



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119606056 A

(43) 申请公布日 2025. 03. 14

(21) 申请号 202411853198.8

A24D 1/20 (2020.01)

(22) 申请日 2014.11.07

A24F 40/10 (2020.01)

(30) 优先权数据

A24F 40/46 (2020.01)

61/912,507 2013.12.05 US

A24F 40/40 (2020.01)

(62) 分案原申请数据

201480074976.1 2014.11.07

(71) 申请人 尤尔实验室有限公司

地址 美国华盛顿特区

(72) 发明人 A·鲍恩 邢辰岳

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

专利代理师 高瑜 郑霞

(51) Int. Cl.

A24B 15/30 (2006.01)

A24B 15/167 (2020.01)

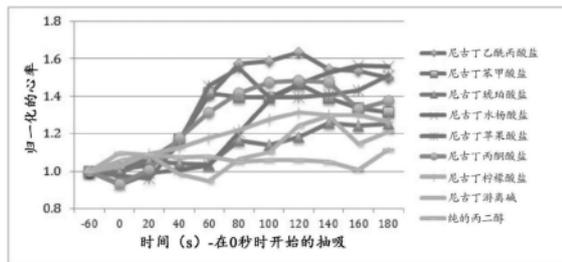
权利要求书3页 说明书51页 附图7页

(54) 发明名称

用于气雾剂装置的尼古丁液体制剂及其方法

(57) 摘要

本申请涉及用于气雾剂装置的尼古丁液体制剂及其方法。一种尼古丁液体制剂,其包含尼古丁、酸、以及生物学上可接受的液体载体,其中使用低温电子蒸发装置,即电子烟加热一定量的所述尼古丁液体制剂产生可吸入气雾剂,并且其中在所述量中的所述酸的至少约50%处于所述气雾剂中,并且其中在所述量中的所述尼古丁的至少约90%处于所述气雾剂中。



1. 一种产生可吸入气雾剂的方法,所述可吸入气雾剂包含用于向使用者递送的尼古丁,所述方法包括通过加热电子香烟中的一定量的尼古丁盐液体制剂来形成气雾剂,其中:

(a) 所述电子香烟包括药筒,所述药筒包括被配置成与加热器流体连通的流体隔室,其中所述流体隔室包含所述尼古丁盐液体制剂;

(b) 所述尼古丁盐液体制剂在生物学上可接受的液体载体中具有1%w/w至6%w/w的尼古丁盐浓度;并且包含

(i) 在生物学上可接受的液体载体中的尼古丁和乳酸的盐,其中乳酸和尼古丁在所述生物学上可接受的液体载体中的摩尔比率为从0.7:1至1.5:1;

(ii) 在生物学上可接受的液体载体中的尼古丁和乙酰丙酸的盐,其中乙酰丙酸和尼古丁在所述生物学上可接受的液体载体中的摩尔比率为从0.7:1至4:1;

(iii) 在生物学上可接受的液体载体中的尼古丁和水杨酸的盐,其中水杨酸和尼古丁在所述生物学上可接受的液体载体中的摩尔比率为从0.7:1至1.5:1;

(iv) 在生物学上可接受的液体载体中的尼古丁和苹果酸的盐,其中苹果酸和尼古丁在所述生物学上可接受的液体载体中的摩尔比率为从0.7:1至3:1;

(v) 在生物学上可接受的液体载体中的尼古丁和琥珀酸的盐,其中琥珀酸和尼古丁在所述生物学上可接受的液体载体中的摩尔比率为从0.7:1至3:1;或

(vi) 在生物学上可接受的液体载体中的尼古丁和山梨酸的盐,其中山梨酸和尼古丁在所述生物学上可接受的液体载体中的摩尔比率为从0.7:1至1.5:1。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述尼古丁盐液体制剂在所述生物学上可接受的液体载体中具有1%w/w至5%w/w的尼古丁盐浓度。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中乳酸和尼古丁的摩尔比率为从0.9:1至1.2:1;乙酰丙酸和尼古丁的摩尔比率为从0.9:1至3.2:1;水杨酸和尼古丁的摩尔比率为从0.9:1至1.2:1;苹果酸和尼古丁的摩尔比率为从0.9:1至2.2:1;琥珀酸和尼古丁的摩尔比率为从0.9:1至2.2:1;并且山梨酸和尼古丁的摩尔比率为从0.9:1至1.2:1。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中乳酸和尼古丁的摩尔比率为1:1;乙酰丙酸和尼古丁的摩尔比率为3:1;水杨酸和尼古丁的摩尔比率为1:1;苹果酸和尼古丁的摩尔比率为2:1;琥珀酸和尼古丁的摩尔比率为2:1;并且山梨酸和尼古丁的摩尔比率为1:1。

5. 根据权利要求1所述的方法,其中所述生物学上可接受的液体载体包含从10%至70%的丙二醇以及从30%至90%的植物甘油。

6. 根据权利要求1所述的方法,其中所述加热器将所述量的所述尼古丁盐液体制剂从100°C加热至300°C。

7. 根据权利要求1所述的方法,其中所述尼古丁盐液体制剂还包含选自以下组成的组的另外的酸:苯甲酸、丙酮酸、乳酸、乙酰丙酸、水杨酸、琥珀酸、苹果酸、山梨酸和柠檬酸。

8. 一种药筒,所述药筒用于与电子香烟一起使用,所述药筒包括被配置成与加热器流体连通的流体隔室,其中

(a) 所述流体隔室包含尼古丁盐液体制剂;

(b) 所述尼古丁盐液体制剂在生物学上可接受的液体载体中具有1%w/w至6%w/w的尼古丁浓度,并且包含

(i) 在生物学上可接受的液体载体中的尼古丁和乳酸的盐,其中乳酸和尼古丁在所述

生物学上可接受的液体载体中的摩尔比率为从0.7:1至1.5:1;

(ii) 在生物学上可接受的液体载体中的尼古丁和乙酰丙酸的盐,其中乙酰丙酸和尼古丁在所述生物学上可接受的液体载体中的摩尔比率为从0.7:1至1.5:1;

(iii) 在生物学上可接受的液体载体中的尼古丁和水杨酸的盐,其中水杨酸和尼古丁在所述生物学上可接受的液体载体中的摩尔比率为从0.7:1至1.5:1;

(iv) 在生物学上可接受的液体载体中的尼古丁和苹果酸的盐,其中苹果酸和尼古丁在所述生物学上可接受的液体载体中的摩尔比率为从0.7:1至1.5:1;

(v) 在生物学上可接受的液体载体中的尼古丁和琥珀酸的盐,其中琥珀酸和尼古丁在所述生物学上可接受的液体载体中的摩尔比率为从0.7:1至1.5:1;或

(vi) 在生物学上可接受的液体载体中的尼古丁和山梨酸的盐,其中山梨酸和尼古丁在所述生物学上可接受的液体载体中的摩尔比率为从0.7:1至1.5:1。

9. 根据权利要求8所述的药筒,其中所述尼古丁盐液体制剂在所述生物学上可接受的液体载体中具有1%w/w至5%w/w的尼古丁盐浓度。

10. 根据权利要求8所述的药筒,其中乳酸和尼古丁的摩尔比率为从0.9:1至1.2:1;乙酰丙酸和尼古丁的摩尔比率为从0.9:1至3.2:1;水杨酸和尼古丁的摩尔比率为从0.9:1至1.2:1;苹果酸和尼古丁的摩尔比率为从0.9:1至2.2:1;琥珀酸和尼古丁的摩尔比率为从0.9:1至2.2:1;并且山梨酸和尼古丁的摩尔比率为从0.9:1至1.2:1。

11. 根据权利要求8所述的药筒,其中乳酸和尼古丁的摩尔比率为1:1;乙酰丙酸和尼古丁的摩尔比率为3:1;水杨酸和尼古丁的摩尔比率为1:1;苹果酸和尼古丁的摩尔比率为2:1;琥珀酸和尼古丁的摩尔比率为2:1;并且山梨酸和尼古丁的摩尔比率为1:1。

12. 根据权利要求8所述的药筒,其中所述生物学上可接受的液体载体包含从10%至70%的丙二醇以及从30%至90%的植物甘油。

13. 根据权利要求8所述的药筒,其中所述加热器将所述量的所述尼古丁盐液体制剂从100°C加热至300°C。

14. 根据权利要求8所述的药筒,其中所述尼古丁盐液体制剂还包含选自由以下组成的组的另外的酸:苯甲酸、丙酮酸、乳酸、乙酰丙酸、水杨酸、琥珀酸、苹果酸、山梨酸和柠檬酸。

15. 一种电子香烟,所述电子香烟包括根据权利要求8至14中任一项所述的药筒。

16. 一种尼古丁盐液体制剂,所述尼古丁盐液体制剂用于在电子香烟中使用,所述制剂在生物学上可接受的液体载体中包含尼古丁和有机酸的盐,其中

(a) 所述有机酸是乳酸、乙酰丙酸、水杨酸、苹果酸、琥珀酸或山梨酸;

(b) 所述尼古丁盐液体制剂在所述生物学上可接受的液体载体中具有1%w/w至6%w/w的尼古丁盐浓度;以及

(c) 乳酸和尼古丁在所述生物学上可接受的液体载体中的摩尔比率为从0.7:1至1.5:1;乙酰丙酸和尼古丁在所述生物学上可接受的液体载体中的摩尔比率为从0.7:1至4:1;水杨酸和尼古丁在所述生物学上可接受的液体载体中的摩尔比率为从0.7:1至1.5:1;苹果酸和尼古丁在所述生物学上可接受的液体载体中的摩尔比率为从0.7:1至3:1;琥珀酸和尼古丁在所述生物学上可接受的液体载体中的摩尔比率为从0.7:1至3:1;或山梨酸和尼古丁在所述生物学上可接受的液体载体中的摩尔比率为从0.7:1至1.5:1。

17. 根据权利要求16所述的制剂,其中所述尼古丁盐液体制剂在所述生物学上可接受

的液体载体中具有1%w/w至5%w/w的尼古丁盐浓度。

18. 根据权利要求16所述的制剂,其中乳酸和尼古丁的摩尔比率为从0.9:1至1.2:1;乙酰丙酸和尼古丁的摩尔比率为从0.9:1至3.2:1;水杨酸和尼古丁的摩尔比率为从0.9:1至1.2:1;苹果酸和尼古丁的摩尔比率为从0.9:1至2.2:1;琥珀酸和尼古丁的摩尔比率为从0.9:1至2.2:1;并且山梨酸和尼古丁的摩尔比率为从0.9:1至1.2:1。

19. 根据权利要求16所述的制剂,其中乳酸和尼古丁的摩尔比率为1:1;乙酰丙酸和尼古丁的摩尔比率为3:1;水杨酸和尼古丁的摩尔比率为1:1;苹果酸和尼古丁的摩尔比率为2:1;琥珀酸和尼古丁的摩尔比率为2:1;并且山梨酸和尼古丁的摩尔比率为1:1。

20. 根据权利要求16所述的制剂,其中所述生物学上可接受的液体载体包含从10%至70%的丙二醇以及从30%至90%的植物甘油。

21. 根据权利要求16所述的制剂,其中所述尼古丁盐液体制剂还包含选自由以下组成的组的另外的酸:苯甲酸、丙酮酸、乳酸、乙酰丙酸、水杨酸、琥珀酸、苹果酸、山梨酸和柠檬酸。

## 用于气雾剂装置的尼古丁液体制剂及其方法

[0001] 本申请是申请日为2014年11月7日,申请号为202110396804.8,发明名称为“用于气雾剂装置的尼古丁液体制剂及其方法”的申请的分案申请。

[0002] 申请日为2014年11月7日,申请号为202110396804.8,发明名称为“用于气雾剂装置的尼古丁液体制剂及其方法”的申请是申请日为2014年11月7日,申请号为201480074976.1,发明名称为“用于气雾剂装置的尼古丁液体制剂及其方法”的申请的分案申请。

[0003] 交叉引用

[0004] 本申请要求于2013年12月5日提交的美国临时专利申请序列第61/912,507号的权益,该美国临时专利申请通过引用以其整体并入本文。

### 发明概述

[0006] 在某些方面中,本文提供产生可吸入气雾剂的方法,所述可吸入气雾剂包含用于向使用者递送的尼古丁,所述方法包括使用低温电子蒸发装置,即电子烟(electronic cigarette),所述低温电子蒸发装置包含尼古丁液体制剂和加热器,其中尼古丁液体制剂包含所述尼古丁、酸、以及生物学上可接受的液体载体,其中使用电子烟包括:向所述加热器提供一定量的所述尼古丁液体制剂;所述加热器通过加热所述量的所述尼古丁液体制剂形成气雾剂,其中在所述量中的所述酸的至少约50%处于所述气雾剂中,并且其中在所述量中的所述尼古丁的至少约90%处于所述气雾剂中。

[0007] 在某些实施方案中,所述量包括约4 $\mu$ L的所述尼古丁液体制剂。在某些实施方案中,所述量包括约4.5mg的所述尼古丁液体制剂。在某些实施方案中,所述尼古丁的浓度是从约0.5% (w/w) 至约20% (w/w)。在某些实施方案中,所述酸与所述尼古丁的摩尔比率是从约0.25:1至约4:1。在某些实施方案中,所述酸包含一个或更多个酸性官能团,并且其中所述酸性官能团与所述尼古丁的摩尔比率是从约0.25:1至约4:1。在某些实施方案中,所述酸和所述尼古丁形成尼古丁盐。在某些实施方案中,所述尼古丁以所述尼古丁盐的形式在所述可吸入气雾剂中被稳定。在本文描述的方法的某些实施方案中,所述可吸入气雾剂包含所述尼古丁、所述酸、所述载体、以及所述尼古丁盐中的一种或更多种。在本文描述的方法的某些实施方案中,所述可吸入气雾剂中的一种或更多种颗粒被定尺寸用于递送至使用者的肺中的肺泡。在本文描述的方法的某些实施方案中,所述酸选自自由以下组成的组:苯甲酸、丙酮酸、水杨酸、乙酰丙酸、琥珀酸、以及柠檬酸。在本文描述的方法的某些实施方案中,所述酸选自自由以下组成的组:苯甲酸、丙酮酸、以及水杨酸。在本文描述的方法的某些实施方案中,所述酸是苯甲酸。在本文描述的方法的某些实施方案中,所述浓度是从约2% (w/w) 至约6% (w/w)。在本文描述的方法的某些实施方案中,所述浓度是约5% (w/w)。在本文描述的方法的某些实施方案中,所述生物学上可接受的液体载体包含从约20%至约50%的丙二醇以及从约80%至约50%的植物甘油。在本文描述的方法的某些实施方案中,所述生物学上可接受的液体载体包含约30%的丙二醇以及约70%的植物甘油。在本文描述的方法的某些实施方案中,所述加热器将所述量的所述尼古丁液体制剂从约150 $^{\circ}$ C加热至约250 $^{\circ}$ C。在

本文描述的方法的某些实施方案中,所述加热器将所述量的所述尼古丁液体制剂从约180℃加热至约220℃。在本文描述的方法的某些实施方案中,所述加热器将所述量的所述尼古丁液体制剂加热至约200℃。在本文描述的方法的某些实施方案中,所述尼古丁液体制剂还包含选自由以下组成的所述组的另外的酸:苯甲酸、丙酮酸、水杨酸、乙酰丙酸、苹果酸、琥珀酸、以及柠檬酸。在本文描述的方法的某些实施方案中,所述另外的酸形成另外的尼古丁盐。在本文描述的方法的某些实施方案中,在所述量中的所述酸的至少约60%至约90%处于所述气雾剂中。在本文描述的方法的某些实施方案中,在所述量中的所述酸的至少约70%至约90%处于所述气雾剂中。在本文描述的方法的某些实施方案中,在所述量中的所述酸的至少约80%至约90%处于所述气雾剂中。在本文描述的方法的某些实施方案中,在所述量中的所述酸的多于约90%处于所述气雾剂中。

[0008] 在某些方面中,本文提供产生可吸入气雾剂的方法,所述可吸入气雾剂包含用于向使用者递送的尼古丁,所述方法包括使用低温电子蒸发装置,即电子烟,所述低温电子蒸发装置包含尼古丁液体制剂和加热器,其中尼古丁液体制剂包含:以从约0.5% (w/w) 至约20% (w/w) 的浓度的所述尼古丁;以从约0.25:1至约4:1的所述酸与所述尼古丁的摩尔比率的酸;以及生物学上可接受的液体载体;其中使用电子烟包括:向所述加热器提供一定量的所述尼古丁液体制剂;所述加热器通过加热所述量的所述尼古丁液体制剂形成气雾剂,其中在所述量中的所述酸的至少约50%处于所述气雾剂中,并且其中在所述量中的所述尼古丁的至少约90%处于所述气雾剂中。

[0009] 在某些方面中,本文提供产生可吸入气雾剂的方法,所述可吸入气雾剂包含用于向使用者递送的尼古丁,所述方法包括使用低温电子蒸发装置,即电子烟,所述低温电子蒸发装置包含尼古丁液体制剂和加热器,其中尼古丁液体制剂包含:以从约2% (w/w) 至约6% (w/w) 的浓度的尼古丁;以从约1:1至约4:1的所述酸与所述尼古丁的摩尔比率的酸;以及生物学上可接受的液体载体;其中使用电子烟包括:向加热器提供一定量的所述尼古丁液体制剂;加热器通过加热所述量的所述尼古丁液体制剂形成气雾剂,其中在所述量中的所述酸的至少约50%处于所述气雾剂中,并且其中在所述量中的所述尼古丁的至少约90%处于所述气雾剂中。

[0010] 在某些方面中,本文提供产生可吸入气雾剂的方法,所述可吸入气雾剂包含用于向使用者递送的尼古丁,所述方法包括使用低温电子蒸发装置,即电子烟,所述低温电子蒸发装置包含尼古丁液体制剂和加热器,其中尼古丁液体制剂包含:以从约2% (w/w) 至约6% (w/w) 的浓度的尼古丁;以从约1:1至约4:1的所述酸与所述尼古丁的摩尔比率的酸;以及生物学上可接受的液体载体;其中使用电子烟包括:向加热器提供一定量的所述尼古丁液体制剂;加热器通过加热所述量的所述尼古丁液体制剂形成气雾剂,其中在所述量中的所述酸的至少约90%处于所述气雾剂中,并且其中在所述量中的所述尼古丁的至少约90%处于所述气雾剂中。

[0011] 在某些方面中,本文提供产生可吸入气雾剂的方法,所述可吸入气雾剂包含用于向使用者递送的尼古丁,所述方法包括使用低温电子蒸发装置,即电子烟,所述低温电子蒸发装置包含尼古丁液体制剂和加热器,其中尼古丁液体制剂包含:以从约2% (w/w) 至约6% (w/w) 的浓度的尼古丁;以约1:1的所述苯甲酸与所述尼古丁的摩尔比率的苯甲酸;以及生物学上可接受的液体载体;其中使用电子烟包括:向加热器提供一定量的所述尼古丁

液体制剂；加热器通过加热所述量的所述尼古丁液体制剂形成气雾剂，其中在所述量中的所述苯甲酸的至少约90%处于所述气雾剂中，并且其中在所述量中的所述尼古丁的至少约90%处于所述气雾剂中。

[0012] 在某些方面中，本文提供药筒，所述药筒用于与低温电子蒸发装置即电子烟一起使用，所述药筒包括被配置成与加热元件流体连通的流体隔室，所述流体隔室包含尼古丁制剂，所述尼古丁制剂包含所述尼古丁、酸、以及生物学上可接受的液体载体，其中使用所述电子烟包括：向所述加热器提供一定量的所述尼古丁液体制剂；所述加热器通过加热所述量的所述尼古丁液体制剂形成气雾剂，其中在所述量中的所述酸的至少约50%处于所述气雾剂中，并且其中在所述量中的所述尼古丁的至少约90%处于所述气雾剂中。

[0013] 在本文描述的药筒的某些实施方案中，所述量包括约4 $\mu$ L的所述尼古丁液体制剂。在本文描述的药筒的某些实施方案中，所述量包括约4.5mg的所述尼古丁液体制剂。在本文描述的药筒的某些实施方案中，所述尼古丁的浓度是从约0.5% (w/w) 至约20% (w/w)。在本文描述的药筒的某些实施方案中，所述酸与所述尼古丁的摩尔比率是从约0.25:1至约4:1。在本文描述的药筒的某些实施方案中，所述酸包含一个或更多个酸性官能团，并且其中所述酸性官能团与所述尼古丁的摩尔比率是从约0.25:1至约4:1。在本文描述的药筒的某些实施方案中，所述酸和所述尼古丁形成尼古丁盐。在本文描述的药筒的某些实施方案中，所述尼古丁以所述尼古丁盐形式在所述可吸入气雾剂中被稳定。在本文描述的药筒的某些实施方案中，所述可吸入气雾剂包含所述尼古丁、所述酸、所述载体、以及所述尼古丁盐中的一种或更多种。在本文描述的药筒的某些实施方案中，所述可吸入气雾剂中的一种或更多种颗粒被定尺寸用于递送至所述使用者的肺中的肺泡。在本文描述的药筒的某些实施方案中，所述酸选自自由以下组成的组：苯甲酸、丙酮酸、水杨酸、乙酰丙酸、琥珀酸、以及柠檬酸。在本文描述的药筒的某些实施方案中，所述酸选自自由以下组成的组：苯甲酸、丙酮酸、以及水杨酸。在本文描述的药筒的某些实施方案中，所述酸是苯甲酸。在本文描述的药筒的某些实施方案中，所述浓度是从约2% (w/w) 至约6% (w/w)。在本文描述的药筒的某些实施方案中，所述浓度是约5% (w/w)。在本文描述的药筒的某些实施方案中，所述生物学上可接受的液体载体包含从约20%至约50%的丙二醇以及从约80%至约50%的植物甘油。在本文描述的药筒的某些实施方案中，所述生物学上可接受的液体载体包含约30%的丙二醇以及约70%的植物甘油。在本文描述的药筒的某些实施方案中，所述加热器将所述量的所述尼古丁液体制剂从约150 $^{\circ}$ C加热至约250 $^{\circ}$ C。在本文描述的药筒的某些实施方案中，所述加热器将所述量的所述尼古丁液体制剂从约180 $^{\circ}$ C加热至约220 $^{\circ}$ C。在本文描述的药筒的某些实施方案中，所述加热器将所述量的所述尼古丁液体制剂加热至约200 $^{\circ}$ C。在本文描述的药筒的某些实施方案中，所述尼古丁液体制剂还包含选自自由以下组成的所述组的另外的酸：苯甲酸、丙酮酸、水杨酸、乙酰丙酸、苹果酸、琥珀酸、以及柠檬酸。在本文描述的药筒的某些实施方案中，所述另外的酸形成另外的尼古丁盐。在本文描述的药筒的某些实施方案中，在所述量中的所述酸的至少约60%至约90%处于所述气雾剂中。在本文描述的药筒的某些实施方案中，在所述量中的所述酸的至少约70%至约90%处于所述气雾剂中。在本文描述的药筒的某些实施方案中，在所述量中的所述酸的至少约80%至约90%处于所述气雾剂中。在本文描述的药筒的某些实施方案中，在所述量中的所述酸的多于约90%处于所述气雾剂中。

[0014] 在某些方面中，本文提供药筒，所述药筒用于与低温电子蒸发装置即电子烟一

起使用,所述药筒包括被配置成与加热元件流体连通的流体隔室,所述流体隔室包含尼古丁制剂,所述尼古丁制剂包含:以从约0.5% (w/w) 至约20% (w/w) 的浓度的所述尼古丁;以从约0.25:1至约4:1的所述酸与所述尼古丁的摩尔比率的酸;以及生物学上可接受的液体载体;其中使用所述电子香烟包括:向所述加热器提供一定量的所述尼古丁液体制剂;所述加热器通过加热所述量的所述尼古丁液体制剂形成气雾剂,其中在所述量中的所述酸的至少约50%处于所述气雾剂中,并且其中在所述量中的所述尼古丁的至少约90%处于所述气雾剂中。

[0015] 在某些方面中,本文提供药筒,所述药筒用于与低温电子蒸发装置即电子香烟一起使用,所述药筒包括被配置成与加热元件流体连通的流体隔室,所述流体隔室包含尼古丁制剂,所述尼古丁制剂包含:以从约2% (w/w) 至约6% (w/w) 的浓度的所述尼古丁;以从约1:1至约4:1的所述酸与所述尼古丁的摩尔比率的酸;以及生物学上可接受的液体载体;其中使用所述电子香烟包括:向所述加热器提供一定量的所述尼古丁液体制剂;所述加热器通过加热所述量的所述尼古丁液体制剂形成气雾剂,其中在所述量中的所述酸的至少约50%处于所述气雾剂中,并且其中在所述量中的所述尼古丁的至少约90%处于所述气雾剂中。

[0016] 在某些方面中,本文提供药筒,所述药筒用于与低温电子蒸发装置即电子香烟一起使用,所述药筒包括被配置成与加热元件流体连通的流体隔室,所述流体隔室包含尼古丁制剂,所述尼古丁制剂包含:以从约2% (w/w) 至约6% (w/w) 的浓度的所述尼古丁;以从约1:1至约4:1的所述酸与所述尼古丁的摩尔比率的酸;以及生物学上可接受的液体载体;其中使用所述电子香烟包括:向所述加热器提供一定量的所述尼古丁液体制剂;所述加热器通过加热所述量的所述尼古丁液体制剂形成气雾剂,其中在所述量中的所述酸的至少约90%处于所述气雾剂中,并且其中在所述量中的所述尼古丁的至少约90%处于所述气雾剂中。

[0017] 在某些方面中,本文提供药筒,所述药筒用于与低温电子蒸发装置即电子香烟一起使用,所述药筒包括被配置成与加热元件流体连通的流体隔室,所述流体隔室包含尼古丁制剂,所述尼古丁制剂包含:以从约2% (w/w) 至约6% (w/w) 的浓度的所述尼古丁;以约1:1的所述苯甲酸与所述尼古丁的摩尔比率的苯甲酸;以及生物学上可接受的液体载体;其中使用电子香烟包括:向所述加热器提供一定量的所述尼古丁液体制剂;所述加热器通过加热所述量的所述尼古丁液体制剂形成气雾剂,其中在所述量中的所述苯甲酸的至少约90%处于所述气雾剂中,并且其中在所述量中的所述尼古丁的至少约90%处于所述气雾剂中。

[0018] 在某些方面中,本文提供制剂,所述制剂用于在低温电子蒸发装置即电子香烟中使用,所述低温电子蒸发装置包括加热器,所述制剂包含尼古丁、酸、以及生物学上可接受的液体载体,其中使用电子香烟包括:向所述加热器提供一定量的所述尼古丁液体制剂;所述加热器通过加热所述量的所述尼古丁液体制剂形成气雾剂,其中在所述量中的所述酸的至少约50%处于所述气雾剂中,并且其中在所述量中的所述尼古丁的至少约90%处于所述气雾剂中。

[0019] 在本文描述的制剂的某些实施方案中,所述量包括约4 $\mu$ L的所述尼古丁液体制剂。在本文描述的制剂的某些实施方案中,其中所述量包括约4.5mg的所述尼古丁液体制剂。在本文描述的制剂的某些实施方案中,所述尼古丁的浓度是从约0.5% (w/w) 至约20% (w/w)。

在本文描述的制剂的某些实施方案中,所述酸与所述尼古丁的摩尔比率是从约0.25:1至约4:1。在本文描述的制剂的某些实施方案中,所述酸包含一个或更多个酸性官能团,并且其中所述酸性官能团与所述尼古丁的摩尔比率是从约0.25:1至约4:1。在本文描述的制剂的某些实施方案中,所述酸和所述尼古丁形成尼古丁盐。在本文描述的制剂的某些实施方案中,其中所述尼古丁以所述尼古丁盐形式在所述可吸入气雾剂中被稳定。在本文描述的制剂的某些实施方案中,所述可吸入气雾剂包含所述尼古丁、所述酸、所述载体、以及所述尼古丁盐中的一种或更多种。在本文描述的制剂的某些实施方案中,所述可吸入气雾剂中的一种或更多种颗粒被定尺寸用于递送至所述使用者的肺中的肺泡。在本文描述的制剂的某些实施方案中,所述酸选自自由以下组成的组:苯甲酸、丙酮酸、水杨酸、乙酰丙酸、琥珀酸、以及柠檬酸。在本文描述的制剂的某些实施方案中,所述酸选自自由以下组成的组:苯甲酸、丙酮酸、以及水杨酸。在本文描述的制剂的某些实施方案中,所述酸是苯甲酸。在本文描述的制剂的某些实施方案中,所述浓度是从约2% (w/w) 至约6% (w/w)。在本文描述的制剂的某些实施方案中,所述浓度是约5% (w/w)。在本文描述的制剂的某些实施方案中,所述生物学上可接受的液体载体包含从约20%至约50%的丙二醇以及从约80%至约50%的植物甘油。在本文描述的制剂的某些实施方案中,所述生物学上可接受的液体载体包含约30%的丙二醇以及约70%的植物甘油。在本文描述的制剂的某些实施方案中,所述加热器将所述量的所述尼古丁液体制剂从约150°C加热至约250°C。在本文描述的制剂的某些实施方案中,所述加热器将所述量的所述尼古丁液体制剂从约180°C加热至约220°C。在本文描述的制剂的某些实施方案中,所述加热器将所述量的所述尼古丁液体制剂加热至约200°C。在本文描述的制剂的某些实施方案中,所述尼古丁液体制剂还包含选自自由以下组成的所述组的另外的酸:苯甲酸、丙酮酸、水杨酸、乙酰丙酸、苹果酸、琥珀酸、以及柠檬酸。在本文描述的制剂的某些实施方案中,所述另外的酸形成另外的尼古丁盐。在本文描述的制剂的某些实施方案中,在所述量中的所述酸的至少约60%至约90%处于所述气雾剂中。在本文描述的制剂的某些实施方案中,在所述量中的所述酸的至少约70%至约90%处于所述气雾剂中。在本文描述的制剂的某些实施方案中,在所述量中的所述酸的至少约80%至约90%处于所述气雾剂中。在某些实施方案中,其中在所述量中的所述酸的多于约90%处于所述气雾剂中。

[0020] 在某些方面中,本文提供制剂,所述制剂用于在低温电子蒸发装置即电子烟中使用,所述低温电子蒸发装置包括加热器,所述制剂包含:以从约0.5% (w/w) 至约20% (w/w) 的浓度的所述尼古丁;以从约0.25:1至约4:1的所述酸与所述尼古丁的摩尔比率的酸;以及生物学上可接受的液体载体;其中使用电子烟包括:向所述加热器提供一定量的所述尼古丁液体制剂;以及所述加热器通过加热所述量的所述尼古丁液体制剂形成气雾剂,其中在所述量中的所述酸的至少约50%处于所述气雾剂中,并且其中在所述量中的所述尼古丁的至少约90%处于所述气雾剂中。

