(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 718 222**

(51) Int. CI.:

A24B 15/16 (2006.01)
A24F 47/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.11.2015 PCT/GB2015/053369**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **12.05.2016 WO16071706**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2015 E 15794254 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2019 EP 3214957**

(54) Título: **Recipiente que contiene una solución de nicotina**

(30) Prioridad:

07.11.2014 GB 201419866

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.06.2019

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

MCADAM, KEVIN GERARD;
BRUTON, CONNOR y
TRANI, MARINA

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

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

Recipiente que contiene una solución de nicotina

Campo de la invención

La presente exposición se refiere a recipientes que contienen una 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 tales recipientes.

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 con el dispositivo, se activa un calentador para vaporizar una pequeña cantidad de líquido, que de esta manera es inhalada por el usuario. Tales sistemas se describen en, p.ej., la solicitud de patente US nº 2008/0092912.

La utilización de cigarrillos electrónicos en el Reino Unido ha crecido rápidamente y se ha estimado que actualmente hay más de un millón de personas que los utilizan en el Reino Unido.

El líquido que debe vaporizarse en los cigarrillos electrónicos típicamente es una solución que contiene nicotina. El solvente puede ser, por ejemplo, glicerol. La parte vaporizadora del dispositivo con frecuencia se diseña para múltiples usos, aunque sí existen los dispositivos de un solo uso. En los dispositivos de usos múltiples y de un solo uso se encuentra presente un recipiente que contiene la solución de nicotina. El recipiente se almacena durante periodos de tiempo significativos desde el tiempo de llenado hasta la utilización. Este periodo incluye el tiempo de distribución, el abastecimiento por un minorista y el almacenamiento por el usuario final antes de la utilización. Durante este periodo de almacenamiento, puede producirse la pérdida de contenido de nicotina.

Descripción resumida de la invención

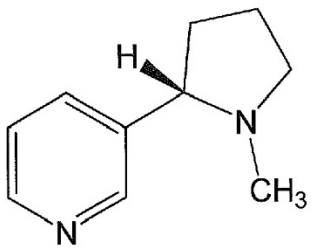
En un aspecto se proporciona un sistema electrónico de suministro de vapor, que comprende:

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,
un recipiente que contiene una solución de nicotina, en el que por lo menos 5% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada, y en el que por lo menos una parte del recipiente en contacto con la solución de nicotina está formada de policarbonato o polipropileno.

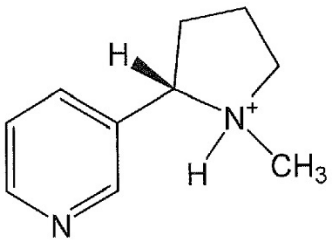
En un aspecto se proporciona un cartomizador para un sistema electrónico de suministro de vapor según la reivindicación 10.

Descripción detallada

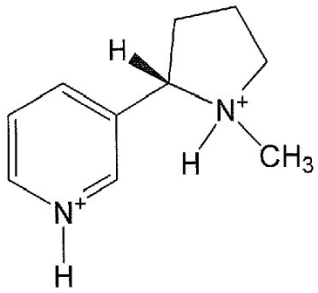
Tal como se ha indicado anteriormente, la presente exposición se refiere a un recipiente que puede utilizarse en un sistema electrónico de suministro de vapor, tal como un cigarrillo electrónico. A lo largo de la descripción siguiente se utiliza la expresión “cigarrillo electrónico”; sin embargo, esta expresión puede utilizarse intercambiablemente con sistema electrónico de suministro de vapor.
Los presentes inventores han encontrado que, mediante la protonación de por lo menos parte de la nicotina presente en una solución, puede potenciarse la estabilidad de la solución de nicotina. Los presentes inventores han encontrado que las soluciones de nicotina sufren de pérdidas de contenido de nicotina al almacenarlas durante periodos significativos. Mediante la protonación de por lo menos una parte de la nicotina, y específicamente por lo menos 5% en peso de la nicotina presente, se reduce la pérdida de nicotina durante el almacenamiento. Se ha encontrado que se observa particularmente pérdida de nicotina al almacenar la solución de nicotina en contacto con policarbonato o polipropileno. Estos materiales resultan deseables para la utilización en cigarrillos electrónicos debido a su coste y sensación cuando son sostenidos por un usuario. Sin embargo, la pérdida de nicotina puede impedir la utilización sin la estabilización de la nicotina proporcionada por la presente invención.
Tal como entiende el experto en la materia, la nicotina puede existir en forma de base libre, forma monoprotonada o forma diprotonada. Las estructuras de cada una de estas formas se proporcionan posteriormente.



base libre de nicotina



nicotina monoprotonada



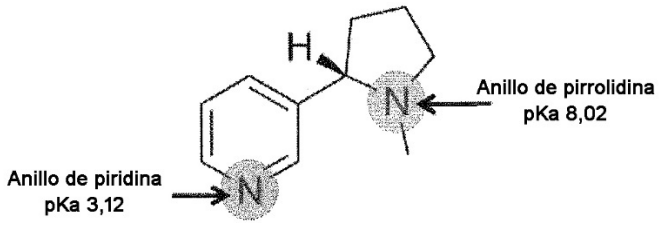
nicotina diprotonada

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 combinada de nicotina monoprotonada y nicotina diprotonada.

