



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 112218660 A

(43) 申请公布日 2021.01.12

(21) 申请号 201980017846.7

(22) 申请日 2019.04.08

(30) 优先权数据

18166166.1 2018.04.06 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.09.08

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2019/058845 2019.04.08

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/193208 EN 2019.10.10

(71) 申请人 菲利普莫里斯生产公司

地址 瑞士纳沙泰尔

(72) 发明人 S·卡佩利 F·高达齐 T·金

J-Y·沃尔默 G·苏贝尔

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

代理人 刘学媛

(51) Int.Cl.

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A24B 15/167 (2020.01)

A61K 31/465 (2006.01)

H05B 3/44 (2006.01)

权利要求书2页 说明书8页

(54) 发明名称

尼古丁凝胶

(57) 摘要

提供了一种组合物,其包含形成固体介质的胶凝剂、分散在固体介质中的甘油和分散在甘油中的尼古丁。所述组合物为稳定的凝胶相。

1. 一种组合物,所述组合物包含:
形成固体介质的胶凝剂;
分散在所述固体介质中的甘油;和
分散在所述甘油中的尼古丁;
所述组合物为稳定的凝胶相。
2. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述组合物包含至少约70重量%至约95重量%的甘油。
3. 根据权利要求2所述的组合物,其中所述组合物包含不到约22重量%的水,并且水和甘油的总重量在约90至95重量%的范围内。
4. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物包含在约2.5重量%至约5重量%的范围内的胶凝剂。
5. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述胶凝剂包含黄原胶。
6. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述胶凝剂包含基本上等量的琼脂、黄原胶和低酰基结冷胶。
7. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物包含乙酰丙酸。
8. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物包含约1至约3重量%的尼古丁或约1.5至约2.5重量%的尼古丁。
9. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物具有质量,并且在24摄氏度和一个大气压下暴露于约10%至约60%的范围内的相对湿度时,所述质量变化不超过约20%,或变化不超过约15%,或变化不超过约10%。
10. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物具有外部形状,所述外部形状具有暴露的表面积,在24摄氏度和一个大气压下暴露于约10%至约60%的范围内的相对湿度时,暴露的表面积变化不超过约10%,或变化不超过约5%,或变化不超过约1%。
11. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物具有暴露的表面积值和质量值,所述质量值/暴露的表面积值在约0.5:1至约1:0.1、或约0.5:1至约1:0.5的范围内。
12. 根据权利要求1所述的组合物,所述组合物包含:
约1.5至约2.5重量%的尼古丁;
约90至约95重量%的甘油;
约2至约4重量%的琼脂、黄原胶和低酰基结冷胶;
乙酰丙酸;和
钙离子,并且所述组合物基本上不含水。
13. 根据权利要求1所述的组合物,所述组合物包含:
约1.5至约2.5重量%的尼古丁;
约70至约75重量%的甘油;
约18至约22重量%的水;
约2至约4重量%的琼脂、黄原胶和低酰基结冷胶;
乙酰丙酸;和
钙离子。

14. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物的使用, 通过加热所述组合物来汽化尼古丁。

15. 根据权利要求14所述的组合物的使用, 其中所述加热不会从所述组合物释放液体。

尼古丁凝胶

[0001] 本公开涉及尼古丁凝胶,其稳定并可与气溶胶生成装置一起使用。

[0002] 用于与气溶胶生成制品一起使用的尼古丁组合物是熟知的。通常,尼古丁组合物为液体组合物,如电子液体,其由气溶胶生成制品的卷曲电阻细丝加热。为了避免液体组合物的意外泄漏,制造容留该液体组合物的容器要格外小心。

[0003] 包含尼古丁的组合物的替代形式的使用可减少潜在的泄漏问题。然而,包含尼古丁的组合物的这些替代形式常常不稳定。特别地,包含尼古丁的组合物的凝胶形式可能在储存或从制造到使用者消费时释放液相。

