

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

MOYSES, 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 hay 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.

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 composiciones proporciona al usuario un perfil farmacocinético similar al de un cigarrillo convencional. El documento US2009/005423 describe una aplicación para una composición de nicotina que tiene como objetivo imitar la concentración de nicotina en plasma generada al fumar un cigarrillo, específicamente, un pico fuerte y rápido de concentración después de la aplicación de la composición a la mucosa oral. Sin embargo, el pico proporcionado por esta composición ocurre en una escala de tiempo más corta y también decae más rápido que el que se observa típicamente como resultado del consumo de cigarrillos convencional. El documento US 2004/0002520A1 se refiere a una composición y método para el cese de las ansias de nicotina. El documento GB 1017032A se refiere a composiciones en aerosol. El documento WO 03/101454A1 se refiere a una composición de nicotina líquida tamponada para administración pulmonar. El documento WO 2009/135729A1 se refiere a un dispositivo dispensador de aerosol. La presente invención busca abordar al menos algunos de los problemas asociados con el estado de la técnica o al menos para proporcionar una solución alternativa comercialmente aceptable para los mismos.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición inhalable de acuerdo con la reivindicación 1.

45 El término "diámetro", como se usa en la presente descripción, abarca la dimensión más grande de una gotita. Los diámetros de las gotitas a los que se refiere en la presente descripción pueden medirse mediante el uso de un dispositivo Malvern Spraytec.

50 El término "Dv10", como se usa en la presente descripción, se refiere a un diámetro de gotita que no más que 10 % en volumen de las gotitas en una composición tienen un diámetro menor que este. El término "Dv50", como se usa en la presente descripción, se refiere a un diámetro de gotita que no más que 50 % en volumen de las gotitas en una composición tienen un diámetro menor que este. El término "Dv90", como se usa en la presente descripción, se refiere a un diámetro de gotita que no más que 90 % en volumen de las gotitas en una composición tienen un diámetro menor que este. Los valores Dv10, Dv50 y Dv90 pueden determinarse mediante el uso de un dispositivo Malvern Spraytec.

El término "base libre de nicotina", como se usa en la presente descripción, se refiere a la forma de nicotina que predomina a niveles de pH altos, es decir, a niveles de pH superiores a 7.

60 El término " $C_{m\acute{a}x}$ " como se usa en la presente descripción se refiere a la concentración máxima medida de un compuesto, en este caso nicotina, en el torrente sanguíneo de un sujeto.

El término " $t_{m\acute{a}x}$ " como se usa en la presente descripción se refiere al tiempo necesario para lograr la $C_{m\acute{a}x}$ de la administración del compuesto.

65

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.

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.

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).

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.

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.

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.

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 .

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 tamaño 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 $t_{\text{máx}}$ 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.

- 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, palmítico, tartárico, cítrico, málico, oxálico, benzoico, algínico, clorhídrico, cloroplatínico, silicotúngstico, 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.

- 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. 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.

- 50 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.

- 55 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, Cascarilina, Cnicina, Crispolide, Etilpirazina, Falcarindiol, 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.

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 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 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 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFC-227). Tales compuestos son particularmente efectivos como propulsores y no tienen ningún efecto adverso en el cuerpo.

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 de la composición. Preferentemente, el propulsor se licua.

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-edulcan I, oxo-edulcan II, teaspirona, 4-oxo-beta-ionona, 3-oxo-alfa-ionona, dihidroactinodiolida, 4-oxoisoforona, safranal, beta-ciclocitral. Los alquenoles adecuados incluyen alquenoles C₄ a C₁₀, preferentemente alquenoles C₅ a C₈. 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.

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.

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".

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".

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

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:

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,
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
(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 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 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.

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.

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 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 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.

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.

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 reciclable y/o reusable. El bote puede rellenarse 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.

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 3×10^5 Pa hasta $1,5 \times 10^7$ Pa, preferentemente de entre 5×10^5 Pa a 2×10^6 Pa, con mayor preferencia de $5,5 \times 10^5$ Pa a 1×10^6 Pa, aún con mayor preferencia a aproximadamente 6×10^5 Pa.

- 5 El contenedor presurizado puede usarse para rellenar un cigarrillo simulado, en particular el cigarrillo simulado del tercer 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 rellenar 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 mg de 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 tercer 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;

60 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 μ 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.