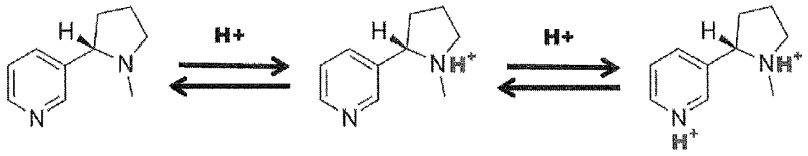
Para facilitar su referencia, estos aspectos y aspectos adicionales de la presente invención se comentan a continuación, en las secciones correspondientes. Sin embargo, las enseñanzas en cada sección no se encuentran necesariamente limitadas a cada sección particular.

La presente invención proporciona un recipiente que contiene una solución de nicotina, en el que por lo menos 5% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada, y en el que por lo menos una parte del recipiente en contacto con la solución de nicotina está formada de policarbonato o polipropileno.

Las cantidades relevantes de nicotina que se encuentran presentes en la solución en forma protonada se especifican en la presente memoria. El experto en la materia podrá calcular fácilmente estas cantidades. La nicotina, 3-(1-metilpirrolidín-2-il)piridina, es una base diprótica con pKa de 3,12 para el anillo piridina y 8,02 para el anillo pirrolidina. Puede existir en forma (mono- y di-) protonada dependiente del pH y en forma no protonada, que presentan diferente biodisponibilidad.



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



La fracción de nicotina no protonada será predominante a niveles de pH elevados, mientras que una reducción del pH producirá un incremento de la fracción de nicotina protonada (monoprotonada o diprotonada según el 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.

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

$$B + H^+ \rightleftharpoons BH^+$$

la ecuación de Henderson-Hasselbach para este equilibrio es:

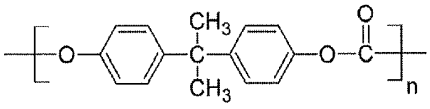
$$pH = pKa + \log \frac{[B]}{[BH+]}$$

En la que [B] es la cantidad de nicotina no protonada (es decir, base libre), [BH+] 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 del valor alfa de la nicotina no protonada calculada a partir de la ecuación de Henderson-Hasselbach como:

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

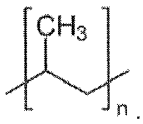
la determinación de los valores de pKa de soluciones de nicotina se llevó a cabo utilizando el enfoque básico descrito en "Spectroscopic investigations into the acid-base properties of nicotine at different temperatures", Peter M. Clayton, Carl A. Vas, Tam T. T. Bui, Alex F. Drake and Kevin McAdam, Anal.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

Tal como entenderá el experto en la materia, policarbonato se refiere a un polímero que contiene la unidad repetitiva siguiente.



En un aspecto, por lo menos una parte del recipiente en contacto con la solución de nicotina está formado de policarbonato. En un aspecto, la mayor parte del recipiente que está en contacto con la solución de nicotina está formado de policarbonato. En un aspecto, todo el recipiente que se encuentra en contacto con la solución de nicotina está formado de policarbonato. En un aspecto, el recipiente está totalmente formado de policarbonato.

Tal como entenderá el experto en la materia, polipropileno se refiere a un polímero que contiene la unidad repetitiva siguiente.



En un aspecto, por lo menos una parte del recipiente en contacto con la solución de nicotina está formada de polipropileno. En un aspecto, la mayor parte del recipiente que está en contacto con la solución de nicotina está formado de polipropileno. En un aspecto, todo el recipiente que se encuentra en contacto con la solución de nicotina está formado de polipropileno. En un aspecto, el recipiente está totalmente formado de polipropileno.

En un aspecto, la mayor parte del recipiente que está en contacto con la solución de nicotina está formado de policarbonato, polipropileno o una combinación de los mismos. En un aspecto, todo el recipiente que se encuentra en contacto con la solución de nicotina está formado de policarbonato, polipropileno o una combinación de los mismos. En un aspecto, el recipiente está formado enteramente de policarbonato, polipropileno o una combinación de los mismos.

Tal como se comenta en la presente memoria, el recipiente de la presente invención se proporciona típicamente para la administración de solución de nicotina a o dentro de un cigarrillo electrónico. La solución de nicotina puede estar contenida dentro de un cigarrillo electrónico o puede comercializarse en forma de un recipiente separado para la utilización posterior con o dentro de un cigarrillo electrónico. Tal como entenderá el experto en la materia, los cigarrillos electrónicos contienen una unidad conocida como cartomizador que comprende un depósito de solución de nicotina, un material de mecha y un elemento calentador para vaporizar la nicotina. 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, botella o similar, que puede utilizarse para administrar solución de nicotina a 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; un recipiente que contiene una solución de nicotina, en el que por lo menos 5% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada,

y en el que por lo menos una parte del recipiente en contacto con la solución de nicotina está formada de policarbonato o polipropileno.

