



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105120835 A

(43) 申请公布日 2015. 12. 02

---

(21) 申请号 201480015754. 2 *A61Q 13/00*(2006. 01)  
(22) 申请日 2014. 03. 13 *A61K 8/73*(2006. 01)  
(30) 优先权数据 *A61K 8/04*(2006. 01)  
61/790, 378 2013. 03. 15 US  
(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2015. 09. 15  
(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2014/025158 2014. 03. 13  
(87) PCT国际申请的公布数据  
W02014/151171 EN 2014. 09. 25  
(71) 申请人 宝洁公司  
地址 美国俄亥俄州  
(72) 发明人 J·R·赛提 S·E·威特  
T·A·斯卡冯  
(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公  
司 72001  
代理人 罗文锋 李炳爱  
(51) Int. Cl.  
*A61K 8/60*(2006. 01)

权利要求书2页 说明书10页

---

(54) 发明名称  
个人护理组合物

(57) 摘要

本发明公开了气雾化组合物,其包含环状低聚糖;芳香剂;挥发性溶剂;和推进剂;其中所述气雾化组合物不含非挥发性溶剂。本文所公开的气雾化组合物和方法可提供更持久的芳香。

1. 一种气雾化组合物,其包含:

- i) 环状低聚糖;
- ii) 芳香剂;
- iii) 挥发性溶剂;
- iv) 推进剂;和
- v) 非挥发性溶剂;

其中所述非挥发性溶剂与所述环状低聚糖的重量比小于 1:1。

2. 一种递送改善的水分触发的芳香剂释放体系的方法,其包括:

使合适的底物与气雾化组合物接触,所述组合物包含

- i) 环状低聚糖;
- ii) 芳香剂;
- iii) 挥发性溶剂;
- iv) 推进剂;和
- v) 非挥发性溶剂;

其中所述非挥发性溶剂与所述环状低聚糖的重量比小于 1:1。

3. 根据前述权利要求中任一项所述的气雾化组合物,其中所述气雾化组合物不含非挥发性溶剂。

4. 根据权利要求 3 所述的气雾化组合物或方法,其中所述非挥发性溶剂与所述环状低聚糖的重量比小于 1:2,更优选小于 1:10。

5. 根据权利要求 3-4 所述的气雾化组合物或方法,其中所述非挥发性溶剂选自苯甲酸苄酯、邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三乙酯、丙二醇、肉豆蔻酸异丙酯、双丙二醇、以及它们的混合物。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的气雾化组合物或方法,其中所述环状低聚糖占所述气雾化组合物的 0.75 重量%至 5 重量%。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的气雾化组合物或方法,其中所述环状低聚糖包含六个、七个或八个糖单元。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的气雾化组合物或方法,其中所述环状低聚糖选自羟丙基- $\alpha$ -环糊精、羟基丙基- $\beta$ -环糊精、甲基- $\alpha$ -环糊精、甲基- $\beta$ -环糊精、以及它们的混合物。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的气雾化组合物或方法,其中所述气雾化组合物还包含抗微生物剂。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的气雾化组合物或方法,其中所述挥发性溶剂包括乙醇。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的气雾化组合物或方法,其中所述气雾化组合物还包含水。

12. 根据前述权利要求中任一项所述的气雾化组合物或方法,其中所述气雾化组合物不含止汗剂活性物质。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的气雾化组合物或方法,其中所述气雾化组合物储存于容器中。

14. 根据权利要求 13 所述的气雾化组合物或方法,其中所述容器包含按储存于所述容器中的总填充材料的重量计 15%至 70%的所述推进剂。

15. 根据前述权利要求中任一项所述的气雾化组合物或方法,其中所述挥发性溶剂占所述气雾化组合物的大于 10 重量%但小于 99 重量%。

## 个人护理组合物

### 技术领域

[0001] 本公开一般涉及包含环状低聚糖、芳香剂和挥发性溶剂的组合物；以及与其相关的方法。

### 背景技术

[0002] 消费者通常期望在产品施用期间和 / 或之后递送令人愉快的芳香剂的个人护理组合物。然而,生产此类产品通常因多种原因而具有挑战性。例如,芳香剂通常过早消耗,因为许多芳香剂是相对高挥发性的,因此在施用后快速挥发。因为个人护理组合物施用后释放到周围区域中的芳香剂的量一般减少,因此消费者在余下时间可能感觉到可能最小或没有芳香剂气味特征。因此,需要在产品施用期间和之后在长时间内可递送令人愉快的芳香剂的改善的个人护理组合物。

### 发明内容

[0003] 一种气雾化组合物,其包含:环状低聚糖;芳香剂;挥发性溶剂;和推进剂;其中所述气雾化组合物不含非挥发性溶剂。

[0004] 递送改善的水分触发的芳香剂释放体系的方法,所述方法包括:使合适的底物与气雾化组合物接触,所述组合物包含环状低聚糖;芳香剂;挥发性溶剂;和推进剂;其中所述气雾化组合物不含非挥发性溶剂。

