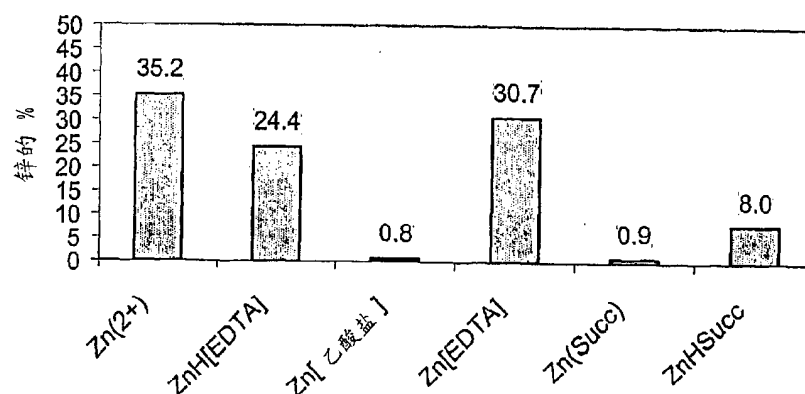
然后，如下表 3 和图 1 中所列，计算基于摩尔浓度的整合和未整合锌的含量，并使用 MINEQL 输入和输出数据库计算稳定性常数。

5

表 3. 物种计算结果:

物种	摩尔浓度	锌的 %
Zn (2+)	4.29E-03	35.2
ZnOH [EDTA]	7.46E-12	0.00
ZnH [EDTA]	2.97E-03	24.4
Zn [乙酸盐] 2	6.11E-07	0.01
Zn [乙酸盐]	9.28E-05	>0.8
Zn [EDTA]	3.74E-03	30.7
Zn (Succ)	1.12E-04	0.9
ZnHSucc	9.75E-04	8.0
Zn (PCA) 3	4.09E-16	0.00
Zn (PCA) 2	3.18E-10	0.00
Zn (PCA)	2.20E-06	0.00
总计		100.00

图 1. 6 种最大量物种中的锌百分比



如上面的示例性方法所示, 该呼吸道组合物包含至少 50.1% 的螯合锌离子。已惊奇地发现, 包含螯合和未螯合锌离子组合 (其中至少 50.1% 的锌离子是螯合的) 的呼吸道组合物, 在预防和治疗由伤风或流感引起的症状方面是尤其有效的。

可药用的载体

- 5 典型地, 将本发明的呼吸道组合物作为包含可药用载体或载体体系的制剂, 施用于呼吸道区域。液体、固体或气体形式的任何可药用的载体可适用于递送呼吸道组合物, 以预防和治疗伤风和类流感症状。

- 10 依照所需的形式和待使用的递送装置, 本发明的呼吸道组合物可与以下可药用的载体相组合, 如水; 可与水混溶的溶剂, 包括乙醇、丙二醇、聚乙二醇、乙二醇单乙基醚、甘油和其它已知的或其它有效的与水混溶的溶剂; 液体气溶胶推进剂; 以及它们的混合物。

- 15 当使用水作为可药用的载体来施用该呼吸道组合物时, 该水优选为净化水或去离子水, 且不含有有机杂质。用于将呼吸道组合物配制成成品形式以递送到呼吸道区域的水的浓度按所述成品制剂的重量计为约 40% 至约 99.98%, 优选约 80% 至约 99.95%。无论修饰与否, 可分析包含水作为可药用载体的呼吸道组合物, 以计算该组合物中螯合和未螯合锌离子的含量。