65

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 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 .

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.

El cigarrillo simulado puede proporcionar a un usuario con una $C_{\text{máx}}$ 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 $C_{\text{máx}}$ superiores a aproximadamente 2 ng/mL proporcionan al usuario un "subidón de cabeza" como el que se experimenta cuando se fuma un cigarrillo convencional.

El cigarrillo simulado puede proporcionar estos valores de $C_{\text{máx}}$ con un $t_{\text{máx}}$ 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 $t_{\text{máx}}$ 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.

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.

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

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.

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.

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 $t_{\text{máx}}$ 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.

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.

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.

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.

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

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

Método de fabricación

Se usaron los siguientes materiales de partida:

Sacarina (Ph. Eur)
 Propilenglicol (grado EP)
 Mentol (Ph Eur.)
 Etanol (100 % BP, Ph. Eur.)
 Nicotina (Ph. Eur)
 HFA-134a (CPMP 1994)

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.

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

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.

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
Nicotina	0,0840	0,0840	0,0840	0,0840	0,0840	0,0840
Propilenglicol	1,7000	1,2750	0,8500	0,5100	0,3400	0,1700
Etanol	0,9500	0,9500	0,9500	0,9500	0,9500	0,9500
Sacarina	0,0096	0,0096	0,0096	0,0096	0,0096	0,0096
Mentol	0,0400	0,0400	0,0400	0,0400	0,0400	0,0400
HFA 134a	97,2164	97,6414	98,0664	98,4064	98,5764	98,7464
Total	100,0000	100,0000	100,0000	100,0000	100,0000	100,0000
Etanol: Propilenglicol	0,56:1	0,75:1	1,12:1	1,86:1	2,79:1	5,59:1
Aspecto visual en t=0	X	√	√	√	√	√
Aspecto visual en t=1 semana 2-8 °C	X	X	√	√	√	√
Aspecto visual en t=1 semana 25 °C	X	X	√	√	√	√
Aspecto visual en t=1 semana 40 °C	X	X	√	√	√	√
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 7	Muestra 8	Muestra 9	Muestra 10	Muestra 11	Muestra 12	Muestra 13	Muestra 14	Muestra 15	Muestra 16
Nicotina	-	-	-	-	0,0560	0,0560	0,0560	0,0560	0,0560	0,0560
Propilenglicol	0,8000	0,8250	0,8500	0,8750	0,8000	0,8250	0,8500	0,8750	0,8500	0,4250
Etanol	0,9500	0,9500	0,9500	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	0,0050	0,0500	0,0500
Sacarina	0,0400	0,0400	0,0400	0,0400	0,0400	0,0400	0,0400	0,0400	0,0058	0,0058
HFA 134a	98,1600	98,1350	98,1100	98,0850	98,1040	98,0790	98,0540	98,0290	98,0882	98,5132
Total	100,0000	100,0000	100,0000	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	1,09	1,12	2,24
Apariencia	Soluble	Soluble	Soluble	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:

Tabla 3 - Perfil de tamaño de gotita.

	MEDIA	SD
Dv 10 (µm)	0,198758	0,010005
Dv 50 (µm)	0,606342	0,094779
Dv 90 (µm)	2,806378	1,063722
% vol <10 µm	99,02222	0,77704

Impurezas

Se preparó la siguiente composición:

- 0,04 % p/p de mentol,
0,0032 % p/p de sacarina,
30 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:

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 %
β-nicotirina	No detectadas	0,2 %	0,2 %	0,2 %
Cotina	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

Estudio clínico

55 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.

Se estudiaron las siguientes composiciones:

60 (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.

65 (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.

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.

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.

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.

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).

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.

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.

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.

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.

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)	
Género					
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	
Raza					
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_{total} se refiere al "área bajo la curva".

Tratamiento	$C_{máx}$ (ng/mL)		$t_{máx}$ (min)		AUC_{total} (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 el 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.

Gráficos arteriales vs venosos:

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.

Tolerabilidad

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.

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.