Tal como entenderá el experto en la materia, puede producirse el contacto entre el recipiente y la solución de nicotina por cualesquiera medios. Si el cuerpo del recipiente está en contacto con la solución de nicotina, el recipiente y la solución se encuentran en contacto. Se encuentra contemplado que la solución de nicotina se encuentre 'libre', en el sentido de que sea un líquido en contacto directo con las paredes del recipiente. También se encuentra contemplado que la solución de nicotina pueda estar contenida dentro de una matriz (tal como una espuma) y la espuma se encuentre en contacto con el cuerpo del recipiente.

Tal como se comenta en la presente memoria, los presentes inventores han encontrado que, mediante la protonación de por lo menos una parte de la nicotina, y específicamente por lo menos 5% en peso de la nicotina presente, se reduce la pérdida de nicotina durante el almacenamiento. En un aspecto, por lo menos 10% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, por lo menos 15% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, por lo menos 20% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, por lo menos 25% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, por lo menos 30% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, por lo menos 35% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, por lo menos 40% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, por lo menos 45% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, por lo menos 50% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, por lo menos 55% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, por lo menos 60% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, por lo menos 65% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, por lo menos 70% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, por lo menos 75% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, por lo menos 80% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, por lo menos 85% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, por lo menos 90% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, por lo menos 95% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada. En un aspecto, por lo menos 99% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada.

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

En un aspecto, la nicotina se protona con un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, ácido láctico, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido pirúvico, ácido levulínico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido oleico, ácido sórbico, ácido propiónico, ácido fenilacético y mezclas de los mismos.

En un aspecto, la nicotina se protona con un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido benzoico, ácido levulínico y mezclas de los mismos. En un aspecto, la nicotina se protona con ácido levulínico. En un aspecto, la nicotina se protona con ácido benzoico. En un aspecto, la nicotina se protona con una mezcla de ácido levulínico y ácido benzoico.

La nicotina puede existir en forma de base libre, forma monoprotonada o forma diprotonada.

Tal como se comenta en la presente memoria, los presentes inventores han encontrado que, mediante la protonación de por lo menos parte de la nicotina presente en una solución, puede potenciarse la estabilidad de la solución de nicotina. Los presentes inventores han encontrado que las soluciones de nicotina sufren de pérdidas de contenido de nicotina al almacenarlas durante periodos significativos. Aunque se observan particularmente problemas de estabilidad al almacenar la solución de nicotina en contacto con policarbonato o polipropileno, los problemas no son exclusivos de estos materiales. Por lo tanto, la presente invención proporciona un nuevo procedimiento para estabilizar una solución de nicotina. La presente invención proporciona un procedimiento para estabilizar una solución de nicotina, comprendiendo el procedimiento las etapas de protonar la nicotina presente en la solución, de manera que por lo menos 5% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentre en forma protonada.

En el procedimiento de la presente invención, la solución de nicotina puede estar en contacto con policarbonato o polipropileno.

Los presentes inventores han encontrado que resultan posibles periodos de almacenamiento prolongados con la práctica de la presente invención. En un aspecto, el procedimiento proporciona el almacenamiento de la solución de nicotina en contacto con policarbonato o polipropileno durante un periodo de por lo menos 7 días. En un aspecto, el procedimiento proporciona el almacenamiento de la solución de nicotina en contacto con policarbonato o polipropileno

durante un periodo de por lo menos 14 días. En un aspecto, el procedimiento proporciona el almacenamiento de la solución de nicotina en contacto con policarbonato o polipropileno durante un periodo de por lo menos 21 días. En un aspecto, el procedimiento proporciona el almacenamiento de la solución de nicotina en contacto con policarbonato o polipropileno durante un periodo de por lo menos 28 días. En un aspecto, el procedimiento proporciona el almacenamiento de la solución de nicotina en contacto con policarbonato o polipropileno durante un periodo de por lo menos 2 meses. En un aspecto, el procedimiento proporciona el almacenamiento de la solución de nicotina en contacto con policarbonato o polipropileno durante un periodo de por lo menos 3 meses. En un aspecto, el procedimiento proporciona el almacenamiento de la solución de nicotina en contacto con policarbonato o polipropileno durante un periodo de por lo menos 4 meses. En un aspecto, el procedimiento proporciona el almacenamiento de la solución de nicotina en contacto con policarbonato o polipropileno durante un periodo de por lo menos 5 meses. En un aspecto, el procedimiento proporciona el almacenamiento de la solución de nicotina en contacto con policarbonato o polipropileno durante un periodo de por lo menos 6 meses.

