

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 831 124**

51 Int. Cl.:

**A24B 15/167** (2010.01)

**A61K 31/465** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.11.2015 PCT/GB2015/053368**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.05.2016 WO16071705**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2015 E 15794253 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.08.2020 EP 3214956**

54 Título: **Solución que comprende nicotina en forma no protonada y en forma protonada**

30 Prioridad:

**07.11.2014 GB 201419865**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**07.06.2021**

73 Titular/es:

**NICOVENTURES TRADING LIMITED (100.0%)  
Globe House, 1 Water Street  
London WC2R 3LA, GB**

72 Inventor/es:

**MCADAM, KEVIN GERARD y  
BRUTON, CONNOR**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 831 124 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Solución que comprende nicotina en forma no protonada y en forma protonada

## 5 Campo de la invención

La presente exposición se refiere a una solución de nicotina, a recipientes en los que está contenida la solución de nicotina y a sistemas electrónicos de suministro de vapor, tales como sistemas electrónicos de administración de nicotina (p.ej., cigarrillos electrónicos) que incorporan dicha solución.

10

## Antecedentes de la invención

Los sistemas electrónicos de suministro de vapor, tales como los cigarrillos electrónicos, generalmente contienen un depósito de líquido que debe vaporizarse, típicamente que contiene nicotina. Al inhalar un usuario en el dispositivo, se activa un calefactor que vaporiza una pequeña cantidad de líquido, que de esta manera es inhalado por el usuario.

15

La utilización de los cigarrillos electrónico en el Reino Unido ha crecido rápidamente y se estima que actualmente hay más de un millón de personas que los usan en el Reino Unido.

20

Un reto en la provisión de dichos sistemas es proporcionar a partir del dispositivo de suministro de vapor, un vapor para la inhalación que proporcione al consumidor una experiencia aceptable. Algunos consumidores pueden preferir un cigarrillo electrónico que genere un aerosol que 'imite' estrechamente el humo inhalado a partir de un producto del tabaco, tal como un cigarrillo. Los aerosoles de los cigarrillos electrónicos y el humo de los productos del tabaco, tales como los cigarrillos, proporcionan al usuario una compleja cadena de sabores en la boca, absorción de nicotina en la boca y la garganta, seguido de la absorción de la nicotina en los pulmones. Dichos diversos aspectos son descritos por los usuarios en términos de sabor, intensidad/calidad, impacto, irritación/suavidad y recompensa de nicotina. La nicotina contribuye a varios de estos factores y está fuertemente asociada a factores tales como el impacto, la irritación y la suavidad; estos son fácilmente percibidos por los consumidores y los cigarrillos electrónicos pueden ofrecer una cantidad excesivamente grande o pequeña de dichos parámetros al consumidor, según las preferencias individuales.

25

30

La recompensa de nicotina resulta particularmente compleja, ya que resulta tanto de la cantidad como de la velocidad con la que la nicotina resulta absorbida por el recubrimiento de la boca: típicamente la nicotina en la fase vapor, y la cantidad y velocidad con la que la nicotina resulta absorbida por los pulmones: típicamente es la nicotina en la fase particulada del aerosol que se inhala. Cada uno de dichos factores, y su equilibrio, puede contribuir fuertemente a la aceptabilidad por el consumidor de un cigarrillo electrónico. Por lo tanto, resultan deseables para los fabricantes de cigarrillos electrónicos los medios que proporcionen una optimización de la experiencia de vapeo.

35

El documento nº WO2006/004646 se refiere a una formulación aerosolizable que comprende nicotina libre, un ácido orgánico y un propelente hidrofluoroalcano. Se enseña que el ácido orgánico se encuentra presente en una proporción molar respecto a dicho nicotina en el intervalo de entre aproximadamente 0,25:1 (ácido orgánico:nicotina) y aproximadamente 4:1 (ácido orgánico:nicotina). El ácido orgánico y dicha nicotina libre se enseña que forman una sal de nicotina.

40

El documento nº US2011/268809 se refiere a una composición destinada a ser utilizada con fines terapéuticos que incorpora una fuente de nicotina y por lo menos una fracción levulinato. Entre las formas representativas de nicotina se incluyen base libre (p.ej., en forma de una mezcla de nicotina y celulosa microcristalina), una sal de nicotina (p.ej., en forma de bitartrato de nicotina) o nicotina polacrilix. La fracción levulinato puede presentar la forma de un ácido (p.ej., ácido levulínico), una sal levulinato (p.ej., levulinato sódico) o un éster de ácido levulínico (p.ej., levulinato de metilo o levulinato de etilo). La composición puede incorporar nicotina y ácido levulínico en una forma de sal (p.ej., levulinato de nicotina). La composición puede estar compuesta de por lo menos dos formas de nicotina y una de las formas de nicotina se encuentra en forma de levulinato de nicotina. La composición resulta útil para el tratamiento de condiciones, enfermedades y trastornos del sistema nervioso central, y como terapia de sustitución de nicotina.

45

50

El documento nº US2009/023819 se refiere a la absorción de la nicotina tras la administración de una composición que contiene nicotina y un edulcorante, tal como un edulcorante artificial como la sacarina en la mucosa oral en la forma de un spray.

55

El documento nº WO2015/084544 se refiere a una formulación líquida de nicotina que comprende nicotina, un ácido y un portador líquido biológicamente aceptable, en el que el calentamiento de una cantidad de dicha formulación líquida de nicotina utilizando un dispositivo de vaporización electrónica a baja temperatura, es decir, un cigarrillo electrónico, genera un aerosol inhalable, y en el que por lo menos aproximadamente 50% de dicho ácido en dicha cantidad se encuentra en dicho aerosol, y en el que por lo menos aproximadamente 90% de dicha nicotina en dicha cantidad se encuentra en dicho aerosol.

60

## Descripción resumida de la invención

65

En un aspecto se proporciona una solución de nicotina que comprende:

- 5 (i) un portador,  
(ii) nicotina en forma no protonada y en forma protonada,  
(iii) uno o más ácidos, entre los que se encuentra presente por lo menos el ácido benzoico,  
(iv) agua en una cantidad de entre 1% y 50% en peso respecto a la solución de nicotina,

en la que el contenido total de ácido presente en la solución es no superior a 0,6 equivalentes molares respecto a la nicotina.

10 En un aspecto, se proporciona una solución de nicotina contenida que comprende:

- (a) un recipiente y  
(b) una solución de nicotina, que comprende:

- 15 (i) un portador,  
(ii) nicotina en forma no protonada y en forma protonada,  
(iii) uno o más ácidos, entre los que se encuentra presente por lo menos el ácido benzoico,  
(iv) agua en una cantidad de entre 1% y 50% en peso respecto a la solución de nicotina,

20 en la que el contenido total de ácido presente en la solución es no superior a 0,6 equivalentes molares respecto a la nicotina.

En un aspecto, se proporciona un sistema electrónico de suministro de vapor, que comprende:

- 25 un vaporizador para vaporizar líquido para la inhalación por un usuario del sistema electrónico de suministro de vapor,  
una fuente de alimentación que comprende una celda o batería para suministrar energía al vaporizador,  
una solución de nicotina, que comprende:

- 30 (i) un portador,  
(ii) nicotina en forma no protonada y en forma protonada,  
(iii) uno o más ácidos, entre los que se encuentra presente por lo menos el ácido benzoico,  
(iv) agua en una cantidad de entre 1% y 50% en peso respecto a la solución de nicotina,

35 en la que el contenido total de ácido presente en la solución es no superior a 0,6 equivalentes molares respecto a la nicotina.

En un aspecto, se proporciona un procedimiento para mejorar las propiedades sensoriales de una solución de nicotina vaporizada, en el que el procedimiento comprende las etapas de:

- 40 (a) proporcionar una solución de nicotina, que comprende:

- 45 (i) un portador,  
(ii) nicotina en forma no protonada y en forma protonada,  
(iii) uno o más ácidos, entre los que se encuentra presente por lo menos el ácido benzoico,  
(iv) agua en una cantidad de entre 1% y 50% en peso respecto a la solución de nicotina,

en la que el contenido total de ácido presente en la solución es no superior a 0,6 equivalentes molares respecto a la nicotina,

- 50 (b) vaporizar la solución de nicotina.

En un aspecto, se proporciona la utilización de uno o más ácidos para mejorar las propiedades sensoriales de una solución de nicotina vaporizada, en la que la solución de nicotina comprende:

- 55 (i) un portador,  
(ii) nicotina en forma no protonada y en forma protonada,  
(iii) uno o más ácidos, entre los que se encuentra presente por lo menos el ácido benzoico,  
(iv) agua en una cantidad de entre 1% y 50% en peso respecto a la solución de nicotina,

60 en la que el contenido total de ácido presente en la solución es no superior a 0,6 equivalentes molares respecto a la nicotina.