### 具体实施方式

[0005] 虽然本说明书通过特别指出并清楚地要求保护本发明的权利要求书作出结论,但据信通过下列说明将更好地理解本发明。

[0006] 本发明的装置、设备、方法、组分和 / 或组合物可包括本发明的组分及本文所述的其它成分,由其组成或基本上由其组成。

[0007] 除非另外指明,本文中使用的百分比和比率均按总组合物的重量计,并且所有的测量均在 25°C 进行。

[0008] 除非另外指明,本文所用的所有量度均为公制单位。

[0009] 在“一个或多个实施例”等详述中提及是指结合实施例描述的具体材料、特征、结构和 / 或特性包括于至少一个实施例中,但是不表示所有实施例包含所述材料、特征、结构和 / 或特性。此外,材料、特征、结构和 / 或特性可在不同实施例之间以任何合适的方式结合,并且材料、特征、结构和 / 或特性可从所述中省略或替换。

[0010] “不含”是指所述成分未被加入到所述组合物中。然而,所述成分可作为副产物或个人护理组合物中的其它组分的反应产物而附带形成。

[0011] “非挥发性的”是指在环境条件下为液体并且在 25°C 下具有可测蒸气压的那些材料。这些材料通常具有小于约 0.01mmHg 的蒸气压,和通常大于约 250°C 的平均沸点。

[0012] “可溶”是指 25°C 和 1atm 压力下至少约 0.1g 溶质溶于 100mL 溶剂中。

[0013] “基本上不含”是指材料的量按所述组合物的重量计小于 1%、0.5%、0.25%、0.1%、0.05%、0.01%、或 0.001%。

[0014] 环状低聚糖,尤其是环糊精,已被用于由非极性体系递送水分触发的芳香剂的途径。就这一点而言,芳香剂通常被包封于环糊精中,并且在水分引入到体系中时释放。以极性基底递送类似水分触发的芳香剂释放体系的一个挑战在于,极性环境通常将芳香剂释放于体系自身,并且不提供长效芳香剂。

[0015] 令人惊奇的是,已发现,限制如本文所述的极性且含水组合物中非挥发性溶剂的量可显著改善由环状低聚糖提供的长效芳香剂的有益效果。

#### [0016] 环状低聚糖

[0017] 本文所述的组合物可包含环状低聚糖。如本文所用,术语“环状低聚糖”是指包含六个或更多个糖单元的环状结构。所述环状低聚糖可具有六个、七个或八个糖单元、或它们的混合物。本领域通常将六元、七元和八元环状低聚糖分别称为  $\alpha$ 、 $\beta$  和  $\gamma$ 。可用环状低聚糖的非限制性示例包括可溶于水、乙醇或水和乙醇中的那些。可用于本文的环状低聚糖在 25°C 和 1atm 的压力下,在水、乙醇、或水和乙醇中可具有至少约 0.1g/100mL 的溶解度。本文所公开的组合物可包含按所述组合物的重量计约 0.001% 至约 40%,约 0.1% 至约 25%,约 0.3% 至约 20%,约 0.5% 至约 10%,或约 0.75% 至约 5% 的环状低聚糖。本文所公开的组合物可包含按所述组合物的重量计 0.001% 至 40%、0.1% 至 25%、0.3% 至 20%、0.5% 至 10%、或 0.75% 至 5% 的环状低聚糖。

[0018] 所述环状低聚糖可包括任何合适的糖或糖混合物。合适的糖的示例包括但不限于葡萄糖、果糖、甘露糖、半乳糖、麦芽糖、以及它们的混合物。环状低聚糖或环状低聚糖的混合物可被任何合适的取代基或取代基混合物取代。本文使用术语“取代基混合物”是指两个或多个不同的合适取代基可取代在一个环状低聚糖上。取代基的合适示例包括但不限于烷基基团、羟烷基基团、二羟基烷基基团、羧基烷基基团、芳基基团、麦芽糖基基团、烯丙基基团、苄基基团、烷酰基基团、以及它们的混合物。这些取代基可以是饱和或不饱和的直链或支链。例如,所述取代基可包含饱和直链烷基基团、羟烷基基团、以及它们的混合物。例如,烷基和羟烷基取代基也可选自  $C_1$ - $C_8$  烷基或羟烷基基团、来自  $C_1$ - $C_6$  烷基或羟烷基基团的烷基和羟烷基取代基、和来自  $C_1$ - $C_4$  烷基或羟烷基基团的烷基和羟烷基取代基。烷基和羟烷基取代基可为例如丙基、乙基、甲基和羟丙基。

[0019] 除了取代基自身以外,环状低聚糖可具有至少 1.6 的平均取代度,其中术语“取代度”是指每个糖单元的取代基平均数。例如,环状低聚糖可具有小于约 2.8 或约 1.7 至约 2.0 的平均取代度。取代基平均数可采用本领域已知的常见核磁共振技术来测定。可用于本文的环状低聚糖的示例包括甲基- $\alpha$ -环糊精、甲基- $\beta$ -环糊精、羟丙基- $\alpha$ -环糊精、羟丙基- $\beta$ -环糊精、以及它们的混合物。

