

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 999 088**

51 Int. Cl.:

A24B 15/167 (2010.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2014** **E 21153517 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2024** **EP 3850957**

54 Título: **Formulaciones de sal de nicotina para dispositivos en aerosol y métodos de los mismos**

30 Prioridad:

06.05.2013 US 201361820128 P
05.12.2013 US 201361912507 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
24.02.2025

73 Titular/es:

JUUL LABS, INC. (100.00%)
1000 F Street NW
Washington DC 20004, US

72 Inventor/es:

BOWEN, ADAM y
XING, CHENYUE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 999 088 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

Formulaciones de sal de nicotina para dispositivos en aerosol y métodos de los mismos

Técnica citada

- 5 El documento US 2011/226236 A1 divulga un componente de inhalador para producir un aerosol de condensación de forma intermitente y sincronizada con la inhalación o la tracción. El componente inhalador incluye una carcasa, una cámara dispuesta en la carcasa, una abertura de entrada de aire para el suministro de aire del entorno a la cámara, y un elemento calefactor eléctrico para evaporar una porción de un material líquido. El material líquido incluye nicotina y ácido benzoico para proporcionar un aerosol de condensación al usuario.

Sumario de la invención

- 10 En las reivindicaciones se definen un cartucho para un cigarrillo electrónico y un método para suministrar nicotina a un usuario. A continuación, se describen realizaciones útiles para comprender la invención.

- 15 En el presente documento se proporciona un método para suministrar nicotina a un usuario que comprende operar un cigarrillo electrónico a un usuario en donde el cigarrillo electrónico comprende una formulación de sal de nicotina que comprende una sal de nicotina en un portador líquido biológicamente aceptable en donde un ácido usado para formar dicha sal de nicotina se caracteriza por una presión de vapor $>2,66$ kPa (>20 mmHg) a 200°C , e inhalar un aerosol generado a partir de la formulación de sal de nicotina calentada mediante el cigarrillo electrónico.

- 20 En el presente documento se proporciona un método para suministrar nicotina a un usuario que comprende operar un cigarrillo electrónico a un usuario en donde el cigarrillo electrónico comprende una formulación de sal de nicotina que comprende una sal de nicotina en un portador líquido biológicamente aceptable en donde un ácido usado para formar dicha sal de nicotina se caracteriza por una presión de vapor de aproximadamente $2,66$ a $26,66$ kPa (20 a 200 mmHg) a 200°C , e inhalar un aerosol generado a partir de la formulación de sal de nicotina calentada mediante el cigarrillo electrónico.

- 25 En el presente documento se proporciona un método para suministrar nicotina a un usuario que comprende operar un cigarrillo electrónico en donde el cigarrillo electrónico comprende una formulación de sal de nicotina que comprende una sal de nicotina en un portador líquido biológicamente aceptable en donde un ácido usado para formar dicha sal de nicotina se caracteriza además por un punto de fusión $<160^{\circ}\text{C}$, un punto de ebullición $>160^{\circ}\text{C}$, y una diferencia de al menos 50 grados entre el punto de fusión y el punto de ebullición, e inhalar un aerosol generado a partir de la formulación de sal de nicotina calentada mediante el cigarrillo electrónico.

- 30 En el presente documento se proporciona un método para suministrar nicotina a un usuario que comprende proporcionar un cigarrillo electrónico a un usuario en donde el cigarrillo electrónico comprende una formulación de sal de nicotina que comprende una sal de nicotina en un portador líquido biológicamente aceptable en donde un ácido usado para formar dicha sal de nicotina se caracteriza además por un punto de fusión al menos 40 grados menor que la temperatura de funcionamiento del cigarrillo electrónico, un punto de ebullición no más de 40 grados menor que la temperatura de funcionamiento del cigarrillo electrónico, y una diferencia de al menos 50 grados entre el punto de fusión y el punto de ebullición, e inhalar un aerosol generado a partir de la formulación de sal de nicotina calentada mediante el cigarrillo electrónico.

- 40 En el presente documento se proporciona un método para suministrar nicotina a la sangre de un usuario, comprendiendo dicho método proporcionar un aerosol que el usuario inhala de un cigarrillo electrónico que comprende una formulación de sal de nicotina en donde proporcionar el aerosol comprende que el cigarrillo electrónico calienta la formulación generando así el aerosol, en donde el aerosol es eficaz suministrando un nivel de nicotina en la sangre del usuario que es de al menos 5 ng/ml a los aproximadamente $1,5$ minutos después de una primera calada de diez caladas del aerosol, cada calada tomada a intervalos de 30 segundos.

- 45 En el presente documento se proporciona una formulación líquida de sal de nicotina en un cigarrillo electrónico para generar un aerosol inhalable al calentarla en el cigarrillo electrónico, comprendiendo la formulación en el cigarrillo una sal de nicotina en un portador líquido biológicamente aceptable en donde un ácido usado para formar dicha sal de nicotina se caracteriza por una presión de vapor $>2,66$ kPa (>20 mmHg) a 200°C .

- 50 En el presente documento se proporciona una formulación líquida de sal de nicotina en un cigarrillo electrónico para generar un aerosol inhalable al calentarla en el cigarrillo electrónico, comprendiendo la formulación en el cigarrillo una sal de nicotina en un portador líquido biológicamente aceptable en donde un ácido usado para formar dicha sal de nicotina se caracteriza por una presión de vapor de aproximadamente $2,66$ a $26,66$ kPa (20 a 200 mmHg) a 200°C .

- 55 En el presente documento se proporciona una formulación líquida de sal de nicotina en un cigarrillo electrónico para generar un aerosol inhalable al calentarla en el cigarrillo electrónico, comprendiendo la formulación en el cigarrillo una sal de nicotina en un portador líquido biológicamente aceptable en donde un ácido usado para formar dicha sal de nicotina se caracteriza además por un punto de fusión $<160^{\circ}\text{C}$, un punto de ebullición $>160^{\circ}\text{C}$ y una diferencia de al menos 50 grados entre el punto de fusión y el punto de ebullición.

- 5 En el presente documento se proporciona una formulación líquida de sal de nicotina en un cigarrillo electrónico para generar un aerosol inhalable al calentarla en el cigarrillo electrónico, comprendiendo la formulación en el cigarrillo una sal de nicotina en un portador líquido biológicamente aceptable en donde un ácido usado para formar dicha sal de nicotina se caracteriza además por un punto de fusión al menos 40 grados menor que la temperatura de funcionamiento del cigarrillo electrónico, un punto de ebullición no más de 40 grados menor que la temperatura de funcionamiento del cigarrillo electrónico, y una diferencia de al menos 50 grados entre el punto de fusión y el punto de ebullición.
- 10 En el presente documento se proporciona una formulación líquida de sal de nicotina para generar un aerosol inhalable al calentarla en el cigarrillo electrónico, comprendiendo la formulación líquida de sal de nicotina una sal de nicotina en un portador líquido biológicamente aceptable en donde un ácido usado para formar dicha sal de nicotina se caracteriza por una presión de vapor >2,66 kPa (>20 mmHg) a 200 °C.
- 15 En el presente documento se proporciona una formulación líquida de sal de nicotina para generar un aerosol inhalable al calentarla en el cigarrillo electrónico, comprendiendo la formulación líquida de sal de nicotina una sal de nicotina en un portador líquido biológicamente aceptable en donde un ácido usado para formar dicha sal de nicotina se caracteriza por una presión de vapor de aproximadamente 2,66 a 26,66 kPa (20 a 200 mmHg) a 200 °C.
- 20 En el presente documento se proporciona una formulación líquida de sal de nicotina para generar un aerosol inhalable al calentarla en el cigarrillo electrónico, comprendiendo la formulación líquida de sal de nicotina una sal de nicotina en un portador líquido biológicamente aceptable en donde un ácido usado para formar dicha sal de nicotina se caracteriza además por un punto de fusión <160 °C, un punto de ebullición >160 °C, y una diferencia de al menos 50 grados entre el punto de fusión y el punto de ebullición.
- 25 En el presente documento se proporciona una formulación líquida de sal de nicotina para generar un aerosol inhalable al calentarla en el cigarrillo electrónico, comprendiendo la formulación líquida de sal de nicotina una sal de nicotina en un portador líquido biológicamente aceptable en donde un ácido usado para formar dicha sal de nicotina se caracteriza además por un punto de fusión al menos 40 grados menor que la temperatura de funcionamiento del cigarrillo electrónico, un punto de ebullición no más de 40 grados menor que la temperatura de funcionamiento del cigarrillo electrónico, y una diferencia de al menos 50 grados entre el punto de fusión y el punto de ebullición.
- 30 En el presente documento se proporciona una formulación líquida de sal de nicotina para su uso en un cigarrillo electrónico, comprendiendo la formulación líquida de sal de nicotina una sal de nicotina en un portador líquido biológicamente aceptable en donde un ácido usado para formar dicha sal de nicotina se caracteriza por una presión de vapor >2,66 kPa (>20 mmHg) a 200 °C.
- 35 En el presente documento se proporciona una formulación líquida de sal de nicotina para su uso en un cigarrillo electrónico, comprendiendo la formulación líquida de sal de nicotina una sal de nicotina en un portador líquido biológicamente aceptable en donde un ácido usado para formar dicha sal de nicotina se caracteriza además por un punto de fusión <160 °C, un punto de ebullición >160 °C, y una diferencia de al menos 50 grados entre el punto de fusión y el punto de ebullición.
- 40 En el presente documento se proporciona una formulación líquida de sal de nicotina para su uso en un cigarrillo electrónico, comprendiendo la formulación líquida de sal de nicotina una sal de nicotina en un portador líquido biológicamente aceptable en donde un ácido usado para formar dicha sal de nicotina se caracteriza además por un punto de fusión al menos 40 grados menor que la temperatura de funcionamiento del cigarrillo electrónico, un punto de ebullición no más de 40 grados menor que la temperatura de funcionamiento del cigarrillo electrónico, y una diferencia de al menos 50 grados entre el punto de fusión y el punto de ebullición.
- 45 En el presente documento se proporciona un uso de una formulación de sal de nicotina para el suministro de nicotina a un usuario desde un cigarrillo electrónico en donde la formulación de sal de nicotina comprende una sal de nicotina en un portador líquido biológicamente aceptable en donde un ácido usado para formar dicha sal de nicotina se caracteriza por una presión de vapor >2,66 kPa (>20 mmHg) a 200 °C, y el cigarrillo electrónico calienta la formulación de sal de nicotina para generar un aerosol inhalable por el usuario.
- 50 En el presente documento se proporciona un uso de una formulación de sal de nicotina para el suministro de nicotina a un usuario desde un cigarrillo electrónico en donde la formulación de sal de nicotina comprende una sal de nicotina en un portador líquido biológicamente aceptable en donde un ácido usado para formar dicha sal de nicotina se caracteriza por una presión de vapor de aproximadamente 2,66 a 26,66 kPa (20 a 200 mmHg) a 200 °C, y el cigarrillo electrónico calienta la formulación de sal de nicotina para generar un aerosol inhalable por el usuario.
- 55 En el presente documento se proporciona un uso de una formulación de sal de nicotina para el suministro de nicotina a un usuario desde un cigarrillo electrónico en donde la formulación de sal de nicotina comprende una sal de nicotina

en un portador líquido biológicamente aceptable en donde un ácido usado para formar dicha sal de nicotina se caracteriza además por un punto de fusión $<160^{\circ}\text{C}$, un punto de ebullición $>160^{\circ}\text{C}$, y una diferencia de al menos 50 grados entre el punto de fusión y el punto de ebullición, y el cigarrillo electrónico calienta la formulación de sal de nicotina para generar un aerosol inhalable por el usuario.

