

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 902 996**

(51) Int. Cl.:

**A24F 40/00** (2010.01)

**A24B 15/167** (2010.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.08.2013 PCT/GB2013/052231**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **06.03.2014 WO14033437**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2013 E 13756925 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.10.2021 EP 2890256**

---

(54) Título: **Composición de nicotina**

(30) Prioridad:

**28.08.2012 GB 201215273**

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

**30.03.2022**

(73) Titular/es:

**KIND CONSUMER LIMITED (100.0%)  
79 Clerkenwell Road  
London EC1R 5AR, GB**

(72) Inventor/es:

**HEARN, ALEX;  
LOWE, STUART BHIMSEN;  
GUPTA, RITIKA y  
MOYES, CHRIS**

(74) Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**ES 2 902 996 T3**

---

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

## Composición de nicotina

5 La invención se refiere a una composición inhalable que comprende nicotina, su método de fabricación y cigarrillos simulados que contienen la composición inhalable.

10 El consumo de tabaco es una actividad adictiva asociada a la sensación placentera causada por la nicotina, y reforzada por los hábitos y rituales del fumador. Estos atributos se combinan para que sea muy difícil dejar de fumar, a pesar de los numerosos efectos adversos para la salud del monóxido de carbono, el alquitrán y otros productos de combustión del tabaco. No es la nicotina propia la que es perjudicial para la salud, más bien los subproductos del humo del tabaco.

15 Actualmente hay en el mercado varias ayudas para dejar el tabaquismo, tal como parches cutáneos de nicotina, chicles que contienen nicotina, cartuchos de nicotina, e inhaladores de nicotina. Estas ayudas intentan conseguir aumentar el contenido de nicotina en sangre que proporciona el humo del tabaco sin los peligrosos subproductos asociados, pero hacen poco para abordar los aspectos habituales del consumo de cigarrillos. Además, el análisis detallado de las características de suministro de las ayudas para dejar de fumar anteriormente ha revelado una amplia variación en los efectos en términos de velocidad de administración, concentración, persistencia y biodisponibilidad (Hukkanen y otros, Pharmacol. Rev.2005, 57, 79). En consecuencia, dado que estas ayudas no proporcionan un perfil farmacocinético similar al de un cigarrillo convencional, su uso en una terapia de sustitución de nicotina efectiva (NRT) o como alternativa al tabaquismo recreativo de los cigarrillos convencionales es muy limitado.

20 25 El documento WO2011/095781 describe un dispositivo para fumar simulado que comprende un bote que contiene una composición de nicotina y un inhalador rellenable con forma de cigarrillo. El documento GB1528391 describe una composición que comprende nicotina o una sal de nicotina, un solvente para su disolución, un saborizante y un propulsor. El documento WO2006/004646 describe una composición de nicotina inhalable que contiene nicotina de base libre con un ácido orgánico, HFA y opcionalmente un cosolvente. Sin embargo, ninguna de estas 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 2020 2025 2030 2035 2040 2045 2050 2055 2060 2065 2070 2075 2080 2085 2090 2095 2100 2105 2110 2115 2120 2125 2130 2135 2140 2145 2150 2155 2160 2165 2170 2175 2180 2185 2190 2195 2200 2205 2210 2215 2220 2225 2230 2235 2240 2245 2250 2255 2260 2265 2270 2275 2280 2285 2290 2295 2300 2305 2310 2315 2320 2325 2330 2335 2340 2345 2350 2355 2360 2365 2370 2375 2380 2385 2390 2395 2400 2405 2410 2415 2420 2425 2430 2435 2440 2445 2450 2455 2460 2465 2470 2475 2480 2485 2490 2495 2500 2505 2510 2515 2520 2525 2530 2535 2540 2545 2550 2555 2560 2565 2570 2575 2580 2585 2590 2595 2600 2605 2610 2615 2620 2625 2630 2635 2640 2645 2650 2655 2660 2665 2670 2675 2680 2685 2690 2695 2700 2705 2710 2715 2720 2725 2730 2735 2740 2745 2750 2755 2760 2765 2770 2775 2780 2785 2790 2795 2800 2805 2810 2815 2820 2825 2830 2835 2840 2845 2850 2855 2860 2865 2870 2875 2880 2885 2890 2895 2900 2905 2910 2915 2920 2925 2930 2935 2940 2945 2950 2955 2960 2965 2970 2975 2980 2985 2990 2995 3000 3005 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040 3045 3050 3055 3060 3065 3070 3075 3080 3085 3090 3095 3100 3105 3110 3115 3120 3125 3130 3135 3140 3145 3150 3155 3160 3165 3170 3175 3180 3185 3190 3195 3200 3205 3210 3215 3220 3225 3230 3235 3240 3245 3250 3255 3260 3265 3270 3275 3280 3285 3290 3295 3300 3305 3310 3315 3320 3325 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360 3365 3370 3375 3380 3385 3390 3395 3400 3405 3410 3415 3420 3425 3430 3435 3440 3445 3450 3455 3460 3465 3470 3475 3480 3485 3490 3495 3500 3505 3510 3515 3520 3525 3530 3535 3540 3545 3550 3555 3560 3565 3570 3575 3580 3585 3590 3595 3600 3605 3610 3615 3620 3625 3630 3635 3640 3645 3650 3655 3660 3665 3670 3675 3680 3685 3690 3695 3700 3705 3710 3715 3720 3725 3730 3735 3740 3745 3750 3755 3760 3765 3770 3775 3780 3785 3790 3795 3800 3805 3810 3815 3820 3825 3830 3835 3840 3845 3850 3855 3860 3865 3870 3875 3880 3885 3890 3895 3900 3905 3910 3915 3920 3925 3930 3935 3940 3945 3950 3955 3960 3965 3970 3975 3980 3985 3990 3995 4000 4005 4010 4015 4020 4025 4030 4035 4040 4045 4050 4055 4060 4065 4070 4075 4080 4085 4090 4095 4100 4105 4110 4115 4120 4125 4130 4135 4140 4145 4150 4155 4160 4165 4170 4175 4180 4185 4190 4195 4200 4205 4210 4215 4220 4225 4230 4235 4240 4245 4250 4255 4260 4265 4270 4275 4280 4285 4290 4295 4300 4305 4310 4315 4320 4325 4330 4335 4340 4345 4350 4355 4360 4365 4370 4375 4380 4385 4390 4395 4400 4405 4410 4415 4420 4425 4430 4435 4440 4445 4450 4455 4460 4465 4470 4475 4480 4485 4490 4495 4500 4505 4510 4515 4520 4525 4530 4535 4540 4545 4550 4555 4560 4565 4570 4575 4580 4585 4590 4595 4600 4605 4610 4615 4620 4625 4630 4635 4640 4645 4650 4655 4660 4665 4670 4675 4680 4685 4690 4695 4700 4705 4710 4715 4720 4725 4730 4735 4740 4745 4750 4755 4760 4765 4770 4775 4780 4785 4790 4795 4800 4805 4810 4815 4820 4825 4830 4835 4840 4845 4850 4855 4860 4865 4870 4875 4880 4885 4890 4895 4900 4905 4910 4915 4920 4925 4930 4935 4940 4945 4950 4955 4960 4965 4970 4975 4980 4985 4990 4995 5000 5005 5010 5015 5020 5025 5030 5035 5040 5045 5050 5055 5060 5065 5070 5075 5080 5085 5090 5095 5100 5105 5110 5115 5120 5125 5130 5135 5140 5145 5150 5155 5160 5165 5170 5175 5180 5185 5190 5195 5200 5205 5210 5215 5220 5225 5230 5235 5240 5245 5250 5255 5260 5265 5270 5275 5280 5285 5290 5295 5300 5305 5310 5315 5320 5325 5330 5335 5340 5345 5350 5355 5360 5365 5370 5375 5380 5385 5390 5395 5400 5405 5410 5415 5420 5425 5430 5435 5440 5445 5450 5455 5460 5465 5470 5475 5480 5485 5490 5495 5500 5505 5510 5515 5520 5525 5530 5535 5540 5545 5550 5555 5560 5565 5570 5575 5580 5585 5590 5595 5600 5605 5610 5615 5620 5625 5630 5635 5640 5645 5650 5655 5660 5665 5670 5675 5680 5685 5690 5695 5700 5705 5710 5715 5720 5725 5730 5735 5740 5745 5750 5755 5760 5765 5770 5775 5780 5785 5790 5795 5800 5805 5810 5815 5820 5825 5830 5835 5840 5845 5850 5855 5860 5865 5870 5875 5880 5885 5890 5895 5900 5905 5910 5915 5920 5925 5930 5935 5940 5945 5950 5955 5960 5965 5970 5975 5980 5985 5990 5995 6000 6005 6010 6015 6020 6025 6030 6035 6040 6045 6050 6055 6060 6065 6070 6075 6080 6085 6090 6095 6100 6105 6110 6115 6120 6125 6130 6135 6140 6145 6150 6155 6160 6165 6170 6175 6180 6185 6190 6195 6200 6205 6210 6215 6220 6225 6230 6235 6240 6245 6250 6255 6260 6265 6270 6275 6280 6285 6290 6295 6300 6305 6310 6315 6320 6325 6330 6335 6340 6345 6350 6355 6360 6365 6370 6375 6380 6385 6390 6395 6400 6405 6410 6415 6420 6425 6430 6435 6440 6445 6450 6455 6460 6465 6470 6475 6480 6485 6490 6495 6500 6505 6510 6515 6520 6525 6530 6535 6540 6545 6550 6555 6560 6565 6570 6575 6580 6585 6590 6595 6600 6605 6610 6615 6620 6625 6630 6635 6640 6645 6650 6655 6660 6665 6670 6675 6680 6685 6690 6695 6700 6705 6710 6715 6720 6725 6730 6735 6740 6745 6750 6755 6760 6765 6770 6775 6780 6785 6790 6795 6800 6805 6810 6815 6820 6825 6830 6835 6840 6845 6850 6855 6860 6865 6870 6875 6880 6885 6890 6895 6900 6905 6910 6915 6920 6925 6930 6935 6940 6945 6950 6955 6960 6965 6970 6975 6980 6985 6990 6995 7000 7005 7010 7015 7020 7025 7030 7035 7040 7045 7050 7055 7060 7065 7070 7075 7080 7085 7090 7095 7100 7105 7110 7115 7120 7125 7130 7135 7140 7145 7150 7155 7160 7165 7170 7175 7180 7185 7190 7195 7200 7205 7210 7215 7220 7225 7230 7235 7240 7245 7250 7255 7260 7265 7270 7275 7280 7285 7290 7295 7300 7305 7310 7315 7320 7325 7330 7335 7340 7345 7350 7355 7360 7365 7370 7375 7380 7385 7390 7395 7400 7405 7410 7415 7420 7425 7430 7435 7440 7445 7450 7455 7460 7465 7470 7475 7480 7485 7490 7495 7500 7505 7510 7515 7520 7525 7530 7535 7540 7545 7550 7555 7560 7565 7570 7575 7580 7585 7590 7595 7600 7605 7610 7615 7620 7625 7630 7635 7640 7645 7650 7655 7660 7665 7670 7675 7680 7685 7690 7695 7700 7705 7710 7715 7720 7725 7730 7735 7740 7745 7750 7755 7760 7765 7770 7775 7780 7785 7790 7795 7800 7805 7810 7815 7820 7825 7830 7835 7840 7845 7850 7855 7860 7865 7870 7875 7880 7885 7890 7895 7900 7905 7910 7915 7920 7925 7930 7935 7940 7945 7950 7955 7960 7965 7970 7975 7980 7985 7990 7995 8000 8005 8010 8015 8020 8025 8030 8035 8040 8045 8050 8055 8060 8065 8070 8075 8080 8085 8090 8095 8100 8105 8110 8115 8120 8125 8130 8135 8140 8145 8150 8155 8160 8165 8170 8175 8180 8185 8190 8195 8200 8205 8210 8215 8220 8225 8230 8235 8240 8245 8250 8255 8260 8265 8270 8275 8280 8285 8290 8295 8300 8305 8310 8315 8320 8325 8330 8335 8340 8345 8350 8355 8360 8365 8370 8375 8380 8385 8390 8395 8400 8405 8410 8415 8420 8425 8430 8435 8440 8445 8450 8455 8460 8465 8470 8475 8480 8485 8490 8495 8500 8505 8510 8515 8520 8525 8530 8535 8540 8545 8550 8555 8560 8565 8570 8575 8580 8585 8590 8595 8600 8605 8610 8615 8620 8625 8630 8635 8640 8645 8650 8655 8660 8665 8670 8675 8680 8685 8690 8695 8700 8705 8710 8715 8720 8725 8730 8735 8740 8745 8750 8755 8760 8765 8770 8775 8780 8785 8790 8795 8800 8805 8810 8815 8820 8825 8830 8835 8840 8845 8850 8855 8860 8865 8870 8875 8880 8885 8890 8895 8900 8905 8910 8915 8920 8925 8930 8935 8940 8945 8950 8955 8960 8965 8970 8975 8980 8985 8990 8995 9000 9005 9010 9015 9020 9025 9030 9035 9040 9045 9050 9055 9060 9065 9070 9075 9080 9085 9090 9095 9100 9105 9110 9115 9120 9125 9130 9135 9140 9145 9150 9155 9160 9165 9170 9175 9180 9185 9190 9195 9200 9205 9210 9215 9220 9225 9230 9235 9240 9245 9250 9255 9260 9265 9270 9275 9280 9285 9290 9295 9300 9305 9310 9315 9320 9325 9330 9335 9340 9345 9350 9355 9360 9365 9370 9375 9380 9385 9390 9395 9400 9405 9410 9415 9420 9425 9430 9435 9440 9445 9450 9455 9460 9465 9470 9475 9480 9485 9490 9495 9500 9505 9510 9515 9520 9525 9530 9535 9540 9545 9550 9555 9560 9565 9570 9575 9580 9585 9590 9595 9600 9605 9610 9615 9620 9625 9630 9635 9640 9645 9650 9655 9660 9665 9670 9675 9680 9685 9690 9695 9700 9705 9710 9715 9720 9725 9730 9735 9740 9745 9750 9755 9760 9765 9770 9775 9780 9785 9790 9795 9800 9805 9810 9815 9820 9825 9830 9835 9840 9845 9850 9855 9860 9865 9870 9875 9880 9885 9890 9895 9900 9905 9910 9915 9920 9925 9930 9935 9940 9945 9950 9955 9960 9965 9970 9975 9980 9985 9990 9995 9999

