



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A24B 15/16 (2018.08)

(21)(22) Заявка: 2017115501, 06.11.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
06.11.2015

Дата регистрации:
21.01.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
07.11.2014 GB 1419866.7

(43) Дата публикации заявки: 06.11.2018 Бюл. № 31

(45) Опубликовано: 21.01.2019 Бюл. № 3

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 03.05.2017

(86) Заявка РСТ:
GB 2015/053369 (06.11.2015)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2016/071706 (12.05.2016)

Адрес для переписки:
109012, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
"Союзпатент"

(72) Автор(ы):

МАКАДАМ Кевин Джерард (GB),
БРАТОН Коннор (GB),
ТРАНИ Марина (GB)

(73) Патентообладатель(и):

НИКОВЕНЧЕРС ХОЛДИНГЗ ЛИМИТЕД
(GB)

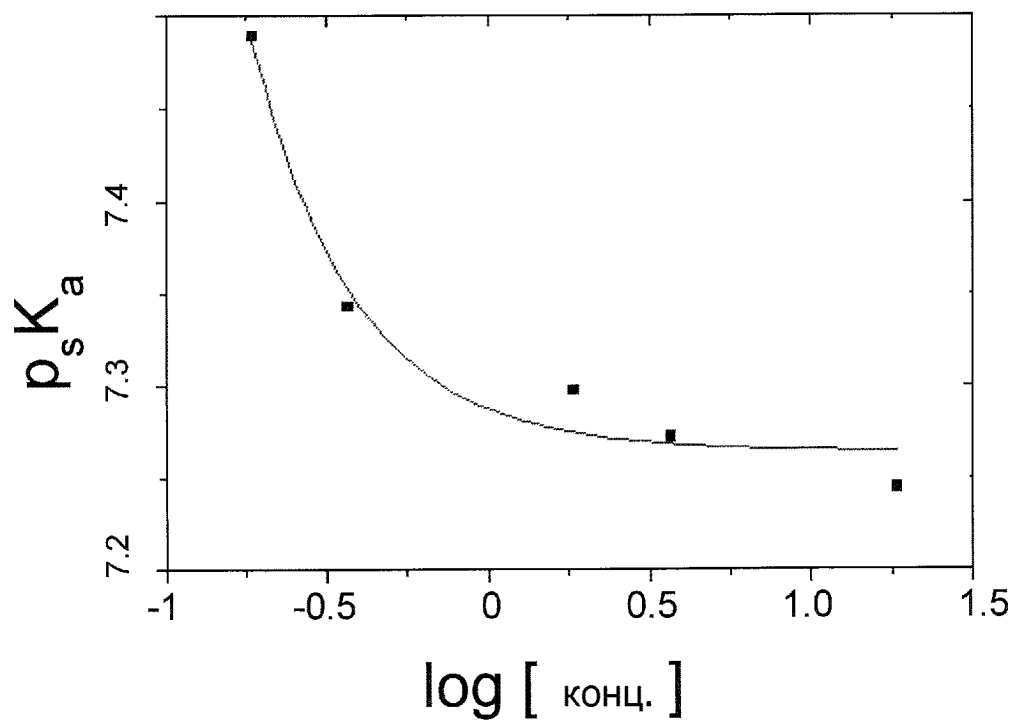
(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: GB 2133691 A, 01.08.1984. EP 0283672 A2, 28.09.1988. US 5031646 A, 16.07.1991. WO 2006004646 A1, 12.01.2006.

(54) КОНТЕЙНЕР, СОДЕРЖАЩИЙ РАСТВОР НИКОТИНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к контейнерам, содержащим раствор никотина, и к электронным системам получения пара, таким как электронные системы доставки никотина (например, электронные сигареты), включающим такие контейнеры. Электронная система получения пара включает испаритель для испарения жидкости, предназначенной для вдыхания пользователем электронной системы получения пара; источник питания, включающий элемент или батарею электропитания для подачи питания

к испарителю, контейнер, в котором содержится раствор никотина, где по меньшей мере 5 мас.% никотина, присутствующего в растворе, находятся в протонированной форме, и где по меньшей мере часть контейнера, находящегося в контакте с раствором никотина, сформирована из поликарбоната или полипропилена. Техническим результатом изобретения является исключение возможности потери никотина в ходе хранения его раствора. 2 н. и 9 з.п. ф-лы, 4 пр., 1 табл., 1 ил.



Изменение pK_{a2} в зависимости от концентрации никотина

Фиг. 1

RU 2 6 7 7 8 4 7 C 2

RU 2 6 7 7 8 4 7 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
A24B 15/16 (2018.08)

(21)(22) Application: **2017115501, 06.11.2015**

(24) Effective date for property rights:
06.11.2015

Registration date:
21.01.2019

Priority:

(30) Convention priority:
07.11.2014 GB 1419866.7

(43) Application published: **06.11.2018** Bull. № 31

(45) Date of publication: **21.01.2019** Bull. № 3

(85) Commencement of national phase: **03.05.2017**

(86) PCT application:
GB 2015/053369 (06.11.2015)

(87) PCT publication:
WO 2016/071706 (12.05.2016)

Mail address:
109012, Moskva, ul. Ilinka, 5/2, OOO "Soyuzpatent"

(72) Inventor(s):

**MCADAM Kevin (GB),
BRUTON Connor (GB),
TRANI Marina (GB)**

(73) Proprietor(s):

NICOVENTURES HOLDINGS LIMITED (GB)

(54) **CONTAINER CONTAINING NICOTINE SOLUTION**

(57) Abstract:

