



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **122864** (13) **C2**
(51) МПК (2021.01)
A24B 15/16 (2020.01)
A24F 47/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

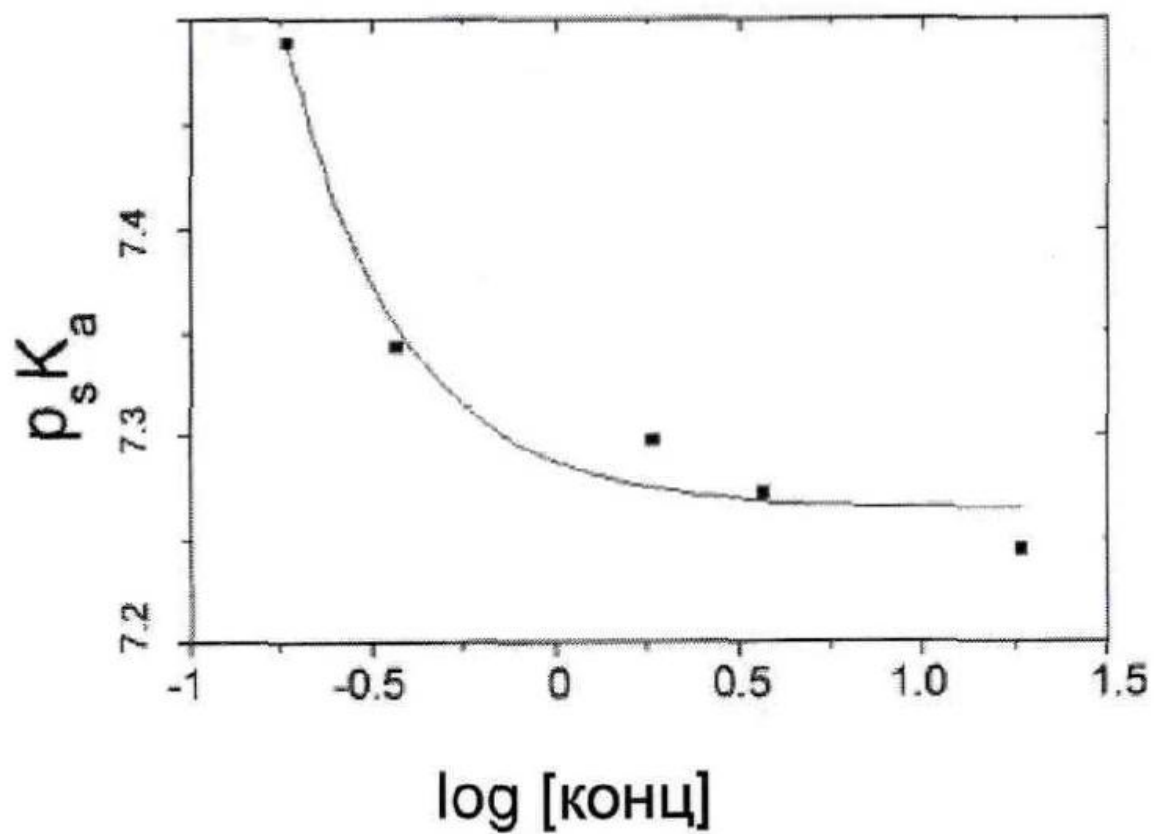
(21) Номер заявки: а 2017 04357	(72) Винахідник(и): МакАдам Кевін Джерард (GB), Брутон Коннор (GB), Трані Маріна (GB)
(22) Дата подання заявки: 06.11.2015	(73) Володілець (володільці): НІКОВЕНЧЕРЗ ХОЛДІНГС ЛІМІТЕД, Globe House, 1 Water Street, London WC2R 3LA, United Kingdom (GB)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 14.01.2021	(74) Представник: Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 1419866.7	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2004076289 A2, 10.09.2004 US 2002059939 A1, 23.05.2002 EP 1509227 A1, 02.03.2005 US 2006018840 A1, 26.01.2006 GB 2133691 A, 01.08.1984
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 07.11.2014	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: GB	
(41) Публікація відомостей про заявку: 28.08.2017, Бюл.№ 16	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 13.01.2021, Бюл.№ 2	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/GB2015/053369, 06.11.2015	

(54) КОНТЕЙНЕР, ЩО МІСТИТЬ РОЗЧИН НІКОТИНУ

(57) Реферат:

Забезпечується розміщений в контейнері розчин нікотину, що включає (i) контейнер; і (ii) розчин нікотину, що міститься в контейнері, в якому щонайменше 5 мас. % нікотину, присутнього в розчині, знаходиться в протонованій формі, в якому щонайменше частину контейнера, яка контактує з розчином нікотину, формують з полікарбонату або поліпропілену.

UA 122864 C2



Фігура 1: Зміна $p_s K_{a2}$ з концентрацією нікотину

Галузь винаходу

Дійсний опис належить до контейнерів, що містять розчин нікотину і до електронних системи парового постачання, таких як електронні системи доставки нікотину (наприклад, е-сигарета), що має у своєму складі такі контейнери.

5 Передумова створення винаходу

Електронні системи парового постачання, такі як е-сигарети, як правило, містять резервуар з рідиною, яка буде випаровуватися, що зазвичай містить нікотин. Коли користувач затягується з пристрою нагрівний елемент активує випаровування маленької кількості рідини, яку потім користувач вдихає.

10 Застосування е-сигарет в Великобританії виросло швидко, і приблизно підраховано, що зараз більше мільйона людей застосовує їх у Великобританії.

Рідина, що випаровується в е-сигареті зазвичай представляє собою розчин, що містить нікотин. Розчинник може являти собою, наприклад, гліцерин. Частина приладу для випаровування часто призначена для багаторазових застосувань, хоча існує прилад разового застосування. В приладах для багаторазового і одноразового застосування присутній контейнер, що утримує розчин нікотину. Контейнер зберігають протягом тривалих періодів від часу заповнення до застосування. Цей період включає час руху товару від виробника до користувача, зберігання на складі роздрібним торговцем і зберігання кінцевим користувачем перед застосуванням. Протягом цього періоду зберігання може відбуватися втрата вмісту нікотину.