- 20 当使用固体可药用载体来施用本发明的呼吸道组合物时, 该载体可以粉末形式施用。换句话讲, 本发明的呼吸道组合物可作为包含本文所述必要离子锌化合物和任选组分的固体粉末来施用, 而无论其是否包含任何已知的或其它可有效的固化助剂。然而, 可加入可药用的固体载体以有助于组合物的加工, 有助于组合物的稠度, 以提供改进的稳定性、以便于处理、以提供吸湿性有益效果, 等等。可药用的固体载体材料包括诸如颗粒和粉末填充剂的成分, 例如乳糖粉末。对于使用固体粉末状可药用载体来施用的鼻用组合物形式的呼吸道组合物, 其粉末粒径典型大于 10 微米, 尤其当该鼻用组合物是鼻吸入剂时。在测定组合物中螯合和未螯合锌离子含量之前, 典型地将包含固体可药用载体的呼吸道组合物溶解或分散于含水介质中。

任选组分

- 30 本发明的呼吸道组合物还可包含一种或多种已知的或其它可有效用于制药组合物中的任选组分, 前提条件是该任选组分可与上文所述离子锌化合物在物理和化学上相容, 或不会不适当地损害产品的稳定性、美观性或性能。适用于本文的任选组分包括以下物质, 如除含锌金属化合物以外的金属化合物、焦谷氨酸、有机酸、粘附聚合物、pH 调节剂、螯合剂、防腐剂、感觉剂、甜味剂、风味剂、挥发性油、

胶粘剂、表面活性剂扩散助剂(以商品名 Polysorbate 80 市售的包括聚氧乙烯 (20) 山梨聚糖一油酸酯), 等等。按所述组合物的重量计, 呼吸道组合物中所包括的任选组分的浓度为约 0.001% 至约 30%, 优选约 0.01% 至约 10%。

5 本发明的呼吸道组合物可任选地包含顺势疗法成分。上述顺势疗法成分的详细但未必完全的列表存在于由 The Pharmacopoeia Convention of the American Institute of Homeopathy© 1982 出版的 1999 版 “The Homeopathic Pharmacopoeia of the United States”, 第 1 至 4 卷中, 其描述引入本文以供参考。适用于本文的已知的顺势疗法任选组分或其它有效的任选组分的具体非限制性实施例将在下文中更详细地描述。

10 任选的金属化合物

本发明呼吸道组合物可任选地包含除上文所定义的必要离子锌化合物以外的金属化合物。适宜的任选金属化合物包括通常称为“金属盐”的那些, 其包含, 例如, 铁、银和铜金属离子取代基。

15 适宜的任选金属化合物包括那些包含金属离子的金属化合物, 这些金属离子选自锰离子 (Mn)、银离子 (Ag)、锡离子 (Sn)、铁离子 (Fe)、铜离子 (Cu)、铝离子 (Al)、镍离子 (Ni)、钴离子 (Co), 以及它们的混合物。优选的任选金属化合物包括那些包含 Cu 或 Fe 金属离子或其组合的金属化合物。

适用于本文的任选金属化合物的非限制性实施例包括以下这些金属化合物, 它们是: 水杨酸盐、延胡索酸盐、苯甲酸盐、戊二酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、丙二酸盐、乙酸盐、羟乙酸盐、硫代水杨酸盐、己二酸盐、琥珀酸盐、葡糖酸盐、天冬氨酸盐、甘氨酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、抗坏血酸盐、氯化物、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、氟化物、碘化物、焦谷氨酸盐, 以及它们的混合物。若含有任选的金属化合物, 则本发明呼吸道组合物中所包含的任选金属化合物的浓度按所述组合物的重量计, 为约 0.001% 至约 20%。

25 任选的焦谷氨酸

本发明的呼吸道组合物优选包含任选的焦谷氨酸。已发现, 当任选的焦谷氨酸用于和 pKa 值为约 3.0 至约 5.5 的任选有机酸相结合时, 该任选的焦谷氨酸可有效地使鼻腔组织的表面 pH 值为约 3.0 至 5.5。按所述组合物的重量计, 本发明的呼吸道组合物所包含的任选焦谷氨酸的浓度为约 0.01% 至约 20%, 优选约 30 0.1% 至约 10%, 更优选约 0.25% 至约 8%, 最优选约 0.1% 至约 5%。