5 En el presente documento se proporciona un uso de una formulación de sal de nicotina para el suministro de nicotina a la sangre de un usuario desde un cigarrillo electrónico, en donde la formulación de sal de nicotina en el cigarrillo electrónico se calienta para formar un aerosol que suministra un nivel de nicotina en la sangre del usuario que es de al menos 5 ng/ml a los aproximadamente 1,5 minutos después de una primera calada de diez caladas del aerosol, cada calada tomada a intervalos de 30 segundos.

10 En el presente documento se proporciona un uso de una formulación de sal de nicotina para el suministro de nicotina a un usuario desde un cigarrillo electrónico en donde la formulación de sal de nicotina comprende una sal de nicotina en un portador líquido biológicamente aceptable en donde un ácido usado para formar dicha sal de nicotina se caracteriza además por un punto de fusión al menos 40 grados menor que la temperatura de funcionamiento del cigarrillo electrónico, un punto de ebullición no más de 40 grados menor que la temperatura de funcionamiento del
15 cigarrillo electrónico, y una diferencia de al menos 50 grados entre el punto de fusión y el punto de ebullición, y el cigarrillo electrónico calienta la formulación de sal de nicotina para generar un aerosol inhalable por el usuario.

En el presente documento se proporciona un cartomizador para un cigarrillo electrónico que comprende:

una formulación líquida de sal de nicotina que comprende una sal de nicotina en un portador líquido biológicamente
20 aceptable en donde un ácido usado para formar dicha sal de nicotina se caracteriza por una presión de vapor $>2,66$ kPa (>20 mmHg) a 200°C ;

un atomizador que comprende un elemento calefactor en comunicación fluida con la formulación líquida de sal de nicotina; y

un compartimento de almacenamiento de fluido que almacena la formulación líquida de sal de nicotina.

En el presente documento se proporciona un cartomizador para un cigarrillo electrónico que comprende:

25 una formulación líquida de sal de nicotina que comprende una sal de nicotina en un portador líquido biológicamente aceptable en donde un ácido usado para formar dicha sal de nicotina se caracteriza por una presión de vapor de aproximadamente 2,66 a 26,66 kPa (20 a 200 mmHg) a 200°C ;

un atomizador que comprende un elemento calefactor en comunicación fluida con la formulación líquida de sal de nicotina; y

30 un compartimento de almacenamiento de fluido que almacena la formulación líquida de sal de nicotina.

En el presente documento se proporciona un cartomizador para un cigarrillo electrónico que comprende:

35 una formulación líquida de sal de nicotina que comprende una sal de nicotina en un portador líquido biológicamente aceptable en donde un ácido usado para formar dicha sal de nicotina se caracteriza además por un punto de fusión $<160^{\circ}\text{C}$, un punto de ebullición $>160^{\circ}\text{C}$ y al menos una diferencia de 50 grados entre el punto de fusión y el punto de ebullición;

un atomizador que comprende un elemento calefactor en comunicación fluida con la formulación líquida de sal de nicotina; y

un compartimento de almacenamiento de fluido que almacena la formulación líquida de sal de nicotina.

En el presente documento se proporciona un cartomizador para un cigarrillo electrónico que comprende:

40 una formulación líquida de sal de nicotina que comprende una sal de nicotina en un portador líquido biológicamente aceptable en donde un ácido usado para formar dicha sal de nicotina se caracteriza además por un punto de fusión al menos 40 grados menor que la temperatura de funcionamiento del cigarrillo electrónico, un punto de ebullición no más de 40 grados menor que la temperatura de funcionamiento del cigarrillo electrónico, y una diferencia de al menos 50 grados entre el punto de fusión y el punto de ebullición;

45 un atomizador que comprende un elemento calefactor en comunicación fluida con la formulación líquida de sal de nicotina; y

un compartimento de almacenamiento de fluido que almacena la formulación líquida de sal de nicotina.

En el presente documento se proporciona un cigarrillo electrónico para generar un aerosol inhalable que comprende:

un compartimento de almacenamiento de fluido;

un calefactor; y

una formulación líquida de sal de nicotina en el compartimento de almacenamiento de fluido, comprendiendo la formulación líquida una sal de nicotina en un portador líquido biológicamente aceptable en donde un ácido usado para formar dicha sal de nicotina se caracteriza por una presión de vapor $>2,66$ kPa (>20 mmHg) a 200°C ;

- 5 una batería; y
una boquilla.

En el presente documento se proporciona un cigarrillo electrónico para generar un aerosol inhalable que comprende:

un compartimento de almacenamiento de fluido;

un calefactor; y

- 10 una formulación líquida de sal de nicotina en el compartimento de almacenamiento de fluido, comprendiendo la formulación líquida una sal de nicotina en un portador líquido biológicamente aceptable en donde un ácido usado para formar dicha sal de nicotina se caracteriza por una presión de vapor de aproximadamente $2,66$ a $26,66$ kPa (20 a 200 mmHg) a 200°C ;

una batería; y

- 15 una boquilla.

En el presente documento se proporciona un cigarrillo electrónico para generar un aerosol inhalable que comprende:

un compartimento de almacenamiento de fluido;

un calefactor; y

- 20 una formulación líquida de sal de nicotina en el compartimento de almacenamiento de fluido, comprendiendo la formulación líquida una sal de nicotina en un portador líquido biológicamente aceptable en donde un ácido usado para formar dicha sal de nicotina se caracteriza además por un punto de fusión $<160^{\circ}\text{C}$, un punto de ebullición $>160^{\circ}\text{C}$, y una diferencia de al menos 50 grados entre el punto de fusión y el punto de ebullición;

una batería; y

una boquilla.

- 25 En el presente documento se proporciona un cigarrillo electrónico para generar un aerosol inhalable que comprende:

un compartimento de almacenamiento de fluido;

un calefactor; y

- 30 una formulación líquida de sal de nicotina en el compartimento de almacenamiento de fluido, comprendiendo la formulación líquida una sal de nicotina en un portador líquido biológicamente aceptable en donde un ácido usado para formar dicha sal de nicotina se caracteriza además por un punto de fusión al menos 40 grados menor que una temperatura de funcionamiento del cigarrillo electrónico, un punto de ebullición no más de 40 grados menor que la temperatura de funcionamiento del cigarrillo electrónico, y una diferencia de al menos 50 grados entre el punto de fusión y el punto de ebullición;

una batería; y

- 35 una boquilla.

En el presente documento se proporciona un cartucho en un cigarrillo electrónico que comprende un compartimento de almacenamiento de fluido, en donde el compartimento de almacenamiento de fluido almacena una formulación líquida de sal de nicotina que comprende una sal de nicotina en un portador líquido biológicamente aceptable en donde un ácido usado para formar dicha sal de nicotina se caracteriza por una presión de vapor $>2,66$ kPa (>20 mmHg) a 200°C .

- 40

En el presente documento se proporciona un cartucho en un cigarrillo electrónico que comprende un compartimento de almacenamiento de fluido, en donde el compartimento de almacenamiento de fluido almacena una formulación líquida de sal de nicotina que comprende una sal de nicotina en un portador líquido biológicamente aceptable en donde un ácido usado para formar dicha sal de nicotina se caracteriza por una presión de vapor de aproximadamente $2,66$ a $26,66$ kPa (20 a 200 mmHg) a 200°C .

- 45

En el presente documento se proporciona un cartucho en un cigarrillo electrónico que comprende un compartimento

de almacenamiento de fluido, en donde el compartimento de almacenamiento de fluido almacena una formulación líquida de sal de nicotina que comprende una sal de nicotina en un portador líquido biológicamente aceptable en donde un ácido usado para formar dicha sal de nicotina se caracteriza además por un punto de fusión $<160^{\circ}\text{C}$, un punto de ebullición $>160^{\circ}\text{C}$ y una diferencia de al menos 50 grados entre el punto de fusión y el punto de ebullición.

- 5 En el presente documento se proporciona un cartucho en un cigarrillo electrónico que comprende un compartimento de almacenamiento de fluido, en donde el compartimento de almacenamiento de fluido almacena una formulación líquida de sal de nicotina que comprende una sal de nicotina en un portador líquido biológicamente aceptable en donde un ácido usado para formar dicha sal de nicotina se caracteriza además por un punto de fusión al menos 40 grados menor que la temperatura de funcionamiento del cigarrillo electrónico, un punto de ebullición no más de 40 grados menor que la temperatura de funcionamiento del cigarrillo electrónico, y una diferencia de al menos 50 grados entre el punto de fusión y el punto de ebullición.

En el presente documento se proporciona un kit que comprende:

- (a) un cigarrillo electrónico para generar un aerosol inhalable que comprende
- i. un cuerpo de dispositivo que comprende un receptáculo de cartucho;
 - 15 ii. un cartucho que comprende un compartimento de almacenamiento de fluido, en donde el compartimento de almacenamiento de fluido almacena una formulación líquida de sal de nicotina que comprende una sal de nicotina en un portador líquido biológicamente aceptable en donde un ácido usado para formar dicha sal de nicotina se caracteriza por una presión de vapor $>2,66\text{ kPa}$ ($>20\text{ mmHg}$) a 200°C ;
 - iii. un calefactor;
 - 20 iv. una batería; y
 - v. una boquilla; e
- (b) instrucciones para usar el cigarrillo electrónico para generar un aerosol inhalable.

En el presente documento se proporciona un kit que comprende:

- (a) un cigarrillo electrónico para generar un aerosol inhalable que comprende
- 25 i. un cuerpo de dispositivo que comprende un receptáculo de cartucho;
 - ii. un cartucho que comprende un compartimento de almacenamiento de fluido, en donde el compartimento de almacenamiento de fluido almacena una formulación líquida de sal de nicotina que comprende una sal de nicotina en un portador líquido biológicamente aceptable en donde un ácido usado para formar dicha sal de nicotina se caracteriza por una presión de vapor de aproximadamente $2,66\text{ a }26,66\text{ kPa}$ ($20\text{ a }200\text{ mmHg}$) a 200°C ;
 - 30 iii. un calefactor;
 - iv. una batería; y
 - v. una boquilla; e
- (b) instrucciones para usar el cigarrillo electrónico para generar un aerosol inhalable.

35 En el presente documento se proporciona un kit que comprende:

- (a) un cigarrillo electrónico para generar un aerosol inhalable que comprende
- i. un cuerpo de dispositivo que comprende un receptáculo de cartucho;
 - 40 ii. un cartucho que comprende un compartimento de almacenamiento de fluido, en donde el compartimento de almacenamiento de fluido almacena una formulación líquida de sal de nicotina que comprende una sal de nicotina en un portador líquido biológicamente aceptable en donde un ácido usado para formar dicha sal de nicotina se caracteriza además por un punto de fusión $<160^{\circ}\text{C}$, un punto de ebullición $>160^{\circ}\text{C}$ y una diferencia de al menos 50 grados entre el punto de fusión y el punto de ebullición;
 - iii. un calefactor;
 - iv. una batería; y
 - 45 v. una boquilla; e

(b) instrucciones para usar el cigarrillo electrónico para generar un aerosol inhalable.