[0004] 希望提供一种物理稳定的包含尼古丁的凝胶组合物。希望提供一种在广泛的储存条件下物理稳定的包含尼古丁的凝胶组合物。希望提供一种不释放液相的包含尼古丁的凝胶组合物。希望提供一种不吸收液相的包含尼古丁的凝胶组合物。希望提供一种稳定的凝胶相组合物,其在加热时汽化组合物内的尼古丁。希望提供一种不会从气溶胶生成装置泄漏出的包含尼古丁的凝胶组合物。

[0005] 本公开的各种方面涉及物理稳定的凝胶相尼古丁组合物。这些物理稳定的凝胶相尼古丁组合物可在广泛的相对湿度(例如约10%至约60%的相对湿度)下不释放或吸收水。当暴露于各种环境条件时,物理稳定的凝胶相尼古丁组合物的质量可变化不超过约20%,或可变化不超过约15%,或可变化不超过约10%。所述组合物可具有外部形状,外部形状具有暴露的表面积,当暴露于各种环境条件时,暴露的表面积变化不超过约10%,或变化不超过约5%,或变化不超过约1%。稳定的凝胶相组合物包含尼古丁、气溶胶形成剂和胶凝剂。

[0006] 在本公开的一个方面,组合物包含形成固体介质的胶凝剂、分散在固体介质中的甘油和分散在甘油中的尼古丁。所述组合物为稳定的凝胶相。

[0007] 在本公开的另一个方面,组合物包含至少约70重量%至约95重量%的甘油。在这些方面中的许多中,组合物包含不到约22重量%的水,并且水和甘油的总重量在约90至95重量%的范围内。在这些方面中的一些中,组合物基本上不含水。

[0008] 在一个或多个方面,组合物包含在约2.5重量%至约5重量%的范围内的胶凝剂。在这些方面中的许多中,胶凝剂包括黄原胶。胶凝剂可包括琼脂、黄原胶和低酰基结冷胶。胶凝剂可包括基本上相等的量的琼脂、黄原胶和低酰基结冷胶。

[0009] 在一个或多个方面,组合物具有质量,并且在24摄氏度和一个大气压下暴露于约10%至约60%的范围内的相对湿度时,质量变化不超过约20%,或变化不超过约15%,或变化不超过约10%。

[0010] 在一个或多个方面,组合物具有外部形状,外部形状具有暴露的表面积,在24摄氏度和一个大气压下暴露于约10%至约60%的范围内的相对湿度时,暴露的表面积变化不超过约10%,或变化不超过约5%,或变化不超过约1%。

[0011] 在一个或多个方面,组合物具有暴露的表面积值和质量值,质量值/暴露的表面积值在约0.5:1至约1:0.1、或约0.5:1至约1:0.5的范围内。

[0012] 在一个或多个方面,组合物包含:约1.5至约2.5重量%的尼古丁;约90至约95重量%的甘油;约2至约4重量%的琼脂、黄原胶和低酰基结冷胶;乙酰丙酸;以及钙离子,并且

组合物基本上不含水。

[0013] 在一个或多个方面,组合物包含:约1.5至约2.5重量%的尼古丁;约 70至约75重量%的甘油;约18至约22重量%的水;约2至约4重量%的琼脂、黄原胶和低酰基结冷胶;乙酰丙酸;以及钙离子。

[0014] 有利地,包含尼古丁的稳定的凝胶组合物在储存或从制造商向消费者运送时提供可预测的组合物形式。包含尼古丁的稳定的凝胶组合物基本上保持其形状。包含尼古丁的稳定的凝胶组合物在储存或从制造商向消费者运送时基本上不释放液相。包含尼古丁的稳定的凝胶组合物可提供简单的耗材设计。该耗材可不必设计为容纳液体,因此可考虑更广泛的材料和容器构造。

[0015] 可将本文描述的凝胶组合物与气溶胶生成装置组合从而以在常规吸烟方式吸入速率或气流速率范围内的吸入速率或气流速率向肺提供尼古丁气溶胶。气溶胶生成装置可连续地加热凝胶组合物。消费者可进行多次吸入或“抽吸”,其中每次“抽吸”递送一定量的尼古丁气溶胶。凝胶组合物能够在加热时优选以连续的方式向消费者递送高尼古丁/低总颗粒物(TPM)气溶胶。