Cuando se introducen elementos de la presente descripción o sus(s) modalidad(es) preferida(s), se entiende que los artículos "un", "una", "el/la" y "dicho/dicha" indican que hay uno o más de los elementos. Los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" se pretende que sean inclusivos y signifiquen que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos listados.

- 5 La composición de la presente invención puede suministrarse a un usuario mediante inhalación oral. En consecuencia, es efectiva para su uso en la terapia de reemplazo de nicotina (NRT) o como una alternativa al tabaquismo recreativo de los cigarrillos convencionales, ya que imita algunos de los aspectos habituales del tabaquismo.
- 10 Tanto en los cigarrillos convencionales como en los cigarrillos electrónicos "e", la nicotina debe calentarse con el fin de que se suministre al usuario por inhalación (para provocar la combustión en el caso de un cigarrillo convencional o para provocar la vaporización en el caso de un cigarrillo electrónico). Tal calentamiento resulta en la generación de subproductos nocivos, tal como aldehídos, cetonas, nitrosaminas y metales pesados, que luego también se suministran al usuario mediante inhalación. Por el contrario, la composición de la presente invención puede suministrarse mediante inhalación sin la aplicación de calor, que significa que los niveles de especies nocivas suministradas a un usuario se reducen significativamente. Además, la ausencia de una etapa de calentamiento es ventajosa ya que evita la necesidad de una fuente de energía tal como una batería (en el caso de un cigarrillo electrónico) o medios de encendido tal como cerillas (en el caso de un cigarrillo convencional).
- 15
- 20 El glicol y/o glicoléter ayuda a la disolución de la nicotina o un derivado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la composición. Esto evita la presencia de precipitados de nicotina (u otros aditivos tal como sacarina, si está presente) en la composición, que podrían causar irritación cuando se suministran a un usuario. Además, la presencia de glicol o glicoléter reduce la degradación de la nicotina que ocurre con el tiempo, de esta manera aumenta la estabilidad a largo plazo o la "vida útil" de la composición. Por ejemplo, el análisis cromatográfico de la composición de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención, después de seis meses de almacenamiento a 40 °C, 75 % de humedad relativa, puede indicar las siguientes fracciones porcentuales de impurezas con relación a la fracción de nicotina: anabasina en un área no mayor que 0,3 %; anatabina en un área no mayor que 0,3 %; β-nicotirina en un área no mayor que 0,3 %; cotinina en un área no mayor que 0,3 %; miosmina en un área no mayor que 0,3 %; n-óxido de nicotina en un área no mayor que 0,3 %; nornicotina en un área no mayor que 0,3 %. Estos límites de impurezas se encuentran dentro de las especificaciones de la Farmacopea Europea para el material de partida de nicotina, que indica las características de degradación favorables de la composición durante la vida útil de la composición. A pesar de esto, la Farmacopea Europea no debe tomarse como una limitación en modo alguno de las tolerancias de impurezas admisibles reivindicadas en la presente invención.
- 25
- 30
- 35 El alcohol monohídrico tiene una viscosidad más baja que un glicol o glicoléter. En consecuencia, la composición puede formar gotitas de un diámetro más pequeño en comparación con las composiciones en las que no está presente el alcohol monohídrico. Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que la relación de alcohol monohídrico a glicol o de glicoléter especificada anteriormente resulta en una composición con una combinación deseada de estabilidad a largo plazo (por ejemplo, la composición permanece como monofásica durante al menos una semana a una temperatura de 2-40 °C) y tamaño de gota pequeño.
- 40
- 45 Ventajosamente, cuando una composición de nicotina que tiene tal relación de alcohol monohídrico: glicol o glicoléter se suministra a un usuario mediante un inhalador de dosis medida presurizado convencional (pMDI), la composición se suministra en forma de gotitas, algunas de las cuales (tales como, por ejemplo, al menos 10 % en volumen) tienen un diámetro de menos de 10 µm, típicamente menos de 5 µm. Típicamente, la mayoría (tal como, por ejemplo, al menos 50 % en volumen) de las gotitas tienen un diámetro de menos de 5 µm, típicamente todas sustancialmente (tal como, por ejemplo, al menos 90 % en volumen, o incluso al menos 95 % en volumen) de las gotitas tienen un diámetro de menos de 5 µm. Ventajosamente, cuando se administran a un usuario, las gotitas con un tamaño de menos de 10 µm tienden a depositarse en los pulmones, en vez de, por ejemplo, en la orofaringe. En consecuencia, al menos algunas (tal como, por ejemplo, al menos el 10 % p/p), típicamente todas sustancialmente (tal como, por ejemplo, al menos 90 % p/p), de la nicotina ingresa al torrente sanguíneo a través de la ruta pulmonar. Esto significa que la composición, cuando se inhala por vía oral, es más capaz de imitar el perfil farmacocinético de un cigarrillo convencional en comparación con las composiciones de nicotina del estado de la técnica. Dado que la composición puede ser administrado mediante inhalación oral y puede imitar el perfil farmacocinético de un cigarrillo convencional, es particularmente efectivo para su uso en NRT o como alternativa al tabaquismo recreativo de los cigarrillos convencionales.
- 50
- 55
- 60 Típicamente, al menos algunas (tal como, por ejemplo, al menos 10 % en volumen) de las gotitas tienen un tamaño de 0,5 a 3 µm. Tales gotitas pueden depositarse en el pulmón profundo, y por lo tanto, son particularmente capaces de ingresar al torrente sanguíneo a través de la ruta pulmonar. Típicamente, al menos algunas (tal como, por ejemplo, al menos 10 % en volumen) de las gotitas tienen un diámetro de 0,4 a 0,5 µm. Tales gotitas son particularmente capaces de imitar el perfil farmacocinético de un cigarrillo convencional, ya que el humo del cigarrillo convencional tiene un diámetro medio de partícula en el intervalo de 0,4 a 0,5 µm.
- 65

Por el contrario de las composiciones del estado de la técnica, la composición de la presente invención es capaz de formar gotitas de pequeño diámetro sin el uso de ácidos orgánicos. En consecuencia, se reduce el nivel de irritación experimentado por un usuario de las composiciones.

- 5 Cuando la composición de la presente invención se suministra a un usuario a través de uno de los cigarrillos simulados que se describen más abajo, las gotitas pueden exhibir el siguiente perfil de tamaño de gota:
- Dv 90 menor que 20 µm, típicamente menor que 5 µm, más típicamente menor que 3, incluso más típicamente menor que 2,9 µm, y/o  
 10 Dv 50 menor que 6 µm, típicamente menor que 0,8 µm, más típicamente menor que 0,7 µm, incluso más típicamente menor que 0,6 µm, y/o  
 Dv 10 menor que 2 µm, típicamente menor que 0,3 µm, más típicamente menor que 0,25 µm, incluso más típicamente menor que 0,2 µm.
- 15 Este perfil de gotita particular es similar al perfil de tamaño de partícula del humo del tabaco. En consecuencia, el perfil farmacocinético de la composición suministrada se asemeja mucho al de un cigarrillo convencional. En particular, el suministro de la composición a un usuario genera un pico extendido de alta concentración de nicotina con un  $t_{máx}$  corto, es decir, el tiempo de la primera inhalación al nivel máximo de nicotina en plasma. Como resultado, la composición es muy efectiva para su uso en la terapia de sustitución de la nicotina (NRT) o como una alternativa al tabaquismo recreativo de los cigarrillos convencionales.  
 20
- En resumen, la composición del primer aspecto de la presente invención es, *entre otros*, estable, causa poca irritación al usuario, es capaz de imitar el perfil farmacocinético de un cigarrillo convencional, puede suministrarse por inhalación oral y sin la aplicación de calor, y resulta en el suministro de especies menos dañinas a un usuario en comparación con un cigarrillo convencional o cigarrillo electrónico.  
 25
- Puede emplearse cualquier fuente de nicotina adecuada. Por ejemplo, la nicotina puede ser una base libre de nicotina y/o una sal de nicotina. Donde se emplea una base libre de nicotina, esta puede emplearse en forma líquida. Donde se emplea una sal de nicotina, esta puede emplearse en forma de una solución. Las sales de nicotina adecuadas incluyen sales formadas de los siguientes ácidos: acético, propiónico, 1,2-butírico, metilbutírico, valérico, láurico, palmitólico, tartárico, cítrico, mállico, oxálico, benzoico, algínico, clorhídrico, cloroplatínico, silicotungstico, pirúvico, glutámico y aspártico. También pueden emplearse otras sales de nicotina, tal como bitartrato de nicotina deshidratado. Pueden emplearse mezclas de dos o más sales de nicotina. Las sales de nicotina también pueden estar en encapsulación liposomal. Tal encapsulación puede permitir que la concentración de nicotina de una composición aumente además, sin que se produzca precipitación de nicotina.  
 30  
 35
- Como se discutió anteriormente, la relación de alcohol monohídrico: glicol o glicoléter en peso resulta una combinación de estabilidad y un perfil de tamaño de gota deseado. Preferentemente, la relación de alcohol monohídrico: glicol o glicoléter en peso es de 3:1 a 2:1, con mayor preferencia de 3:1 a 2,5:1, aún con mayor preferencia de aproximadamente 2,8:1.  
 40
- El glicol y/o el glicoléter es propilenglicol. El propilenglicol proporciona a la composición un perfil de tamaño de gotita particularmente conveniente y proporciona una mejor solvatación de los excipientes y reduce la degradación de los excipientes. Preferentemente, la composición comprende de 0,2 a 0,5 % p/p, aún con mayor preferencia de 0,25 a 0,4 % p/p, aún con mayor preferencia aproximadamente 0,34 % p/p, en base al peso total de la composición.  
 45
- Preferentemente, el alcohol monohídrico es el etanol. El etanol tiene una viscosidad particularmente baja en comparación con un glicol o glicoléter y, por lo tanto, es particularmente efectivo para permitir que la composición forme gotitas de pequeño diámetro. Además, el etanol es barato, relativamente inocuo y fácilmente disponible.  
 50 Preferentemente, la composición comprende de 0,5 a 1,5 % p/p de etanol, preferentemente de 0,7 a 1,3 % p/p, con mayor preferencia de 0,9 a 1 % p/p, aún con mayor preferencia aproximadamente 0,95 % p/p, en base al peso total de la composición.
- 55 Preferentemente, la composición comprende además un agonista del receptor del sabor amargo TAS2R humano. El uso de un agonista del receptor del sabor amargo TAS2R humano induce la broncodilatación, lo que resulta en una reducción de los niveles de tos relacionados con el suministro. En consecuencia, un usuario es más capaz de tolerar la composición ya que provoca muy poca irritación.
- 60 El agonista del receptor del sabor amargo TAS2R humano puede ser un compuesto de origen natural o un compuesto sintético. Los ejemplos de compuestos naturales adecuados incluyen Absintina, Aloína, Amarogentina, Andrografólido, Arborescina, Arglabina, Artemorina, Alcanfor, Cascarinina, Cnicina, Crispolide, Etilpirazina, Falcariindiol, Helicina, Isómeros de Humulona, Limonina, Noscapina Papaverina, Partenolida, Quasina, y Tiamina. Los ejemplos de compuestos sintéticos adecuados incluyen Acesulfamo K, Benzoína, Carisoprodol, Cloroquina, Cromolino, Dapsona, Benzoato de denatonio, Dimetiltioformamida, Difenhidramina, Sulfóxido de divinilo, Famotidina, Sacarina, Benzoato de sodio y Ciclamato de sodio.  
 65