[0021] 在某些方面中,本文提供制剂,所述制剂用于在低温电子蒸发装置即电子烟中使用,所述低温电子蒸发装置包括加热器,所述制剂包含:以从约2% (w/w) 至约6% (w/w) 的浓度的尼古丁;以从约1:1至约4:1的所述酸与所述尼古丁的摩尔比率的酸;以及生物学上可接受的液体载体;其中使用电子烟包括:向所述加热器提供一定量的所述尼古丁液体制剂;以及所述加热器通过加热所述量的所述尼古丁液体制剂形成气雾剂,其中在所述量中的所述酸的至少约50%处于所述气雾剂中,并且其中在所述量中的所述尼古丁的至少约

90%处于所述气雾剂中。

[0022] 在某些方面中,本文提供制剂,所述制剂用于在低温电子蒸发装置即电子烟中使用,所述低温电子蒸发装置包括加热器,所述制剂包含:以从约2% (w/w) 至约6% (w/w) 的浓度的尼古丁;以从约1:1至约4:1的所述酸与所述尼古丁的摩尔比率的酸;以及生物学上可接受的液体载体;其中使用电子烟包括:向所述加热器提供一定量的所述尼古丁液体制剂;以及所述加热器通过加热所述量的所述尼古丁液体制剂形成气雾剂,其中在所述量中的所述酸的至少约90%处于所述气雾剂中,并且其中在所述量中的所述尼古丁的至少约90%处于所述气雾剂中。

[0023] 在某些方面中,本文提供制剂,所述制剂用于在低温电子蒸发装置即电子烟中使用,所述低温电子蒸发装置包括加热器,所述制剂包含:以从约2% (w/w) 至约6% (w/w) 的浓度的尼古丁;以约1:1的所述苯甲酸与所述尼古丁的摩尔比率的苯甲酸;以及生物学上可接受的液体载体;其中使用电子烟包括:向所述加热器提供一定量的所述尼古丁液体制剂;以及所述加热器通过加热所述量的所述尼古丁液体制剂形成气雾剂,其中在所述量中的所述酸的至少约90%处于所述气雾剂中,并且其中在所述量中的所述尼古丁的至少约90%处于所述气雾剂中。

[0024] 通过引用并入

[0025] 本说明书中提及的所有出版物、专利以及专利申请在犹如每个单独的出版物、专利或专利申请特定地且单独地被指示以通过引用被并入的相同的程度上通过引用并入本文。

## 附图简述

[0027] 本发明的特征和优点的较好的理解将通过参考陈述例证性实施方案的以下详细描述而获得,在例证性实施方案中本发明的原理被使用,并且在其附图中:

[0028] 图1图示从抽吸 (puffing) 开始持续六分钟测量的心率数据的结果的非限制性实例。Y轴是心率 (bpm) 并且X轴代表测试的持续时间 (-60秒至180秒);

[0029] 图2图示从抽吸开始持续十分钟测量的心率数据的结果。Y轴是心率 (bpm) 并且X轴代表测试的持续时间 (0分钟至10分钟);

[0030] 图3图示各种酸相对于尼古丁的计算的蒸气压的非限制性实例;

[0031] 图4描绘具有流体储存隔室的低温电子蒸发装置即电子烟的非限制性实例,所述流体储存隔室包含本文描述的实施方案的尼古丁液体制剂;以及

[0032] 图5描绘低温电子蒸发装置即电子烟、药筒雾化器 (cartomizer) 的非限制性实例,所述低温电子蒸发装置具有流体储存隔室、加热器,并且包括本文描述的实施方案的尼古丁液体制剂。

[0033] 图6描绘在血浆研究中的四个测试物品的药代动力学概况的非限制性实例。

[0034] 图7描绘在血浆研究中的四个测试物品的 $C_{\text{最大}}$ 的非限制性实例。

[0035] 图8描绘在血浆研究中的四个测试物品的 $T_{\text{最大}}$ 的非限制性实例。

[0036] 图9描绘在苯甲酸与尼古丁的摩尔比率和从使用低温电子蒸发装置即电子烟和尼古丁液体制剂产生的气雾剂的至少一部分捕集的尼古丁百分数之间的相关性的非限制性实例。

[0037] 图10描绘从使用低温电子蒸发装置即电子烟和尼古丁液体制剂产生的气雾剂的至少一部分捕集的尼古丁百分数的非限制性实例。

[0038] 图11描绘在酸官能团与尼古丁的摩尔比率和从使用低温电子蒸发装置即电子烟和尼古丁液体制剂产生的气雾剂的至少一部分捕集的尼古丁百分数之间的相关性的非限制性实例。

## 发明详述

[0040] 尼古丁是化学兴奋剂并且当向个体和动物提供时,增加心率和血压。向个体的尼古丁转移与身体和/情感的满足的感觉有关。相比于单或双质子化的尼古丁盐,关于游离碱尼古丁的转移效率,相矛盾的报告已经被公布。关于游离碱尼古丁和尼古丁盐的转移效率的研究是复杂的并且已经产生不可预测的结果。另外,这样的转移效率研究已经在极其高的温度条件(与吸烟类似的)下被进行;因此,这些研究关于游离碱尼古丁和尼古丁盐在低温蒸发条件下例如低温蒸发装置即电子烟条件下的转移效率未提供足够的指南。一些报告已经指出,尼古丁游离碱在使用者中应该比任何对应的尼古丁盐引起更大的满足。

[0041] 本文已经出乎意料地发现,某些尼古丁液体制剂在个体中提供优于游离碱尼古丁的满足、并且与吸传统香烟的个体中的满足更类似的满足。满足效果与个体的尼古丁至肺例如肺的肺泡的转移效率和如至少在实施例8、实施例13以及实施例14中的非限制性实例中示出的尼古丁在血浆中的吸收的迅速升高一致。本文还已经出乎意料地发现,某些尼古丁液体制剂比其他尼古丁液体制剂提供更大的满足。这样的效果作为非限制性实例至少在实施例3和实施例8中已经在本文的实例性尼古丁液体制剂的血浆水平中被示出。这些结果证实对于尼古丁液体制剂例如尼古丁盐液体制剂,在血液中的尼古丁摄取的速率比尼古丁游离碱制剂更高。此外,本文描述的研究证实尼古丁液体制剂例如尼古丁盐的转移效率取决于在制剂中使用的酸。如在至少非限制性实施例13中所证实,在尼古丁液体制剂中使用的某些酸产生从液体制剂至蒸气和/或气雾剂的较好的转移。因此,本文描述用于在低温电子蒸发装置即电子烟或类似物中使用的尼古丁液体制剂,例如尼古丁盐液体制剂,所述尼古丁液体制剂提供与尼古丁至个体的肺的有效转移和在血浆中的尼古丁吸收的迅速升高一致的总体满足效果(general satisfaction effect)。因此,本文提供被用于通过口或鼻吸入从在低温蒸发装置即低温电子蒸发装置即电子烟中的尼古丁盐液体制剂产生的气雾剂的装置、包含一种或更多种尼古丁盐的尼古丁液体制剂、系统、药筒雾化器、试剂盒和方法,如本文描述的或如在阅读本文公开内容之后将对本领域技术人员明显的。

[0042] 与这些满足效果一致,本文已经出乎意料地发现,相比于传统的香烟的 $C_{\text{最大}}$ 和 $T_{\text{最大}}$ (类似地测量血浆尼古丁水平),当测量使用低温蒸发装置即电子烟吸入的游离碱尼古丁液体制剂的血浆尼古丁水平时, $C_{\text{最大}}$ (最大浓度)和 $T_{\text{最大}}$ (最大浓度被测量的时间)之间存在差异。还与这些满足效果一致的是,本文已经出乎意料地发现,相比于使用低温蒸发装置即电子烟吸入的尼古丁液体制剂例如尼古丁盐液体制剂的 $C_{\text{最大}}$ 和 $T_{\text{最大}}$ (类似地测量血浆尼古丁水平),当测量使用低温蒸发装置即电子烟吸入的游离碱尼古丁液体制剂的血浆尼古丁水平时, $C_{\text{最大}}$ 和 $T_{\text{最大}}$ 之间存在差异。另外,已经出乎意料地发现,相比于在吸入传统的香烟的烟的使用者的血浆中的尼古丁摄取的速率,在使用低温蒸发装置即电子烟吸入游离碱尼古丁液体制剂的使用者的血浆中的尼古丁摄取的速率之间存在差异。此外,已经出乎意料

地发现,相比于在使用低温蒸发装置即电子烟吸入尼古丁液体制剂例如尼古丁盐液体制剂的使用者的血浆中的尼古丁摄取的速率,在使用低温蒸发装置即电子烟吸入游离碱尼古丁液体制剂的使用者的血浆中的尼古丁摄取的速率之间存在差异。

[0043] 在某些实施方案中,使用在低温蒸发装置即电子烟中的游离碱尼古丁组合物产生的蒸气和/或气雾剂的吸入在血浆水平( $C_{\text{最大}}$ 和 $T_{\text{最大}}$ )方面不一定比得上当吸入时传统的香烟的尼古丁至血液的递送。另外,使用在低温蒸发装置即电子烟中的游离碱尼古丁组合物产生的蒸气和/或气雾剂的吸入在血浆水平( $C_{\text{最大}}$ 和 $T_{\text{最大}}$ )方面不一定比得上包含从尼古丁液体制剂例如尼古丁盐液体制剂产生的尼古丁的蒸气和/或气雾剂的吸入。另外,当测量在最初的0-8分钟内在血液中的尼古丁摄取的速率时,使用在低温蒸发装置即电子烟中的游离碱尼古丁组合物产生的蒸气和/或气雾剂的吸入在血浆水平方面不一定比得上当吸入时传统的香烟的尼古丁至血液的递送。另外,当测量在最初的0-8分钟内在血液中的尼古丁摄取的速率时,使用在低温蒸发装置即电子烟中的游离碱尼古丁组合物产生的蒸气和/或气雾剂的吸入在血浆水平方面不一定比得上包含从尼古丁液体制剂例如尼古丁盐液体制剂产生的尼古丁的蒸气和/或气雾剂的吸入。

[0044] 与当使用游离碱尼古丁作为在低温蒸发装置即电子烟中的尼古丁来源时在尼古丁血浆水平方面观察到的差异(相比于尼古丁液体制剂例如尼古丁盐液体制剂)一致,尼古丁液体制剂的转移效率将更多尼古丁从液体制剂递送至蒸气和/或气雾剂。如所证实,在非限制性实施例13中,相比于使用尼古丁液体制剂例如尼古丁盐液体制剂作为在低温电子蒸发装置即电子烟中的尼古丁来源,游离碱尼古丁作为在低温电子蒸发装置即电子烟中的尼古丁来源导致较少尼古丁在气雾剂中存在。另外,这与当使用游离碱尼古丁作为在低温蒸发装置即电子烟中的尼古丁来源时在尼古丁血浆水平方面观察到的差异(相比于使用尼古丁液体制剂例如尼古丁盐液体制剂)一致,其中尼古丁液体制剂从液体至蒸气和/或气雾剂的较高的转移效率导致在血液中的较高的尼古丁摄取的速率。对于此观察结果的一种解释是,包含尼古丁的气雾剂,例如气雾剂的液滴,更容易地被递送至使用者的肺/或其中的肺泡,这导致更有效摄取到使用者的血流中。此外,气雾剂以颗粒的形式被递送,所述颗粒被定尺寸以通过口腔或鼻腔被递送并且被递送至使用者的肺,例如使用者的肺的肺泡。

[0045] 相比于被蒸发的尼古丁,气雾化的尼古丁更可能行进至使用者的肺并且在肺泡中被吸收。相比于被蒸发的尼古丁,气雾化的尼古丁具有更大的机会在肺中被吸收的一个原因是,例如被蒸发的尼古丁具有更大的机会在使用者的口组织和上呼吸道组织中被吸收。此外,可能的是,相比于在肺组织中被吸收的尼古丁,尼古丁将以较慢的速率在口和上呼吸道中吸收,因此对于使用者产生较不令人满意的效果。如至少在非限制性实施例8和实施例13中所示出,使用低温电子蒸发装置即电子烟将尼古丁递送至使用者,在达到尼古丁在血液中的最大浓度的时间( $T_{\text{最大}}$ )与被递送至气雾剂的气雾化的尼古丁的量之间存在直接相关性。例如,相比于尼古丁苯甲酸盐(1:1尼古丁:苯甲酸摩尔比率)和尼古丁苹果酸盐(1:2尼古丁:苹果酸盐摩尔比率),使用游离碱尼古丁液体制剂导致气雾化的尼古丁的量的明显降低。另外,如在非限制性实施例8中所示出,相比于苯甲酸尼古丁和尼古丁苹果酸盐,对于游离碱,由较少气雾化的尼古丁造成了 $T_{\text{最大}}$ 更长并且因此在使用者的肺中较不迅速的摄取。

[0046] 相比于在室温和/或装置的操作温度下不降解的酸,在室温和/或装置的操作温度

下降解的酸需要较高的酸与尼古丁的摩尔比率以将相同摩尔量的酸从液体转移至气雾剂。因此,在某些实施方案中,相比于不降解的酸,需要两倍摩尔量的在室温和/或装置的操作温度下降解的酸以产生在气雾剂中(在某些实施方案中,在气雾剂的非气相(例如,液滴)中)包含相同摩尔量的尼古丁的气雾剂。如在非限制性实施例13中所示出,在苯甲酸与尼古丁摩尔比率和捕集的酸的百分数之间的相关性证实越多的酸在气雾剂(在某些实施方案中,在气雾剂的非气相中),并且因此,越多的尼古丁可能存在于气雾剂(在某些实施方案中,在气雾剂的非气相中)。另外,已知苹果酸在约150°C下分解,所述温度低于低温电子蒸发装置即电子烟操作的温度,并且如非限制性实施例13中所示出,当在尼古丁液体制剂中使用苹果酸时,在液体制剂中小于50%的苹果酸被回收。这明显不同于当在尼古丁液体制剂中使用苯甲酸时,在液体制剂中90%的苯甲酸被回收。苹果酸的较低的回收百分数可能是由于苹果酸的降解。因此,如在实施例13中所示出,相比于苯甲酸,需要约两倍量的苹果酸以产生在气雾剂中(在某些实施方案中在气雾剂的非气相中)包含相同摩尔量的酸的气雾剂,并且因此,可能需要两倍量的苹果酸以产生在气雾剂中(在某些实施方案中在气雾剂的非气相中)包含相同量的尼古丁的气雾剂。此外,苹果酸的降解产物可能在气雾剂中存在,当使用所述装置和苹果酸尼古丁液体制剂时,这可以导致使用者具有令人不快的经历。在某些实施方案中,令人不快的经历包括味道、神经反应、和/或口腔、上呼吸道、和/或肺中的一种或更多种的刺激。

[0047] 酸在气雾剂中的存在使尼古丁稳定和/或将尼古丁运送至使用者的肺。在某些实施方案中,制剂包含1:1比率的酸官能团的摩尔与尼古丁的摩尔,使得尼古丁在通过低温电子蒸发装置即电子烟产生的气雾剂中被稳定。在某些实施方案中,制剂包含1:1比率的羧酸官能团氢的摩尔与尼古丁的摩尔,使得尼古丁在通过低温电子蒸发装置即电子烟产生的气雾剂中被稳定。如在实施例14中所示出,尼古丁以1:1比率的苯甲酸的摩尔与尼古丁的摩尔被气雾化,并且因为苯甲酸包含一个羧酸官能团,所以尼古丁以1:1比率的羧酸官能团的摩尔与尼古丁的摩尔被气雾化。另外,如在实施例14中所示出,尼古丁以0.5:1比率的琥珀酸的摩尔与尼古丁的摩尔被气雾化,并且因为琥珀酸包含两个羧酸官能团,所以尼古丁以1:1比率的羧酸官能团的摩尔与尼古丁的摩尔被气雾化。如在实施例14中所示出,每个尼古丁分子与一个羧酸官能团缔合并因此可能被该酸质子化。此外,这证实尼古丁可能以质子化形式在气雾剂中被递送至使用者的肺。

[0048] 在尼古丁液体制剂中不使用酸的一些原因在下文中被列出。在尼古丁液体制剂中使用某些酸的其他原因不与尼古丁摄取速率有关。在某些实施方案中,腐蚀性的或以其他方式与电子蒸发装置材料不相容的酸在尼古丁液体制剂中不被使用。作为非限制性实例,硫酸将腐蚀装置部件和/或与装置部件反应,使得硫酸不适于被包含在尼古丁液体制剂中。在某些实施方案中,对电子蒸发装置的使用者有毒的酸不可用于尼古丁液体制剂,因为所述酸对人类消耗、摄取、或吸入是不相容的。作为非限制性实例,硫酸是这样的酸的实例,其可能不适于低温电子蒸发装置即电子烟装置的使用者,这取决于组合物的实施方案。在某些实施方案中,对使用者是苦的或另外不好的味道的(bad-tasting)在液体制剂中的酸不可用于尼古丁液体制剂。这样的酸的非限制性实例是在高浓度下的乙酸或柠檬酸。在某些实施方案中,在室温下和/或在装置的操作温度下氧化的酸不被包含在尼古丁液体制剂中。这样的酸的非限制性实例包括在室温和/或装置的操作温度下不稳定的山梨酸和苹果

酸。酸在室温或操作温度下分解可以指示该酸不适用于该实施方案的制剂。作为非限制性实例,柠檬酸在175°C下分解,并且苹果酸在140°C下分解,因此对于在200°C下操作的装置,这些酸可能是不合适的。在某些实施方案中,在组合物成分中具有差的溶解度的酸不适用于本文组合物的某些实施方案。作为非限制性实例,具有以1:2摩尔比率的尼古丁和酒石酸的组成的尼古丁二酒石酸盐在环境条件下将不产生在丙二醇(PG)或植物甘油(VG)或PG和VG的任何混合物中的以0.5% (w/w) 尼古丁或更高和0.9% (w/w) 酒石酸或更高的浓度的溶液。如本文所使用,重量百分比(w/w)指的是相对于总制剂的重量的单独的组分的重量。

[0049] 在某些实施方案中,使用具有在20-300mmHg@200°C之间的蒸气压、或>20mmHg@200°C的蒸气压、或从20mmHg至300mmHg@200°C的蒸气压、或从20mmHg至200mmHg@200°C的蒸气压、在20mmHg和300mmHg@200°C之间的蒸气压的酸制成的尼古丁液体制剂,例如尼古丁盐液体制剂,提供与传统的香烟类似的或接近传统的香烟的满足(相比于其他尼古丁盐制剂或相比于尼古丁游离碱制剂)。对于非限制性实例,满足现有命题的一个或更多个标准的酸包括水杨酸、山梨酸、苯甲酸、月桂酸、以及乙酰丙酸。在某些实施方案中,使用具有至少50°C的沸点和熔点之间的差异、以及大于160°C的沸点、以及小于160°C的熔点的酸制成的尼古丁液体制剂,例如尼古丁盐液体制剂,提供与传统的香烟类似的或接近传统的香烟的满足(相比于其他尼古丁盐制剂或相比于尼古丁游离碱制剂)。对于非限制性实例,满足现有命题的标准的酸包括水杨酸、山梨酸、苯甲酸、丙酮酸、月桂酸、以及乙酰丙酸。在某些实施方案中,使用具有至少50°C的沸点和熔点之间的差异、以及小于操作温度至多40°C的沸点、以及低于操作温度至少40°C的熔点的酸制备的尼古丁液体制剂,例如尼古丁盐液体制剂,提供与传统的香烟类似的或接近传统的香烟的满足(相比于其他尼古丁盐制剂或相比于尼古丁游离碱制剂)。在某些实施方案中,操作温度可以是100°C至300°C、或约200°C、约150°C至约250°C、180°C至220°C、约180°C至约220°C、185°C至215°C、约185°C至约215°C、约190°C至约210°C、190°C至210°C、195°C至205°C、或约195°C至约205°C。对于非限制性实例,满足前面提及的标准的酸包括水杨酸、山梨酸、苯甲酸、丙酮酸、月桂酸、以及乙酰丙酸。在某些实施方案中,对于优选的某些尼古丁盐制剂,这些标准的组合被本文预期。

[0050] 如在本说明书和权利要求书中所使用,单数形式“一(a)”、“一(an)”和“该(the)”包括复数指示物,除非上下文另外清楚地指示。

[0051] 如在本说明书和权利要求书中所使用,术语“蒸气”指的是材料的气体或气相。如在本说明书和权利要求书中所使用,术语“气雾剂”指的是在空气或气体中分散的颗粒的胶状悬浮体,例如液滴。

[0052] 如本文所使用,术语“有机酸”指的是具有酸性性质的有机化合物(例如,通过Brønsted-Lowry定义、或路易斯定义(Lewis definition))。常见有机酸是羧酸,其酸度与其羧基-COOH有关。二羧酸具有两个羧酸基团。有机物的相对酸度通过其 $pK_a$ 值来测量并且本领域技术人员知道如何基于有机酸的给出的 $pK_a$ 值来确定有机酸的酸度。如本文所使用,术语“酮酸(keto acid)”指的是包含羧酸基团和酮基团的有机化合物。常见类型的酮酸包括具有与羧酸相邻的酮基的 $\alpha$ -酮酸、或2-氧代酸,例如丙酮酸或草酰乙酸;在从羧酸的第二个碳处具有酮基的 $\beta$ -酮酸、或3-氧代酸,例如乙酰乙酸;在从羧酸的第三个碳处具有酮基的 $\gamma$ -酮酸、或4-氧代酸,例如乙酰丙酸。

[0053] 如本文所使用,术语“电子烟”或“低温蒸发装置”指的是将液体溶液蒸发成气雾

剂雾(aerosol mist)、模拟吸烟的行为的电子吸入器。液体溶液包含含有尼古丁的制剂。有许多根本不像常规的香烟的低温蒸发装置,即电子烟。含有的尼古丁的量可以由使用者通过吸入来选择。通常,低温电子蒸发装置,即电子烟包括三个重要部件:充当烟嘴(mouthpiece)和用于液体的储器的塑料药筒、蒸发液体的“雾化器(atomizer)”、以及电池。其他实施方案的低温蒸发装置,即电子烟包括组合的雾化器和储器(被称为“药筒雾化器”(其可以或不可以是一次性的)、可以与药筒雾化器整合或不整合的烟嘴、以及电池。

[0054] 如在本说明书和权利要求书中所使用,除非另外陈述,否则术语“约”指的是1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、或25%的变化,这取决于实施方案。

[0055] 用于本文描述的尼古丁盐的合适的载体(例如,液体溶剂)包括其中尼古丁盐在环境条件下是可溶的、使得尼古丁盐不形成固体沉淀的介质。实例包括但不限于甘油、丙二醇、亚丙基二醇、水、乙醇及类似物,以及其组合。在某些实施方案中,液体载体包含从约0%至约100%的丙二醇以及从约100%至约0%的植物甘油。在某些实施方案中,液体载体包含从约10%至约70%的丙二醇以及从约90%至约30%的植物甘油。在某些实施方案中,液体载体包含从约20%至约50%的丙二醇以及从约80%至约50%的植物甘油。在某些实施方案中,液体载体包含约30%的丙二醇以及约70%的植物甘油。

[0056] 本文描述的制剂在尼古丁浓度方面变化。在某些制剂中,尼古丁在制剂中的浓度是稀的。在某些制剂中,在制剂中的尼古丁浓度是较不稀的。在某些制剂中,尼古丁在尼古丁液体制剂中的浓度是从约1% (w/w) 至约25% (w/w)。在某些制剂中,尼古丁在尼古丁液体制剂中的浓度是从约1% (w/w) 至约20% (w/w)。在某些制剂中,尼古丁在尼古丁液体制剂中的浓度是从约1% (w/w) 至约18% (w/w)。在某些实施方案中,尼古丁在尼古丁液体制剂中的浓度是从约1% (w/w) 至约15% (w/w)。在某些制剂中,尼古丁在尼古丁液体制剂中的浓度是从约4% (w/w) 至约12% (w/w)。在某些制剂中,尼古丁在尼古丁液体制剂中的浓度是从约2% (w/w) 至约6% (w/w)。在某些制剂中,尼古丁在尼古丁液体制剂中的浓度是约5% (w/w)。在某些制剂中,尼古丁在尼古丁液体制剂中的浓度是约4% (w/w)。在某些制剂中,尼古丁在尼古丁液体制剂中的浓度是约3% (w/w)。在某些制剂中,尼古丁在尼古丁液体制剂中的浓度是约2% (w/w)。在某些实施方案中,尼古丁在尼古丁液体制剂中的浓度是约1% (w/w)。在某些制剂中,尼古丁在尼古丁液体制剂中的浓度是从约1% (w/w) 至约25% (w/w)。

[0057] 本文描述的制剂在尼古丁盐浓度方面变化。在某些制剂中,尼古丁盐在尼古丁液体制剂中的浓度是稀的。在某些制剂中,在制剂中的尼古丁盐浓度是较不稀的。在某些制剂中,尼古丁盐在尼古丁液体制剂中的浓度是从约1% (w/w) 至约25% (w/w)。在某些制剂中,尼古丁盐在尼古丁液体制剂中的浓度是从约1% (w/w) 至约20% (w/w)。在某些制剂中,尼古丁盐在尼古丁液体制剂中的浓度是从约1% (w/w) 至约18% (w/w)。在某些实施方案中,尼古丁盐在尼古丁液体制剂中的浓度是从约1% (w/w) 至约15% (w/w)。在某些制剂中,尼古丁盐在尼古丁液体制剂中的浓度是从约4% (w/w) 至约12% (w/w)。在某些制剂中,尼古丁盐在尼古丁液体制剂中的浓度是从约2% (w/w) 至约6% (w/w)。在某些制剂中,尼古丁盐在尼古丁液体制剂中的浓度是约5% (w/w)。在某些制剂中,尼古丁盐在尼古丁液体制剂中的浓度是约4% (w/w)。在某些制剂中,尼古丁盐在尼古丁液体制剂中的浓度是约3% (w/w)。在某些制剂中,尼古丁盐在尼古丁液体制剂中的浓度是约2% (w/w)。

[0058] 在某些实施方案中,尼古丁盐在尼古丁液体制剂中的浓度是约1% (w/w)。在某些

制剂中,较不稀的浓度的一种尼古丁盐连同较稀的浓度的第二种尼古丁盐一起被使用。在某些制剂中,尼古丁在第一尼古丁液体制剂中的浓度是从约1%至约20%,并且与具有从约1%至约20%或其中的任何范围或浓度的浓度的尼古丁的第二尼古丁液体制剂组合。在某些制剂中,尼古丁盐在第一尼古丁液体制剂中的浓度是从约1%至约20%,并且与具有从1%至20%或其中的任何范围或浓度的浓度的尼古丁的第二尼古丁液体制剂组合。在某些制剂中,尼古丁盐在第一尼古丁液体制剂中的浓度是从约1%至约20%,并且与具有从1%至20%或其中的任何范围或浓度的浓度的尼古丁盐的第二尼古丁液体制剂组合。如关于尼古丁在尼古丁液体制剂中的浓度所使用,术语“约”指的是0.05%的范围(即,如果浓度是从约2%,则范围是1.95%-2.05%)、0.1%的范围(即,如果浓度是从约2%,则范围是1.9%-2.1%)、0.25%的范围(即,如果浓度是从约2%,则范围是1.75%-2.25%)、0.5%的范围(即,如果浓度是从约2%,则范围是1.5%-2.5%)、或1%的范围(即,如果浓度是从约4%,则范围是3%-5%),这取决于实施方案。

[0059] 在某些实施方案中,制剂包含有机酸和/或无机酸。在某些实施方案中,合适的有机酸包括羧酸。在某些实施方案中,本文公开的有机羧酸是一元羧酸、二元羧酸(包含两个羧酸基团的有机酸)、以及包含芳族基团的羧酸例如苯甲酸类、羟基羧酸类、杂环羧酸类、萜类酸(terpenoid acid)、以及糖酸类例如果胶酸类、氨基酸类、环脂肪族酸类、脂肪族羧酸类、酮羧酸类、及类似物。在某些实施方案中,合适的酸包括甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、己酸、辛酸、癸酸、柠檬酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、亚麻酸、苯乙酸、苯甲酸、丙酮酸、乙酰丙酸、酒石酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、葡萄糖酸、糖二酸、水杨酸、山梨酸、丙二酸、苹果酸、或其组合。在某些实施方案中,合适的酸包括苯甲酸、丙酮酸、水杨酸、乙酰丙酸、苹果酸、琥珀酸、以及柠檬酸中的一种或更多种。在某些实施方案中,合适的酸包括苯甲酸、丙酮酸、以及水杨酸中的一种或更多种。在某些实施方案中,合适的酸包括苯甲酸。

[0060] 尼古丁盐通过添加合适的酸(包括有机酸或无机酸)而形成。在某些实施方案中,合适的有机酸包括羧酸。在某些实施方案中,本文公开的有机羧酸是一元羧酸、二元羧酸(包含两个羧酸基团的有机酸)、包含芳族基团的羧酸例如苯甲酸类、羟基羧酸类、杂环羧酸类、帖类酸、糖酸类例如果胶酸类、氨基酸类、环脂肪族酸类、脂肪族羧酸类、酮羧酸类、及类似物。在某些实施方案中,本文使用的有机酸是一元羧酸。尼古丁盐由向尼古丁添加合适的酸而形成。在某些实施方案中,合适的酸包括甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、己酸、辛酸、癸酸、柠檬酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、亚麻酸、苯乙酸、苯甲酸、丙酮酸、乙酰丙酸、酒石酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、葡萄糖酸、糖二酸、水杨酸、山梨酸、丙二酸、苹果酸、或其组合。在某些实施方案中,合适的酸包括苯甲酸、丙酮酸、水杨酸、乙酰丙酸、苹果酸、琥珀酸、以及柠檬酸中的一种或更多种。在某些实施方案中,合适的酸包括苯甲酸、丙酮酸、以及水杨酸中的一种或更多种。在某些实施方案中,合适的酸包括苯甲酸。

[0061] 在某些实施方案中,制剂包含各种化学计量比率和/或摩尔比率的酸与尼古丁、酸性官能团与尼古丁、以及酸性官能团氢与尼古丁。在某些实施方案中,尼古丁与酸的化学计量比率(尼古丁:酸)是1:1、1:2、1:3、1:4、2:3、2:5、2:7、3:4、3:5、3:7、3:8、3:10、3:11、4:5、4:7、4:9、4:10、4:11、4:13、4:14、4:15、5:6、5:7、5:8、5:9、5:11、5:12、5:13、5:14、5:16、5:17、5:18、或5:19。在本文提供的某些制剂中,尼古丁与酸的化学计量比率是1:1、1:2、1:3、