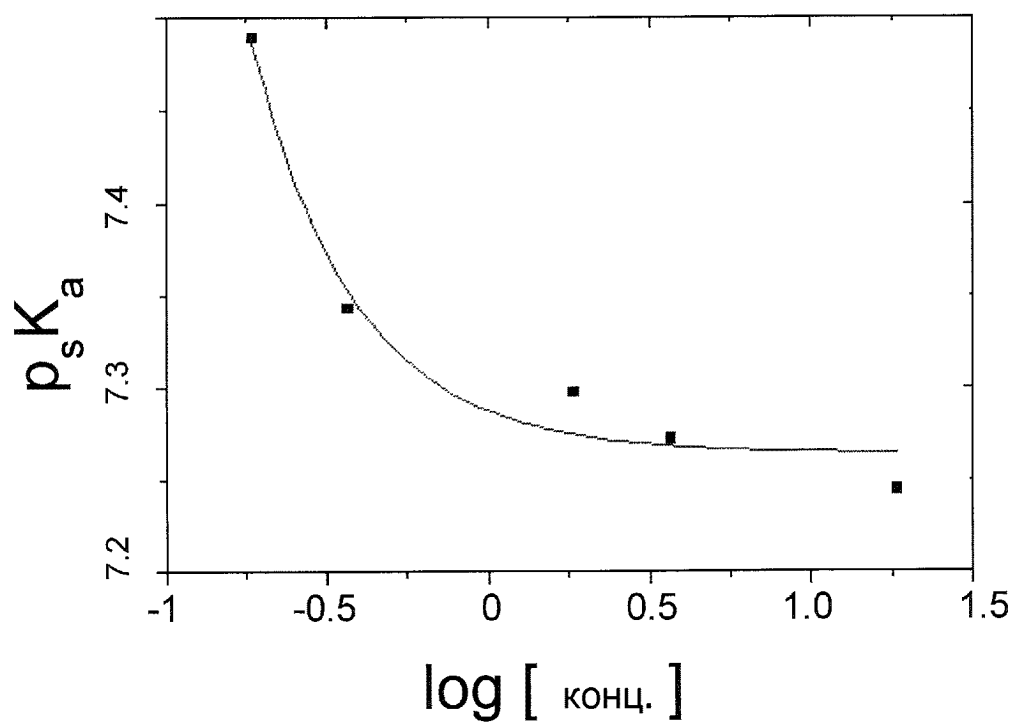
FIELD: smoking accessories.

SUBSTANCE: invention relates to containers containing a nicotine solution, and to electronic vapor production systems, such as electronic nicotine delivery systems (eg, electronic cigarettes), including such containers. Electronic vapor production system includes an evaporator for evaporating a liquid intended to be inhaled by a user of an electronic vapor production system; power source incorporating a power supply element or battery to supply power to the evaporator,

a container containing a nicotine solution, where at least 5 wt.% nicotine present in the solution is in protonated form, and where at least part of the container in contact with the nicotine solution is formed from polycarbonate or polypropylene.

EFFECT: technical result of the invention is the elimination of the possibility of nicotine loss during storage of its solution.

11 cl, 4 ex, 1 tbl, 1 dwg



Изменение pK_{a2} в зависимости от концентрации никотина

Фиг. 1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к контейнерам, содержащим раствор никотина, и к электронным системам получения пара, таким как электронные системы доставки никотина (например, электронные сигареты), включающим такие контейнеры.

5 Уровень техники

Электронные системы получения пара, такие как электронные сигареты, обычно включают резервуар с предназначенной для испарения жидкостью, обычно содержащей никотин. При осуществлении пользователем вдоха при использовании устройства активируется нагреватель, обеспечивая выпаривание небольшого количества жидкости, 10 которая, таким образом, вдыхается пользователем.

Использование электронных сигарет в Соединенном Королевстве быстро выросло, и согласно оценке в настоящее время в Соединенном Королевстве насчитывается свыше миллиона человек, использующих электронные сигареты.

Жидкость, испаряемая в электронных сигаретах, обычно представляет собой раствор, 15 содержащий никотин. Растворитель может представлять собой, например, глицерин. Испаряющую часть устройства зачастую разрабатывают для многократного использования, хотя существуют и устройства для однократного использования. В устройствах для многократного и однократного использования присутствует контейнер, содержащий раствор никотина. Контейнер хранят в течение значительных периодов 20 времени от момента заполнения до использования. Данный период включает время оптовой продажи, складирования у розничного торговца и хранения конечным пользователем до использования. Во время данного периода хранения может иметь место потеря никотинового содержимого.

Сущность изобретения

25 В одном аспекте описывается упакованный раствор никотина, включающий (i) контейнер; и

(ii) раствор никотина, упакованный в этот контейнер, где по меньшей мере 5% мас. никотина, присутствующего в растворе, находятся в протонированной форме, 30 причем по меньшей мере часть контейнера, находящегося в контакте с раствором никотина, сформирована из поликарбоната или полипропилена.

В одном аспекте описывается электронная система получения пара, включающая: испаритель для испарения жидкости, предназначенной для вдыхания пользователем электронной системы получения пара;

источник питания, включающий элемент или батарею электропитания для подачи 35 питания к испарителю,

контейнер, в котором упакован раствор никотина, где по меньшей мере 5% мас. никотина, присутствующего в растворе, находятся в протонированной форме, и где по меньшей мере часть контейнера, находящегося в контакте с раствором никотина, сформирована из поликарбоната или полипропилена.

40 В одном аспекте описывается способ стабилизации раствора никотина, включающий стадии протонирования присутствующего в растворе никотина таким образом, чтобы по меньшей мере 5% мас. никотина, присутствующего в растворе, находились в протонированной форме.

В одном аспекте описывается применение протонирования никотина для стабилизации 45 раствора никотина.

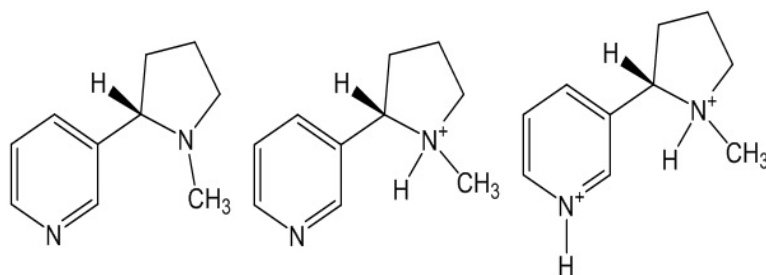
Подробное описание изобретения

В соответствии с представленным описанием настоящее изобретение относится к контейнеру, который может быть использован в электронной системе получения пара,

такой как электронная сигарета. По ходу следующего далее описания используется термин «электронная сигарета», однако данный термин используется взаимозаменяемо с термином «электронная система получения пара».

Как было обнаружено авторами изобретения, в результате протонирования некоторого количества никотина, присутствующего в растворе, может быть улучшена стабильность раствора никотина. Как было обнаружено авторами изобретения, хранение растворов никотина в течение значительных периодов времени приводит к потере никотинового содержимого. В результате протонирования по меньшей мере части никотина, или более конкретно по меньшей мере 5% мас. присутствующего никотина, потеря никотина во время хранения снижается. Как было обнаружено, потеря никотина, в частности, наблюдается при хранении раствора никотина в контакте с поликарбонатом или полипропиленом. Данные материалы являются желательными для использования в электронных сигаретах вследствие их стоимости и тактильных ощущений, когда их держит пользователь. Однако потеря никотина может воспрепятствовать их использованию в случае отсутствия стабилизации никотина, обеспечиваемой настоящим изобретением.

Как это известно специалистам в данной области техники, никотин может существовать в форме свободного основания, монопротонированной форме или дипротонированной форме. Структуры каждой из данных форм представлены ниже.