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

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

- 5 1. Una composición inhalable que comprende:
 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
 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
 10 glicoléter es propilenglicol, caracterizado porque la relación de alcohol monohídrico: glicol o glicoléter en peso
 es de 3:1 a 1:1.
- 15 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.
- 20 3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde:
 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
 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
 la composición comprende además un componente de sabor, preferentemente mentol y/o vainillina, con
 25 mayor preferencia en donde la composición comprende hasta 0,1 % p/p de mentol, en base al peso total de la
 composición.
- 30 4. La composición de cualquier reivindicación precedente, que comprende:
 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
 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
 de 0,065 % p/p a 0,1 % p/p de nicotina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en base al peso
 35 total de la composición.
- 40 5. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende, en base al peso total de la composición:
 de 0,03 a 0,05 % p/p de mentol,
 de 0,25 a 0,4 % p/p de propilenglicol,
 de 0,9 a 1 % p/p de etanol,
 sacarina, y
 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
 (ii) de 0,054 % p/p a 0,058 % p/p de nicotina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o
 (iii) de 0,08 % p/p a 0,088 % p/p de nicotina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,
 el resto es HFA-134a, en donde la relación de nicotina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a
 50 sacarina en peso es de 9,5:1 a 8:1.
- 55 6. Un contenedor presurizado que contiene la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5,
 preferentemente presurizado a una presión de 3×10^5 Pa a $1,5 \times 10^7$ Pa.
- 60 7. Un 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 μ m o menos; y
 una válvula de salida para controlar el flujo de la composición inhalable a través de la salida,
 65 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:
- 15 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;
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
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 rellenado en comunicación con el depósito a través de la cual puede rellenarse el depósito; y/o
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
configurada para expulsar la composición del mismo a una velocidad de 0,5 a 3 litros por minuto; y/o
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;
añadir nicotina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a la premezcla para obtener una mezcla que contiene nicotina; y
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.
- 60