La presente invención proporciona además una nueva utilización para estabilizar una solución de nicotina. En un aspecto, la presente invención proporciona la utilización de protonación de la nicotina para estabilizar una solución de nicotina. En un aspecto, la presente invención proporciona la utilización de protonación de la nicotina para mejorar la estabilidad de almacenamiento de una solución de nicotina. En un aspecto, la presente invención proporciona la utilización de protonación de la nicotina para reducir la pérdida evaporativa de la nicotina a partir de una solución de nicotina.

En un aspecto, la presente invención proporciona la utilización de nicotina protonada para estabilizar una solución que contiene base libre de nicotina. En un aspecto, la presente invención proporciona la utilización de nicotina protonada para mejorar la estabilidad de almacenamiento de una solución que contiene base libre de nicotina. En un aspecto, la presente invención proporciona la utilización de nicotina protonada para reducir la pérdida evaporativa de la nicotina a partir de una solución de base libre de nicotina. Se entenderá que por ‘solución de base libre de nicotina’ puede entenderse una solución que contiene base libre de nicotina y nicotina protonada en una cantidad tal como se indica en la presente memoria.

En un aspecto, la presente invención proporciona la utilización de un ácido para estabilizar una solución de nicotina. En un aspecto, la presente invención proporciona la utilización de un ácido para mejorar la estabilidad de almacenamiento de una solución de nicotina. En un aspecto de utilización según la presente invención, el ácido es un ácido orgánico. En un aspecto de utilización según la presente invención, el ácido es un ácido carboxílico. En un aspecto de utilización según la presente invención, el ácido es un ácido monocarboxílico. En un aspecto de utilización según la presente invención, el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, ácido láctico, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido pirúvico, ácido levulínico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido oleico, ácido sórbico, ácido propiónico, ácido fenilacético y mezclas de los mismos. En un aspecto de utilización según la presente invención, el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido benzoico, ácido levulínico y mezclas de los mismos. En un aspecto de utilización según la presente invención, el ácido es ácido levulínico. En un aspecto de utilización según la presente invención, el ácido es ácido benzoico. En un aspecto de utilización según la presente invención, el ácido es una mezcla de ácido levulínico y ácido benzoico.

En un aspecto, la presente invención proporciona la utilización de un ácido para estabilizar una solución de nicotina, en la que el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido benzoico, ácido levulínico y mezclas de los mismos. En un aspecto, la presente invención proporciona la utilización de un ácido para mejorar la estabilidad de almacenamiento de una solución de nicotina, en la que el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido benzoico, ácido levulínico y mezclas de los mismos. En un aspecto, la presente invención proporciona la utilización de un ácido para reducir la pérdida evaporativa de nicotina a partir de una solución de nicotina, en la que el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido benzoico, ácido levulínico y mezclas de los mismos.

En los aspectos de utilización de la presente invención, por lo menos 5% en peso de la nicotina presente en la solución de nicotina puede encontrarse en forma protonada.

En un aspecto, la presente invención proporciona la utilización de protonación de la nicotina para estabilizar una solución de nicotina con respecto al policarbonato o polipropileno. En un aspecto, la presente invención proporciona la utilización de protonación de la nicotina para mejorar la estabilidad de almacenamiento de una solución de nicotina con respecto a policarbonato o polipropileno.

A continuación, se describe la invención en referencia a los ejemplos no limitativos siguiente y en referencia a la figura adjunta, en la que:
la figura 1 muestra un gráfico.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Determinación de valores de pKa

La determinación de los valores de pKa de la nicotina en sistemas de glicerol/agua se llevó a cabo utilizando el enfoque

básico descrito 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 y Kevin McAdam, Anal. Methods, 2013,5, 81-88, y que se resume a continuación. 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 este sistema mayoritariamente no acuoso, y el subíndice '2' se refiere al valor de pK_a del nitrógeno del pirrolidilo.

Se proporciona información adicional sobre la determinación de los valores de pKa de la nicotina en soluciones de cigarrillo electrónico 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 de 2014 (disponible en:
http://www.bat-science.comlgroupms/sites/BAT_9GVJXS.nsf/vwPagesWebLive/DO9PVC3G/$FILE/CORESTA_PC_2014.pdf)

Se preparó un abanico de soluciones de glicerol/agua/nicotina, fijando la concentración acuosa en 9%; variando la concentración de nicotina de 30 µg/ml a 3 mg/ml, y siendo glicerol el resto de las soluciones.

Se midieron los espectros simultáneos de UV y CD de las soluciones de glicerol-nicotina/agua en el espectrómetro Chiracscan Plus de Applied Photophysics Ltd. (Leatherhead, Reino Unido). Se midió la absorbancia de UV y espectros de CD en la región de 300 a 200 nm, con diversas longitudes de camino según la concentración de nicotina de la solución: longitudes de camino 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 las mediciones, se registraron los 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 caso posible, se suavizaron todos los espectros de CD con un factor de ventana de 4 utilizando el método de Savitzky-Golay para mejorar la presentación.