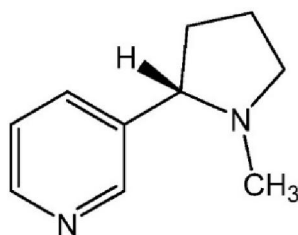
Descripción detallada

- 65 Tal como se comenta en la presente memoria, la presente invención proporciona una solución de nicotina, que comprende: (i) un portador, (ii) nicotina en forma no protonada y en forma protonada, (iii) uno o más ácidos, en el que

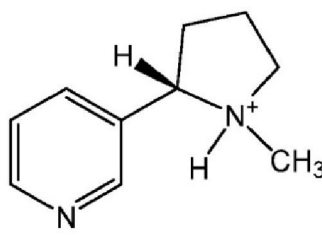
se encuentra presente por lo menos ácido benzoico, y (iv) agua en una cantidad de entre 1% y 50% en peso respecto a la solución de nicotina, en el que el contenido total de ácido presente en la solución es no superior a 0,6 equivalentes molares respecto a la nicotina.

5 Los presentes inventores han encontrado que mediante la protonación de parte, y sólo parte, de la nicotina presente en una solución, de manera que la solución contenga nicotina en forma no protonada y nicotina en forma protonada, la solución, una vez vaporizada e inhalada, proporciona propiedades deseables de sabor, impacto, irritación, suavidad y/o recompensa de nicotina al usuario. Los presentes inventores particularmente han encontrado que los niveles de adición de ácido requeridos por la presente invención, es decir, en la que el contenido total de ácido presente en la solución es no superior a 0,6 equivalentes molares respecto a la nicotina, pueden utilizarse en un amplio abanico de soluciones de contenido de nicotina. A los niveles de adición de ácido requeridos por la presente invención, pueden proporcionarse soluciones que presentan propiedades deseables de sabor, impacto, irritación, suavidad y/o recompensa de nicotina para el usuario tanto en el caso de que el contenido de nicotina sea relativamente bajo, tal como 1,8% en peso de nicotina o inferior y en el caso de que el contenido de nicotina sea relativamente elevado, tal como superior a 1,8% en peso de nicotina.

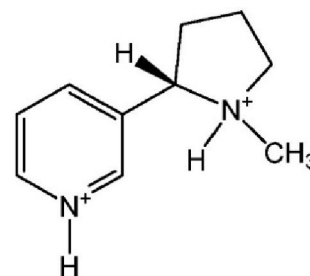
Tal como entenderá el experto en la materia, la nicotina puede existir en forma no protonada, en forma monoprotonada o en forma diprotonada. Las estructuras de cada una de dichas formas se proporcionan a continuación.



Nicotina no protonada



nicotina monoprotonada



nicotina diprotonada

20 La referencia en la especificación a forma protonada se refiere tanto a nicotina monoprotonada como a nicotina diprotonada. La referencia en la especificación a cantidades en la forma protonada se refiere a la cantidad agrupada de nicotina monoprotonada y nicotina diprotonada. Además, en el caso de que se haga referencia a una formulación totalmente protonada, se entenderá que en cualquier momento dado puede haber cantidades muy pequeñas de nicotina no protonada, p.ej., inferiores a 1% de no protonada.

25 Para facilitar la referencia, dichos aspectos y aspectos adicionales de la presente invención se comentan a continuación bajo los títulos de sección correspondientes. Sin embargo, las enseñanzas bajo cada sección no se encuentran necesariamente limitadas a cada sección particular.

30 El portador de la solución de nicotina puede ser cualquier solvente adecuado, de manera que la solución de nicotina puede vaporizarse para la utilización. En un aspecto, el solvente se selecciona de glicerol, propilenglicol y mezclas de los mismos. En un aspecto, el solvente es por lo menos glicerol. En un aspecto, el solvente consiste esencialmente en glicerol. En un aspecto, el solvente consiste en glicerol. En un aspecto, el solvente es por lo menos propilenglicol. En un aspecto, el solvente consiste esencialmente en propilenglicol. En un aspecto, el solvente consiste en propilenglicol. En un aspecto, el solvente es por lo menos una mezcla de propilenglicol y glicerol. En un aspecto, el solvente consiste esencialmente en una mezcla de propilenglicol y glicerol. En un aspecto, el solvente consiste en una mezcla de propilenglicol y glicerol.

35 El portador de la solución de nicotina puede encontrarse presente en cualquier cantidad adecuada. En un aspecto, el portador se encuentra presente en una cantidad de entre 1% y 98% en peso de solución. En un aspecto, el portador se encuentra presente en una cantidad de entre 5% y 98% en peso de solución. En un aspecto, el portador se encuentra presente en una cantidad de entre 10% y 98% en peso de solución. En un aspecto, el portador se encuentra presente en una cantidad de entre 20% y 98% en peso de solución. En un aspecto, el portador se encuentra presente en una cantidad de entre 30% y 98% en peso de solución. En un aspecto, el portador se encuentra presente en una cantidad de entre 40% y 98% en peso de solución. En un aspecto, el portador se encuentra presente en una cantidad de entre 50% y 98% en peso de solución. En un aspecto, el portador se encuentra presente en una cantidad de entre 60% y 98% en peso de solución. En un aspecto, el portador se encuentra presente en una cantidad de entre 70% y 98% en peso de solución. En un aspecto, el portador se encuentra presente en una cantidad de entre 80% y 98% en peso de solución. En un aspecto, el portador se encuentra presente en una cantidad de entre 90% y 98% en peso de solución. En un aspecto, el portador se encuentra presente en una cantidad de entre 1% y 90% en peso de solución. En un aspecto, el portador se encuentra presente en una cantidad de entre 5% y 90% en peso de solución. En un aspecto, el portador se encuentra presente en una cantidad de entre 10% y 90% en peso de solución. En un aspecto, el portador se encuentra presente en una cantidad de entre 20% y 90% en peso de solución. En un aspecto, el portador

se encuentra presente en una cantidad de entre 30% y 90% en peso de solución. En un aspecto, el portador se encuentra presente en una cantidad de entre 40% y 90% en peso de solución. En un aspecto, el portador se encuentra presente en una cantidad de entre 50% y 90% en peso de solución. En un aspecto, el portador se encuentra presente en una cantidad de entre 60% y 90% en peso de solución. En un aspecto, el portador se encuentra presente en una cantidad de entre 70% y 90% en peso de solución. En un aspecto, el portador se encuentra presente en una cantidad de entre 80% y 90% en peso de solución.

La solución de nicotina puede comprender además componentes saborizantes. En este caso, el portador puede ser preferentemente propilenglicol. Tal como se utiliza en la presente memoria, los términos “sabor” y “saborizante” se refieren a materiales que, donde permita la normativa local, pueden utilizarse para crear un sabor o aroma deseado en un producto para consumidores adultos. Entre ellos pueden incluirse extractos (p.ej., regaliz, hidrangea, hoja de la magnolia japonesa de corteza blanca, manzanilla, alholva, clavo, mentol, menta japonesa, anís, hierba de canela, gaulteria, cereza, bayas, melocotón, manzana, Drambuie, bourbon, whisky escocés, menta romana, menta inglesa, lavanda, cardamomo, apio, cascarilla, nuez moscada, sándalo, bergamota, geranio, esencia de miel, aceite de rosa, vainilla, aceite de limón, aceite de naranja, caña fistula, alcaravea, cognac, jazmín, ylang-ylang, salvia, hinojo, pimienta inglesa, ginebra, anís, coriandro, café o un aceite de menta de cualquiera de las especies del género *Mentha*), potenciadores del sabor, bloqueantes de sitios de receptor del amargor, activadores o estimuladores de sitios de receptor sensorial, azúcares y/o sustitutivos de azúcar (p.ej., sucralosa, acesulfamo potásico, aspartamo, sacarina, ciclamatos, lactosa, sucrosa, glucosa, fructosa, sorbitol o manitol) y otros aditivos, tales como carbón vegetal, clorofila, minerales, compuestos botánicos o agentes para refrescar el aliento. Pueden ser ingredientes miméticos, sintéticos o naturales, o mezclas de los mismos. Pueden encontrarse en cualquier forma adecuada, por ejemplo de aceite, líquido o polvos.