适用于本发明呼吸道组合物中的任选焦谷氨酸包括那些所有被认为是焦谷氨酸立体异构体和互变异构体的焦谷氨酸化合物。焦谷氨酸也被称作吡咯烷酮甲酸,

它具有两种立体异构体(D和L),并且每种均是优选的,可任选用于本发明。可药用的焦谷氨酸盐也适合任选用于本文。

焦谷氨酸的D立体异构体已知还有以下名称:D-脯氨酸、5-氧代-(+)-2-吡咯烷酮-5-甲酸、(+)-焦谷氨酸、(R)-2-吡咯烷酮-5-甲酸、5-氧代-D-脯氨酸、D-2-吡咯烷酮-5-甲酸、D-焦谷氨酸、D-吡咯烷酮甲酸和D-吡咯烷酮甲酸。

焦谷氨酸的L立体异构体已知还有以下名称:L-脯氨酸、5-氧代-(-)-2-吡咯烷酮-5-甲酸、(-)-焦谷氨酸、(5S)-2-氧代吡咯烷-5-甲酸、(S)-(-)-2-吡咯烷酮-5-甲酸、(S)-2-吡咯烷酮-5-甲酸、(S)-5-氧代-2-吡咯烷甲酸、(S)-焦谷氨酸、2-L-吡咯烷酮-5-甲酸、2-吡咯烷酮-5-甲酸、5-羧基-2-吡咯烷酮、5-氧代-L-脯氨酸、5-氧代脯氨酸、5-吡咯烷酮-2-甲酸、谷氨酸、麸氨酸、L-2-吡咯烷酮-5-甲酸、L-5-羧基-2-吡咯烷酮、L-5-氧代-2-吡咯烷甲酸、L-5-氧代脯氨酸、L-谷氨酸、 γ -内酰胺、L-谷氨酸、L-麸氨酸、L-焦谷氨酸、L-吡咯烷酮甲酸、L-吡咯烷酮甲酸、氧代脯氨酸、PCA、氧脯氨酸、焦谷氨酸、吡咯烷酮甲酸、吡咯烷酮-5-甲酸和吡咯烷酮甲酸。

DL形式的焦谷氨酸(D与L立体异构体的混合物)已知有以下名称:DL-脯氨酸、5-氧代-(+,-)-2-吡咯烷酮-5-甲酸、(+,-)-焦谷氨酸、5-氧代-DL-脯氨酸、DL-2-吡咯烷酮-5-甲酸、DL-2-吡咯烷酮-5-甲酸、DL-焦谷氨酸、DL-焦谷氨酸、DL-吡咯烷酮甲酸和氧代脯氨酸。该DL形式也由Ajinomoto以商品名Ajidew A 100和Ajidew N 50(Na-PCA)市售。

上面列举的某些立体异构体市售于UCIB, France via Barnet Products Corp., New Jersey。上述化合物以商品名如Cuivridone(Cu-PCA)和L-FER Pidolate(Fe-PCA)以及Pidolidone出售。

任选的有机酸

本发明的呼吸道组合物优选包含适用于和上述任选焦谷氨酸组合的任选有机酸。据信,当该呼吸道组合物包含有机酸和焦谷氨酸的组合时,所产生的组合物更可抵抗已知可导致伤风和类流感症状的病毒。

适用于本文的任选有机酸可作为单独的有机酸或作为有机酸的组合被包括在呼吸道组合物中,前提条件是按所述组合物的重量计,有机酸的总浓度为约0.01%至约10%,优选约0.05%至约5%,更优选约0.10%至约2.5%。任选有机酸所具有的电离常数(pKa)为约3.0至约5.5。已经证明,当有机酸与PCA相组合时,该呼吸道组合物具有增加的缓冲能力,可使鼻腔或鼻甲骨中所治疗组织的表面pH值为约3.0至约5.5。