Se tituló el pH de las soluciones de S-nicotina en glicerol/agua a 23ºC. Se elevó el pH de estas soluciones hacia un nivel alcalino mediante la adición de pequeñas alícuotas de NaOH (~pH10) y después se redujo hasta 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. Se midieron los pH a 23ºC utilizando un pHímetro Corning pH105 con un electrodo de pH RMS. Se modificaron sistemáticamente los valores de p_sK_{a2} con la concentración de nicotina (figura 1) y, de esta manera, se calcularon los valores de p_sK_{a2} a cada nivel de concentración de nicotina (Tabla 1). 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 requirieron celdas de longitud de camino muy pequeña para las concentraciones de nicotina superiores a 3 mg/ml. No pudo conseguirse una preparación y espectroscopía satisfactorios de las muestras con las celdas necesariamente pequeñas a estas concentraciones y, por lo tanto, se calcularon p_sK_{a2} a concentraciones más elevadas a partir de un ajuste de regresión a la figura 1.

Tabla 1: se midieron los valores de p_sK_{a2} a diversas concentraciones de nicotina en un sistema de nicotina/glicerol con 9% de agua.

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

El ajuste de la curva, utilizando la ecuación $y= 0{,}0233e^{(-(\log10[nicotina])/0{,}325)} + 7{,}26$ 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-Hasselbalch permite el cálculo de la protonación de la nicotina a cualquier valor de pH.

Ejemplo 2 - Determinación del pH y del % de protonación

Los materiales se formularon tal como se indica y se determinó el pH tal como se indica en el Ejemplo 1. Basándose en la pKa de 7,26 determinado en el Ejemplo 1, se calculó el porcentaje de nicotina que se encontraba protonado utilizando la ecuación de Henderson-Hasselbach. Los resultados obtenidos se tabulan a continuación.

	Composición de la formulación (% p/p)						Sabores	pH medio	Temp. media (ºC)	% protonado
Formulación	Nicotina	Glicerol	Agua	PG + nivel de sabor	Nivel de ácido benzoico	Nivel de ácido levulínico				
4% p/p de nicotina en glicerol/agua	4	87	9	0	0,00	0,00	No presente	9,21	22,1	1,1
4% p/p de nicotina en glicerol/agua/PG	4	62,00	9	25	0,00	0,00	No presente	9,18	21,8	1,2
Nicotina al 4% p/p + Sabor a cereza	4	62,00	9	25	0,00	0,00	presente	8,23	22,7	9,7
4% p/p de nicotina + Sabor a cereza + ácido benzoico 0,4 M	4	60,80	9	25	1,20	0,00	presente	7,16	21,0	55,7
4% p/p de nicotina + Sabor a cereza + ácido levulínico 0,4 M	4	60,85	9	25	0,00	1,15	presente	6,99	21,0	65,1
1,8% p/p de nicotina + glicerol/agua	1,86	89,2	9	0	0,00	0,00	No presente	9,32	22,2	0,9
1,8% p/p de nicotina en glicerol/agua/PG	1,86	42,2	25	25	0,00	0,00	No presente	9,21	22,2	1,1
1,8% p/p de nicotina + Sabor a cereza	1,86	42,2	25	25	0,00	0,00	presente	8,14	21,2	11,6
1,8% p/p de nicotina + Sabor a cereza + ácido benzoico 0,4 M	1,86	47,59	25	25	0,55	0,00	presente	7,34	21,3	45,4
1,8% p/p de nicotina + cereza + ácido levulínico 0,4 M	1,86	47,62	25	25	0,00	0,52	presente	7,08	21,2	60,2
4% p/p de nicotina en glicerol/agua	4	87	9	0	0,00	0,00	No presente	9,21	22,1	1,1
4% p/p de nicotina en glicerol/agua/PG	4	52	9	35	0,00	0,00	No presente	9,11	22,4	1,4
4% p/p de nicotina + mentol	4	50,5	9	36,5	0,00	0,00	presente	9,36	22,3	0,8
4% p/p de nicotina + mentol + ácido benzoico 0,4 M	4	49,3	9	36,5	1,20	0,00	presente	6,95	21,1	67,1