En el presente documento se proporciona un kit que comprende:

(a) un cigarrillo electrónico para generar un aerosol inhalable que comprende

i. un cuerpo de dispositivo que comprende un receptáculo de cartucho;

5 ii. un cartucho que comprende un compartimento de almacenamiento de fluido, en donde el compartimento de almacenamiento de fluido almacena una formulación líquida de sal de nicotina que comprende una sal de nicotina en un portador líquido biológicamente aceptable en donde un ácido usado para formar dicha sal de nicotina se caracteriza además por un punto de fusión al menos 40 grados menor que la temperatura de funcionamiento del cigarrillo electrónico, un punto de ebullición no más de 40 grados menor que la
10 temperatura de funcionamiento del cigarrillo electrónico, y una diferencia de al menos 50 grados entre el punto de fusión y el punto de ebullición;

iii. un calefactor;

iv. una batería; y

v. una boquilla; e

15 (b) instrucciones para usar el cigarrillo electrónico para generar un aerosol inhalable.

Breve descripción de los dibujos

Se obtendrá una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención haciendo referencia a la siguiente descripción detallada que expone realizaciones ilustrativas, en las que se usan los principios de la invención, y los dibujos adjuntos de los cuales:

20 la Figura 1 ilustra los resultados de los datos de frecuencia cardíaca medidos durante seis minutos desde el inicio de las caladas. El eje Y es la frecuencia cardíaca (lpm) y el eje X representa la duración de la prueba (de -60 a 180 segundos);

la Figura 2 ilustra los resultados de los datos de frecuencia cardíaca medidos durante diez minutos desde el inicio de las caladas. El eje Y es la frecuencia cardíaca (lpm) y el eje X representa la duración de la prueba (de 0 a 10
25 minutos);

la Figura 3 ilustra las presiones de vapor calculadas de diversos ácidos en relación con la nicotina;

la Figura 4 ilustra los perfiles farmacocinéticos de ocho artículos de prueba en un estudio de plasma sanguíneo;

la Figura 5 ilustra la comparación de $C_{m\acute{a}x}$ y $T_{m\acute{a}x}$ para ocho artículos de prueba en un estudio de plasma sanguíneo;

la Figura 6 ilustra la comparación de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC para ocho artículos de prueba en un estudio de plasma sanguíneo;

30 la Figura 7 representa una realización de ejemplo de un cigarrillo electrónico que tiene un compartimento de almacenamiento de fluido que comprende una realización de formulación de sal de nicotina descrita en el presente documento; y

la Figura 8 representa una realización de ejemplo de un cartomizador de cigarrillo electrónico que tiene un compartimento de almacenamiento de fluido, un calefactor y que comprende una realización de formulación de sal de nicotina descrita en el presente documento.
35

Descripción detallada de la invención

La nicotina es un estimulante químico y aumenta la frecuencia cardíaca y la presión arterial cuando se proporciona a un individuo o animal. La transferencia de nicotina a un individuo se asocia con un sentimiento de satisfacción física y/o emocional. Se han publicado informes contradictorios con respecto a la eficiencia de la transferencia de la base libre de nicotina en comparación con sales de nicotina mono o diprotonadas. Los estudios sobre la eficiencia de la
40 transferencia de la base libre de nicotina y las sales de nicotina son complejos y han arrojado resultados impredecibles. Además, tales estudios de eficiencia de la transferencia se han realizado en condiciones de temperatura extremadamente altas, comparables a fumar; por lo tanto, ofrecen una guía escasa sobre la eficiencia de la transferencia de la base libre de nicotina y las sales de nicotina en condiciones de vaporización a baja temperatura.
45 Algunos informes han postulado que la base libre de nicotina debería dar lugar a una mayor satisfacción en un usuario que cualquier sal de nicotina correspondiente.

Se ha descubierto inesperadamente en el presente documento que determinadas formulaciones de sal de nicotina proporcionan una satisfacción en un individuo superior a la de la base libre de nicotina, y más comparable a la satisfacción en un individuo que fuma un cigarrillo tradicional. El efecto de satisfacción es consistente con una

transferencia eficiente de nicotina a los pulmones de un individuo y un rápido aumento de la absorción de nicotina en el plasma tal como se muestra, como ejemplo no limitativo, en el Ejemplo 8, al menos. También se ha descubierto inesperadamente en el presente documento que determinadas formulaciones de sal de nicotina proporcionan una mayor satisfacción que otras formulaciones de sal de nicotina, y tal efecto se ha mostrado en los niveles de plasma sanguíneo de formulaciones de sal de nicotina de ejemplo en el presente documento, como ejemplo no limitativo, en el Ejemplo 8, al menos. Estos resultados muestran una diferencia en la tasa de captación de la nicotina en la sangre que es mayor para algunas formulaciones de sal de nicotina generadas como aerosol por un cigarrillo electrónico que para otras formulaciones de sal de nicotina, y también más alta que formulaciones de base libre de nicotina, mientras que la concentración máxima de la nicotina en la sangre y la cantidad total de nicotina suministrada parecen comparables a un cigarrillo tradicional y no parecen variar significativamente entre las diversas formulaciones de nicotina. Por lo tanto, en el presente documento se describen formulaciones de sal de nicotina para su uso en un cigarrillo electrónico, o similar, que proporcionan un efecto de satisfacción general consistente con una transferencia eficiente de nicotina a los pulmones de un individuo y un rápido aumento de la absorción de nicotina en el plasma. Por lo tanto, en el presente documento se proporcionan dispositivos, formulación de sal de nicotina, sistemas, cartomizadores, kits y métodos que se usan para inhalar un aerosol generado a partir de una formulación líquida de sal de nicotina a través de la boca o la nariz tal como se describe en el presente documento o como sería obvio para un experto en la técnica al leer la divulgación en el presente documento.

Acorde con estos efectos de satisfacción, en el presente documento se ha encontrado inesperadamente que existe una diferencia entre la $C_{\text{máx}}$ (concentración máxima) y el $T_{\text{máx}}$ (tiempo al que se mide la concentración máxima) al medir los niveles de nicotina en plasma sanguíneo de formulaciones de base libre de nicotina inhaladas usando un dispositivo de vaporización a baja temperatura, es decir, un cigarrillo electrónico, en comparación con la $C_{\text{máx}}$ y el $T_{\text{máx}}$ (midiendo de manera similar los niveles de nicotina en plasma sanguíneo) de un cigarrillo tradicional. También acorde con estos efectos de satisfacción, en el presente documento se ha encontrado inesperadamente que existe una diferencia entre la $C_{\text{máx}}$ (concentración máxima) y el $T_{\text{máx}}$ (tiempo al que se mide la concentración máxima) al medir los niveles de nicotina en plasma sanguíneo de formulaciones de base libre de nicotina inhaladas usando un dispositivo de vaporización a baja temperatura, es decir, un cigarrillo electrónico, en comparación con la $C_{\text{máx}}$ y el $T_{\text{máx}}$ (midiendo de manera similar los niveles de nicotina en plasma sanguíneo) de formulaciones de sal de nicotina inhaladas usando un dispositivo de vaporización a baja temperatura, es decir, un cigarrillo electrónico. Además, se ha encontrado inesperadamente que existe una diferencia entre la tasa de captación de nicotina en el plasma de los usuarios que inhalan formulaciones de base libre de nicotina usando un dispositivo de vaporización a baja temperatura, es decir, un cigarrillo electrónico, en comparación con la tasa de captación de nicotina en el plasma de usuarios que inhalan el humo de un cigarrillo tradicional. Además, se ha encontrado inesperadamente que existe una diferencia entre la tasa de captación de nicotina en el plasma de los usuarios que inhalan formulaciones de base libre de nicotina usando un dispositivo de vaporización a baja temperatura, es decir, un cigarrillo electrónico, en comparación con la tasa de captación de nicotina en el plasma de usuarios que inhalan formulaciones de sal de nicotina usando un dispositivo de vaporización a baja temperatura, es decir, un cigarrillo electrónico.

Por lo tanto, al considerar la base libre de nicotina como fuente de nicotina en las composiciones usadas en los cigarrillos electrónicos, el suministro de nicotina a la sangre de las composiciones de base libre de nicotina cuando se inhalan no es necesariamente comparable en los niveles de plasma sanguíneo ($C_{\text{máx}}$ y $T_{\text{máx}}$) con respecto al suministro de nicotina a la sangre de un cigarrillo tradicional cuando se inhala. El suministro de nicotina a la sangre de las composiciones de base libre de nicotina cuando se inhalan no es necesariamente comparable en los niveles de plasma sanguíneo ($C_{\text{máx}}$ y $T_{\text{máx}}$) con respecto al suministro de nicotina a la sangre de las formulaciones de sal de nicotina cuando se inhalan. El suministro de nicotina a la sangre de las composiciones de base libre de nicotina cuando se inhalan no es necesariamente comparable en los niveles de plasma sanguíneo cuando se mide la tasa de captación de nicotina en la sangre dentro de los primeros 0-5 minutos con respecto al suministro de nicotina a la sangre de un cigarrillo tradicional cuando se inhala. El suministro de nicotina a la sangre de las composiciones de base libre de nicotina cuando se inhalan no es necesariamente comparable en los niveles de plasma sanguíneo cuando se mide la tasa de captación de nicotina en la sangre dentro de los primeros 0-5 minutos con respecto al suministro de nicotina a la sangre de las formulaciones de sal de nicotina cuando se inhalan.

También acorde con estos efectos de satisfacción, en el presente documento se ha encontrado inesperadamente que, mientras parece haber valores de $C_{\text{máx}}$ y $T_{\text{máx}}$ comparables (midiendo los niveles de nicotina en plasma sanguíneo) de formulaciones de sal de nicotina inhaladas usando un dispositivo de vaporización a baja temperatura, es decir, cigarrillo electrónico, en comparación con la $C_{\text{máx}}$ y el $T_{\text{máx}}$ (midiendo de manera similar los niveles de nicotina en el plasma sanguíneo) de un cigarrillo tradicional, existe una diferencia demostrable entre la tasa de captación de nicotina en el plasma de usuarios que inhalan determinadas formulaciones de sal de nicotina usando un dispositivo de vaporización a baja temperatura, es decir, un cigarrillo electrónico, en comparación con la tasa de captación de nicotina en el plasma de usuarios que inhalan otras formulaciones de sal de nicotina usando un dispositivo de vaporización a baja temperatura, es decir, un cigarrillo electrónico. También es inesperado que mientras los valores de $C_{\text{máx}}$ y $T_{\text{máx}}$ son comparables a los de un cigarrillo tradicional (o se acercan a los de un cigarrillo tradicional), la tasa de captación de nicotina en el plasma sanguíneo de los usuarios es mayor en determinadas formulaciones de sal de nicotina que la del cigarrillo tradicional. Las formulaciones de sal de nicotina que demuestran la tasa más rápida de captación de nicotina en el plasma fueron más preferidas en las evaluaciones de satisfacción, y se calificaron más equivalentes a la satisfacción del cigarrillo que las formulaciones de sal de nicotina que muestran las tasas más lentas de aumento

de nicotina en el plasma sanguíneo de los sujetos. Además, duplicar la concentración de la sal de nicotina en la formulación puede no afectar necesariamente la tasa de absorción de la nicotina en la sangre (véase, como ejemplo no limitativo, el Ejemplo 8, benzoato de nicotina ensayado en concentraciones del 4 % y el 2 %).