Preferentemente, el agonista del receptor del sabor amargo TAS2R humano es sacarina. La sacarina es particularmente efectivo como agonista del receptor del sabor amargo TAS2R humano, puede disolverse fácilmente en la composición, está fácilmente disponible y proporciona a la composición un perfil de sabor conveniente. Preferentemente, la relación de nicotina o un derivado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo: sacarina en

5 peso es de 12:1 a 5,5:1, preferentemente de 11:1 a 6:1, con mayor preferencia de 10:1 a 7:1, aún con mayor preferencia de 9,5:1 a 8:1, aún con mayor preferencia aproximadamente 8,75:1. Los niveles inferiores de sacarina resultan en una composición con una tolerabilidad inaceptable. Los niveles superiores de sacarina resultan una tolerabilidad aceptable pero se desaconsejan ya que la sacarina puede conducir a la formación de precipitados de sacarina en la composición, que pueden causar irritación cuando la composición se administra a un usuario o  
10 bloqueo cuando la composición se incorpora a un cigarrillo simulado. Tales relaciones también proporcionan a la composición un perfil de sabor optimizado.

El propulsor es un hidrofluorocarbono, preferentemente un hidrofluoroalcano, aún con mayor preferencia 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA-134a) o 1,1,1,2,3,3-heptafluoropropano (HFC-227). Tales compuestos son particularmente efectivos como propulsores y no tienen ningún efecto adverso en el cuerpo.  
15

La composición comprende al menos 90 % p/p de propulsor, preferentemente de 90 a 99,5 % p/p, preferentemente de 96 a 99 % p/p, con mayor preferencia de 98 a 99 % p/p, en base al peso total del composición. Preferentemente, el propulsor se licua.  
20

La composición puede comprender además un componente de sabor. La nicotina tiene un sabor amargo y duradero que a menudo puede provocar una sensación de ardor. El uso de un componente de sabor puede enmascarar este sabor. Los componentes de sabor adecuados incluyen los componentes de sabor que se añaden típicamente a los productos de tabaco. Los ejemplos incluyen productos carotenoides, alquenoles, aldehídos, ésteres y constituyentes del sabor delta-lactona. Los productos carotenoides adecuados incluyen beta ionona, alfa ionona, beta-damascona, beta-damascenona, oxo-edulan I, oxo-edulan II, teaspirona, 4-oxo-beta-ionona, 3-oxo-alfa-ionona, dihidroactinodiolida, 4-oxoisoforona, safranal, beta-ciclocitral. Los alquenoles adecuados incluyen alquenoles C<sub>4</sub> a C<sub>10</sub>, preferentemente alquenoles C<sub>5</sub>a C<sub>8</sub>. Los ejemplos específicos incluyen: cis-2-Penten-1-ol, cis-2-Hexen-1-ol, trans-2-Hexen-1-ol, trans-2-Hexen-1-ol, cis-3-Hexen-1-ol, trans-3-Hexen-1-ol, trans-2-Hepten-1-ol, cis-3-Hepten-1-ol, trans-3-Hepten-1-ol, cis-4-Hepten-1-ol, trans-2-Octen-1-ol, cis-3-Octen-1-ol, cis-5-Octen-1-ol, 1-Octen-3-ol y 3-Octen-2-ol. Los aldehídos adecuados incluyen benzaldehído, glucosa y cinamaldehído. Los ésteres adecuados incluyen hexanoato de alilo, acetato de bencilo, acetato de bornilo, butirato de butilo, butirato de etilo, hexanoato de etilo, cinamato de etilo, formato de etilo, heptanoato de etilo, isovalerato de etilo, lactato de etilo, nonanoato de etilo, valerato de etilo, acetato de geranilo, butirato de geranilo, acetato de isobutilo, formato de isobutilo, acetato de isoamilo, acetato de isopropilo, acetato de linalilo, butirato de linalilo, formato de linalilo, acetato de metilo, antranilato de metilo, benzoato de metilo, acetato de metilbencilo, butirato de metilo, cinamato de metilo, pentanoato de metilo, acetato de metilfenilo, salicilato de metilo (aceite de gaulteria), caprilato de nonilo, acetato de octilo, butirato de octilo, acetato de amilo (acetato de pentilo), hexanoato de pentilo, pentanoato de pentilo, etanoato de propilo, isobutirato de propilo, butirato de terpenilo, formiato de etilo, acetato de etilo, propionato de etilo, butirato de etilo, valerato de etilo, hexanoato de etilo, heptanoato de etilo, octanoato de etilo, nonanoato de etilo, decanoato de etilo, dodecanoato de etilo, miristato de etilo, palmitato de etilo. Los constituyentes de sabor de delta-lactona adecuados incluyen delta-Hexalactona, delta-Octalactona, delta-Nonalactona, delta-Decalactona, delta-Undecalactona, delta-Dodecalactona, Massoia lactona, Jazmín lactona y 6-Pentil-alfa-pirona. Los componentes de sabor pueden servir para enmascarar el sabor de la nicotina, que es desagradable.  
45

El componente de sabor es preferentemente mentol y/o vainillina. La presencia de mentol, junto con la sacarina, reduce la irritación experimentada por un usuario. Preferentemente, la composición comprende hasta 0,1 % p/p de mentol, preferentemente de 0,01 % p/p a 0,08 % p/p, con mayor preferencia de 0,02 % p/p a 0,06 % p/p, aún con mayor preferencia de 0,03 % p/p a 0,05 % p/p, incluso aún con mayor preferencia aproximadamente 0,04 % p/p, en base al peso total de la composición.  
50

La composición puede comprender de 0,001 % p/p a 0,045 % p/p de nicotina o un derivado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente de 0,01 % p/p a 0,045 % p/p, con mayor preferencia de 0,015 % p/p a 0,04 % p/p, aún con mayor preferencia de 0,02 % p/p a 0,035 % p/p, aún con mayor preferencia de 0,025 % p/p a 0,03 % p/p, con la máxima preferencia aproximadamente de 0,028 % p/p, en base al peso total de la composición. Tal composición proporciona efectos similares a los de un cigarrillo de nicotina de "resistencia baja".  
55

La composición puede comprender de 0,04 % p/p a 0,07 % p/p de nicotina o un derivado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente de 0,045 % p/p a 0,065 % p/p, con mayor preferencia de 0,05 % p/p a 0,06 % p/p, aún con mayor preferencia de 0,054 % p/p a 0,058 % p/p, incluso aún con mayor preferencia aproximadamente 0,056 % p/p, en base al peso total de la composición. Una composición de este tipo proporciona efectos similares a los de un cigarrillo de nicotina de "resistencia media".  
60

La composición puede comprender de 0,065 % p/p a 0,1 % p/p de nicotina o un derivado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente de 0,07 % p/p a 0,095 % p/p, con mayor preferencia de 0,075 % p/p a 0,09 % p/p, aún con mayor preferencia de 0,08 % p/p a 0,088 % p/p, incluso aún con mayor preferencia 0,084 % p/p, en  
65

base al peso total de la composición. Tal composición proporciona efectos similares a los de un cigarrillo de nicotina de "resistencia alta".

Una composición particularmente preferida comprende, en base al peso total de la composición:

5 de 0,03 a 0,05 % p/p de mentol, preferentemente aproximadamente 0,04 % p/p,  
de 0,25 a 0,4 % p/p de propilenglicol, preferentemente aproximadamente 0,34 % p/p,  
de 0,9 a 1 % p/p de etanol, preferentemente aproximadamente 0,95 % p/p,  
10 sacarina, y  
o bien:

(i) de 0,025 % p/p a 0,03 % p/p de nicotina o un derivado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente aproximadamente 0,028 % p/p, o  
15 (ii) de 0,054 % p/p a 0,058 % p/p de nicotina o un derivado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente aproximadamente 0,056 % p/p, o  
(iii) de 0,08 % p/p a 0,088 % p/p de nicotina o un derivado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente aproximadamente 0,084 % p/p,  
el resto es HFA-134a, en donde la relación de nicotina a sacarina en peso es de 9,5:1 a 8:1, preferentemente 20 aproximadamente 8,75:1. Tal composición exhibe una combinación particularmente conveniente de las ventajas descritas anteriormente.

Preferentemente, el contenido total de solvente, es decir, el contenido total de alcohol monohídrico y glicol y/o glicoléter, es menor que 35 % p/p, preferentemente menor que 6 % p/p, con mayor preferencia de 0,1 % p/p a 2,5 % p/p, en base al volumen de peso de la composición. La reducción del contenido total de solvente de la composición reduce su viscosidad, lo que significa que es más capaz de formar gotas de tamaños más favorables. Preferentemente, la composición comprende menos del 0,01 % p/p de ácido nicotínico, con mayor preferencia menos del 0,005 % p/p, aún con mayor preferencia menos del 0,001 % p/p de ácido nicotínico, en base al peso total 25 de la composición. Con la máxima preferencia, la composición no comprende sustancialmente ácido nicotínico. La presencia de ácido nicotínico puede resultar en la formación de precipitados en la composición.

30 Las composiciones del primer aspecto pueden "consistir en" los componentes enumerados anteriormente. Las composiciones del primer aspecto pueden "consistir en" los componentes enumerados anteriormente junto con cualquier impureza inevitable.

35 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un contenedor presurizado que contiene la composición del primer aspecto.

El contenedor presurizado del segundo aspecto de la presente invención puede usarse para liberar un flujo gaseoso 40 de la composición de nicotina del primer aspecto a un usuario. Por ejemplo, el contenedor presurizado puede proporcionarse de medios para suministrar el contenido del contenedor a los pulmones de un usuario. Tales medios pueden adoptar la forma de un botón, un gatillo o un mecanismo activado por la respiración. El contenedor presurizado puede usarse para suministrar una dosis no medida de nicotina al usuario. Esto puede ser ventajoso sobre los métodos de NRT del estado de la técnica, tales como inhaladores convencionales, pulverizadores nasales, pastillas y parches actualmente en el mercado, porque puede permitir autonomía en la regulación del reemplazo de 45 nicotina, donde el usuario puede regular la cantidad de composición de nicotina que él o ella desea inhalar. Además, el contenedor presurizado puede usarse como una alternativa al consumo recreativo de cigarrillos convencionales.