20 Короткий опис винаходу

В одному об'єкті забезпечують розміщений в контейнері розчин нікотину, що включає

(i) контейнер; і

25 (ii) розчин нікотину, що міститься в контейнері, в якому, щонайменше, 5 мас.% нікотину, присутнього в розчині, знаходиться в протонуваній формі, де, щонайменше, частину контейнеру, яка контактує з розчином нікотину формують з полікарбонату або поліпропілену.

В одному об'єкті забезпечують електронну систему парового постачання, що включає:

30 випаровувач для випаровування рідини для вдихування користувачем електронної системи парового постачання;

джерело електроживлення, що включає акумуляторний елемент або батарею для постачання електроенергії випаровувачу

35 контейнер в якому розміщують розчин нікотину, в якому, щонайменше, 5 мас.% нікотину, присутнього в розчині, знаходиться в протонуваній формі, і в якому, щонайменше, частину контейнеру, яка контактує з розчином нікотину формують з полікарбонату або поліпропілену.

В одному об'єкті забезпечують спосіб стабілізації розчину нікотину, спосіб, що включає етапи протонування нікотину, присутнього в розчині таким чином, що, щонайменше, 5 мас.% нікотину, присутнього в розчині, знаходиться в протонуваній формі.

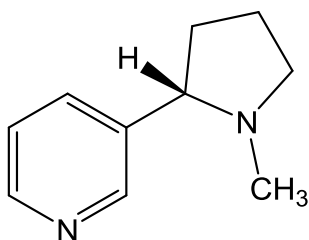
40 В одному об'єкті забезпечують застосування протонування нікотину для стабілізації розчину нікотину.

Детальний опис

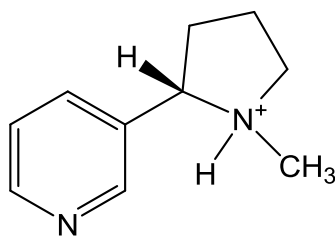
Як описано вище, дійсний опис належить до контейнеру, який може бути застосований в електронній системі парового постачання, такий як е-сигарета. Протягом наступного опису застосовують термін "е-сигарета"; тим не менше, цей термін може бути застосований, як синонім електронної системи парового постачання.

45 Ми виявили, що протонування, щонайменше, деякої кількості нікотину, присутнього в розчині, стабільність розчину нікотину може зростати. Ми виявили, що такі розчини нікотину, які зберігаються протягом тривалих періодів страждають втратою вмісту нікотину. Протонуванням, щонайменше, частини нікотину, і, особливо, щонайменше, 5 мас.% присутнього нікотину, знижують втрати нікотину протягом зберігання. Виявлено, що втрата нікотину спостерігаються особливо тоді, коли розчин нікотину зберігають в контакт з полікарбонатом або поліпропіленом. Ці матеріали є бажаними для застосування в е-сигареті через їх вартість і їх тактильні властивості, коли користувач їх тримає. Тим не менше, втрата нікотину може стати перепорою їх застосуванню без стабілізації нікотину, забезпеченої дійсним винаходом.

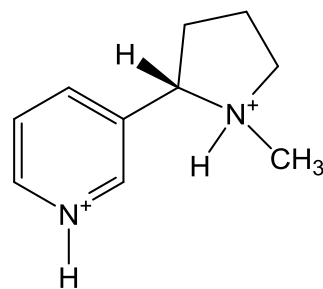
55 Як зрозуміло спеціалісту в даній галузі техніки, нікотин може існувати у формі вільної основи, монопротонуваній формі або дипротонуваній формі. Структури кожної з цих форм подана нижче.



нікотин вільна основа



монопротонований нікотин



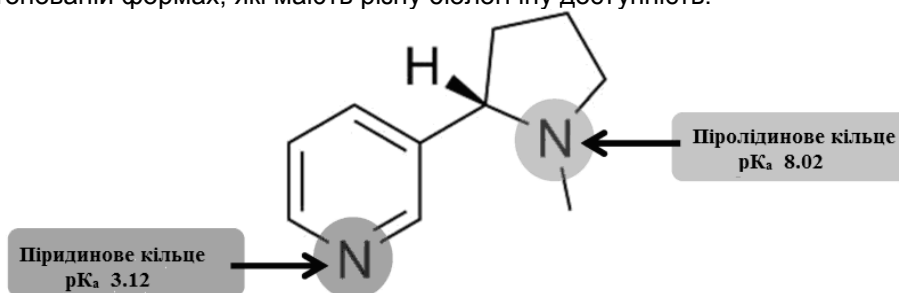
дипротонований нікотин

Посилання в описі винаходу на протоновану форму означає і монопротонований нікотин і дипротонований нікотин. Посилання в описі винаходу на кількості в протонованій формі означає комбіновану кількість монопротонованого нікотину і дипротонованого нікотину.

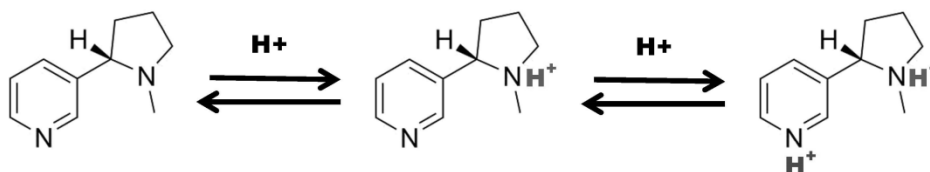
Для простоти посилання, ці і додаткові об'єкти дійсного винаходу обговорюються зараз відповідно певним заголовками розділів. Тим не менше, ідеї відповідно кожному розділу не обов'язково обмежені кожним конкретним розділом.

Дійсний винахід забезпечує контейнер, в якому розміщують розчин нікотину, в якому, щонайменше, 5 мас.% нікотину, присутнього в розчині, знаходиться в протонованій формі, в якому, щонайменше, частину контейнеру, яка контактує з розчином нікотину формують з полікарбонату або поліпропілену.

Доцільні кількості нікотину, які присутні в розчині в протонованій формі визначені тут. Ці кількості можуть бути легко вираховані спеціалістом в даній галузі техніки. Нікотин, 3-(1-метилпіролідін-2-іл) піридин, являє собою дипротоновану основу з рKa 3.12 для піридинового кільця і 8.02 для піролідинового кільця. Він може існувати в рН-залежній протонованій (моно- і ди-) і непротонованій формах, які мають різну біологічну доступність.