La solución de nicotina comprende además agua. El agua se encuentra presente en una cantidad de entre 1% y 50% en peso de solución. En un aspecto, se encuentra presente agua en una cantidad de entre 5% y 50% en peso de solución. En un aspecto, se encuentra presente agua en una cantidad de entre 10% y 50% en peso de solución. En un aspecto, se encuentra presente agua en una cantidad de entre 20% y 50% en peso de solución. En un aspecto, se encuentra presente agua en una cantidad de entre 1% y 40% en peso de solución. En un aspecto, se encuentra presente agua en una cantidad de entre 5% y 40% en peso de solución. En un aspecto, se encuentra presente agua en una cantidad de entre 10% y 40% en peso de solución. En un aspecto, se encuentra presente agua en una cantidad de entre 20% y 40% en peso de solución. En un aspecto, se encuentra presente agua en una cantidad de entre 1% y 30% en peso de solución. En un aspecto, se encuentra presente agua en una cantidad de entre 5% y 30% en peso de solución. En un aspecto, se encuentra presente agua en una cantidad de entre 10% y 30% en peso de solución. En un aspecto, se encuentra presente agua en una cantidad de entre 20% y 30% en peso de solución.

En un aspecto, la cantidad agrupada de portador y agua en la solución de nicotina es de entre 1% y 98% en peso de solución. En un aspecto, la cantidad agrupada de portador y agua en la solución de nicotina es de entre 5% y 98% en peso de solución. En un aspecto, la cantidad agrupada de portador y agua en la solución de nicotina es de entre 10% y 98% en peso de solución. En un aspecto, la cantidad agrupada de portador y agua en la solución de nicotina es de entre 20% y 98% en peso de solución. En un aspecto, la cantidad agrupada de portador y agua en la solución de nicotina es de entre 30% y 98% en peso de solución. En un aspecto, la cantidad agrupada de portador y agua en la solución de nicotina es de entre 40% y 98% en peso de solución. En un aspecto, la cantidad agrupada de portador y agua en la solución de nicotina es de entre 50% y 98% en peso de solución. En un aspecto, la cantidad agrupada de portador y agua en la solución de nicotina es de entre 60% y 98% en peso de solución. En un aspecto, la cantidad agrupada de portador y agua en la solución de nicotina es de entre 70% y 98% en peso de solución. En un aspecto, la cantidad agrupada de portador y agua en la solución de nicotina es de entre 80% y 98% en peso de solución. En un aspecto, la cantidad agrupada de portador y agua en la solución de nicotina es de entre 90% y 98% en peso de solución. En un aspecto, la cantidad agrupada de portador y agua en la solución de nicotina es de entre 1% y 90% en peso de solución. En un aspecto, la cantidad agrupada de portador y agua en la solución de nicotina es de entre 5% y 90% en peso de solución. En un aspecto, la cantidad agrupada de portador y agua en la solución de nicotina es de entre 10% y 90% en peso de solución. En un aspecto, la cantidad agrupada de portador y agua en la solución de nicotina es de entre 20% y 90% en peso de solución. En un aspecto, la cantidad agrupada de portador y agua en la solución de nicotina es de entre 30% y 90% en peso de solución. En un aspecto, la cantidad agrupada de portador y agua en la solución de nicotina es de entre 40% y 90% en peso de solución. En un aspecto, la cantidad agrupada de portador y agua en la solución de nicotina es de entre 50% y 90% en peso de solución. En un aspecto, la cantidad agrupada de portador y agua en la solución de nicotina es de entre 60% y 90% en peso de solución. En un aspecto, la cantidad agrupada de portador y agua en la solución de nicotina es de entre 70% y 90% en peso de solución. En un aspecto, la cantidad agrupada de portador y agua en la solución de nicotina es de entre 80% y 90% en peso de solución. En un aspecto, la cantidad agrupada de portador y agua en la solución de nicotina es de entre 90% y 90% en peso de solución.

En un aspecto, la solución de nicotina puede contener solventes que ventajosamente permite la preparación de la formulación. En un aspecto, la solución de nicotina contiene etanol, que mejora la solubilidad del ácido benzoico al incorporarlo en la formulación.

Los componentes del sistema pueden encontrarse presentes en las cantidades siguientes. El agua puede representar

hasta 30% p/p de la solución total. El portador puede representar hasta 98% p/p de la solución total. La nicotina puede representar entre más de 0% y 6% p/p de la solución total.

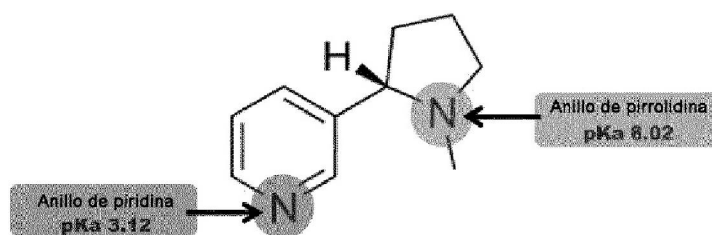
5 En el contexto de la presente invención, la referencia a una solución de nicotina que comprende nicotina tanto en forma protonada como en forma no protonada significa de manera general que la cantidad de nicotina en forma no protonada no es mínima. Por ejemplo, la cantidad de nicotina no protonada es típicamente superior a 1% p/p.

10 La solución de nicotina comprende nicotina en forma no protonada y nicotina en forma protonada. En un aspecto, la solución de nicotina comprende nicotina en forma no protonada y nicotina en forma monoprotonada. Aunque se encuentra contemplado que la solución típicamente comprenderá nicotina en forma no protonada y nicotina en forma monoprotonada, puede ocurrir que se encuentren presentes pequeñas cantidades de nicotina diprotonada. En un aspecto, la solución de nicotina comprende nicotina en forma no protonada, nicotina en forma monoprotonada y nicotina en forma diprotonada.

15 Tal como se comenta en la presente memoria, los presentes inventores han encontrado que mediante el protonado de una parte de la nicotina y únicamente una parte de la nicotina, se observan las características deseables. En un aspecto, entre 1% y 80% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, entre 2% y 80% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, entre 3% y 80% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, entre 4% y 80% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, entre 5% y 80% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, entre 10% y 80% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, entre 15% y 80% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, entre 20% y 80% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, entre 25% y 80% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, entre 30% y 80% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, entre 35% y 80% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, entre 40% y 80% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, entre 45% y 80% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, entre 50% y 80% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, entre 55% y 80% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada.

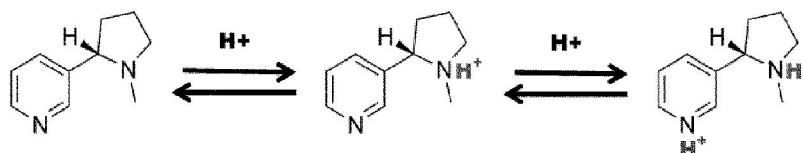
En un aspecto, entre 5% y 80% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, entre 5% y 75% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, entre 5% y 70% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, entre 5% y 65% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, entre 5% y 60% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, entre 5% y 55% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, entre 5% y 50% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, entre 5% y 45% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, entre 5% y 40% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, entre 5% y 35% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, entre 5% y 30% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, entre 5% y 25% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, entre 5% y 20% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, entre 5% y 15% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, entre 5% y 10% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada.

50 Las cantidades relevantes de nicotina que se encuentran presentes en la solución en forma protonada se especifican en la presente memoria. Dichas cantidades pueden ser fácilmente calculadas por el experto en la materia. La nicotina, 3-(1-metilpirrolidín-2-il)piridina, es una base diprótica con un pKa de 3,12 para el anillo de piridina y de 8,02 para el anillo de pirrolidina. Puede existir en formas dependientes del pH (mono y di)protonada y no protonada (base libre), las cuales presentan diferente biodisponibilidad.



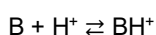
55

La distribución de la nicotina protonada y no protonada variará a diversos incrementos de pH.



5 La fracción de nicotina no protonada será predominante a niveles de pH elevado, mientras que una reducción del pH se reflejará en un incremento de la fracción de nicotina protonada (monoprotonada o diprotonada, dependiendo del pH). En el caso de que la fracción relativa de nicotina protonada y la cantidad total de nicotina en la muestra sean conocidos, puede calcularse la cantidad absoluta de nicotina protonada.