50 El contenedor presurizado de la presente invención puede usarse para liberar la composición a un usuario sin la necesidad de una fuente de energía separada. Por ejemplo, la composición puede liberarse sin requerir el calentamiento de sustratos, la combustión de material o una corriente eléctrica alimentada por batería. Como se discutió anteriormente, esto puede resultar en una reducción en los niveles de subproductos dañinos suministrados a un usuario.

55 El contenedor presurizado de la presente invención puede adoptar la forma de un bote presurizado, por ejemplo, un bote de aluminio presurizado. El bote puede ser completamente reciclabl e y/o reusable. El bote puede llenarse como se requiera mediante una máquina expendedora o un contenedor más grande que contenga la composición deseada bajo un gradiente de alta presión. En una modalidad, el bote es un bote de aluminio AW5052.

60 El contenedor presurizado puede ser un cigarrillo simulado.

El contenedor presurizado puede ser capaz de dispensar la composición como una mezcla de gotitas aerosolizadas. Preferentemente, la mezcla tiene una distribución de tamaño de partículas similar al humo del tabaco. La mezcla puede tener la apariencia de vapor o humo.

El contenedor presurizado puede presurizarse a una presión de entre  $3 \times 10^5$ Pa hasta  $1,5 \times 10^7$ Pa, preferentemente de entre  $5 \times 10^5$ Pa a  $2 \times 10^6$ Pa, con mayor preferencia de  $5,5 \times 10^5$ Pa a  $1 \times 10^6$ Pa, aún con mayor preferencia a aproximadamente  $6 \times 10^5$  Pensilvania.

- 5 El contenedor presurizado puede usarse para llenar un cigarrillo simulado, en particular el cigarrillo simulado del tercero aspecto de la presente invención que se describe más abajo.

El contenido del contenedor presurizado puede comprender de 16 a 18 mg de nicotina, preferentemente aproximadamente 17,18 mg de nicotina; de 7 a 9 mg de mentol, preferentemente aproximadamente 8,176 mg de mentol; de 1 a 3 mg de sacarina, preferentemente aproximadamente 1,963 mg de sacarina; de 68 a 72 mg de propilenglicol, preferentemente aproximadamente 69,5 mg de propilenglicol; de 190 a 200 mg de etanol, preferentemente aproximadamente 194,2 mg de etanol; y de 18 a 22 g de HFA-134a, preferentemente aproximadamente 20,15 g de HFA-134a. Alternativamente, el contenido del contenedor presurizado puede comprender de 10 a 12 mg de nicotina, preferentemente aproximadamente 11,45 mg de nicotina; de 7 a 9 mg de mentol, preferentemente aproximadamente 8,176 mg de mentol; de 1,1 a 1,4 mg de sacarina, preferentemente aproximadamente 1,288 mg de sacarina; de 68 a 72 mg de propilenglicol, preferentemente aproximadamente 69,5 mg de propilenglicol; de 190 a 200 mg de etanol, preferentemente aproximadamente 194,2 mg de etanol; de 18 a 22 g de HFA-134a, preferentemente y aproximadamente 20,16 g de HFA-134a. Alternativamente, el contenido del contenedor presurizado puede comprender de 5 a 7 mg de nicotina, preferentemente aproximadamente 5,73 mg de nicotina; de 7 a 9 mg de mentol, preferentemente aproximadamente 8,176 mg de mentol; de 0,5 a 0,8 mg de sacarina, preferentemente aproximadamente 0,654 mg de sacarina; de 68 a 72 mg de propilenglicol, preferentemente aproximadamente 69,5 mg de propilenglicol; de 190 a 200 mg de etanol, preferentemente aproximadamente 194,2 mg de etanol; y de 18 a 22 g de HFA-134a, preferentemente aproximadamente 20,16 g de HFA-134a. Alternativamente, el contenido del contenedor presurizado puede comprender aproximadamente de 7 a 9 mg de mentol, preferentemente 8,176 mg de mentol; de 0,1 a 0,3 mg de sacarina, preferentemente aproximadamente 0,204 mg de sacarina; de 68 a 72 mg de propilenglicol, preferentemente aproximadamente 69,5 mg de propilenglicol; de 190 a 200 mg de etanol, preferentemente aproximadamente 194,2 mg de etanol; y de 18 a 22 g de HFA-134a, preferentemente aproximadamente 20,17 g de HFA-134a.

30 El contenedor presurizado puede usarse para volver a llenar un cigarrillo simulado. Tal contenedor de "relleno" puede comprender de 0,6 a 0,7 mg de nicotina, preferentemente aproximadamente 0,672 mg de nicotina; de 0,2 a 0,4 mg de mentol, preferentemente aproximadamente 0,32 mg de mentol; de 0,07 a 0,09 mg de sacarina, preferentemente aproximadamente de 0,077 mg de sacarina; de 2,5 a 2,9 mg de propilenglicol, preferentemente aproximadamente 2,72 mg de propilenglicol; de 7 a 9 mg de etanol, preferentemente aproximadamente de 7,6 mg de etanol; y de 760 a 800 mg de HFA-13a, preferentemente aproximadamente 788,6 mg de HFA-134a. Alternativamente, tal relleno puede comprender de 0,4 a 0,5 mg de nicotina, preferentemente aproximadamente 0,448 mg de nicotina; de 0,2 a 0,4 mg de mentol, preferentemente aproximadamente 0,32 mg de mentol; de 0,04 a 0,06 mg de sacarina, preferentemente alrededor de 0,051 mg de sacarina; de 2,5 a 2,9 mg de propilenglicol, preferentemente aproximadamente 2,72 mg de propilenglicol; de 7 a 9 mg de etanol, preferentemente aproximadamente de 7,6 mg de etanol; y de 760 a 800 mg de HFA-134a, preferentemente aproximadamente 788,9 mg de HFA-134a. Alternativamente, cada recarga puede comprender de 0,1 a 0,3 mg de nicotina, preferentemente aproximadamente 0,224 mg de nicotina, de 0,2 a 0,4 mg de mentol, preferentemente aproximadamente 0,32 mg de mentol; de 0,01 a 0,03 sacarina, preferentemente aproximadamente 0,026 mg de sacarina, de 2,5 a 2,9 mg de propilenglicol, preferentemente aproximadamente 2,72 mg de propilenglicol, de 7 a 9 mg de etanol, preferentemente aproximadamente 7,6 mg de etanol y de 760 a 800 mg de HFA-134a, preferentemente aproximadamente 789,1 mg de HFA-134a. Alternativamente, tal relleno puede comprender de 0,2 a 0,4 mg de mentol, preferentemente aproximadamente 0,32 mg de mentol, de 0,007 mg a 0,009 mg de sacarina, preferentemente aproximadamente 0,008 mg de sacarina, de 2,5 a 2,9 mg de propilenglicol, preferentemente aproximadamente 2,72 mg de propilenglicol; de 7 a 9 mg de etanol, preferentemente aproximadamente de 7,6 mg de etanol; y de 760 a 800 mg de HFA-134a, preferentemente aproximadamente 789,4 mg de HFA-134a.

La nicotina contenida en el contenedor presurizado descrito anteriormente puede, por supuesto, sustituirse con un derivado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 En un tercero aspecto, la presente invención proporciona un dispositivo de cigarrillo simulado que comprende:  
 una carcasa;  
 un depósito presurizado de la composición inhalable dentro de la carcasa;  
 una salida para la composición inhalable desde el depósito y fuera de la carcasa, la salida se configura para expulsar la composición inhalable del mismo en forma de gotitas, al menos algunas de las gotitas tienen un diámetro de 10  $\mu\text{m}$  o menos; y  
 una válvula de salida para controlar el flujo de la composición inhalable a través de la salida,  
 en donde la composición inhalable es de acuerdo con el primer aspecto.

Por ejemplo, la salida puede configurarse para expulsar la composición inhalable de la misma en forma de gotitas, que al menos el 1 % en volumen de las gotas tiene un diámetro de 10 µm o menos.

Preferentemente, la mayoría de las gotas (tal como, por ejemplo, al menos 50 % vol) tienen un diámetro de 10 µm o menos, con mayor preferencia sustancialmente todas las gotas (tal como, por ejemplo, al menos 90 % vol) tienen un diámetro de 10 µm o menos. Preferentemente, al menos algunas de las gotas (tal como, por ejemplo, al menos 1 % vol) tienen un diámetro de 5 µm o menos, preferentemente la mayoría de las gotas (tal como, por ejemplo, al menos 50 % vol) tienen un diámetro de 5 µm o menos, con mayor preferencia sustancialmente todas las gotas (tal como, por ejemplo, al menos 90 % en volumen) tienen un diámetro de 5 µm o menos

Preferentemente, la válvula de salida es una válvula activada por la respiración.

Preferentemente, el cigarrillo simulado comprende además un tapón capilar que se extiende de los alrededores de la válvula de salida hasta el depósito, llenando al menos el 50 % del volumen del depósito y configurado para absorber la composición inhalable hacia la salida.

Preferentemente, el cigarrillo simulado tiene una válvula operada por respiración y la carcasa tiene un extremo de salida y un extremo opuesto y el cigarrillo simulado comprende además:

una trayectoria de flujo de la composición para el flujo de la composición desde el depósito a lo largo de la trayectoria de flujo y fuera de la salida en el extremo de salida de la carcasa;  
un diafragma flexible dentro de la carcasa que define una trayectoria de flujo de aire desde una entrada de aire hasta una salida de aire en el extremo de salida de la carcasa;  
un elemento de válvula móvil con el diafragma y empujado mediante una fuerza de empuje a una posición en la que cierra la trayectoria de flujo de la composición;  
en donde la succión en el extremo de salida provoca un flujo a través de la trayectoria de flujo de aire que proporciona una presión diferencial sobre el elemento de válvula, de esta manera levanta el elemento de válvula contra la fuerza de empuje para abrir la trayectoria de flujo de la composición; y  
en donde la fuerza de empuje está dispuesta para cerrar la trayectoria de flujo de la composición una vez que cesa la succión.

Preferentemente, el cigarrillo simulado tiene una válvula operada por respiración y la válvula activada por la respiración es una válvula sin medidor entre la salida y el depósito, la válvula activada por la respiración comprende una trayectoria de flujo que se extiende desde el depósito hasta el extremo de salida, al menos una porción de la trayectoria de flujo es un tubo deformable, y un miembro de sujeción que estrangula el tubo deformable cerrado cuando no se aplica fuerza de succión al dispositivo y libera el tubo para abrir la trayectoria de flujo cuando se aplica succión en la salida, para proporcionar un flujo ininterrumpido desde el depósito a la salida. Este cigarrillo simulado se refiere en lo sucesivo cigarrillo simulado con "válvula de estrangulamiento".

Preferentemente, el cigarrillo simulado comprende además una válvula rellenable en comunicación con el depósito a través de la cual puede rellenarse el depósito. El cigarrillo simulado puede rellenarse desde un contenedor de acuerdo con el segundo aspecto de la presente invención.

Preferentemente, el tamaño del depósito, la presión dentro del depósito y el tamaño de la salida en su punto más estrecho están dispuestos de modo que, cuando la válvula de salida esté completamente abierta, el depósito se descargue en menos de 30 segundos.

Preferentemente, el cigarrillo simulado se configura para expulsar gotitas de composición del mismo en el que al menos el 97 % en volumen de las gotitas tienen un diámetro de menos de 10 µm, preferentemente al menos 98 % en volumen, con mayor preferencia al menos 98,5 % en volumen, aún con mayor preferencia al menos 99 % vol. Las gotitas de diámetro menor que a 10 µm se depositan en los pulmones, lo que significa que se proporciona un perfil farmacocinético similar al de un cigarrillo convencional.

Preferentemente, el cigarrillo simulado se configura para expulsar gotitas de composición del mismo que tienen el siguiente perfil de tamaño:

Dv 90 de menor que 20 µm, preferentemente menor que 5 µm, con mayor preferencia menor que 3 µm, aún con mayor preferencia menor que 2,9 µm, y/o

Dv 50 de menor que 6 µm, preferentemente menor que 0,8 µm, con mayor preferencia menor que 0,7 µm, aún con mayor preferencia menor que 0,6 µm, y/o

Dv 10 de menor que 2 µm, preferentemente menor que 0,3 µm, con mayor preferencia menor que 0,25 µm, aún con mayor preferencia menor que 0,2 µm.