或1:4。在某些实施方案中,酸与尼古丁在制剂中的摩尔比率是约0.25:1、约0.3:1、约0.4:1、约0.5:1、约0.6:1、约0.7:1、约0.8:1、约0.9:1、约1:1、约1.2:1、约1.4:1、约1.6:1、约1.8:1、约2:1、约2.2:1、约2.4:1、约2.6:1、约2.8:1、约3:1、约3.2:1、约3.4:1、约3.6:1、约3.8:1、或约4:1。在某些实施方案中,酸性官能团与尼古丁在制剂中的摩尔比率是0.25:1、约0.3:1、约0.4:1、约0.5:1、约0.6:1、约0.7:1、约0.8:1、约0.9:1、约1:1、约1.2:1、约1.4:1、约1.6:1、约1.8:1、约2:1、约2.2:1、约2.4:1、约2.6:1、约2.8:1、约3:1、约3.2:1、约3.4:1、约3.6:1、约3.8:1、或约4:1。在某些实施方案中,酸性官能团氢与尼古丁在制剂中的摩尔比率是约0.25:1、约0.3:1、约0.4:1、约0.5:1、约0.6:1、约0.7:1、约0.8:1、约0.9:1、约1:1、约1.2:1、约1.4:1、约1.6:1、约1.8:1、约2:1、约2.2:1、约2.4:1、约2.6:1、约2.8:1、约3:1、约3.2:1、约3.4:1、约3.6:1、约3.8:1、或约4:1。在某些实施方案中,酸与尼古丁在气雾剂中的摩尔比率是约0.25:1、约0.3:1、约0.4:1、约0.5:1、约0.6:1、约0.7:1、约0.8:1、约0.9:1、约1:1、约1.2:1、约1.4:1、约1.6:1、约1.8:1、约2:1、约2.2:1、约2.4:1、约2.6:1、约2.8:1、约3:1、约3.2:1、约3.4:1、约3.6:1、约3.8:1、或约4:1。在某些实施方案中,酸性官能团与尼古丁在气雾剂中的摩尔比率是约0.25:1、约0.3:1、约0.4:1、约0.5:1、约0.6:1、约0.7:1、约0.8:1、约0.9:1、约1:1、约1.2:1、约1.4:1、约1.6:1、约1.8:1、约2:1、约2.2:1、约2.4:1、约2.6:1、约2.8:1、约3:1、约3.2:1、约3.4:1、约3.6:1、约3.8:1、或约4:1。在某些实施方案中,酸性官能团氢与尼古丁在气雾剂中的摩尔比率是约0.25:1、约0.3:1、约0.4:1、约0.5:1、约0.6:1、约0.7:1、约0.8:1、约0.9:1、约1:1、约1.2:1、约1.4:1、约1.6:1、约1.8:1、约2:1、约2.2:1、约2.4:1、约2.6:1、约2.8:1、约3:1、约3.2:1、约3.4:1、约3.6:1、约3.8:1、或约4:1。

[0062] 尼古丁是包含两个碱性氮的生物碱分子。其可以以不同的质子化状态存在。例如,如果没有质子化存在,尼古丁被称为“游离碱”。如果一个氮被质子化,那么尼古丁是“单质子化的”。

[0063] 在某些实施方案中,尼古丁液体制剂通过以下被形成:向尼古丁添加合适的酸,在环境温度下或在升高的温度下搅拌净混合物(neat mixture),并且然后用载体混合物例如丙二醇和甘油的混合物稀释该净混合物。在某些实施方案中,合适的酸在稀释之前被尼古丁完全溶解。合适的酸可以在稀释之前不被尼古丁完全溶解。向尼古丁添加合适的酸以形成净混合物可以引起放热反应。向尼古丁添加合适的酸以形成净混合物可以在55°C下被进行。向尼古丁添加合适的酸以形成净混合物可以在90°C下被进行。净化混合物在稀释之前可以被冷却至环境温度。稀释可以在升高的温度下被进行。

[0064] 在某些实施方案中,尼古丁液体制剂通过将尼古丁和合适的酸在载体混合物例如丙二醇和甘油的混合物中组合被制备。将尼古丁和第一载体混合物的混合物与合适的酸在第二载体混合物中的混合物组合。在某些实施方案中,第一载体混合物和第二载体混合物在组成上是相同的。在某些实施方案中,第一载体混合物和第二载体混合物在组成上是不相同的。在某些实施方案中,需要加热尼古丁/酸/载体混合物以有助于完全溶解。在某些实施方案中,搅拌尼古丁/酸/载体混合物足以有助于完全溶解。

[0065] 在某些实施方案中,尼古丁液体制剂被制备并且被添加至按重量计3:7比率的丙二醇(PG)/植物甘油(VG)的溶液,并且被充分混合。尽管本文描述为产生10g的每个制剂,然而下文注明的所有程序是可缩放的。制剂的其他方式也可以被采用以形成下文注明的制剂,而不偏离本文公开内容,并且在阅读本文公开内容之后对本领域技术人员将是已知的。

[0066] 在某些实施方案中,被包含在尼古丁液体制剂中的酸通过酸的蒸气压被确定。在某些实施方案中,尼古丁液体制剂包含具有与游离碱尼古丁的蒸气压类似的蒸气压的酸。在某些实施方案中,尼古丁液体制剂由具有与游离碱尼古丁在装置的加热温度下的蒸气压类似的蒸气压的酸形成。作为非限制性实例,图3图示此趋势。由尼古丁和苯甲酸;尼古丁和丙酮酸;尼古丁和水杨酸;或尼古丁和乙酰丙酸形成的尼古丁盐是在个体使用者中产生与尼古丁的有效转移和尼古丁血浆水平的迅速升高一致的满足的盐。此模式可能是由于在加热尼古丁液体制剂期间的作用机制。尼古丁盐可以在装置的加热温度下或刚刚低于装置的加热温度解离,产生游离碱尼古丁和单独的酸的混合物。在那时,如果尼古丁和酸两者均具有相同的蒸气压,它们可以在相同的时间雾化,引起游离碱尼古丁和成分酸两者转移至使用者。在某些实施方案中,用于在低温电子蒸发装置即电子烟中加热之后产生可吸入气雾剂的尼古丁液体制剂,例如尼古丁盐液体制剂,可以包含在生物学上可接受的液体载体中的尼古丁盐;其中被用于形成所述尼古丁盐的酸的特征在于,蒸气压在200°C下在20-4000mmHg之间。在某些实施方案中,被用于形成尼古丁盐的酸的特征在于,蒸气压在200°C下在20-2000mmHg之间。在某些实施方案中,被用于形成尼古丁盐的酸的特征在于,蒸气压在200°C下在100-300mmHg之间。

[0067] 出乎意料地,不同的尼古丁液体制剂在个体中产生不同程度的满足。在某些实施方案中,尼古丁盐的质子化程度影响满足,使得相比于较少的质子化,较多的质子化较不令人满足。在某些实施方案中,在制剂、蒸气、和/或气雾剂中的尼古丁,例如尼古丁盐是单质子化的。在某些实施方案中,在制剂、蒸气、和/或气雾剂中的尼古丁,例如尼古丁盐是双质子化的。在某些实施方案中,在制剂、蒸气、和/或气雾剂中的尼古丁,例如尼古丁盐以多于一种质子化状态存在,例如单质子化的尼古丁盐和双质子化的尼古丁盐的平衡。在某些实施方案中,尼古丁的质子化程度取决于在盐形成反应中使用的尼古丁:酸的化学计量比率。在某些实施方案中,尼古丁的质子化程度取决于溶剂。在某些实施方案中,尼古丁的质子化程度是未知的。

[0068] 在某些实施方案中,单质子化的尼古丁盐在使用者中产生高度的满足。例如,尼古丁苯甲酸盐和尼古丁水杨酸盐是单质子化的尼古丁盐并且在使用者中产生高度的满足。此趋势的原因可以由以下的作用机制来解释:其中尼古丁在与成分酸转移至蒸气之前首先被去质子化,然后在重新质子化之后被在气雾剂中的酸稳定,并且通过酸向下游运送到使用者的肺。此外,游离碱尼古丁的缺乏的满足指示第二因素可能是重要的。取决于盐,尼古丁盐可以当其是在其最优程度的质子化时表现最好。例如,如在非限制性实施例13中所描述,尼古丁苯甲酸盐以1:1比率的苯甲酸与尼古丁将最大量的尼古丁转移至气雾剂。较低的摩尔比率产生较少尼古丁被转移至气雾剂,并且高于1:1摩尔比率的苯甲酸与尼古丁不导致任何另外的尼古丁转移至气雾剂。这可以被解释为1摩尔的尼古丁与1摩尔的苯甲酸缔合或相互作用以形成盐。当没有足够的苯甲酸与所有尼古丁分子缔合时,在制剂中剩下的未质子化的游离碱尼古丁被蒸发,因此降低对于使用者的满足。

[0069] 在某些实施方案中,在室温或低温电子蒸发装置即低温电子烟的操作温度下降解的酸不向使用者提供相同程度的满足。例如,相比于苯甲酸,需要两倍量的在低温电子烟的操作温度下降解的苹果酸将相同摩尔量的酸从液体转移至气雾剂。因此,在某些实施方案中,相比于苯甲酸,需要两倍摩尔量的苹果酸以在气雾剂中(在某些实施方案中在气雾

剂的非气相中)产生包含相同摩尔量的尼古丁的气雾剂。此外,因为苹果酸包含两个羧酸基团并且苯甲酸包含一个,相比于在尼古丁液体制剂中的苯甲酸,当使用苹果酸时需要四倍量的酸性官能团。此外,因为苹果酸包含两个羧酸基团并且苯甲酸包含一个,相比于在尼古丁液体制剂中的苯甲酸,当使用苹果酸时需要四倍量的酸性官能团氢。在某些实施方案中,在酸降解时产生的一种或更多种化学品对使用者产生令人不愉快的经历。在某些实施方案中,令人不快的经历包括味道、神经反应、和/或口腔、上呼吸道、和/或肺中的一种或更多种的刺激。

[0070] 在某些实施方案中,本文提供用于产生可吸入气雾剂的方法、系统、装置、制剂、以及试剂盒,所述可吸入气雾剂包含用于向使用者递送的尼古丁,所述方法包括使用低温电子蒸发装置,即电子烟,所述低温电子蒸发装置包含尼古丁液体制剂和加热器,其中尼古丁液体制剂包含所述尼古丁、酸、以及生物学上可接受的液体载体,其中使用电子烟包括:向所述加热器提供一定量的所述尼古丁液体制剂;所述加热器通过加热所述量的所述尼古丁液体制剂形成气雾剂,其中在所述量中的所述酸的至少约50%处于所述气雾剂中,并且其中在所述量中的所述尼古丁的至少约90%处于所述气雾剂中。在某些实施方案中,在所述量中的所述酸的至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、或至少约99%处于所述气雾剂中。在某些实施方案中,在所述量中的所述酸的至少约50%至约99%处于所述气雾剂中。在某些实施方案中,在所述量中的所述酸的至少约50%至约95%处于所述气雾剂中。在某些实施方案中,在所述量中的所述酸的至少约50%至约90%处于所述气雾剂中。在某些实施方案中,在所述量中的所述酸的至少约50%至约80%处于所述气雾剂中。在某些实施方案中,在所述量中的所述酸的至少约50%至约70%处于所述气雾剂中。在某些实施方案中,在所述量中的所述酸的至少约50%至约60%处于所述气雾剂中。在某些实施方案中,在所述量中的所述酸的至少约60%至约99%处于所述气雾剂中。在某些实施方案中,在所述量中的所述酸的至少约60%至约95%处于所述气雾剂中。在某些实施方案中,在所述量中的所述酸的至少约60%至约80%处于所述气雾剂中。在某些实施方案中,在所述量中的所述酸的至少约60%至约70%处于所述气雾剂中。在某些实施方案中,在所述量中的所述酸的至少约70%至约99%处于所述气雾剂中。在某些实施方案中,在所述量中的所述酸的至少约70%至约95%处于所述气雾剂中。在某些实施方案中,在所述量中的所述酸的至少约70%至约90%处于所述气雾剂中。在某些实施方案中,在所述量中的所述酸的至少约70%至约80%处于所述气雾剂中。

[0071] 在某些实施方案中,气雾剂以被定尺寸以通过口腔或鼻腔被递送并且被递送至使用者的肺(例如使用者的肺的肺泡)的颗粒被递送。在某些实施方案中,使用尼古丁液体制剂,例如尼古丁盐液体制剂产生的气雾剂(所述尼古丁液体制剂使用低温电子蒸发装置,例如低温电子烟产生)以被定尺寸以通过口腔或鼻腔被递送并且被递送至使用者的肺(例如使用者的肺的肺泡)的颗粒被递送。在某些实施方案中,在使用者的肺中,例如在使用者的肺的肺泡中的摄取速率受气雾剂颗粒尺寸影响。在某些实施方案中,气雾剂颗粒被定尺寸为从约0.1微米至约5微米、从约0.1微米至约4.5微米、从约0.1微米至约4微米、从约0.1微米至约3.5微米、从约0.1微米至约3微米、从约0.1微米至约2.5微米、从约0.1微米至约2微米、从约0.1微米至约1.5微米、从约0.1微米至约1微米、从约0.1微米至约0.9微米、从约

0.1微米至约0.8微米、从约0.1微米至约0.7微米、从约0.1微米至约0.6微米、从约0.1微米至约0.5微米、从约0.1微米至约0.4微米、从约0.1微米至约0.3微米、从约0.1微米至约0.2微米、从约0.2微米至约5微米、从约0.2微米至约4.5微米、从约0.2微米至约4微米、从约0.2微米至约3.5微米、从约0.2微米至约3微米、从约0.2微米至约2.5微米、从约0.2微米至约2微米、从约0.2微米至约1.5微米、从约0.2微米至约1微米、从约0.2微米至约0.9微米、从约0.2微米至约0.8微米、从约0.2微米至约0.7微米、从约0.2微米至约0.6微米、从约0.2微米至约0.5微米、从约0.2微米至约0.4微米、从约0.2微米至约0.3微米、从约0.3微米至约5微米、从约0.3微米至约4.5微米、从约0.3微米至约4微米、从约0.3微米至约3.5微米、从约0.3微米至约3微米、从约0.3微米至约2.5微米、从约0.3微米至约2微米、从约0.3微米至约1.5微米、从约0.3微米至约1微米、从约0.3微米至约0.9微米、从约0.3微米至约0.8微米、从约0.3微米至约0.7微米、从约0.3微米至约0.6微米、从约0.3微米至约0.5微米、从约0.3微米至约0.4微米、从约0.4微米至约5微米、从约0.4微米至约4.5微米、从约0.4微米至约4微米、从约0.4微米至约3.5微米、从约0.4微米至约3微米、从约0.4微米至约2.5微米、从约0.4微米至约2微米、从约0.4微米至约1.5微米、从约0.4微米至约1微米、从约0.4微米至约0.9微米、从约0.4微米至约0.8微米、从约0.4微米至约0.7微米、从约0.4微米至约0.6微米、从约0.4微米至约0.5微米、从约0.5微米至约5微米、从约0.5微米至约4.5微米、从约0.5微米至约4微米、从约0.5微米至约3.5微米、从约0.5微米至约3微米、从约0.5微米至约2.5微米、从约0.5微米至约2微米、从约0.5微米至约1.5微米、从约0.5微米至约1微米、从约0.5微米至约0.9微米、从约0.5微米至约0.8微米、从约0.5微米至约0.7微米、从约0.5微米至约0.6微米、从约0.6微米至约5微米、从约0.6微米至约4.5微米、从约0.6微米至约4微米、从约0.6微米至约3.5微米、从约0.6微米至约3微米、从约0.6微米至约2.5微米、从约0.6微米至约2微米、从约0.6微米至约1.5微米、从约0.6微米至约1微米、从约0.6微米至约0.9微米、从约0.6微米至约0.8微米、从约0.6微米至约0.7微米、从约0.8微米至约5微米、从约0.8微米至约4.5微米、从约0.8微米至约4微米、从约0.8微米至约3.5微米、从约0.8微米至约3微米、从约0.8微米至约2.5微米、从约0.8微米至约2微米、从约0.8微米至约1.5微米、从约0.8微米至约1微米、从约0.8微米至约0.9微米、从约0.9微米至约5微米、从约0.9微米至约4.5微米、从约0.9微米至约4微米、从约0.9微米至约3.5微米、从约0.9微米至约3微米、从约0.9微米至约2.5微米、从约0.9微米至约2微米、从约0.9微米至约1.5微米、从约0.9微米至约1微米、从约1微米至约5微米、从约1微米至约4.5微米、从约1微米至约4微米、从约1微米至约3.5微米、从约1微米至约3微米、从约1微米至约2.5微米、从约1微米至约2微米、从约1微米至约1.5微米。

[0072] 在某些实施方案中,向所述加热器提供的尼古丁液体制剂的量包括体积或质量。在某些实施方案中,量“按每次抽吸”被定量。在某些实施方案中,量包括约1 $\mu$ L、约2 $\mu$ L、约3 $\mu$ L、约4 $\mu$ L、约5 $\mu$ L、约6 $\mu$ L、约7 $\mu$ L、约8 $\mu$ L、约9 $\mu$ L、约10 $\mu$ L、约15 $\mu$ L、约20 $\mu$ L、约25 $\mu$ L、约30 $\mu$ L、约35 $\mu$ L、约40 $\mu$ L、约45 $\mu$ L、约50 $\mu$ L、约60 $\mu$ L、约70 $\mu$ L、约80 $\mu$ L、约90 $\mu$ L、约100 $\mu$ L、或大于约100 $\mu$ L的体积。在某些实施方案中,量包括约1mg、约2mg、约3mg、约4mg、约5mg、约6mg、约7mg、约8mg、约9mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg、或大于约100mg的质量。

[0073] 在盐形成中使用的成分酸的味道可以是在选择酸中的考量。合适的酸在使用的浓

度内对人类可以具有最小毒性或没有毒性。合适的酸可以与其在使用的浓度下接触或可能接触的电子香烟部件是相容的。即,这样的酸不降解与其接触或可能接触的电子香烟部件或不以其他方式与其接触或可能接触的电子香烟部件反应。在盐形成中使用的成分酸的气味可以是在选择合适的酸中的考量。尼古丁盐在载体中的浓度可以影响个体使用者中的满足。在某些实施方案中,制剂的味道通过改变酸来调整。在某些实施方案中,制剂的味道通过添加外源性的食用香料来调整。在某些实施方案中,尝起来或闻起来令人不愉快的酸以最小量被使用以减轻这样的特性。在某些实施方案中,外源性的闻起来或尝起来令人愉快的酸被添加至制剂。可以以某些水平向主流气雾剂提供味道和香气的盐的实例包括尼古丁乙酸盐、尼古丁草酸盐、尼古丁苹果酸盐、尼古丁异戊酸盐、尼古丁乳酸盐、尼古丁柠檬酸盐、尼古丁苯乙酸盐以及尼古丁肉豆蔻酸盐。

[0074] 尼古丁液体制剂可以在低温电子蒸发装置即电子香烟中加热之后产生可吸入气雾剂。吸入的尼古丁气雾剂或尼古丁盐气雾剂的量可以是使用者确定的。使用者可以,例如通过调整其吸入强度修改吸入的尼古丁或尼古丁盐的量。

[0075] 制剂在本文被描述,其包含两种或更多种尼古丁盐。在其中制剂包含两种或更多种尼古丁盐的某些实施方案中,每个单独的尼古丁盐如本文描述的被形成。

[0076] 如本文所使用,尼古丁液体制剂指的是单独的尼古丁盐或尼古丁盐与被用于电子香烟的其他合适的化学组分例如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂、和/或赋形剂的混合物。在某些实施方案中,尼古丁液体制剂在环境条件下被搅拌持续20分钟。在某些实施方案中,尼古丁液体制剂在55℃下被加热且被搅拌持续20分钟。在某些实施方案中,尼古丁液体制剂在90℃下被加热且被搅拌持续60分钟。在某些实施方案中,制剂有助于尼古丁施用至有机组织(例如,肺)。

[0077] 本文提供的尼古丁液体制剂中的尼古丁是天然存在的尼古丁(例如,来自尼古丁物种例如烟草的提取物),或合成的尼古丁。在某些实施方案中,尼古丁是(-)-尼古丁、(+)-尼古丁、或其混合物。在某些实施方案中,尼古丁以相对纯的形式(例如,大于约80%纯、85%纯、90%纯、95%纯、或99%纯)被使用。在某些实施方案中,用于本文提供的尼古丁液体制剂的尼古丁外观上是“无色透明的(water clear)”,以便在随后的盐形成步骤期间避免或最小化焦油状残余物的形成。

[0078] 在某些实施方案中,本文描述的用于低温蒸发装置即电子香烟的尼古丁液体制剂具有约0.5% (w/w) 至约20% (w/w) 的尼古丁浓度,其中浓度是尼古丁重量比总溶液重量,即(w/w)。在某些实施方案中,本文提供的尼古丁液体制剂具有约1% (w/w) 至约20% (w/w) 的尼古丁浓度。在某些实施方案中,本文提供的尼古丁液体制剂具有约1% (w/w) 至约18% (w/w) 的尼古丁浓度。在某些实施方案中,本文提供的尼古丁液体制剂具有约1% (w/w) 至约15% (w/w) 的尼古丁浓度。在某些实施方案中,本文提供的尼古丁液体制剂具有约4% (w/w) 至约12% (w/w) 的尼古丁浓度。在某些实施方案中,本文提供的尼古丁液体制剂具有约1% (w/w) 至约18% (w/w)、约3% (w/w) 至约15% (w/w)、或约4% (w/w) 至约12% (w/w) 的尼古丁浓度。在某些实施方案中,本文提供的尼古丁液体制剂具有约0.5% (w/w) 至约10% (w/w) 的尼古丁浓度。在某些实施方案中,本文提供的尼古丁液体制剂具有约0.5% (w/w) 至约5% (w/w) 的尼古丁浓度。在某些实施方案中,本文提供的尼古丁液体制剂具有约0.5% (w/w) 至约4% (w/w) 的尼古丁浓度。在某些实施方案中,本文提供的尼古丁液体制剂具有约0.5%

(w/w) 至约3% (w/w) 的尼古丁浓度。在某些实施方案中,本文提供的尼古丁液体制剂具有约0.5% (w/w) 至约2% (w/w) 的尼古丁浓度。在某些实施方案中,本文提供的尼古丁液体制剂具有约0.5% (w/w) 至约1% (w/w) 的尼古丁浓度。在某些实施方案中,本文提供的尼古丁液体制剂具有约1% (w/w) 至约10% (w/w) 的尼古丁浓度。在某些实施方案中,本文提供的尼古丁液体制剂具有约1% (w/w) 至约5% (w/w) 的尼古丁浓度。在某些实施方案中,本文提供的尼古丁液体制剂具有约1% (w/w) 至约4% (w/w) 的尼古丁浓度。在某些实施方案中,本文提供的尼古丁液体制剂具有约1% (w/w) 至约3% (w/w) 的尼古丁浓度。在某些实施方案中,本文提供的尼古丁液体制剂具有约1% (w/w) 至约2% (w/w) 的尼古丁浓度。在某些实施方案中,本文提供的尼古丁液体制剂具有约2% (w/w) 至约10% (w/w) 的尼古丁浓度。在某些实施方案中,本文提供的尼古丁液体制剂具有约2% (w/w) 至约5% (w/w) 的尼古丁浓度。在某些实施方案中,本文提供的尼古丁液体制剂具有约2% (w/w) 至约4% (w/w) 的尼古丁浓度。某些实施方案提供具有约0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2.0%、2.1%、2.2%、2.3%、2.4%、2.5%、2.6%、2.7%、2.8%、2.9%、3.0%、3.1%、3.2%、3.3%、3.4%、3.5%、3.6%、3.7%、3.8%、3.9%、4.0%、4.5%、5.0%、5.5%、6.0%、6.5%、7.0%、7.5%、8.0%、8.5%、9.0%、9.5%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、或20% (w/w)、或更大(包括其中任何增量)的尼古丁浓度的尼古丁液体制剂。某些实施方案提供具有约5% (w/w) 的尼古丁浓度的尼古丁液体制剂。某些实施方案提供具有约4% (w/w) 的尼古丁浓度的尼古丁液体制剂。某些实施方案提供具有约3% (w/w) 的尼古丁浓度的尼古丁液体制剂。某些实施方案提供具有约2% (w/w) 的尼古丁浓度的尼古丁液体制剂。某些实施方案提供具有约1% (w/w) 的尼古丁浓度的尼古丁液体制剂。某些实施方案提供具有约0.5% (w/w) 的尼古丁浓度的尼古丁液体制剂。

[0079] 在某些实施方案中,本文描述的用于低温蒸发装置即电子烟的尼古丁液体制剂具有约0.5% (w/w)、1% (w/w)、约2% (w/w)、约3% (w/w)、约4% (w/w)、约5% (w/w)、约6% (w/w)、约7% (w/w)、约8% (w/w)、约9% (w/w)、约10% (w/w)、约11% (w/w)、约12% (w/w)、约13% (w/w)、约14% (w/w)、约15% (w/w)、约16% (w/w)、约17% (w/w)、约18% (w/w)、约19% (w/w)、或约20% (w/w) 的尼古丁浓度。在某些实施方案中,本文描述的用于低温蒸发装置,即电子烟的尼古丁液体制剂具有从约0.5% (w/w) 至约20% (w/w)、从约0.5% (w/w) 至约18% (w/w)、从约0.5% (w/w) 至约15% (w/w)、从约0.5% (w/w) 至约12% (w/w)、从约0.5% (w/w) 至约10% (w/w)、从约0.5% (w/w) 至约8% (w/w)、从约0.5% (w/w) 至约7% (w/w)、从约0.5% (w/w) 至约6% (w/w)、从约0.5% (w/w) 至约5% (w/w)、从约0.5% (w/w) 至约4% (w/w)、从约0.5% (w/w) 至约3% (w/w)、或从约0.5% (w/w) 至约2% (w/w) 的尼古丁浓度。在某些实施方案中,本文描述的用于低温蒸发装置即电子烟的尼古丁液体制剂具有从约1% (w/w) 至约20% (w/w)、从约1% (w/w) 至约18% (w/w)、从约1% (w/w) 至约15% (w/w)、从约1% (w/w) 至约12% (w/w)、从约1% (w/w) 至约10% (w/w)、从约1% (w/w) 至约8% (w/w)、从约1% (w/w) 至约7% (w/w)、从约1% (w/w) 至约6% (w/w)、从约1% (w/w) 至约5% (w/w)、从约1% (w/w) 至约4% (w/w)、从约1% (w/w) 至约3% (w/w)、或从约1% (w/w) 至约2% (w/w) 的尼古丁浓度。在某些实施方案中,本文描述的用于低温蒸发装置即电子烟的尼古丁液体制剂具有从约2% (w/w) 至约20% (w/w)、从约2% (w/w) 至约18% (w/w)、从约2% (w/w) 至约15% (w/w)、从

约2% (w/w) 至约12% (w/w)、从约2% (w/w) 至约10% (w/w)、从约2% (w/w) 至约8% (w/w)、从约2% (w/w) 至约7% (w/w)、从约2% (w/w) 至约6% (w/w)、从约2% (w/w) 至约5% (w/w)、从约2% (w/w) 至约4% (w/w)、或从约2% (w/w) 至约3% (w/w) 的尼古丁浓度。在某些实施方案中, 本文描述的用于低温蒸发装置即电子烟的尼古丁液体制剂具有从约3% (w/w) 至约20% (w/w)、从约3% (w/w) 至约18% (w/w)、从约3% (w/w) 至约15% (w/w)、从约3% (w/w) 至约12% (w/w)、从约3% (w/w) 至约10% (w/w)、从约3% (w/w) 至约8% (w/w)、从约3% (w/w) 至约7% (w/w)、从约3% (w/w) 至约6% (w/w)、从约3% (w/w) 至约5% (w/w)、或从约3% (w/w) 至约4% (w/w) 的尼古丁浓度。在某些实施方案中, 本文描述的用于低温蒸发装置即电子烟的尼古丁液体制剂具有从约4% (w/w) 至约20% (w/w)、从约4% (w/w) 至约18% (w/w)、从约4% (w/w) 至约15% (w/w)、从约4% (w/w) 至约12% (w/w)、从约4% (w/w) 至约10% (w/w)、从约4% (w/w) 至约8% (w/w)、从约4% (w/w) 至约7% (w/w)、从约4% (w/w) 至约6% (w/w)、或从约4% (w/w) 至约5% (w/w) 的尼古丁浓度。在某些实施方案中, 本文描述的用于低温蒸发装置即电子烟的尼古丁液体制剂具有从约5% (w/w) 至约20% (w/w)、从约5% (w/w) 至约18% (w/w)、从约5% (w/w) 至约15% (w/w)、从约5% (w/w) 至约12% (w/w)、从约5% (w/w) 至约10% (w/w)、从约5% (w/w) 至约8% (w/w)、从约5% (w/w) 至约7% (w/w)、或从约5% (w/w) 至约6% (w/w) 的尼古丁浓度。在某些实施方案中, 本文描述的用于低温蒸发装置即电子烟的尼古丁液体制剂具有从约6% (w/w) 至约20% (w/w)、从约6% (w/w) 至约18% (w/w)、从约6% (w/w) 至约15% (w/w)、从约6% (w/w) 至约12% (w/w)、从约6% (w/w) 至约10% (w/w)、从约6% (w/w) 至约8% (w/w)、或从约6% (w/w) 至约7% (w/w) 的尼古丁浓度。在某些实施方案中, 本文描述的用于低温蒸发装置即电子烟的尼古丁液体制剂具有约5% (w/w) 的尼古丁浓度。

[0080] 在某些实施方案中, 制剂还可以包含一种或更多种食用香料。在某些实施方案中, 制剂的味道通过改变酸来调整。在某些实施方案中, 制剂的味道通过添加外源性的食用香料来调整。在某些实施方案中, 尝起来或闻起来令人不愉快的酸以最小量被使用以减轻这样的特性。在某些实施方案中, 外源性的闻起来或尝起来令人愉快的酸被添加至制剂。可以以某些水平向主流气雾剂提供味道和香气的盐的实例包括尼古丁乙酸盐、尼古丁草酸盐、尼古丁苹果酸盐、尼古丁异戊酸盐、尼古丁乳酸盐、尼古丁柠檬酸盐、尼古丁苯乙酸盐以及尼古丁肉豆蔻酸盐。