[0020] 所述环状低聚糖可包含芳香剂(例如环糊精-芳香剂复合物)。环糊精颗粒和包含芳香剂材料的环糊精复合物可由多种方法形成。例如,可将溶剂(例如水)、未负载的环糊精颗粒、和芳香剂材料放入到容器中,然后混合一段时间,以使芳香剂分子能够负载到环糊精分子的“孔腔”中。所述混合物可进一步或可不进一步加工;例如,加工通过胶体磨和/或匀化器。然后基本上将溶剂从所得混合物或浆液中除去以产生环糊精-芳香剂复合物颗粒。将环糊精-芳香剂复合物的浆液或混合物喷雾干燥是能够制备环糊精颗粒和环糊精

复合物的另一种制备技术。

#### [0021] 挥发性溶剂

[0022] 本文所述的组合物可包含挥发性溶剂或挥发性溶剂的混合物。挥发性溶剂的含量按所述组合物的重量计大于或等于 10%、大于 30%、大于 40%、大于 50%、大于 60%、或大于 90%、和小于 99%。可用于本文的挥发性溶剂可以是相对无气味的，并且安全用于人类皮肤。合适的挥发性溶剂可包括 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>醇、以及它们的混合物。例如，乙醇可用作挥发性溶剂。挥发性溶剂的某些其它非限制性示例包括甲醇、丙醇、异丙醇、丁醇、以及它们的混合物。

#### [0023] 非挥发性溶剂

[0024] 所述组合物可包含非挥发性溶剂或非挥发性溶剂的混合物。非挥发性溶剂的非限制性示例包括苯甲酸苄酯、邻苯二甲酸二乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、丙二醇、双丙二醇、柠檬酸三乙酯、以及它们的混合物。当存在时，可以小于 1:1、小于 1:2、小于 1:10、或小于 1:100 的非挥发性溶剂与环状低聚糖的重量比包含非挥发性溶剂。也可以小于约 1:1、小于约 1:2、小于约 1:10、或小于约 1:100 但大于 0 的非挥发性溶剂与环状低聚糖的重量比包含非挥发性溶剂所述组合物也可不含非挥发性溶剂。

#### [0025] 芳香剂

[0026] 所述组合物可包含芳香剂。如本文所用，“芳香剂”用于指任何芳香材料。美容上可接受的任何芳香剂可用于所述组合物中。例如，所述芳香剂可以是在室温下为液体的芳香剂。一般来讲，所述一种或多种芳香剂可以按所述组合物的重量计约 0.01% 至约 40%、约 0.1% 至约 25%、约 0.25% 至约 20%、或约 0.5% 至约 15% 的含量存在。

[0027] 已知多种化学品作为芳香剂，包括醛、酮和酯。更一般地，已知天然存在的植物和动物油和流出物，包括各种化学组分的复杂混合物，用作芳香剂。可用于本文的芳香剂的非限制性示例包括芳香剂前体如缩醛芳香剂前体、缩酮芳香剂前体、酯芳香剂前体、可水解的无机-有机芳香剂前体、以及它们的混合物。所述芳香剂可以多种方式从芳香剂前体中释放。例如，芳香剂可因简单水解，经由平衡反应偏移，经由 pH 变化，或经由酶释放而释放。本文的芳香剂在其化学组成上可相对简单，包含单一化学物质，或可包含高度复杂的天然和合成化学组分的复杂混合物，选择所有这些以提供任何所期望的气味。

[0028] 所述芳香剂可具有约 500°C 或更低，约 400°C 或更低，或约 350°C 或更低的沸点 (BP)。许多芳香剂的 BP 公开于“Perfume and Flavor Chemicals” (Aroma Chemicals, Steffen Arctander, 1969) 中。芳香剂的 ClogP 值可为约 0.1 或更大、约 0.5 或更大、约 1.0 或更大、或约 1.2 或更大。如本文所用，“ClogP”是指以 10 为底的辛醇/水分配系数的对数。ClogP 可易于由称为“CLOGP”的程序计算，所述程序购自 Daylight Chemical Information Systems Inc. (Irvine Calif., USA)。辛醇/水分配系数更详细描述于美国专利 5,578,563 中。

[0029] 合适的芳香剂还公开于美国专利 4,145,184、美国专利 4,209,417、美国专利 4,515,705 和美国专利 4,152,272 中。芳香剂的非限制性示例包括动物芳香剂如麝香油、麝猫香、海狸香、龙涎香，植物芳香剂如肉豆蔻提取物、白豆蔻提取物、姜提取物、桂皮提取物、绿叶油、老鹳草油、橙油、中国柑桔油、橙花提取物、雪松、香根草、薰衣草、依兰树提取物、晚香玉提取物、檀木油、香柠檬油、迷迭香油、留兰香油、薄荷油、柠檬油、熏衣草油、香茅油、甘