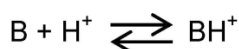


Поширення протонованого і непротонованого нікотину буде відрізнятися при різноманітних приростах рН.



Частка непротонованого нікотину буде переважати при високих рівнях рН в той час як зниження рН буде показувати збільшення частки протонованого нікотину (моно- або ди- в залежності від рН). Якщо відносна частка протонованого нікотину і загальна кількість нікотину в зразку відома, може бути розрахована абсолютна кількість протонованого нікотину.

Відносна частка протонованого нікотину в розчині може бути розрахована застосуванням рівняння Гендерсона-Гассельбаха, яке описує рН як розрахунок рівняння константи дисоціації кислоти, і його широко застосовують в хімічних і біологічних системах. Розглянемо наступну рівновагу:



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

-Гассельбаха для цієї рівноваги:

Де [B] означає кількість непротонованого нікотину (тобто вільна основа), [BH⁺] кількість

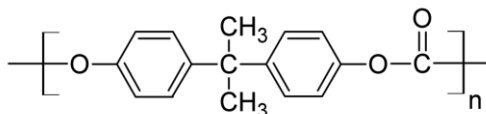
протонованого нікотину (тобто кислота, спряжена з основою) і рКа є довідниковим значення рКа для пілопілінового кипля азоту нікотину (пКа=8.02). Відносна частка протонованого нікотину мож

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

5

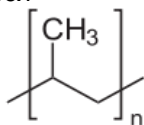
Визначення значення рКа розчинів нікотину може бути виконане із застосуванням базового способу, описаного в "Spectroscopic investigations into the acid-base properties of nicotine at different temperatures", Peter M. Clayton, Carl A. Vas, Tam T. T. Bui, Alex F. Drake and Kevin McAdam, .Anal. Methods, 2013,5, 81-88. Цей спосіб узагальнений нижче.

10 Як буде зрозуміло спеціалісту в даній галузі техніки, полікарбонатом позначено полімер, що містить наступний ланцюг, що повторюється



В одному об'єкті, щонайменше, частину контейнеру, яка контактує з розчином нікотину формують з полікарбонату. В одному об'єкті більшу частину контейнера, яка знаходиться в 15 контакті з розчином нікотину формують з полікарбонату. В одному об'єкті весь контейнер, який знаходиться в контакті з розчином нікотину формують з полікарбонату. В одному об'єкті контейнер повністю формують з полікарбонату.

Як буде зрозуміло спеціалісту в даній галузі техніки, поліпропіленом позначено полімер, що містить наступний ланцюг, що повторюється



20

В одному об'єкті, щонайменше, частину контейнеру, яка контактує з розчином нікотину формують з поліпропілену. В одному об'єкті більшу частину контейнеру, яка знаходиться в 25 контакті з розчином нікотину формують з поліпропілену. В одному об'єкті весь контейнер, який знаходиться в контакті з розчином нікотину формують з поліпропілену. В одному об'єкті контейнер повністю формують з поліпропілену.

В одному об'єкті більшу частину контейнеру, яка знаходиться в контакті з розчином нікотину формують з полікарбонату, поліпропілену або їх комбінації. В одному об'єкті весь контейнер, 30 який знаходиться в контакті з розчином нікотину формують з полікарбонату, поліпропілену або їх комбінації. В одному об'єкті контейнер повністю формують з полікарбонату, поліпропілену або їх комбінації.

Як обговорюється тут, контейнер дійсного винаходу зазвичай забезпечують для подачі розчину нікотину до або в е-сигарету. Розчин нікотину може міститися в е-сигареті або може продаватися як окремий контейнер для наступного застосування з або в е-сигареті. Як зрозуміло спеціалісту в даній галузі техніки, е-сигарета зазвичай містить блок відомий як картомайзер, який включає резервуар розчину нікотину, матеріал гноту і нагрівний елемент для випаровування нікотину. В одному об'єкті контейнер являє собою картомайзер або частину картомайзера. В одному об'єкті контейнер не є картомайзером або частиною картомайзера і являє собою контейнер, такий як бак, пляшка або подібне, що може бути застосоване, щоб 40 подавати розчин нікотину до або в е-сигарету.

В одному об'єкті контейнер являє собою частину е-сигарети. Тому в додатковому об'єкті дійсного винаходу забезпечується електронна система парового постачання, що включає: випаровувач для випаровування рідини для вдихування користувачем електронної системи парового постачання; джерело електроживлення, що включає акумуляторний елемент або батарею для постачання електроенергії до випаровувача; контейнер, в якому розміщують розчин нікотину, в якому, щонайменше, 5 мас.% нікотину, присутнього в розчині, знаходиться в 45 протонованій формі, і в якому, щонайменше, частину контейнеру, яка контактує з розчином нікотину, формують з полікарбонату або поліпропілену.

Як буде зрозуміло спеціалісту в даній галузі техніки, контакт може відбуватися між контейнером і розчином нікотину будь-яким способом. Якщо тіло контейнера контактує з

розчином нікотину, тоді контейнер і розчин перебувають в контактi. Передбачається, що розчин нікотину може бути 'вільним' в сенсі, що він є рідиною, яка перебуває в прямому контактi зі стінками контейнера. Також передбачається, що розчин нікотину може міститися в матриці (такий як піна) і піна перебуває в контактi з тілом контейнера.