[0081] 在某些实施方案中, 用于尼古丁液体制剂的合适的酸具有在200°C下>20mmHg的蒸气压并且对电子烟是非腐蚀的或对人类是无毒的。在某些实施方案中, 用于尼古丁盐形成的合适的酸选自以下组成的组: 水杨酸、甲酸、山梨酸、乙酸、苯甲酸、丙酮酸、月桂酸、以及乙酰丙酸。

[0082] 在某些实施方案中, 用于尼古丁液体制剂的合适的酸具有在200°C下约20mmHg至200mmHg的蒸气压并且对电子烟是非腐蚀的或对人类是无毒的。在某些实施方案中, 用于尼古丁盐形成的合适的酸选自以下组成的组: 水杨酸、苯甲酸、月桂酸、以及乙酰丙酸。

[0083] 在某些实施方案中, 用于尼古丁液体制剂的合适的酸具有<160°C的熔点、>160°C的沸点、熔点和沸点之间至少50度的差异, 并且对电子烟是非腐蚀的或对人类是无毒的。在某些实施方案中, 用于尼古丁盐形成的合适的酸具有低于电子烟的操作温度至少40度

的熔点、低于电子烟的操作温度不大于40度的沸点、熔点和沸点之间至少50度的差异,并且对电子烟是非腐蚀的或对人类是无毒的;其中操作温度是200℃。在某些实施方案中,用于尼古丁盐形成的合适的酸选自以下组成的组:水杨酸、山梨酸、苯甲酸、丙酮酸、月桂酸、以及乙酰丙酸。

[0084] 在某些实施方案中,用于尼古丁液体制剂的合适的酸在电子烟的操作温度下不分解。在某些实施方案中,用于尼古丁盐形成的合适的酸在电子烟的操作温度下不氧化。在某些实施方案中,用于尼古丁盐形成的合适的酸在室温下不氧化。在某些实施方案中,用于尼古丁盐形成的合适的酸不提供令人不愉快的滋味。在某些实施方案中,用于尼古丁盐形成的合适的酸在用于低温电子蒸发装置即电子烟中的液体制剂中具有良好的溶解度。

[0085] 本文提供低温电子蒸发装置即电子烟2,其具有流体储存隔室4,流体储存隔室包含在本文描述的流体储存隔室内的本文描述的任何实施方案的实例性尼古丁液体制剂。实施方案在图4中被示出。图4的电子香烟2包括口末端6、以及充电末端8。口末端6包括烟嘴10。充电末端8可以连接至电池或充电器或两者,其中电池在电子烟的主体内,并且充电器与电池分离并且耦合至主体或电池以使电池充电。在某些实施方案中,电子烟包括在电子烟的主体14内的可再充电的电池并且充电末端8包括用于使可再充电的电池充电的连接部12。在某些实施方案中,电子烟包括包含流体储存隔室和雾化器的药筒雾化器。在某些实施方案中,雾化器包括加热器。在某些实施方案中,流体储存隔室4与雾化器可分离。在某些实施方案中,流体储存隔室4作为可替换的药筒的部分是可替换的。在某些实施方案中,流体储存隔室4是可再填充的。在某些实施方案中,烟嘴10是可替换的。

[0086] 本文提供用于低温电子蒸发装置即电子烟2的药筒雾化器18,其具有流体储存隔室4,流体储存隔室包含在本文描述的流体储存隔室内的本文描述的任何实施方案的实例性尼古丁液体制剂。图5的药筒雾化器18实施方案包括口末端6、以及连接末端16。在图5的实施方案中的连接末端16将药筒雾化器18耦合至低温电子蒸发装置即电子烟的主体,或耦合至电子烟的电池,或两者。口末端6包括烟嘴10。在某些实施方案中,药筒雾化器不包括烟嘴,并且在这样的实施方案中,药筒雾化器可以被耦合至低温电子蒸发装置即电子烟的烟嘴,或药筒雾化器可以被耦合至低温电子蒸发装置即电子烟的电池或主体,同时烟嘴还被耦合至电子烟的电池或主体。在某些实施方案中,烟嘴与电子烟的主体是一体的。在包括图5的实施方案的某些实施方案中,药筒雾化器18包括流体储存隔室4和雾化器(未示出)。在某些实施方案中,雾化器包括加热器(未示出)。

## 实施例

[0087] 实施例1:尼古丁液体制剂的制备

[0088] 各种尼古丁液体制剂被制备并且被添加至按重量计3:7比率的丙二醇(PG)/植物甘油(VG)的溶液,并且充分混合。下文示出的实施例被用于制备10g的每个制剂。所有程序是可缩放的。

[0089] 例如,为了制备具有2% (w/w)的最终尼古丁游离碱等效浓度的尼古丁液体制剂,以下程序被应用于每个单独的制剂。

[0090] -尼古丁苯甲酸盐制剂:将0.15g苯甲酸添加至烧杯,随后是向相同的烧杯添加0.2g尼古丁。将混合物在55℃下搅拌持续20分钟,直到苯甲酸完全被溶解并且形成橙色油

状混合物。将混合物冷却至环境条件。将9.65g PG/VG (3:7) 溶液添加至橙色的尼古丁苯甲酸盐并且将混合物搅拌,直到获得视觉上均匀的制剂溶液。

[0091] -尼古丁苯甲酸盐制剂还可以通过向烧杯添加0.15g苯甲酸,随后是向相同的烧杯添加0.2g尼古丁和9.65g PG/VG (3:7) 溶液来制备。然后,将混合物在55°C下搅拌持续20分钟,直到获得视觉上均匀的制剂溶液并且没有不溶解的化学品。

[0092] -尼古丁柠檬酸盐制剂通过向烧杯添加0.47g柠檬酸,随后是向相同的烧杯添加0.2g尼古丁和9.33g PG/VG (3:7) 溶液来制备。然后,将混合物在90°C下搅拌持续60分钟,直到获得视觉上均匀的制剂溶液并且没有不溶解的化学品。

[0093] -尼古丁苹果酸盐制剂通过向烧杯添加0.33g苹果酸,随后是向相同的烧杯添加0.2g尼古丁和9.47g PG/VG (3:7) 溶液来制备。然后,将混合物在90°C下搅拌持续60分钟,直到获得视觉上均匀的制剂溶液并且没有不溶解的化学品。

[0094] -尼古丁琥珀酸盐制剂通过向烧杯添加0.29g琥珀酸,随后是向相同的烧杯添加0.2g尼古丁和9.51g PG/VG (3:7) 溶液来制备。然后,将混合物在90°C下搅拌持续60分钟,直到获得视觉上均匀的制剂溶液并且没有不溶解的化学品。

[0095] -尼古丁水杨酸盐制剂通过向烧杯添加0.17g水杨酸,随后是向相同的烧杯添加0.2g尼古丁和9.63g PG/VG (3:7) 溶液来制备。然后,将混合物在90°C下搅拌持续60分钟,直到获得视觉上均匀的制剂溶液并且没有不溶解的化学品。

[0096] -尼古丁水杨酸盐制剂还可以通过向烧杯添加0.17g水杨酸,随后是向相同的烧杯添加0.2g尼古丁来制备。将混合物在90°C下搅拌持续60分钟,直到水杨酸完全被溶解并且形成橙色油状混合物。当添加9.63g PG/VG (3:7) 溶液时,将混合物冷却至环境条件或保持在90°C下。然后,将混合物在90°C下搅拌,直到获得视觉上均匀的制剂溶液且没有不溶解的化学品。

[0097] -尼古丁游离碱制剂通过向烧杯添加0.2g尼古丁,随后是向相同的烧杯添加9.8g PG/VG (3:7) 溶液来制备。然后,将混合物在环境条件下搅拌持续10分钟,直到获得视觉上均匀的制剂溶液。

[0098] 例如,为了制备具有3% (w/w) 的最终尼古丁游离碱等效浓度的尼古丁液体制剂,以下程序被应用于每个单独的制剂。

[0099] -尼古丁苯甲酸盐制剂:将0.23g苯甲酸添加至烧杯,随后是向相同的烧杯添加0.3g尼古丁。将混合物在55°C下搅拌持续20分钟,直到苯甲酸完全被溶解并且形成橙色油状混合物。将混合物冷却至环境条件。将9.47g PG/VG (3:7) 溶液添加至橙色的尼古丁苯甲酸盐并且将掺合物搅拌,直到获得视觉上均匀的制剂溶液。

[0100] -尼古丁苯甲酸盐制剂还可以通过向烧杯添加0.23g苯甲酸,随后是向相同的烧杯添加0.3g尼古丁和9.47g PG/VG (3:7) 溶液来制备。然后,将混合物在55°C下搅拌持续20分钟,直到获得视觉上均匀的制剂溶液并且没有不溶解的化学品。

[0101] -尼古丁柠檬酸盐制剂通过向烧杯添加0.71g柠檬酸,随后是向相同的烧杯添加0.3g尼古丁和8.99g PG/VG (3:7) 溶液来制备。然后,将混合物在90°C下搅拌持续60分钟,直到获得视觉上均匀的制剂溶液并且没有不溶解的化学品。

[0102] -尼古丁苹果酸盐制剂通过向烧杯添加0.5g苹果酸,随后是向相同的烧杯添加0.3g尼古丁和9.2g PG/VG (3:7) 溶液来制备。然后,将混合物在90°C下搅拌持续60分钟,直

到获得视觉上均匀的制剂溶液并且没有不溶解的化学品。

[0103] -尼古丁乙酰丙酸盐制剂通过向烧杯添加熔化的0.64g乙酰丙酸,随后是向相同的烧杯添加0.3g尼古丁来制备。将混合物在环境条件下搅拌持续10分钟。放热反应发生并且产生油状产物。允许混合物冷却至环境温度并且向相同的烧杯添加9.06g PG/VG (3:7) 溶液。然后,将混合物在环境条件下搅拌持续20分钟,直到获得视觉上均匀的制剂溶液。

[0104] -尼古丁丙酮酸盐制剂通过向烧杯添加0.33g丙酮酸,随后是向相同的烧杯添加0.3g尼古丁来制备。将混合物在环境条件下搅拌持续10分钟。放热反应发生并且产生油状产物。允许混合物冷却至环境温度并且向相同的烧杯添加9.37g PG/VG (3:7) 溶液。然后,将混合物在环境条件下搅拌持续20分钟,直到获得视觉上均匀的制剂溶液。

[0105] -尼古丁琥珀酸盐制剂通过向烧杯添加0.44g琥珀酸,随后是向相同的烧杯添加0.3g尼古丁和9.26g PG/VG (3:7) 溶液来制备。然后,将混合物在90°C下搅拌持续60分钟,直到获得视觉上均匀的制剂溶液并且没有不溶解的化学品。

[0106] -尼古丁水杨酸盐制剂通过向烧杯添加0.26g水杨酸,随后是向相同的烧杯添加0.3g尼古丁和9.44g PG/VG (3:7) 溶液来制备。然后,将混合物在90°C下搅拌持续60分钟,直到获得视觉上均匀的制剂溶液并且没有不溶解的化学品。

[0107] -尼古丁水杨酸盐制剂还可以通过向烧杯添加0.26g水杨酸,随后是向相同的烧杯添加0.3g尼古丁来制备。将混合物在90°C下搅拌持续60分钟,直到水杨酸完全被溶解并且形成橙色油状混合物。当添加9.44g PG/VG (3:7) 溶液时,将混合物冷却至环境条件或保持在90°C下。然后,将掺合物在90°C下搅拌,直到获得视觉上均匀的制剂溶液且没有不溶解的化学品。

[0108] -尼古丁游离碱制剂通过向烧杯添加0.3g尼古丁,随后是向相同的烧杯添加9.7g PG/VG (3:7) 溶液来制备。然后,将混合物在环境条件下搅拌持续10分钟,直到获得视觉上均匀的制剂溶液。

[0109] 例如,为了制备具有4% (w/w) 的最终尼古丁游离碱等效浓度的尼古丁液体制剂,以下程序被应用于每个单独的制剂。

[0110] -尼古丁苯甲酸盐制剂:将0.3g苯甲酸添加至烧杯,随后是向相同的烧杯添加0.4g尼古丁。将混合物在55°C下搅拌持续20分钟,直到苯甲酸完全被溶解并且形成橙色油状混合物。将混合物冷却至环境条件。将9.7g PG/VG (3:7) 溶液添加至橙色的尼古丁苯甲酸盐并且将掺合物搅拌,直到获得视觉上均匀的制剂溶液。

[0111] -尼古丁苯甲酸盐制剂还可以通过向烧杯添加0.3g苯甲酸,随后是向相同的烧杯添加0.4g尼古丁和9.7g PG/VG (3:7) 溶液来制备。然后,将混合物在55°C下搅拌持续20分钟,直到获得视觉上均匀的制剂溶液并且没有不溶解的化学品。

[0112] 例如,为了制备具有5% (w/w) 的最终尼古丁游离碱等效浓度的尼古丁液体制剂,以下程序被应用于每个单独的制剂。

[0113] -尼古丁苯甲酸盐制剂:将0.38g苯甲酸添加至烧杯,随后是向相同的烧杯添加0.5g尼古丁。将混合物在55°C下搅拌持续20分钟,直到苯甲酸完全被溶解并且形成橙色油状混合物。将混合物冷却至环境条件。将9.12g PG/VG (3:7) 溶液添加至橙色的尼古丁苯甲酸盐并且将掺合物搅拌,直到获得视觉上均匀的制剂溶液。

[0114] -尼古丁苯甲酸盐制剂还可以通过向烧杯添加0.38g苯甲酸,随后是向相同的烧杯

添加0.5g尼古丁和9.12g PG/VG (3:7) 溶液来制备。然后,将混合物在55℃下搅拌持续20分钟,直到获得视觉上均匀的制剂溶液并且没有不溶解的化学品。

[0115] -尼古丁苹果酸盐制剂通过向烧杯添加0.83g苹果酸,随后是向相同的烧杯添加0.5g尼古丁和8.67g PG/VG (3:7) 溶液来制备。然后,将混合物在90℃下搅拌持续60分钟,直到获得视觉上均匀的制剂溶液并且没有不溶解的化学品。

[0116] -尼古丁乙酰丙酸盐制剂通过向烧杯添加熔化的1.07g乙酰丙酸,随后是向相同的烧杯添加0.5g尼古丁来制备。将混合物在环境条件下搅拌持续10分钟。放热反应发生并且产生油状产物。允许混合物冷却至环境温度并且向相同的烧杯添加8.43g PG/VG (3:7) 溶液。然后,将混合物在环境条件下搅拌持续20分钟,直到获得视觉上均匀的制剂溶液。

[0117] -尼古丁丙酮酸盐制剂通过向烧杯添加0.54g丙酮酸,随后是向相同的烧杯添加0.5g尼古丁来制备。将混合物在环境条件下搅拌持续10分钟。放热反应发生并且产生油状产物。允许混合物冷却至环境温度并且向相同的烧杯添加8.96g PG/VG (3:7) 溶液。然后,将混合物在环境条件下搅拌持续20分钟,直到获得视觉上均匀的制剂溶液。

[0118] -尼古丁琥珀酸盐制剂通过向烧杯添加0.73g琥珀酸,随后是向相同的烧杯添加0.5g尼古丁和8.77g PG/VG (3:7) 溶液来制备。然后,将混合物在90℃下搅拌持续60分钟,直到获得视觉上均匀的制剂溶液并且没有不溶解的化学品。

[0119] -尼古丁水杨酸盐制剂通过向烧杯添加0.43g水杨酸,随后是向相同的烧杯添加0.5g尼古丁和9.07g PG/VG (3:7) 溶液来制备。然后,将混合物在90℃下搅拌持续60分钟,直到获得视觉上均匀的制剂溶液并且没有不溶解的化学品。

[0120] -尼古丁水杨酸盐制剂还可以通过向烧杯添加0.43g水杨酸,随后是向相同的烧杯添加0.5g尼古丁来制备。将混合物在90℃下搅拌持续60分钟,直到水杨酸完全被溶解并且形成橙色油状混合物。当添加9.07g PG/VG (3:7) 溶液时,将混合物冷却至环境条件或保持在90℃下。然后,将掺合物在90℃下搅拌,直到获得视觉上均匀的制剂溶液并且没有不溶解的化学品。

[0121] -尼古丁游离碱制剂通过向烧杯添加0.5g尼古丁,随后是向相同的烧杯添加9.5g PG/VG (3:7) 溶液来制备。然后,将混合物在环境条件下搅拌持续10分钟,直到获得视觉上均匀的制剂溶液。

[0122] 包含不同尼古丁盐的各种制剂可以类似地被制备,或不同浓度的上文注明的尼古丁液体制剂或其他尼古丁液体制剂可以如本领域技术人员在阅读本文公开内容之后将知道的被制备。

[0123] 包含两种或更多种尼古丁盐的各种制剂可以在3:7比率的丙二醇 (PG) /植物甘油 (VG) 的溶液中类似地被制备。例如,将0.43g (2.5%w/w尼古丁) 的尼古丁乙酰丙酸盐和0.34g (2.5%w/w尼古丁) 的尼古丁乙酸盐添加至9.23g的PG/VG溶液以产生5%w/w尼古丁液体制剂。

[0124] 还提供另一种示例性制剂。例如,将0.23g (1.33%w/w尼古丁) 的尼古丁苯甲酸盐 (摩尔比率1:1尼古丁/苯甲酸)、0.25g (1.33%w/w尼古丁) 的尼古丁水杨酸盐 (摩尔比率1:1尼古丁/水杨酸) 以及0.28g (1.34%w/w尼古丁) 的尼古丁丙酮酸盐 (摩尔比率1:2尼古丁/丙酮酸) 添加至9.25g的PG/VG溶液以产生5%w/w尼古丁液体制剂。

[0125] 实施例2:尼古丁溶液通过电子烟的心率研究

[0126] 尼古丁乙酰丙酸盐、尼古丁苯甲酸盐、尼古丁琥珀酸盐、尼古丁水杨酸盐、尼古丁苹果酸盐、尼古丁丙酮酸盐、尼古丁柠檬酸盐、尼古丁游离碱的示例性制剂以及丙二醇的对照如在实施例1中注明的以3%w/w溶液被制备并且以相同的方式通过低温电子蒸发装置即电子香烟被施用至相同的人类受试者。将约0.5mL的每种溶液加载到在该研究中被使用的“eRoll”药筒式雾化器(cartridge atomizer)(joyetech.com)中。然后,将雾化器附接至“eRoll”电子香烟(相同的制造商)。操作温度是从约150°C至约250°C、或从约180°C至约220°C。

[0127] 心率测量被进行持续6分钟;从在抽吸开始之前1分钟,在抽吸期间持续3分钟,以及继续直到抽吸结束之后2分钟。在每种情况下,测试参与者在3分钟内进行10次抽吸。基础心率是在抽吸开始之前最初的1分钟内的平均心率。在开始抽吸之后的心率在20秒间隔内被平均。抽吸(吸入)每20秒发生,持续总计3分钟。将归一化的心率定义为在单独的心率数据点和基础心率之间的比率。最终结果作为在图1中的最初4分钟示出的归一化的心率被呈递。

[0128] 图1概括来自对于各种尼古丁液体制剂进行的心率测量的结果。为了便于参考回顾图1,在180秒时间点处、从顶部至底部(最高归一化的心率至最低归一化的心率),尼古丁液体制剂如下:尼古丁水杨酸盐制剂、尼古丁苹果酸盐制剂、尼古丁乙酰丙酸盐制剂(在180秒处,与尼古丁苹果酸盐几乎相同,因此作为第二参考点:尼古丁苹果酸盐制剂曲线在160秒时间点处低于尼古丁乙酰丙酸盐制剂)、尼古丁丙酮酸盐制剂、尼古丁苯甲酸盐制剂、尼古丁柠檬酸盐制剂、尼古丁琥珀酸盐制剂、以及尼古丁游离碱制剂。在180秒时间点处的底部曲线(最低归一化的心率)与安慰剂(100%丙二醇)相关。包含尼古丁盐的测试制剂比安慰剂引起更快速的且更明显的心率升高。当与按重量计具有相同量的尼古丁的尼古丁游离碱制剂比较时,包含尼古丁盐的测试制剂也引起更快速的且更明显的升高。此外,从具有在200°C下在20-200mmHg之间的计算的蒸气压的酸(分别地,苯甲酸(171.66mmHg),除了丙酮酸(具有165°C的沸点)之外)制备的尼古丁盐(例如,尼古丁苯甲酸盐和尼古丁丙酮酸盐)比其余的引起心率更快速的升高。从酸(分别地,苯甲酸、乙酰丙酸以及水杨酸)制备的尼古丁盐(例如,尼古丁乙酰丙酸盐、尼古丁苯甲酸盐、以及尼古丁水杨酸盐)也引起更明显的心率增加。因此,通过具有相似蒸气压和/或相似沸点的酸形成的其他合适的尼古丁盐可以根据本发明的实践而使用。理论上接近或理论上比得上传统的燃烧的香烟的此升高的心率的经历在其他电子香烟装置中未曾被证实或识别。这在不燃烧烟草的低温烟草蒸发装置(电子香烟)中也未曾被证实或被鉴定,即使是当尼古丁盐(20%(w/w)或更大的尼古丁盐的溶液)作为添加剂被用于烟草时。因此,来自此实验的结果是令人惊讶的且出乎意料的。

[0129] 实施例3:尼古丁盐溶液通过电子香烟的满足研究

[0130] 除了在实施例2中示出的心率研究之外,尼古丁液体制剂(使用如在实施例1中描述的3%w/w尼古丁液体制剂)被用于进行使用11名测试参与者的满足研究。要求测试参与者、低温电子蒸发装置即电子香烟、和/或传统的香烟使用者在测试之前没有尼古丁摄入持续至少12小时。在每种情况下,参与者使用低温电子蒸发装置,即电子香烟(与在实施例2中使用的相同)在3分钟内进行10次抽吸,并且然后被要求以0-10的级别评价他或她感觉到的身体满足和情感满足的水平,其中0是没有身体满足或情感满足。然后使用为每种制剂提供的评级,将制剂分级为从1-8,其中1具有最高等级并且8具有最低等级。然后,将对于每种酸

的评级在11名参与者内平均以产生在表1中的平均等级。尼古丁苯甲酸盐、尼古丁丙酮酸盐、尼古丁水杨酸盐、以及尼古丁乙酰丙酸盐全部表现良好,随后是尼古丁苹果酸盐、尼古丁琥珀酸盐、以及尼古丁柠檬酸盐。

[0131] 表1

	%尼古丁(w/w)	盐(摩尔比率尼古丁:酸)	平均等级
	3%	苯甲酸盐(1:1)	2.9
	3%	丙酮酸盐(1:2)	3.3
[0132]	3%	水杨酸盐(1:1)	3.6
	3%	乙酰丙酸盐(1:3)	4.1
	3%	苹果酸盐(1:2)	4.1
	3%	琥珀酸盐(1:2)	4.4
[0133]	3%	柠檬酸盐(1:2)	5.9
	3%	游离碱(NA)	6.6

[0134] 基于满足研究,含有具有在>20mmHg@200°C、或20-200mmHg@200°C、或100-300mmHg@200°C之间的蒸气压范围的酸的尼古丁盐制剂比其余的提供更多的满足(除了具有165°C沸点的丙酮酸之外)。以供参考,已经确定水杨酸具有约135.7mmHg@200°C的蒸气压,苯甲酸具有约171.7mmHg@200°C的蒸气压,并且乙酰丙酸具有约149mmHg@200°C的蒸气压。

[0135] 另外,基于满足研究,包含在装置的操作温度下降解的酸(即,苹果酸)的尼古丁液体制剂,例如尼古丁盐液体制剂,被评为低的等级。然而,包含在装置的操作温度下不降解的酸(即,苯甲酸)的尼古丁液体制剂,例如尼古丁盐液体制剂,被评为高的等级。因此,相比于在装置的操作温度下不易于降解的酸,易于在装置的操作温度下降解的酸是较不利的。

[0136] 实施例4:测试制剂1(TF1):

[0137] 尼古丁乙酰丙酸盐在甘油中的包含尼古丁盐的溶液使用:1.26g(12.6%w/w)的1:3尼古丁乙酰丙酸盐,8.74g(87.4%w/w)的甘油-总重10.0g。

[0138] 将纯的尼古丁乙酰丙酸盐添加至甘油,并且充分混合。L-尼古丁具有162.2g的摩尔质量,并且乙酰丙酸摩尔质量是116.1g。以1:3摩尔比率,按重量计尼古丁在尼古丁乙酰丙酸盐中的百分数由以下来给出: $162.2g / (162.2g + (3 \times 116.1g)) = 31.8\% (w/w)$ 。

[0139] 实施例5:测试制剂2(TF2):

[0140] 将游离碱尼古丁在甘油中的包含0.40g(4.00%w/w)的L-尼古丁的溶液溶解在9.60g(96.0%w/w)的甘油中并且充分混合。

[0141] 实施例6:尼古丁溶液通过电子烟的心率研究:

[0142] 两种制剂(TF1和TF2)均以相同的方式通过低温电子蒸发装置即电子烟被施用至相同的人类受试者:将约0.6mL的每种溶液加载到“eGo-C”药筒式雾化器(joyetech.com)中。然后,将雾化器接至“eVic”电子烟(相同的制造商)。此型号的电子香烟允许通过雾化器的可调整的电压,并且因此瓦特数。电子烟的操作温度是从约150°C至约250°C、或从约180°C至约220°C。

[0143] 在两种情况下的雾化器均具有电阻2.4欧姆,并且将电子烟设定至4.24V,产生7.49W的功率。 $(P = V^2/R)$

[0144] 心率以30秒间隔从抽吸开始持续十分钟被测量。在每种情况下,测试参与者在3分钟内进行10次抽吸(实线(第2最高峰):香烟,深色虚线(最高峰):测试制剂1(TF1-尼古丁液体制剂),浅色虚线:测试制剂2(TF2-尼古丁液体制剂)。香烟、TF1、以及TF2之间的比较在图2中被示出。

[0145] 在图2中清楚地示出的是,具有尼古丁乙酰丙酸盐的测试制剂(TF1)比仅仅尼古丁(TF2)引起更快速的心率升高。此外,TF1更接近类似香烟的升高的速率。其他盐被测试并且也发现相对于纯的尼古丁溶液增加心率。因此,引起类似作用的其他合适的尼古丁盐可以根据本发明的实践被使用。例如,其他酮酸( $\alpha$ -酮酸、 $\beta$ -酮酸、 $\gamma$ -酮酸、及类似物),例如丙酮酸、草酰乙酸、乙酰乙酰及类似物。比得上传统的燃烧的香烟的升高的心率的此升高的心率的经历既未曾在其他电子烟装置中被证实或被识别,也未曾在不燃烧烟草的低温烟草蒸发装置中被证实或被识别,即使是当尼古丁盐(20% (W/W) 或更大的尼古丁盐的溶液)作为添加剂被用于烟草时。因此,来自此实验的结果是令人惊讶的且出乎意料的。

[0146] 此外,数据看起来与在图2中示出的先前的发现良好地相关。

[0147] 如先前在满足研究中注明,除了用具有165°C的沸点的丙酮酸制备的尼古丁液体制剂之外,含有具有在20-300mmHg@200°C之间的蒸气压的酸的尼古丁盐制剂比其余的提供更多的满足,如在图3中注明。另外,基于满足研究,包含在装置的操作温度下降解的酸(即,苹果酸)的尼古丁液体制剂,例如尼古丁盐液体制剂,被评为低的等级,并且包含在装置的操作温度下不降解的酸(即,苯甲酸)的尼古丁液体制剂,例如尼古丁盐液体制剂,被评为高的等级。因此,相比于在装置的操作温度下不易于降解的酸,易于在装置的操作温度下降解的酸是较不利的。基于在本文中的发现,预期这些尼古丁液体制剂具有以下性质中的一个或多个:

[0148] -在20-300mmHg@200°C之间的蒸气压,

[0149] ->20mmHg@200°C的蒸气压,

[0150] -至少50°C的沸点和熔点之间的差异,以及大于160°C的沸点,以及小于160°C的熔点,

[0151] -至少50°C的沸点和熔点之间的差异,以及大于160°C的沸点,以及小于160°C的熔点,

[0152] -至少50°C的沸点和熔点之间的差异,以及小于操作温度至多40°C的沸点,以及低于操作温度至少40°C的熔点,以及

[0153] -对在装置的操作温度下降解的抗性。

[0154]  $T_{\text{最大}}$ -达到最大血液浓度的时间:基于本文确定的结果,包含尼古丁液体制剂的低温电子蒸发装置即电子烟的使用者将经历来自使用包含用合适的酸制备的尼古丁盐的混合物的制剂的身体满足和情感满足的类似的等级,这快于使用包含游离碱尼古丁的制剂至少1.2X至3X。如在图1中所图示:来自尼古丁盐制剂的尼古丁看起来对于个体在开始抽吸之后约40秒产生几乎1.2倍的正常心率的心跳的心跳;而来自尼古丁游离碱制剂的尼古丁看起来对于个体在开始抽吸之后约110秒产生几乎1.2倍的正常心率的心跳的心跳;在获得类似的初始满足水平的的时间上2.75X的差异。

[0155] 再次,这将与来自图2的数据不一致,在图2中数据例证在约120秒(2分钟)时,采用普通的香烟或尼古丁液体制剂(TF1),测试参与者的心率达到105-110bpm的最大值;而采用

尼古丁游离碱制剂 (TF2), 那些相同的参与者心率在约7分钟时仅达到约86bpm的最大值; 此外, 尼古丁盐 (以及普通的香烟) 相对于游离碱尼古丁有1.2倍的更大的效果的差异。

[0156] 另外, 当考虑峰值满足水平 (在从开始抽吸 (时间=0) 约120秒时获得) 并且观察对于归一化的心率的线的斜率时, 超过游离碱尼古丁液体制剂的那些尼古丁液体制剂的近似的斜率范围在0.0054小时<sub>n</sub>/秒和0.0025小时<sub>n</sub>/秒之间。通过比较, 对于游离碱尼古丁液体制剂的线的斜率是约0.002。这将表明, 可用的尼古丁的浓度将以在快于游离碱制剂1.25倍和2.7倍之间的速率被递送至使用者。

[0157] 在另一个性能测量中; C<sub>最大</sub>-最大血液尼古丁浓度; 预期类似的升高速率将在血液尼古丁浓度中被测量, 如上文所例证的那些。即, 基于本文中的发现预期的并且基于目前已知的技术出乎意料的是, 在常见香烟和某些尼古丁液体制剂之间将存在类似的C<sub>最大</sub>, 但在游离碱尼古丁溶液中具有较低的C<sub>最大</sub>。