适用于本文的任选有机酸的非限制性实施例包括抗坏血酸、一羧酸、二羧酸、三羧酸，以及它们的混合物。适宜的一羧酸、二羧酸或三羧酸的具体非限制性实施例包括水杨酸、富马酸、苯甲酸、戊二酸、乳酸、柠檬酸、丙二酸、乙酸、乙醇酸、苹果酸、马来酸、己二酸、琥珀酸、天冬氨酸、酞酸、酒石酸、谷氨酸、葡糖酸、
5 抗坏血酸，以及它们的混合物。已发现，尽管已知有机酸是呼吸道组织的潜在刺激物，但这些任选有机酸可以规定的浓度掺入到本发明的呼吸道组合物中，以产生不利于病毒的环境，而不会显著地刺激呼吸道的特定地区如鼻组织。

虽然已显示，当与焦谷氨酸组合使用时该任选有机酸是有效的，但已发现，有机酸和离子锌化合物的组合也可有效地预防和治疗伤风和类流感症状。无论加入
10 了焦谷氨酸与否，可在呼吸道组合物中包含有机酸和离子锌化合物的组合，以在预防和治疗伤风和类流感症状方面提供治疗有益效果。

任选的粘附聚合物

本发明呼吸道组合物优选包含任选的粘附聚合物，其可改进组合物在呼吸道区域如鼻腔中的保留能力，从而改进伤风与类流感症状的预防和治疗，而不会引起
15 对呼吸道的刺激。众所周知，可将粘附聚合物掺入到呼吸道组合物如鼻用组合物中，以显示所具有的刺激敏感度。刺激敏感度是指，在组合物接触粘膜液或组织后，该组合物变得十分胶粘或粘稠以致粘附在组织上，且不会迅速地该表面上消失。

适用于本文的任选粘附聚合物包括任何可单独使用或组合使用的固体或液体，其可在组合物与刺激因素如 pH 值、体温、离子浓度变化等相互作用后，改变
20 呼吸道组合物的粘度。因此，有时常将粘附聚合物称为增粘聚合物。已发现，掺入提供粘度变化的任选粘附聚合物，可减少和/或消除由本发明呼吸道组合物的酸性所引起的可察觉的刺激，尤其是可察觉的鼻部刺激。

适用于本文的粘附聚合物可向呼吸道组合物提供对粘膜组织、尤其是鼻粘膜组织的粘附力，以使酸性呼吸道组合物接触到粘膜组织和粘膜液，在呼吸道区域中
25 产生组合物的粘度变化。因此，本发明的呼吸道组合物可比典型的呼吸道组合物更长久地保留在粘膜表面上，从而保持了不利于病毒的环境，以改进对伤风和类流感症状的预防和治疗。例如，如果本发明呼吸道组合物包含任选的粘附聚合物，并作为液体呼吸道组合物施用，则可使用雾化喷涂器来施用该组合物，并且在喷涂到呼吸道区域如鼻腔中后，该组合物迅速形成了聚合物膜，优选形成了聚合物粘稠薄膜，
30 粘附在鼻组织上。该聚合物膜优选为薄的聚合物膜，更优选为薄的聚合物粘稠薄膜，其还具有在打喷嚏、擤鼻涕后或在清除粘膜纤毛后的抗侵蚀性。该任选的粘附聚合物还能够在将呼吸道组合物施用到粘膜组织和粘膜液后，就地改变组合物的粘度。

该任选的粘附聚合物可作为单独的粘附聚合物或作为粘附聚合物的组合被包括在本发明的呼吸道组合物中,前提条件是按所述组合物的重量计,该粘附聚合物的总浓度典型地为约 0.01% 至约 30%,优选约 0.1% 至约 20%,更优选约 1% 至约 15%。