Никотиновое свободное основание	Монопротонированный никотин	Дипротонированный никотин
---------------------------------	-----------------------------	---------------------------

Отсылка в описании изобретения к протонированной форме соответствует как монопротонированному никотину, так и дипротонированному никотину. Отсылка в описании изобретения к количеству протонированной формы соответствует суммарному количеству монопротонированного никотина и дипротонированного никотина.

Для облегчения восприятия, эти и дополнительные аспекты настоящего изобретения теперь будут рассмотрены под соответствующими заголовками разделов. Однако, положения каждого раздела вовсе не обязательно ограничиваются конкретным разделом.

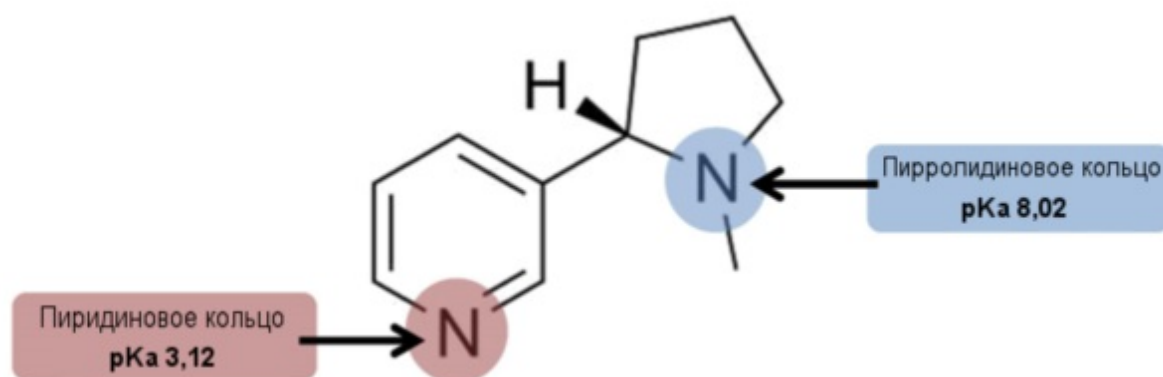
В настоящем изобретении описывается контейнер, в который упакован раствор никотина, где по меньшей мере 5% мас. никотина, присутствующего в растворе, находятся в протонированной форме, причем по меньшей мере часть контейнера, находящегося в контакте с раствором никотина, сформирована из поликарбоната или полипропилена.

Подходящие количества никотина, присутствующего в растворе в протонированной форме, приведены в настоящем документе. Данные количества могут быть легко рассчитаны специалистами в данной области техники. Никотин, представляющий собой 3-(1-метилпирролидин-2-ил)пиридин, является двухосновным основанием, характеризующимся значениями рКа 3,12 для пиридинового кольца и 8,02 для пирролидинового кольца. Он может существовать в рН-зависимой протонированной

(моно- и ди-) и непротонированной формах, которые характеризуются различной биодоступностью.

5

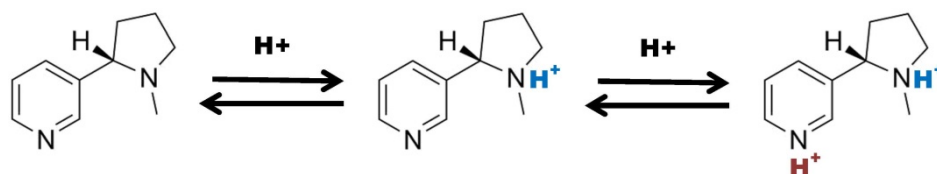
10



Распределение протонированного и непротонированного никотина будет варьироваться при различных значениях pH.

15

20

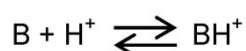


Доля непротонированного никотина будет преобладать при высоких значениях pH, в то время как снижение pH будет приводить к увеличению доли протонированного никотина (моно- или ди- в зависимости от значения pH). В случае известности относительной доли протонированного никотина и совокупного количества никотина в образце можно рассчитать абсолютное количество протонированного никотина.

25

Относительная доля протонированного никотина в растворе может быть рассчитана с использованием уравнения Гендерсона-Гассельбаха, которое описывает значение pH как производную величину от уравнения константы диссоциации кислоты, и которое широко используется в химических и биологических системах. Рассматривается следующее далее равновесие:

30



35

Уравнение Гендерсона-Гассельбаха для данного равновесия представляет собой:

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

40

где [B] представляет собой количество непротонированного никотина (то есть, свободного основания), [BH⁺] представляет собой количество протонированного никотина (то есть, сопряженной кислоты), а pKa представляет собой справочное значение pKa для атома азота пирролидинового кольца никотина (pKa = 8,02).

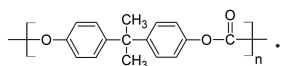
Относительная доля протонированного никотина может быть выведена из альфа-величины для непротонированного никотина, рассчитываемой из уравнения Гендерсона-Гассельбаха в виде:

45

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

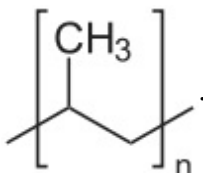
Определение значений рКа для растворов никотина может быть осуществлено с использованием базового подхода, описанного в публикации «Spectroscopic investigations into the acid-base properties of nicotine at different temperatures», Peter M. Clayton, Carl A. Vas, Tam T. T. Bui, Alex F. Drake и Kevin McAdam, Anal. Methods, 2013, 5, 81-88. Данный метод кратко описан ниже.

Как это понятно специалистам в данной области техники, под термином «поликарбонат» понимается полимер, содержащий следующее далее повторяющееся элементарное звено



В одном аспекте по меньшей мере часть контейнера, находящегося в контакте с раствором никотина, сформирована из поликарбоната. В одном аспекте основная часть контейнера, который находится в контакте с раствором никотина, сформирована из поликарбоната. В одном аспекте весь контейнер, который находится в контакте с раствором никотина, сформирован из поликарбоната. В одном аспекте контейнер полностью сформирован из поликарбоната.

Как это понятно специалистам в данной области техники, под термином «полипропилен» понимается полимер, содержащий следующее далее повторяющееся элементарное звено



В одном аспекте по меньшей мере часть контейнера, находящегося в контакте с раствором никотина, сформирована из полипропилена. В одном аспекте основная часть контейнера, который находится в контакте с раствором никотина, сформирована из полипропилена. В одном аспекте весь контейнер, который находится в контакте с раствором никотина, сформирован из полипропилена. В одном аспекте контейнер полностью сформирован из полипропилена.