[0158] 类似地, 基于本文中发现预期的并且基于目前已知的技术出乎意料的是, 某些尼古丁液体制剂在血液中在早期将具有尼古丁摄取水平的较高等级。事实上, 实施例8呈递用于两种盐制剂的数据, 所述数据与基于本文注明的发现和测试做出的并且相比于目前可用的技术出乎意料的这些预测一致。

[0159] 实施例7: 尼古丁溶液通过电子烟的心率研究

[0160] 尼古丁乙酰丙酸盐、尼古丁苯甲酸盐、尼古丁琥珀酸盐、尼古丁水杨酸盐、尼古丁苹果酸盐、尼古丁丙酮酸盐、尼古丁柠檬酸盐、尼古丁山梨酸盐、尼古丁月桂酸盐、尼古丁游离碱的示例性制剂以及丙二醇的对照如在实施例1中注明被制备并且以相同的方式通过低温电子蒸发装置, 即电子烟被施用至相同的人类受试者。将约0.5mL的每种溶液加载到在该研究中被使用的“eRoll”药筒式雾化器 (joyetech.com) 中。然后, 将雾化器附接至“eRoll”电子烟 (相同的制造商)。电子烟的操作温度是从约150°C至约250°C、或从约180°C至约220°C。

[0161] 心率测量被进行持续6分钟; 从在抽吸开始之前1分钟, 在抽吸期间持续3分钟, 以及继续直到抽吸结束之后2分钟。在每种情况下, 测试参与者在3分钟内进行10次抽吸。基础心率是在抽吸开始之前最初的1分钟内的平均心率。在开始抽吸之后的心率在20秒间隔内被平均。将归一化的心率定义为单独的心率数据点和基础心率之间的比率。最终结果作为归一化的心率被呈递。

[0162] 实施例8: 血浆测试

[0163] 对24名受试者 (n=24) 进行血浆测试。在此研究中, 四个测试物品被使用: 一个参考香烟以及在低温电子蒸发装置即电子烟中使用的、具有从约150°C至约250°C、或从约180°C至约220°C的电子香烟的操作温度的三个尼古丁液体制剂。参考香烟是Pa11 Ma11 (New Zealand)。三个尼古丁液体制剂在电子烟中被测试: 2%游离碱 (w/w基于尼古丁)、2%苯甲酸盐 (w/w基于尼古丁, 1:1摩尔比率的尼古丁与苯甲酸)、以及2%苹果酸盐 (w/w基于尼古丁, 1:2摩尔比率的尼古丁与苹果酸)。三个尼古丁液体制剂是如在实施例1中描述制备的液体制剂。

[0164] 在每个制剂中的尼古丁的浓度使用紫外分光光度计 (Cary 60, 由Agilent制造) 来确证。用于紫外分析的样品溶液通过将20mg的每个制剂溶解在20mL的在水中的0.3% HCl中来制备。然后, 样品溶液在紫外分光光度计中被扫描并且在259nm处的特征性尼古丁峰被

用于相对于19.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 尼古丁在相同稀释剂中的标准溶液来定量在样品中的尼古丁。标准溶液通过首先将19.8mg尼古丁溶解在10mL的在水中的0.3% HCl中,随后是用水中的0.3% HCl 1:100稀释来制备。对于所有制剂报告的尼古丁浓度是在要求保护的浓度的95%-105%的范围内。

[0165] 所有受试者能够使用电子烟消耗30-55mg的每个被测试的掺合物的液体制剂。

[0166] 参考文献结果:C.Bullen等人,Tobacco Control 2010,19:98-103

[0167] 香烟(5min即席发言(adlib),n=9): $T_{\text{最大}}=14.3(8.8-19.9)$ , $C_{\text{最大}}=13.4(6.5-20.3)$

[0168] 1.4% E-cig(5min即席发言,n=8): $T_{\text{最大}}=19.6(4.9-34.2)$ , $C_{\text{最大}}=1.3(0.0-2.6)$

[0169] 尼古丁吸入剂(20mg/20min,n=10): $T_{\text{最大}}=32.0(18.7-45.3)$ , $C_{\text{最大}}=2.1(1.0-3.1)$

[0170] 评估2%尼古丁掺合物的 $C_{\text{最大}}$ :

[0171]  $C_{\text{最大}} = \text{消耗的质量} * \text{强度} * \text{生物利用度} / (\text{分布体积 (Vol of Distribution)} * \text{体重}) = 40\text{mg} * 2\% * 80\% / (2.6\text{L}/\text{kg} * 75\text{kg}) = 3.3\text{ng}/\text{mL}$

[0172] 评估4%尼古丁掺合物的 $C_{\text{最大}}$ :

[0173]  $C_{\text{最大}} = \text{消耗的质量} * \text{强度} * \text{生物利用度} / (\text{分布体积} * \text{体重}) = 40\text{mg} * 4\% * 80\% / (2.6\text{L}/\text{kg} * 75\text{kg}) = 6.6\text{ng}/\text{mL}$

[0174] 血浆测试的药代动力学概况在图6中被示出;示出在第一次抽吸(吸入)来自电子烟的气雾剂或参考香烟的烟之后随时间的血液尼古丁浓度(ng/mL)。在时间=0时开始以30秒间隔进行十次抽吸并且继续持续4.5分钟。基于在图6中和在本文其他研究中示出的数据可能的是,关于 $C_{\text{最大}}$ ,游离碱制剂在统计学上不同于盐制剂和/或参考香烟,因为游离碱在若干时间点呈现低于测试的其他制剂。此外,本领域技术人员在回顾本文公开内容之后可以合适地促成测试(power a test)以确定在一个或更多个制剂和香烟之间、或在低温电子蒸发装置即电子烟中的制剂自身之间的实际的基于统计学的差异。为了便于参考,表2呈递以ng/mL呈递的对每个制剂和参考香烟检测的尼古丁的量(作为所有使用者的平均),连同 $C_{\text{最大}}$ 和 $T_{\text{最大}}$ 。因此,来自这些表的数据连同原始数据一起被用于产生图6、图7、以及图8。

[0175] 表2

[0176]

时间	Pall Mall	2%游离碱	2%苯甲酸盐	2%苹果酸盐
-2	0.07	-0.14	0.02	0.10
0	-0.03	0.14	-0.03	-0.15
1.5	4.54	0.22	1.43	1.91
3	17.12	1.50	5.77	5.18
5	24.85	2.70	7.35	7.65
7.5	16.36	2.60	4.73	4.79
10	13.99	2.87	3.90	3.71
12.5	12.80	2.79	3.11	3.10
15	11.70	2.30	2.79	2.64
30	7.65	1.14	1.64	1.06
60	4.47	0.04	0.37	0.06
$T_{\text{最大}}$ (min)	6.15	9.48	8.09	5.98

$C_{\text{最大}}$ (ng/mL)	29.37	4.56	9.27	8.75
-------------------------	-------	------	------	------

[0177] 三个尼古丁液体制剂和参考香烟的 $C_{\text{最大}}$ 和 $T_{\text{最大}}$ 的比较在图7中被示出。由于洗涤时间段(wash-period)的时间限制,对于在测试日稍后时间消耗的样品,基线血液尼古丁浓度(在 $t=-2\text{min}$ 和 $t=0\text{min}$ )是较高的。在图6-7中的数据示出被校正的血液尼古丁浓度值(即,在每个时间点的表观血液尼古丁浓度减去相同样品的基线尼古丁浓度)。图8描述使用校正的血液尼古丁浓度计算的 $T_{\text{最大}}$ 数据。参考香烟、包含尼古丁苯甲酸盐的尼古丁液体制剂、以及包含尼古丁苹果酸盐的尼古丁液体制剂全部呈现比包含游离碱尼古丁的尼古丁液体制剂更高的 $C_{\text{最大}}$ 和更低的 $T_{\text{最大}}$ 。相比于游离碱尼古丁,包含尼古丁苯甲酸盐和尼古丁苹果酸盐的尼古丁液体制剂的优越的性能可能是由于相比于游离碱尼古丁,尼古丁盐从液体至气雾剂的优越的转移效率,这允许尼古丁更有效地被递送至使用者的肺和/或使用者的肺的肺泡。

[0178] 尼古丁液体制剂内容物以及被测试的酸的性质提供关于血浆测试数据如何确证如在实施例1中描述的苹果酸相比于苯甲酸的较低的等级的似乎可信的解释。在血浆实验中,尼古丁苹果酸盐制剂包含1:2摩尔比率的尼古丁与苹果酸并且尼古丁苯甲酸盐制剂包含1:1摩尔比率的尼古丁与苯甲酸。如下文所解释,需要额外的苹果酸使尼古丁气雾化,因为苹果酸在电子烟的操作温度下降解。因此,可能的是,使用苹果酸产生的气雾剂包含降解产物,这对于使用者可能产生令人不愉快的经历,因此导致较低的评级。例如,令人不愉快的经历包括味道、神经反应、和/或口腔、上呼吸道、和/或肺中的一种或更多种的刺激。

#### [0179] 实施例9:血浆测试

[0180] 对24名受试者( $n=24$ )进行血浆测试。在此研究中,八个测试物品被使用:一个参考香烟以及在低温电子蒸发装置即电子烟中作为气雾剂被递送至使用者的七个掺合物。电子烟的操作温度是从约 $150^{\circ}\text{C}$ 至约 $250^{\circ}\text{C}$ 、或从约 $180^{\circ}\text{C}$ 至约 $220^{\circ}\text{C}$ 。参考香烟是Pa11 Mall (New Zealand)。七个掺合物被测试:2%游离碱、2%苯甲酸盐、4%苯甲酸盐、2%柠檬酸盐、2%苹果酸盐、2%水杨酸盐、以及2%琥珀酸盐。七个掺合物是根据与在下文和在实施例1中描述的类似的方案制备的液体制剂。

[0181] 所有受试者将消耗30-55mg的每个被测试的掺合物的液体制剂。在时间=0时开始以30秒间隔将进行十次抽吸并且继续持续4.5分钟。血浆测试将从第一次抽吸( $t=0$ )发生持续至少60分钟。对于尼古丁在使用者的血浆中的药代动力学数据(例如, $C_{\text{最大}}$ 、 $T_{\text{最大}}$ 、AUC),连同对于每个测试物品在最初的90秒内的尼古丁吸收的速率一起在那些60分钟期间的多个时间段被获得。

#### [0182] 实施例10:血浆测试

[0183] 对二十四名受试者( $n=24$ )进行血浆测试。在此研究中,十一个测试物品被使用:一个参考香烟以及在低温电子蒸发装置即电子烟中作为气雾剂被递送至使用者的十个掺合物。参考香烟是Pa11 Mall (New Zealand)。电子烟的操作温度是从约 $150^{\circ}\text{C}$ 至约 $250^{\circ}\text{C}$ 、或从约 $180^{\circ}\text{C}$ 至约 $220^{\circ}\text{C}$ 。十个掺合物被测试:2%游离碱、2%苯甲酸盐、2%山梨酸盐、2%丙酮酸盐、2%月硅酸盐、2%乙酰丙酸盐、2%柠檬酸盐、2%苹果酸盐、2%水杨酸盐、以及2%琥珀酸盐。十个掺合物是根据与在下文和在实施例1中描述的类似的方案制备的液体制剂。

[0184] 所有受试者将消耗30-55mg的每个被测试的掺合物的液体制剂。在时间=0时开始

以30秒间隔将进行十次抽吸并且继续持续4.5分钟。血浆测试将从第一次抽吸( $t=0$ )发生持续至少60分钟。用于尼古丁在使用者的血浆中的药代动力学数据(例如, $C_{\text{最大}}$ 、 $T_{\text{最大}}$ 、AUC)在那些60分钟期间的多个时间段,连同对于每个测试物品,在最初的90秒内的尼古丁吸收的速率一起被获得。

#### [0185] 实施例11:血浆测试

[0186] 对二十四名受试者( $n=24$ )进行血浆测试。在此研究中,二十一个测试物品被使用:一个参考香烟以及在低温电子蒸发装置即电子烟中作为气雾剂被递送至使用者的二十个掺合物。参考香烟是Pall Mall(New Zealand)。电子烟的操作温度是从约150°C至约250°C、或从约180°C至约220°C。二十个掺合物被测试:2%游离碱、4%游离碱、2%苯甲酸盐、4%苯甲酸盐、2%山梨酸盐、4%山梨酸盐、2%丙酮酸盐、4%丙酮酸盐、2%月硅酸盐、4%月硅酸盐、2%乙酰丙酸盐、4%乙酰丙酸盐、2%柠檬酸盐、4%柠檬酸盐、2%苹果酸盐、4%苹果酸盐、2%水杨酸盐、4%水杨酸盐、2%琥珀酸盐、以及4%琥珀酸盐。二十个掺合物是根据与在下文和在实施例1中描述的类似的方案制备的液体制剂。

[0187] 所有受试者将消耗30-55mg的每个被测试的掺合物的液体制剂。在时间=0时开始以30秒间隔将进行十次抽吸并且继续持续4.5分钟。血浆测试将从第一次抽吸( $t=0$ )发生持续至少60分钟。用于尼古丁在使用者的血浆中的药代动力学数据(例如, $C_{\text{最大}}$ 、 $T_{\text{最大}}$ 、AUC),连同对于每个测试物品在最初的90秒内的尼古丁吸收的速率一起在那些60分钟期间的多个时间段被获得。

#### [0188] 实施例12:血浆测试

[0189] 对二十四名受试者( $n=24$ )进行血浆测试。在此研究中,二十一个测试物品被使用:一个参考香烟以及在低温电子蒸发装置即电子烟中作为气雾剂被递送至使用者的二十个掺合物。参考香烟是Pall Mall(New Zealand)。电子烟的操作温度是从约150°C至约250°C、或从约180°C至约220°C。二十个掺合物被测试:2%游离碱、1%游离碱、2%苯甲酸盐、1%苯甲酸盐、2%山梨酸盐、1%山梨酸盐、2%丙酮酸盐、1%丙酮酸盐、2%月硅酸盐、1%月硅酸盐、2%乙酰丙酸盐、1%乙酰丙酸盐、2%柠檬酸盐、1%柠檬酸盐、2%苹果酸盐、1%苹果酸盐、2%水杨酸盐、1%水杨酸盐、2%琥珀酸盐、以及1%琥珀酸盐。二十个掺合物是根据与在下文和在实施例1中描述的类似的方案制备的液体制剂。

[0190] 所有受试者将消耗30-55mg的每个被测试的掺合物的液体制剂。在时间=0时开始以30秒间隔将进行十次抽吸并且继续持续4.5分钟。血浆测试将从第一次抽吸( $t=0$ )发生持续至少60分钟。对于尼古丁在使用者的血浆中的药代动力学数据(例如, $C_{\text{最大}}$ 、 $T_{\text{最大}}$ 、AUC),连同对于每个测试物品在最初的90秒内的尼古丁吸收的速率一起在那些60分钟期间的多个时间段被获得。

#### [0191] 实施例13:气雾化的尼古丁盐测试

[0192] 实验系统包括玻璃起泡器(起泡器-1)、Cambridge过滤垫、以及捕获通过过滤垫的任何挥发物的2个玻璃起泡器(顺次连接的阱-1(trap-1)和阱2)。低温电子蒸发装置即电子烟被连接至起泡器1的进口,并且在设计的抽吸方案下通过被连接至阱2的出口的吸烟机被激活。抽吸方案包括:每个样品的抽吸数=30、抽吸大小=60cc、抽吸持续时间=4s。捕获溶剂(trap solvent)包括在水中的0.3% HCl。被测试的尼古丁液体制剂是:游离碱尼古丁、以1:0.4、1:0.7、1:1、以及1:1.5的尼古丁与酸的摩尔比率的尼古丁苯甲酸盐和以1:0.5

和1:2的尼古丁与酸的摩尔比率的尼古丁苹果酸盐。使用在实施例1中描述的程序产生制剂。在实验系统中,气态(即,蒸气)分析物通过起泡器被捕集。

[0193] 程序包括:

[0194] • 在开始抽吸之前,将以下部分称重:用尼古丁液体制剂填充的电子香烟、用35mL捕获溶剂填充的起泡器-1、清洁的过滤垫和垫保持器(pad holder)、用20mL捕获溶剂填充的阱-1、以及用20mL捕获溶剂填充的阱-2;

[0195] • 以以下顺序连接:电子香烟、起泡器-1、过滤垫、阱-1、阱-2、以及吸烟机;

[0196] • 在前面提及的抽吸方案下进行吸烟。相同抽吸大小和持续时间的清洁空气抽吸在每次吸烟抽吸之后进行;

[0197] • 在抽吸方案结束之后,将所有部分称重。起泡器-1的进口管用10mL的捕获溶剂以1mL的等分部分来测定。在抽吸之后,在起泡器-1中的总溶剂量用从60次抽吸的失水量的校正来计算。将过滤垫切割成两半并且将每个一半在20mL捕获溶剂中提取持续2小时。将垫提取物通过0.2 $\mu$ m尼龙注射器式过滤器过滤。将垫保持器的前半部分用5mL捕获溶剂测定。将垫保持器的后半部分用3mL捕获溶剂测定。

[0198] • 通过紫外可见光谱学分析溶液。在259nm处的吸收度被用于计算尼古丁浓度。在230nm处的吸收度被用于计算苯甲酸浓度。苹果酸使用来自NZYTech Inc.的苹果酸紫外测试试剂盒来定量。

[0199] 结果和讨论

[0200] 分析物回收

[0201] 每个分析物(尼古丁、苯甲酸、以及苹果酸)的总回收量作为来自所有部分的被测定的量的总和被计算。在阱-1和阱-2中没有检测到分析物。回收百分数通过总回收量除以由电子香烟产生的理论量来计算。表3示出尼古丁在游离碱液体制剂、尼古丁苯甲酸盐液体制剂、以及尼古丁苹果酸盐液体制剂中的回收百分数。表3还示出苯甲酸在尼古丁苯甲酸盐液体制剂中的回收百分数以及苹果酸在尼古丁苹果酸盐液体制剂中的回收百分数。

[0202] 表3

被测量的分析物	%回收率
尼古丁(尼古丁游离碱液体制剂)	80.2 $\pm$ 1.3
尼古丁(尼古丁苯甲酸盐液体制剂)	90.4 $\pm$ 3.4
苯甲酸(尼古丁苯甲酸盐液体制剂)	91.8 $\pm$ 3.5
尼古丁(尼古丁苹果酸盐液体制剂)	92.1 $\pm$ 4.9
苹果酸(尼古丁苹果酸盐液体制剂)	46.4 $\pm$ 8.1

[0204] 苹果酸的回收百分数明显低于尼古丁和苯甲酸的回收百分数,具有横跨样品平行测定的较大的变化。苹果酸被报告在150 $^{\circ}$ C下热分解,该温度低于常见的电子香烟操作温度。在气雾剂中发现的苹果酸的低回收率与苹果酸的热不稳定性一致。相比于在尼古丁液体制剂中的比率,这导致在气雾剂中的低效的尼古丁与苹果酸比率。因此,尼古丁的质子化状态在气雾剂中也是较低的,这将实际上导致较少的尼古丁在用尼古丁苹果酸盐液体制剂产生的气雾剂中存在。相比于尼古丁液体制剂,在游离碱尼古丁液体制剂的情况下较低的尼古丁回收率可能由从吸烟系统中逃逸小部分的气态尼古丁的样品收集和测定程序造成。

[0205] 在气雾剂中的挥发性尼古丁

[0206] 尼古丁在离开低温蒸发装置即电子烟的气雾剂中的量通过计算相比于总回收的尼古丁在起泡器-1中捕集的尼古丁百分数来检查。预期苯甲酸驻留在气雾剂中的颗粒(即,液滴)中,因为苯甲酸是非挥发性的。因此,苯甲酸被用作用于尼古丁的颗粒标志物,因为预期苯甲酸以1:1摩尔比率使尼古丁质子化,这将导致尼古丁在气雾剂中存在,在某些实施方案中在气雾剂的非气相中存在。气雾化的尼古丁的量通过比较在起泡器-1中捕集的苯甲酸的量和苯甲酸在尼古丁液体制剂中的量之间的差异来计算。

[0207] 在起泡器-1中捕集的尼古丁的量与在尼古丁液体制剂中的苯甲酸与尼古丁的摩尔比率之间的线性关系被发现(图9)。以1:1摩尔比率的尼古丁与苯甲酸,尼古丁变成完全质子化并且在起泡器-1中收集的蒸气的最小量被测量。此外,以尼古丁与苯甲酸的1:1.5的摩尔比率,没有检测到气雾化的尼古丁的量的进一步降低。还应当注意,较高百分数的游离碱尼古丁被起泡器-1收集,指示较高浓度的气相尼古丁是当在尼古丁液体制剂中使用游离碱尼古丁时产生的尼古丁。

[0208] 理论上,双质子的苹果酸将以苹果酸与尼古丁的0.5:1摩尔比率使尼古丁质子化。但是,已知苹果酸在电子烟的操作温度下降解,导致从液体制剂至气雾剂的低的转移效率。因此,考虑到苹果酸的低的转移效率,当使用包含尼古丁与苹果酸的1:0.5的摩尔比率的尼古丁液体制剂产生时,在气雾剂中有效的尼古丁与苹果酸比率是0.23并且当使用包含尼古丁与苹果酸的1:2的摩尔比率的尼古丁液体制剂产生时,在气雾剂中有效的尼古丁与苹果酸比率是0.87。如所预期,当使用包含1:0.5的尼古丁与苹果酸摩尔比率的尼古丁液体制剂时在起泡器-1中捕集的酸百分数落在当使用包含1:0.4和1:0.7的尼古丁与苯甲酸摩尔比率的尼古丁液体制剂时回收的酸百分数之间。包含1:2摩尔比率的尼古丁与苹果酸的尼古丁液体制剂递送包含1:0.87的尼古丁与苹果酸的摩尔比率的气雾剂,因此包含比使尼古丁完全质子化所需的过量的苹果酸,留下在起泡器-1中捕集的仅14.7%尼古丁。

[0209] 停留在颗粒中的气雾化的尼古丁更可能行进直至肺泡并且进入到使用者的血液中。气态尼古丁更具有机会在上呼吸道中沉积并且以不同于深度肺气体交换区的速率被吸收。因此,使用具有1:1尼古丁与苯甲酸或1:2尼古丁与苹果酸的摩尔比率的尼古丁液体制剂,在非气相中约相同摩尔量的气雾化的尼古丁将被递送至使用者的肺。这与在实施例8中描述的 $T_{最大}$ 数据一致。

[0210] 实施例14:酸性官能团要求测试

[0211] 实验系统包括玻璃起泡器(起泡器-1)、Cambridge过滤垫、以及捕获通过过滤垫的任何挥发物的2个玻璃起泡器(顺次连接的阱1和阱2)。低温电子蒸发装置即电子烟被连接至起泡器1的进口,并且在设计的抽吸方案下通过被连接至阱2的出口的吸烟机被激活。抽吸方案包括:每个样品的抽吸数=30、抽吸大小=60cc、抽吸持续时间=4s。捕获溶剂包括在水中的0.3% HCl。被测试的尼古丁液体制剂是:游离碱尼古丁、以1:0.4、1:0.7、1:1、以及1:1.5的尼古丁与酸的摩尔比率的尼古丁苯甲酸盐和以1:0.5和1:2的尼古丁与酸的摩尔比率的尼古丁苹果酸盐。使用在实施例1中描述的程序产生制剂。在实验系统中,气态(即,蒸气)分析物通过起泡器被捕集。

[0212] 程序包括:

[0213] • 在开始抽吸之前,将以下部分称重:用尼古丁液体制剂填充的电子香烟、用35mL捕获溶剂填充的起泡器-1、清洁的过滤垫和垫保持器、用20mL捕获溶剂填充的阱-1、以及用

20mL捕获溶剂填充的阱-2;

[0214] • 以以下顺序连接:电子烟、起泡器-1、过滤垫、阱-1、阱-2、以及吸烟机;

[0215] • 在前面提及的抽吸方案下进行吸烟。相同抽吸大小和持续时间的清洁空气抽吸在每次吸烟抽吸之后进行;

[0216] • 在抽吸方案结束之后,将所有部分称重。起泡器-1的进口管用10mL的捕获溶剂以1mL的等分部分来测定。在抽吸之后,在起泡器-1中的总溶剂量用从60次抽吸的失水量的校正来计算。将过滤垫切割成两半并且将每个一半在20mL捕获溶剂中提取持续2小时。将垫提取物通过0.2 $\mu$ m尼龙注射器式过滤器过滤。将垫保持器的前半部分用5mL捕获溶剂测定。将垫保持器的后半部分用3mL捕获溶剂测定。

[0217] • 通过紫外可见光谱学分析溶液。在259nm处的吸收度被用于计算尼古丁浓度。在230nm处的吸收度被用于计算苯甲酸浓度。苹果酸使用来自NZYTech Inc.的苹果酸紫外测试试剂盒来定量。

[0218] 结果和讨论

[0219] 尼古丁在离开低温蒸发装置即电子烟的气雾剂中的量通过计算相比于总回收的尼古丁在起泡器-1中捕集的尼古丁百分数来检查。预期苯甲酸驻留在气雾剂中的颗粒(即,液滴)中,因为苯甲酸是非挥发性的。因此,苯甲酸被用作作用于尼古丁的颗粒标志物,因为预期苯甲酸以1:1摩尔比率使尼古丁质子化,这将导致尼古丁在气雾剂中存在,在某些实施方案中在气雾剂的非气相中存在。气雾化的尼古丁的量通过比较在起泡器-1中捕集的苯甲酸的量和苯甲酸在尼古丁液体制剂中的量之间的差异来计算。

[0220] 在起泡器-1中捕集的尼古丁的量与在尼古丁液体制剂中的苯甲酸与尼古丁的摩尔比率之间的线性关系被发现(图9)。以1:1摩尔比率的尼古丁与苯甲酸,尼古丁变成完全质子化并且在起泡器-1中收集的蒸气的最小量被测量。此外,以尼古丁与苯甲酸的1:1.5的摩尔比率,没有检测到被气雾化的尼古丁的量的进一步降低。还应当注意,较高百分数的游离碱尼古丁被起泡器-1收集,指示较高浓度的气相尼古丁是当在尼古丁液体制剂中使用游离碱尼古丁时产生的尼古丁。

[0221] 苯甲酸和琥珀酸具有类似的沸点,对于苯甲酸249 $^{\circ}$ C并且对于琥珀酸235 $^{\circ}$ C,并且两种酸都熔化且蒸发,而不分解。因此,使用任一种酸产生的尼古丁液体制剂将表现类似并且产生具有约相同摩尔量的在气雾剂中的尼古丁的气雾剂。因此,可能的是,当在尼古丁液体制剂中使用任一种酸时,相同的总量的酸将被收集。换句话说,可能的是,相比于当使用如在实施例13中描述的尼古丁苯甲酸盐液体制剂时回收的苯甲酸百分数,当在电子烟中使用尼古丁琥珀酸盐液体制剂时,约相同百分数的琥珀酸将被回收。因此,当在尼古丁液体制剂中使用琥珀酸或苯甲酸时,相同百分数的尼古丁将也可能被捕集在起泡器-1中。

[0222] 此处,不同摩尔比率的酸性官能团与尼古丁摩尔被研究。因为琥珀酸是双质子酸,所以预期尼古丁与琥珀酸的1:0.25的摩尔比率将导致与使用1:0.5摩尔比率的尼古丁与苯甲酸所捕集的相同量的在起泡器-1中捕集的酸。另外,预期尼古丁与琥珀酸的1:0.5的摩尔比率将导致与使用1:1摩尔比率的尼古丁与苯甲酸所捕集的约相同量的在起泡器-1中捕集的尼古丁。如所预期,当在尼古丁液体制剂中使用尼古丁与琥珀酸的1:0.25的摩尔比率时,约相同百分数的酸在起泡器-1中被收集,如将基于使用1:0.4和1:0.7的尼古丁与苯甲酸摩尔比率的尼古丁液体制剂捕集的尼古丁的量被预计的(图11)。另外,如所预期,相比于使用

1:1摩尔比率的尼古丁与苯甲酸,当在尼古丁液体制剂中使用尼古丁与琥珀酸的1:0.5的摩尔比率时,约相同百分数的酸在起泡器-1中被收集(图11)。

[0223] 因此,因为琥珀酸是双质子的,所以一摩尔的琥珀酸可能使两摩尔的尼古丁质子化,因此将两摩尔的尼古丁稳定在气雾剂中。换句话说,相比于使用在低温电子蒸发装置即电子烟中使用的尼古丁液体制剂中的苯甲酸,需要在低温电子蒸发装置即电子烟中使用的尼古丁液体制剂中的一半摩尔量的琥珀酸以使尼古丁完全质子化并且使尼古丁稳定在气雾剂中。此外,似乎可信的是,琥珀酸在实施例3中描述的满足研究中评级低,因为过量的琥珀酸(1:2摩尔比率的尼古丁与琥珀酸)被包含在制剂中并且因此可能的是,过量的琥珀酸被递送至使用者,因此对于使用者产生令人不愉快的经历。例如,令人不愉快的经历包括味道、神经反应、和/或口腔、上呼吸道、和/或肺中的一种或更多种的刺激。

[0224] 进一步的理解可以通过预期下文编号的实施方案而获得。

[0225] 1.一种向使用者递送尼古丁的方法,所述方法包括采用低温电子蒸发装置,即电子烟,所述低温电子蒸发装置包含尼古丁制剂,所述尼古丁制剂包含:

[0226] a.从约0.5% (w/w) 至约20% (w/w) 尼古丁;

[0227] b.从约0.25:1至约4:1的酸与尼古丁的摩尔比率;以及

[0228] c.生物学上可接受的液体载体,

[0229] 其中所述电子烟的操作产生包含在所述制剂中的所述尼古丁的至少一部分的可吸入气雾剂。

[0230] 2.如实施方案1所述的方法,其中酸性官能团与尼古丁的摩尔比率是从约0.25:1至约4:1。

[0231] 3.如实施方案1-2中任一项所述的方法,其中所述酸和所述尼古丁形成尼古丁盐。

[0232] 4.如实施方案1-3所述的方法,其中尼古丁制剂包含单质子化的尼古丁。

[0233] 5.如实施方案1-4中任一项所述的方法,其中所述气雾剂包含单质子化的尼古丁。

[0234] 6.如实施方案1-5中任一项所述的方法,其中所述气雾剂被递送至使用者的肺。

[0235] 7.如实施方案6所述的方法,其中所述气雾剂被递送至使用者的肺中的肺泡。

[0236] 8.如实施方案1-10中任一项所述的方法,其中尼古丁以盐的形式在所述气雾剂中被稳定。

[0237] 9.如实施方案1-10中任一项所述的方法,其中尼古丁以盐的形式在所述气雾剂中被运送。

[0238] 10.如实施方案1-9中任一项所述的方法,其中所述酸包含一个羧酸官能团。

[0239] 11.如实施方案1-9中任一项所述的方法,其中所述酸包含多于一个羧酸官能团。

[0240] 12.如实施方案1-9中任一项所述的方法,其中所述酸选自自由以下组成的组:甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、己酸、辛酸、癸酸、柠檬酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、亚麻酸、苯乙酸、苯甲酸、丙酮酸、乙酰丙酸、酒石酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、葡萄糖酸、糖二酸、水杨酸、山梨酸、丙二酸、或苹果酸。