- 5 将任选的粘附聚合物掺入到本发明的呼吸道组合物中,可典型地使组合物具有的粘度为约 0.001Pa.s (1厘泊 (cP)) 至约 2Pa.s (2000cP),优选约 0.001Pa.s (1cP) 至约 1Pa.s (1000cP),更优选约 0.005Pa.s (5cP) 至约 0.5Pa.s (500cP),最优选约 0.005Pa.s (5cP) 至约 0.3Pa.s (300cP)。可用任何已知的或其它用于测定粘度的有效技术来测定该组合物的粘度。通常,可使用已知的方法如 ASTM
- 10 D1824-87、ASTM D1084-88 和 ASTM D2196-86 中所描述的那些来测定本发明呼吸道组合物的粘度。用于测定粘度的典型粘度计包括 Brookfield Syncho-Lectric Viscometer 和 Haake Viscometer。例如,当使用 Brookfield Syncho-Lectric Viscometer 来进行粘度测定时,该粘度计典型地配有液体比重计 4,以在给定转速的低剪切速率下来测量小于 8Pa.s (8,000cP) 的粘度。同样,当使用 Haake
- 15 Viscometer 时,适宜的 Haake Viscometer 是配有探针(即液体比重计)如探针 C35/2T 的 Rheostress 1 型,其中该粘度测量是在 5℃ 至 40℃ 的温度范围内和 50 转每分钟 (rpm)/秒 (sec) 下进行的。

- 适用于本文的已知的任选粘附聚合物可选自羧基聚甲烯、羧乙烯基聚合物、丙烯酸与季戊四醇烯丙基醚交联的均聚物、丙烯酸与蔗糖烯丙基醚交联的均聚物、
- 20 丙烯酸与二乙烯基乙二醇交联的均聚物,以及它们的混合物。

- 适宜的丙烯酸与季戊四醇烯丙基醚或蔗糖烯丙基醚交联的均聚物的非限制性实施例是以商品名“Carbopol”购自 B. F. Goodrich Company 的那些均聚物。具体的丙烯酸聚合物包括 Carbopol 934、940、941、956、980,以及它们的混合物。在任选的丙烯酸聚合物型粘附聚合物中,优选 Carbopol 980。这类聚合物具有弱
- 25 酸性的羧基取代基。通常,上述聚合物在水中所具有的 pH 值为约 3,并且通常在组合物的制备过程中经中和使用,以形成粘稠的薄膜和/或凝胶。当本发明的呼吸道组合物包含一种或多种任选的丙烯酸聚合物型粘附聚合物时,通常按所述组合物的重量计,以约 0.01% 至约 2.5% 的浓度使用这些聚合物。

- 适宜的丙烯酸与二乙烯基乙二醇交联的均聚物的非限制性实施例是以商品名
- 30 “Noveon”购自 B. F. Goodrich Company 的那些均聚物。

适用于本文的任选粘附聚合物的其它非限制性实施例包括天然聚合物、聚合纤维素衍生物、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、葡聚糖聚合物、包括 Polyox-600 在内的

聚环氧乙烷聚合物、热致可逆聚合物、离子响应聚合物、聚甲基乙烯基醚和马来酸酐的共聚物，以及它们的混合物。优选聚合纤维素衍生物和热致可逆聚合物。

- 适用作本文任选粘附聚合物的天然聚合物的具体非限制性实施例包括阿拉伯胶、黄蓍胶、琼脂聚合物、黄原胶、藻酸与藻酸钠的共聚物、脱乙酰壳多糖聚合物、
- 5 果胶、卡拉胶、支链淀粉聚合物、改性淀粉，以及它们的混合物。

适用作本文优选的任选粘附聚合物的聚合纤维素衍生物的具体非限制性实施例包括羟烷基纤维素聚合物（包括羟丙基甲基纤维素（HPMC）和羟丙基纤维素（HPC））、甲基纤维素聚合物、羧甲基纤维素（CMC）聚合物、羧甲基纤维素盐（包括羧甲基纤维素的钠盐），以及它们的混合物。