5 Як обговорювалося тут, ми виявили, що протонуванням, щонайменше, частини нікотину, і особливо, щонайменше, 5 мас.% присутнього нікотину, знижують втрати нікотину протягом зберігання. В одному об'єкті, щонайменше, 10 мас.% нікотину, присутнього в розчині, знаходиться в протонованій формі. В одному об'єкті, щонайменше, 15 мас.% нікотину, присутнього в розчині, знаходиться в протонованій формі. В одному об'єкті, щонайменше, 20 мас.% нікотину, присутнього в розчині, знаходиться в протонованій формі. В одному об'єкті, щонайменше, 25 мас.% нікотину, присутнього в розчині, знаходиться в протонованій формі. В одному об'єкті, щонайменше, 30 мас.% нікотину, присутнього в розчині, знаходиться в протонованій формі. В одному об'єкті, щонайменше, 35 мас.% нікотину, присутнього в розчині, знаходиться в протонованій формі. В одному об'єкті, щонайменше, 40 мас.% нікотину, присутнього в розчині, знаходиться в протонованій формі. В одному об'єкті, щонайменше, 45 мас.% нікотину, присутнього в розчині, знаходиться в протонованій формі. В одному об'єкті, щонайменше, 50 мас.% нікотину, присутнього в розчині, знаходиться в протонованій формі. В одному об'єкті, щонайменше, 55 мас.% нікотину, присутнього в розчині, знаходиться в протонованій формі. В одному об'єкті, щонайменше, 60 мас.% нікотину, присутнього в розчині, знаходиться в протонованій формі. В одному об'єкті, щонайменше, 65 мас.% нікотину, присутнього в розчині, знаходиться в протонованій формі. В одному об'єкті, щонайменше, 70 мас.% нікотину, присутнього в розчині, знаходиться в протонованій формі. В одному об'єкті, щонайменше, 75 мас.% нікотину, присутнього в розчині, знаходиться в протонованій формі. В одному об'єкті, щонайменше, 80 мас.% нікотину, присутнього в розчині, знаходиться в протонованій формі. В одному об'єкті, щонайменше, 85 мас.% нікотину, присутнього в розчині, знаходиться в протонованій формі. В одному об'єкті, щонайменше, 90 мас.% нікотину, присутнього в розчині, знаходиться в протонованій формі. В одному об'єкті, щонайменше, 95 мас.% нікотину, присутнього в розчині, знаходиться в протонованій формі. В одному об'єкті, щонайменше, 99 мас.% нікотину, присутнього в розчині, знаходиться в протонованій формі.

30 Протонування нікотину може бути забезпечене в такий спосіб, щоб досягти бажаного рівня протонування нікотину. В одному об'єкті нікотин протонований органічною кислотою. В одному об'єкті нікотин протонований карбоною кислотою. Карбонова кислота може бути будь-якою підходящою карбоною кислотою. В одному об'єкті нікотин протонований монокарбоною кислотою.

35 В одному об'єкті нікотин протонований кислотою, вибраною з групи, що включає оцтову кислоту, молочну кислоту, мурашину кислоту, лимонну кислоту, бензойну кислоту, піровиноградну кислоту, левулінову кислоту, бурштинову кислоту, винну кислоту, олеїнову кислоту, сорбінову кислоту, пропіонову кислоту, фенілоцтову кислоту, і їх суміші

40 В одному об'єкті нікотин протонований кислотою, вибраною з групи, що включає бензойну кислоту, левулінову кислоту і їх суміші. В одному об'єкті нікотин протонований левуліновою кислотою. В одному об'єкті нікотин протонований бензойною кислотою. В одному об'єкті нікотин протонований сумішшю левулінової кислоти і бензойної кислоти.

Нікотин може існувати в формі вільної основи, монопротонованій формі або дипротонованій формі.

45 Як обговорюється тут, ми виявили, що протонуванням, щонайменше, деякої кількості присутнього в розчині нікотину, стабільність розчину нікотину може зростати. Ми виявили, що розчини нікотину, які зберігаються протягом тривалих періодів страждають втратою вмісту нікотину. Хоча проблеми стабільності особливо спостерігаються, коли розчин нікотину зберігають в контактi з полікарбонатом або поліпропіленом, проблеми не унікальні тільки для таких матеріалів. Дійсний винахід тому забезпечує новий спосіб стабілізації розчину нікотину. Дійсний винахід забезпечує спосіб стабілізації розчин нікотину, спосіб, що включає етапи протонування нікотину, присутнього в розчині таким чином, що, щонайменше, 5 мас.% нікотину, присутнього в розчині, знаходиться в протонованій формі.

50 В способі дійсного винаходу розчин нікотину може знаходитися в контактi з полікарбонатом або поліпропіленом.

55 Ми виявили, що можливі тривалі періоди зберігання з практикою дійсного винаходу. В одному об'єкті спосіб забезпечує зберігання розчину нікотину в контактi з полікарбонатом або поліпропіленом протягом періоду, щонайменше, 7 днів. В одному об'єкті спосіб забезпечує зберігання розчину нікотину в контактi з полікарбонатом або поліпропіленом протягом періоду, щонайменше, 14 днів. В одному об'єкті спосіб забезпечує зберігання розчину нікотину в контактi

з полікарбонатом або поліпропіленом протягом періоду, щонайменше, 21 день. В одному об'єкті спосіб забезпечує зберігання розчину нікотину в контакт з полікарбонатом або поліпропіленом протягом періоду, щонайменше, 28 днів. В одному об'єкті спосіб забезпечує зберігання розчину нікотину в контакт з полікарбонатом або поліпропіленом протягом періоду, щонайменше, 2 місяці. В одному об'єкті спосіб забезпечує зберігання розчину нікотину в контакт з полікарбонатом або поліпропіленом протягом періоду, щонайменше, 3 місяці. В одному об'єкті спосіб забезпечує зберігання розчину нікотину в контакт з полікарбонатом або поліпропіленом протягом періоду, щонайменше, 4 місяці. В одному об'єкті спосіб забезпечує зберігання розчину нікотину в контакт з полікарбонатом або поліпропіленом протягом періоду, щонайменше, 5 місяців. В одному об'єкті спосіб забезпечує зберігання розчину нікотину в контакт з полікарбонатом або поліпропіленом протягом періоду, щонайменше, 6 місяців.

Дійсний винахід додатково забезпечує нове застосування для стабілізації розчину нікотину. В одному об'єкті дійсний винахід забезпечує застосування протонування нікотину для стабілізації розчину нікотину. В одному об'єкті дійсний винахід забезпечує застосування протонування нікотину для покращення стабільності під час зберігання розчину нікотину. В одному об'єкті дійсний винахід забезпечує застосування протонування нікотину для зниження втрати на випаровування нікотину з розчину нікотину.