菊油、丁香油、鼠尾草油、橙花油、岩蔷薇油、桉树油、马鞭草油、含羞草提取物、水仙提取物、胡萝卜籽提取物、茉莉提取物、乳香提取物、玫瑰提取物、以及它们的混合物。

[0030] 合适的芳香剂的其它示例包括但不限于化学物质如苯乙酮、阿道克醛、C-12 醛、C-14 醛、C-18 醛、辛酸烯丙酯、龙涎呔喃、乙酸戊酯、二甲基 1, 2- 二氢化茛苈生物、 $\alpha$ - 戊基肉桂醛、对丙烯基茴香醚、茴香醛、苯甲醛、乙酸苜酯、苜醇和酯衍生物、丙酸苜酯、水杨酸苜酯、龙脑、乙酸丁酯、樟脑、卡必醇、肉桂醛、乙酸肉桂酯、肉桂醇、顺式-3- 己醇和酯衍生物、碳酸-顺式-3- 己烯基甲基酯、柠檬醛、香茅醇和酯衍生物、枯茗醛、仙客来醛、环格蓬酯、二氢大马酮、癸内酯、癸醇、蒿脑、二氢月桂烯醇、二甲基苜基甲醇、6, 8- 二甲基-2- 壬醇、丁酸二甲基苜基甲酯、乙酸乙酯、异丁酸乙酯、丁酸乙酯、丙酸乙酯、辛酸乙酯、肉桂酸乙酯、己酸乙酯、戊酸乙酯、乙基香草醛、丁子香酚、环十五内酯、葑酮、水果酯如 2- 甲基丁酸乙酯、加乐麝香、香叶醇和酯衍生物、新洋茉莉醛、2- 庚酮、己烯醇、 $\alpha$ - 己基肉桂醛、羟基香茅醛、吡啶、乙酸异戊酯、乙酸异丁子香酚酯、紫罗酮、异丁子香酚、异戊酸异戊酯、龙涎酮、柠檬烯、里哪醇、铃兰醛、乙酸里哪酯、新铃兰醛、美研醇、五月铃兰醇、甜瓜醛、薄荷醇、对甲基苯乙酮、邻氨基苯甲酸甲酯、甲基柏木酮、二氢茉莉酮酸甲酯、甲基丁子香酚、甲基紫罗酮、甲基- $\alpha$ - 萘基酮、乙酸甲基苜基甲酯、新铃兰醇、 $\gamma$ - 壬内酯、辛醛、乙酸苜乙酯、苜乙醛二甲基乙酸酯、异丁酸苜氧乙酯、苜乙醇、蒎烯、檀香、檀香醇、榄青酮、百里酚、萘烯、(2, 4- 二甲基环己烯-3- 基) 甲醛、柠檬酸三乙酯、3, 3, 5- 三甲基环己醇、 $\gamma$ - 十一烷酸内酯、十一碳烯醛、香草醛、凡路酮、乙酸邻叔丁基环己酯、以及它们的混合物。

#### [0031] 水

[0032] 本文所述的组合物可包含水。当存在时，水的含量可为按所述组合物的重量计约 0.1% 至约 40%、约 1% 至约 30%、或约 5% 至约 20%。

#### [0033] 推进剂

[0034] 本文所述的组合物可包含推进剂。推进剂的非限制性示例包括压缩空气、氮气、惰性气体、二氧化碳、以及它们的混合物。推进剂还可包括气态烃如丙烷、正丁烷、异丁烯、环丙烷、卤代烃如 1, 1- 二氟乙烷、以及它们的混合物。推进剂的一些非限制性示例包括 1, 1, 1, 2, 2- 五氟乙烷、1, 1, 1, 2- 四氟乙烷、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3- 七氟丙烷、反式-1, 3, 3, 3- 四氟丙-1- 烯、二甲基醚、二氯二氟甲烷（推进剂 12）、1, 1- 二氯-1, 1, 2, 2- 四氟乙烷（推进剂 114）、1- 氯-1, 1- 二氟-2, 2- 三氟乙烷（推进剂 115）、1- 氯-1, 1- 二氟乙烯（推进剂 142B）、1, 1- 二氟乙烷（推进剂 152A）、一氯二氟甲烷、以及它们的混合物。适用的一些其它推进剂包括但不限于 A-46（异丁烷、丁烷和丙烷的混合物）、A-31（异丁烷）、A-17（正丁烷）、A-108（丙烷）、AP70（丙烷、异丁烷和正丁烷的混合物）、AP40（丙烷、异丁烯和正丁烷的混合物）、AP30（丙烷、异丁烷和正丁烷的混合物）和 152A（1, 1- 二氟乙烷）。所述推进剂可具有按所述容器中的总填充材料的重量计约 15%、25%、30%、32%、34%、35%、36%、38%、40%、或 42% 至约 70%、65%、60%、54%、52%、50%、48%、46%、44%、或 42% 的浓度。

#### [0035] 其它成分

[0036] 本文所公开的组合物还可包含多种其它成分，所述成分可使所述组合物在美观性上或美学上更可接受，或提供具有附加使用有益效果的组合物。这些其它成分是本领域技术人员熟知的。这些包括任何美容上可接受的成分如可见于由 Wenninger 和 McEwen 编辑