En consecuencia, en una modalidad, el cigarrillo simulado se configura para expulsar gotitas con el siguiente perfil de tamaño: Dv 90 < 20 µm, Dv 50 < 6 µm y Dv 10 < 2 µm; preferentemente con el siguiente perfil de tamaño: Dv 90 < 5 µm, Dv 50 < 0,8 µm y Dv 10 < 0,3 µm; con mayor preferencia con el siguiente perfil de tamaño: Dv 90 < 3 µm, Dv

50 < 0,7 µm y Dv 10 < 0,25 µm; aún con mayor preferencia con el siguiente perfil de tamaño: Dv 90 < 2,9 µm, Dv 50 < 0,6 µm y Dv 10 < 0,2 µm.

5 Tal perfil de tamaño es similar al de un cigarrillo convencional, lo que significa que el perfil farmacocinético proporcionado imita de cerca al de un cigarrillo convencional.

10 El cigarrillo simulado puede proporcionar a un usuario con una  $C_{máx}$  de nicotina arterial de hasta 15 ng/mL, típicamente de 2 a 10 ng/mL, o incluso de 4 a 8 ng/mL. Los valores de  $C_{máx}$  superiores a aproximadamente 2 ng/mL proporcionan al usuario un "subidón de cabeza" como el que se experimenta cuando se fuma un cigarrillo convencional.

15 El cigarrillo simulado puede proporcionar estos valores de  $C_{máx}$  con un  $t_{máx}$  de 10 segundos a 20 minutos, típicamente de 5 minutos a 15 minutos, a menudo aproximadamente 12 minutos. En comparación con los dispositivos de cigarrillos simulados del estado de la técnica, tales valores de  $t_{máx}$  son más cercanos a los exhibidos por los cigarrillos convencionales. En consecuencia, la presente invención imita más de cerca el perfil farmacocinético de un cigarrillo convencional, y es por lo tanto, particularmente efectivo para su uso en NRT o como una alternativa al tabaquismo recreativo de cigarrillos convencionales.

20 Preferentemente, el cigarrillo simulado se configura para expulsar la composición del mismo a una velocidad de 0,5 a 3 litros por minuto. Esta velocidad es similar a la velocidad de expulsión de humo de un cigarrillo convencional. Preferentemente, el cigarrillo simulado se configura para proporcionar una resistencia a la inhalación de 1 a 7 kPa, preferentemente aproximadamente 4 kPa. Esta resistencia a la inhalación es similar a la que se proporciona por un cigarrillo convencional. Cuando el cigarrillo simulado se configura para tener la velocidad de expulsión y/o resistencia a la inhalación anteriores, preferentemente el cigarrillo simulado se configura para suministrar nicotina a un usuario a una velocidad de 0,01 a 0,06 mg/mL. Esto es menor que un cigarrillo convencional. Sin embargo, dado que los aspectos habituales del tabaquismo han sido imitados por la velocidad de eyección y la resistencia a la inhalación anteriores, un usuario experimentará el mismo nivel de satisfacción con un nivel más bajo de nicotina inhalada en comparación con las ayudas convencionales para dejar de fumar.

30 En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un método de fabricación de la composición del primer aspecto de acuerdo con la reivindicación 13.

35 Si la nicotina se añade antes de que se combinen el alcohol monohídrico y el glicol o el glicoléter, entonces puede producirse la precipitación de la nicotina. Igualmente, si la composición comprende otros componentes, tales como un componente saborizante o un agonista del receptor del sabor TAS2R, entonces estos componentes deben mezclarse completamente en la premezcla antes de añadir la nicotina con el fin de evitar la precipitación de la nicotina. En particular, se ha descubierto que cuando la composición comprende mentol, el mentol debe disolverse completamente en la premezcla antes de añadir la nicotina con el fin de evitar la precipitación de la nicotina.

40 Cuando la composición va a incluir un agonista del receptor del sabor TAS2R y/o un componente saborizante, preferentemente se combinan el alcohol monohídrico y el glicol o glicoléter antes de añadir el agonista del receptor del sabor TAS2R y/o un componente saborizante. Esto evita la precipitación del componente saborizante o agonista del receptor del sabor TAS2R.

45 Las modalidades del primer aspecto de la presente invención pueden exhibir las siguientes ventajas sobre el estado de la técnica. La identidad y las concentraciones relativas de los solventes en la composición se optimizan para proporcionar una estabilidad mejorada a largo plazo (caracterizada por, por ejemplo, ausencia de precipitados, falta de separación de fases, formación insignificante de subproductos, menor incidencia de impurezas), y además, la identidad y las concentraciones relativas de los solventes volátiles y no volátiles en la composición se optimizan de manera que el aerosol generado mediante un método de suministro adecuado se deposite en los pulmones (caracterizado por, por ejemplo, una distribución optimizada del tamaño de las gotas/partículas), por lo que la nicotina contenida en el mismo ingresa al torrente sanguíneo a través de la ruta pulmonar. Además, la concentración de saborizantes y agonistas del sabor amargo TAS2R en la composición puede optimizarse para mejorar la palatabilidad y la tolerabilidad (caracterizada por, por ejemplo, una menor incidencia de eventos adversos tal como tos e irritación de las vías respiratorias/garganta, que pueden inhibir el suministro efectivo de la composición a los pulmones) de manera que el usuario se inclinará a administrar repetidamente la composición como un fumador de cigarrillos. Además, la composición puede suministrarse a un usuario a través de un dispositivo de cigarrillo simulado que imita efectivamente la "sensación" de fumar. Además, el método de fabricación y el orden de adición de los reactivos se optimizan de manera que puedan incorporarse la nicotina, la agonistas del sabor amargo TAS2R y/o saborizantes a los niveles deseados, que evita la formación de precipitados. Aún más, la composición puede administrarse de tal manera que los resultados clínicos (caracterizados por, por ejemplo, puntuaciones favorables de ansias y una  $t_{máx}$  similar a la de los cigarrillos) puede lograrse con una dosis de nicotina suministrada más baja que la que antes era posible, con un régimen de dosificación que se siente familiar para un fumador, de esta manera mejora así la experiencia del usuario y que hace que la composición sea más efectiva como una alternativa a los productos del tabaco combustible. Puede obtenerse una ventaja adicional mediante el uso de la composición como tratamiento para afecciones médicas.

La presente invención se describe a manera de ejemplo en relación con las siguientes figuras no limitantes.

5 La Figura 1 muestra un gráfico de las concentraciones medias de nicotina en el plasma arterial a lo largo del tiempo para sujetos a los que se les administraron las composiciones de nicotina de resistencia "alta", "media" o "baja" del primer aspecto de la presente invención.

10 La Figura 2 muestra un gráfico de la puntuación VAS media de ansias a lo largo del tiempo para sujetos a los que se les administraron las composiciones de nicotina de resistencia "alta", "media" o "baja" del primer aspecto de la presente invención.

15 La Figura 3 muestra gráficos de concentraciones de nicotina arterial y venosa medidas a intervalos después de la inhalación de una composición de nicotina de resistencia "alta" del primer aspecto de la presente invención.

20 La Figura 4 muestra gráficos de concentraciones de nicotina arterial y venosa medidas a intervalos después de la inhalación de una composición de nicotina de resistencia media del primer aspecto de la presente invención.

## EJEMPLOS

25 La invención se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

### Método de fabricación

30 Se usaron los siguientes materiales de partida:

35 Sacarina (Ph. Eur)  
Propilenglicol (grado EP)  
Mentol (Ph Eur.)  
Etanol (100 % BP, Ph. Eur.)  
Nicotina (Ph. Eur)

40 HFA-134a (CPMP 1994)

45 Los materiales de partida se añadieron a un recipiente de mezcla en el siguiente orden: (i) 5,14 g de sacarina, (ii) 227,0 g de propilenglicol, (iii) 32,5 g de mentol y (iv) 774,0 g de etanol. Después, la mezcla se agitó a 600 rpm durante 15 minutos hasta que los gránulos de mentol se disolvieron completamente y se observó un líquido transparente. A continuación, se añadieron a la mezcla 45,6 g de nicotina y se continuó agitando a 600 rpm durante 10 minutos más. Después, la mezcla resultante se añadió a un recipiente a presión que se había purgado con HFA 134a. A continuación, se selló el recipiente antes de enfriarlo hasta que la temperatura interna alcanzó 8-12 °C, al punto en el que se mantuvo la temperatura. Luego se liberaron aproximadamente 40 kg de HFA-134a en el recipiente antes de que iniciara la agitación magnética a 210 rpm. Se continuó liberando HFA en el recipiente hasta que se añadió un total de 80 kg, al punto en el cual la composición se agitó a 210 rpm durante 110 minutos más. Durante la agitación adicional, se controló la presión para asegurar que no excediera de 4,5 bar y que la presión final estuviera entre 3-4 bar. Después de agitar, la composición se dispersó en contenedores.

50 La variación del método mediante la adición de la nicotina antes de que se hubiera añadido la sacarina o antes de que el mentol se hubiera disuelto completamente resultó en la precipitación de la nicotina.

### Estabilidad

55 Se prepararon varias composiciones con relaciones variables de etanol: propilenglicol. La estabilidad de las composiciones bajo varias condiciones se determinó visualmente, y los resultados se muestran en las Tablas 1 y 2. Las composiciones con relaciones de etanol: propilenglicol menores que 1: 1 se separaron en dos fases dentro de una semana.

60

65

# ES 2 902 996 T3

Tabla 1 - Datos de estabilidad para varias relaciones de etanol: propilenglicol. (Muestras 1 y 2 son ejemplos comparativos).

	Excipiente	Composición, %, p/p					
		Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4	Muestra 5	Muestra 6
5	Nicotina	0,0840	0,0840	0,0840	0,0840	0,0840	0,0840
10	Propilenglicol	1,7000	1,2750	0,8500	0,5100	0,3400	0,1700
15	Etanol	0,9500	0,9500	0,9500	0,9500	0,9500	0,9500
20	Sacarina	0,0096	0,0096	0,0096	0,0096	0,0096	0,0096
25	Mentol	0,0400	0,0400	0,0400	0,0400	0,0400	0,0400
30	HFA 134a	97,2164	97,6414	98,0664	98,4064	98,5764	98,7464
35	Total	100,0000	100,0000	100,0000	100,0000	100,0000	100,0000
40	Etanol: Propilenglicol	0,56:1	0,75:1	1,12:1	1,86:1	2,79:1	5,59:1
45	Aspecto visual en t=0	X	√	√	√	√	√
50	Aspecto visual en t=1 semana 2-8 °C	X	X	√	√	√	√
55	Aspecto visual en t=1 semana 25 °C	X	X	√	√	√	√
60	Aspecto visual en t=1 semana 40 °C	X	X	√	√	√	√
65	Aspecto visual en t=2 semana 2-8 °C	X	X	X	√	√	√
	Aspecto visual en t=2 semana 25 °C	X	X	√	√	√	√
	Aspecto visual en t=2 semanas 40 °C	X	X	√	√	√	√
	√-monofásico, X-2 fases,						

Tabla 2 - Datos de estabilidad para varias relaciones de etanol: propilenglicol. El término "soluble" indica que no se observaron precipitados.

Excipiente	Composición, %, p/p						Muestra 16
	Muestra 7	Muestra 8	Muestra 9	Muestra 10	Muestra 11	Muestra 12	
Nicotina	-	-	-	-	0,0560	0,0560	0,0560
Propilenglicol	0,8000	0,8250	0,8500	0,8750	0,8000	0,8250	0,8500
Etanol	0,9500	0,9500	0,9500	0,9500	0,9500	0,9500	0,9500
Mentol	0,0050	0,0050	0,0050	0,0050	0,0050	0,0050	0,0050
Sacarina	0,0400	0,0400	0,0400	0,0400	0,0400	0,0400	0,0058
HFA 134a	98,1600	98,1350	98,1100	98,0850	98,1040	98,0790	98,0290
Total	100,0000	100,0000	100,0000	100,0000	100,0000	100,0000	100,0000
Eta:PG	1,19	1,15	1,12	1,09	1,19	1,15	1,12
Apariencia	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble

Perfil de tamaño de gota

Se preparó la siguiente composición:

- 5 0,04 % p/p de mentol,  
0,006 % p/p de sacarina,  
0,34 % p/p de propilenglicol,  
0,95 % p/p de etanol,  
10 0,056 % p/p de nicotina, y  
HFA-134a restante.