Por lo tanto, al considerar las formulaciones de sal de nicotina usadas en los cigarrillos electrónicos, las formulaciones de sal de nicotina suministradas mediante un cigarrillo electrónico parecen comparables en los valores de $C_{\text{máx}}$ y $T_{\text{máx}}$ (midiendo los niveles de nicotina en plasma sanguíneo), sin embargo, no todas las sales de nicotina se comportan de manera similar entre sí o con respecto a un cigarrillo tradicional en lo que se refiere a la tasa de captación de nicotina en la sangre en períodos de tiempo tempranos (0-1,5 minutos). Estos resultados son inesperados. Las formulaciones de sal de nicotina elaboradas usando ácidos que tienen una presión de vapor de entre 2,66-40 kPa (20-300 mmHg) a 200 °C, o una presión de vapor >2,66 kPa (>20 mmHg) a 200 °C, o una presión de vapor de 2,66 a 40 kPa (20 a 300 mmHg) a 200 °C, o una presión de vapor de 2,66 a 26,66 kPa (20 a 200 mmHg) a 200 °C, una presión de vapor entre 2,66 y 40 kPa (20 y 300 mmHg) a 200 °C parecen tener una tasa mayor de captación de nicotina en la sangre en períodos de tiempo tempranos (0-1,5 minutos, 0-3 minutos, 0-2 minutos, 0-4 minutos como ejemplo no limitativo) que otras formulaciones de sal de nicotina, sin embargo, también proporcionan una satisfacción comparable a un cigarrillo tradicional o más cercana a un cigarrillo tradicional (en comparación con otras formulaciones de sal de nicotina o en comparación con formulaciones de base libre de nicotina). Como ejemplo no limitativo, los ácidos que cumplen con uno o más criterios de la oración anterior incluyen ácido salicílico, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido láurico y ácido levulínico. Las formulaciones de sal de nicotina elaboradas usando ácidos que tienen una diferencia entre el punto de ebullición y el punto de fusión de al menos 50 °C, y un punto de ebullición mayor de 160 °C y un punto de fusión de menos de 160 °C parecen tener una mayor tasa de captación de nicotina en la sangre en períodos de tiempo tempranos (0-1,5 minutos, 0-3 minutos, 0-2 minutos, 0-4 minutos como ejemplo no limitativo) que otras formulaciones de sal de nicotina, sin embargo, también proporcionan una satisfacción comparable a un cigarrillo tradicional o más cercana a un cigarrillo tradicional (en comparación con otras formulaciones de sal de nicotina o en comparación con formulaciones de base libre de nicotina). Como ejemplo no limitativo, los ácidos que cumplen los criterios de la oración anterior incluyen ácido salicílico, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido pirúvico, ácido láurico y ácido levulínico. Las formulaciones de sal de nicotina elaboradas usando ácidos que tienen una diferencia entre el punto de ebullición y el punto de fusión de al menos 50 °C, y un punto de ebullición como máximo 40 °C menor que la temperatura de funcionamiento, y un punto de fusión al menos 40 °C menor que la temperatura de funcionamiento parecen tener una mayor tasa de captación de nicotina en la sangre en períodos de tiempo tempranos (0-1,5 minutos, 0-3 minutos, 0-2 minutos, 0-4 minutos como ejemplo no limitativo) que otras formulaciones de sal de nicotina, sin embargo, también proporcionan una satisfacción comparable a un cigarrillo tradicional o más cercana a un cigarrillo tradicional (en comparación con otras formulaciones de sal de nicotina o en comparación con las formulaciones de base libre de nicotina). La temperatura de funcionamiento puede ser de 100 °C a 300 °C, o de aproximadamente 200 °C, de aproximadamente 150 °C a aproximadamente 250 °C, de 180 °C a 220 °C, de aproximadamente 180 °C a aproximadamente 220 °C, de 185 °C a 215 °C, de aproximadamente 185 °C a aproximadamente 215 °C, de aproximadamente 190 °C a aproximadamente 210 °C, de 190 °C a 210 °C, de 195 °C a 205 °C, o de aproximadamente 195 °C a aproximadamente 205 °C. Como ejemplo no limitativo, los ácidos que cumplen con los criterios de la oración anterior incluyen ácido salicílico, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido pirúvico, ácido láurico y ácido levulínico. En el presente documento se contemplan combinaciones de estos criterios para la preferencia de determinadas formulaciones de sal de nicotina.

Sin embargo, otras razones para excluir determinados ácidos de las formulaciones pueden no estar relacionadas con la tasa de captación de nicotina. Por ejemplo, un ácido puede ser inapropiado para su uso con los materiales del dispositivo (corrosivo o incompatible de otro modo). El ácido sulfúrico es un ejemplo de esto, que puede ser inapropiado para el dispositivo de cigarrillo electrónico. Un ácido puede ser inapropiado para su uso en inhalación o por razones de toxicidad - por lo que no es compatible para el consumo humano, la ingestión o la inhalación. De nuevo, el ácido sulfúrico es un ejemplo de esto, que puede ser inapropiado para un usuario de cigarrillo electrónico, dependiendo de la realización de la composición. Un ácido que sea amargo o de mal sabor de otro modo también puede proporcionar una razón para su exclusión, tal como el ácido acético en algunas realizaciones. Los ácidos que se oxidan a temperatura ambiente o a la temperatura de funcionamiento pueden ser inapropiados para determinadas realizaciones, por ejemplo, ácido sórbico, ya que esto indica una descomposición o reacción o inestabilidad que puede ser indeseable en la formulación. La descomposición de ácidos a temperatura ambiente o de funcionamiento también puede indicar que el ácido es inapropiado para su uso en las formulaciones de realizaciones. Por ejemplo, el ácido cítrico se descompone a 175 °C, y el ácido málico se descompone a 140 °C, por lo que, para un dispositivo que funciona a 200 °C, estos ácidos pueden no ser apropiados. Los ácidos que tienen poca solubilidad en los constituyentes de la composición pueden ser inapropiados para su uso en determinadas realizaciones de las composiciones del presente documento. Por ejemplo, el bitartrato de nicotina con una composición de nicotina y ácido tartárico como una relación molar de 1:2 no producirá una solución a una concentración del 0,5 % (p/p) de nicotina o superior y del 0,9 % (p/p) de ácido tartárico o superior en propilenglicol (PG) o glicerina vegetal (VG) o cualquier mezcla de PG y VG en condiciones ambientales. Tal como se usa en el presente documento, el porcentaje en peso (p/p) se refiere al peso del componente individual sobre el peso de la formulación total.

Tal como se usan en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen referentes en plural a menos que el contexto lo indique claramente de otro modo.

El término "ácido orgánico", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto orgánico con

propiedades ácidas (por ejemplo, mediante la definición de Brønsted-Lowry, o la definición de Lewis). Un ácido orgánico común son los ácidos carboxílicos, cuya acidez está asociada a su grupo carboxilo -COOH. Un ácido dicarboxílico posee dos grupos de ácido carboxílico. La acidez relativa de un orgánico se mide mediante su valor de pK_a y un experto en la técnica sabe cómo determinar la acidez de un ácido orgánico basándose en su valor de pK_a dado. El término "cetoácido", tal como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos orgánicos que contienen un grupo ácido carboxílico y un grupo cetona. Los tipos comunes de cetoácidos incluyen alfa-cetoácidos, o 2-oxoácidos, tal como ácido pirúvico o ácido oxalacético, que tienen el grupo ceto adyacente al ácido carboxílico; beta-cetoácidos, o 3-oxoácidos, tal como ácido acetoacético, que tienen el grupo cetona en el segundo carbono desde el ácido carboxílico; gamma-cetoácidos, o 4-oxoácidos, tal como ácido levulínico, que tienen el grupo cetona en el tercer carbono desde el ácido carboxílico.

El término "cigarrillo electrónico" o "e-cigarrillo" o "dispositivo de vaporización a baja temperatura" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un inhalador electrónico que vaporiza una solución líquida en una neblina de aerosol, simulando el acto de fumar tabaco. La solución líquida comprende una formulación que comprende nicotina. Hay muchos cigarrillos electrónicos que no se parecen en nada a los cigarrillos convencionales. El usuario puede elegir la cantidad de nicotina contenida a través de la inhalación. En general, un cigarrillo electrónico contiene tres componentes esenciales: un cartucho de plástico que sirve como boquilla y depósito para líquido, un "atomizador" que vaporiza el líquido, y una batería. Otros cigarrillos electrónicos de realizaciones incluyen un atomizador y un depósito combinados, denominado "cartomizador" que puede o no ser desechable, una boquilla que puede integrarse con el cartomizador o no, y una batería.

Tal como se usa en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones, a menos que se indique de otro modo, el término "aproximadamente" se refiere a variaciones del 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 10 %, 15 % o 25 %, dependiendo de la realización.

Los portadores adecuados (por ejemplo, un disolvente líquido) para las sales de nicotina descritas en el presente documento incluyen un medio en el que una sal de nicotina es soluble en condiciones ambientales, de modo que la sal de nicotina no forma un precipitado sólido. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, glicerol, propilenglicol, trimetilenglicol, agua, etanol y similares, así como combinaciones de los mismos. Según la invención, el portador líquido contiene glicerol y propilenglicol. En algunas realizaciones, el portador líquido comprende del 0 % al 100 % de propilenglicol y del 100 % al 0 % de glicerina vegetal. En algunas realizaciones, el portador líquido comprende del 10 % al 70 % de propilenglicol y del 90 % al 30 % de glicerina vegetal. En algunas realizaciones, el portador líquido comprende del 20 % al 50 % de propilenglicol y del 80 % al 50 % de glicerina vegetal. En algunas realizaciones, el portador líquido comprende el 30 % de propilenglicol y el 70 % de glicerina vegetal.