В одном аспекте основная часть контейнера, который находится в контакте с раствором никотина, сформирована из поликарбоната, полипропилена или их комбинации. В одном аспекте весь контейнер, который находится в контакте с раствором никотина, сформирован из поликарбоната, полипропилена или их комбинации. В одном аспекте контейнер полностью сформирован из поликарбоната, полипропилена или их комбинации.

Как обсуждается в настоящем документе, контейнер настоящего изобретения обычно предназначается для доставки раствора никотина в электронную сигарету или внутри нее. Раствор никотина может содержаться внутри электронной сигареты или может продаваться в виде отдельного контейнера для последующего использования совместно

с электронной сигаретой или в ней. Как это понятно специалистам в данной области техники, электронные сигареты обычно включают блок, называемый картомайзер, который включает резервуар с раствором никотина, фитильный материал и нагревательный элемент для испарения никотина. В одном аспекте контейнер представляет собой картомайзер или часть картомайзера. В другом аспекте контейнер не представляет собой картомайзер или часть картомайзера и является контейнером, таким как бачок, бутылка и тому подобное, который может быть использован для доставки раствора никотина в электронную сигарету или внутри нее.

В одном аспекте контейнер представляет собой часть электронной сигареты. Поэтому в одном дополнительном аспекте настоящее изобретение описывает электронную систему получения пара, включающую: испаритель для испарения жидкости, предназначенной для вдыхания пользователем электронной системы получения пара; источник питания, включающий элемент или батарею электропитания для подачи питания к испарителю; контейнер, в котором упакован раствор никотина, где по меньшей мере 5% мас. никотина, присутствующего в растворе, находятся в протонированной форме, и где по меньшей мере часть контейнера, находящегося в контакте с раствором никотина, сформирована из поликарбоната или полипропилена.

Как это понятно специалистам в данной области техники, контакт между контейнером и раствором никотина может осуществляться любым образом. При условии контактирования корпуса контейнера с раствором никотина контейнер и раствор будут находиться в контакте. Как это предусматривается в настоящем изобретении, раствор никотина может быть «свободным» в том смысле, что он представляет собой жидкость, находящуюся в непосредственном контакте со стенками контейнера. Также предусматривается, что раствор никотина может удерживаться внутри матрицы (такой как пена), а пена будет находиться в контакте с корпусом контейнера.

Как это было обнаружено авторами изобретения, и как обсуждается в настоящем документе, в результате протонирования по меньшей мере части никотина, или более конкретно по меньшей мере 5% мас. присутствующего никотина, потеря никотина во время хранения снижается. В одном аспекте по меньшей мере 10% мас. никотина, присутствующего в растворе, находятся в протонированной форме. В одном аспекте по меньшей мере 15% мас. никотина, присутствующего в растворе, находятся в протонированной форме. В одном аспекте по меньшей мере 20% мас. никотина, присутствующего в растворе, находятся в протонированной форме. В одном аспекте по меньшей мере 25% мас. никотина, присутствующего в растворе, находятся в протонированной форме. В одном аспекте по меньшей мере 30% мас. никотина, присутствующего в растворе, находятся в протонированной форме. В одном аспекте по меньшей мере 35% мас. никотина, присутствующего в растворе, находятся в протонированной форме. В одном аспекте по меньшей мере 40% мас. никотина, присутствующего в растворе, находятся в протонированной форме. В одном аспекте по меньшей мере 45% мас. никотина, присутствующего в растворе, находятся в протонированной форме. В одном аспекте по меньшей мере 50% мас. никотина, присутствующего в растворе, находятся в протонированной форме. В одном аспекте по меньшей мере 55% мас. никотина, присутствующего в растворе, находятся в протонированной форме. В одном аспекте по меньшей мере 60% мас. никотина, присутствующего в растворе, находятся в протонированной форме. В одном аспекте по меньшей мере 65% мас. никотина, присутствующего в растворе, находятся в протонированной форме. В одном аспекте по меньшей мере 70% мас. никотина, присутствующего в растворе, находятся в протонированной форме. В одном аспекте

по меньшей мере 75% мас. никотина, присутствующего в растворе, находятся в протонированной форме. В одном аспекте по меньшей мере 80% мас. никотина, присутствующего в растворе, находятся в протонированной форме. В одном аспекте по меньшей мере 85% мас. никотина, присутствующего в растворе, находятся в протонированной форме. В одном аспекте по меньшей мере 90% мас. никотина, присутствующего в растворе, находятся в протонированной форме. В одном аспекте по меньшей мере 95% мас. никотина, присутствующего в растворе, находятся в протонированной форме. В одном аспекте по меньшей мере 99% мас. никотина, присутствующего в растворе, находятся в протонированной форме.

Протонирование никотина может быть осуществлено таким образом, чтобы обеспечить достижение желательной степени протонирования никотина. В одном аспекте никотин протонируют с использованием органической кислоты. В одном аспекте никотин протонируют с использованием карбоновой кислоты. Карбоновой кислотой может быть любая подходящая для использования карбоновая кислота. В одном аспекте никотин протонируют с использованием монокарбоновой кислоты.

В одном аспекте никотин протонируют с использованием кислоты, выбираемой из группы, состоящей из уксусной кислоты, молочной кислоты, муравьиной кислоты, лимонной кислоты, бензойной кислоты, пировиноградной кислоты, левулиновой кислоты, янтарной кислоты, винной кислоты, олеиновой кислоты, сорбиновой кислоты, пропионовой кислоты, фенилуксусной кислоты и их смесей.

В одном аспекте никотин протонируют с использованием кислоты, выбираемой из группы, состоящей из бензойной кислоты, левулиновой кислоты и их смесей. В одном аспекте никотин протонируют с использованием левулиновой кислоты. В одном аспекте никотин протонируют с использованием бензойной кислоты. В одном аспекте никотин протонируют с использованием смеси левулиновой кислоты и бензойной кислоты.

Никотин может существовать в форме свободного основания, монопротонированной форме или дипротонированной форме.

Как это было обнаружено авторами изобретения, и как обсуждается в настоящем документе, в результате протонирования по меньшей мере некоторого количества никотина, присутствующего в растворе, может быть улучшена стабильность раствора никотина. Как это было обнаружено авторами изобретения, хранение растворов никотина в течение значительных периодов времени приводит к потере никотинового содержимого. Хотя проблемы, связанные со стабильностью, особенно часто наблюдаются при хранении раствора никотина в контакте с поликарбонатом или полипропиленом, данные проблемы не являются исключительно связанными с данными материалами. Поэтому настоящее изобретение представляет новый способ стабилизации раствора никотина. Настоящее изобретение описывает способ стабилизации раствора никотина, включающий стадии протонирования присутствующего в растворе никотина таким образом, чтобы по меньшей мере 5% мас. никотина, присутствующего в растворе, находились в протонированной форме.