[0241] 13.如实施方案1-9中任一项所述的方法,其中所述酸包括羧酸、二羧酸、以及酮酸中的一种或更多种。

[0242] 14.如实施方案1-9中任一项所述的方法,其中所述酸包括苯甲酸、丙酮酸、水杨酸、乙酰丙酸、苹果酸、琥珀酸、以及柠檬酸中的一种或更多种。

[0243] 15. 如实施方案1-9中任一项所述的方法,其中所述酸包括苯甲酸。

[0244] 16. 如实施方案1-11中任一项所述的方法,其中酸与尼古丁在所述制剂中的摩尔比率是约0.25:1、约0.3:1、约0.4:1、约0.5:1、约0.6:1、约0.7:1、约0.8:1、约0.9:1、约1:1、约1.2:1、约1.4:1、约1.6:1、约1.8:1、约2:1、约2.2:1、约2.4:1、约2.6:1、约2.8:1、约3:1、约3.2:1、约3.4:1、约3.6:1、约3.8:1、或约4:1。

[0245] 17. 如实施方案1-11中任一项所述的方法,其中酸性官能团与尼古丁在所述制剂中的摩尔比率是约0.25:1、约0.3:1、约0.4:1、约0.5:1、约0.6:1、约0.7:1、约0.8:1、约0.9:1、约1:1、约1.2:1、约1.4:1、约1.6:1、约1.8:1、约2:1、约2.2:1、约2.4:1、约2.6:1、约2.8:1、约3:1、约3.2:1、约3.4:1、约3.6:1、约3.8:1、或约4:1。

[0246] 18. 如实施方案1-11中任一项所述的方法,其中酸性官能团氢与尼古丁在所述制剂中的摩尔比率是约0.25:1、约0.3:1、约0.4:1、约0.5:1、约0.6:1、约0.7:1、约0.8:1、约0.9:1、约1:1、约1.2:1、约1.4:1、约1.6:1、约1.8:1、约2:1、约2.2:1、约2.4:1、约2.6:1、约2.8:1、约3:1、约3.2:1、约3.4:1、约3.6:1、约3.8:1、或约4:1。

[0247] 19. 如实施方案1-11中任一项所述的方法,其中酸与尼古丁在所述气雾剂中的摩尔比率是约0.25:1、约0.3:1、约0.4:1、约0.5:1、约0.6:1、约0.7:1、约0.8:1、约0.9:1、约1:1、约1.2:1、约1.4:1、约1.6:1、约1.8:1、约2:1、约2.2:1、约2.4:1、约2.6:1、约2.8:1、约3:1、约3.2:1、约3.4:1、约3.6:1、约3.8:1、或约4:1。

[0248] 20. 如实施方案1-11中任一项所述的方法,其中酸性官能团与尼古丁在所述气雾剂中的摩尔比率是约0.25:1、约0.3:1、约0.4:1、约0.5:1、约0.6:1、约0.7:1、约0.8:1、约0.9:1、约1:1、约1.2:1、约1.4:1、约1.6:1、约1.8:1、约2:1、约2.2:1、约2.4:1、约2.6:1、约2.8:1、约3:1、约3.2:1、约3.4:1、约3.6:1、约3.8:1、或约4:1。

[0249] 21. 如实施方案1-11中任一项所述的方法,其中酸性官能团氢与尼古丁在所述气雾剂中的摩尔比率是约0.25:1、约0.3:1、约0.4:1、约0.5:1、约0.6:1、约0.7:1、约0.8:1、约0.9:1、约1:1、约1.2:1、约1.4:1、约1.6:1、约1.8:1、约2:1、约2.2:1、约2.4:1、约2.6:1、约2.8:1、约3:1、约3.2:1、约3.4:1、约3.6:1、约3.8:1、或约4:1。

[0250] 22. 如实施方案1-[0054]中任一项所述的方法,其中所述尼古丁浓度是约0.5% (w/w)、1% (w/w)、约2% (w/w)、约3% (w/w)、约4% (w/w)、约5% (w/w)、约6% (w/w)、约7% (w/w)、约8% (w/w)、约9% (w/w)、约10% (w/w)、约11% (w/w)、约12% (w/w)、约13% (w/w)、约14% (w/w)、约15% (w/w)、约16% (w/w)、约17% (w/w)、约18% (w/w)、约19% (w/w)、或约20% (w/w)。

[0251] 23. 如实施方案1-[0054]中任一项所述的方法,其中所述尼古丁浓度是从约0.5% (w/w) 至约20% (w/w)、从约0.5% (w/w) 至约18% (w/w)、从约0.5% (w/w) 至约15% (w/w)、从约0.5% (w/w) 至约12% (w/w)、从约0.5% (w/w) 至约10% (w/w)、从约0.5% (w/w) 至约8% (w/w)、从约0.5% (w/w) 至约7% (w/w)、从约0.5% (w/w) 至约6% (w/w)、从约0.5% (w/w) 至约5% (w/w)、从约0.5% (w/w) 至约4% (w/w)、从约0.5% (w/w) 至约3% (w/w)、或从约0.5% (w/w) 至约2% (w/w)。

[0252] 24. 如实施方案1-[0054]中任一项所述的方法,其中所述尼古丁浓度是从约1% (w/w) 至约20% (w/w)、从约1% (w/w) 至约18% (w/w)、从约1% (w/w) 至约15% (w/w)、从约1% (w/w) 至约12% (w/w)、从约1% (w/w) 至约10% (w/w)、从约1% (w/w) 至约8% (w/w)、从约

1% (w/w) 至约7% (w/w)、从约1% (w/w) 至约6% (w/w)、从约1% (w/w) 至约5% (w/w)、从约1% (w/w) 至约4% (w/w)、从约1% (w/w) 至约3% (w/w)、或从约1% (w/w) 至约2% (w/w)。

[0253] 25. 如实施方案1-[0054]中任一项所述的方法,其中所述尼古丁浓度是从约2% (w/w) 至约20% (w/w)、从约2% (w/w) 至约18% (w/w)、从约2% (w/w) 至约15% (w/w)、从约2% (w/w) 至约12% (w/w)、从约2% (w/w) 至约10% (w/w)、从约2% (w/w) 至约8% (w/w)、从约2% (w/w) 至约7% (w/w)、从约2% (w/w) 至约6% (w/w)、从约2% (w/w) 至约5% (w/w)、从约2% (w/w) 至约4% (w/w)、或从约2% (w/w) 至约3% (w/w)。

[0254] 26. 如实施方案1-[0054]中任一项所述的方法,其中所述尼古丁浓度是从约3% (w/w) 至约20% (w/w)、从约3% (w/w) 至约18% (w/w)、从约3% (w/w) 至约15% (w/w)、从约3% (w/w) 至约12% (w/w)、从约3% (w/w) 至约10% (w/w)、从约3% (w/w) 至约8% (w/w)、从约3% (w/w) 至约7% (w/w)、从约3% (w/w) 至约6% (w/w)、从约3% (w/w) 至约5% (w/w)、或从约3% (w/w) 至约4% (w/w)。

[0255] 27. 如实施方案1-[0054]中任一项所述的方法,其中所述尼古丁浓度是从约4% (w/w) 至约20% (w/w)、从约4% (w/w) 至约18% (w/w)、从约4% (w/w) 至约15% (w/w)、从约4% (w/w) 至约12% (w/w)、从约4% (w/w) 至约10% (w/w)、从约4% (w/w) 至约8% (w/w)、从约4% (w/w) 至约7% (w/w)、从约4% (w/w) 至约6% (w/w)、或从约4% (w/w) 至约5% (w/w)。

[0256] 28. 如实施方案1-[0054]中任一项所述的方法,其中所述尼古丁浓度是从约5% (w/w) 至约20% (w/w)、从约5% (w/w) 至约18% (w/w)、从约5% (w/w) 至约15% (w/w)、从约5% (w/w) 至约12% (w/w)、从约5% (w/w) 至约10% (w/w)、从约5% (w/w) 至约8% (w/w)、从约5% (w/w) 至约7% (w/w)、或从约5% (w/w) 至约6% (w/w)。

[0257] 29. 如实施方案1-[0054]中任一项所述的方法,其中所述尼古丁浓度是从约6% (w/w) 至约20% (w/w)、从约6% (w/w) 至约18% (w/w)、从约6% (w/w) 至约15% (w/w)、从约6% (w/w) 至约12% (w/w)、从约6% (w/w) 至约10% (w/w)、从约6% (w/w) 至约8% (w/w)、或从约6% (w/w) 至约7% (w/w)。

[0258] 30. 如实施方案1-[0054]中任一项所述的方法,其中所述尼古丁浓度是从约2% (w/w) 至约6% (w/w)。

[0259] 31. 如实施方案1-[0054]中任一项所述的方法,其中所述尼古丁浓度是约5% (w/w)。

[0260] 32. 如实施方案1-[0072]中任一项所述的方法,其中尼古丁在所述气雾剂中的摩尔浓度是与所述酸在所述气雾剂中的摩尔浓度大约相同的。

[0261] 33. 如实施方案1-32中任一项所述的方法,其中所述气雾剂包含在所述制剂中的约50%的所述尼古丁、在所述制剂中的约60%的所述尼古丁、在所述制剂中的约70%的所述尼古丁、在所述制剂中的约75%的所述尼古丁、在所述制剂中的约80%的所述尼古丁、在所述制剂中的约85%的所述尼古丁、在所述制剂中的约90%的所述尼古丁、在所述制剂中的约95%的所述尼古丁、或在所述制剂中的约99%的所述尼古丁。

[0262] 34. 如实施方案1-33中任一项所述的方法,其中所述气雾剂包含以从约0.1微米至约5微米、从约0.1微米至约4.5微米、从约0.1微米至约4微米、从约0.1微米至约3.5微米、从约0.1微米至约3微米、从约0.1微米至约2.5微米、从约0.1微米至约2微米、从约0.1微米至约1.5微米、从约0.1微米至约1微米、从约0.1微米至约0.9微米、从约0.1微米至约0.8微米、

从约0.1微米至约0.7微米、从约0.1微米至约0.6微米、从约0.1微米至约0.5微米、从约0.1微米至约0.4微米、从约0.1微米至约0.3微米、从约0.1微米至约0.2微米、或从约0.3微米至约0.4微米的颗粒尺寸的浓缩物(condensate)。

[0263] 35. 如实施方案1-34所述的方法,其中所述气雾剂包含尼古丁盐的浓缩物。

[0264] 36. 如实施方案1-34所述的方法,其中所述气雾剂包含包括所述载体、所述尼古丁盐、所述游离碱尼古丁、以及所述游离酸中的一种或更多种的浓缩物。

[0265] 37. 如实施方案1-9所述的方法,其中所述酸在室温下不分解并且在所述电子烟的操作温度下不分解。

[0266] 38. 如实施方案1-37中任一项所述的方法,其中操作温度是从150°C至250°C。

[0267] 39. 如实施方案1-37中任一项所述的方法,其中操作温度是从180°C至220°C。

[0268] 40. 如实施方案1-37中任一项所述的方法,其中操作温度是约200°C。

[0269] 41. 如实施方案1-40中任一项所述的方法,其中所述酸在操作温度或约200°C下以及低于操作温度或约200°C下是稳定的。

[0270] 42. 如实施方案1-40中任一项所述的方法,其中所述酸在操作温度或约200°C下以及低于操作温度或约200°C下不分解。

[0271] 43. 如实施方案1-40中任一项所述的方法,其中所述酸在操作温度或约200°C下以及低于操作温度或约200°C下不氧化。

[0272] 44. 如实施方案1-43中任一项所述的方法,其中所述制剂对所述电子烟的使用者是无毒的。

[0273] 45. 如实施方案1-44中任一项所述的方法,其中所述制剂对所述电子烟是非腐蚀性的。

[0274] 46. 如实施方案1-45中任一项所述的方法,其中所述制剂包含食用香料。

[0275] 47. 如实施方案1-46中任一项所述的方法,其中在五分钟的时段内以约每30秒一次吸入的速率吸入所述气雾剂产生从约1分钟至约8分钟的尼古丁血浆 $T_{\text{最大}}$ 。

[0276] 48. 如实施方案47所述的方法,其中所述尼古丁血浆 $T_{\text{最大}}$ 是从约1分钟至约7分钟、从约1分钟至约6分钟、从约1分钟至约5分钟、从约1分钟至约4分钟、从约1分钟至约3分钟、从约1分钟至约2分钟、从约2分钟至约8分钟、从约2分钟至约7分钟、从约2分钟至约6分钟、从约2分钟至约5分钟、从约2分钟至约4分钟、从约2分钟至约3分钟、从约3分钟至约8分钟、从约3分钟至约7分钟、从约3分钟至约6分钟、从约3分钟至约5分钟、从约3分钟至约4分钟、从约4分钟至约7分钟、从约4分钟至约6分钟、从约4分钟至约5分钟、从约5分钟至约8分钟、从约5分钟至约7分钟、从约5分钟至约6分钟、从约6分钟至约8分钟、从约6分钟至约7分钟、从约7分钟至约8分钟、小于约8分钟、小于约7分钟、小于约6分钟、小于约5分钟、小于约4分钟、小于约3分钟、小于约2分钟、小于约1分钟、约8分钟、约7分钟、约6分钟、约5分钟、约4分钟、约3分钟、约2分钟、或约1分钟。

[0277] 49. 如实施方案1-46中任一项所述的方法,其中在约五分钟的时间段内以约每30秒一次吸入的速率吸入所述气雾剂产生从约2分钟至约8分钟的尼古丁血浆 $T_{\text{最大}}$ 。

[0278] 50. 如实施方案49所述的方法,其中所述尼古丁血浆 $T_{\text{最大}}$ 是从约2分钟至约8分钟、从约2分钟至约7分钟、从约2分钟至约6分钟、从约2分钟至约5分钟、从约2分钟至约4分钟、从约2分钟至约3分钟、从约3分钟至约8分钟、从约3分钟至约7分钟、从约3分钟至约6分钟、

从约3分钟至约5分钟、从约3分钟至约4分钟、从约4分钟至约7分钟、从约4分钟至约6分钟、从约4分钟至约5分钟、从约5分钟至约8分钟、从约5分钟至约7分钟、从约5分钟至约6分钟、从约6分钟至约8分钟、从约6分钟至约7分钟、从约7分钟至约8分钟、小于约8分钟、小于约7分钟、小于约6分钟、小于约5分钟、小于约4分钟、小于约3分钟、小于约2分钟、小于约1分钟、约8分钟、约7分钟、约6分钟、约5分钟、约4分钟、约3分钟、或约2分钟。

[0279] 51. 如实施方案1-46中任一项所述的方法,其中在约五分钟的时间段内以约每30秒一次吸入的速率吸入所述气雾剂产生从约3分钟至约8分钟的尼古丁血浆 $T_{\text{最大}}$ 。

[0280] 52. 如实施方案51所述的方法,其中所述尼古丁血浆 $T_{\text{最大}}$ 是从约3分钟至约7分钟、从约3分钟至约6分钟、从约3分钟至约5分钟、从约3分钟至约4分钟、从约4分钟至约8分钟、从约4分钟至约7分钟、从约4分钟至约6分钟、从约4分钟至约5分钟、从约5分钟至约8分钟、从约5分钟至约7分钟、从约5分钟至约6分钟、从约6分钟至约8分钟、从约6分钟至约7分钟、从约7分钟至约8分钟、小于约8分钟、小于约7分钟、小于约6分钟、小于约5分钟、小于约4分钟、约8分钟、约7分钟、约6分钟、约5分钟、约4分钟、或约3分钟。

[0281] 53. 如实施方案1-46中任一项所述的方法,其中所述 $T_{\text{最大}}$ 小于约8分钟。

[0282] 54. 如实施方案47-53中任一项所述的方法,其中所述 $T_{\text{最大}}$ 基于至少三个独立的数据集被确定。

[0283] 55. 如实施方案47-53所述的方法,其中所述 $T_{\text{最大}}$ 是一系列的至少三个独立的数据集。

[0284] 56. 如实施方案47-53所述的方法,其中所述 $T_{\text{最大}}$ 是至少三个独立的数据集的平均值±标准偏差。

[0285] 57. 如实施方案1-56中任一项所述的方法,其中所述液体载体包括甘油、丙二醇、亚丙基二醇、水、乙醇或其组合。

[0286] 58. 如实施方案1-56中任一项所述的方法,其中所述液体载体包括丙二醇以及植物甘油。

[0287] 59. 如实施方案1-56中任一项所述的方法,其中所述液体载体包含20%至50%的丙二醇以及80%至50%的植物甘油。

[0288] 60. 如实施方案1-56中任一项所述的方法,其中所述液体载体包含30%丙二醇以及70%植物甘油。

[0289] 61. 如实施方案1-17中任一项所述的方法,其中所述制剂还包含一种或更多种另外的酸。

[0290] 62. 如实施方案21所述的方法,其中所述一种或更多种另外的酸包括苯甲酸、丙酮酸、水杨酸、乙酰丙酸、苹果酸、琥珀酸、以及柠檬酸中的一种或更多种。

[0291] 63. 如实施方案21所述的方法,其中所述一种或更多种另外的酸包括苯甲酸。

[0292] 64. 如实施方案21-63中任一项所述的方法,其中所述一种或更多种另外的酸形成一种或更多种另外的尼古丁盐。

[0293] 65. 一种向使用者递送尼古丁的方法,所述方法包括采用低温电子蒸发装置,即电子烟,所述低温电子蒸发装置包含尼古丁制剂,所述尼古丁制剂包含:

[0294] a. 从约0.5% (w/w) 至约20% (w/w) 尼古丁;

[0295] b. 酸,所述酸选自以下组成的组:苯甲酸、丙酮酸、水杨酸、乙酰丙酸、苹果酸、琥

珀酸、以及柠檬酸,其中酸与尼古丁的摩尔比率从约0.25:1至约4:1;以及

[0296] c.生物学上可接受的液体载体,

[0297] 其中所述电子烟的操作产生包含在所述制剂中的所述尼古丁的至少一部分的可吸入气雾剂。

[0298] 66.一种向使用者递送尼古丁的方法,所述方法包括采用低温电子蒸发装置,即电子烟,所述低温电子蒸发装置包含尼古丁制剂,所述尼古丁制剂包含:

[0299] a.从约2% (w/w) 至约6% (w/w) 尼古丁;

[0300] b.酸,所述酸选自由以下组成的组:苯甲酸、丙酮酸、水杨酸、乙酰丙酸、苹果酸、琥珀酸、以及柠檬酸,其中酸与尼古丁的摩尔比率从约0.25:1至约4:1;以及

[0301] c.生物学上可接受的液体载体,

[0302] 其中所述电子烟的操作产生包含在所述制剂中的所述尼古丁的至少一部分的可吸入气雾剂。

[0303] 67.一种向使用者递送尼古丁的方法,所述方法包括采用低温电子蒸发装置,即电子烟,所述低温电子蒸发装置包含尼古丁制剂,所述尼古丁制剂包含:

[0304] a.从约2% (w/w) 至约6% (w/w) 尼古丁;

[0305] b.酸,所述酸选自由以下组成的组:苯甲酸、丙酮酸、水杨酸、乙酰丙酸、苹果酸、琥珀酸、以及柠檬酸,其中酸与尼古丁的摩尔比率从约1:1至约2:1;以及

[0306] c.生物学上可接受的液体载体,

[0307] 其中所述电子烟的操作产生包含在所述制剂中的所述尼古丁的至少一部分的可吸入气雾剂。

[0308] 68.一种向使用者递送尼古丁的方法,所述方法包括采用低温电子蒸发装置,即电子烟,所述低温电子蒸发装置包含尼古丁制剂,所述尼古丁制剂包含:

[0309] a.从约2% (w/w) 至约6% (w/w) 尼古丁;

[0310] b.约1:1的苯甲酸与尼古丁的摩尔比率;以及

[0311] c.生物学上可接受的液体载体,

[0312] 其中所述电子烟的操作产生包含在所述制剂中的所述尼古丁的至少一部分的可吸入气雾剂。

[0313] 69.一种制剂,所述制剂用于在低温电子蒸发装置即电子烟中使用,所述制剂包含:

[0314] a.从约0.5% (w/w) 至约20% (w/w) 尼古丁;

[0315] b.从约0.25:1至约4:1的酸与尼古丁的摩尔比率;以及

[0316] c.生物学上可接受的液体载体,

[0317] 其中所述电子烟的操作产生包含在所述制剂中的所述尼古丁的至少一部分的可吸入气雾剂。

[0318] 70.如实施方案69所述的制剂,其中酸性官能团与尼古丁的摩尔比率是从约1:1至约4:1。

[0319] 71.如实施方案69-70中任一项所述的制剂,其中所述酸和所述尼古丁形成尼古丁盐。

[0320] 72.如实施方案69-71所述的制剂,包含单质子化的尼古丁。

- [0321] 73. 如实施方案69-72中任一项所述的制剂,其中所述气雾剂包含单质子化的尼古丁。
- [0322] 74. 如实施方案69-73中任一项所述的制剂,其中所述气雾剂被递送至使用者的肺。
- [0323] 75. 如实施方案74所述的制剂,其中所述气雾剂被递送至使用者的肺中的肺泡。
- [0324] 76. 如实施方案69-75中任一项所述的制剂,其中尼古丁以盐的形式在所述气雾剂中被稳定。
- [0325] 77. 如实施方案69-75中任一项所述的制剂,其中尼古丁以盐的形式在所述气雾剂中被运送。
- [0326] 78. 如实施方案69-77中任一项所述的制剂,其中所述酸包含一个羧酸官能团。
- [0327] 79. 如实施方案69-77中任一项所述的制剂,其中所述酸包含多于一个羧酸官能团。
- [0328] 80. 如实施方案69-77中任一项所述的制剂,其中所述酸选自自由以下组成的组:甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、己酸、辛酸、癸酸、柠檬酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、亚麻酸、苯乙酸、苯甲酸、丙酮酸、乙酰丙酸、酒石酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、葡萄糖酸、糖二酸、水杨酸、山梨酸、丙二酸、或苹果酸。
- [0329] 81. 如实施方案69-77中任一项所述的制剂,其中所述酸包括羧酸、二羧酸、以及酮酸中的一种或更多种。
- [0330] 82. 如实施方案69-77中任一项所述的制剂,其中所述酸包括苯甲酸、丙酮酸、水杨酸、乙酰丙酸、苹果酸、琥珀酸、以及柠檬酸中的一种或更多种。
- [0331] 83. 如实施方案69-77中任一项所述的制剂,其中所述酸包括尼古丁苯甲酸盐。
- [0332] 84. 如实施方案69-83中任一项所述的制剂,其中酸与尼古丁在所述制剂中的摩尔比率是约0.25:1、约0.3:1、约0.4:1、约0.5:1、约0.6:1、约0.7:1、约0.8:1、约0.9:1、约1:1、约1.2:1、约1.4:1、约1.6:1、约1.8:1、约2:1、约2.2:1、约2.4:1、约2.6:1、约2.8:1、约3:1、约3.2:1、约3.4:1、约3.6:1、约3.8:1、或约4:1。
- [0333] 85. 如实施方案69-83中任一项所述的制剂,其中酸性官能团与尼古丁在所述制剂中的摩尔比率是约0.25:1、约0.3:1、约0.4:1、约0.5:1、约0.6:1、约0.7:1、约0.8:1、约0.9:1、约1:1、约1.2:1、约1.4:1、约1.6:1、约1.8:1、约2:1、约2.2:1、约2.4:1、约2.6:1、约2.8:1、约3:1、约3.2:1、约3.4:1、约3.6:1、约3.8:1、或约4:1。
- [0334] 86. 如实施方案69-83中任一项所述的制剂,其中酸性官能团氢与尼古丁在所述制剂中的摩尔比率是约0.25:1、约0.3:1、约0.4:1、约0.5:1、约0.6:1、约0.7:1、约0.8:1、约0.9:1、约1:1、约1.2:1、约1.4:1、约1.6:1、约1.8:1、约2:1、约2.2:1、约2.4:1、约2.6:1、约2.8:1、约3:1、约3.2:1、约3.4:1、约3.6:1、约3.8:1、或约4:1。
- [0335] 87. 如实施方案69-83中任一项所述的制剂,其中酸与尼古丁在所述气雾剂中的摩尔比率是约0.25:1、约0.3:1、约0.4:1、约0.5:1、约0.6:1、约0.7:1、约0.8:1、约0.9:1、约1:1、约1.2:1、约1.4:1、约1.6:1、约1.8:1、约2:1、约2.2:1、约2.4:1、约2.6:1、约2.8:1、约3:1、约3.2:1、约3.4:1、约3.6:1、约3.8:1、或约4:1。
- [0336] 88. 如实施方案69-83中任一项所述的制剂,其中酸性官能团与尼古丁在所述气雾剂中的摩尔比率是约0.25:1、约0.3:1、约0.4:1、约0.5:1、约0.6:1、约0.7:1、约0.8:1、约

0.9:1、约1:1、约1.2:1、约1.4:1、约1.6:1、约1.8:1、约2:1、约2.2:1、约2.4:1、约2.6:1、约2.8:1、约3:1、约3.2:1、约3.4:1、约3.6:1、约3.8:1、或约4:1。

[0337] 89. 如实施方案69-83中任一项所述的制剂,其中酸性官能团氢与尼古丁在所述气雾剂中的摩尔比率是约0.25:1、约0.3:1、约0.4:1、约0.5:1、约0.6:1、约0.7:1、约0.8:1、约0.9:1、约1:1、约1.2:1、约1.4:1、约1.6:1、约1.8:1、约2:1、约2.2:1、约2.4:1、约2.6:1、约2.8:1、约3:1、约3.2:1、约3.4:1、约3.6:1、约3.8:1、或约4:1。

[0338] 90. 如实施方案69-89中任一项所述的制剂,其中所述尼古丁浓度是从约0.5% (w/w) 至约20% (w/w)、从约0.5% (w/w) 至约18% (w/w)、从约0.5% (w/w) 至约15% (w/w)、从约0.5% (w/w) 至约12% (w/w)、从约0.5% (w/w) 至约10% (w/w)、从约0.5% (w/w) 至约8% (w/w)、从约0.5% (w/w) 至约7% (w/w)、从约0.5% (w/w) 至约6% (w/w)、从约0.5% (w/w) 至约5% (w/w)、从约0.5% (w/w) 至约4% (w/w)、从约0.5% (w/w) 至约3% (w/w)、或从约0.5% (w/w) 至约2% (w/w)。

[0339] 91. 如实施方案69-89中任一项所述的制剂,其中所述尼古丁浓度是约0.5% (w/w)、约1% (w/w)、约2% (w/w)、约3% (w/w)、约4% (w/w)、约5% (w/w)、约6% (w/w)、约7% (w/w)、约8% (w/w)、约9% (w/w)、约10% (w/w)、约11% (w/w)、约12% (w/w)、约13% (w/w)、约14% (w/w)、约15% (w/w)、约16% (w/w)、约17% (w/w)、约18% (w/w)、约19% (w/w)、或约20% (w/w)。

[0340] 92. 如实施方案69-89中任一项所述的制剂,其中所述尼古丁浓度是从约1% (w/w) 至约20% (w/w)、从约1% (w/w) 至约18% (w/w)、从约1% (w/w) 至约15% (w/w)、从约1% (w/w) 至约12% (w/w)、从约1% (w/w) 至约10% (w/w)、从约1% (w/w) 至约8% (w/w)、从约1% (w/w) 至约7% (w/w)、从约1% (w/w) 至约6% (w/w)、从约1% (w/w) 至约5% (w/w)、从约1% (w/w) 至约4% (w/w)、从约1% (w/w) 至约3% (w/w)、或从约1% (w/w) 至约2% (w/w)。

[0341] 93. 如实施方案69-89中任一项所述的制剂,其中所述尼古丁浓度是从约2% (w/w) 至约20% (w/w)、从约2% (w/w) 至约18% (w/w)、从约2% (w/w) 至约15% (w/w)、从约2% (w/w) 至约12% (w/w)、从约2% (w/w) 至约10% (w/w)、从约2% (w/w) 至约8% (w/w)、从约2% (w/w) 至约7% (w/w)、从约2% (w/w) 至约6% (w/w)、从约2% (w/w) 至约5% (w/w)、从约2% (w/w) 至约4% (w/w)、或从约2% (w/w) 至约3% (w/w)。

[0342] 94. 如实施方案69-89中任一项所述的制剂,其中所述尼古丁浓度是从约3% (w/w) 至约20% (w/w)、从约3% (w/w) 至约18% (w/w)、从约3% (w/w) 至约15% (w/w)、从约3% (w/w) 至约12% (w/w)、从约3% (w/w) 至约10% (w/w)、从约3% (w/w) 至约8% (w/w)、从约3% (w/w) 至约7% (w/w)、从约3% (w/w) 至约6% (w/w)、从约3% (w/w) 至约5% (w/w)、或从约3% (w/w) 至约4% (w/w)。

[0343] 95. 如实施方案69-89中任一项所述的制剂,其中所述尼古丁浓度是从约4% (w/w) 至约20% (w/w)、从约4% (w/w) 至约18% (w/w)、从约4% (w/w) 至约15% (w/w)、从约4% (w/w) 至约12% (w/w)、从约4% (w/w) 至约10% (w/w)、从约4% (w/w) 至约8% (w/w)、从约4% (w/w) 至约7% (w/w)、从约4% (w/w) 至约6% (w/w)、或从约4% (w/w) 至约5% (w/w)。

[0344] 96. 如实施方案69-89中任一项所述的制剂,其中所述尼古丁浓度是从约5% (w/w) 至约20% (w/w)、从约5% (w/w) 至约18% (w/w)、从约5% (w/w) 至约15% (w/w)、从约5% (w/w) 至约12% (w/w)、从约5% (w/w) 至约10% (w/w)、从约5% (w/w) 至约8% (w/w)、从约5% (w/w)

w) 至约7% (w/w)、或从约5% (w/w) 至约6% (w/w)。

[0345] 97. 如实施方案69-87中任一项所述的制剂, 其中所述尼古丁浓度是从约6% (w/w) 至约20% (w/w)、从约6% (w/w) 至约18% (w/w)、从约6% (w/w) 至约15% (w/w)、从约6% (w/w) 至约12% (w/w)、从约6% (w/w) 至约10% (w/w)、从约6% (w/w) 至约8% (w/w)、或从约6% (w/w) 至约7% (w/w)。