Las formulaciones descritas en el presente documento varían en su concentración. En algunas formulaciones, se utiliza una concentración diluida de la sal de nicotina en el portador. En algunas formulaciones, se utiliza una concentración menos diluida de la sal de nicotina en el portador. En algunas formulaciones, la concentración de nicotina en la formulación de sal de nicotina es de aproximadamente el 1 % (p/p) a aproximadamente el 25 % (p/p). En algunas formulaciones, la concentración de nicotina en la formulación de sal de nicotina es de aproximadamente el 1 % (p/p) a aproximadamente el 20 % (p/p). En algunas formulaciones, la concentración de nicotina en la formulación de sal de nicotina es de aproximadamente el 1 % (p/p) a aproximadamente el 18 % (p/p). En algunas realizaciones, la concentración de nicotina en la formulación de sal de nicotina es de aproximadamente el 1 % (p/p) a aproximadamente el 15 % (p/p). En algunas formulaciones, la concentración de nicotina en la formulación de sal de nicotina es de aproximadamente el 4 % (p/p) a aproximadamente el 12 % (p/p). En algunas formulaciones, la concentración de nicotina en la formulación de sal de nicotina es de aproximadamente el 4 % (p/p). En algunas realizaciones, la concentración de nicotina en la formulación de sal de nicotina es de aproximadamente el 2 % (p/p). En algunas formulaciones, la concentración de nicotina en la formulación de sal de nicotina es del 1 % (p/p) al 25 % (p/p). En algunas formulaciones, la concentración de nicotina en la formulación de sal de nicotina es del 1 % (p/p) al 20 % (p/p). En algunas formulaciones, la concentración de nicotina en la formulación de sal de nicotina es del 1 % (p/p) al 18 % (p/p). En algunas formulaciones, la concentración de nicotina en la formulación de sal de nicotina es del 1 % (p/p) al 15 % (p/p). En algunas formulaciones, la concentración de nicotina en la formulación de sal de nicotina es del 4 % (p/p) al 12 % (p/p). En algunas formulaciones, la concentración de nicotina en la formulación de sal de nicotina es del 4 % (p/p). En algunas formulaciones, la concentración de nicotina en la formulación de sal de nicotina es del 2 % (p/p). En algunas formulaciones, se usa una concentración menos diluida de una sal de nicotina junto con una concentración más diluida de una segunda sal de nicotina. En algunas formulaciones, la concentración de nicotina en la primera formulación de sal de nicotina es de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 20 %, y se combina con una segunda formulación de sal de nicotina que tiene una concentración de nicotina en la misma de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 20 % o cualquier intervalo o concentración en la misma. En algunas formulaciones, la concentración de nicotina en la primera formulación de sal de nicotina es del 1 % al 20 %, y se combina con una segunda formulación de sal de nicotina que tiene una concentración de nicotina en la misma del 1 % al 20 % o cualquier intervalo o concentración en la misma. Tal como se usa con respecto a concentraciones de nicotina en las formulaciones de sal de nicotina, el término "aproximadamente" se refiere a intervalos del 0,05 % (es decir, si la concentración es de aproximadamente el 2 %, el intervalo es del 1,95 %-2,05 %), 0,1 (es decir, si la concentración es de aproximadamente el 2 %, el intervalo es del 1,9 %-2,1 %), 0,25 (es decir, si la concentración es de aproximadamente el 2 %, el intervalo es del 1,75 %-2,25 %), 0,5 (es decir, si la concentración es de aproximadamente el 2 %, el intervalo es del 1,5 %-2,5 %), o 1 (es decir, si la concentración es de aproximadamente el 4 %, el intervalo es del 3 %-5 %),

dependiendo de la realización.

Las sales de nicotina se forman mediante la adición de un ácido adecuado, incluidos ácidos orgánicos o inorgánicos. En algunas formulaciones proporcionadas en el presente documento, los ácidos orgánicos adecuados son ácidos carboxílicos. Los ejemplos de ácidos carboxílicos orgánicos divulgados en el presente documento son ácidos monocarboxílicos, ácidos dicarboxílicos (ácido orgánico que contiene dos grupos de ácido carboxílico), ácidos carboxílicos que contienen un grupo aromático tal como ácidos benzoicos, ácidos hidroxicarboxílicos, ácidos carboxílicos heterocíclicos, ácidos terpenoides, ácidos de azúcar; tales como los ácidos pécticos, aminoácidos, ácidos cicloalifáticos, ácidos carboxílicos alifáticos, ácidos cetocarboxílicos, y similares. En algunas formulaciones proporcionadas en el presente documento, los ácidos orgánicos usados en el presente documento son ácidos monocarboxílicos. Las sales de nicotina se forman a partir de la adición de un ácido adecuado a la nicotina. En algunas formulaciones proporcionadas en el presente documento, las relaciones estequiométricas de la nicotina con respecto al ácido (nicotina:ácido) son 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 2:3, 2:5, 2:7, 3:4, 3:5, 3:7, 3:8, 3:10, 3:11, 4:5, 4:7, 4:9, 4:10, 4:11, 4:13, 4:14, 4:15, 5:6, 5:7, 5:8, 5:9, 5:11, 5:12, 5:13, 5:14, 5:16, 5:17, 5:18 o 5:19. En algunas formulaciones proporcionadas en el presente documento, las relaciones estequiométricas de la nicotina con respecto al ácido son 1:1, 1:2, 1:3 o 1:4 (nicotina:ácido).

La nicotina es una molécula de alcaloide que comprende dos nitrógenos básicos. Puede ocurrir en diferentes estados de protonación. Por ejemplo, si no existe protonación, la nicotina se denomina la "base libre". Si un nitrógeno está protonado, entonces la nicotina sería "monoprotonada".

Las formulaciones de sal de nicotina pueden formarse añadiendo un ácido adecuado a la nicotina, agitando la mezcla pura a temperatura ambiente o a temperatura elevada, y luego diluyendo la mezcla pura con una mezcla de portador, tal como una mezcla de propilenglicol y glicerina. En algunas realizaciones, el ácido adecuado se disuelve completamente por la nicotina antes de la dilución. Es posible que la nicotina no disuelva completamente el ácido adecuado antes de la dilución. La adición del ácido adecuado a la nicotina para formar una mezcla pura puede provocar una reacción exotérmica. La adición del ácido adecuado a la nicotina para formar una mezcla pura puede llevarse a cabo a 55 °C. La adición del ácido adecuado a la nicotina para formar una mezcla pura puede llevarse a cabo a 90 °C. La mezcla pura puede enfriarse hasta temperatura ambiente antes de la dilución. La dilución puede realizarse a temperatura elevada.

Las formulaciones de sal de nicotina pueden prepararse combinando nicotina y un ácido adecuado en una mezcla de portador, tal como una mezcla de propilenglicol y glicerina. La mezcla de nicotina y una primera mezcla de portador se combina con una mezcla de un ácido adecuado en una segunda mezcla de portador. En algunas realizaciones, la primera y la segunda mezcla de portador son idénticas en composición. En algunas realizaciones, la primera y segunda mezcla de portador no son idénticas en composición. En algunas realizaciones, se requiere el calentamiento de la mezcla de nicotina/ácido/portador para facilitar la disolución completa.

En algunas realizaciones, las formulaciones de sal de nicotina pueden prepararse y añadirse a una solución de una relación de 3:7 en peso de propilenglicol (PG)/glicerina vegetal (VG) y mezclarse concienzudamente. Si bien se describe en el presente documento que se producen 10 g de cada una de las formulaciones, todos los procedimientos indicados *infra* son escalables.

La formulación óptima de sal de nicotina puede determinarse mediante la presión de vapor del ácido constituyente. En algunas realizaciones, las formulaciones de sal de nicotina comprenden un ácido con una presión de vapor que es similar a la presión de vapor de la base libre de nicotina. En algunas realizaciones, las formulaciones de sal de nicotina se forman a partir de un ácido con una presión de vapor que es similar a la presión de vapor de la base libre de nicotina a la temperatura de calentamiento del dispositivo. La Figura 3 ilustra esta tendencia. Las sales de nicotina formadas a partir de nicotina y ácido benzoico; nicotina y ácido salicílico; o nicotina y ácido levulínico son sales que producen una satisfacción en un usuario individual consistente con una transferencia eficiente de nicotina y un rápido aumento de los niveles plasmáticos de nicotina. Este patrón puede deberse al mecanismo de acción durante el calentamiento de la formulación de sal de nicotina. La sal de nicotina puede disociarse a, o justo por debajo de, la temperatura de calentamiento del dispositivo, dando como resultado una mezcla de base libre de nicotina y el ácido individual. En ese punto, si tanto la nicotina como el ácido tienen presiones de vapor similares, pueden formarse como aerosol al mismo tiempo, dando lugar a una transferencia tanto de la base libre de nicotina como del ácido constituyente al usuario.

La formulación líquida de sal de nicotina para generar un aerosol inhalable al calentar en un cigarrillo electrónico puede comprender una sal de nicotina en un portador líquido biológicamente aceptable; en donde el ácido usado para formar dicha sal de nicotina se caracteriza por una presión de vapor de entre 2,66-533,29 kPa (20-4.000 mmHg) a 200 °C. En algunas realizaciones, el ácido usado para formar la sal de nicotina se caracteriza por una presión de vapor entre 2,66-266,66 kPa (20-2.000 mmHg) a 200 °C. En algunas realizaciones, el ácido usado para formar la sal de nicotina se caracteriza por una presión de vapor de entre 13,33-40 kPa (100-300 mmHg) a 200 °C.

Inesperadamente, diferentes formulaciones de sal de nicotina produjeron grados de satisfacción variables en un individuo. En algunas realizaciones, el grado de protonación de la sal de nicotina afectó a la satisfacción, de modo que más protonación era menos satisfactoria en comparación con menos protonación. La sal de nicotina formada puede ser monoprotonada. La sal de nicotina formada puede ser diprotonada. La sal de nicotina puede existir en más de un

estado de protonación, por ejemplo, un equilibrio de sales de nicotina monoprotonadas y diprotonadas. El grado de protonación de la molécula de nicotina puede depender de la relación estequiométrica de nicotina:ácido usada en la reacción de formación de la sal. El grado de protonación de la molécula de nicotina puede depender del disolvente. Es posible que se desconozca el grado de protonación de la molécula de nicotina. En algunas realizaciones, sales de nicotina monoprotonadas produjeron un alto grado de satisfacción en el usuario. Por ejemplo, el benzoato de nicotina y el salicilato de nicotina son sales de nicotina monoprotonadas y todas producen un alto grado de satisfacción en el usuario. La razón de esta tendencia puede explicarse mediante un mecanismo de acción en donde la nicotina primero se desprotona antes de transferirla al vapor con el ácido constituyente y luego se retiene y estabiliza después de volver a protonarse por el ácido que va aguas abajo hacia los pulmones del usuario. Puede ser más fácil retirar un protón frente a dos protones, lo que da como resultado una mejor eficiencia de la transferencia. Además, la falta de satisfacción de la base libre de nicotina indica que puede ser importante un segundo factor. Una sal de nicotina puede tener un mejor rendimiento cuando está en su grado óptimo de protonación, dependiendo de la sal. Por ejemplo, el piruvato de nicotina es una sal de nicotina con una relación nicotina:ácido de 1:2. La formulación que contiene piruvato de nicotina (1:2) puede suministrar más satisfacción al usuario que una que contiene la misma cantidad de nicotina, pero solo la mitad de la cantidad de ácido pirúvico, es decir, piruvato de nicotina (1:1). Esto puede explicarse porque 1 mol de nicotina produce una sal con 2 moles de ácido pirúvico. Cuando no hay suficiente ácido pirúvico para asociarse con todas las moléculas de nicotina, la base libre de nicotina que queda sin protonar en la formulación puede reducir la satisfacción que proporciona la formulación.