10 La fracción relativa de nicotina protonada en solución puede calcularse mediante la utilización de la ecuación de Henderson-Hasselbach, que describe el pH como una derivada de la ecuación de la constante de disociación ácida y se utiliza ampliamente en sistemas químicos y biológicos. Considerar el equilibrio siguiente:



15 La ecuación de Henderson-Hasselbach para dicho equilibrio es:

$$pH = pKa + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$$

20 en la que [B] es la cantidad de nicotina no protonada (es decir, base libre), [BH<sup>+</sup>] es la cantidad de nicotina protonada (es decir, ácido conjugado) y pKa es el valor de pKa de referencia para el nitrógeno del anillo pirrolidina de la nicotina (pKa=8,02). La fracción relativa de nicotina protonada puede derivarse a partir del valor alfa de la nicotina no protonada calculada a partir de la ecuación de Henderson-Hasselbach como:

$$\% \text{ de nicotina protonada} = 100 - \left\{ \frac{\frac{[B]}{[BH^+]}}{\left\{ 1 + \frac{[B]}{[BH^+]} \right\}} * 100 \right\}$$

25 La determinación de los valores de pKa de las soluciones de nicotina se llevaron a cabo utilizando el enfoque básico indicado en "Spectroscopic investigations into the acid-base properties of nicotine at different temperatures", Peter M. Clayton, Carl A. Vas, Tam T. T. Bui, Alex F. Drake and Kevin McAdam, Anal. Methods, 5, 81-88, 2013.

30 Tal como se comenta en la presente memoria, la solución de nicotina comprende nicotina en forma no protonada y nicotina en forma protonada. Tal como entenderá el experto en la materia, la forma protonada de la nicotina se prepara haciendo reaccionar nicotina no protonada con un ácido. Los ácidos son uno o más ácidos adecuados, en los que se encuentra presente por lo menos ácido benzoico, y en el que el contenido total de ácido presente en la solución es no superior a 0,6 equivalentes molares respecto a la nicotina. Tal como resultará evidente, debe encontrarse presente por lo menos ácido benzoico. Sin embargo, también puede encontrarse presente uno o más ácidos además del ácido benzoico. La presencia de ácidos además del ácido benzoico no se encuentra excluida ni tampoco resulta necesaria. De esta manera, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona una solución de nicotina que comprende:

- 40 (i) un portador,  
 (ii) nicotina en forma no protonada y en forma protonada,  
 (iii) un primer ácido, en el que el primer ácido es ácido benzoico,  
 (iv) agua en una cantidad de entre 1% y 50% en peso respecto a la solución de nicotina,  
 (v) un segundo ácido opcional, en el que el segundo ácido opcional, en caso de hallarse presente, se selecciona de ácidos diferentes del ácido benzoico, y

45 en el que el contenido total de primer ácido y segundo ácido presentes en la solución es no superior a 0,6 equivalentes molares respecto a la nicotina.

50 La protonación de la nicotina puede proporcionarse de manera que se consiga el grado deseado de protonación de la nicotina. En un aspecto, el segundo ácido opcional es un ácido orgánico. En un aspecto, el segundo ácido opcional es un ácido carboxílico. El ácido carboxílico puede ser cualquier ácido carboxílico adecuado. En un aspecto, el segundo ácido opcional es un ácido monocarboxílico.

En un aspecto, el segundo ácido opcional se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, ácido láctico, ácido

fórmico, ácido cítrico, ácido pirúvico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido oleico, ácido sórbico, ácido propiónico, ácido fenilacético y mezclas de los mismos.

5 Se encuentra presente en la solución por lo menos ácido benzoico. En un aspecto de la presente invención, se encuentra presente ácido levulínico en la solución. En un aspecto de la presente invención, se encuentra presente ácido benzoico y ácido levulínico en la solución.

10 Tal como se comenta en la presente memoria, la presencia de ácidos además de ácido benzoico no resulta necesaria. En un aspecto, la presencia de ácidos además del ácido benzoico no se encuentra excluida. De esta manera, en un aspecto, la solución de nicotina que contiene ácidos seleccionados del grupo que consiste en ácido benzoico. De esta manera, en un aspecto, la presente invención proporciona una solución de nicotina que comprende: (i) un solvente, (ii) nicotina en forma no protonada y en forma protonada, (iii) ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido benzoico, y (v) agua en una cantidad de entre 1% y 50% en peso respecto a la solución de nicotina, en el que el contenido total de ácido presente en la solución es no superior a 0,6 equivalentes molares respecto a la nicotina.

15 En un aspecto, el ácido benzoico es el único ácido presente. En un aspecto, la solución de nicotina que contiene ácidos seleccionados del grupo que consiste en ácido benzoico.

20 En un aspecto, el ácido benzoico y el ácido levulínico son los únicos ácidos presentes. En un aspecto, la solución de nicotina que contiene ácidos seleccionados del grupo que consiste en mezclas de ácido benzoico y ácido levulínico.

25 En un aspecto, la cantidad de ácido levulínico presente en la solución es inferior a 0,1 equivalentes molares respecto a la nicotina. En un aspecto, la cantidad de ácido levulínico presente en la solución es no superior a 0,05 equivalentes molares respecto a la nicotina. En un aspecto, la cantidad de ácido levulínico presente en la solución es no superior a 0,02 equivalentes molares respecto a la nicotina. En un aspecto, la cantidad de ácido levulínico presente en la solución es no superior a 0,01 equivalentes molares respecto a la nicotina. En un aspecto, la cantidad de ácido levulínico presente en la solución es no superior a 0,005 equivalentes molares respecto a la nicotina. En un aspecto, la cantidad de ácido levulínico presente en la solución es no superior a 0,001 equivalentes molares respecto a la nicotina. En un aspecto, la solución no contiene ácido levulínico.

30 El ácido benzoico resulta ventajoso, ya que los presentes inventores encontraron al calentar soluciones que contenían ácido benzoico en un sistema electrónico de suministro de vapor que el nivel de transferencia de ácido al aerosol era superior, con menor producción de productos de degradación en comparación con muchos otros ácidos. De esta manera, los presentes inventores han encontrado que la transferencia de aerosol de dichos ácidos resulta más eficiente.

35 Los presentes inventores han encontrado además que el ácido benzoico proporciona un sabor particularmente deseable al inhalar la solución vaporizada. De esta manera, en contraste con ácidos, tales como ácido láctico, ácido acético y ácido succínico, el ácido benzoico proporciona tanto buen sabor y/o como una eficiencia mejorada de transferencia al aerosol. De esta manera, tal como se da a conocer en la presente memoria en un aspecto de la presente invención, se encuentra presente por lo menos ácido benzoico en la solución. En efecto, en el caso de que se encuentre presente ácido benzoico, no resulta necesario cumplir el límite total de contenido de ácido indicado en la presente memoria.

45 En un aspecto, la solución de nicotina contiene no más de 0,1 equivalentes molares respecto a la nicotina de cada uno de los ácidos láctico, acético y succínico. En un aspecto, la solución de nicotina contiene no más de 0,01 equivalentes molares respecto a la nicotina de cada uno de los ácidos láctico, acético y succínico.

50 El contenido total de ácido presente en la solución es no superior a 0,6 equivalentes molares respecto a la nicotina, En un aspecto, el contenido total de ácido presente en la solución es no superior a 0,55 equivalentes molares respecto a la nicotina. En un aspecto, el contenido total de ácido presente en la solución es no superior a 0,5 equivalentes molares respecto a la nicotina. En un aspecto, el contenido total de ácido presente en la solución es no superior a 0,45 equivalentes molares respecto a la nicotina. En un aspecto, el contenido total de ácido presente en la solución es no superior a 0,4 equivalentes molares respecto a la nicotina. En un aspecto, el contenido total de ácido presente en la solución es no superior a 0,35 equivalentes molares respecto a la nicotina. En un aspecto, el contenido total de ácido presente en la solución es no superior a 0,3 equivalentes molares respecto a la nicotina.

60 La cantidad agrupada de ácido benzoico y ácido levulínico presente en la solución es no superior a 0,6 equivalentes molares respecto a la nicotina. En un aspecto, la cantidad agrupada de ácido benzoico y ácido levulínico presente en la solución es no superior a 0,55 equivalentes molares respecto a la nicotina. En un aspecto, la cantidad agrupada de ácido benzoico y ácido levulínico presente en la solución es no superior a 0,5 equivalentes molares respecto a la nicotina. En un aspecto, la cantidad agrupada de ácido benzoico y ácido levulínico presente en la solución es no superior a 0,45 equivalentes molares respecto a la nicotina. En un aspecto, la cantidad agrupada de ácido benzoico y ácido levulínico presente en la solución es no superior a 0,4 equivalentes molares respecto a la nicotina. En un aspecto, la cantidad agrupada de ácido benzoico y ácido levulínico presente en la solución es no superior a 0,35 equivalentes







nicotina que comprende: (i) un portador, (ii) nicotina en forma no protonada y en forma protonada, en el que la nicotina se encuentra presente en una cantidad inferior a 1,8% en peso respecto al peso total de la solución, (iii) ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido benzoico, y (v) agua en una cantidad de entre 1% y 50% en peso respecto a la solución de nicotina, en el que el contenido total de ácido presente en la solución es no superior a 0,6 equivalentes molares respecto a la nicotina. En dicho aspecto, la cantidad de ácido benzoico presente en la solución puede ser de entre 0,1 y 0,6 equivalentes molares respecto a la nicotina, tal como de entre 0,1 y 0,5 equivalentes molares respecto a la nicotina, tal como de entre 0,2 y 0,6 equivalentes molares respecto a la nicotina, tal como de entre 0,1 y 0,4 equivalentes molares respecto a la nicotina, tal como de entre 0,3 y 0,6 equivalentes molares respecto a la nicotina, tal como de entre 0,2 y 0,5 equivalentes molares respecto a la nicotina, tal como de entre 0,3 y 0,5 equivalentes molares respecto a la nicotina, tal como de entre 0,2 y 0,4 equivalentes molares respecto a la nicotina.