В одному об'єкті дійсний винахід забезпечує застосування протонованого нікотину для стабілізації розчину, що містить нікотин у формі вільної основи. В одному об'єкті дійсний винахід забезпечує застосування протонованого нікотину для покращення стабільності під час зберігання розчину, що містить нікотин у формі вільної основи. В одному об'єкті дійсний винахід забезпечує застосування протонованого нікотину для зниження втрати на випаровування нікотину з розчину нікотину у формі вільної основи. Зрозуміло, що 'розчином нікотину у формі вільної основи' позначено розчин, що містить нікотин у формі вільної основи і протонований нікотин в кількості, як описано тут.

В одному об'єкті дійсний винахід забезпечує застосування кислоти для стабілізації розчину нікотину. В одному об'єкті дійсний винахід забезпечує застосування кислоти для покращення стабільності під час зберігання розчину нікотину. В одному об'єкті застосування відповідно до дійсного винаходу, кислота являє собою органічну кислоту. В одному об'єкті застосування відповідно до дійсного винаходу, кислота являє собою карбонову кислоту. В одному об'єкті застосування відповідно до дійсного винаходу, кислота являє собою монокарбонову кислоту. В одному об'єкті застосування відповідно до дійсного винаходу, кислоту вибирають з групи, що включає оцтову кислоту, молочну кислоту, мурашину кислоту, лимонну кислоту, бензойну кислоту, піровиноградну кислоту, левулинову кислоту, бурштинову кислоту, винну кислоту, олеїнову кислоту, сорбінову кислоту, пропіонову кислоту, фенілоцтову кислоту, і їх суміші. В одному об'єкті застосування відповідно до дійсного винаходу, кислоту вибирають з групи, що включає бензойну кислоту, левулинову кислоту, і їх суміші. В одному об'єкті застосування відповідно до дійсного винаходу the acid is левулинову кислоту. В одному об'єкті застосування відповідно до дійсного винаходу, кислота являє собою бензойну кислоту. В одному об'єкті застосування відповідно до дійсного винаходу, кислота являє собою суміш левулинової кислоти і бензойної кислоти.

В одному об'єкті дійсний винахід забезпечує застосування кислоти для стабілізації розчину нікотину, в якому кислоту вибирають з групи, що включає бензойну кислоту, левулинову кислоту, і їх суміші. В одному об'єкті дійсний винахід забезпечує застосування кислоти для покращення стабільності під час зберігання розчину нікотину, в якому кислоту вибирають з групи, що включає бензойну кислоту, левулинову кислоту, і їх суміші. В одному об'єкті дійсний винахід забезпечує застосування кислоти для зниження втрати на випаровування нікотину з розчину нікотину, в якому кислоту вибирають з групи, що включає бензойну кислоту, левулинову кислоту, і їх суміші.

В об'єктах застосування дійсного винаходу, щонайменше, 5 мас.% присутнього нікотину в розчині нікотину може бути в протонованій формі.

В одному об'єкті дійсний винахід забезпечує застосування протонування нікотину для стабілізації розчину нікотину відносно полікарбонату або поліпропілену. В одному об'єкті дійсний винахід забезпечує застосування протонування нікотину для покращення стабільності під час зберігання розчину нікотину відносно полікарбонату або поліпропілену.

Винахід зараз буде описаний відносно наступних необмежуваних прикладів і відносно супровідної фігури, в якій:

Фігура 1 показує графік.

Приклади

Приклад 1 – Визначення значень рКа

Визначення значень pK_a нікотину в системах гліцерин/вода виконували із застосуванням базового способу, описаного в "Spectroscopic investigations into the acid-base properties of nicotine at different temperatures", Peter M. Clayton, Carl A. Vas, Tam T. T. Bui, Alex F. Drake and Kevin McAdam, Anal. Methods, 2013,5, 81-88 і узагальнили нижче. Оскільки система переважно неводна, вимірювали параметр pK_{a2} , де індекс s стосується композиції розчинника в цій суттєво неводній системі, і індекс 2 стосується значення pK_a піролідидового азоту.

Додаткова інформація про визначення значень pK_a нікотину в розчинах е-сигарети представлена в "Use of chiroptical spectroscopy to determine the ionisation status of (S)-nicotine in e-cigarette formulations and snus", Clayton et al, ST 49, CORESTA Congress, Québec City, Canada, 12-16 October 2014 (available at [http://www.batscience.com/groupms/sites/BAT_9GVJXS.nsf/vwPagesWebLive/DO9PVC3G/\\$FILE/CORESTA_PC_2014.pdf](http://www.batscience.com/groupms/sites/BAT_9GVJXS.nsf/vwPagesWebLive/DO9PVC3G/$FILE/CORESTA_PC_2014.pdf))

Одержували цілий ряд розчинів гліцерин/вода/нікотин з концентрацією води, зафіксованою при 9%, концентрацією нікотину, яка змінюється від 30мкг/мл до 3мг/мл; і вмістом гліцерину, що включає залишок розчинів.

Паралельно вимірювали спектри УФ і КД (CD spectrum circular dichroism spectrum - спектр кругового дихроїзму) розчинів гліцерин/s-нікотин/вода на спектрометрі Applied Photophysics Ltd (Leatherhead, UK) Chiracsan Plus. Спектри поглинання УФ і КД вимірювали між областю 300-200 нм з різними довжинами оптичного шляху кювети в залежності від концентрації нікотину в розчині – довжини оптичного шляху кювети 10мм, 5мм, 2мм, 1мм, 0.5мм, 0.1мм і 0.01мм. Прилад промивали чистим газоподібним азотом протягом вимірювань. Протягом вимірювань спектри реєстрували з розміром кроку 0.5 нм, 1с час вимірювання-на-точку і шириною спектральної смужки 2 нм. При можливості, всі КД спектри згладжували фактором вікна 4, застосовуючи спосіб Савицького-Голея для кращого відображення.