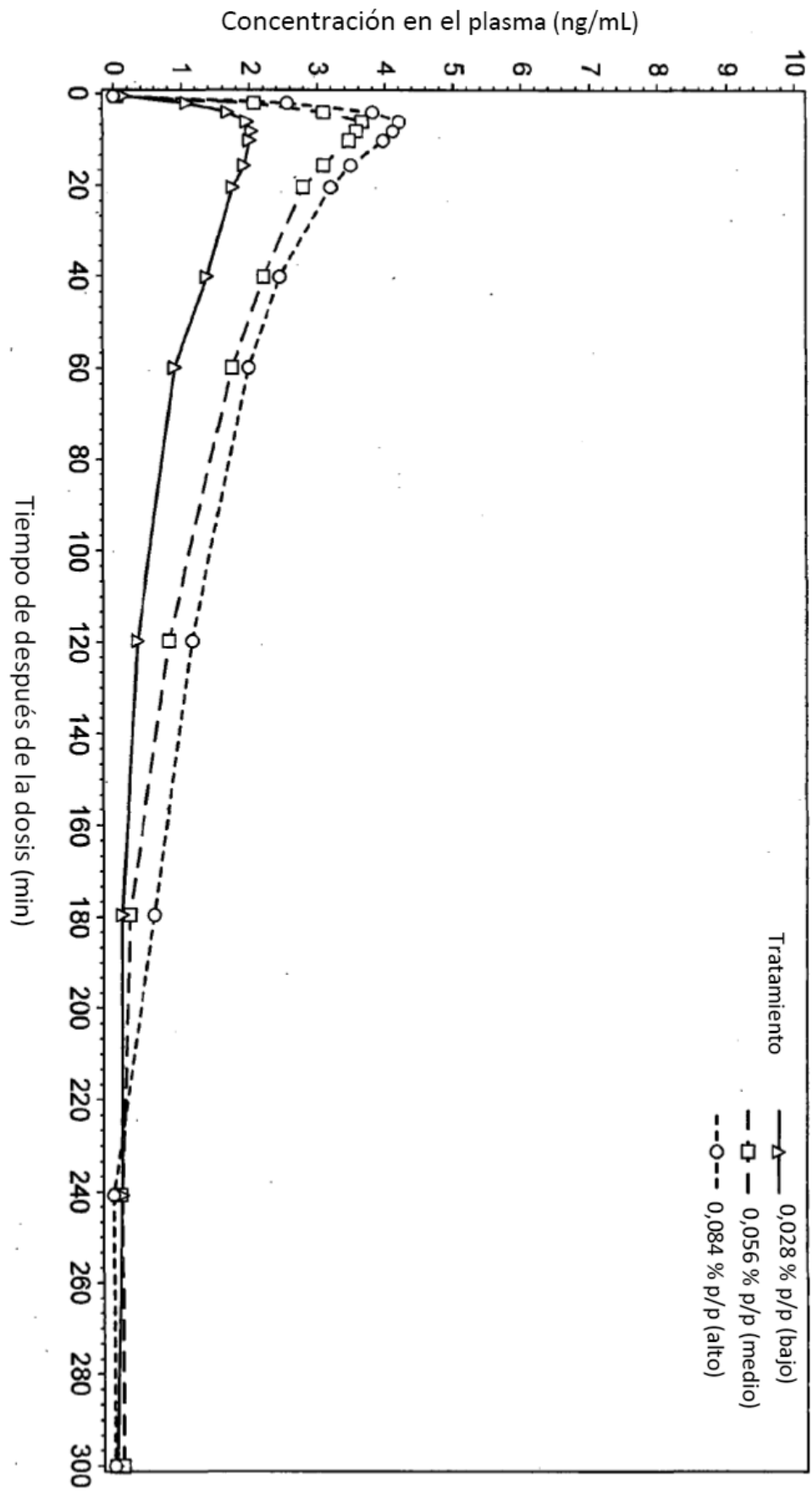


Figura 1