- 10 适用作本文优选的任选粘附聚合物的热致可逆聚合物的具体非限制性实施例包括泊洛沙姆（包括以商品名 Lutrol F-127 和 Lutrol F-68 出售的那些泊洛沙姆）、乙基羟乙基纤维素（EHEC），以及它们的混合物。

适用作本文任选的粘附聚合物的离子响应聚合物的具体非限制性实施例包括水晶凝胶、结冷胶、Kelcogel F，以及它们的混合物。

- 15 适用作本文任选粘附聚合物的聚甲基乙烯基醚和马来酸酐的共聚物的具体非限制性实施例包括以商品名 Gantrez（包括 Gantrez S 和 Gantrez MS 型共聚物）出售的这种聚合物。

- 适用于本文的任选粘附聚合物更详尽地描述于“Journal Pharmacy Pharmacology”，第 53 卷第 3 至 22 页（2001 年版）、“International Journal of Pharmaceutics”，（1988 年、1996 年和 1998 年版）以及“Journal Controlled Release”，第 62 卷第 101 至 107 页（1999 年版）中，将这些所述内容引入本文以供参考。
- 20

任选的 pH 调节剂

- 本发明呼吸道组合物可任选地包含 pH 调节剂。本发明的呼吸道组合物中可
- 25 包括任选的 pH 调节剂，以将组合物的 pH 调节到小于约 4.5 的值。因此，当将该组合物施用于呼吸道区域如鼻组织上时，鼻组织上该组合物的 pH 值保持为约 3.0 至约 5.5，但又不会太低以致引起对鼻组织的刺激。上述任选的 pH 调节剂包括通常伴随用于鼻用组合物中的那些，其包括以下化合物，如碳酸氢钠、磷酸钠、氢氧化钠、氢氧化铵、三乙醇胺、柠檬酸钠、琥珀酸二钠，以及它们的混合物。若
- 30 含有任选的 pH 调节剂，则通常其所包含的浓度按所述组合物的重量计为约 0.01% 至约 5.0%。

任选的螯合剂

本发明的呼吸道组合物可任选地包含螯合剂，据信其提供增强的抗病毒活性。可用于本发明呼吸道组合物的任选螯合剂包括可螯合过渡金属离子（如铁、铜、锌和其它类似金属离子）的那些。不受理论的束缚，可合理地假设，金属离子，具体地讲是金属阳离子，在氧化性物质的形成中起了主要的作用。氧化反应和自由基形成可导致细胞在炎症中被破坏。已知，可用于本发明的任选螯合剂可抑制氧化反应。5 任选螯合剂在非水和含水介质中是稳定且有效的，并且 pH 值为约 3 至约 6。适宜任选螯合剂的非限制性实施例包括植酸、1,2-乙二胺四乙酸（EDTA）的二钠盐和钙盐、乙二胺四乙酸四钠、六偏磷酸钠（SHMP）、二（羟乙基）甘氨酸、8-羟喹啉，以及它们的混合物。

10 除提供螯合锌离子的离子锌化合物之外，呼吸道组合物中还可包含任选的螯合剂。因此，可设想，当本发明呼吸道组合物包含任选的螯合剂时，螯合锌离子的含量增加了。然而，无论是否与任选的螯合剂一道将离子锌化合物掺入到呼吸道组合物中，提供螯合锌离子的离子锌化合物均提供至少 50.1% 的螯合锌离子。

若本发明的呼吸道组合物包含一种或多种任选螯合剂，则所包含的螯合剂的15 浓度按所述组合物的重量计为约 0.001% 至 10.00%，优选约 0.005% 至约 5.0%，更优选约 0.01% 至约 2%。