[0016] 术语“尼古丁”是指尼古丁和尼古丁衍生物,如游离碱尼古丁、尼古丁盐等。

[0017] 表述“稳定的凝胶相”或“稳定的凝胶”是指在暴露于各种环境条件时基本上保持其形状和质量的凝胶。稳定的凝胶在暴露于标准温度和压力而相对湿度在约10%至约60%变化时可基本上不释放(渗出水)或吸收水。例如,稳定的凝胶在暴露于标准温度和压力而相对湿度在约10%至约60%变化时可基本上保持其形状和质量。

[0018] 可将本文描述的凝胶组合物与气溶胶生成装置组合以向消费者递送尼古丁。凝胶组合物可与气溶胶生成装置分开包装(作为凝胶耗材)或不形成气溶胶生成装置的一部分。可在气溶胶生成装置内用充满的凝胶耗材替换耗尽的凝胶耗材。可将多个这些凝胶耗材与气溶胶生成装置组合以形成套件。

[0019] 本文描述的凝胶组合物可包装在密封或封闭容器中从制造商运送以供消费者消费。所述凝胶组合物具有与由容器的内表面限定的头部空间接触的暴露表面。头部空间可具有与凝胶组合物平衡的相对湿度。头部空间相对湿度可基本上类似于凝胶组合物提供的(局部)湿度。

[0020] 根据本公开,组合物包含形成固体介质的胶凝剂、分散在固体介质中的甘油和分散在甘油中的尼古丁。所述组合物为稳定的凝胶相。

[0021] 稳定的凝胶组合物具有质量,并且在24摄氏度和一个大气压下暴露于约10%至约60%的范围内的相对湿度时,质量变化不超过约20%,或变化不超过约15%,或变化不超过约10%。

[0022] 稳定的凝胶组合物具有外部形状,外部形状具有暴露的表面积,在24 摄氏度和一个大气压下暴露于约10%至约60%的范围内的相对湿度时,暴露的表面积变化不超过约10%,或变化不超过约5%,或变化不超过约1%。

[0023] 稳定的凝胶组合物具有暴露的表面积值和质量值,质量值/暴露的表面积值在约0.5:1至约1:0.1、或约0.5:1至约1:0.5的范围内。

[0024] 一种示例性的凝胶组合物制品具有约5.8mm的高度、约6.6mm的直径和约200至约220mg的重量。该实心圆柱体的暴露表面积(减去接触基底的圆形端)为约325mm²。因此,质

量值/暴露的表面积值为约1:0.66。减少暴露的表面积可改善凝胶组合物的稳定性。然而，减少暴露的表面积值也将减少尼古丁从凝胶组合物向气相的质量输送。

[0025] 优选地，凝胶组合物包含特定比率的水/甘油含量以保持与周围环境湿度平衡的局部湿度。该水/甘油含量范围可提供保持稳定的凝胶组合物所需的性质。稳定的凝胶组合物基本上不流动并将随时间变化基本上保持其形状。稳定的凝胶组合物基本上不流动并将随时间变化基本上保持其质量。在暴露于周围环境条件时，稳定的凝胶基本上不会随时间变化释放水(渗出水)或吸收水。

[0026] 取决于甘油和水的重量/重量比率，凝胶组合物将在封闭系统中产生与附近周围环境平衡的其自身局部相对湿度。当凝胶组合物暴露于比凝胶组合物的局部相对湿度低的附近周围环境相对湿度时，凝胶组合物将变干。当凝胶组合物暴露于比凝胶组合物的局部相对湿度高的附近周围环境相对湿度时，凝胶组合物将产生液相。该液相是不希望的。当凝胶组合物暴露于与凝胶组合物的局部相对湿度相似的附近周围环境相对湿度时，某些凝胶组合物将似乎是稳定的。因此，除了选择适当的胶凝剂外，选择适当的甘油和水的重量/重量比率以在平衡相对湿度和附近周围环境相对湿度中产生均等均有助于提供稳定的凝胶组合物。