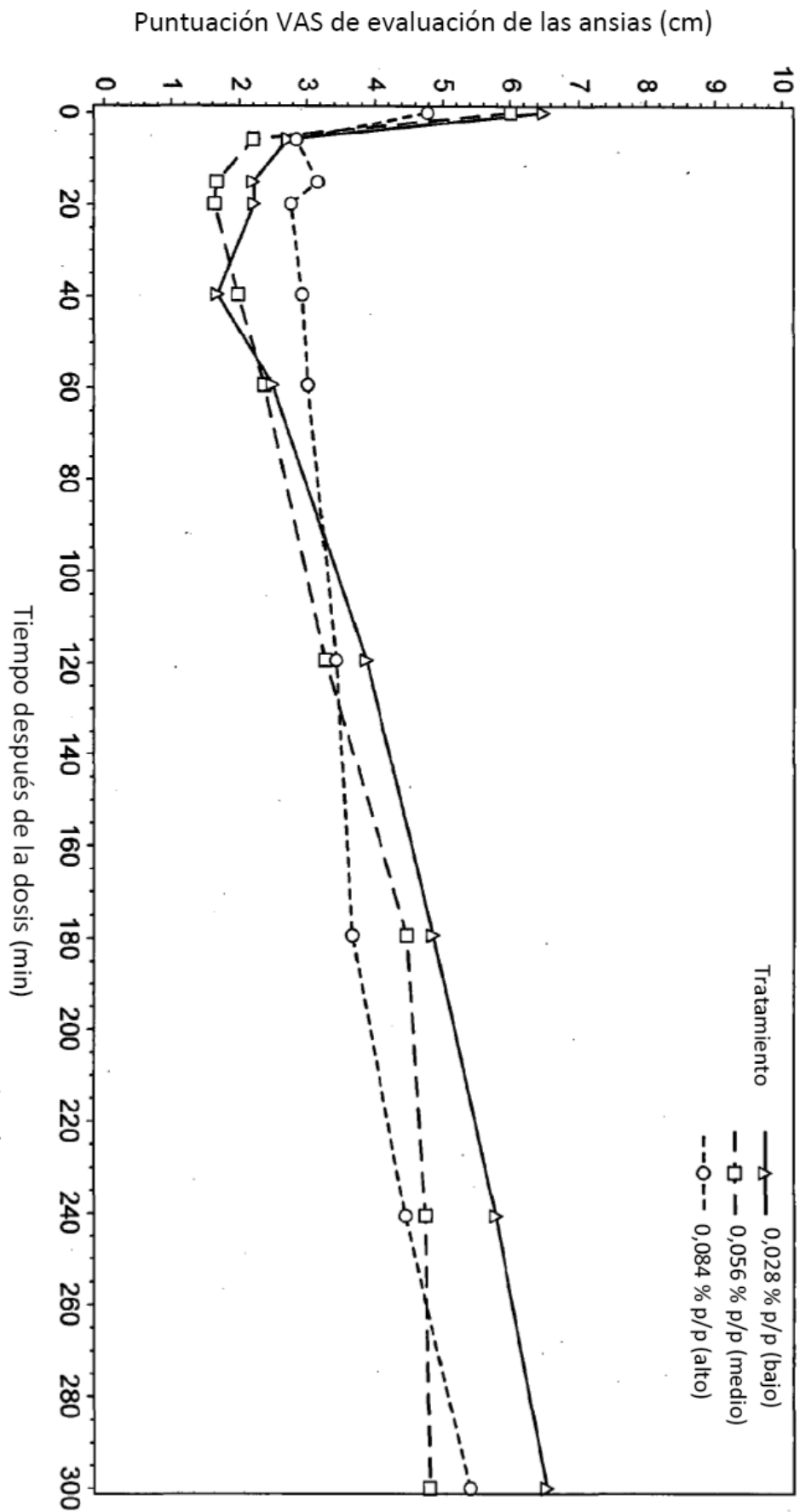


Figura 2

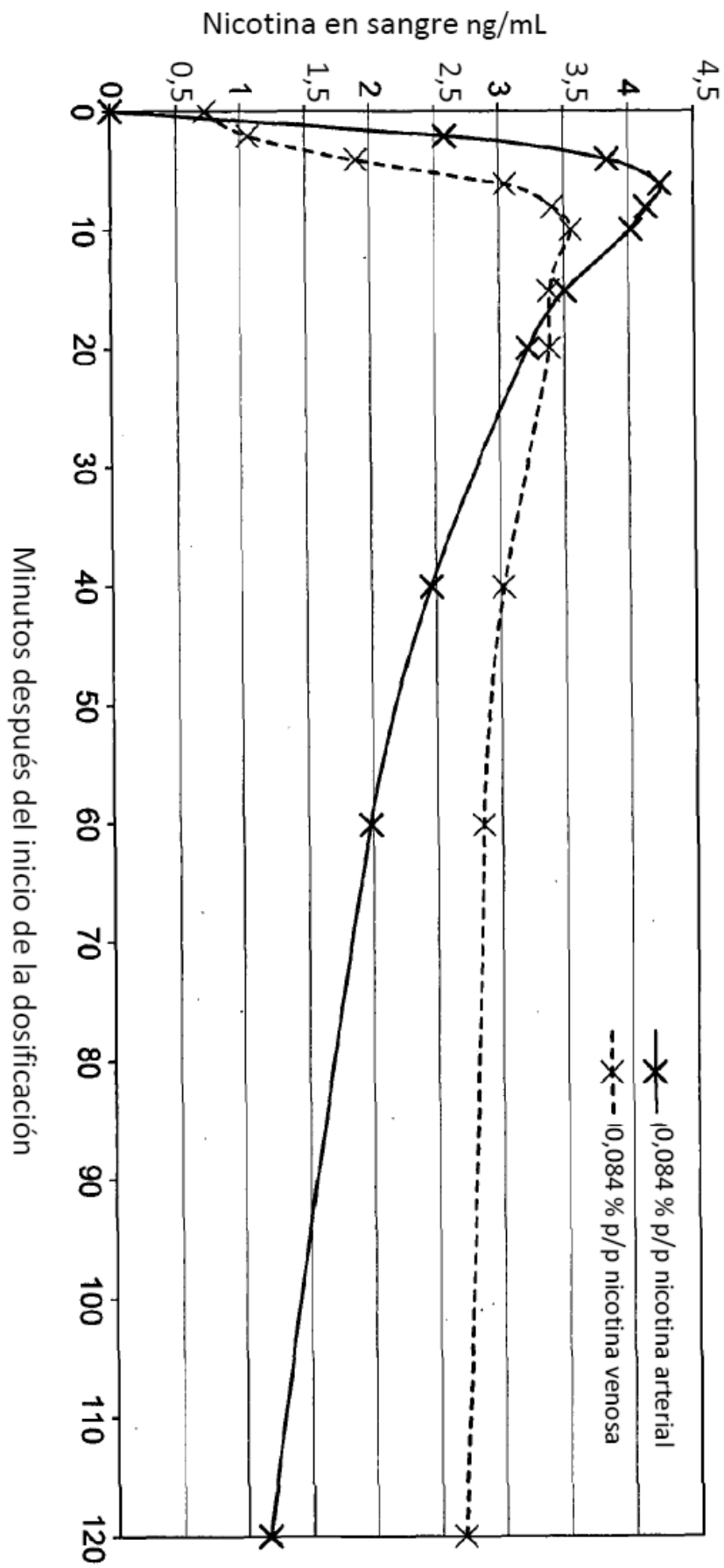