La composición se insertó en nueve cigarrillos simulados con válvula de estrangulamiento. Se emitieron cinco dosis de cada dispositivo y se midió el perfil de tamaño de gota de cada uno mediante el uso de un dispositivo Malvern Spraytec. Los resultados se exponen en la Tabla 3 más abajo:

15 Tabla 3 - Perfil de tamaño de gotita.

	MEDIA	SD
Dv 10 ( $\mu\text{m}$ )	0,198758	0,010005
Dv 50 ( $\mu\text{m}$ )	0,606342	0,094779
Dv 90 ( $\mu\text{m}$ )	2,806378	1,063722
% vol <10 $\mu\text{m}$	99,02222	0,77704

25 Impurezas

Se preparó la siguiente composición:

- 30 0,04 % p/p de mentol,  
0,0032 % p/p de sacarina,  
0,34 % p/p de propilenglicol y  
0,95 % p/p de etanol,  
0,028 % p/p de nicotina,  
HFA-134a restante.

35 Luego, la composición se insertó en un contenedor presurizado. El porcentaje en volumen de impurezas con respecto a la concentración de nicotina se evaluó cromatográficamente tanto en el momento del llenado como después de seis meses. Los resultados se exponen en la Tabla 4 más abajo:

40 Tabla 4 - Datos de estabilidad (invertidos, 40 °C/75 % RH). N = 1, 2 y 3 se refieren a diferentes contenedores presurizados del mismo lote de composición.

Impureza	Inicio	T=6 meses		
		N = 1	N = 2	N = 3
Anatabina	0,02 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %
$\beta$ -nicotirina	No detectadas	0,2 %	0,2 %	0,2 %
Cotinina	No detectadas	0,2 %	0,2 %	0,2 %
Miosmina	0,02 %	0,2 %	0,2 %	0,2 %
n-óxido de nicotina	No detectadas	0,3 %	0,3 %	0,3 %
Nornicotina	No detectadas	0,1 %	0,1 %	0,1 %
Anabasina	No detectadas	No detectadas	No detectadas	No detectadas

55 Estudio clínico

Este fue un estudio de tres partes para determinar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de la nicotina inhalada por vía oral a través del cigarrillo simulado con válvula de estrangulamiento, que contiene composiciones de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención.

60 Se estudiaron las siguientes composiciones:

- (1) Nicotina "alta": 0,04 % p/p de mentol, 0,0096 % p/p de sacarina, 0,34 % p/p, propilenglicol, 0,95 % p/p de etanol, 0,084 % p/p de nicotina y 98,5764 % p/p de HFA-134a.
- (2) Nicotina "media": 0,04 % p/p de mentol, 0,0063 % p/p de sacarina, 0,34 % p/p de propilenglicol, 0,95 % p/p de etanol, 0,056 % p/p de nicotina y 98,6077 HFA-134a.

(3) Nicotina "baja": 0,04 % p/p de mentol, 0,0032 % p/p de sacarina, 0,34 % p/p de propilenglicol, 0,95 % p/p de etanol, 0,028 % p/p de nicotina y 98,6388 % p/p de HFA-134a.

- 5 La parte A fue evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética arterial de una dosis única de composición de nicotina inhalada por vía oral a través del cigarrillo simulado con válvula de estrangulamiento en los tres niveles de dosis. La parte B fue evaluar la farmacocinética venosa de una dosis única de nicotina inhalada por vía oral a través del cigarrillo simulado con válvula de estrangulamiento. La parte C fue evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de dosis repetidas de nicotina inhalada por vía oral a través del cigarrillo simulado con válvula de estrangulamiento.
- 10 Este estudio se realizó en participantes masculinos y femeninos que habían fumado al menos diez cigarrillos manufacturados por día durante el último año. El estudio se realizó en un centro de Perth, Australia, y se realizó en voluntarios sanos.
- 15 Las evaluaciones de cribado se conducen hasta seis semanas antes de la dosificación prevista del estudio y los participantes elegibles inscritos en el estudio se volvieron a evaluar para determinar si la continuidad del estudio era apropiada antes de la dosificación planificada del estudio el Día -1. Se reemplazó a todos los participantes inscritos que se suspendieron antes de la dosificación del estudio.
- 20 Se planificó la inscripción de un mínimo de sesenta (60) voluntarios sanos en las tres partes del estudio. Los participantes no pudieron participar en más de una parte del estudio.
- Parte A: Este fue un estudio con enmascaramiento simple, aleatorizado, de múltiples niveles de dosis para evaluar la tolerabilidad y la farmacocinética arterial de la nicotina inhalada por vía oral a través del cigarrillo simulado con válvula de estrangulamiento en tres dosis de nicotina 0,028 % p/p (baja), 0,056 % p/p (medio) y 0,084 % p/p (alto). Se requirió una muestra de sangre arterial para esta parte del estudio para investigar la rapidez del suministro a la circulación sistémica. Los dieciocho (18) participantes se inscribieron en el grupo de tratamiento A, y se asignaron al azar para recibir 2 de 3 niveles de dosis a través del cigarrillo simulado con válvula de estrangulamiento en un solo día de estudio. Los niveles de dosis de nicotina fueron 0,028 % p/p (bajo), 0,056 % p/p (medio) y 0,084 % (alto).
- 30 Los dieciocho (18) participantes fueron asignados al azar en tres grupos, cada uno que contiene seis participantes. Un grupo recibió la dosis baja de nicotina seguida de la dosis media de nicotina; un grupo recibió la dosis baja de nicotina seguida de la dosis alta de nicotina; y un grupo recibió la dosis media de nicotina seguida de la dosis alta de nicotina. La primera dosificación tuvo lugar aproximadamente a las 8 de la mañana y la segunda aproximadamente a las 1.30 pm. Esto fue para asegurar que las concentraciones de nicotina circulante de la primera dosis hubieran alcanzado los niveles de referencia a través de la excreción antes de que se inhalara la segunda dosis. Los participantes desconocían el nivel de dosis de nicotina inhalada por vía oral a través del cigarrillo simulado con válvula de estrangulamiento que iban a recibir.
- 40 Al final de la Parte A, se revisaron los datos de farmacocinética, seguridad y tolerabilidad obtenidos de la Parte A para determinar cuáles dos de los tres niveles de dosis estudiados debían usarse en la Parte B.
- Parte B: Este fue un estudio cruzado de 3 vías, abierto, con enmascaramiento simple, aleatorizado para evaluar la farmacocinética venosa de dos niveles de dosis de nicotina inhalada por vía oral a través del cigarrillo simulado con válvula de estrangulamiento. Los participantes desconocían el nivel de dosis de nicotina que recibieron del cigarrillo simulado con válvula de estrangulamiento.
- 50 Se inscribieron veinticuatro (24) participantes en el grupo de tratamiento B. Cada participante asistió a la unidad de ensayo clínico confinado durante tres días consecutivos para recibir una recarga completa de cigarrillo simulado con válvula de estrangulamiento a un nivel de dosis de nicotina en un día, una recarga completa de cigarrillo simulado con válvula de estrangulamiento a un segundo nivel de dosis de nicotina en un segundo día y un tratamiento de un inhalador de nicotina convencional (10 mg) en un tercer día. El orden en que el tratamiento recibido fue aleatorio.
- 55 Al final de la Parte B, se revisaron los datos de farmacocinética, seguridad y tolerabilidad obtenidos entre las Partes A y B para determinar cuál de los dos niveles de dosis estudiados se utilizaría en la Parte C.
- Parte C: Este fue un estudio de etiqueta abierta para evaluar la tolerabilidad y la farmacocinética venosa de dosis repetidas de nicotina inhalada por vía oral a través del cigarrillo simulado con válvula de estrangulamiento a un nivel de dosis de nicotina.
- 60 Los dieciocho (18) participantes se inscribieron en el grupo de tratamiento C. Cada participante recibió dosis repetidas de nicotina durante el período de un día. Todos los participantes recibieron la misma dosis de nicotina a través del cigarrillo simulado con válvula de estrangulamiento. Se inhaló una recarga completa de cigarrillo simulado con válvula de estrangulamiento cada hora durante 12 horas. La primera dosificación tuvo lugar aproximadamente a las 8 am.

Estudio de población:

Tabla 5 - Población de estudio.

Parámetro	Estadística	Parte A (N = 18)	Parte B (N = 24)	Parte C (N = 18)
<b>Género</b>				
Hombre	n (%)	10	14	13
Hembras	n (%)	8	10	5
Edad (años)	N	18	24	18
	Media	33.7	28.6	32.7
	SD	9.2	7.9	9.1
	Mediana	35.0	26.0	32.0
	Mín	21	21	21
	Máx	53	53	52
<b>Raza</b>				
Asiática	n (%)	1	3	2
Caucásica	n (%)	17	20	16
Otro: Raza mixta	n (%)		1	

Datos farmacocinéticos:

Los datos farmacocinéticos se ilustran en la Figura 1 y se enumeran en la Tabla 6. En la Figura 1 puede verse que los tiempos de muestreo arterial fueron suficientes para definir claramente el perfil farmacocinético y en particular para definir la  $C_{máx}$  de nicotina en plasma. Todos los tiempos se toman desde el inicio de la inhalación, que tarda aproximadamente 2 minutos en completarse. El primer momento de muestreo en +2 minutos ya revela la captación de nicotina en la sangre arterial. Por ejemplo, para la resistencia de 0,056 % p/p, la concentración media de nicotina en la arterial había aumentado de cero antes de la dosis a 2,06 ng/mL a los 2 minutos, es decir, ya a más de la mitad de la  $C_{máx}$  eventual. De esto puede inferirse que la nicotina plasmática aumentaba rápidamente durante el proceso de inhalación. Las concentraciones medias máximas de nicotina fueron 2,11, 3,73 y 4,38 ng/mL en las resistencias baja, media y alta, respectivamente, y las correspondientes  $t_{máx}$  fueron 10,2, 7,3 y 6,5 minutos después del inicio de la inhalación.

La generación de datos farmacocinéticos arteriales no está exenta de algunas dificultades técnicas en términos de acceso vascular, pero en esta parte del estudio los datos arteriales son valiosos para demostrar la rapidez con la que la nicotina llega a la circulación arterial. Dado que la composición se inhala por vía oral, una conclusión que sigue es que esta velocidad de suministro de nicotina indica que existe un grado de suministro pulmonar ya que el suministro oromucosal, tal como el que proporciona un inhalador de nicotina convencional, es mucho más lento.

Tabla 6 - Datos farmacocinéticos (concentración arterial). AUC<sub>total</sub> se refiere al "área bajo la curva".

Tratamiento	Cmáx (ng/mL)		$t_{máx}$ (min)		AUC <sub>total</sub> (min*ng/mL)	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
0,028 % p/p de nicotina (bajo)	2,113	0,671	10,2	3,9	145,7	132,5
0,056 % p/p de nicotina (media)	3,733	1,131	7,3	1,6	274,4	146,5
0,084 % p/p de nicotina (alto)	4,380	1,186	6,5	1,9	334,4	124,2

Datos farmacodinámicos:

Las medidas farmacodinámicas incluidas en las cuatro partes del estudio son evaluaciones repetidas de las ansias mediante el uso de una escala analógica visual (VAS) y el Cuestionario breve de las necesidades de fumar (QSU-B). Los datos farmacodinámicos en base a VAS se muestran en la Figura 2.

La inhalación de un aerosol de nicotina del cigarrillo simulado con válvula de estrangulamiento tiene un claro efecto de reducción de las ansias, que es evidente en las cuatro partes del estudio. En la Parte A, el ansia disminuyó rápidamente con la inhalación y luego regresó gradualmente a la línea de base durante las siguientes 5 horas. No se realizó ninguna prueba estadística en la parte A, pero el patrón de respuesta es consistente en las 3 concentraciones de dosis de nicotina.