任选的防腐剂

本发明呼吸道组合物可任选地包含防腐剂。可任选地包括防腐剂，以防止由配料装置或施用于鼻子的呼吸道组合物所造成的微生物污染。上述任选的防腐剂包20 括通常伴随用于鼻用组合物中的那些，其包括烷基苄基二甲基氯化铵、洗必太葡萄糖酸酯、苯乙醇、苯氧基乙醇、苄醇、山梨酸、乙基汞硫代水杨酸钠、乙酸苯汞，以及它们的混合物。

制备方法

可通过任何已知的技术或其它有效的适于提供药物组合物的技术来制备本发25 明的呼吸道组合物，其中这些药物组合物可在预防和治疗伤风和类流感症状方面提供治疗有益效果。配制该呼吸道组合物，使其包含本文所述的离子锌化合物，其中这些组合物随后被制成液体、喷剂、粉末、冲洗剂、吸入剂、泵剂、滴剂等成品形式以施用于呼吸道区域，来预防和治疗由呼吸道病毒感染所引起的症状。

当使用可药用的载体如液体来递送喷剂、泵剂、滴剂等产品形式的组合物以30 施用该呼吸道组合物时，通常通过将离子锌化合物加入到在液体载体如水中溶有任选粘附聚合物的预混物溶液中，来制备该呼吸道组合物。在搅拌的同时，向离子锌化合物和任选粘附聚合物的溶液中，加入任选的焦谷氨酸和任选的有机酸。接着，

加入感觉剂混合物,同时使溶液持续搅拌。典型地,将该感觉剂混合物作为预混物溶液加入,该预混物溶液可包含各种成分的组合,如乙醇、薄荷醇、薄荷油和荷兰薄荷油的组合。所得产品的 pH 值应在约 3.0 至约 5.5 之间,然而可加入 pH 调节剂如氢氧化钠和/或琥珀酸二钠以使所得产品的 pH 值保持在约 3.0 至约 5.5 5 之间。这些以液体成品形式施用的呼吸道组合物尤其适合掺入到灌装滴瓶中,其中将该组合物喷入到呼吸道区域如鼻孔或鼻甲骨中,以有效地预防和治疗伤风和类流感症状。典型地,将约 100 微升的组合物喷入到每个鼻孔或鼻甲骨中。

当使用可药用的载体如粉末来施用本发明的呼吸道组合物时,通常通过用 V- 10 搅拌器干混离子锌化合物、任选的焦谷氨酸和任选的有机酸,来制备该组合物。将 pH 调节剂如柠檬酸钠加入到干共混物中。然后用流能磨使该干共混物微粉化。然后将所得的微粉化干共混物与粉状填料如乳糖粉末进行干式混合。使用已知的喷涂技术,使该最终粉末状呼吸道组合物被任选地涂有感觉剂预混物。可将该最终粉末状呼吸道组合物填充到鼻吸入式计量泵中以预防和治疗伤风和流感症状,其中可将约 10 毫克 (mg) 的最终粉末施用到呼吸道区域如鼻孔或鼻甲骨中。

15 如本文所述,本发明的呼吸道组合物适合以液体、喷剂、泵剂、吸入剂、粉末等成品形式施用。用于施用这些最终呼吸道组合物的适宜的装置包括那些通常使用的或其它有效的液体容器、点滴器、喷剂容器(包括压力式喷涂器)、泵式容器、冲洗装置、吸入装置、粉末容器、喷雾器等。

20 实施例

以下实施例进一步描述和说明了本发明范围内的实施方案。所给的这些实施例仅仅是说明性的,不可理解为是对本发明的限制,因为在不背离本发明精神和范围的条件可以进行多种改变。除非另外指明,所有示例性浓度均为重量-重量百分比。

25 在下表 II 中举例说明了本发明的示例性呼吸道组合物。这些呼吸道组合物优选包含感觉剂预混物,在下表 I 中对其进行了举例说明。表 I 中举例说明的感觉剂预混物可使呼吸道组合物在味道、风味、凉爽感、气味等方面产生美学上的愉悦。