Tal como entenderá el experto en la materia, la presente invención requiere que la nicotina se encuentre parcialmente protonada antes de la vaporización. Dicha protonación puede producirse en cualquier tiempo antes de la vaporización. En un aspecto, la nicotina se encuentra parcialmente protonada muy poco antes de la vaporización. Por ejemplo, la nicotina puede protonarse parcialmente como parte del procedimiento para proporcionar la vaporización. De esta manera, se encuentra contemplado que pueda proporcionarse un procedimiento 'en línea' en el que la nicotina en forma no protonada se pone en contacto con el ácido deseado y la solución de nicotina parcialmente protonada que se forma seguidamente se vaporiza. También se encuentra contemplado que pueda proporcionarse al usuario final el ácido necesario y combinarlo con nicotina adquirida en forma no protonada. A continuación, la solución de nicotina parcialmente protonada puede utilizarse en un sistema electrónico de suministro de vapor en lugar de la nicotina no protonada. De esta manera, en un aspecto adicional, se proporciona un kit para una solución de nicotina de la invención, en el que el kit comprende: (a) una solución de nicotina, que comprende un portador y nicotina en forma no protonada, (b) uno o más ácidos, en el que se encuentra presente por lo menos ácido benzoico, en envases o recipientes separados, con instrucciones para la mezcla y/o puesta en contacto y/o utilización a fin de proporcionar una solución de nicotina parcialmente protonada que contiene agua en una cantidad de entre 1% y 50% en peso respecto a la solución de nicotina y en la que el contenido total de ácido presente en la solución es no superior a 0,6 equivalentes molares respecto a la nicotina.

La solución puede encontrarse contenida o administrarse mediante cualquier medio. En un aspecto, la presente invención proporciona una solución de nicotina contenida, que comprende: (a) un recipiente, y (b) una solución de nicotina, que comprende (i) un portador, (ii) nicotina en forma no protonada y en forma protonada, (iii) uno o más ácidos, en el que se encuentra presente por lo menos ácido benzoico, y (v) agua en una cantidad de entre 1% y 50% en peso respecto a la solución de nicotina, en la que el contenido total de ácido presente en la solución es no superior a 0,6 equivalentes molares respecto a la nicotina. El recipiente puede ser cualquier recipiente adecuado, por ejemplo para permitir el almacenamiento o administración de la solución. En un aspecto, el recipiente está configurado para el acoplamiento con un sistema electrónico de suministro de vapor. El recipiente puede configurarse para ponerse en comunicación de fluidos con un sistema electrónico de suministro de vapor de manera que la solución pueda administrarse al sistema electrónico de suministro de vapor. Tal como se ha indicado anteriormente, la presente exposición se refiere a un recipiente que puede utilizarse en un sistema electrónico de suministro de vapor, tal como un cigarrillo electrónico. En toda la descripción siguiente, se utiliza la expresión "cigarrillo electrónico"; sin embargo, dicha expresión puede utilizarse intercambiamente con sistema electrónico de suministro de vapor.

Tal como se comenta en la presente memoria, el recipiente de la presente invención se proporciona típicamente para la administración de solución de nicotina en un cigarrillo electrónico o dentro de un cigarrillo electrónico. La solución de nicotina puede mantenerse dentro de un cigarrillo electrónico o puede comercializarse en forma de un recipiente separado para la utilización posterior con un cigarrillo electrónico o en un cigarrillo electrónico. Tal como entenderá el experto en la materia, los cigarrillos electrónicos pueden contener una unidad conocida como cartomizador acoplable que típicamente comprende un depósito de solución de nicotina, un material de mecha y un elemento calefactor para vaporizar la nicotina. En algunos cigarrillos electrónicos, el cartomizador es parte de un dispositivo de una sola pieza y no es acoplable. En un aspecto, el recipiente es un cartomizador o es parte de un cartomizador. En un aspecto, el recipiente no es un cartomizador o parte de un cartomizador y es un recipiente, tal como un tanque, que puede utilizarse para administrar solución de nicotina en un cigarrillo electrónico o dentro de un cigarrillo electrónico.

En un aspecto, el recipiente es parte de un cigarrillo electrónico. Por lo tanto, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un sistema electrónico de suministro de vapor que comprende:

- un vaporizador para vaporizar líquido para la inhalación por un usuario del sistema electrónico de suministro de vapor,
- una fuente de alimentación que comprende una celda o batería para suministrar energía al vaporizador,
- una solución de nicotina, que comprende:

- (i) un portador,
- (ii) nicotina en forma no protonada y en forma protonada,
- (iii) uno o más ácidos, entre los que se encuentra presente por lo menos el ácido benzoico,
- (v) agua en una cantidad de entre 1% y 50% en peso respecto a la solución de nicotina,

en la que el contenido total de ácido presente en la solución es no superior a 0,6 equivalentes molares respecto a la nicotina.

Además de la solución de la presente invención y de sistemas tales como recipientes y sistemas electrónicos de suministro de vapor que contienen dichos recipientes, la presente invención proporciona un procedimiento para mejorar las propiedades sensoriales de una solución de nicotina vaporizada. El procedimiento comprende las etapas de: (a) proporcionar una solución de nicotina que comprende:

(i) un portador; (ii) nicotina en una forma no protonada y en una forma protonada; (iii) uno o más ácidos, en el que se encuentra presente por lo menos ácido benzoico, y (v) agua en una cantidad de entre 1% y 50% en peso respecto a la solución de nicotina, en el que el contenido total de ácido presente en la solución es no superior a 0,6 equivalentes molares respecto a la nicotina, (b) vaporizar la solución de nicotina.

La referencia a una mejora de las propiedades sensoriales de una solución de nicotina vaporizada puede incluir una mejora de la suavidad de la solución de nicotina vaporizada según la percepción del usuario.

El procedimiento de la presente invención puede comprender etapas adicionales antes de las etapas listadas, después de las etapas listadas o entre una o más de las etapas listadas.

Además de la solución de la presente invención y de sistemas tales como recipientes y sistemas electrónicos de suministro de vapor que contienen dichos recipientes, la presente invención proporciona la utilización de uno o más ácidos para mejorar las propiedades sensoriales de una solución de nicotina vaporizada. En la utilización, la solución de nicotina comprende: (i) un portador, (ii) nicotina en forma no protonada y en forma protonada, (iii) uno o más ácidos, en el que se encuentra presente por lo menos ácido benzoico, y (v) agua en una cantidad de entre 1% y 50% en peso respecto a la solución de nicotina, en la que el contenido total de ácido presente en la solución es no superior a 0,6 equivalentes molares respecto a la nicotina.

Breve descripción de los dibujos

A continuación, se describe la presente invención en mayor detalle a título de ejemplo únicamente haciendo referencia a la figura adjunta, en la que:

la figura 1 muestra un gráfico que ilustra la variación de  $p_sK_{a2}$  con la concentración de nicotina.

A continuación, se describe la invención en mayor detalle en referencia al ejemplo no limitativo siguiente.

## Ejemplos

Determinación de los valores de pKa

La determinación de los valores de pKa de la nicotina en los sistemas de glicerol/agua se llevó a cabo utilizando el enfoque básico indicado en "Spectroscopic investigations into the acid-base properties of nicotine at different temperatures", Peter M. Clayton, Carl A. Vas, Tam T. T. Bui, Alex F. Drake and Kevin McAdam, *Anal. Methods*, 5, 81-88, 2013, y que se resume posteriormente. Debido a que el sistema es predominantemente no acuoso, se midió el parámetro  $p_sK_{a2}$ , en el que el subíndice s se refiere a la composición de solventes en dicho sistema mayoritariamente no acuoso y el subíndice 2 se refiere al valor de pKa del nitrógeno del pirrolidilo.