Es notable que no hubo una relación clara entre la dosis y la ansia en la Parte A y esto quizás refleje la importancia del ritual de fumar de la mano a la boca y atrapar la garganta, así como también el efecto farmacológico del aumento

de las concentraciones de nicotina circulante. El QSU-B mostró un patrón consistente en la VAS de ansias con puntajes totales y de componentes en su nivel más bajo 40 minutos después de la dosis para la dosis baja (0,028 % p/p), y 20 minutos después de la dosis para el medio (0,056 % p/p)/p) y dosis altas (0,084 % p/p). Esto sugiere que, aunque la dosis baja tiene un efecto positivo sobre los impulsos de fumar, lleva más tiempo hacerlo que las dosis medias y altas.

5 Gráficos arteriales vs venosos:

10 Las Figuras 3 y 4 muestran gráficas de las concentraciones de nicotina arterial y venosa experimentadas por los usuarios de las composiciones de resistencia "alta" y resistencia "media". Estos gráficos indican la velocidad a la que la nicotina llega a la circulación arterial. Dado que la composición se inhala por vía oral, la velocidad de suministro de nicotina es consistente con un grado de suministro pulmonar. El suministro oromucosal, tal como la que proporciona por los inhaladores disponibles comercialmente, es mucho más lento.

15 Tolerabilidad

20 Todos los eventos adversos se clasificaron como leves o moderados, no se reportaron eventos adversos como graves. No hubo eventos adversos significativos (EA) o muertes en todo el estudio, y ningún participante interrumpió el tratamiento debido a un EA.

25 La parestesia oral fue, con mucho, el evento adverso emergente del tratamiento (TEAE) reportado con mayor frecuencia que se reportó en todas las partes del estudio, con un total de 40 participantes (68 %) reportando parestesia oral al menos una vez. Diecisiete (17) de los 59 participantes (29 %) reportaron irritación de garganta, 9 participantes (15 %) reportaron dolor de cabeza, 8 participantes (14 %) reportaron hipoestesia oral y 6 participantes (10 %) reportaron mareos como un TEAE relacionado. Los TEAE restantes se produjeron en menos del 10 % de la población total de pacientes.

30 Un resumen de los resultados se expone en la Tabla 7 más abajo.

35 Tabla 7 - Eventos adversos registrados

Eventos adversos	Total de la parte A (N = 18)	Total de la parte B (N = 23)	Total de la parte C (N = 18)	Total del estudio (N = 59)
Parestesia oral	12	14	14	40
Irritación de garganta	3	8	6	17
Dolor de cabeza	3	1	5	9
Hipoestesia oral	2	4	2	8
Mareos	3	2	1	6
Incomodidad oral	2	1	2	5
Garganta seca	3			3
Glosodinia	1	1	1	3
Dolor de labios	1	2		3
Náuseas	1		2	3
Incomodidad en el pecho		1	2	3
Tos	3			3

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición inhalable que comprende:  
 5        nicotina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; al menos 90 % p/p de un propulsor, en donde el propulsor es un hidrofluorocarbono; un alcohol monohídrico; y  
 10      0,1 a 1 % p/p de un glicol y/o glicoléter en base al peso total de la composición, en donde el glicol y/o glicoléter es propilenglicol, caracterizado porque la relación de alcohol monohídrico: glicol o glicoléter en peso es de 3:1 a 1:1.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la relación de alcohol monohídrico: glicol o glicoléter en peso es de 3:1 a 1,5:1.  
 15      3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde:  
 20        el alcohol monohídrico es etanol, preferentemente en donde la composición comprende de 0,5 a 1,5 % p/p de etanol, en base al peso total de la composición; y/o  
 25        la composición comprende además un agonista del receptor del sabor amargo TAS2R humano, preferentemente en donde el agonista del receptor del sabor amargo TAS2R humano es sacarina, con mayor preferencia en donde la relación de nicotina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma: sacarina en peso es de 12:1 a 5,5:1; y/o  
 30        la composición comprende además un componente de sabor, preferentemente mentol y/o vainillina, con mayor preferencia en donde la composición comprende hasta 0,1 % p/p de mentol, en base al peso total de la composición.
4. La composición de cualquier reivindicación precedente, que comprende:  
 35        de 0,001 % p/p a 0,045 % p/p de nicotina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en base al peso total de la composición; o  
 40        de 0,04 % p/p a 0,07 % p/p de nicotina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en base al peso total de la composición; o  
 45        de 0,065 % p/p a 0,1 % p/p de nicotina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en base al peso total de la composición.
5. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende, en base al peso total de la composición:  
 50        de 0,03 a 0,05 % p/p de mentol,  
 40        de 0,25 a 0,4 % p/p de propilenglicol,  
 55        de 0,9 a 1 % p/p de etanol,  
 60        sacarina, y  
 65        o bien:  
 45        (i) de 0,025 % p/p a 0,03 % p/p de nicotina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o  
 50        (ii) de 0,054 % p/p a 0,058 % p/p de nicotina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o  
 55        (iii) de 0,08 % p/p a 0,088 % p/p de nicotina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,  
 60        el resto es HFA-134a, en donde la relación de nicotina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a sacarina en peso es de 9,5:1 a 8:1.
6. Un contenedor presurizado que contiene la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, preferentemente presurizado a una presión de  $3 \times 10^5$  Pa a  $1,5 \times 10^7$  Pa.  
 65      7. Un cigarrillo simulado que comprende:  
 70        una carcasa;  
 75        un depósito presurizado de la composición inhalable dentro de la carcasa;  
 80        una salida para la composición inhalable desde el depósito y fuera de la carcasa, la salida se configura para expulsar la composición inhalable del mismo en forma de gotitas, al menos algunas de las gotitas tienen un diámetro de 10 µm o menos; y  
 85        una válvula de salida para controlar el flujo de la composición inhalable a través de la salida,  
 90        en donde la composición inhalable es de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5.

8. El cigarrillo simulado de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la válvula de salida es una válvula activada por la respiración.
- 5 9. El cigarrillo simulado de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, que comprende además un tapón capilar que se extiende desde los alrededores de la válvula de salida al depósito, que llena al menos 50 % del volumen del depósito y se configura para absorber la composición inhalable hacia la salida.
- 10 10. El cigarrillo simulado de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la carcasa tiene un extremo de salida y un extremo opuesto y en donde el cigarrillo simulado comprende además:
- 10 una trayectoria de flujo de la composición para el flujo de la composición desde el depósito a lo largo de la trayectoria de flujo y fuera de la salida en el extremo de salida de la carcasa;
- 15 un diafragma flexible dentro de la carcasa que define una trayectoria de flujo de aire desde una entrada de aire hasta una salida de aire en el extremo de salida de la carcasa;
- 15 un elemento de válvula móvil con el diafragma y empujado mediante una fuerza de empuje a una posición en la que cierra la trayectoria de flujo de la composición;
- 20 en donde la succión en el extremo de salida provoca un flujo a través de la trayectoria de flujo de aire que proporciona una presión diferencial sobre el elemento de válvula, de esta manera levanta el elemento de válvula contra la fuerza de empuje para abrir la trayectoria de flujo de la composición; y
- 20 en donde la fuerza de empuje está dispuesta para cerrar la trayectoria de flujo de la composición una vez que cesa la succión.
- 25 11. El cigarrillo simulado de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la válvula activada por la respiración es una válvula no medida entre la salida y el depósito, la válvula activada por la respiración comprende una trayectoria de flujo que se extiende desde el depósito hasta el extremo de salida, al menos una porción de la trayectoria de flujo es un tubo deformable y un miembro de sujeción que estrangula el tubo deformable para cerrarlo cuando no se aplica fuerza de succión al dispositivo y libera el tubo para abrir la trayectoria de flujo cuando se aplica succión en la salida, para proporcionar un flujo ininterrumpido desde el depósito hasta la salida.
- 30 12. El cigarrillo simulado de acuerdo con cualquiera de la reivindicación 7 — 11:
- 35 que comprende además una válvula de llenado en comunicación con el depósito a través de la cual puede llenarse el depósito; y/o
- 35 en donde el tamaño del depósito, la presión dentro del depósito y el tamaño de la salida en su punto más estrecho están dispuestos de modo que, cuando la válvula de salida esté completamente abierta, el depósito se descargue en menos de 30 segundos; y/o
- 40 configurada para expulsar gotitas de composición del mismo en la que al menos el 99 % en volumen de las gotitas tienen un diámetro menor que 10 µm; y/o
- 40 configurada para expulsar la composición del mismo a una velocidad de 0,5 a 3 litros por minuto; y/o
- 40 configurada para proporcionar una resistencia a la inhalación de 1 a 7 kPa; y/o configurada para suministrar nicotina a un usuario a una velocidad de 0,01 a 0,06 mg/mL.
- 45 13. Un método de fabricación de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, el método comprende:
- 50 preparar una premezcla que comprende un alcohol monohídrico y un glicol o glicoléter, y opcionalmente un agonista del receptor del sabor TAS2R y/o un componente saborizante, en donde la relación de alcohol monohídrico: glicol o glicoléter en peso es de 3:1 a 1:1;
- 50 añadir nicotina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a la premezcla para obtener una mezcla que contiene nicotina; y
- 50 añadir un propulsor a la mezcla que contiene nicotina,
- 55 preferentemente en donde la composición comprende un agonista del receptor del sabor TAS2R y/o un componente saborizante, y en donde el alcohol monohídrico y el glicol o el glicoléter se combinan antes de añadir el agonista del receptor del sabor TAS2R y/o el componente saborizante.