	Composición de la formulación (% p/p)						Sabores	pH medio	Temp. media (ºC)	% protonado
Formulación	Nicotina	Glicerol	Agua	PG + nivel de sabor	Nivel de ácido benzoico	Nivel de ácido levulínico				
4% p/p de nicotina + mentol + ácido levulínico 0,4 M	4	49,35	9	36,5	0,00	1,15	presente	6,81	21,1	73,8
1,8% p/p de nicotina en glicerol/agua	1,86	89,2	9	0	0,00	0,00	no presente	9,32	22,2	0,9
1,8% p/p de nicotina en glicerol/agua/PG	1,86	38,14	25	35	0,00	0,00	no presente	9,08	22,7	1,5
1,8% p/p de nicotina + mentol	1,86	36,64	25	36,5	0,00	0,00	presente	9,07	21,2	1,5
1,8% p/p de nicotina + mentol + ácido benzoico 0,4 M	1,86	36,09	25	36,5	0,55	0,00	presente	7,13	21,1	57,4
1,8% p/p de nicotina + mentol + ácido levulínico 0,4 M	1,86	36,145	25	36,5	0,00	0,50	presente	6,95	21,4	67,1
1,8% nicotina, 25% agua, 25% PG con sabor a tabaco “A”	1,8	48,2	25	25	0,00	0,00	presente	8,5		5,4
1,8% nicotina, 25% agua, 25% PG con sabor a tabaco “A”, 0,3 equivalentes molares de benzocio	1,8	47,79	25	25	0,41	0,00	presente	7,4		42,0
1,8% nicotina, 25% agua, 25% PG con sabor a tabaco “A”, 0,75 equivalentes molares de benzocio	1,8	47,17	25	25	1,03	0,00	presente	6,8		74,3
N/N-H: Nicotina/nicotina protonada PG: propilenglicol										

Ejemplo 3 - Estabilidad de almacenamiento de nicotina en soluciones expuestas a PP y PC

Se estudió la absorción de nicotina por varios materiales adecuados para la utilización en cigarrillos electrónicos. El objetivo del presente estudio era determinar si existía alguna absorción de nicotina de una formulación líquida por una diversidad de materiales durante el tiempo. Se cargaron 5 g de una solución de nicotina que comprendía 3,7% en peso de nicotina, 9% de agua y 87,3% de glicerol en viales de vidrio ámbar de 40 ml. Se añadieron trozos de polipropileno y policarbonato a las soluciones (excepto a las muestras de control); se sellaron los viales con tapones enroscables y se almacenaron a temperatura ambiente o a 40ºC en un horno durante un periodo de ocho semanas. El muestreo se llevó a cabo el día 1, después a 1 semana, 2 semanas, 4 semanas y 8 semanas.

Se extrajo una alícuota de solución pesada con exactitud de los viales utilizando una pipeta Pasteur y se diluyó con agua (muestra de ~40 mg en 1 ml). También se registraron los pesos finales de solución. El análisis para nicotina se llevó a cabo mediante CL-UV utilizando un sistema de CL Waters Acquity que incorporaba un detector de matriz de diodos.

Todos los análisis se llevaron a cabo utilizando un estándar de nicotina externo de 1.000 ppm preparado en agua. La linealidad del análisis de la nicotina se comprobó en cada punto temporal con patrones de 500 ppm, 1.000 ppm y 2.000 ppm.

Fecha de análisis de punto temporal de tiempo de almacenamiento

T = 0	1 día
T = 1	1 semana
T = 2	2 semanas
T = 4	4 semanas
T = 8	8 semanas

Los resultados se informan a continuación, en formato de tabla.

Recipiente	Temp.		T = 0	T = 1	T = 2	T = 3	T = 4
Control	ambiente	% en peso de nicotina	4,16	4,17	4,10	4,06	3,84
		% de pérdida		0,25	-1,51	-2,39	-7,71
Control	40°C	% en peso de nicotina	4,16	4,18	4,05	4,10	3,97
		% de pérdida		0,41	-2,62	-1,38	-4,68
PP	ambiente	% en peso de nicotina	4,20	4,16	4,03	4,07	3,61
		% de pérdida		-0,92	-3,98	-3,18	-14,05
PP	40°C	% en peso de nicotina	4,27	4,09	3,96	3,94	3,70
		% de pérdida		-4,24	-7,35	-7,80	-13,37
PC	ambiente	% en peso de nicotina	4,10	4,10	4,12	4,01	3,58
		% de pérdida		0,03	0,60	-2,15	-12,57
PC	40°C	% en peso de nicotina	4,20	4,09	4,08	4,07	3,61
		% de pérdida		-2,66	-2,84	-3,16	-14,10

Tal como puede observarse en la tabla, anteriormente, se encontró que el polipropileno (PP) y el policarbonato (PC), ambos materiales deseables para la utilización en cigarrillos electrónicos, daban como resultado una pérdida significativa de nicotina al almacenarlos en contacto con una solución de nicotina que contenía nicotina únicamente en forma de base libre.