Se proporciona información adicional sobre la determinación de los valores de pKa de la nicotina en "Use of chiroptical spectroscopy to determine the ionisation status of (S)-nicotine in e-cigarette formulations and snus", Clayton et al, ST 49, CORESTA Congress, Quebec City, Canadá, 12-16 de octubre, 2014 (disponible en [http://www.bat-science.com/groupms/sites/BAT\\_9GVJXS.nsf/vwPagesWebLive/DO9PVC3G/\\$FILE/CORES TA\\_PC\\_2014.pdf](http://www.bat-science.com/groupms/sites/BAT_9GVJXS.nsf/vwPagesWebLive/DO9PVC3G/$FILE/CORES TA_PC_2014.pdf))

Se preparó un abanico de soluciones de glicerol/agua/nicotina, con la concentración de agua fija en 9%, la concentración de nicotina variable entre 30  $\mu\text{g/ml}$  y 3  $\text{mg/ml}$ , y el contenido de glicerol que completaba el resto de la solución.

Se midieron simultáneamente los espectros de UV y CD de las soluciones de glicerol/s-nicotina/agua en el espectrómetro Chiracsan Plus de Applied Photophysics Ltd. (Leatherhead, Reino Unido). Se midieron los espectros de absorbancia de UV y de CD en la región de 300 a 200 nm, con diversas trayectorias dependientes de la concentración de nicotina de la solución: trayectorias de 10 mm, 5 mm, 2 mm, 1 mm, 0,5 mm, 0,1 mm y 0,01 mm. El instrumento se enjuagó continuamente con nitrógeno evaporado puro durante todas las mediciones. Durante todas las mediciones se registraron espectros con un tamaño de paso de 0,5 nm, un tiempo de medición por punto de 1 s y un ancho de banda espectral de 2 nm. En donde era posible, todos los espectros de CD se suavizaron con un factor de ventana de 4 utilizando el método de Savitzky-Golay para una mejor presentación.

Se tituló el pH de las soluciones de S-nicotina en glicerol/agua a 23°C. El pH de dichas soluciones se elevó a alcalino mediante la adición de alícuotas pequeñas de NaOH (pH 10) y después se redujo a pH 2 mediante la adición de

pequeñas alícuotas de HCl. Se utilizó una serie de soluciones de HCl y NaOH 0,1 M, 0,5 M, 1 M, 5 M y 10 M durante la titulación del pH. Los pH se midieron a 23°C utilizando un pH-ímetro Cornin pH105 con un electrodo de pH RMS. Los valores de  $p_sK_{a2}$  cambiaban sistemáticamente con la concentración de nicotina (figura 1) y, por lo tanto, se calcularon los valores de  $p_sK_{a2}$  a cada nivel de concentración de nicotina (Tabla 1).

5 *Debido a la viscosidad de las soluciones y la densidad óptica en los espectros de CD de las soluciones de concentración elevada de nicotina, se requerían celdas de longitud de recorrido muy pequeño para concentraciones de nicotina superiores a 3 mg/ml. No pudo conseguirse una preparación de muestras y espectroscopía satisfactorias con las pequeñas celdas necesarias a dichas concentraciones y, por lo tanto, se calculó  $p_sK_{a2}$  a concentraciones más elevadas a partir de un ajuste de regresión en la figura 1.*

10

Tabla 1: valores de  $p_sK_{a2}$  medidos a diversas concentraciones de nicotina en un sistema de 9% de agua, nicotina/glicerol.

$p_sK_{a2}$	conc. (g/l)	conc. (mM)	$\log_{10}$ [conc.]
7,49	0,03	0,185	-0,732
7,34	0,06	0,370	-0,431
7,30	0,3	1,85	0,268
7,27	0,6	3,70	0,569
7,25	3	18,53	1,268

15 El ajuste de la curva utilizando la ecuación  $y=0,0233e^{-(\log_{10}[\text{nicotina}]/0,325)} + 7,26$  proporcionó un valor de  $p_sK_{a2}$  de 7,26 a una concentración de nicotina de 30 mg/ml. La utilización de dicho valor de  $p_sK_{a2}$  con la ecuación de Henderson-Hasselbach permitió calcular el grado de protonación de la nicotina a cualquier valor de pH.

#### Ejemplo 1

20

Se llevó a cabo una serie de ensayos utilizando cigarrillos electrónicos Vype E-pen Los dispositivos “de control de nicotina no protonada” se cargaron con una solución que contenía 1,86% (p/p) de nicotina, 25% de propilenglicol que contenía saborizante de tabaco “A”, 25% de agua y 48,1% de glicerol. Se midió para dicha solución un pH de 8,7, indicando una protonación de la nicotina de 4%.

25

Se preparó un conjunto similar de dispositivo, en el que se añadió 0,55% p/p (0,4 Meq a nicotina) de ácido benzoico a la formulación; el contenido de glicerol se redujo proporcionalmente a 47,6% (p/p). Se midió para dicha solución un pH de 7,4, indicando una protonación de la nicotina de 43%.

30

Se preparó un tercer conjunto de dispositivo, en el que se añadió 0,25% p/p (0,2 Meq a nicotina) de ácido benzoico a la formulación; el contenido de glicerol se redujo proporcionalmente a 47,9% (p/p). Se midió para dicha solución un pH de 7,8, indicando una protonación de la nicotina de 24%.

35

Se presentó uno de cada uno de dichos cigarrillos electrónicos a 15 panelistas que comprendía usuarios de cigarrillos electrónicos y se pidió a los panelistas que tomaran una calada a los cigarrillos electrónicos de una manera monádica secuencial en 10 caladas en cada dispositivo. Se les pidió que identificasen su cigarrillo electrónico preferido de entre los tres ofrecidos.

40

Siete panelistas prefirieron el cigarrillo electrónico de control no protonado y 8 personas prefirieron las muestras acidificadas: 4 prefirieron el dispositivo de 0,2 Meq y 4 prefirieron el dispositivo de 0,4 Meq.

#### Ejemplo 2

45

Se llevó a cabo una serie de ensayos utilizando cigarrillos electrónicos Vype E-pen Los dispositivos “de control de nicotina no protonada” se cargaron con una solución que contenía 1,86% (p/p) de nicotina, 35,3% de propilenglicol que contenía saborizante de menta, 25% de agua y 37,9% de glicerol. Dicha solución presentaba un pH de 9,7, indicando una protonación de la nicotina <1%.

50

Se preparó un conjunto similar de dispositivo, en el que se añadió 0,55% p/p (0,4 Meq a nicotina) de ácido benzoico a la formulación; en el que el contenido de glicerol se redujo proporcionalmente a 37,3% (p/p). Dicha solución presentaba un pH de 7,4, indicando una protonación de la nicotina de 43%.

55

Se preparó un tercer conjunto de dispositivo, en el que se añadió 0,25% p/p (0,2 Meq a nicotina) de ácido benzoico a la formulación; el contenido de glicerol se ajustó proporcionalmente a 37,6% (p/p). Dicha solución presentaba un pH de 7,8, indicando una protonación de la nicotina de 22%.

60

Se presentó uno de cada uno de dichos cigarrillos electrónicos a 15 panelistas que comprendía usuarios de cigarrillos electrónicos y se pidió a los panelistas que tomaran una calada a los cigarrillos electrónicos de una manera monádica secuencial en 10 caladas en cada dispositivo. Se les pidió que identificasen su cigarrillo electrónico preferido de entre los tres ofrecidos.

Cuatro panelistas prefirieron el cigarrillo electrónico de control no protonado y 11 personas prefirieron las muestras acidificadas: 2 prefirieron el dispositivo de 0,2 Meq y 9 prefirieron el dispositivo de 0,4 Meq.

#### 5 Ejemplo 3

Se llevó a cabo una serie de ensayos utilizando cigarrillos electrónicos Vype E-pen Los dispositivos “de control de nicotina no protonada” se cargaron con una solución que contenía 1,86% (p/p) de nicotina, 25% de propilenglicol que contenía saborizante de cereza, 25% de agua y 48,1% de glicerol. Dicha solución presentaba un pH de 8,4, indicando una protonación de la nicotina de 7%.

Se preparó un conjunto similar de dispositivo, en el que se añadió 0,55% p/p (0,4 Meq a nicotina) de ácido benzoico a la formulación; en el que el contenido de glicerol se redujo proporcionalmente a 47,6% (p/p). Dicha solución presentaba un pH de 7,4, indicando una protonación de la nicotina de 43%.

Se preparó un tercer conjunto de dispositivo, en el que se añadió 0,25% p/p (0,2 Meq a nicotina) de ácido benzoico a la formulación; el contenido de glicerol se ajustó proporcionalmente a 47,9% (p/p). Dicha solución presentaba un pH de 7,8, indicando una protonación de la nicotina de 24%.