В способе по настоящему изобретению раствор никотина может находиться в контакте с поликарбонатом или полипропиленом.

Как это было обнаружено авторами изобретения, при использовании настоящего изобретения становятся возможны продолжительные периоды хранения. В одном аспекте способ по изобретению обеспечивает возможность хранения раствора никотина в контакте с поликарбонатом или полипропиленом в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 7 дней. В одном аспекте способ обеспечивает возможность хранения раствора никотина в контакте с поликарбонатом или

полипропиленом в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 14 дней. В одном аспекте способ обеспечивает возможность хранения раствора никотина в контакте с поликарбонатом или полипропиленом в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 21 день. В одном аспекте способ обеспечивает возможность хранения раствора никотина в контакте с поликарбонатом или полипропиленом в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 28 дней. В одном аспекте способ обеспечивает возможность хранения раствора никотина в контакте с поликарбонатом или полипропиленом в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 2 месяца. В одном аспекте способ обеспечивает возможность хранения раствора никотина в контакте с поликарбонатом или полипропиленом в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 3 месяца. В одном аспекте способ обеспечивает возможность хранения раствора никотина в контакте с поликарбонатом или полипропиленом в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 4 месяца. В одном аспекте способ обеспечивает возможность хранения раствора никотина в контакте с поликарбонатом или полипропиленом в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 5 месяцев. В одном аспекте способ обеспечивает возможность хранения раствора никотина в контакте с поликарбонатом или полипропиленом в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 6 месяцев.

Настоящее изобретение, кроме того, описывает новое применение для стабилизации раствора никотина. В одном аспекте настоящее изобретение описывает применение протонирования никотина для стабилизации раствора никотина. В одном аспекте настоящее изобретение описывает применение протонирования никотина для улучшения стабильности свойств раствора никотина при хранении. В одном аспекте настоящее изобретение описывает использование применения протонирования никотина для снижения потерь никотина от испарения из раствора никотина.

В одном аспекте настоящее изобретение описывает применение протонированного никотина для стабилизации раствора, содержащего никотиновое свободное основание. В одном аспекте настоящее изобретение описывает применение протонированного никотина для улучшения стабильности свойств раствора, содержащего никотиновое свободное основание, при хранении. В одном аспекте настоящее изобретение описывает применение протонированного никотина для снижения потерь никотина от испарения из раствора никотинового свободного основания. Необходимо понимать, что под термином «раствор никотинового свободного основания» может подразумеваться раствор, содержащий никотиновое свободное основание и протонированный никотин в количестве, соответствующем настоящему изобретению.

В одном аспекте настоящее изобретение описывает применение кислоты для стабилизации раствора никотина. В одном аспекте настоящее изобретение описывает применение кислоты для улучшения стабильности свойств раствора никотина при хранении. В одном аспекте применения в соответствии с настоящим изобретением кислотой является органическая кислота. В одном аспекте применения в соответствии с настоящим изобретением кислотой является карбоновая кислота. В одном аспекте применения в соответствии с настоящим изобретением кислотой является монокарбоновая кислота. В одном аспекте применения в соответствии с настоящим изобретением кислоту выбирают из группы, состоящей из уксусной кислоты, молочной кислоты, муравьиной кислоты, лимонной кислоты, бензойной кислоты, пировиноградной кислоты, левулиновой кислоты, янтарной кислоты, винной кислоты, олеиновой кислоты, сорбиновой кислоты, пропионовой кислоты, фенилуксусной кислоты и их смесей. В

одном аспекте применения в соответствии с настоящим изобретением кислоту выбирают из группы, состоящей из бензойной кислоты, левулиновой кислоты и их смесей. В одном аспекте применения в соответствии с настоящим изобретением кислотой является левулиновая кислота. В одном аспекте применения в соответствии с настоящим изобретением кислотой является бензойная кислота. В одном аспекте применения в соответствии с настоящим изобретением кислотой является смесь левулиновой кислоты и бензойной кислоты.

В одном аспекте настоящее изобретение описывает применение кислоты для стабилизации раствора никотина, где кислоту выбирают из группы, состоящей из бензойной кислоты, левулиновой кислоты и их смесей. В одном аспекте настоящее изобретение описывает применение кислоты для улучшения стабильности свойств раствора никотина при хранении, где кислоту выбирают из группы, состоящей из бензойной кислоты, левулиновой кислоты и их смесей. В одном аспекте настоящее изобретение описывает применение кислоты для снижения потерь никотина от испарения из раствора никотина, где кислоту выбирают из группы, состоящей из бензойной кислоты, левулиновой кислоты и их смесей.

В аспектах применения по настоящему изобретению по меньшей мере 5% мас. никотина, присутствующего в растворе никотина, могут находиться в протонированной форме.

В одном аспекте настоящее изобретение описывает применение протонирования никотина для стабилизации раствора никотина по отношению к поликарбонату или полипропилену. В одном аспекте настоящее изобретение описывает применение протонирования никотина для улучшения стабильности свойств раствора никотина при хранении по отношению к поликарбонату или полипропилену.

Далее, изобретение будет описано со ссылкой на следующие далее неограничивающие примеры и с обращением к прилагаемой фигуре, где:

Фиг. 1 демонстрирует график.

Примеры

Пример 1. Определение значений рКа

Определение значений рКа для никотина в системах глицерин/вода осуществляли с использованием базового подхода, описанного в публикации «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 и Kevin McAdam, Anal. Methods, 2013, 5, 81-88 и кратко описанного ниже. Поскольку система является преимущественно неводной, измеряли параметр $p_{sK_{a2}}$, где подстрочный индекс s относится к композиции растворителя в данной по большей части неводной системе, а подстрочный индекс 2 относится к значению pK_a пирролидинового атома азота.

Дополнительная информация в отношении определения значений рКа для никотина в растворах для электронных сигарет представлена в публикации «Use of chiroptical spectroscopy to determine the ionization status of (S)-nicotine in e-cigarette formulations and snus», Clayton et al., ST 49, CORESTA Congress, Québec City, Canada, 12-16 октября 2014 (доступна в интернете по адресу [http://www.bat-science.com/groupms/sites/BAT_9GVJXS.nsf/vwPagesWebLive/DO9PVC3G/\\$FILE/CORESTA_PC_2014.pdf](http://www.bat-science.com/groupms/sites/BAT_9GVJXS.nsf/vwPagesWebLive/DO9PVC3G/$FILE/CORESTA_PC_2014.pdf)).

Получали определенный набор растворов глицерин/вода/никотин, при этом концентрацию воды фиксировали на уровне 9%, концентрацию никотина варьировали в диапазоне от 30 мкг/мл до 3 мг/мл, и остаток растворов был представлен глицерином.