El sabor del ácido constituyente usado en la formación de las sales puede ser una consideración al elegir el ácido. Un ácido adecuado puede tener una toxicidad mínima o nula para los seres humanos en las concentraciones usadas. Un ácido adecuado puede ser compatible con los componentes del cigarrillo electrónico con los que entra en contacto o podría entrar en contacto a las concentraciones usadas. Es decir, dicho ácido no se degrada ni reacciona de otro modo con los componentes del cigarrillo electrónico con los que entra en contacto o podría entrar en contacto. El sabor del ácido constituyente usado en la formación de las sales puede ser una consideración al elegir un ácido adecuado. La concentración de la sal de nicotina en el portador puede afectar la satisfacción del usuario individual. En algunas realizaciones, el aroma de la formulación se ajusta cambiando el ácido. En algunas realizaciones, el aroma de la formulación se ajusta añadiendo aromatizantes exógenos. En algunas realizaciones, se usa un ácido de sabor u olor desagradables en cantidades mínimas para mitigar tales características. En algunas realizaciones, se añade a la formulación un ácido exógeno de olor o sabor agradables. Los ejemplos de sales que pueden proporcionar sabor y aroma al aerosol principal a determinados niveles incluyen acetato de nicotina, oxalato de nicotina, malato de nicotina, isovalerato de nicotina, lactato de nicotina, citrato de nicotina, fenilacetato de nicotina y miristato de nicotina.

Las formulaciones de sal de nicotina pueden generar un aerosol inhalable al calentarlas en un cigarrillo electrónico. La cantidad de aerosol de nicotina o de sal de nicotina inhalada puede determinarse por el usuario. El usuario puede, por ejemplo, modificar la cantidad de nicotina o sal de nicotina inhalada ajustando su fuerza de inhalación.

En el presente documento se describen formulaciones que comprenden dos o más sales de nicotina. En algunas realizaciones, en donde una formulación comprende dos o más sales de nicotina, cada sal de nicotina individual se forma tal como se describe en el presente documento.

Las formulaciones de sal de nicotina, tal como se usan en el presente documento, se refieren a una sola o mezcla de sales de nicotina con otros componentes químicos adecuados usados para cigarrillos electrónicos, tales como portadores, estabilizadores, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes. En determinadas realizaciones, la formulación de sal de nicotina se agita en condiciones ambientales durante 20 minutos. En determinadas realizaciones, la formulación de sal de nicotina se calienta y se agita a 55°C durante 20 minutos. En determinadas realizaciones, la formulación de sal de nicotina se calienta y se agita a 90°C durante 60 minutos. En determinadas realizaciones, la formulación facilita la administración de nicotina a un organismo (por ejemplo, pulmón).

La nicotina de las formulaciones de sal de nicotina proporcionadas en el presente documento es o bien nicotina de origen natural (por ejemplo, de extracto de especies nicotínicas tales como el tabaco), o bien nicotina sintética. En algunas realizaciones, la nicotina es (-)-nicotina, (+)-nicotina, o una mezcla de las mismas. En algunas realizaciones, la nicotina se emplea en forma relativamente pura (por ejemplo, más de aproximadamente el 80 % pura, 85 % pura, 90 % pura, 95 % pura o 99 % pura). En algunas realizaciones, la nicotina para la formulación de sal de nicotina proporcionada en el presente documento tiene un aspecto "transparente como el agua" con el fin de evitar o minimizar la formación de residuos alquitranados durante las etapas posteriores de formación de la sal.

Las formulaciones de sal de nicotina usadas para los cigarrillos electrónicos descritas en el presente documento, según la invención, tienen una concentración de nicotina del 0,5 % (p/p) al 20 % (p/p) formada por la sal de nicotina, en donde la concentración es de peso de nicotina con respecto a peso total de la solución, es decir (p/p). En determinadas realizaciones, las formulaciones de sal de nicotina proporcionadas en el presente documento tienen una concentración de nicotina de aproximadamente el 1 % (p/p) a aproximadamente el 20 % (p/p). En determinadas realizaciones, las formulaciones de sal de nicotina proporcionadas en el presente documento tienen una concentración de nicotina de aproximadamente el 1 % (p/p) a aproximadamente el 18 % (p/p). En determinadas realizaciones, las formulaciones de sal de nicotina proporcionadas en este documento tienen una concentración de nicotina de aproximadamente el 1 % (p/p) a aproximadamente el 15 % (p/p). En determinadas realizaciones, las formulaciones de

sal de nicotina proporcionadas en el presente documento tienen una concentración de nicotina de aproximadamente el 4 % (p/p) a aproximadamente el 12 % (p/p). En determinadas realizaciones, las formulaciones de sal de nicotina proporcionadas en el presente documento tienen una concentración de nicotina de aproximadamente el 1 % (p/p) a aproximadamente el 18 % (p/p), de aproximadamente el 3 % (p/p) a aproximadamente el 15 % (p/p), o de aproximadamente el 4 % (p/p) a aproximadamente el 12 % (p/p). En determinadas realizaciones, las formulaciones de sal de nicotina proporcionadas en el presente documento tienen una concentración de nicotina de aproximadamente el 0,5 % (p/p) a aproximadamente el 10 % (p/p). En determinadas realizaciones, las formulaciones de sal de nicotina proporcionadas en el presente documento tienen una concentración de nicotina de aproximadamente el 0,5 % (p/p) a aproximadamente el 5 % (p/p). En determinadas realizaciones, las formulaciones de sal de nicotina proporcionadas en el presente documento tienen una concentración de nicotina de aproximadamente el 0,5 % (p/p) a aproximadamente el 4 % (p/p). En determinadas realizaciones, las formulaciones de sal de nicotina proporcionadas en el presente documento tienen una concentración de nicotina de aproximadamente el 0,5 % (p/p) a aproximadamente el 3 % (p/p). En determinadas realizaciones, las formulaciones de sal de nicotina proporcionadas en el presente documento tienen una concentración de nicotina de aproximadamente el 0,5 % (p/p) a aproximadamente el 2 % (p/p). En determinadas realizaciones, las formulaciones de sal de nicotina proporcionadas en el presente documento tienen una concentración de nicotina de aproximadamente el 0,5 % (p/p) a aproximadamente el 1 % (p/p). En determinadas realizaciones, las formulaciones de sal de nicotina proporcionadas en el presente documento tienen una concentración de nicotina de aproximadamente el 1 % (p/p) a aproximadamente el 10 % (p/p). En determinadas realizaciones, las formulaciones de sal de nicotina proporcionadas en el presente documento tienen una concentración de nicotina de aproximadamente el 1 % (p/p) a aproximadamente el 5 % (p/p). En determinadas realizaciones, las formulaciones de sal de nicotina proporcionadas en el presente documento tienen una concentración de nicotina de aproximadamente el 1 % (p/p) a aproximadamente el 4 % (p/p). En determinadas realizaciones, las formulaciones de sal de nicotina proporcionadas en el presente documento tienen una concentración de nicotina de aproximadamente el 1 % (p/p) a aproximadamente el 3 % (p/p). En determinadas realizaciones, las formulaciones de sal de nicotina proporcionadas en el presente documento tienen una concentración de nicotina de aproximadamente el 1 % (p/p) a aproximadamente el 2 % (p/p). En determinadas realizaciones, las formulaciones de sal de nicotina proporcionadas en el presente documento tienen una concentración de nicotina de aproximadamente el 2 % (p/p) a aproximadamente el 10 % (p/p). En determinadas realizaciones, las formulaciones de sal de nicotina proporcionadas en el presente documento tienen una concentración de nicotina de aproximadamente el 2 % (p/p) a aproximadamente el 5 % (p/p). En determinadas realizaciones, las formulaciones de sal de nicotina proporcionadas en el presente documento tienen una concentración de nicotina de aproximadamente el 2 % (p/p) a aproximadamente el 4 % (p/p). Determinadas realizaciones proporcionan una formulación de sal de nicotina que tiene una concentración de nicotina de aproximadamente el 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1,0 %, 1,1 %, 1,2 %, 1,3 %, 1,4 %, 1,5 %, 1,6 %, 1,7 %, 1,8 %, 1,9 %, 2,0 %, 2,1 %, 2,2 %, 2,3 %, 2,4 %, 2,5 %, 2,6 %, 2,7 %, 2,8 %, 2,9 %, 3,0 %, 3,1 %, 3,2 %, 3,3 %, 3,4 %, 3,5 %, 3,6 %, 3,7 %, 3,8 %, 3,9 %, 4,0 %, 4,5 %, 5,0 %, 5,5 %, 6,0 %, 6,5 %, 7,0 %, 7,5 %, 8,0 %, 8,5 %, 9,0 %, 9,5 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 % o 20 % (p/p), o más, incluyendo cualquier incremento en la misma. Determinadas realizaciones proporcionan una formulación de sal de nicotina que tiene una concentración de nicotina de aproximadamente el 5 % (p/p). Determinadas realizaciones proporcionan una formulación de sal de nicotina que tiene una concentración de nicotina de aproximadamente el 4 % (p/p). Determinadas realizaciones proporcionan una formulación de sal de nicotina que tiene una concentración de nicotina de aproximadamente el 3 % (p/p). Determinadas realizaciones proporcionan una formulación de sal de nicotina que tiene una concentración de nicotina de aproximadamente el 2 % (p/p). Determinadas realizaciones proporcionan una formulación de sal de nicotina que tiene una concentración de nicotina de aproximadamente el 1 % (p/p). Determinadas realizaciones proporcionan una formulación de sal de nicotina que tiene una concentración de nicotina de aproximadamente el 0,5 % (p/p).

La formulación puede comprender además uno o más aromatizantes.

El ácido adecuado para la formulación de sal de nicotina puede tener una presión de vapor $>2,66$ kPa (>20 mmHg) a 200°C y no es corrosivo para el cigarrillo electrónico ni es tóxico para los seres humanos. En algunas realizaciones, el ácido adecuado para la formación de la sal de nicotina se selecciona del grupo que consiste en ácido salicílico, ácido fórmico, ácido sórbico, ácido acético, ácido benzoico, ácido pirúvico, ácido láurico y ácido levulínico.

El ácido adecuado para la formulación de sal de nicotina puede tener una presión de vapor de aproximadamente $2,66$ a $26,6$ kPa (20 a 200 mmHg) a 200°C y no es corrosivo para el cigarrillo electrónico ni es tóxico para los seres humanos. En algunas realizaciones, el ácido adecuado para la formación de sal de nicotina se selecciona del grupo que consiste en ácido salicílico, ácido benzoico, ácido láurico y ácido levulínico.

El ácido adecuado para la formulación de sal de nicotina puede tener un punto de fusión $<160^{\circ}\text{C}$, un punto de ebullición $>160^{\circ}\text{C}$, una diferencia de al menos 50 grados entre el punto de fusión y el punto de ebullición, y no es corrosivo para el cigarrillo electrónico ni es tóxico para los seres humanos. En algunas realizaciones, el ácido adecuado para la formación de sal de nicotina tiene un punto de fusión al menos 40 grados menor que la temperatura de funcionamiento del cigarrillo electrónico, un punto de ebullición no más de 40 grados menor que la temperatura de funcionamiento del cigarrillo electrónico, una diferencia de al menos 50 grados entre el punto de fusión y el punto de ebullición, y no es corrosivo para el cigarrillo electrónico ni es tóxico para los seres humanos; en donde la temperatura de funcionamiento es de 200°C . En algunas realizaciones, el ácido adecuado para la formación de sal de nicotina se selecciona del grupo que consiste en ácido salicílico, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido pirúvico, ácido láurico y ácido levulínico.