Se presentó uno de cada uno de dichos cigarrillos electrónicos a 15 panelistas que comprendía usuarios de cigarrillos electrónicos y se pidió a los panelistas que tomaran una calada a los cigarrillos electrónicos de una manera monádica secuencial en 10 caladas en cada dispositivo. Se les pidió que identificasen su cigarrillo electrónico preferido de entre los tres ofrecidos.

Tres panelistas prefirieron el cigarrillo electrónico de control no protonado y 12 personas prefirieron las muestras acidificadas: 8 prefirieron el dispositivo de 0,2 Meq y 4 prefirieron el dispositivo de 0,4 Meq.

#### Ejemplo 4

Se llevó a cabo una serie de ensayos utilizando cigarrillos electrónicos Vype E-pen Los dispositivos “de control de nicotina no protonada” se cargaron con una solución que contenía 1,86% (p/p) de nicotina, 25% de propilenglicol que contenía saborizante de tabaco “A”, 25% de agua y 48,1% de glicerol. Dicha solución presentaba un pH de 8,6, indicando una protonación de la nicotina de 4%.

Se preparó un conjunto similar de dispositivo, en el que se añadió 0,41% p/p (0,3 Meq a nicotina) de ácido benzoico a la formulación; en el que el contenido de glicerol se redujo proporcionalmente a 47,7% (p/p). Dicha solución presentaba un pH de 7,7, indicando una protonación de la nicotina de 26%. Se preparó un tercer conjunto de dispositivo, en el que se añadió 0,39% p/p (0,3 Meq a nicotina) de ácido levulínico a la formulación; el contenido de glicerol se ajustó proporcionalmente a 47,8% (p/p). Dicha solución presentaba un pH de 7,26, indicando una protonación de la nicotina de 50 %.

Se presentó uno de cada uno de dichos cigarrillos electrónicos a 14 panelistas que comprendía usuarios de cigarrillos electrónicos y se pidió a los panelistas que tomaran una calada a los cigarrillos electrónicos de una manera monádica secuencial en 10 caladas en cada dispositivo. Se les pidió que identificasen su cigarrillo electrónico preferido de entre los tres ofrecidos.

Tres panelistas prefirieron el cigarrillo electrónico de control no protonado y 11 personas prefirieron las muestras acidificadas: 7 prefirieron el dispositivo de 0,3 Meq de ácido benzoico y 4 prefirieron el dispositivo de 0,3 Meq de ácido levulínico.

#### 50 Ejemplo 5

Se llevó a cabo una serie de ensayos utilizando cigarrillos electrónicos Vype E-pen Los dispositivos “de control de nicotina no protonada” se cargaron con una solución que contenía 1,8% (p/p) de nicotina, 25% de propilenglicol que contenía saborizante de tabaco, 25% de agua y 48,1% de glicerol. Dicha solución presentaba un pH de 9,3, indicando una protonación de la nicotina de 1%.

Se preparó un conjunto similar de dispositivo, en el que se añadió 0,41% p/p (0,3 Meq a nicotina) de ácido benzoico a la formulación; en el que el contenido de glicerol se redujo proporcionalmente a 47,7% (p/p). Dicha solución presentaba un pH de 7,7, indicando una protonación de la nicotina de 28%.

Se preparó un tercer conjunto de dispositivo, en el que se añadió 0,39% p/p (0,3 Meq a nicotina) de ácido levulínico a la formulación; el contenido de glicerol se ajustó proporcionalmente a 47,8% (p/p). Dicha solución presentaba un pH de 7,4, indicando una protonación de la nicotina de 41%.

Se presentó uno de cada uno de dichos cigarrillos electrónicos a 11 panelistas que comprendía usuarios de cigarrillos

electrónicos y se pidió a los panelistas que tomaran una calada a los cigarrillos electrónicos de una manera monádica secuencial en 10 caladas en cada dispositivo. Se les pidió que identificasen su cigarrillo electrónico preferido de entre los tres ofrecidos.

5 Cuatro panelistas prefirieron el cigarrillo electrónico de control no protonado y 7 personas prefirieron las muestras acidificadas: 4 prefirieron el dispositivo de 0,3 Meq de ácido benzoico y 3 prefirieron el dispositivo de 0,3 Meq de ácido levulínico.

Ejemplo 6

10 Se llevó a cabo una serie de ensayos utilizando cigarrillos electrónicos Vype E-stick. Los dispositivos “de control de nicotina no protonada” se cargaron con una solución que contenía 4% (p/p) de nicotina, 25% de propilenglicol que contenía saborizante de cereza, 9% de agua y 62% de glicerol. Dicha solución presentaba un pH de 8,3, indicando una protonación de la nicotina de 7%.

15 Se preparó un conjunto similar de dispositivo, en el que se añadió 1,2% p/p (0,4 Meq a nicotina) de ácido benzoico a la formulación; en el que el contenido de glicerol se redujo proporcionalmente a 60,8% (p/p). Dicha solución presentaba un pH de 7,4, indicando una protonación de la nicotina de 41%.

20 Se preparó un tercer conjunto de dispositivo, en el que se añadió 1,15% p/p (0,4 Meq a nicotina) de ácido levulínico a la formulación; el contenido de glicerol se ajustó proporcionalmente a 60,9% (p/p). Dicha solución presentaba un pH de 6,9, indicando una protonación de la nicotina de 68%.

25 Se presentó uno de cada uno de dichos cigarrillos electrónicos a 11 panelistas que comprendía usuarios de cigarrillos electrónicos y se pidió a los panelistas que tomaran una calada a los cigarrillos electrónicos de una manera monádica secuencial en 10 caladas en cada dispositivo. Se les pidió que identificasen su cigarrillo electrónico preferido de entre los tres ofrecidos.

30 Un panelista prefirió el cigarrillo electrónico de control no protonado y 10 personas prefirieron las muestras acidificadas: 6 prefirieron el dispositivo de 0,4 Meq de ácido benzoico y 4 prefirieron el dispositivo de 0,4 Meq de ácido levulínico.

Ejemplo 7

35 Se llevó a cabo una serie de ensayos utilizando cigarrillos electrónicos Vype E-stick. Los dispositivos “de control de nicotina no protonada” se cargaron con una solución que contenía 4% (p/p) de nicotina, 36,5% de propilenglicol que contenía saborizante de menta, 9% de agua y 50,5% de glicerol. Dicha solución presentaba un pH de 9,6, indicando una protonación de la nicotina <1%.

40 Se preparó un conjunto similar de dispositivo, en el que se añadió 1,2% p/p (0,4 Meq a nicotina) de ácido benzoico a la formulación; en el que el contenido de glicerol se redujo proporcionalmente a 49,3% (p/p). Dicha solución presentaba un pH de 7,3, indicando una protonación de la nicotina de 51%.

45 Se preparó un tercer conjunto de dispositivo, en el que se añadió 1,15% p/p (0,4 Meq a nicotina) de ácido levulínico a la formulación; el contenido de glicerol se ajustó proporcionalmente a 49,35% (p/p). Dicha solución presentaba un pH de 6,8, indicando una protonación de la nicotina de 73%. Se presentó uno de cada uno de dichos cigarrillos electrónicos a 11 panelistas que comprendían usuarios de cigarrillos electrónicos y se pidió a los panelistas que tomaran una calada a los cigarrillos electrónicos de una manera monádica secuencial en 10 caladas a cada dispositivo. Se les pidió que identificasen su cigarrillo electrónico preferido de entre los tres ofrecidos.

50 Dos panelistas prefirieron el cigarrillo electrónico de control no protonado y 9 personas prefirieron las muestras acidificadas: 5 prefirieron el dispositivo de 0,4 Meq de ácido benzoico y 4 prefirieron el dispositivo de 0,4 Meq de ácido levulínico.

Ejemplo 8

55 Se llevó a cabo una serie de ensayos utilizando cigarrillos electrónicos Vype E-pen. Los dispositivos se cargaron con las soluciones siguientes:

60 A - 1,86% p/p de nicotina, 0,42% p/p de ácido benzoico (~0,3 Meq a nicotina), 47,72% p/p de glicerol, 25% p/p de agua, 19,5% p/p de propilenglicol y 5,5% p/p de saborizante.

B - 1,86% p/p de nicotina, 0,42% p/p de ácido benzoico (~0,3 Meq a nicotina), 47,72% p/p de glicerol, 25% p/p de agua, 13% p/p de propilenglicol y 12% p/p de saborizante.

C - 1,86% p/p de nicotina, 0,42% p/p de ácido benzoico (~0,3 Meq a nicotina), 37,22% p/p de glicerol, 25% p/p de agua, 30% p/p de propilenglicol y 5,5% p/p de saborizante.