Розчини S-Нікотину в гліцерин/вода піддали рН-титруванню при 23 °C. Значення рН цих розчинів піднімали в бік лужного додаванням малих аліквот NaOH (~рН10) і потім знижували до рН2 додаванням малих аліквот HCl. Під час рН-титрування застосовували серії розчинів HCl і NaOH 0.1M, 0.5M, 1M, 5M і 10M. Значення рН вимірювали при 23 °C, застосовуючи рН-метр Corning pH105 з рН-електродом RMS. Значення pK_{a2} змінюються систематично з концентрацією нікотину (Фігура 1) і тому значення для pK_{a2} розраховували при кожному рівні концентрації нікотину (Таблиця 1). Через в'язкість розчинів і оптичну густину спектрів КД розчинів з високими концентраціями нікотину, була необхідна дуже мала довжина оптичного шляху комірок для концентрацій нікотину вище 3мг/мл. Задовільне типове одержання і спектроскопія не можуть бути отримані через необхідність малих комірок три цих концентраціях, і тому pK_{a2} при більш високих концентраціях розраховували з регресії, що відповідає Фігурі 1.

Таблиця 1

Значення pK_{a2} , виміряні при різних концентраціях нікотину в системі вода 9%, нікотин/гліцерин

	Конц	Конц	\log_{10} [конц]
pK_{a2}	(г/л)	(мМ)	
7.49	0.03	0.185	-0.732
7.34	0.06	0.370	-0.431
7.30	0.3	1.85	0.268
7.27	0.6	3.70	0.569
7.25	3	18.53	1.268

$$\text{Приближене зображення функції із застосуванням рівняння} \\ \% \text{протонованого нікотину} = 100 - \left\{ \frac{[B]}{[B] + [BH^+]} * 100 \right\}$$

забезпечує значення pK_{a2} 7.26 при концентрації нікотину 30 мг/мл. Застосування цього значення pK_{a2} з рівнянням Гендерсона-Гассельбаха дозволяє розрахунок ступеня протонування нікотину при будь-якому значенні рН.

Приклад 2 – Визначення рН і % протонування

Матеріали складали як описано, і визначали рН, як описано в Прикладі 1. На основі pK_a 7.26 визначеному в Прикладі 1, розраховували відсоток нікотину, який був протонованим,

застосовуючи рівняння Гендерсона-Гассельбаха. Отримані результати розташовані в таблиці нижче.

Таблиця

	Композиція препарату (% мас./мас.)						Арома- тизато- ри	Сере- дне рН	Серед- ня темп. (°C)	% прото- нування
Склад	Ніко- тин	Гліце- рин	Вода	ПГ + рів- ень арома- тизатора	Рівень бензой- ної кис- лоти	Рівень левули- нової кислоти				
4% мас./мас. Нікотину в гліцерин/вода	4	87	9	0	0.00	0.00	відсут- ний	9.21	22.1	1.1
4% мас./мас. Нікотину в гліцерин/вода/ПГ	4	62.00	9	25	0.00	0.00	відсут- ний	9.18	21.8	1.2
4% мас./мас. Нікотину + Вишн. аром.	4	62.00	9	25	0.00	0.00	присут- ний	8.23	22.7	9.7
4% мас./мас. Нікотину + Вишн. аром. + 0.4М Бензойна кислота	4	60.80	9	25	1.20	0.00	присут- ний	7.16	21.0	55.7
4% мас./мас. Нікотину + Вишн. аром. + 0.4М Левулинова кислота	4	60.85	9	25	0.00	1.15	присут- ний	6.99	21.0	65.1
1.8% мас./мас. Нікотину + гліцерин/вода	1.86	89.2	9	0	0.00	0.00	відсут- ний	9.32	22.2	0.9
1.8% мас./мас. Нікотину в гліцерин/вода/ПГ	1.86	42.2	25	25	0.00	0.00	відсут- ний	9.21	22.2	1.1
1.8% мас./мас. Нікотину + Вишн. аром.	1.86	42.2	25	25	0.00	0.00	присут- й	8.14	21.2	11.6
1.8% мас./мас. Нікотину + Вишн. аром. + 0.4М Бензойна кислота	1.86	47.59	25	25	0.55	0.00	присут- й	7.34	21.3	45.4
1.8% мас./мас. Нікотину + Вишн. + 0.4М Левулинова кислота	1.86	47.62	25	25	0.00	0.52	присут- й	7.08	21.2	60.2
4% мас./мас. Нікотину в гліцерин/вода	4	87	9	0	0.00	0.00	відсут- ний	9.21	22.1	1.1
4% мас./мас. Нікотину в гліцерин/вода/ПГ	4	52	9	35	0.00	0.00	відсут- ний	9.11	22.4	1.4

Продовження таблиці

4% мас./мас. Нікотину + Метанол	4	50.5	9	36.5	0.00	0.00	присут- ій	9.36	22.3	0.8
4% мас./мас. Нікотину + Метанол + 0.4М Бензойна кислота	4	49.3	9	36.5	1.20	0.00	присут- ій	6.95	21.1	67.1
4% мас./мас. Нікотину + Метанол + 0.4М Левулінова кислота	4	49.35	9	36.5	0.00	1.15	присут- ій	6.81	21.1	73.8
1.8% мас./мас. Нікотину in гліцерин/вода	1.86	89.2	9	0	0.00	0.00	відсут- ній	9.32	22.2	0.9
1.8% мас./мас. Нікотину в гліцерин/вода/ПГ	1.86	38.14	25	35	0.00	0.00	відсут- ій	9.08	22.7	1.5
1.8% мас./мас. Нікотину + Метанол	1.86	36.64	25	36.5	0.00	0.00	присут- ій	9.07	21.2	1.5
1.8% мас./мас. Нікотину + Метанол + 0.4М Бензойна кислота	1.86	36.09	25	36.5	0.55	0.00	присут- ій	7.13	21.1	57.4
1.8% мас./мас. Нікотину + Метанол + 0.4М Левулінова кислота	1.86	36.145	25	36.5	0.00	0.50	присут- ій	6.95	21.4	67.1
1.8% Нікотин, 25% Вода, 25% ПГ з Тютюн. аром. "А"	1.8	48.2	25	25	0.00	0.00	присут- ій	8.5		5.4
1.8% Нікотин, 25% Вода, 25% ПГ з Тютюн. аром. "А", 0.3 моляр. еквівалент Бензойної кислоти	1.8	47.79	25	25	0.41	0.00	присут- ій	7.4		42.0
1.8% Нікотин, 25% Вода, 25% ПГ з Тютюн. аром. "А" 0.75 моляр. еквіва- ент Бензойної кислоти	1.8	47.17	25	25	1.03	0.00	присут- ій	6.8		74.3