[0027] 由比重量度的甘油浓度与封闭系统中24摄氏度下的平衡相对湿度之间的关系由下式描述：

$$[0028] \quad SG = [-0.189 (RH) + 19.9]^{0.0806}$$

[0029] 其中RH为希望的相对湿度百分数，SG为产生该相对湿度所需的甘油-水溶液的比重。产生所需比重(SG)所需的水和甘油比率可从以下等式计算：

$$[0030] \quad G_w = 383 (SG) - 383$$

[0031] 其中 G_w 为溶液的甘油重量百分数。

[0032] 24摄氏度下水-甘油溶液的比重(SG)与平衡相对湿度(RH)的关系可从以下方程式计算：

$$[0033] \quad RH = \frac{-(SG^{12.4} - 19.9)}{0.189}$$

[0034] 该方程式的曲线拟合为 $r=0.998$ 。随着甘油含量增加，平衡相对湿度缓慢下降，但当甘油含量超过约70重量%时，变化更快。因此，可通过选择用来形成凝胶组合物的甘油-水溶液的组成来控制平衡相对湿度。

[0035] 组合物可具有至少10%的平衡相对湿度。组合物可具有在约10%至约60%的范围内的平衡相对湿度。组合物可具有在约10%至约55%的范围内的平衡相对湿度。组合物可具有在约25%至约50%的范围内的平衡相对湿度。

[0036] 组合物可包含至少约70重量%至约95重量%的甘油。在这些方面中的许多中，组合物包含不到约22重量%的水，并且水和甘油的总重量在约90至95重量%的范围内。在这些方面中的一些中，组合物基本上不含水。

[0037] 组合物可包含约90重量%至约95重量%的甘油并且不含水，或基本上不含水。在其他方面，组合物可包含约70重量%至约75重量%的甘油和约20重量%至约25重量%的水。在其他方面，组合物可包含约70重量%至约75重量%的甘油和约20重量%至约25重量%的水，并具有约90至约95重量%的水和甘油总含量。

[0038] 组合物包含在约2重量%至约7重量%的范围内的胶凝剂。组合物包含在约2.5重量%至约5重量%的范围内的胶凝剂。组合物包含在约2.5重量%至约3.5重量%的范围内的胶凝剂。

[0039] 组合物包含形成稳定的凝胶组合物的固体介质或载体基质的胶凝剂。胶凝剂可包括一种或多种生物聚合物。生物聚合物可由多糖形成。

[0040] 生物聚合物包括例如结冷胶(天然、低酰基结冷胶、高酰基结冷胶,优选低酰基结冷胶)、黄原胶、藻酸盐(藻酸)、琼脂、瓜尔胶等。组合物可优选包含黄原胶。组合物可包含两种生物聚合物。组合物可包含三种生物聚合物。组合物可包含基本上等重量的两种生物聚合物。组合物可包含基本上等重量的三种生物聚合物。

[0041] 组合物可优选包含黄原胶。组合物可包含在约2重量%至约5重量%的范围内、或在约2重量%至约4重量%的范围内、或约3重量%的黄原胶。

[0042] 组合物可优选包含黄原胶、结冷胶和琼脂。组合物可包含黄原胶、低酰基结冷胶和琼脂。组合物可包含基本上等重量的黄原胶、结冷胶和琼脂。组合物可包含基本上等重量的黄原胶、低酰基结冷胶和琼脂。组合物可包含在约2重量%至约5重量%的范围内、或在约2重量%至约4重量%的范围内、或约3重量%的黄原胶、低酰基结冷胶和琼脂。组合物可包含在约2重量%至约5重量%的范围内、或在约2重量%至约4重量%的范围内、或约3重量%的黄原胶、低酰基结冷胶和琼脂,其中黄原胶、结冷胶和琼脂基本上等重量。

[0043] 组合物可包含二价阳离子。优选地,二价阳离子包括钙离子,如溶液中的乳酸钙。二价阳离子(如钙离子)可帮助包含生物聚合物(多糖)如结冷胶(天然、低酰基结冷胶、高酰基结冷胶)、黄原胶、藻酸盐(藻酸)、琼脂、瓜尔胶等的组合物的凝胶形成。离子效应可帮助凝胶形成。二价阳离子可以约0.1至约1重量%的范围、或约0.5重量%存在于凝胶组合物中。