的 CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook 第 7 版 (The Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association, Inc., Washington, D. C., 1997) 中的那些。如本文所用,“美容上可接受的”是指适于与皮肤、毛发或其它合适的底物接触使用的材料(例如化合物或组合物)。例如,所述组合物可包含醇变性剂,如苯甲地那铵;紫外线稳定剂如二苯甲酮-2;抗氧化剂如乙酸生育酚酯;防腐剂如苯氧基乙醇、苜醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯;染料;pH 调节剂如乳酸、柠檬酸、柠檬酸钠、琥珀酸、磷酸、氢氧化钠、碳酸钠;除臭剂和抗微生物剂如金合欢醇和酚磺酸锌;湿润剂如甘油;皮肤调理剂如尿囊素;凉爽剂如三甲基异丙基丁酰胺和薄荷醇;毛发调理成分如泛醇、泛硫乙胺、泛酰巯基乙胺、泛基乙基醚、以及它们的组合;硅氧烷;一般的盐,如乙酸钾和氯化钠;以及它们的混合物。当存在时,这些附加成分可以按所述总组合物的重量计小于 10% 的含量存在。

#### [0037] 止汗剂活性物质

[0038] 本文所述的组合物可不含、基本上不含、或可包含止汗剂活性物质(即具有止汗剂活性物质的任何物质、混合物、或其它材料)。止汗剂活性物质的示例包括收敛剂金属盐,如铝、镉和锌的无机盐和有机盐,以及它们的混合物。此类止汗剂活性物质包括例如铝盐和镉盐如卤化铝、羟基卤化铝、卤氧化氧镉、碱式卤化氧镉、以及它们的混合物。

#### [0039] 制品

[0040] 所述组合物可包含于容器中,所述容器包括喷雾分配器。所述容器还可包括用于容纳待分配组合物的器皿。所述容器还可在所述器皿内包含气雾化组合物(即包含推进剂的组合物)。其它非限制性喷雾分配器包括非气溶胶分配器(例如蒸气喷剂)、手动致动的分配器、泵式喷雾分配器、或本领域可得任何其它合适的分配器。

#### [0041] 使用方法

[0042] 本文所述的组合物可用本领域已知的任何容器以及用适于将所述组合物递送至底物的任何喷雾分配器包装。所述组合物可被施用于其中可用水分触发芳香剂释放的任何底物。当将所述组合物施用于人体时,所述组合物可被施用于任何皮肤区域,或可施用于任何身体区域。作为另外一种选择,所述组合物可被施用于任何制品,如织物或任何吸收制品,包括但不限于女性卫生制品、尿布和成人失禁制品。例如,所述组合物可用作身体喷剂、女性喷剂、成人失禁喷剂、婴儿喷剂、或其它喷剂。

#### [0043] 顶部空间测试方法

[0044] 为每个待测试样品准备 3 英寸乘 5 英寸的硬纸板状专业气溶胶测试闻香卡(购自 Orlandi Inc.)。用分析天平将每个闻香卡预称重。将每个样品均匀地喷雾在闻香卡上。这可使用配备得自 Seaquist Perfect Dispensing 的 3 盎司喷雾致动器的 3 盎司塑料瓶(Matrix Packaging)来完成。在样品喷雾后应将闻香卡称重,以确保约 0.050 克  $\pm$  0.0025 的样品喷雾在所述闻香卡上。如果目视评定时间闻香卡在施用区域未被均匀润湿,或如果喷雾的样品量不是约 0.050 克  $\pm$  0.0025,则应将闻香卡丢弃,并且应重复所述过程。

[0045] 配制所有样品后,应将闻香卡放置在纸巾上,使施用面朝上。应使闻香卡在室温下干燥约 4 小时。干燥后,使用如上所述的配备喷雾致动器的类似塑料瓶,用蒸馏水将每个样品在闻香卡施用区域上直接喷雾一次。喷雾后,立即将包含样品的每个闻香卡放置于不同的具有封盖的 7 盎司透明聚对苯二甲酸乙二酯杯中。这可通过将闻香卡沿着闻香卡长轴卷成圆柱形并且设置闻香卡使得施用面朝向杯中心来完成。放置后,应将聚对苯二甲酸乙二



酯杯的封盖闭合,然后可以分析样品。

[0046] 接着,准备得自 Electronic Sensor Technology, Inc. 的具有 DB-624 柱的 zNose Fast-GC 分析仪 (MEA007100 型) (下文称为“zNose”) 或等同物以用于分析。在测试样品前,应清洁并且校正 zNose。为了清洁并且校正 zNose,首先开启 zNose,打开氦气阀门,并且开启程序 MicroSense 4.5。使仪器的所有部件能够达到它们的适当温度,这可占用约 15 分钟。

[0047] 如果 zNose 中的氦气少,经由软管将氦气钢瓶连接至 zNose 背部 (标记“氦气”),打开氦气钢瓶上的阀门,并且填充直至 zNose 压力计达到约 1000psi。充满后,关闭氦气钢瓶上的阀门,由软管释放压力,并且将软管从 zNose 上移除。