[0346] 98. 如实施方案69-89中任一项所述的制剂, 其中所述尼古丁浓度是从约2% (w/w) 至约6% (w/w)。

[0347] 99. 如实施方案69-89中任一项所述的制剂, 其中所述尼古丁浓度是约5% (w/w)。

[0348] 100. 如实施方案69-99中任一项所述的制剂, 其中尼古丁在所述气雾剂中的摩尔浓度是与所述酸在所述气雾剂中的摩尔浓度大约相同的。

[0349] 101. 如实施方案69-100中任一项所述的制剂, 其中所述气雾剂包含在所述制剂中的约50%的所述尼古丁、在所述制剂中的约60%的所述尼古丁、在所述制剂中的约70%的所述尼古丁、在所述制剂中的约75%的所述尼古丁、在所述制剂中的约80%的所述尼古丁、在所述制剂中的约85%的所述尼古丁、在所述制剂中的约90%的所述尼古丁、在所述制剂中的约95%的所述尼古丁、或在所述制剂中的约99%的所述尼古丁。

[0350] 102. 如实施方案69-101中任一项所述的制剂, 其中所述气雾剂包含以从约0.1微米至约5微米、从约0.1微米至约4.5微米、从约0.1微米至约4微米、从约0.1微米至约3.5微米、从约0.1微米至约3微米、从约0.1微米至约2.5微米、从约0.1微米至约2微米、从约0.1微米至约1.5微米、从约0.1微米至约1微米、从约0.1微米至约0.9微米、从约0.1微米至约0.8微米、从约0.1微米至约0.7微米、从约0.1微米至约0.6微米、从约0.1微米至约0.5微米、从约0.1微米至约0.4微米、从约0.1微米至约0.3微米、从约0.1微米至约0.2微米、或从约0.3微米至约0.4微米的颗粒尺寸的浓缩物。

[0351] 103. 如实施方案69-102所述的制剂, 其中所述气雾剂包含尼古丁盐的浓缩物。

[0352] 104. 如实施方案69-102所述的制剂, 其中所述气雾剂包含包括所述载体、所述尼古丁盐、所述游离碱尼古丁、以及所述游离酸中的一种或更多种的浓缩物。

[0353] 105. 如实施方案69-104所述的制剂, 其中所述酸在室温下不分解并且在所述电子烟的操作温度下不分解。

[0354] 106. 如实施方案69-105中任一项所述的制剂, 其中所述电子烟的操作温度是从150°C至250°C。

[0355] 107. 如实施方案69-105中任一项所述的制剂, 其中所述电子烟的操作温度是从180°C至220°C。

[0356] 108. 如实施方案69-105中任一项所述的制剂, 其中所述电子烟的操作温度是约200°C。

[0357] 109. 如实施方案69-108中任一项所述的制剂, 其中所述酸在所述电子烟的操作温度或约200°C下以及低于所述电子烟的操作温度或约200°C下是稳定的。

[0358] 110. 如实施方案69-108中任一项所述的制剂, 其中所述酸在所述电子烟的操作温度或约200°C下以及低于所述电子烟的操作温度或约200°C下不分解。

[0359] 111. 如实施方案69-108中任一项所述的制剂, 其中所述酸在所述电子烟的操作温度或约200°C下以及低于所述电子烟的操作温度或约200°C下不氧化。

[0360] 112. 如实施方案69-108中任一项所述的制剂,其中所述制剂对所述电子烟的使用者是无毒的。

[0361] 113. 如实施方案69-112中任一项所述的制剂,其中所述制剂对所述电子烟是非腐蚀性的。

[0362] 114. 如实施方案69-113中任一项所述的制剂,其中所述制剂包含食用香料。

[0363] 115. 如实施方案69-114中任一项所述的制剂,其中在约五分钟的时间段内以约每30秒一次吸入的速率吸入所述气雾剂产生从约1分钟至约8分钟的尼古丁血浆 $T_{\text{最大}}$ 。

[0364] 116. 如实施方案115所述的制剂,其中所述尼古丁血浆 $T_{\text{最大}}$ 是从约1分钟至约7分钟、从约1分钟至约6分钟、从约1分钟至约5分钟、从约1分钟至约4分钟、从约1分钟至约3分钟、从约1分钟至约2分钟、从约2分钟至约8分钟、从约2分钟至约7分钟、从约2分钟至约6分钟、从约2分钟至约5分钟、从约2分钟至约4分钟、从约2分钟至约3分钟、从约3分钟至约8分钟、从约3分钟至约7分钟、从约3分钟至约6分钟、从约3分钟至约5分钟、从约3分钟至约4分钟、从约4分钟至约7分钟、从约4分钟至约6分钟、从约4分钟至约5分钟、从约5分钟至约8分钟、从约5分钟至约7分钟、从约5分钟至约6分钟、从约6分钟至约8分钟、从约6分钟至约7分钟、从约7分钟至约8分钟、小于约8分钟、小于约7分钟、小于约6分钟、小于约5分钟、小于约4分钟、小于约3分钟、小于约2分钟、小于约1分钟、约8分钟、约7分钟、约6分钟、约5分钟、约4分钟、约3分钟、约2分钟、或约1分钟。

[0365] 117. 如实施方案69-114中任一项所述的制剂,其中在约五分钟的时间段内以约每30秒一次吸入的速率吸入所述气雾剂产生从约2分钟至约8分钟的尼古丁血浆 $T_{\text{最大}}$ 。

[0366] 118. 如实施方案117所述的制剂,其中所述尼古丁血浆 $T_{\text{最大}}$ 是从约2分钟至约8分钟、从约2分钟至约7分钟、从约2分钟至约6分钟、从约2分钟至约5分钟、从约2分钟至约4分钟、从约2分钟至约3分钟、从约3分钟至约8分钟、从约3分钟至约7分钟、从约3分钟至约6分钟、从约3分钟至约5分钟、从约3分钟至约4分钟、从约4分钟至约7分钟、从约4分钟至约6分钟、从约4分钟至约5分钟、从约5分钟至约8分钟、从约5分钟至约7分钟、从约5分钟至约6分钟、从约6分钟至约8分钟、从约6分钟至约7分钟、从约7分钟至约8分钟、小于约8分钟、小于约7分钟、小于约6分钟、小于约5分钟、小于约4分钟、小于约3分钟、小于约2分钟、小于约1分钟、约8分钟、约7分钟、约6分钟、约5分钟、约4分钟、约3分钟、或约2分钟。

[0367] 119. 如实施方案69-114中任一项所述的制剂,其中在约五分钟的时间段内以约每30秒一次吸入的速率吸入所述气雾剂产生从约3分钟至约8分钟的尼古丁血浆 $T_{\text{最大}}$ 。

[0368] 120. 如实施方案119所述的制剂,其中所述尼古丁血浆 $T_{\text{最大}}$ 是从约3分钟至约7分钟、从约3分钟至约6分钟、从约3分钟至约5分钟、从约3分钟至约4分钟、从约4分钟至约8分钟、从约4分钟至约7分钟、从约4分钟至约6分钟、从约4分钟至约5分钟、从约5分钟至约8分钟、从约5分钟至约7分钟、从约5分钟至约6分钟、从约6分钟至约8分钟、从约6分钟至约7分钟、从约7分钟至约8分钟、小于约8分钟、小于约7分钟、小于约6分钟、小于约5分钟、小于约4分钟、约8分钟、约7分钟、约6分钟、约5分钟、约4分钟、或约3分钟。

[0369] 121. 如实施方案69-114中任一项所述的制剂,其中所述 $T_{\text{最大}}$ 小于约8分钟。

[0370] 122. 如实施方案115-121中任一项所述的制剂,其中所述 $T_{\text{最大}}$ 基于至少三个独立的数据集被确定。

[0371] 123. 如实施方案115-121中任一项所述的制剂,其中所述 $T_{\text{最大}}$ 是一系列的至少三个

独立的数据集。

[0372] 124. 如实施方案115-121中任一项所述的制剂,其中所述 $T_{\text{最大}}$ 是至少三个独立的数据集的平均值±标准偏差。

[0373] 125. 如实施方案69-124中任一项所述的制剂,其中所述液体载体包括甘油、丙二醇、亚丙基二醇、水、乙醇或其组合。

[0374] 126. 如实施方案69-124中任一项所述的制剂,其中所述液体载体包括丙二醇以及植物甘油。

[0375] 127. 如实施方案69-124中任一项所述的制剂,其中所述液体载体包含20%至50%的丙二醇以及80%至50%的植物甘油。

[0376] 128. 如实施方案69-124中任一项所述的制剂,其中所述液体载体包含30%丙二醇以及70%植物甘油。

[0377] 129. 如实施方案69-128中任一项所述的制剂,还包含一种或更多种另外的酸。

[0378] 130. 如实施方案129中任一项所述的制剂,其中所述一种或更多种另外的酸包括苯甲酸、丙酮酸、水杨酸、乙酰丙酸、苹果酸、琥珀酸、以及柠檬酸中的一种或更多种。

[0379] 131. 如实施方案129所述的制剂,其中所述一种或更多种另外的酸包括苯甲酸。

[0380] 132. 如实施方案129-131中任一项所述的制剂,其中所述一种或更多种另外的酸形成一种或更多种另外的尼古丁盐。

[0381] 133. 一种制剂,所述制剂用于在低温电子蒸发装置即电子烟中使用,所述制剂包含:

[0382] a. 从约0.5% (w/w) 至约20% (w/w) 尼古丁;

[0383] b. 酸,所述酸选自自由以下组成的组:苯甲酸、丙酮酸、水杨酸、乙酰丙酸、苹果酸、琥珀酸、以及柠檬酸,其中酸与尼古丁的摩尔比率从约0.25:1至约4:1;以及

[0384] c. 生物学上可接受的液体载体,

[0385] 其中所述电子烟的操作产生包含在所述制剂中的所述尼古丁的至少一部分的可吸入气雾剂。

[0386] 134. 一种制剂,所述制剂用于在低温电子蒸发装置即电子烟中使用,所述制剂包含:

[0387] a. 从约2% (w/w) 至约6% (w/w) 尼古丁;

[0388] b. 酸,所述酸选自自由以下组成的组:苯甲酸、丙酮酸、水杨酸、乙酰丙酸、苹果酸、琥珀酸、以及柠檬酸,其中酸与尼古丁的摩尔比率从约0.25:1至约4:1;以及

[0389] c. 生物学上可接受的液体载体,

[0390] 其中所述电子烟的操作产生包含在所述制剂中的所述尼古丁的至少一部分的可吸入气雾剂。

[0391] 135. 一种制剂,所述制剂用于在低温电子蒸发装置即电子烟中使用,所述制剂包含:

[0392] a. 从约2% (w/w) 至约6% (w/w) 尼古丁;

[0393] b. 酸,所述酸选自自由以下组成的组:苯甲酸、丙酮酸、水杨酸、乙酰丙酸、苹果酸、琥珀酸、以及柠檬酸,其中酸与尼古丁的摩尔比率从约1:1至约2:1;以及

[0394] c. 生物学上可接受的液体载体,

[0395] 其中所述电子烟的操作产生包含在所述制剂中的所述尼古丁的至少一部分的可吸入气雾剂。

[0396] 136. 一种制剂, 所述制剂用于在低温电子蒸发装置即电子烟中使用, 所述制剂包含:

[0397] a. 从约2% (w/w) 至约6% (w/w) 尼古丁;

[0398] b. 约1:1的苯甲酸与尼古丁的摩尔比率; 以及

[0399] c. 生物学上可接受的液体载体,

[0400] 其中所述电子烟的操作产生包含在所述制剂中的所述尼古丁的至少一部分的可吸入气雾剂。

[0401] 137. 一种药筒, 所述药筒用于与低温电子蒸发装置即电子烟一起使用, 所述药筒包括被配置成与加热元件流体连通的流体隔室, 所述流体隔室包含尼古丁制剂, 所述尼古丁制剂包含:

[0402] a. 从约0.5% (w/w) 至约20% (w/w) 尼古丁;

[0403] b. 从约0.25:1至约4:1的酸与尼古丁的摩尔比率; 以及

[0404] c. 生物学上可接受的液体载体,

[0405] 其中所述电子烟的操作产生包含在所述制剂中的尼古丁的至少一部分的可吸入气雾剂。

[0406] 138. 如实施方案137所述的药筒, 其中酸性官能团与尼古丁的摩尔比率是从约1:1至约4:1。

[0407] 139. 如实施方案137-138中任一项所述的药筒, 其中所述酸和所述尼古丁形成尼古丁盐。

[0408] 140. 如实施方案137-139所述的药筒, 其中尼古丁制剂包含单质子化的尼古丁。

[0409] 141. 如实施方案137-140中任一项所述的药筒, 其中所述气雾剂包含单质子化的尼古丁。

[0410] 142. 如实施方案137-141中任一项所述的药筒, 其中所述气雾剂被递送至使用者的肺。

[0411] 143. 如实施方案142所述的药筒, 其中所述气雾剂被递送至使用者的肺中的肺泡。

[0412] 144. 如实施方案137-143中任一项所述的药筒, 其中尼古丁以盐的形式在所述气雾剂中被稳定。

[0413] 145. 如实施方案137-143中任一项所述的药筒, 其中尼古丁以盐的形式在所述气雾剂中被运送。

[0414] 146. 如实施方案137-145中任一项所述的药筒, 其中所述酸包含一个羧酸官能团。

[0415] 147. 如实施方案137-145中任一项所述的药筒, 其中所述酸包含多于一个羧酸官能团。

[0416] 148. 如实施方案137-145中任一项所述的药筒, 其中所述酸选自自由以下组成的组: 甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、己酸、辛酸、癸酸、柠檬酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、亚麻酸、苯乙酸、苯甲酸、丙酮酸、乙酰丙酸、酒石酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、葡萄糖酸、糖二酸、水杨酸、山梨酸、丙二酸、或苹果酸。

[0417] 149. 如实施方案137-145中任一项所述的药筒, 其中所述酸包括羧酸、二羧酸、以

及酮酸中的一种或更多种。

[0418] 150. 如实施方案137-145中任一项所述的药筒,其中所述酸包括苯甲酸、丙酮酸、水杨酸、乙酰丙酸、苹果酸、琥珀酸、以及柠檬酸中的一种或更多种。

[0419] 151. 如实施方案137-145中任一项所述的药筒,其中所述酸包括苯甲酸。

[0420] 152. 如实施方案137-151中任一项所述的药筒,其中酸与尼古丁在所述制剂中的摩尔比率是约0.25:1、约0.3:1、约0.4:1、约0.5:1、约0.6:1、约0.7:1、约0.8:1、约0.9:1、约1:1、约1.2:1、约1.4:1、约1.6:1、约1.8:1、约2:1、约2.2:1、约2.4:1、约2.6:1、约2.8:1、约3:1、约3.2:1、约3.4:1、约3.6:1、约3.8:1、或约4:1。

[0421] 153. 如实施方案137-151中任一项所述的药筒,其中酸性官能团与尼古丁在所述制剂中的摩尔比率是约0.25:1、约0.3:1、约0.4:1、约0.5:1、约0.6:1、约0.7:1、约0.8:1、约0.9:1、约1:1、约1.2:1、约1.4:1、约1.6:1、约1.8:1、约2:1、约2.2:1、约2.4:1、约2.6:1、约2.8:1、约3:1、约3.2:1、约3.4:1、约3.6:1、约3.8:1、或约4:1。

[0422] 154. 如实施方案137-151中任一项所述的药筒,其中酸性官能团氢与尼古丁在所述制剂中的摩尔比率是约0.25:1、约0.3:1、约0.4:1、约0.5:1、约0.6:1、约0.7:1、约0.8:1、约0.9:1、约1:1、约1.2:1、约1.4:1、约1.6:1、约1.8:1、约2:1、约2.2:1、约2.4:1、约2.6:1、约2.8:1、约3:1、约3.2:1、约3.4:1、约3.6:1、约3.8:1、或约4:1。

[0423] 155. 如实施方案137-151中任一项所述的药筒,其中酸与尼古丁在所述气雾剂中的摩尔比率是约0.25:1、约0.3:1、约0.4:1、约0.5:1、约0.6:1、约0.7:1、约0.8:1、约0.9:1、约1:1、约1.2:1、约1.4:1、约1.6:1、约1.8:1、约2:1、约2.2:1、约2.4:1、约2.6:1、约2.8:1、约3:1、约3.2:1、约3.4:1、约3.6:1、约3.8:1、或约4:1。

[0424] 156. 如实施方案137-151中任一项所述的药筒,其中酸性官能团与尼古丁在所述气雾剂中的摩尔比率是约0.25:1、约0.3:1、约0.4:1、约0.5:1、约0.6:1、约0.7:1、约0.8:1、约0.9:1、约1:1、约1.2:1、约1.4:1、约1.6:1、约1.8:1、约2:1、约2.2:1、约2.4:1、约2.6:1、约2.8:1、约3:1、约3.2:1、约3.4:1、约3.6:1、约3.8:1、或约4:1。

[0425] 157. 如实施方案137-151中任一项所述的药筒,其中酸性官能团氢与尼古丁在所述气雾剂中的摩尔比率是约0.25:1、约0.3:1、约0.4:1、约0.5:1、约0.6:1、约0.7:1、约0.8:1、约0.9:1、约1:1、约1.2:1、约1.4:1、约1.6:1、约1.8:1、约2:1、约2.2:1、约2.4:1、约2.6:1、约2.8:1、约3:1、约3.2:1、约3.4:1、约3.6:1、约3.8:1、或约4:1。

[0426] 158. 如实施方案137-157中任一项所述的药筒,其中所述尼古丁浓度是约0.5% (w/w)、约1% (w/w)、约2% (w/w)、约3% (w/w)、约4% (w/w)、约5% (w/w)、约6% (w/w)、约7% (w/w)、约8% (w/w)、约9% (w/w)、约10% (w/w)、约11% (w/w)、约12% (w/w)、约13% (w/w)、约14% (w/w)、约15% (w/w)、约16% (w/w)、约17% (w/w)、约18% (w/w)、约19% (w/w)、或约20% (w/w)。

[0427] 159. 如实施方案137-157中任一项所述的药筒,其中所述尼古丁浓度是从约0.5% (w/w) 至约20% (w/w)、从约0.5% (w/w) 至约18% (w/w)、从约0.5% (w/w) 至约15% (w/w)、从约0.5% (w/w) 至约12% (w/w)、从约0.5% (w/w) 至约10% (w/w)、从约0.5% (w/w) 至约8% (w/w)、从约0.5% (w/w) 至约7% (w/w)、从约0.5% (w/w) 至约6% (w/w)、从约0.5% (w/w) 至约5% (w/w)、从约0.5% (w/w) 至约4% (w/w)、从约0.5% (w/w) 至约3% (w/w)、或从约0.5% (w/w) 至约2% (w/w)。

[0428] 160. 如实施方案137-157中任一项所述的药筒,其中所述尼古丁浓度是从约1% (w/w) 至约20% (w/w)、从约1% (w/w) 至约18% (w/w)、从约1% (w/w) 至约15% (w/w)、从约1% (w/w) 至约12% (w/w)、从约1% (w/w) 至约10% (w/w)、从约1% (w/w) 至约8% (w/w)、从约1% (w/w) 至约7% (w/w)、从约1% (w/w) 至约6% (w/w)、从约1% (w/w) 至约5% (w/w)、从约1% (w/w) 至约4% (w/w)、从约1% (w/w) 至约3% (w/w)、或从约1% (w/w) 至约2% (w/w)。

[0429] 161. 如实施方案137-157中任一项所述的药筒,其中所述尼古丁浓度是从约2% (w/w) 至约20% (w/w)、从约2% (w/w) 至约18% (w/w)、从约2% (w/w) 至约15% (w/w)、从约2% (w/w) 至约12% (w/w)、从约2% (w/w) 至约10% (w/w)、从约2% (w/w) 至约8% (w/w)、从约2% (w/w) 至约7% (w/w)、从约2% (w/w) 至约6% (w/w)、从约2% (w/w) 至约5% (w/w)、从约2% (w/w) 至约4% (w/w)、或从约2% (w/w) 至约3% (w/w)。

[0430] 162. 如实施方案137-157中任一项所述的药筒,其中所述尼古丁浓度是从约3% (w/w) 至约20% (w/w)、从约3% (w/w) 至约18% (w/w)、从约3% (w/w) 至约15% (w/w)、从约3% (w/w) 至约12% (w/w)、从约3% (w/w) 至约10% (w/w)、从约3% (w/w) 至约8% (w/w)、从约3% (w/w) 至约7% (w/w)、从约3% (w/w) 至约6% (w/w)、从约3% (w/w) 至约5% (w/w)、或从约3% (w/w) 至约4% (w/w)。

[0431] 163. 如实施方案137-157中任一项所述的药筒,其中所述尼古丁浓度是从约4% (w/w) 至约20% (w/w)、从约4% (w/w) 至约18% (w/w)、从约4% (w/w) 至约15% (w/w)、从约4% (w/w) 至约12% (w/w)、从约4% (w/w) 至约10% (w/w)、从约4% (w/w) 至约8% (w/w)、从约4% (w/w) 至约7% (w/w)、从约4% (w/w) 至约6% (w/w)、或从约4% (w/w) 至约5% (w/w)。

[0432] 164. 如实施方案137-157中任一项所述的药筒,其中所述尼古丁浓度是从约5% (w/w) 至约20% (w/w)、从约5% (w/w) 至约18% (w/w)、从约5% (w/w) 至约15% (w/w)、从约5% (w/w) 至约12% (w/w)、从约5% (w/w) 至约10% (w/w)、从约5% (w/w) 至约8% (w/w)、从约5% (w/w) 至约7% (w/w)、或从约5% (w/w) 至约6% (w/w)。

[0433] 165. 如实施方案137-157中任一项所述的药筒,其中所述尼古丁浓度是从约6% (w/w) 至约20% (w/w)、从约6% (w/w) 至约18% (w/w)、从约6% (w/w) 至约15% (w/w)、从约6% (w/w) 至约12% (w/w)、从约6% (w/w) 至约10% (w/w)、从约6% (w/w) 至约8% (w/w)、或从约6% (w/w) 至约7% (w/w)。

[0434] 166. 如实施方案137-157中任一项所述的药筒,其中所述尼古丁浓度是从约2% (w/w) 至约6% (w/w)。

[0435] 167. 如实施方案137-157中任一项所述的药筒,其中所述尼古丁浓度是约5% (w/w)。

[0436] 168. 如实施方案137-167中任一项所述的药筒,其中在所述气雾剂中的尼古丁的摩尔浓度是与在所述气雾剂中的酸的摩尔浓度大约相同的。

[0437] 169. 如实施方案137-168中任一项所述的药筒,其中所述气雾剂包含在所述制剂中的约50%的所述尼古丁、在所述制剂中的约60%的所述尼古丁、在所述制剂中的约70%的所述尼古丁、在所述制剂中的约75%的所述尼古丁、在所述制剂中的约80%的所述尼古丁、在所述制剂中的约85%的所述尼古丁、在所述制剂中的约90%的所述尼古丁、在所述制剂中的约95%的所述尼古丁、或在所述制剂中的约99%的所述尼古丁。

[0438] 170. 如实施方案137-169中任一项所述的药筒,其中所述气雾剂包含以从约0.1微

米至约5微米、从约0.1微米至约4.5微米、从约0.1微米至约4微米、从约0.1微米至约3.5微米、从约0.1微米至约3微米、从约0.1微米至约2.5微米、从约0.1微米至约2微米、从约0.1微米至约1.5微米、从约0.1微米至约1微米、从约0.1微米至约0.9微米、从约0.1微米至约0.8微米、从约0.1微米至约0.7微米、从约0.1微米至约0.6微米、从约0.1微米至约0.5微米、从约0.1微米至约0.4微米、从约0.1微米至约0.3微米、从约0.1微米至约0.2微米、或从约0.3微米至约0.4微米的颗粒尺寸的浓缩物。

[0439] 171. 如实施方案137-170所述的药筒,其中所述气雾剂包含尼古丁盐的浓缩物。

[0440] 172. 如实施方案137-170所述的药筒,其中所述气雾剂包含包括所述载体、所述尼古丁盐、所述游离碱尼古丁、以及所述游离酸中的一种或更多种的浓缩物。

[0441] 173. 如实施方案137-172所述的药筒,其中所述酸在室温下不分解并且在所述电子烟的操作温度下不分解。

[0442] 174. 如实施方案137-173中任一项所述的药筒,其中操作温度是从150°C至250°C。

[0443] 175. 如实施方案137-173中任一项所述的药筒,其中操作温度是从180°C至220°C。

[0444] 176. 如实施方案137-173中任一项所述的药筒,其中操作温度是约200°C。

[0445] 177. 如实施方案137-176中任一项所述的药筒,其中所述酸在操作温度或约200°C下以及低于操作温度或约200°C下是稳定的。

[0446] 178. 如实施方案137-176中任一项所述的药筒,其中所述酸在操作温度或约200°C下以及低于操作温度或约200°C下不分解。

[0447] 179. 如实施方案137-176中任一项所述的药筒,其中所述酸在操作温度或约200°C下以及低于操作温度或约200°C下不氧化。

[0448] 180. 如实施方案137-179中任一项所述的药筒,其中所述制剂对所述电子烟的使用者是无毒的。

[0449] 181. 如实施方案137-180中任一项所述的药筒,其中所述制剂对所述电子烟是非腐蚀性的。

[0450] 182. 如实施方案137-181中任一项所述的药筒,其中所述制剂包含食用香料。

[0451] 183. 如实施方案137-182中任一项所述的药筒,其中在约五分钟的时间段内以约每30秒一次吸入的速率吸入所述气雾剂产生从约1分钟至约8分钟的尼古丁血浆 $T_{\text{最大}}$ 。

[0452] 184. 如实施方案183所述的药筒,其中所述尼古丁血浆 $T_{\text{最大}}$ 是从约1分钟至约7分钟、从约1分钟至约6分钟、从约1分钟至约5分钟、从约1分钟至约4分钟、从约1分钟至约3分钟、从约1分钟至约2分钟、从约2分钟至约8分钟、从约2分钟至约7分钟、从约2分钟至约6分钟、从约2分钟至约5分钟、从约2分钟至约4分钟、从约2分钟至约3分钟、从约3分钟至约8分钟、从约3分钟至约7分钟、从约3分钟至约6分钟、从约3分钟至约5分钟、从约3分钟至约4分钟、从约4分钟至约7分钟、从约4分钟至约6分钟、从约4分钟至约5分钟、从约5分钟至约8分钟、从约5分钟至约7分钟、从约5分钟至约6分钟、从约6分钟至约8分钟、从约6分钟至约7分钟、从约7分钟至约8分钟、小于约8分钟、小于约7分钟、小于约6分钟、小于约5分钟、小于约4分钟、小于约3分钟、小于约2分钟、小于约1分钟、约8分钟、约7分钟、约6分钟、约5分钟、约4分钟、约3分钟、约2分钟、或约1分钟。

[0453] 185. 如实施方案137-182中任一项所述的药筒,其中在约五分钟的时间段内以约每30秒一次吸入的速率吸入所述气雾剂产生从约2分钟至约8分钟的尼古丁血浆 $T_{\text{最大}}$ 。

[0454] 186. 如实施方案185所述的药筒,其中所述尼古丁血浆 $T_{\text{最大}}$ 是从约2分钟至约8分钟、从约2分钟至约7分钟、从约2分钟至约6分钟、从约2分钟至约5分钟、从约2分钟至约4分钟、从约2分钟至约3分钟、从约3分钟至约8分钟、从约3分钟至约7分钟、从约3分钟至约6分钟、从约3分钟至约5分钟、从约3分钟至约4分钟、从约4分钟至约7分钟、从约4分钟至约6分钟、从约4分钟至约5分钟、从约5分钟至约8分钟、从约5分钟至约7分钟、从约5分钟至约6分钟、从约6分钟至约8分钟、从约6分钟至约7分钟、从约7分钟至约8分钟、小于约8分钟、小于约7分钟、小于约6分钟、小于约5分钟、小于约4分钟、小于约3分钟、小于约2分钟、小于约1分钟、约8分钟、约7分钟、约6分钟、约5分钟、约4分钟、约3分钟、或约2分钟。

[0455] 187. 如实施方案137-182中任一项所述的药筒,其中在约五分钟的时间段内以约每30秒一次吸入的速率吸入所述气雾剂产生从约3分钟至约8分钟的尼古丁血浆 $T_{\text{最大}}$ 。

[0456] 188. 如实施方案187所述的药筒,其中所述尼古丁血浆 $T_{\text{最大}}$ 是从约3分钟至约7分钟、从约3分钟至约6分钟、从约3分钟至约5分钟、从约3分钟至约4分钟、从约4分钟至约8分钟、从约4分钟至约7分钟、从约4分钟至约6分钟、从约4分钟至约5分钟、从约5分钟至约8分钟、从约5分钟至约7分钟、从约5分钟至约6分钟、从约6分钟至约8分钟、从约6分钟至约7分钟、从约7分钟至约8分钟、小于约8分钟、小于约7分钟、小于约6分钟、小于约5分钟、小于约4分钟、约8分钟、约7分钟、约6分钟、约5分钟、约4分钟、或约3分钟。

[0457] 189. 如实施方案137-182中任一项所述的药筒,其中所述 $T_{\text{最大}}$ 小于约8分钟。

[0458] 190. 如实施方案183-189中任一项所述的药筒,其中所述 $T_{\text{最大}}$ 基于至少三个独立的数据集被确定。

[0459] 191. 如实施方案183-189所述的药筒,其中所述 $T_{\text{最大}}$ 是一系列的至少三个独立的数据集。

[0460] 192. 如实施方案183-189所述的药筒,其中所述 $T_{\text{最大}}$ 是至少三个独立的数据集的平均值±标准偏差。

[0461] 193. 如实施方案137-192中任一项所述的药筒,其中所述液体载体包括甘油、丙二醇、亚丙基二醇、水、乙醇或其组合。

[0462] 194. 如实施方案137-192中任一项所述的药筒,其中所述液体载体包括丙二醇以及植物甘油。

[0463] 195. 如实施方案137-192中任一项所述的药筒,其中所述液体载体包含20%至50%的丙二醇以及80%至50%的植物甘油。

[0464] 196. 如实施方案137-192中任一项所述的药筒,其中所述液体载体包含30%丙二醇以及70%植物甘油。

[0465] 197. 如实施方案137-196中任一项所述的药筒,其中所述制剂还包含一种或更多种另外的酸。

[0466] 198. 如实施方案197所述的药筒,其中所述一种或更多种另外的酸包括苯甲酸、丙酮酸、水杨酸、乙酰丙酸、苹果酸、琥珀酸、以及柠檬酸中的一种或更多种。