Figura 3

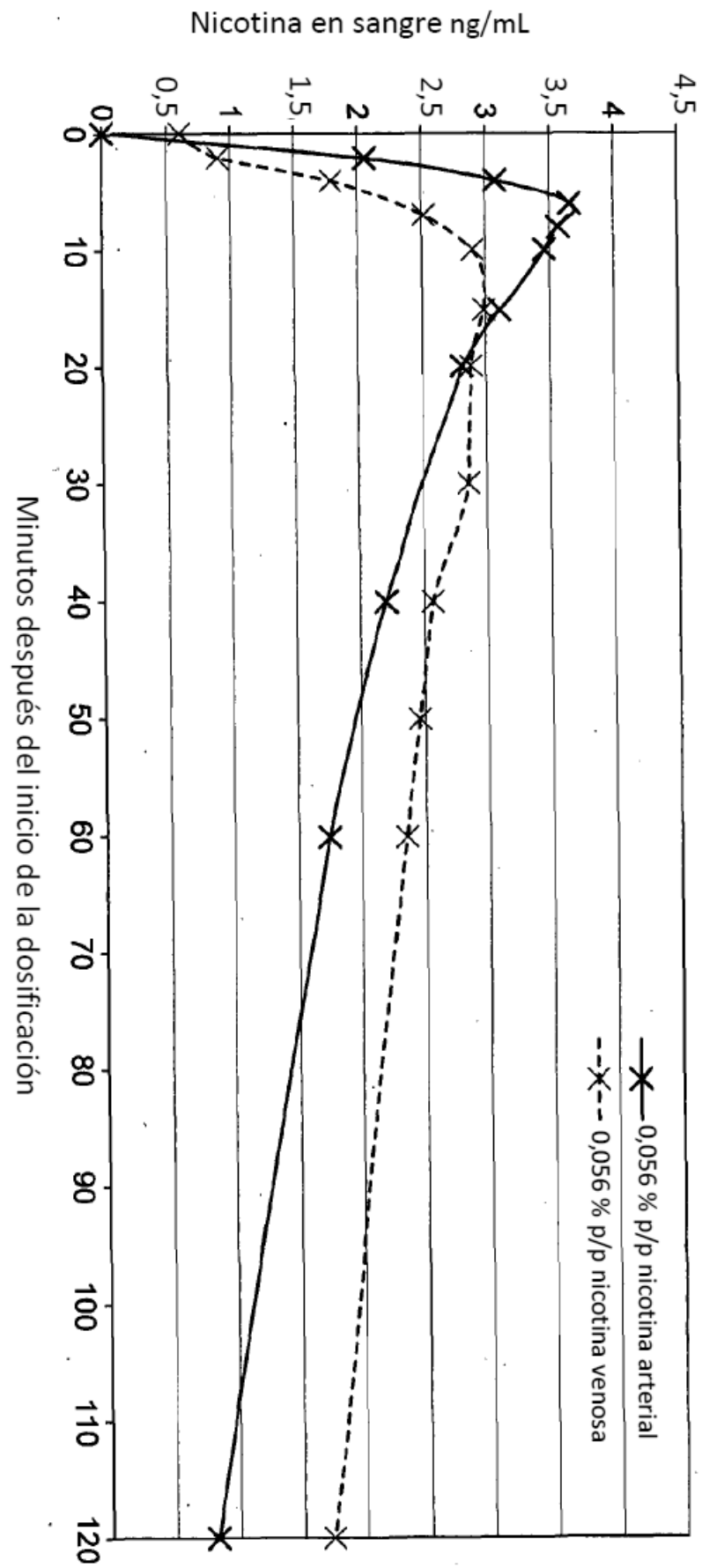


Figura 4