Одновременные спектры поглощения в ультрафиолетовом диапазоне и кругового дихроизма для растворов глицерин/s-никотин/вода измеряли с использованием

спектрометра Applied Photophysics Ltd. (Leatherhead, UK) Chiracsan Plus. Спектры поглощения в ультрафиолетовом диапазоне и кругового дихроизма измеряли в области 300-200 нм при различных длинах оптического пути в зависимости от концентрации никотина в растворе - при длинах оптического пути 10 мм, 5 мм, 2 мм, 1 мм, 0,5 мм, 0,1 мм и 0,01 мм. Прибор непрерывно продували чистым выпаренным азотом на протяжении всех измерений. На протяжении всех измерений спектры регистрировали при величине шага 0,5 нм, времени измерения на одну точку 1 сек и ширине спектральной полосы 2 нм. Для лучшего представления, когда это было возможным, все спектры кругового дихроизма сглаживали с фактором окна 4 с использованием способа Савицкого-Голея.

Проводили рН-метрическое титрование растворов S-никотина в системе глицерин/вода при 23°C. Значение рН для данных растворов увеличивали в направлении щелочных значений путем добавления небольших аликвот NaOH (~ рН 10), а после этого уменьшали до значения рН 2 путем добавления небольших аликвот HCl. Во время рН-метрического титрования использовали последовательность из растворов HCl и NaOH с концентрациями 0,1 моль/л, 0,5 моль/л, 1 моль/л, 5 моль/л и 10 моль/л. Значения рН измеряли 23°C использованием рН-метра Corning pH105 с рН-электродом RMS. Значения p_sK_{a2} систематически менялись при изменении концентрации никотина (фиг. 1), и поэтому значения p_sK_{a2} рассчитывали при каждом уровне концентрации никотина (таблица 1).

Вследствие вязкости растворов и оптической плотности растворов с высокой концентрацией никотина для спектров кругового дихроизма, для концентраций никотина, больших, чем 3 мг/мл, требовались кюветы с очень маленькими длинами оптического пути. При данных концентрациях невозможно было добиться удовлетворительной подготовки образца и удовлетворительных результатов по спектроскопии с использованием необходимых маленьких кювет, и поэтому значение p_sK_{a2} при более высоких концентрациях рассчитывали исходя из регрессионной аппроксимации фиг. 1.

Таблица 1: Значения p_sK_{a2} , измеренные при различных концентрациях никотина в системе никотин/глицерин с 9% воды.

p_sK_{a2}	Концентрация (г/л)	Концентрация (ммоль/л)	$\log_{10}[\text{концентрация}]$
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

Аппроксимация для кривой с использованием уравнения $y=0,0233e^{-(\log_{10}[\text{никотин}])}/0,325)+7,26$ привела к получению значения p_sK_{a2} 7,26 при концентрации никотина 30 мг/мл. Использование данного значения p_sK_{a2} совместно с уравнением Гендерсона-Гассельбаха делает возможным вычисление степени протонирования никотина при любом значении рН.

Пример 2. Определение значения рН и % протонирования

Материалы готовили в соответствии с описанием изобретения и для них определяли значения рН в соответствии с примером 1. На основании значения pK_a 7,26, определенного в примере 1, с использованием уравнения Гендерсона-Гассельбаха рассчитывали процентный уровень содержания протонированного никотина. Полученные результаты представлены в приведенных ниже таблицах.

Рецептура	Состав рецептуры (% (мас./мас.))						Вкусо-ароматические добавки	Средний pH	Средняя темп. (°C)	% протонирования
	Никотин	Глицерин	Вода	Содержание ПГ + вкусо-ароматические добавки	Содержание бензойной кислоты	Содержание левоулиновой кислоты				
4% мас./мас. никотина в системе глицерин/вода	4	87	9	0	0,00	0,00	Не присутствуют	9,21	22,1	1,1
4% мас./мас. никотина в системе глицерин/вода/ПГ	4	62,00	9	25	0,00	0,00	Не присутствуют	9,18	21,8	1,2
4% мас./мас. никотина + вишневая вкусо-ароматическая добавка	4	62,00	9	25	0,00	0,00	Присутствуют	8,23	22,7	9,7
4% мас./мас. никотина + вишневая вкусо-ароматическая добавка + 0,4 моль/л бензойной кислоты	4	60,80	9	25	1,20	0,00	Присутствуют	7,16	21,0	55,7
4% мас./мас. никотина + вишневая вкусо-ароматическая добавка + 0,4 моль/л левоулиновой кислоты	4	60,85	9	25	0,00	1,15	Присутствуют	6,99	21,0	65,1
1,8% мас./мас. никотина + глицерин/вода	1,86	89,2	9	0	0,00	0,00	Не присутствуют	9,32	22,2	0,9
1,8% мас./мас. никотина в системе глицерин/вода/ПГ	1,86	42,2	25	25	0,00	0,00	Не присутствуют	9,21	22,2	1,1
1,8% мас./мас. никотина + вишневая вкусо-ароматическая добавка	1,86	42,2	25	25	0,00	0,00	Присутствуют	8,14	21,2	11,6
1,8% мас./мас. никотина + вишневая вкусо-ароматическая добавка + 0,4 моль/л бензойной кислоты	1,86	47,59	25	25	0,55	0,00	Присутствуют	7,34	21,3	45,4
1,8% мас./мас. никотина + вишневая вкусо-ароматическая добавка + 0,4 моль/л левоулиновой кислоты	1,86	47,62	25	25	0,00	0,52	Присутствуют	7,08	21,2	60,2
4% мас./мас. никотина в системе глицерин/вода	4	87	9	0	0,00	0,00	Не присутствуют	9,21	22,1	1,1