65 Diversas modificaciones y variaciones de la presente invención resultarán evidentes para el experto en la materia sin

5 apartarse del alcance de la invención. Aunque la invención ha sido descrita en relación a realizaciones preferentes específicas, debe entenderse que la invención según las reivindicaciones no debe considerarse indebidamente limitada a dichas realizaciones específicas. En efecto, se pretende que las diversas modificaciones de los modos indicados para llevar a cabo la invención que resultan evidentes para el experto en química o campos relacionados se encuentren comprendidos dentro del alcance según las reivindicaciones a continuación.

**REIVINDICACIONES**

1. Solución de nicotina, que comprende:
  - (i) un portador,
  - (ii) nicotina en forma no protonada y en forma protonada,
  - (iii) uno o más ácidos, entre los que se encuentra presente por lo menos el ácido benzoico,
  - (iv) agua en una cantidad de entre 1% y 50% en peso respecto a la solución de nicotina,

en la que el contenido total de ácido presente en la solución es no superior a 0,6 equivalentes molares respecto a la nicotina.
2. Solución de nicotina según la reivindicación 1, que contiene un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido benzoico.
3. Solución de nicotina según la reivindicación 1 o 2, en el que el contenido total de ácido presente en la solución es no superior a 0,5 equivalentes molares respecto a la nicotina,
4. Solución de nicotina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el contenido total de ácido presente en la solución es no inferior a 0,2 equivalentes molares respecto a la nicotina,
5. Solución de nicotina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el contenido de ácido benzoico presente en la solución es no inferior a 0,2 equivalentes molares respecto a la nicotina,
6. Solución de nicotina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el contenido de ácido benzoico presente en la solución es de entre 0,2 y 0,4 equivalentes molares respecto a la nicotina,
7. Solución de nicotina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende nicotina en una cantidad no superior a 1,8% en peso respecto al peso total de la solución.
8. Solución de nicotina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el portador se selecciona de glicerol, propilenglicol y mezclas de los mismos.
9. Solución de nicotina contenida, que comprende:
  - (a) un recipiente y
  - (b) una solución de nicotina, que comprende:
    - (i) un portador,
    - (ii) nicotina en forma no protonada y en forma protonada,
    - (iii) uno o más ácidos, entre los que se encuentra presente por lo menos el ácido benzoico, y
    - (iv) agua en una cantidad de entre 1% y 50% en peso respecto a la solución de nicotina,

en la que el contenido total de ácido presente en la solución es no superior a 0,6 equivalentes molares respecto a la nicotina.
10. Solución de nicotina contenida según la reivindicación 9, en la que el recipiente está configurado para el acoplamiento con un sistema electrónico de suministro de vapor.
11. Sistema electrónico de suministro de vapor, que comprende:
 

un vaporizador para vaporizar líquido para la inhalación por un usuario del sistema electrónico de suministro de vapor,

una fuente de alimentación que comprende una celda o batería para suministrar energía al vaporizador,

una solución de nicotina, que comprende:

  - (i) un portador,
  - (ii) nicotina en forma no protonada y en forma protonada,
  - (iii) uno o más ácidos, entre los que se encuentra presente por lo menos el ácido benzoico,
  - (iv) agua en una cantidad de entre 1% y 50% en peso respecto a la solución de nicotina,

en la que el contenido total de ácido presente en la solución es no superior a 0,6 equivalentes molares respecto a la nicotina.
12. Procedimiento para mejorar las propiedades sensoriales de una solución de nicotina vaporizada, en el que el procedimiento comprende las etapas de:

(a) proporcionar una solución de nicotina, que comprende:

- 5
- (i) un portador,
  - (ii) nicotina en forma no protonada y en forma protonada,
  - (iii) uno o más ácidos, entre los que se encuentra presente por lo menos el ácido benzoico,
  - (iv) agua en una cantidad de entre 1% y 50% en peso respecto a la solución de nicotina,

10 en la que el contenido total de ácido presente en la solución es no superior a 0,6 equivalentes molares respecto a la nicotina,

(b) vaporizar la solución de nicotina.

13. Solución de nicotina contenida según la reivindicación 9 o 10, un sistema electrónico de suministro de vapor según la reivindicación 11 o un procedimiento según la reivindicación 12, en la que la solución de nicotina es tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8.

14. Utilización de uno o más ácidos para mejorar las propiedades sensoriales de una solución de nicotina vaporizada, en la que la solución de nicotina comprende:

- 20
- (i) un portador,
  - (ii) nicotina en forma no protonada y en forma protonada,
  - (iii) uno o más ácidos, entre los que se encuentra presente por lo menos el ácido benzoico,
  - (iv) agua en una cantidad de entre 1% y 50% en peso respecto a la solución de nicotina,
- 25

en la que el contenido total de ácido presente en la solución es no superior a 0,6 equivalentes molares respecto a la nicotina.

30

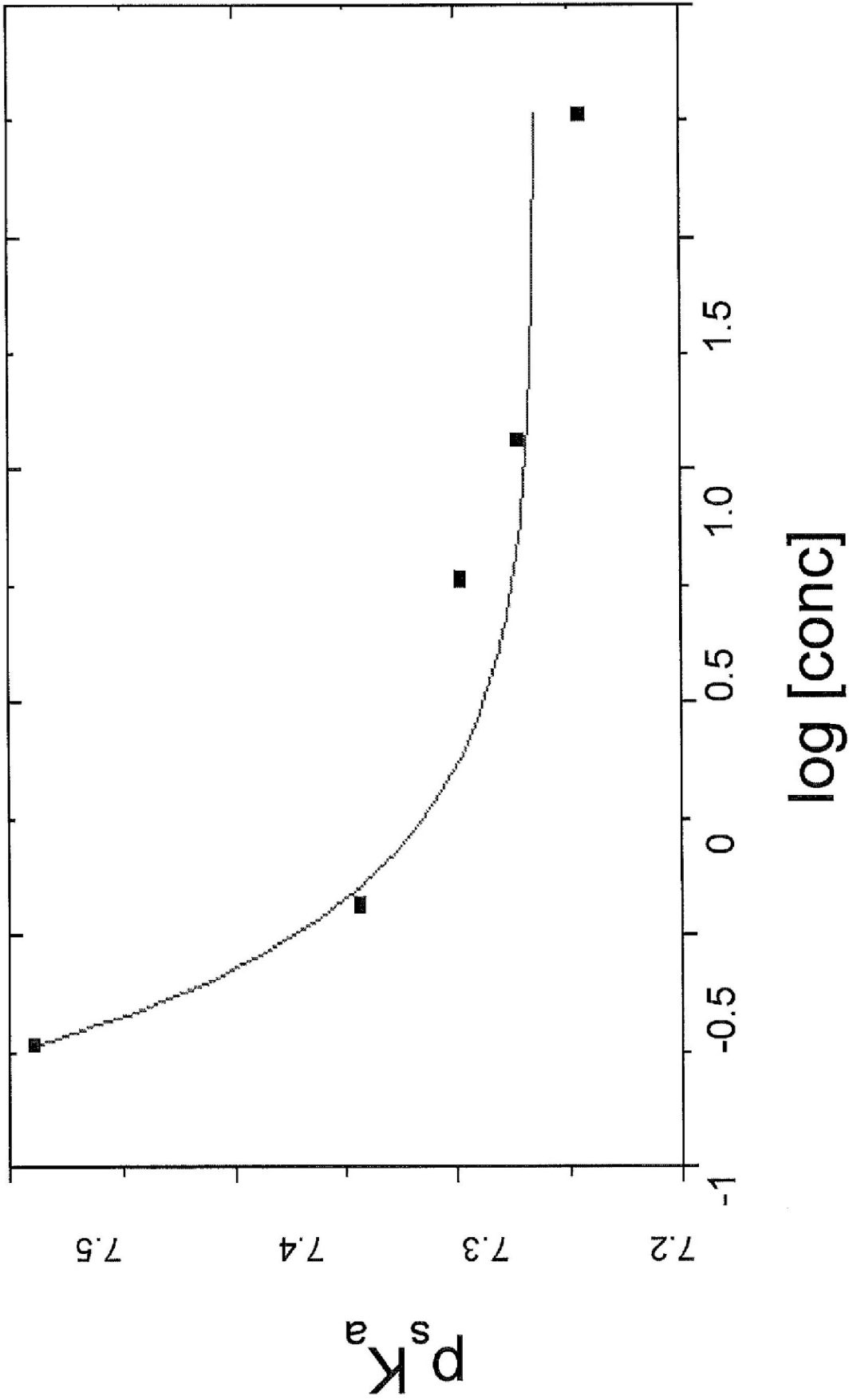


Figura 1: variación de  $p_s K_{a2}$  con la concentración de nicotina