[0048] 为了清洁 zNose 的入口和针头,用甲醇填充小瓶的一半,并且插入鼓泡器,使得鼓泡器尖端完全浸没于甲醇中。将小瓶放置在取样针上。在控制面板中,输入 90 秒并且选择“抽吸”以将甲醇鼓泡。接着,在控制面板中点击“高火热”两次。在测试设定中,将柱温升至 190°C,持续 15 秒。一旦完成,就将柱温降回至 40°C。点击监测工具上的正确按钮,使传感器回退一次。运行高温空白,将传感器温度升至 100°C 并且存储该文件。空白应为其中进行取样的相同容器的空的顶部空间。通过将传感器温度降低至 40°C,运行低温空白。如果大峰保持不变,则重复如上所述的清洁过程。如果清洁后大峰保持不变,则参考 zNose 附随手册中的维护和修复部分。如果峰小于 300 计数并且为较高的 KI,则可标记污染峰,并且在计算时考虑进去。

[0049] 当所有峰均低于 100 计数,根据制造商的指导,zNose 是干净并且可操作的。确保根据以下设置“测试设定”:传感器 (50C),柱 (40C),阀门 (145C),入口 (200C),捕集器 (200C),抽吸时间 (10 秒)。一旦测试设定设置,如 zNose 附随手册中所述,就用正链烷烃标准物校正 zNose。这将确保 zNose 根据制造商标准来操作。

[0050] 一旦清洁并校正 zNose,就创建新的报警文件。新的报警文件应不包含标记的峰。样品应随机分析。根据制造商的指导,分析第 1 个样品。每个样品分析后,应通过将甲醇鼓泡 5 秒,实施清洁步骤。接着,应分析空白,以确保不存在峰。如果不存在峰,第二次分析第 1 个样品。将甲醇鼓泡 5 秒实施清洁步骤,之后分析空白以确保不存在峰。如果不存在峰,第三次分析第 1 个样品。将甲醇鼓泡 5 秒实施清洁步骤,之后分析空白以确保不存在峰。对每个样品重复上述步骤。所有测试应在分析第一个样品时起一小时内,并且在将样品施用于闻香卡后 4 至 5 小时内进行。

[0051] 一旦已分析所有样品,就将数据传输至 Microsoft® Excel® 或等同物,并且将与每个样品相关联的所有峰下方的总面积加和。对于每个样品,应存在‘总峰面积’,代表每个样品 3 次测试中的每个。计算每个样品的平均值、标准偏差和相对标准偏差百分比 (即 % RSD)。对于每个样品,应现有基于  $n = 3$  样品数量的平均值、标准偏差和 % RSD。

[0052] 芳香剂专家小组

[0053] 在受控环境条件下,采用以下标准化方法,由受过训练的小组成员实施评定。约 10-20 位专家小组成员参与每次评定。这可使用配备得自 Seaquist Perfect Dispensing 的 3 盎司喷雾致动器的 3 盎司塑料瓶 (Matrix Packaging) 来喷雾组合物。将组合物摇晃,然后在优选具有最少毛发的区域内,在腕关节下方约 2 至 6 英寸处,在专门小组成员前臂上喷 2 秒。握持致动器,距前臂约 6 英寸。对另一个前臂,重复所述方法。每位专门小组成员在施

用所述组合物之前以强度升序 1-8 评定芳香剂强度（例如评分 1 是最低强度，而评分 8 是最高强度）（基线），并且在喷雾所述组合物后 15 分钟、30 分钟和 60 分钟处评定芳香剂强度。在喷雾所述组合物后 45 分钟、90 分钟和 180 分钟时间处，使用配备得自 Seaquist Perfect Dispensing 的 3 盎司喷雾致动器的 3 盎司塑料瓶 (Matrix Packaging)，用一瓶水喷雾前臂，并且专门小组成员评定喷水之前和之后的强度。记录评分，并且随后经由 Wilcoxon 方法分析。

[0054] 未受过芳香剂训练的小组

[0055] 在受控环境条件下，采用以下标准化方法，由未受过训练的小组成员实施评定。约 5 位未受过训练的小组成员参与每次评定。使用配备得自 Seaquist Perfect Dispensing 的 3 盎司喷雾致动器的 3 盎司塑料瓶 (Matrix Packaging)，将组合物喷雾在 3 英寸乘 5 英寸的硬纸板状专业气溶胶测试闻香卡（购自 Orlandi Inc.）上。将 0.050g±0.0025 量的组合物施用至每个闻香卡。可使用分析天平确认喷雾在每个闻香卡上的量。喷雾组合物后，使闻香卡干燥 24 小时。干燥后，使用配备得自 Seaquist Perfect Dispensing 的 3 盎司喷雾致动器的 3 盎司塑料瓶 (Matrix Packaging)，用约 0.025g 水喷雾闻香卡，并且将其放入到 7 盎司透明聚对苯二甲酸乙二酯杯中以进行评定。指导小组成员以强度升序 1-7 评定芳香剂强度（例如评分 1 是最低强度，而评分 7 是最高强度）。记录评分，并且随后经由 Wilcoxon 方法分析。