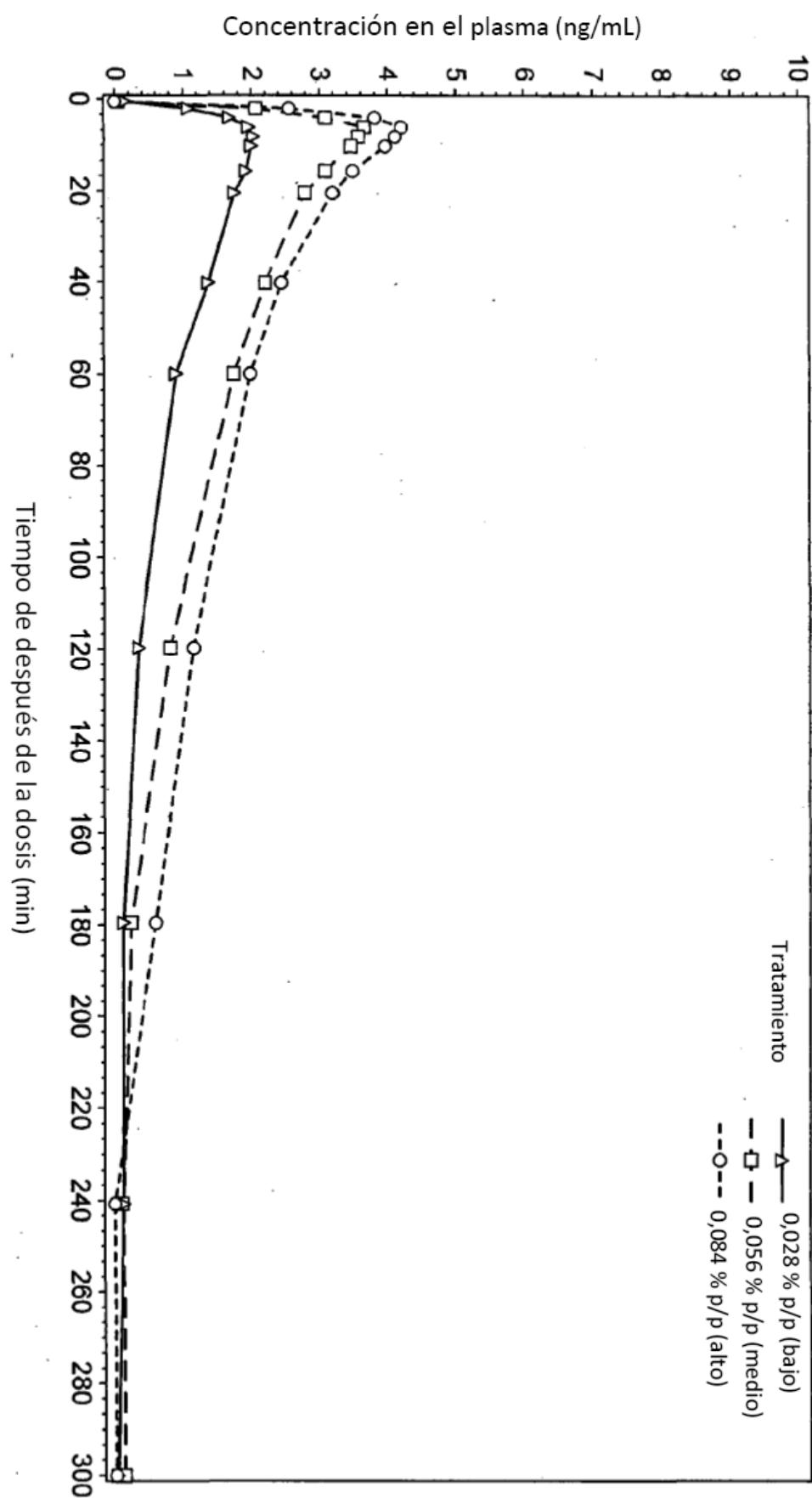


Figura 1

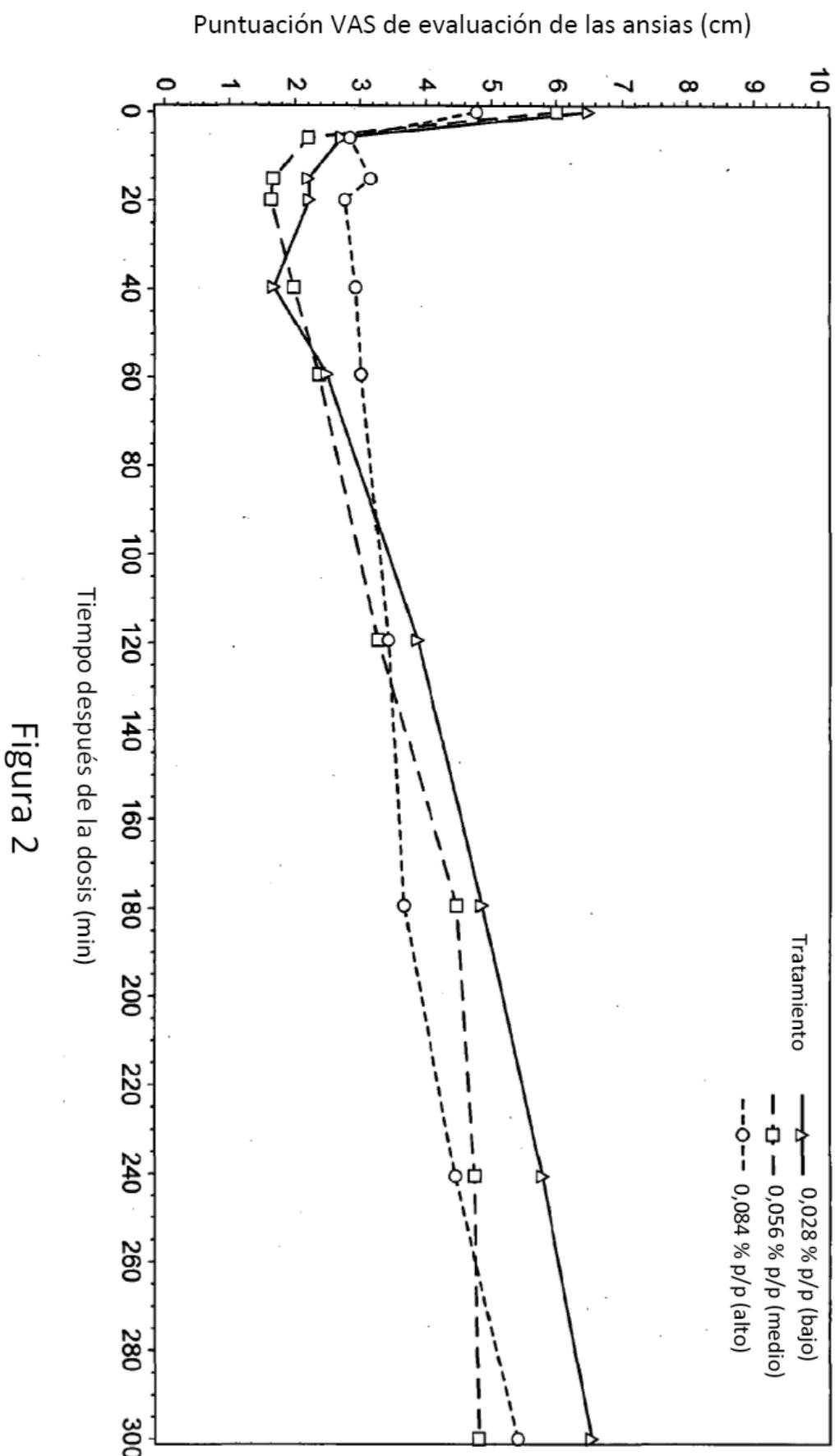


Figura 2

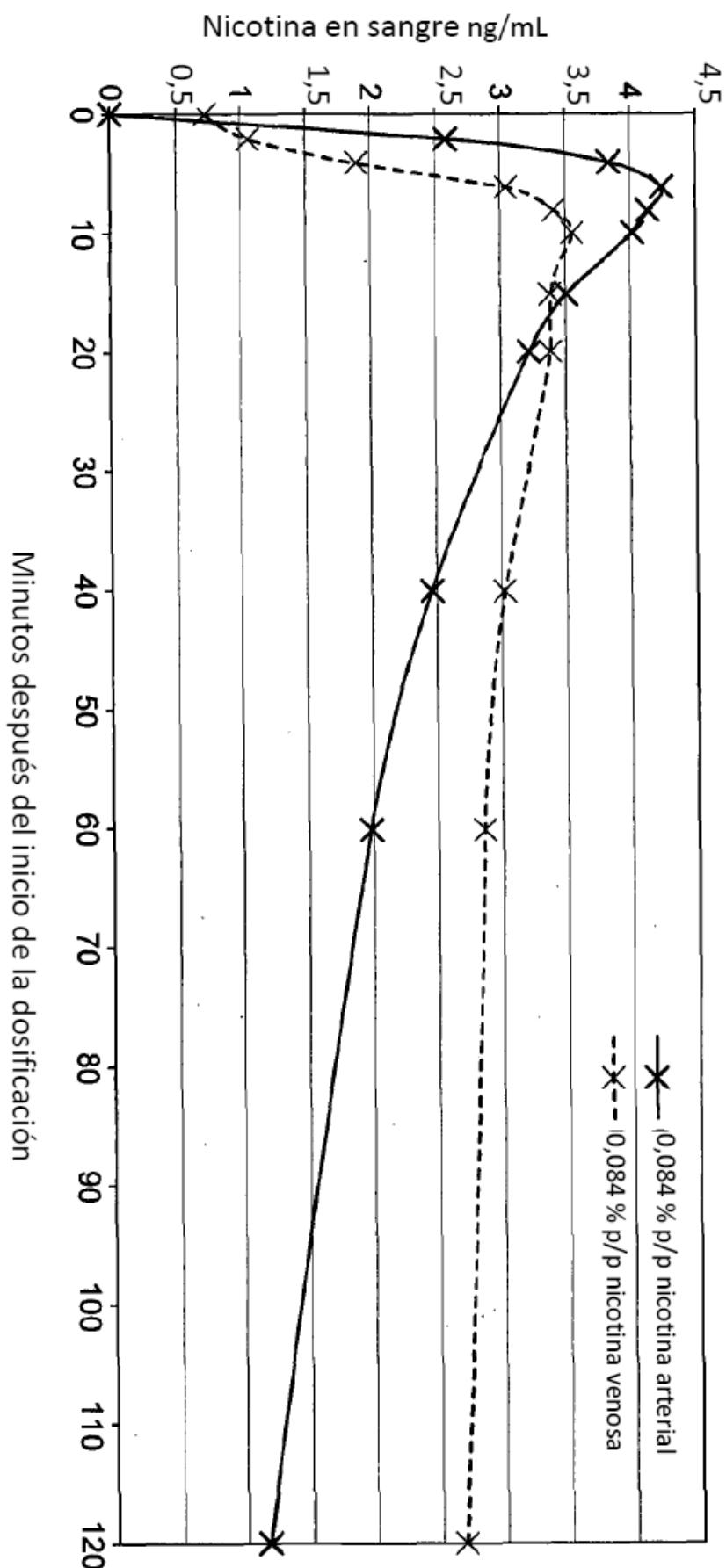


Figura 3

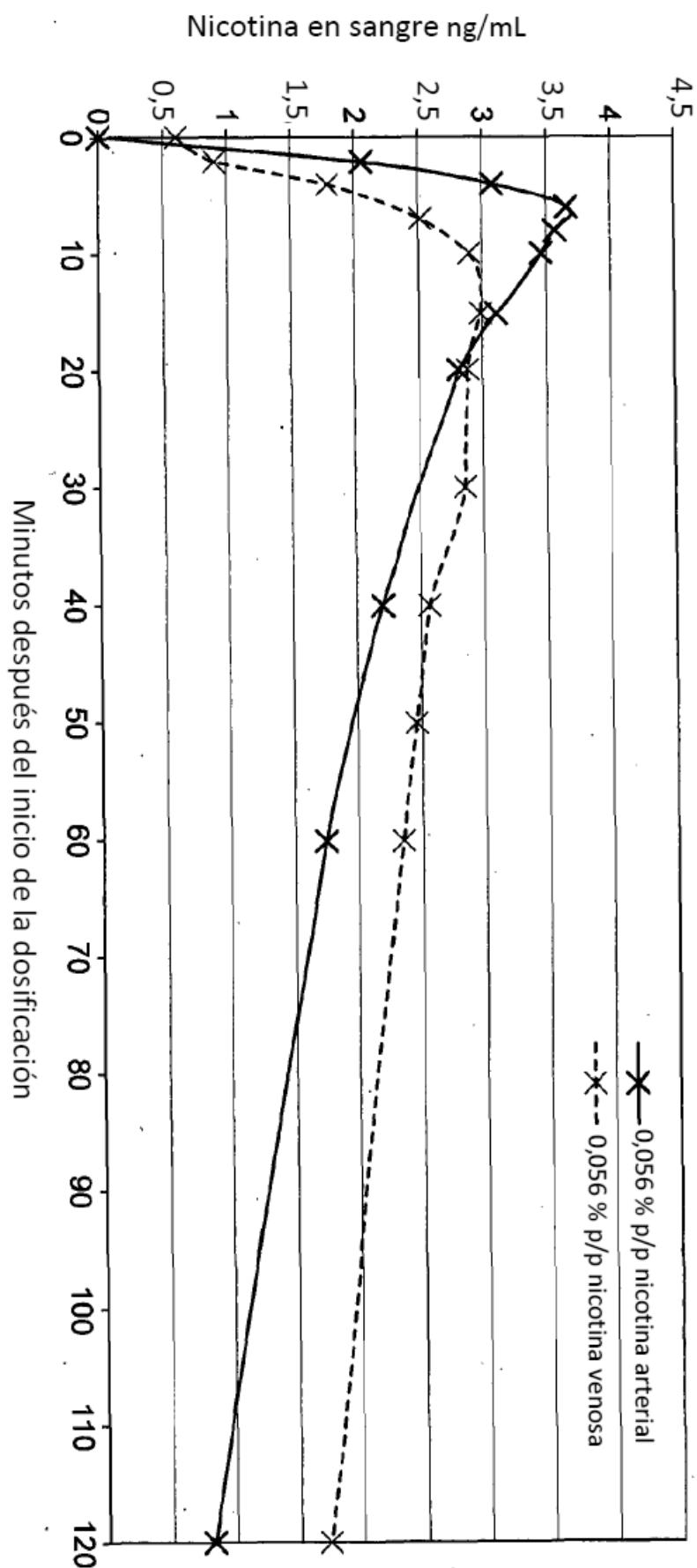


Figura 4