5
10
15
20
25
30
35
40
45

4% мас./мас. никотина в системе глицерин/вода/ПГ	4	52	9	35	0,00	0,00	0,00	Не присутствуют	9,11	22,4	1,4
4% мас./мас. никотина + ментол	4	50,5	9	36,5	0,00	0,00	0,00	Присутствуют	9,36	22,3	0,8
4% мас./мас. никотина + ментол + 0,4 моль/л бензойной кислоты	4	49,3	9	36,5	1,20	0,00	0,00	Присутствуют	6,95	21,1	67,1
4% мас./мас. никотина + ментол + 0,4 моль/л леволиновой кислоты	4	49,35	9	36,5	0,00	1,15	0,00	Присутствуют	6,81	21,1	73,8
1,8% мас./мас. никотина в системе глицерин/вода	1,86	89,2	9	0	0,00	0,00	0,00	Не присутствуют	9,32	22,2	0,9
1,8% мас./мас. никотина в системе глицерин/вода/ПГ	1,86	38,14	25	35	0,00	0,00	0,00	Не присутствуют	9,08	22,7	1,5
1,8% мас./мас. никотина + ментол	1,86	36,64	25	36,5	0,00	0,00	0,00	Присутствуют	9,07	21,2	1,5
1,8% мас./мас. никотина + ментол + 0,4 моль/л бензойной кислоты	1,86	36,09	25	36,5	0,55	0,00	0,00	Присутствуют	7,13	21,1	57,4
1,8% мас./мас. никотина + ментол + 0,4 моль/л леволиновой кислоты	1,86	36,145	25	36,5	0,00	0,50	0,00	Присутствуют	6,95	21,4	67,1
1,8% никотина, 25% воды, 25% ПГ с табачной вкусо-ароматической добавкой «А»	1,8	48,2	25	25	0,00	0,00	0,00	Присутствуют	8,5		5,4
1,8% никотина, 25% воды, 25% ПГ с табачной вкусо-ароматической добавкой «А», 0,3 молярного эквивалента бензойной кислоты	1,8	47,79	25	25	0,41	0,00	0,00	Присутствуют	7,4		42,0
1,8% никотина, 25% воды, 25% ПГ с табачной вкусо-ароматической добавкой «А», 0,75 молярного эквивалента бензойной кислоты	1,8	47,17	25	25	1,03	0,00	0,00	Присутствуют	6,8		74,3

N/N-H: никотин/протонированный никотин
ПГ: пропиленгликоль

Пример 3. Стабильность свойств никотина при хранении в растворах, подвергаемых

воздействию полимеров ПП и ПК

Исследовали поглощение никотина несколькими материалами, подходящими для использования в электронных сигаретах. Цель данного исследования заключалась в определении наличия или отсутствия поглощения никотина из жидкой рецептуры в широкий спектр материалов с течением времени. В склянки из желтого стекла на 40 мл загружали 5 г раствора никотина, содержащего 3,7% мас. никотина, 9% воды и 87,3% глицерина. В растворы добавляли куски полипропилена и поликарбоната (за исключением контрольных образцов), склянки герметизировали с использованием закручивающихся крышек и хранили при температурах окружающей среды или при 40°C в печи в течение восьми недель. Отбор образцов проводили по истечении 1 дня, затем по истечении 1 недели, 2 недель, 4 недель и 8 недель.

Из склянок с использованием пастеровской пипетки удаляли точно отвешенную аликвоту раствора, которую разбавляли водой (~40 мг образца в 1 мл). Регистрировали также и конечные массы растворов. Анализ на никотин проводили с использованием метода ЖХ-УФ, использующего систему Waters Acquity LC, включающую диодно-матричный детектор.

Все анализы проводили с использованием 1000 ч./млн. внешнего никотинового стандарта, полученного в воде. Линейность анализа никотина проверяли в каждый момент времени с использованием стандартов на 500 ч./млн., 1000 ч./млн. и 2000 ч./млн.

Временные точки для анализа при хранении

T = 0	1 день
T = 1	1 неделя
T = 2	2 недели
T = 4	4 недели
T = 8	8 недель

Полученные результаты приведены ниже в формате таблицы.

Контейнер	Температура		T = 0	T = 1	T = 2	T = 3	T = 4
Контроль	Температура окружающей среды	% мас. никотина	4,16	4,17	4,10	4,06	3,84
		% потерь		0,25	-1,51	-2,39	-7,71
Контроль	40°C	% мас. никотина	4,16	4,18	4,05	4,10	3,97
		% потерь		0,41	-2,62	-1,38	-4,68
ПП	Температура окружающей среды	% мас. никотина	4,20	4,16	4,03	4,07	3,61
		% потерь		-0,92	-3,98	-3,18	-14,05
ПП	40°C	% мас. никотина	4,27	4,09	3,96	3,94	3,70
		% потерь		-4,24	-7,35	-7,80	-13,37
ПК	Температура окружающей среды	% мас. никотина	4,10	4,10	4,12	4,01	3,58
		% потерь		0,03	0,60	-2,15	-12,57
ПК	40°C	% мас. никотина	4,20	4,09	4,08	4,07	3,61
		% потерь		-2,66	-2,84	-3,16	-14,10

Как можно увидеть из приведенной выше таблицы, полипропилен (ПП) и поликарбонат (ПК), оба из которых представляют собой желательные материалы для использования в электронных сигаретах, как было обнаружено, приводят к значительным потерям никотина при хранении в контакте с раствором никотина, содержащим только никотин в форме свободного основания.

Пример 4. Стабильность свойств протонированного никотина при хранении в электронных сигаретах

Исследовали влияние протонирования никотина на стабильность свойств при хранении путем анализа 3 растворов никотина, размещенных во включающих

картомайзер электронных сигаретах («устройство»), содержащих ПП и ПК. Тремя растворами никотина являлись свободный от кислоты раствор никотина и два протонированных раствора - один, протонированный с использованием 1,0 молярного эквивалента левоулиновой кислоты, и один, протонированный с использованием 1,0 молярного эквивалента бензойной кислоты. Для каждой из изготовленных рецептур использовали количество никотина в 2,5% мас./мас. совместно с 9% воды и достаточным количеством глицерина для доведения раствора до 100%. Протокол по стабильности включал заполнение серии электронных сигарет для каждой рецептуры, а также загрузку нескольких герметизированных стеклянных склянок (использующихся в качестве контрольных образцов) для понимания источника любых наблюдаемых потерь никотина.

На протяжении исследования образцы хранили при 25 градусах Цельсия/60%-ной относительной влажности и 40 градусах Цельсия/75%-ной относительной влажности в совокупности в течение 9 недель, данные получали в моменты времени по истечении 1, 5 и 9 недель. В течение времени исследования раствор электронной сигареты находился в контакте с внутренними материалами картомайзера (в том числе с ПП и ПК), что отражает использование в реальных условиях. В приведенной ниже таблице T0 = 1 неделя, T4 = 5 недель и T8 = 9 недель.

В каждый из вышеупомянутых моментов времени количество никотина, присутствующего в рецептуре, определяли следующим далее образом.

При анализе жидкостей для электронных сигарет: приблизительно 100 мкл жидкости экстрагировали в 20 мл экстракционного растворителя и анализировали в соответствии с описанием изобретения в целях определения аэрозоля.