[0056] 实例

[0057] 以下实例仅以说明性目的给出，不可解释为是对本发明的限制，因为其许多变型是可行的。

[0058] 下表 1 示出非挥发性溶剂对芳香剂由环糊精-芳香剂复合物向顶部空间释放的影响。采用本文所公开的顶部空间测试方法，测量表 1 中所示的组合物总面积计数。实例包含按所述组合物的重量计 0.25% 的典型芳香剂，按所述组合物的重量计 1% 的甲基化-β-环糊精（表 1 中示为“mβCD”），和所示百分率的非挥发性溶剂双丙二醇或柠檬酸三乙酯。用乙醇将制剂余量平衡至 100%。混合制剂以确保均质。

[0059] 表 1

[0060]

	实例 A	实例 B	实例 C	实例 D	实例 E	实例 F	实例 G	实例 H	实例 I
乙醇	98.75	98.74	98.74	98.65	98.65	98.26	98.26	97.76	97.76

[0061]

mβCD	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0.99	0.99
典型芳香剂	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
双丙二醇	0	0.01	-	0.1	-	0.5	-	1.0	-
柠檬酸三乙酯	0	-	0.01	-	0.1	-	0.5	-	1.0
非挥发性溶剂与 mβCD 的比率	NA	1:100	1:100	1:10	1:10	1:2	1:2	1:1	1:1
zNose 顶部空间总峰值*	202268	159514	136332	70821	108203	52142	7008	10787	5256

[0062] \*Znose 顶部空间总峰值不包括由非挥发性溶剂双丙二醇和柠檬酸三乙酯贡献的那些。

[0063] 将表 1 中的实例 B 和实例 C 与实例 A 进行比较,加入双丙二醇或柠檬酸三乙酯,使释放到顶部空间中的芳香剂的量分别下降约 21%和 33%。增加组合中双丙二醇或柠檬酸三乙酯相对于甲基化- $\beta$ -环糊精的浓度,使释放到顶部空间中的芳香剂的量以剂量依赖性方式进一步降低。例如,将实例 D 与实例 B 进行比较,增加双丙二醇相对于甲基化- $\beta$ -环糊精的浓度,使释放到顶部空间中的芳香剂的量从实例 B 的 159514 计数下降至实例 D 的 70821 计数。将表 1 中的实例 H 与实例 A 进行比较,在组合中包含双丙二醇:甲基化- $\beta$ -环糊精比率为 1:1 的双丙二醇,使释放到顶部空间中的芳香剂的量下降约 95%。当柠檬酸三乙酯替代双丙二醇被包含在组合中时,观察到类似的趋势。这些数据表明,包含非挥发性溶剂,可抑制芳香剂从包含甲基化- $\beta$ -环糊精的组合中释放。所述数据还表明,考虑到使芳香剂向顶部空间的释放最大化,非挥发性溶剂与甲基化- $\beta$ -环糊精的比率是配制此类组合的重要考虑因素。

[0064] 下表 2 示出由本文所述的芳香剂未受过训练的小组测定的非挥发性溶剂对芳香剂向顶部空间释放的影响。实例 1 由于芳香剂自身中的痕量双丙二醇而包含一定比率的非挥发性溶剂与甲基化- $\beta$ -环糊精。包含相对于甲基化- $\beta$ -环糊精最少量非挥发性溶剂的实例 1 获得由芳香剂未受过训练的小组作出的 7.0 得分的最高平均等级。将实例 2 与实例 1 进行比较,将非挥发性溶剂双丙二醇相对于甲基化- $\beta$ -环糊精的浓度增至 1:4 的比率,获得 6.0 的平均等级,所述等级统计上显著低于归因于实例 1 的那些。将实例 3 与实例 1 进行比较,将非挥发性溶剂柠檬酸三乙酯相对于甲基化- $\beta$ -环糊精的浓度增至 1:5 的比率,获得 3.8 的平均等级,所述等级统计上显著低于归因于实例 1 的那些。

[0065] 表 2

[0066]

材料	实例 1	实例 2	实例 3	实例 4	实例 5	实例 6	实例 7
变性醇	93	92.07	92.07	88.35	88.35	83.7	83.7
双丙二醇	0	1	0	5	0	10	0
柠檬酸三乙酯	0	0	1	0	5	0	10
Cavasol W7 m $\beta$ CD	5	4.95	4.95	4.75	4.75	4.5	4.5
芳香剂	2	1.98	1.98	1.9	1.9	1.8	1.8

[0067]

非挥发性溶剂:m $\beta$ CD 比率	1:25	1:4	1:5	1:1	1:1	2:1	2:1
平均专门小组成员评级	7.0	6.0	3.8	3.6	2.8	2.6	2.2

[0068] 将实例 4 和实例 6 与实例 2 进行比较,将非挥发性溶剂双丙二醇相对于甲基化- $\beta$ -环糊精的浓度进一步增至 1:1(实例 4)或 2:1(实例 6)的比率,分别获得 3.6 和 2.6