30 通过将离子锌化合物加入到在液体载体如水中溶有任选粘附聚合物的预混物中,来典型地制备下表 II 中举例说明的呼吸道组合物。接着,在搅拌的同时,向离子锌化合物和任选粘附聚合物的溶液中,加入焦谷氨酸和/或有机酸(如果需要)。接着,加入感觉剂混合物,同时使溶液持续搅拌。所得产品的 pH 值应在约 3.0 至

约 5.5 之间，然而可加入 pH 调节剂如氢氧化钠和/或琥珀酸二钠以使所得产品的 pH 值保持在约 3.0 至约 5.5 之间。这些最终的呼吸道组合物适于掺入到灌装滴瓶中，其中将该组合物喷入到呼吸道区域如鼻孔或鼻甲骨中，以有效地预防和治疗伤风和类流感症状。典型地，将约 100 微升组合物喷入到每个鼻孔或鼻甲骨中。

5 这些组合物具有至少约 50.1% 的螯合锌离子。

表 I

组分	感觉剂混合物 A (Wt. %)	感觉剂混合物 B (Wt. %)	感觉剂混合物 C (Wt. %)
乙醇	47.16	--	--
薄荷醇	29.41	11.565	8.878
薄荷油	17.61	--	--
荷兰薄荷油	5.82	--	--
苯乙醇	--	77.495	83.281
樟脑	--	6.971	4.998
桉叶油素	--	3.969	2.843
总计:	100	100	100

表 II

组分	样本 1 (Wt. %)	样本 2 (Wt. %)	样本 3 (Wt. %)	样本 4 (Wt. %)	样本 5 (Wt. %)
焦谷氨酸 ¹	0.35	0.70	1.00	0.37	1.70
琥珀酸 ²	1.00	0.70	0.35	1.05	1.35
乙酸锌二水合物 ³	0.12	0.012	0.12	0.12	0.12
锌-乙二胺四乙酸 ⁴	0.255	0.255	0.255	0.255	0.255
Polysorbate 80	0.05	0.05	0.05	0.12	0.08
Carbopol 980 ⁵	--	--	1.20	--	--
羟丙基甲基纤维素 ⁶	1.20	--	--	1.05	0.80
Lutrol F-127 ⁷	--	15.8	--	--	--
糖精钠	--	0.025	0.025	0.026	--
三氯蔗糖	0.025	--	--	--	0.02
苯乙醇	0.37	0.37	0.35	--	0.25
氯化钠	0.20	0.20	0.50	0.21	0.20
感觉剂混合物 A	0.067	--	--	0.45	--
感觉剂混合物 B	--	0.49	0.45	--	0.55
氢氧化钠 (30%)	--	--	0.10	--	--
琥珀酸二钠	1.00	0.50	--	0.46	0.25

丙二醇	---	---	---	0.52	0.25
没食子酸丙酯	---	---	---	0.01	0.02
去离子水	适量 100	适量 100	适量 100	适量 100	适量 100

Wt. % - 重量百分比

- 1 - 焦谷氨酸, 购自 UCIB, France via Barnet Products Corp., New Jersey
- 2 - 琥珀酸, 购自 DSM Fine Chemicals, UK
- 3 - 乙酸锌二水合物, 购自 Verdugt B. V., Belgium
- 5 4 - 锌-乙二胺四乙酸, 购自 Akzo Nobel Functional Chemicals bv, The Netherlands
- 5 - Carbopol 980, 购自 B. F. Goodrich Company, USA.
- 6 - 羟丙基甲基纤维素, 购自 Colorcon Ltd, Kent, UK
- 7 - Lutrol F-127, 购自 BASF Speciality Chemicals, Mount Oliver, NJ,
- 10 USA

尽管已用具体实施方案来描述了本发明, 但对于本领域的技术人员显而易见的是, 在不背离本发明的精神和范围的情况下可对其进行各种变化和修改。因此, 所附的权利要求书旨在包括所有这些属于本发明保护范围之内的修改。