N/N-H: Нікотин/Протонований нікотин

ПГ: пропіленгліколь

Приклад 3 - Стабільність під час зберігання нікотину в розчинах, що піддаються дії ПП і ПК

Вивчали абсорбцію нікотину чисельними матеріалами підходящими для застосування в е-сигареті. Задачею цього дослідження було визначити чи є будь-яка абсорбція нікотину із розчину препарату в різноманітних матеріалах, яка відбувається з плином часу. Завантажили 5г розчину нікотину, що включає 3.7 мас. % нікотину, 9 % води і 87.3 % гліцерину в 40мл віали темного скла. До розчинів додавали шматочки поліпропілену і полікарбонату (за виключенням контрольних зразків), віали закорковували ковпачком з різьбою і зберігали при температурах навколишнього середовища або при 40 °С в сушильній шафі протягом періоду вісім тижнів. Відбір зразків здійснювали на 1 день, потім через 1 тиждень, 2 тижні, 4 тижні і 8 тижнів.

Точну наважку аліквоти розчину відбирали з віали, застосовуючи піпетку Пастера і розбавляли водою (~40 мг зразка в 1 мл). Наважки кінцевого розчину також записували. Аналіз на нікотин здійснювали РХ-УФ, застосовуючи систему Waters Acquity LC, що має в своєму складі детектор на діодній матриці.

Всі аналізи здійснювали, застосовуючи 1000 млн.д. зовнішній стандарт нікотину приготований у воді. Лінеарність аналізу нікотину звряли в кожний момент часу зі стандартами 500 млн.д., 1000 млн.д. і 2000 млн.д.

Момент часу в даних аналізу зберігання

T=0	1 день
T=1	1 тиждень
T=2	2 тижні
T=4	4 тижні
T=8	8 тижнів

Експериментальні дані приводяться нижче в табличному форматі.

Контейнер	Темп		T=0	T=1	T=2	T=3	T=4
Контроль	Навк.сер.	мас. % Нікотину	4.16	4.17	4.10	4.06	3.84
		% втрати		0.25	-1.51	-2.39	-7.71
Контроль	40 °С	мас. % Нікотину	4.16	4.18	4.05	4.10	3.97
		% втрати		0.41	-2.62	-1.38	-4.68
ПП	Навк.сер.	мас. % Нікотину	4.20	4.16	4.03	4.07	3.61
		% втрати		-0.92	-3.98	-3.18	-14.05
ПП	40 °С	мас. % Нікотину	4.27	4.09	3.96	3.94	3.70
		% втрати		-4.24	-7.35	-7.80	-13.37
ПК	Навк.сер.	мас. % Нікотину	4.10	4.10	4.12	4.01	3.58
		% втрати		0.03	0.60	-2.15	-12.57
ПК	40 °С	мас. % Нікотину	4.20	4.09	4.08	4.07	3.61
		% втрати		-2.66	-2.84	-3.16	-14.10

Як можна побачити з Таблиці вище, поліпропілен (ПП) і полікарбонат (ПК) обидва з яких бажані матеріали для застосування в е-сигареті проявили в результаті суттєву втрату нікотину, коли зберігаються в контакт з розчином нікотину, що містить нікотин тільки в формі вільної основи.

Приклад 4 – Стабільність під час зберігання протонowanego нікотину в е-сигареті

Вплив на стабільність під час зберігання протонowanego нікотину вивчали дослідженням 3 розчинів нікотину завантажених в картомайзер е-сигарет ("Прилад"), що містить ПП і ПК. Три розчини нікотину представляли собою ез кислотний розчин нікотину і два протонowanych розчини, один протонований 1.0 еквівалентом речовини левулінової кислоти і один протонований 1.0 еквівалентом речовини бензойної кислоти. Для кожного з виготовлених препаратів застосовували кількість нікотину 2.5 % мас./мас., разом з 9 % води і достатньою кількістю гліцерину, щоб довести розчин до 100 %. Правила стабільності, які включають заповнення серій е-сигарет для кожного препарату, такі ж як завантаження цілого ряду запаяних скляних віал (що застосовуються як контрольні зразки), щоб розуміти будь-яких втрат нікотину, що спостерігаються.

Під час дослідження зразки зберігали при 25 град. Цельсія/ 60 % відносної вологості і 40 град. Цельсія/ 75 % відносної вологості протягом всіх 9 тижнів, дані знімали в моменти часу 1, 5 і 9 тижнів. Протягом дослідження час, коли розчин е-сигарети був у контакт з внутрішніми матеріалами картомайзера (включаючи ПП і ПК), відображаючи реальне застосування. В таблиці нижче, T0=1 тиждень, T4=5 тижнів і T8=9 тижнів.

В кожний вищевказаний момент часу кількість нікотину, присутню в препараті, визначали наступним чином.

Для аналізу е-рідин: приблизно 100 мкл рідини екстрагували в 20 мл розчинника-екстрагента і аналізували як описано у визначенні для аерозолів.

5 Е-сигарету курили на 20-канальній лінійній курильній машині (SM450), що відповідає ISO 3308, але застосовуючи наступні параметри куріння: 80 мл курильний об'єм, 3 секунди тривалість куріння і 30 секунд інтервал між курінням. Кожен порт курильної машини оснащували тримачем, що містить Кембриджську фільтруючу (CF) прокладку, щоб уловлювати часточки речовини. Після куріння TPM визначали, як різницю мас CF до і після куріння, відповідно ISO 10 4387. CF прокладку, що містить уловлений аерозоль екстрагували в 20 мл високочистого пропан-2-олу, що містить відповідні внутрішні стандарти. Нікотин і воду визначали ГХ аналізом, що містить комбіновані детектори ПІД/ДТ.

Дані нижче повідомляють виміряні рівні нікотину.