的平均等级。所述等级统计上显著低于归因于实例 2 的那些。在实例 4 和实例 3 之间,实例 5 和实例 3 之间,实例 6 和实例 3 之间,或实例 7 和实例 3 之间没有观察到显著差异。这些数据证实由顶部空间测试方法获得的发现,即在此类组合物中包含非挥发性溶剂可抑制芳香剂的释放,并且考虑到使芳香剂向顶部空间的释放最大化,非挥发性溶剂与甲基化- $\beta$ -环糊精的比率是配制此类组合物的重要考虑因素。

[0069] 下表 3 示出由本文所述的芳香剂专家小组测定的非挥发性溶剂对气雾化组合物中的芳香剂向顶部空间释放的影响。表 3 示出喷水之前和之后喷雾实例 8、9 和 10 后 180 分钟评定受试者前臂的专门小组成员的平均评分。实例 8 包含非挥发性溶剂双丙二醇和肉豆蔻酸异丙酯,但是不包含甲基化- $\beta$ -环糊精。实例 9 包含甲基化- $\beta$ -环糊精、和非挥发性溶剂双丙二醇和肉豆蔻酸异丙酯。实例 10 包含甲基化- $\beta$ -环糊精,但是不包含非挥发性溶剂双丙二醇和肉豆蔻酸异丙酯。

[0070] 表 3

[0071]

材料	实例 8	实例 9	实例 10
变性醇	34.35	33.35	46.00
双丙二醇	12.41	11.41	0
肉豆蔻酸异丙酯	0.83	0.83	0
酚磺酸锌	0.41	0.41	0

[0072]

Cavaso1 W7m $\beta$ CD	0	2.00	2.00
芳香剂	1.32	1.32	1.32
丙烷	6.163	6.163	6.163
异丁烷	34.381	34.381	34.381
1,1-二氟乙烷 (HFC-152a)	10.136	10.136	10.136
非挥发性溶剂 :m $\beta$ CD 比率	NA	5:1	NA
平均专门小组成员评级 (喷雾前 3 小时)	4.3	4.6	4.6
平均专门小组成员评级 (喷雾后 3 小时)	4	4.5	4.9

[0073] 将实例 8 与实例 9 进行比较,将甲基化- $\beta$ -环糊精加入到实例 9 的组合物中,没有获得统计意义上显著的平均等级增加,尽管在施加水之前进行评定时平均得分增加。相比之下,施加水之后,实例 9 具有与实例 8 相比统计意义上显著的等级增加 (4.5 比 4)。将实例 9 与 10 进行比较,实例 10 中不包含非挥发性溶剂,在施加水之前进行评定时,与实例 9

相比,没有获得统计意义上显著的专门小组成员评级增加。令人惊奇的是,实例 10 中不包含非挥发性溶剂,在施加水之后进行评定时,与实例 9 相比,获得统计意义上显著的平均评级增加(4.9 比 4.5)。这些数据证实由顶部空间测试方法和芳香剂未受过训练的小组获得的发现,即在此类组合物中包含非挥发性溶剂可抑制芳香剂的释放。

[0074] 下表 4 示出气雾化组合物的另一个实例。实例 11 包含 1,1-二氟乙烷、甲基化- $\beta$ -环糊精、变性醇、水和芳香剂。

[0075] 表 4

[0076]

材料	实例 11
变性醇	61.25
水	0.75
双丙二醇	0
Cavaso1 W7 m $\beta$ CD	1.00
芳香剂	2.00
1,1-二氟乙烷 (HFC-152a)	35.00%

[0077] 应当理解,在整个说明书中给出的每一最大数值限度包括每一更低数值限度,如同此类更低数值限度在本文中被明确地写出。在本说明书全文中给出的每一最小数值限度将包括每一更高数值限度,如同此类更高数值限度在本文中被明确地写出。在本说明书全文中给出的每一数值范围将包括落入此类更宽数值范围内的每一更窄数值范围,如同此类更窄数值范围在本文中被明确地写出。

[0078] 本文所公开的量纲和值不应理解为严格限于所引用的精确值。相反,除非另外指明,每个这样的量纲旨在表示所述值以及围绕该值功能上等同的范围。例如,所公开的量纲“40mm”旨在表示“约 40mm”。

[0079] 除非明确排除在外或换句话讲有所限制,本文中引用的每一篇文献,包括任何交叉引用或相关专利或专利申请以及本专利申请附带应用数据表中标示的任何相关专利或专利申请,均据此全文以引用方式并入本文。对任何文献的引用均不是承认其为本文公开的或受权利要求书保护的发明的现有技术、或承认其独立地或以与任何其它一个或多个参考文献的任何组合的方式提出、建议或公开任何此类发明。此外,当本文献中术语的任何含义或定义与以引用方式并入的文献中相同术语的任何含义或定义冲突时,应以本文献中赋予该术语的含义或定义为准。

[0080] 尽管已用具体实施例来说明和描述了本发明,但是对那些本领域的技术人员显而易见的是,在不脱离本发明的实质和范围的情况下可作出许多其它的改变和变型。因此,所附权利要求中旨在包括属于本发明范围内的所有这些改变和变型。