С использованием электронных сигарет осуществляли пускание клубов дыма с применением 20-канальной линейной курительной машины (SM450) в соответствии с документом ISO 3308, но используя следующие далее параметры пускания клубов дыма: объем клуба дыма 80 мл, длительность клуба дыма 3 секунды и интервал между клубами дыма 30 секунд. Каждое отверстие курительного механизма снабжали мундштуком, содержащим набивку фильтра Cambridge filter (CF) для улавливания дисперсного вещества. После пускания клубов дыма определяли значение TPM (совокупного дисперсного вещества) в виде разности масс фильтра CF до и после пускания клуба дыма в соответствии с документом ISO 4387. Набивку фильтра CF, содержащую уловленный аэрозоль, экстрагировали в 20 мл высокочистого пропан-2-ола, содержащего соответствующие внутренние стандарты. Никотин и воду определяли путем анализа с использованием метода ГХ, включающего объединенные детекторы ПИД/ТКД.

Представленные ниже данные приводят измеренные уровни содержания никотина.

T0 (25°C/60% ОВ)		
Никотин (% мас./мас.)		
Рецептура	Склянка	Устройство
Стандарт	2,36	2,11
+ левоулиновая кислота	2,35	2,29
+ бензойная кислота	2,37	2,31
T4 (25°C/60% ОВ)		
Никотин (% мас./мас.)		
Рецептура	Склянка	Устройство
Стандарт	2,49	1,48
+ левоулиновая кислота	2,51	2,03
+ бензойная кислота	2,53	2,12

5		T4 (40°C/75% ОВ)	
		Никотин (% мас./мас.)	
	Рецептура	Склянка	Устройство
	Стандарт	2,49	0,94
	+ левулиновая кислота	2,5	1,68
10	+ бензойная кислота	2,52	1,8
		T8 (25°C/60% ОВ)	
		Никотин (% мас./мас.)	
	Рецептура	Склянка	Устройство
	Стандарт	2,42	0,94
15	+ левулиновая кислота	2,4	1,55
	+ бензойная кислота	2,43	1,7
		T8 (40°C/75% ОВ)	
		Никотин (% мас./мас.)	
	Рецептура	Склянка	Устройство
	Стандарт	2,41	0,18
	+ левулиновая кислота	2,44	0,96
	+ бензойная кислота	2,44	1,2

Специалистам в данной области техники будут очевидны различные модификации и вариации настоящего изобретения, не отклоняющиеся от объема и сущности изобретения. Несмотря на то, что изобретение было описано в связи с конкретными предпочтительными вариантами осуществления, необходимо понимать, что заявленное изобретение не следует необоснованно ограничивать такими конкретными вариантами осуществления. Действительно, объем следующей далее формулы изобретения, по замыслу авторов, включает различные модификации описанных режимов осуществления изобретения, которые являются очевидными для специалистов в области химии или соответствующих родственных областях.

(57) Формула изобретения

1. Электронная система получения пара, включающая:
 - испаритель для испарения жидкости, предназначенной для вдыхания пользователем электронной системы получения пара;
 - источник питания, включающий элемент или батарею электропитания для подачи питания к испарителю,
 - контейнер, в котором содержится раствор никотина, где по меньшей мере 5 мас.% никотина, присутствующего в растворе, находятся в протонированной форме, и где по меньшей мере часть контейнера, находящегося в контакте с раствором никотина, сформирована из поликарбоната или полипропилена.
2. Электронная система получения пара по п. 1, в которой основная часть контейнера, находящегося в контакте с раствором никотина, сформирована из поликарбоната или полипропилена.
3. Электронная система получения пара по п. 1 или 2, в которой по меньшей мере часть контейнера, находящегося в контакте с раствором никотина, сформирована из поликарбоната.
4. Электронная система получения пара по п. 1, 2 или 3, в которой по меньшей мере часть контейнера, находящегося в контакте с раствором никотина, сформирована из полипропилена.
5. Электронная система получения пара по любому из пп. 1-4, в которой по меньшей мере 20 мас.% никотина, присутствующего в растворе, находятся в протонированной форме.
6. Электронная система получения пара по любому из пп. 1-5, в которой по меньшей

мере 40 мас.% никотина, присутствующего в растворе, находятся в протонированной форме.

7. Электронная система получения пара по любому из пп. 1-6, в которой никотин протонирован кислотой, выбранной из группы, состоящей из уксусной кислоты, молочной кислоты, муравьиной кислоты, лимонной кислоты, бензойной кислоты, пировиноградной кислоты, леволиновой кислоты, янтарной кислоты, винной кислоты, олеиновой кислоты, сорбиновой кислоты, пропионовой кислоты, фенилуксусной кислоты и их смесей.

8. Электронная система получения пара по любому из пп. 1-7, в которой никотин протонирован леволиновой кислотой.

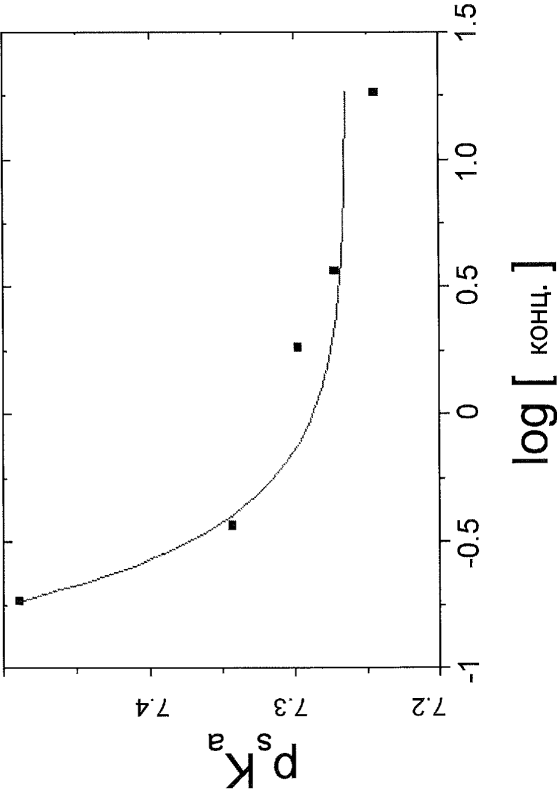
9. Электронная система получения пара по любому из пп. 1-8, в которой никотин протонирован бензойной кислотой.

10. Картомайзер для электронной системы получения пара, включающий: контейнер, в котором содержится раствор никотина,

фитильный материал и нагревательный элемент для испарения никотина;

где по меньшей мере 5 мас.% никотина, присутствующего в растворе, находятся в протонированной форме, и где по меньшей мере часть контейнера, находящегося в контакте с раствором никотина, сформирована из поликарбоната или полипропилена.

11. Картомайзер для электронной системы получения пара по п. 10, в котором контейнер или раствор никотина соответствуют определениям в каком-либо из пп. 2-9.



Изменение pK_{a2} в зависимости от концентрации никотина

Фиг. 1