[0044] 组合物可包含羧酸。羧酸可包含酮基团。优选地,羧酸可包含少于10个碳原子的酮基团。优选地,该羧酸具有五个碳原子(如乙酰丙酸)。可加入乙酰丙酸以中和尼古丁凝胶的pH。这也可帮助包含生物聚合物(多糖)如结冷胶(低酰基结冷胶、高酰基结冷胶)、黄原胶、尤其是藻酸盐(藻酸)、琼脂、瓜尔胶等的组合物的凝胶形成。乙酰丙酸还可增强凝胶制剂的感官特性。

[0045] 尼古丁包含在凝胶组合物中。尼古丁可以游离碱形式或盐形式加到组合物中。凝胶组合物包含约1至约3重量%、或约1.5至约2.5重量%、或约2重量%的尼古丁。凝胶制剂的尼古丁组分可以是凝胶制剂的最挥发性组分。在一些方面,水可以是凝胶制剂的最挥发性组分,而凝胶制剂的尼古丁组分可以是凝胶制剂的第二最挥发性组分。

[0046] 凝胶组合物可包含:约1至约3重量%的尼古丁;约90至约95重量%的甘油;约2至约4重量%的胶凝剂;乙酰丙酸;以及钙离子,并且组合物基本上不含水。

[0047] 凝胶组合物可包含:约1至约3重量%的尼古丁;约90至约95重量%的甘油;约2至约4重量%的黄原胶;乙酰丙酸;以及钙离子,并且组合物基本上不含水。

[0048] 凝胶组合物可包含:约1至约3重量%的尼古丁;约90至约95重量%的甘油;约2至约4重量%的琼脂、黄原胶和低酰基结冷胶;乙酰丙酸;以及钙离子,并且组合物基本上不含水。

[0049] 凝胶组合物可包含:约1.5至约2.5重量%的尼古丁;约90至约95重量%的甘油;约

2至约4重量%的琼脂、黄原胶和低酰基结冷胶;乙酰丙酸;以及钙离子,并且组合物基本上不含水。琼脂、黄原胶和低酰基结冷胶可基本上等重量存在。

[0050] 凝胶组合物可包含:约1至约3重量%的尼古丁;约70至约75重量%的甘油;约18至约22重量%的水;约2至约4重量%的胶凝剂;乙酰丙酸;以及钙离子。

[0051] 凝胶组合物可包含:约1至约3重量%的尼古丁;约70至约75重量%的甘油;约2至约4重量%的黄原胶;乙酰丙酸;以及钙离子。

[0052] 凝胶组合物可包含:约1至约3重量%的尼古丁;约70至约75重量%的甘油;约18至约22重量%的水;约2至约4重量%的琼脂、黄原胶和低酰基结冷胶;乙酰丙酸;以及钙离子。

[0053] 凝胶组合物可包含:约1.5至约2.5重量%的尼古丁;约70至约75重量%的甘油;约18至约22重量%的水;约2至约4重量%的琼脂、黄原胶和低酰基结冷胶;乙酰丙酸;以及钙离子。琼脂、黄原胶和低酰基结冷胶可基本上等重量存在。

[0054] 凝胶组合物可被加热(经由气溶胶生成装置)以汽化尼古丁。加热凝胶组合物可能不会释放液相。

[0055] 除非另有说明,否则本文中使用的所有科学和技术术语具有本领域中通常使用的含义。本文中提供的定义是为了便于理解本文中频繁使用的某些术语。

[0056] 如本文中所使用,除非内容另外明确指示,否则单数形式“一个/种”和“该/所述”涵盖具有复数指代物的实施例。

[0057] 如本文中所使用,除非内容另外明确指示,否则“或”一般以其包含“和/或”的意义采用。术语“和/或”意指所列出元件的一种或全部或者所列出元件中的任何两种或更多种的组合。

[0058] 如本文所用,“具有”、“包括”、“包含”等以其开放的意义使用,并通常指“包括但不限于”。应理解,“基本由……组成”、“由……组成”等归入“包括”等中。