T0 (25 °C/60 %RH)		
Нікотин (%мас./мас.)		
Препарат	Віала	Прилад
Стандарт	2.36	2.11
+ Левулінова кислота	2.35	2.29
+ Бензойна кислота	2.37	2.31

T4 (25 °C/60 %RH)		
Нікотин (%мас./мас.)		
Препарат	Віала	Прилад
Стандарт	2.49	1.48
+ Левулінова кислота	2.51	2.03
+ Бензойна кислота	2.53	2.12

T4 (40 °C/75 %RH)		
Нікотин (%мас./мас.)		
Препарат	Віала	Прилад
Стандарт	2.49	0.94
+ Левулінова кислота	2.5	1.68
+ Бензойна кислота	2.52	1.8

T8 (25 °C/60 %RH)		
Нікотин (%мас./мас.)		
Препарат	Віала	Прилад
Стандарт	2.42	0.94
+ Левулінова кислота	2.4	1.55
+ Бензойна кислота	2.43	1.7

T8 (40 °C/75 %RH)		
Нікотин (%мас./мас.)		
Препарат	Віала	Прилад
Стандарт	2.41	0.18
+ Левулінова кислота	2.44	0.96
+ Бензойна кислота	2.44	1.2

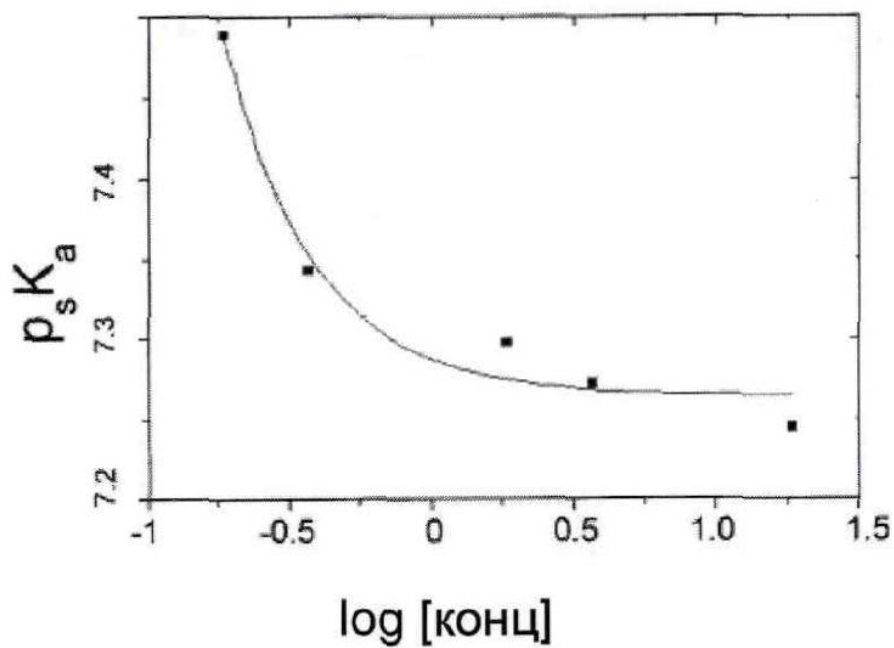
15

Різноманітні модифікації і варіанти дійсного винаходу будуть очевидними спеціалісту в даній галузі техніки без відхилення від об'єму і змісту винаходу. Хоча винахід описується у зв'язку з окремими переважними варіантами здійснення, повинно бути зрозумілим, що винахід, як він заявлений у формулі винаходу, не повинен бути занадто обмежений такими окремими варіантами здійснення. Дійсно, різноманітні модифікації описаних способів для здійснення винаходу, які очевидні для спеціалістів в галузі хімії або мають відношення до галузей передбачених в рамках об'єму наступної формули винаходу.

20

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Електронна система парового постачання, що включає:
випарник для випаровування рідини для вдихування користувачем електронної системи парового постачання;
джерело електроживлення, що включає акумуляторний елемент або батарею для постачання електроенергії випарнику;
контейнер, в якому розміщують розчин нікотину, в якому щонайменше 5 мас. % нікотину, присутнього в розчині, знаходиться в протонованій формі, і в якому щонайменше частину контейнера, яка контактує з розчином нікотину, формують з полікарбонату або поліпропілену.
2. Електронна система парового постачання за п. 1, в якій більшу частину контейнера, яка контактує з розчином нікотину, формують з полікарбонату або поліпропілену.
3. Електронна система парового постачання за п. 1 або п. 2, в якій щонайменше частину контейнера, яка контактує з розчином нікотину, формують з полікарбонату.
4. Електронна система парового постачання за п. 1, 2 або п. 3, в якій щонайменше частину контейнера, яка контактує з розчином нікотину, формують з поліпропілену.
5. Електронна система парового постачання за будь-яким з пп. 1-5, в якій щонайменше 20 мас. % присутнього нікотину в розчині перебуває в протонованій формі.
6. Електронна система парового постачання за будь-яким з пп. 1-5, в якій щонайменше 40 мас. % присутнього нікотину в розчині перебуває в протонованій формі.
7. Електронна система парового постачання за будь-яким з пп. 1-6, в якій нікотин протонують кислотою, вибраною з групи, що включає оцтову кислоту, молочну кислоту, мурашину кислоту, лимонну кислоту, бензойну кислоту, піровиноградну кислоту, левулінову кислоту, бурштинову кислоту, винну кислоту, олеїнову кислоту, сорбінову кислоту, пропіонову кислоту, фенілоцтову кислоту і їх суміші.
8. Електронна система парового постачання за будь-яким з пп. 1-7, в якій нікотин протонують левуліновою кислотою.
9. Електронна система парового постачання за будь-яким з пп. 1-8, в якій нікотин протонують бензойною кислотою.
10. Картомайзер для електронної системи парового постачання, в якому картомайзер включає: контейнер, в якому міститься розчин нікотину, матеріал ґноту, і нагрівний елемент для випаровування нікотину; в якому щонайменше 5 мас. % нікотину, присутнього в розчині, знаходиться в протонованій формі, і в якому щонайменше частину контейнера, яка контактує з розчином нікотину, формують з полікарбонату або поліпропілену.
11. Картомайзер для електронної системи парового постачання за п. 10, в якому контейнер або розчин нікотину такий, як визначено в будь-якому з пп. 2-9.



Фігура 1: Зміна $p_s K_{a2}$ з концентрацією нікотину