Ejemplo 4 - Estabilidad de almacenamiento de nicotina protonada en cigarrillos electrónicos

El efecto sobre la estabilidad de almacenamiento de la protonación de la nicotina se estudió mediante el examen de 3 soluciones de nicotina cargadas en cigarrillos electrónicos de cartomizador (“Dispositivo”) que contenían PP y PC. Las tres soluciones de nicotina eran: una solución ácida de nicotina libre y dos soluciones protonadas, una protonada con 1,0 equivalente molar de ácido levulínico y una protonada con 1,0 equivalente molar de ácido benzoico. Para cada una de las formulaciones preparadas se utilizó una cantidad de 2,5% p/p de nicotina, junto con 9% de agua y suficiente glicerol para llevar la solución a 100%. El protocolo de estabilidad incorporaba llenar una serie de cigarrillos electrónicos con cada formulación, así como la carga de varios viales de vidrio sellados (utilizados a modo de muestras de control) para entender el origen de cualesquiera pérdidas observadas de nicotina.

Durante el periodo de estudio las muestras se almacenaron a 25ºC/60% de humedad relativa y 40ºC/75% de humedad relativa durante un total de 9 semanas; los datos se recogieron en los puntos temporales de 1, 5 y 9 semanas. Durante el periodo de estudio, la solución de cigarrillo electrónico se encontraba en contacto con los materiales internos del cartomizador (incluyendo PP y PC) de una manera que reflejaba el uso en el mundo real. En la tabla, posteriormente, T0=1 semana, T4=5 semanas y T8=9 semanas.

En cada uno de los puntos temporales anteriormente indicados, se determinó la cantidad de nicotina presente dentro de la formulación, de la manera siguiente.

Para el análisis de los líquidos electrónicos: se extrajeron aproximadamente 100 µl de líquido en 20 ml de solvente de extracción y se analizó tal como se ha indicado para la determinación de aerosol.

Los cigarrillos electrónicos se aspiraron en una máquina fumadora lineal de 20 canales (SM450) de conformidad con la norma ISO 3308, aunque utilizando los parámetros de aspirado siguientes: 80 ml de volumen de aspirado, 3 segundos de duración de aspirado y 30 segundos de intervalo entre aspirados. Cada puerto de la máquina fumadora se dotó de un soporte que contenía una almohadilla de filtro Cambridge (CF) para atrapar las materias particuladas. Tras el aspirado, se determinó TPM como la diferencia de pesos del CF antes y después del aspirado, de conformidad con la norma ISO 4387. La almohadilla de CF que contenía aerosol atrapado se extrajo en patrones internos apropiados que contenían 20 ml de propán-2-ol de alta pureza. Se determinó la nicotina y el agua mediante análisis de CG que contenía detectores de FID/TCD combinados.

Los datos a continuación informan de los niveles de nicotina medidos.

	T0 (25°C/60%HR)	
	Nicotina (%p/p)	
Formulación	Vial	Dispositivo
Estándar	2,36	2,11
+ Ácido levulínico	2,35	2,29
+ Ácido benzoico	2,37	2,31

	T4 (25°C/60%HR)	
	Nicotina (%p/p)	
Formulación	Vial	Dispositivo
Estándar	2,49	1,48
+ Ácido levulínico	2,51	2,03
+ Ácido benzoico	2,53	2,12

	T4 (40°C/75%HR)	
	Nicotina (%p/p)	
Formulación	Vial	Dispositivo
Estándar	2,49	0,94
+ Ácido levulínico	2,5	1,68
+ Ácido benzoico	2,52	1,8

	T8 (25°C/60%HR)	
	Nicotina (%p/p)	
Formulación	Vial	Dispositivo
Estándar	2,42	0,94
+ Ácido levulínico	2,4	1,55
+ Ácido benzoico	2,43	1,7

	T8 (40°C/75%HR)	
	Nicotina (%p/p)	
Formulación	Vial	Dispositivo
Estándar	2,41	0,18
+ Ácido levulínico	2,44	0,96
+ Ácido benzoico	2,44	1,2

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, diversas modificaciones de los modos descritos para llevar a cabo la invención que resultan evidentes para el experto en química o campos afines se pretenden que se encuentren comprendidas dentro del alcance de las reivindicaciones a continuación.

REIVINDICACIONES

1. 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,
un recipiente que contiene una solución de nicotina, en el que por lo menos 5% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada, y en el que por lo menos una parte del recipiente en contacto con la solución de nicotina está formada de policarbonato o polipropileno.

2. Sistema electrónico de suministro de vapor según la reivindicación 1, en el que la mayor parte del recipiente en contacto con la solución de nicotina está formado de policarbonato o polipropileno.

3. Sistema electrónico de suministro de vapor según la reivindicación 1 o 2, en el que por lo menos una parte del recipiente en contacto con la solución de nicotina está formado de policarbonato.

4. Sistema electrónico de suministro de vapor según la reivindicación 1, 2 o 3, en el que por lo menos una parte del recipiente en contacto con la solución de nicotina está formado de polipropileno.

5. Sistema electrónico de suministro de vapor según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que por lo menos 20% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada.

6. Sistema electrónico de suministro de vapor según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que por lo menos 40% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada.