El ácido adecuado para la formulación de sal de nicotina no se descompone a la temperatura de funcionamiento del cigarrillo electrónico. En algunas realizaciones, el ácido adecuado para la formación de sal de nicotina no se oxida a la temperatura de funcionamiento del cigarrillo electrónico. En algunas realizaciones, el ácido adecuado para la formación de sal de nicotina no se oxida a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, el ácido adecuado para la formación de sal de nicotina no proporciona un sabor desagradable. En algunas realizaciones, el ácido adecuado para la formación de sal de nicotina tiene una buena solubilidad en una formulación líquida para su uso en un cigarrillo electrónico.

En el presente documento se proporciona un cigarrillo electrónico 2 que tiene un compartimento de almacenamiento de fluido 4 que comprende una realización de una formulación de sal de nicotina de cualquier realización descrita en el presente documento dentro del compartimento de almacenamiento de fluido descrito en el presente documento. Se muestra una realización en la FIG. 7. El cigarrillo electrónico 2 de la FIG. 7 incluye un extremo de boca 6 y un extremo de carga 8. El extremo de boca 6 incluye una boquilla 10. El extremo de carga 8 puede conectarse a una batería o a un cargador o a ambos, en donde la batería está dentro de un cuerpo del cigarrillo electrónico, y el cargador está separado de la batería y se acopla al cuerpo o a la batería para cargar la batería. En algunas realizaciones, el cigarrillo electrónico comprende una batería recargable dentro de un cuerpo 14 del cigarrillo electrónico y el extremo de carga 8 comprende una conexión 12 para cargar la batería recargable. En algunas realizaciones, el cigarrillo electrónico comprende un cartomizador que comprende el compartimento de almacenamiento de fluido y un atomizador. En algunas realizaciones, el atomizador comprende un calefactor. En algunas realizaciones, el compartimento de almacenamiento de fluido 4 puede separarse de un atomizador. En algunas realizaciones, el compartimento de almacenamiento de fluido 4 puede reemplazarse como parte de un cartucho reemplazable. En algunas realizaciones, el compartimento de almacenamiento de fluido 4 puede rellenarse. En algunas realizaciones, la boquilla 10 es reemplazable.

En el presente documento se proporciona un cartomizador 18 para un cigarrillo electrónico 2 que tiene un compartimento de almacenamiento de fluido 4 que comprende una realización de una formulación de sal de nicotina de cualquier realización descrita en el presente documento dentro del compartimento de almacenamiento de fluido descrito en el presente documento. La realización del cartomizador 18 de la FIG. 8 incluye un extremo de boca 6, y un extremo de conexión 16. El extremo de conexión 16 en la realización de la FIG. 8 acopla el cartomizador 14 al cuerpo de un cigarrillo electrónico, o a una batería del cigarrillo electrónico, o a ambos. El extremo de boca 6 incluye una boquilla 10. En algunas realizaciones, el cartomizador no incluye una boquilla, y en tales realizaciones, el cartomizador puede acoplarse a una boquilla de un cigarrillo electrónico, o el cartomizador puede acoplarse a una batería o cuerpo de un cigarrillo electrónico, mientras que la boquilla también se acopla a la batería o al cuerpo del cigarrillo electrónico. En algunas realizaciones, la boquilla es integral con el cuerpo del cigarrillo electrónico. En algunas realizaciones, incluida la realización de la FIG. 8, el cartomizador 18 comprende el compartimento de almacenamiento de fluido 4 y un atomizador (no mostrado). En algunas realizaciones, el atomizador comprende un calefactor (no mostrado).

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de formulaciones de sal de nicotina

Se prepararon diversas formulaciones de nicotina y se añadieron a una solución de relación 3:7 en peso de propilenglicol (PG)/glicerina vegetal (VG) y se mezclaron concienzudamente. Los ejemplos que se muestran a continuación se usaron para preparar 10 g de cada una de las formulaciones. Todos los procedimientos son escalables.

Por ejemplo, con el fin de elaborar formulaciones de nicotina con una concentración final de equivalente de base libre de nicotina del 2 % (p/p), se aplicaron los siguientes procedimientos a cada formulación individual.

- Formulación de sal de benzoato de nicotina: se añadieron 0,15 g de ácido benzoico a un vaso de precipitados seguido de la adición de 0,2 g de nicotina al mismo vaso de precipitados. La mezcla se agitó a 55 °C durante 20 minutos hasta que el ácido benzoico se disolvió completamente y se formó una mezcla aceitosa de color naranja. La mezcla se enfrió hasta condiciones ambientales. Se añadieron 9,65 g de solución de PG/VG (3:7) a la sal de benzoato de nicotina naranja y la mezcla se agitó hasta que se consiguió una solución de formulación visualmente homogénea.
- También puede prepararse una formulación de sal de benzoato de nicotina añadiendo 0,15 g de ácido benzoico a un vaso de precipitados seguido de la adición de 0,2 g de nicotina y 9,65 g de solución de PG/VG (3:7) al mismo vaso de precipitados. A continuación, la mezcla se agitó a 55 °C durante 20 minutos hasta que se consiguió una solución de formulación visualmente homogénea sin productos químicos sin disolver.
- Se elaboró una formulación de sal de citrato de nicotina añadiendo 0,47 g de ácido cítrico a un vaso de precipitados seguido de la adición de 0,2 g de nicotina y 9,33 g de solución de PG/VG (3:7) al mismo vaso de precipitados. A continuación, la mezcla se agitó a 90 °C durante 60 minutos hasta que se consiguió una solución de formulación visualmente homogénea sin productos químicos sin disolver.
- Se elaboró una formulación de sal de malato de nicotina añadiendo 0,33 g de ácido L-málico a un vaso de

precipitados seguido de la adición de 0,2 g de nicotina y 9,47 g de solución de PG/VG (3:7) al mismo vaso de precipitados. A continuación, la mezcla se agitó a 90 °C durante 60 minutos hasta que se consiguió una solución de formulación visualmente homogénea sin productos químicos sin disolver.

- 5 – Se elaboró una formulación de sal de succinato de nicotina añadiendo 0,29 g de ácido succínico a un vaso de precipitados seguido de la adición de 0,2 g de nicotina y 9,51 g de solución de PG/VG (3:7) al mismo vaso de precipitados. A continuación, la mezcla se agitó a 90 °C durante 60 minutos hasta que se consiguió una solución de formulación visualmente homogénea sin productos químicos sin disolver.
- 10 – Se elaboró una formulación de sal de salicilato de nicotina añadiendo 0,17 g de ácido salicílico a un vaso de precipitados seguido de la adición de 0,2 g de nicotina y 9,63 g de solución de PG/VG (3:7) al mismo vaso de precipitados. A continuación, la mezcla se agitó a 90 °C durante 60 minutos hasta que se consiguió una solución de formulación visualmente homogénea sin productos químicos sin disolver.
- 15 – También puede elaborarse una formulación de sal de salicilato de nicotina añadiendo 0,17 g de ácido salicílico a un vaso de precipitados seguido de 0,2 g de nicotina al mismo vaso de precipitados. La mezcla se agitó a 90 °C durante 60 minutos hasta que el ácido salicílico se disolvió por completo y se formó una mezcla aceitosa de color naranja. La mezcla bien se enfrió hasta condiciones ambientales o bien se mantuvo a 90 °C cuando se añadieron 9,63 g de solución de PG/VG (3:7). A continuación, la mezcla se agitó a 90 °C hasta que se consiguió una solución de formulación visualmente homogénea sin productos químicos sin disolver.
- 20 – Se elaboró una formulación de base libre de nicotina añadiendo 0,2 g de nicotina a un vaso de precipitados seguido de la adición de 9,8 g de solución de PG/VG (3:7) al mismo vaso de precipitados. A continuación, la mezcla se agitó en condiciones ambientales durante 10 minutos hasta que se consiguió una solución de formulación visualmente homogénea.

Por ejemplo, con el fin de preparar formulaciones de sal de nicotina con una concentración final de equivalente de base libre de nicotina del 3 % (p/p), se aplicaron los siguientes procedimientos a cada formulación individual.

- 25 – Formulación de sal de benzoato de nicotina: se añadieron 0,23 g de ácido benzoico a un vaso de precipitados seguido de la adición de 0,3 g de nicotina al mismo vaso de precipitados. La mezcla se agitó a 55 °C durante 20 minutos hasta que el ácido benzoico se disolvió completamente y se formó una mezcla aceitosa de color naranja. La mezcla se enfrió hasta condiciones ambientales. Se añadieron 9,47 g de solución de PG/VG (3:7) a la sal de benzoato de nicotina naranja y la mezcla se agitó hasta que se consiguió una solución de formulación visualmente homogénea.
- 30 – También puede elaborarse una formulación de sal de benzoato de nicotina añadiendo 0,23 g de ácido benzoico a un vaso de precipitados seguido de la adición de 0,3 g de nicotina y 9,47 g de solución de PG/VG (3:7) al mismo vaso de precipitados. A continuación, la mezcla se agitó a 55 °C durante 20 minutos hasta que se consiguió una solución de formulación visualmente homogénea sin productos químicos sin disolver.
- 35 – Se elaboró una formulación de sal de citrato de nicotina añadiendo 0,71 g de ácido cítrico a un vaso de precipitados seguido de la adición de 0,3 g de nicotina y 8,99 g de solución de PG/VG (3:7) al mismo vaso de precipitados. A continuación, la mezcla se agitó a 90 °C durante 60 minutos hasta que se consiguió una solución de formulación visualmente homogénea sin productos químicos sin disolver.
- 40 – Se elaboró una formulación de sal de malato de nicotina añadiendo 0,5 g de ácido L-málico a un vaso de precipitados seguido de la adición de 0,3 g de nicotina y 9,2 g de solución de PG/VG (3:7) al mismo vaso de precipitados. A continuación, la mezcla se agitó a 90 °C durante 60 minutos hasta que se consiguió una solución de formulación visualmente homogénea sin productos químicos sin disolver.
- 45 – Se elaboró una formulación de sal de levulinato de nicotina añadiendo 0,64 g de ácido levulínico fundido a un vaso de precipitados seguido de la adición de 0,3 g de nicotina al mismo vaso de precipitados. La mezcla se agitó en condiciones ambientales durante 10 minutos. Tuvo lugar una reacción exotérmica y se produjo un producto aceitoso. Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadieron 9,06 g de solución de PG/VG (3:7) al mismo vaso de precipitados. A continuación, la mezcla se agitó en condiciones ambientales durante 20 minutos hasta que se consiguió una solución de formulación visualmente homogénea.
- 50 – Se elaboró una formulación de sal de piruvato de nicotina añadiendo 0,33 g de ácido pirúvico a un vaso de precipitados seguido de la adición de 0,3 g de nicotina al mismo vaso de precipitados. La mezcla se agitó en condiciones ambientales durante 10 minutos. Tuvo lugar una reacción exotérmica y se produjo un producto aceitoso. Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadieron 9,37 g de solución de PG/VG (3:7) al mismo vaso de precipitados. A continuación, la mezcla se agitó en condiciones ambientales durante 20 minutos hasta que se consiguió una solución de formulación visualmente homogénea.
- Se elaboró una formulación de sal de succinato de nicotina añadiendo 0,44 g de ácido succínico a un vaso de

precipitados seguido de la adición de 0,3 g de nicotina y 9,26 g de solución de PG/VG (3:7) al mismo vaso de precipitados. A continuación, la mezcla se agitó a 90 °C durante 60 minutos hasta que se consiguió una solución de formulación visualmente homogénea sin productos químicos sin disolver.