[0059] 单词“优选的”和“优选地”指在某些环境下可提供某些益处的本发明的实施例。然而,其他实施例在相同或其他情况下也可以是优选的。此外,一个或多个优选实施例的叙述不暗示其他实施例是无用的,并且不预期从公开内容(包括权利要求)的范围内排除其他实施例。

[0060] 实例

[0061] 表1描述了配制的凝胶组合物制剂。

[0062] 表1:

[0063]

实例	制剂 (重量/重量)	周围 RH 下的形状变化
1	0.5%的低酰基结冷胶 0.5%的瓜尔胶 2%的尼古丁 0.5%的钙 1.3%的乙酰丙酸 95.2%的甘油	是
2	0.5%的低酰基结冷胶 0.5%的瓜尔胶 2%的尼古丁 0.5%的钙 1.3%的乙酰丙酸 85.2%的甘油 10%的水	是
3	1%的低酰基结冷胶 1%的琼脂 1%的黄原胶 2%的尼古丁 1%的钙 1.3%的乙酰丙酸 92.7%的甘油	轻微

[0064]

实例	制剂 (重量/重量)	周围 RH 下的形状变化
4	1%的低酰基结冷胶 1%的黄原胶 1%的琼脂 2%的尼古丁 0.5%的钙 1.3%的乙酰丙酸 20%的水 72.7%的甘油	否
5	2%的低酰基结冷胶 1%的黄原胶 2%的尼古丁 0.5%的钙 1.3%的乙酰丙酸 20%的水 72.7%的甘油	否
6	1.5%的低酰基结冷胶 1.5%的高酰基结冷胶 2%的尼古丁 1%的钙 1.3%的乙酰丙酸 72.7%的甘油	否
7	1%的藻酸盐 1%的黄原胶 1%的琼脂 2%的尼古丁 1%的钙 1.3%的乙酰丙酸 20%的水 72.7.2%的甘油	否

实例	制剂 (重量/重量)	周围 RH 下的形状变化
[0065] 8	3%的低酰基结冷胶 2%的尼古丁 1%的钙 1.3%的乙酰丙酸 20%的水 72.7.2%的甘油	否
9	1%的琼脂 2%的尼古丁 1.3%的乙酰丙酸 30%的水 65.7%的甘油	-

[0066] 压痕试验

[0067] 使用Anton Parr PNR12针入度计和四分之一锥板进行测量。将样品（凝胶组合物）加载在针下方并与样品表面的顶部手动对齐。使针尖在样品上的阴影与针接触。每个样品进行至少三次测量。对每种凝胶测量针入的平均距离。

[0068] 实例1具有约7.5mm的针入距离。

[0069] 实例2具有约7.7mm的针入距离。

[0070] 实例3具有约7.0mm的针入距离。

[0071] 实例4具有约3.8mm的针入距离。

[0072] 实例9具有约5.0mm的针入距离。

[0073] 针入距离越大,凝胶组合物越软。

[0074] 凝胶组合物重量随时间的变化

[0075] 在各种相对湿度下评价45天内几种实例制剂的重量。稳定的凝胶组合物将在45天内基本保持其初始重量。

[0076] 45天内在三个相对湿度水平(10%、60%和70%)下对实例4称重。在60%的相对湿度下,该凝胶组合物在45天内增加了约10%的重量,几乎所有的重量增加都发生在前5天。在10%的相对湿度下,该凝胶组合物在45天内损失了约15%的重量,几乎所有的重量损失都发生在前5天。在70%的相对湿度下,该凝胶组合物在45天内增加了约25%的重量,几乎所有的重量增加都发生在前5天。在所有三个相对湿度水平(10%、60%和70%)下,均未观察到液相。

[0077] 45天内在三个相对湿度水平(10%、60%和70%)下对实例2称重。在60%的相对湿度下,该凝胶组合物在45天内增加了约15%的重量,几乎所有的重量增加都发生在前5天。在10%的相对湿度下,该凝胶组合物在45天内损失了约5%的重量,几乎所有的重量损失都发生在前5天。在70%的相对湿度下,该凝胶组合物在45天内增加了约45%的重量,几乎所有的重量增加都发生在前5天。然而,在所有三个相对湿度水平(10%、60%和70%)下,均观察到液相。