7. Sistema electrónico de suministro de vapor según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la nicotina se protona con un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, ácido láctico, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido pirúvico, ácido levulínico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido oleico, ácido sórbico, ácido propiónico, ácido fenilacético y mezclas de los mismos.

8. Sistema electrónico de suministro de vapor según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la nicotina se protona con ácido levulínico.

9. Sistema electrónico de suministro de vapor según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la nicotina se protona con ácido benzoico.

10. Cartomizador para un sistema electrónico de suministro de vapor, en el que el cartomizador comprende:

un recipiente en el que se encuentra contenida una solución de nicotina,
un material de mecha, y
un elemento calentador para vaporizar la nicotina,
en el que por lo menos 5% en peso de la nicotina presente en la solución se encuentra en forma protonada, y en el que por lo menos una parte del recipiente en contacto con la solución de nicotina está formada de policarbonato o polipropileno.

11. Cartomizador para un sistema electrónico de suministro de vapor según la reivindicación 10, en el que el recipiente o solución de nicotina es tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9.

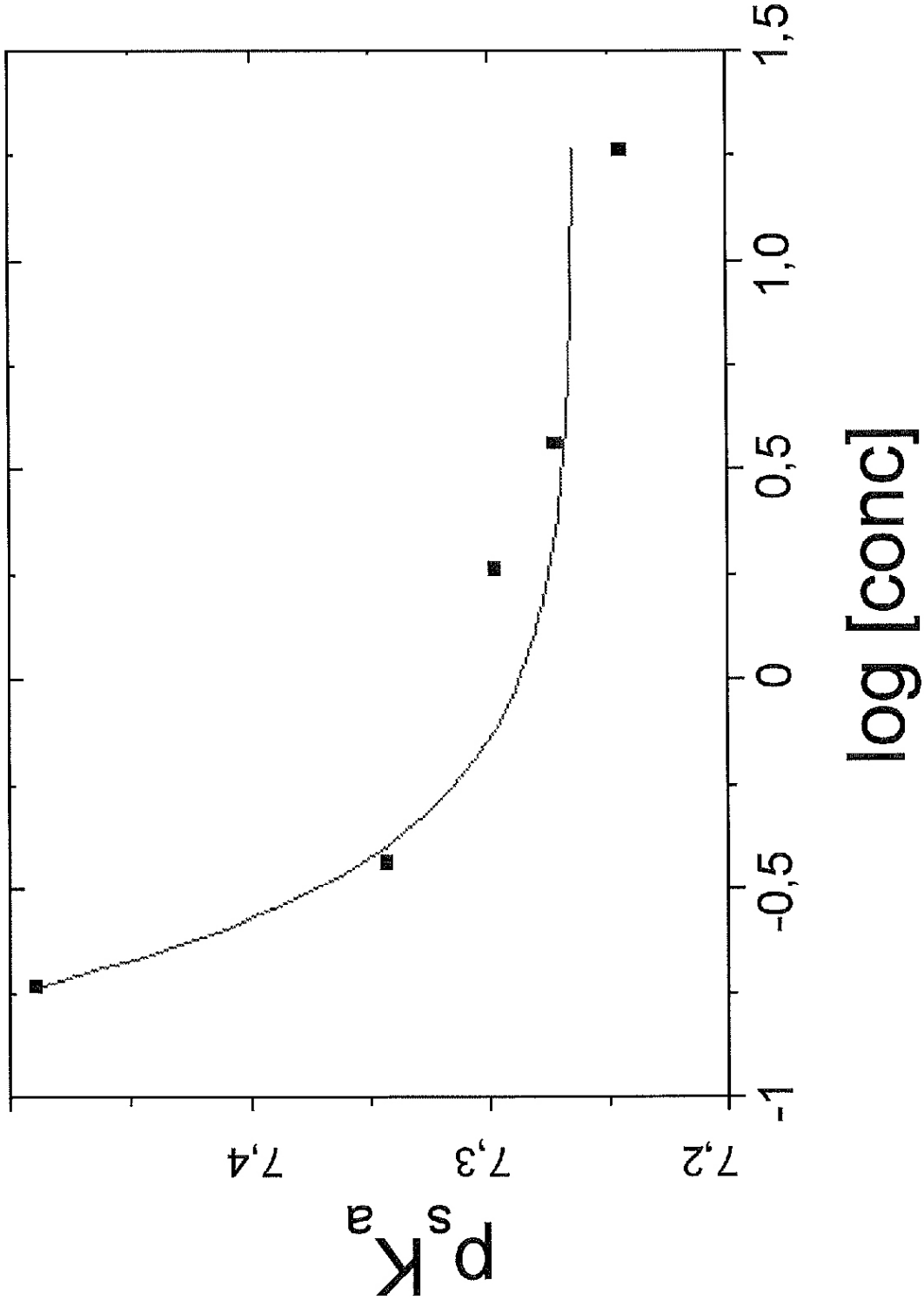


Figura 1: variación de p_sK_{a2} con la concentración de nicotina