[0467] 199. 如实施方案197所述的药筒,其中所述一种或更多种另外的酸包括苯甲酸尼古丁。

[0468] 200. 如实施方案197-199中任一项所述的药筒,其中所述一种或更多种另外的酸形成一种或更多种另外的尼古丁盐。

[0469] 201.一种药筒,所述药筒用于与低温电子蒸发装置即电子烟一起使用,所述药筒包括被配置成与加热元件流体连通的流体隔室,所述流体隔室包含尼古丁制剂,所述尼古丁制剂包含:

[0470] a.从约0.5% (w/w) 至约20% (w/w) 尼古丁;

[0471] b.酸,所述酸选自自由以下组成的组:苯甲酸、丙酮酸、水杨酸、乙酰丙酸、苹果酸、琥珀酸、以及柠檬酸,其中酸与尼古丁的摩尔比率从约0.25:1至约4:1;以及

[0472] c.生物学上可接受的液体载体,

[0473] 其中所述电子烟的操作产生包含在所述制剂中的所述尼古丁的至少一部分的可吸入气雾剂。

[0474] 202.一种药筒,所述药筒用于与低温电子蒸发装置即电子烟一起使用,所述药筒包括被配成与加热元件流体连通的流体隔室,所述流体隔室包含尼古丁制剂,所述尼古丁制剂包含:

[0475] a.从约2% (w/w) 至约6% (w/w) 尼古丁;

[0476] b.酸,所述酸选自自由以下组成的组:苯甲酸、丙酮酸、水杨酸、乙酰丙酸、苹果酸、琥珀酸、以及柠檬酸,其中酸与尼古丁的摩尔比率从约0.25:1至约4:1;以及

[0477] c.生物学上可接受的液体载体,

[0478] 其中所述电子烟的操作产生包含在所述制剂中的所述尼古丁的至少一部分的可吸入气雾剂。

[0479] 203.一种药筒,所述药筒用于与低温电子蒸发装置即电子烟一起使用,所述药筒包括被配置成与加热元件流体连通的流体隔室,所述流体隔室包含尼古丁制剂,所述尼古丁制剂包含:

[0480] a.从约2% (w/w) 至约6% (w/w) 尼古丁;

[0481] b.酸,所述酸选自自由以下组成的组:苯甲酸、丙酮酸、水杨酸、乙酰丙酸、苹果酸、琥珀酸、以及柠檬酸,其中酸与尼古丁的摩尔比率从约1:1至约2:1;以及

[0482] c.生物学上可接受的液体载体,

[0483] 其中所述电子烟的操作产生包含在所述制剂中的所述尼古丁的至少一部分的可吸入气雾剂。

[0484] 204.一种药筒,所述药筒用于与低温电子蒸发装置即电子烟一起使用,所述药筒包括被配置成与加热元件流体连通的流体隔室,所述流体隔室包含尼古丁制剂,所述尼古丁制剂包含:

[0485] a.从约2% (w/w) 至约6% (w/w) 尼古丁;

[0486] b.约1:1的苯甲酸与尼古丁的摩尔比率;以及

[0487] c.生物学上可接受的液体载体,

[0488] 其中所述电子烟的操作产生包含在所述制剂中的所述尼古丁的至少一部分的可吸入气雾剂。

[0489] 虽然本发明的优选的实施方案已经在本文中被示出且被描述,但是对本领域技术人员将明显的是,这样的实施方案通过仅实例的方式被提供。现在大量的变化、改变、以及取代将被本领域技术人员想到,而不偏离本发明。应当理解,本文描述的本发明的实施方案的各个可选方案可以在实践本发明中被使用。意图的是以下实施方案定义本发明的范围并

且在这些实施方案的范围内的方法和结构和其等效物由此被覆盖。

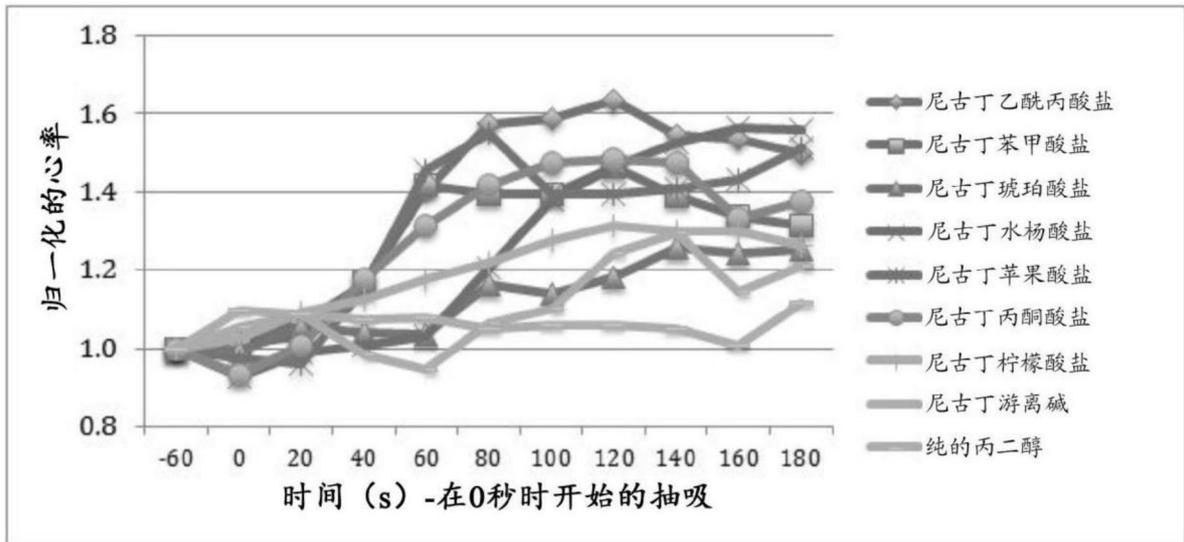


图1

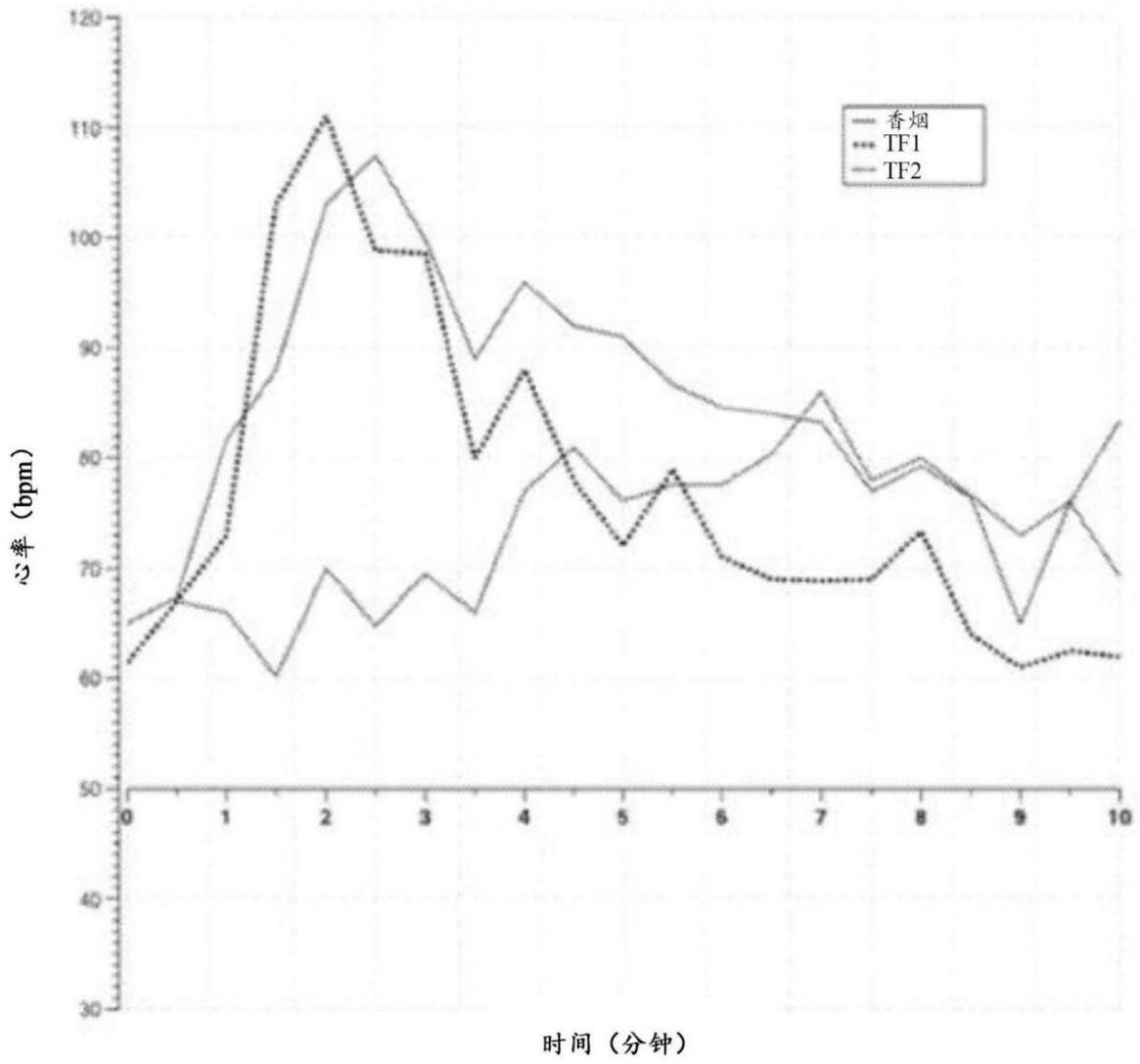


图2

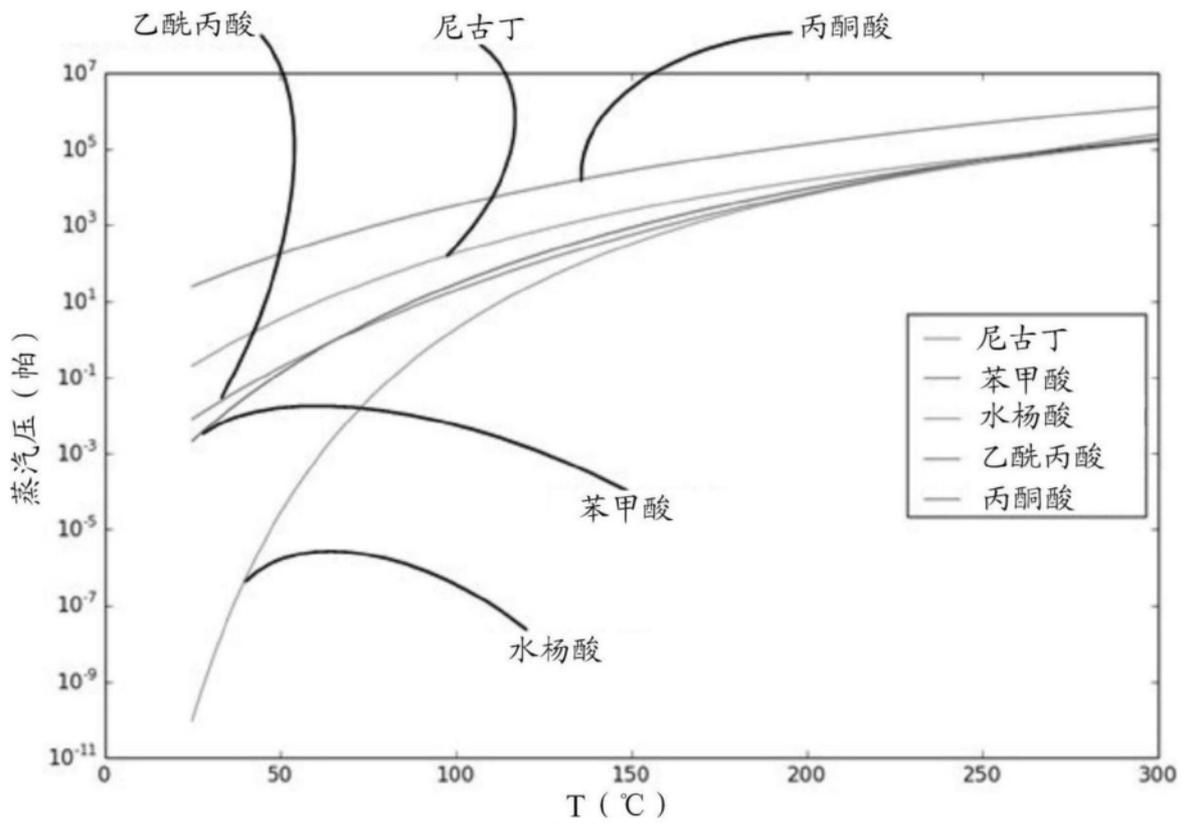


图3

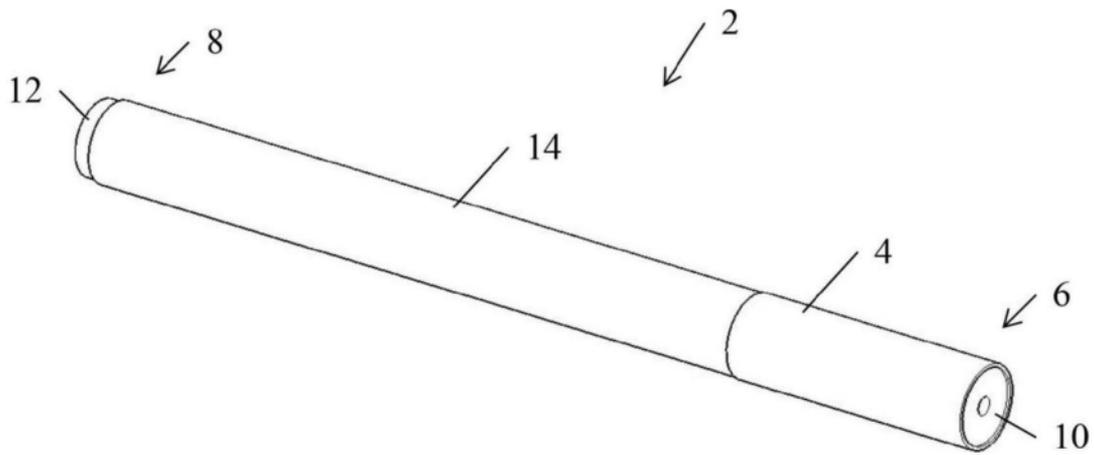


图4

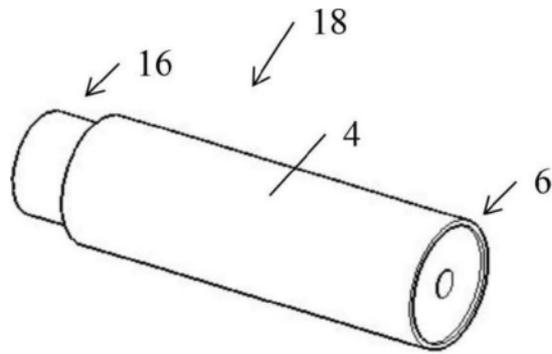


图5

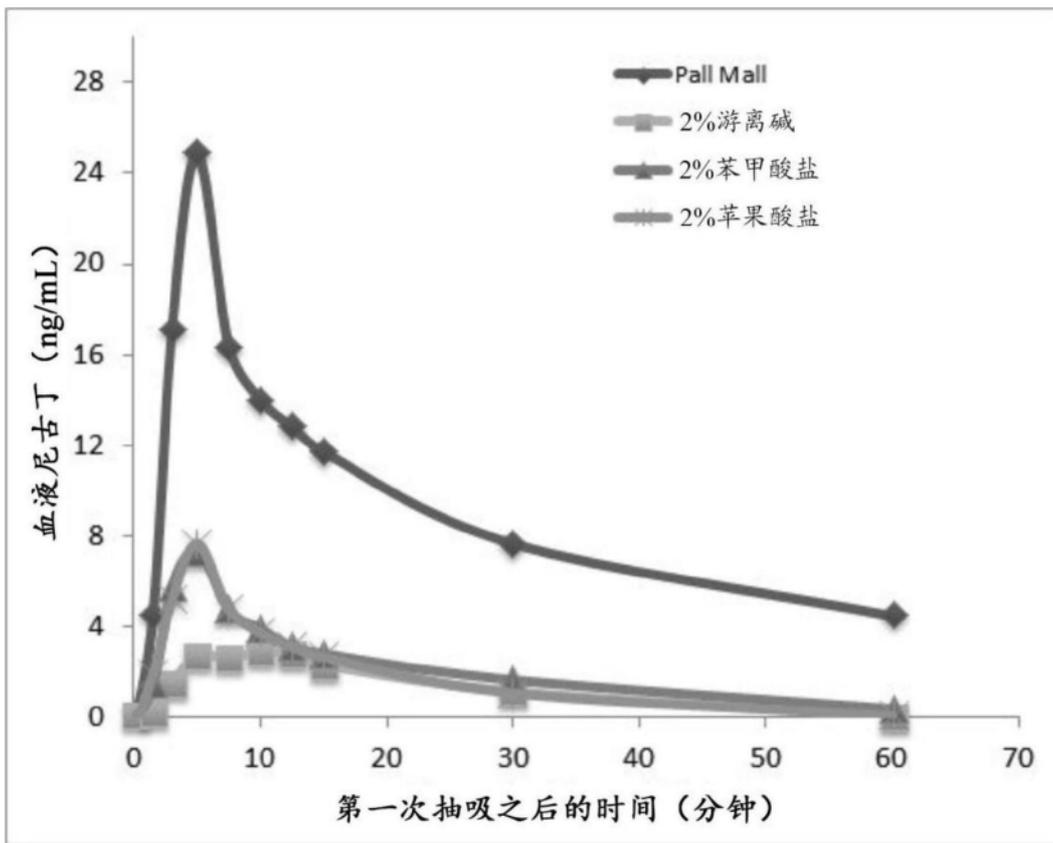


图6

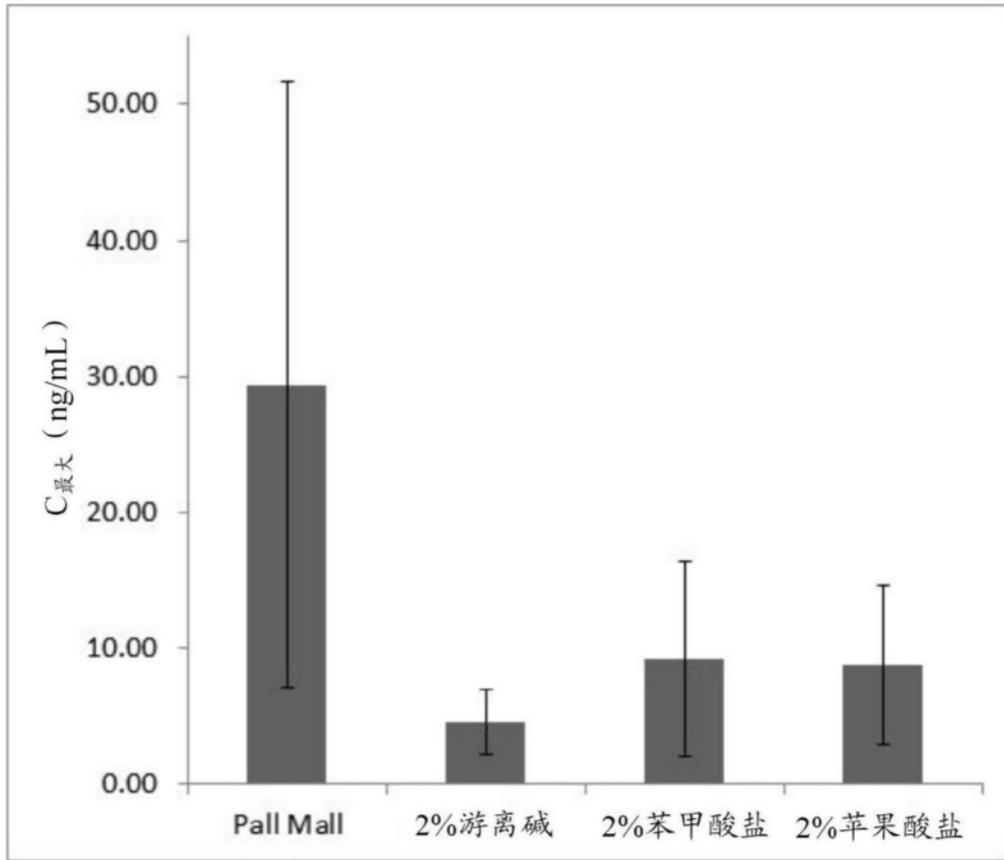


图7

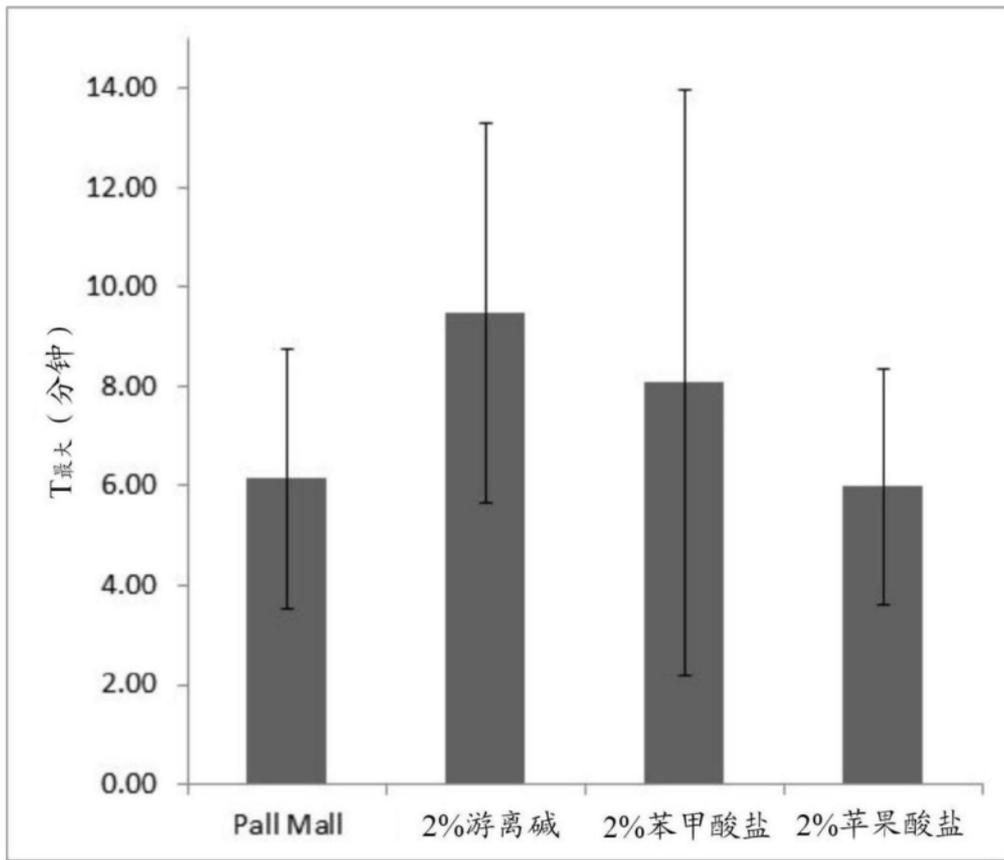


图8

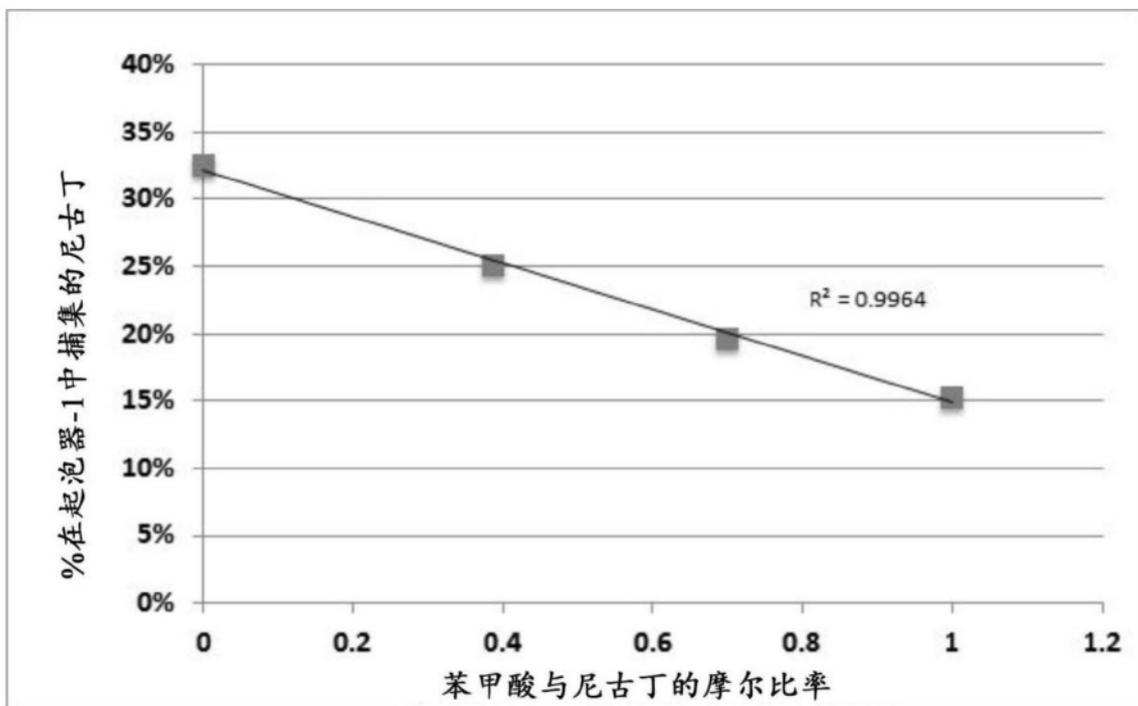


图9

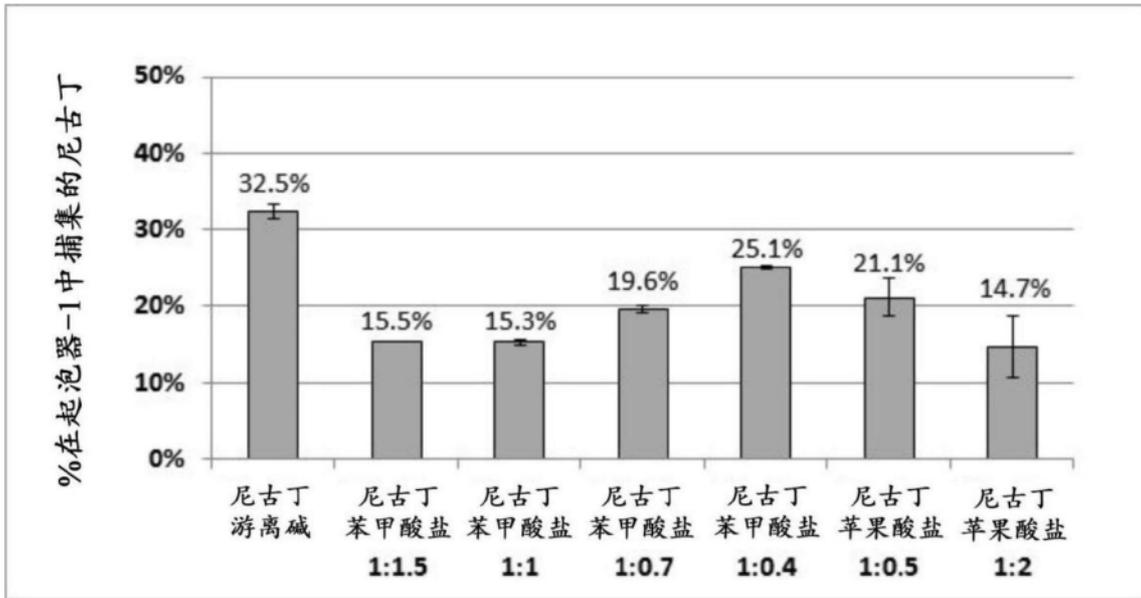


图10

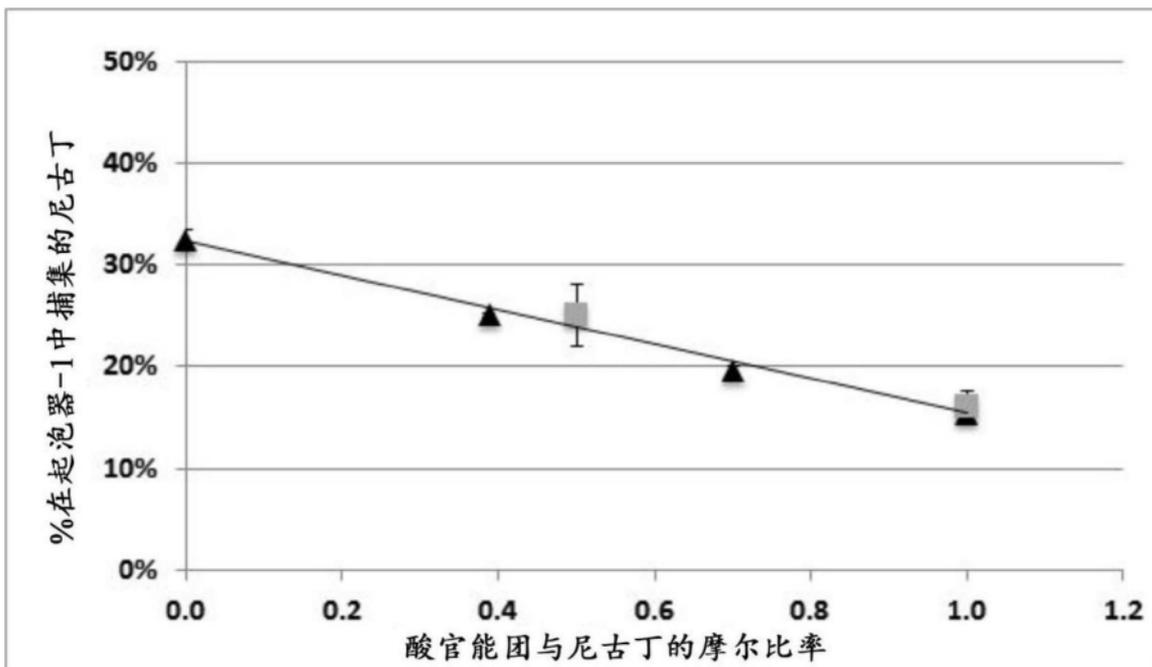


图11