- 5 — Se elaboró una formulación de sal de salicilato de nicotina añadiendo 0,26 g de ácido salicílico a un vaso de precipitados seguido de la adición de 0,3 g de nicotina y 9,44 g de solución de PG/VG (3:7) al mismo vaso de precipitados. A continuación, la mezcla se agitó a 90 °C durante 60 minutos hasta que se consiguió una solución de formulación visualmente homogénea sin productos químicos sin disolver.
- 10 — También puede elaborarse una formulación de sal de salicilato de nicotina añadiendo 0,26 g de ácido salicílico a un vaso de precipitados seguido de la adición de 0,3 g de nicotina al mismo vaso de precipitados. La mezcla se agitó a 90 °C durante 60 minutos hasta que el ácido salicílico se disolvió por completo y se formó una mezcla aceitosa de color naranja. La mezcla o bien se enfrió hasta condiciones ambientales o bien se mantuvo a 90 °C cuando se añadieron 9,44 g de solución de PG/VG (3:7). A continuación, la mezcla se agitó a 90 °C hasta que se consiguió una solución de formulación visualmente homogénea sin productos químicos sin disolver.
- 15 — Se elaboró una formulación de base libre de nicotina añadiendo 0,3 g de nicotina a un vaso de precipitados seguido de la adición de 9,7 g de solución de PG/VG (3:7) al mismo vaso de precipitados. A continuación, la mezcla se agitó en condiciones ambientales durante 10 minutos hasta que se consiguió una solución de formulación visualmente homogénea.

Por ejemplo, con el fin de elaborar formulaciones de sal de nicotina con una concentración final de equivalente de base libre de nicotina del 4 % (p/p), se aplicaron los siguientes procedimientos a cada formulación individual.

- 20 — Formulación de sal de benzoato de nicotina: se añadieron 0,3 g de ácido benzoico a un vaso de precipitados seguido de la adición de 0,4 g de nicotina al mismo vaso de precipitados. La mezcla se agitó a 55 °C durante 20 minutos hasta que el ácido benzoico se disolvió completamente y se formó una mezcla aceitosa de color naranja. La mezcla se enfrió hasta condiciones ambientales. Se añadieron 9,7 g de solución de PG/VG (3:7) a la sal de benzoato de nicotina naranja y la mezcla se agitó hasta que se consiguió una solución de formulación visualmente homogénea.
- 25 — También puede elaborarse una formulación de sal de benzoato de nicotina añadiendo 0,3 g de ácido benzoico a un vaso de precipitados seguido de la adición de 0,4 g de nicotina y 9,7 g de solución de PG/VG (3:7) al mismo vaso de precipitados. A continuación, la mezcla se agitó a 55 °C durante 20 minutos hasta que se consiguió una solución de formulación visualmente homogénea sin productos químicos sin disolver.
- 30 Por ejemplo, con el fin de elaborar formulaciones de sal de nicotina con una concentración final de equivalente de base libre de nicotina del 5 % (p/p), se aplicaron los siguientes procedimientos a cada formulación individual.
- 35 — Formulación de sal de benzoato de nicotina: se añadieron 0,38 g de ácido benzoico a un vaso de precipitados seguido de la adición de 0,5 g de nicotina al mismo vaso de precipitados. La mezcla se agitó a 55 °C durante 20 minutos hasta que el ácido benzoico se disolvió completamente y se formó una mezcla aceitosa de color naranja. La mezcla se enfrió hasta condiciones ambientales. Se añadieron 9,12 g de solución de PG/VG (3:7) a la sal de benzoato de nicotina naranja y la mezcla se agitó hasta que se consiguió una solución de formulación visualmente homogénea.
- 40 — También puede elaborarse una formulación de sal de benzoato de nicotina añadiendo 0,38 g de ácido benzoico a un vaso de precipitados seguido de la adición de 0,5 g de nicotina y 9,12 g de solución de PG/VG (3:7) al mismo vaso de precipitados. A continuación, la mezcla se agitó a 55 °C durante 20 minutos hasta que se consiguió una solución de formulación visualmente homogénea sin productos químicos sin disolver.
- 45 — Se elaboró una formulación de sal de malato de nicotina añadiendo 0,83 g de ácido L-málico a un vaso de precipitados seguido de la adición de 0,5 g de nicotina y 8,67 g de solución de PG/VG (3:7) al mismo vaso de precipitados. A continuación, la mezcla se agitó a 90 °C durante 60 minutos hasta que se consiguió una solución de formulación visualmente homogénea sin productos químicos sin disolver.
- 50 — Se elaboró una formulación de sal de levulinato de nicotina añadiendo 1,07 g de ácido levulínico fundido a un vaso de precipitados seguido de la adición de 0,5 g de nicotina al mismo vaso de precipitados. La mezcla se agitó en condiciones ambientales durante 10 minutos. Tuvo lugar una reacción exotérmica y se produjo un producto aceitoso. Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadieron 8,43 g de solución de PG/VG (3:7) al mismo vaso de precipitados. A continuación, la mezcla se agitó en condiciones ambientales durante 20 minutos hasta que se consiguió una solución de formulación visualmente homogénea.
- Se elaboró una formulación de sal de piruvato de nicotina añadiendo 0,54 g de ácido pirúvico a un vaso de precipitados seguido de la adición de 0,5 g de nicotina al mismo vaso de precipitados. La mezcla se agitó en condiciones ambientales durante 10 minutos. Tuvo lugar una reacción exotérmica y se produjo un producto

aceitoso. Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadieron 8,96 g de solución de PG/VG (3:7) al mismo vaso de precipitados. A continuación, la mezcla se agitó en condiciones ambientales durante 20 minutos hasta que se consiguió una solución de formulación visualmente homogénea.

- 5 – Se elaboró una formulación de sal de succinato de nicotina añadiendo 0,73 g de ácido succínico a un vaso de precipitados seguido de la adición de 0,5 g de nicotina y 8,77 g de solución de PG/VG (3:7) al mismo vaso de precipitados. A continuación, la mezcla se agitó a 90 °C durante 60 minutos hasta que se consiguió una solución de formulación visualmente homogénea sin productos químicos sin disolver.
- 10 – Se elaboró una formulación de sal de salicilato de nicotina añadiendo 0,43 g de ácido salicílico a un vaso de precipitados seguido de la adición de 0,5 g de nicotina y 9,07 g de solución de PG/VG (3:7) al mismo vaso de precipitados. A continuación, la mezcla se agitó a 90 °C durante 60 minutos hasta que se consiguió una solución de formulación visualmente homogénea sin productos químicos sin disolver.
- 15 – También puede elaborarse una formulación de sal de salicilato de nicotina añadiendo 0,43 g de ácido salicílico a un vaso de precipitados seguido de 0,5 g de nicotina al mismo vaso de precipitados. La mezcla se agitó a 90 °C durante 60 minutos hasta que el ácido salicílico se disolvió por completo y se formó una mezcla aceitosa de color naranja. La mezcla o bien se enfrió hasta condiciones ambientales o bien se mantuvo a 90 °C cuando se añadieron 9,07 g de solución de PG/VG (3:7). A continuación, la mezcla se agitó a 90 °C hasta que se consiguió una solución de formulación visualmente homogénea sin productos químicos sin disolver.
- 20 – Se elaboró una formulación de base libre de nicotina añadiendo 0,5 g de nicotina a un vaso de precipitados seguido de la adición de 9,5 g de solución de PG/VG (3:7) al mismo vaso de precipitados. A continuación, la mezcla se agitó en condiciones ambientales durante 10 minutos hasta que se consiguió una solución de formulación visualmente homogénea.

Pueden prepararse de forma similar diversas formulaciones que comprenden diferentes sales de nicotina, o pueden prepararse diferentes concentraciones de las formulaciones de nicotina indicadas anteriormente u otras formulaciones de sal de nicotina como sabría hacer un experto en la técnica al leer la divulgación en el presente documento.

- 25 Pueden prepararse de forma similar diversas formulaciones que comprenden dos o más sales de nicotina en una solución de una relación de 3:7 de propilenglicol (PG)/glicerina vegetal (VG). Por ejemplo, se añaden 0,43 g (2,5 % p/p de nicotina) de sal de levulinato de nicotina y 0,34 g (2,5 % p/p de nicotina) de sal de acetato de nicotina a 9,23 g de solución de PG/VG, para conseguir un 5 % p/p de formulación de nicotina.

- 30 También se proporciona otra formulación a modo de ejemplo. Por ejemplo, se añaden 0,23 g (1,33 % p/p de nicotina) de sal de benzoato de nicotina (relación molar 1:1 de nicotina/ácido benzoico), 0,25 g (1,33 % p/p de nicotina) de sal de salicilato de nicotina (relación molar 1:1 de nicotina/ácido salicílico) y 0,28 g (1,34 % p/p de nicotina) de sal piruvato de nicotina (relación molar 1:2 de nicotina/ácido pirúvico) a 9,25 g de solución de PG/VG, para conseguir un 5 % p/p de formulación de nicotina.

Ejemplo 2: Estudio de la frecuencia cardíaca de soluciones de nicotina a través de un cigarrillo electrónico

- 35 Se prepararon formulaciones a modo de ejemplo de levulinato de nicotina, benzoato de nicotina, succinato de nicotina, salicilato de nicotina, malato de nicotina, piruvato de nicotina, citrato de nicotina, base libre de nicotina y un control de propilenglicol tal como se indica en el Ejemplo 1 en soluciones al 3% p/p y se administraron de la misma manera mediante un cigarrillo electrónico al mismo sujeto humano. Se cargaron aproximadamente 0,5 ml de cada solución en un atomizador de cartucho "eRoll" (joyetech.com) para usarse en el estudio. Luego, el atomizador se unió a un cigarrillo electrónico "eRoll" (mismo fabricante). La temperatura de funcionamiento fue de desde aproximadamente 150 °C hasta aproximadamente 250 °C, o desde aproximadamente 180 °C hasta aproximadamente 220 °C.

- 45 Se tomaron mediciones de la frecuencia cardíaca durante 6 minutos; desde 1 minuto antes del inicio de las caladas, durante 3 minutos durante las caladas, y continuando hasta 2 minutos después del final de las caladas. El participante de la prueba tomó 10 caladas durante 3 minutos en cada caso. La frecuencia cardíaca base fue la frecuencia cardíaca promedio a lo largo del primer minuto antes de comenzar las caladas. La frecuencia cardíaca después de que comenzaron las caladas se promedió en intervalos de 20 segundos. La calada (inhalação) se produjo cada 20 segundos durante un total de 3 minutos. La frecuencia cardíaca normalizada se definió como la relación entre el punto de datos de frecuencia cardíaca individual y la frecuencia cardíaca base. Los resultados finales se presentaron como frecuencia cardíaca normalizada, mostrada durante los primeros 4 minutos en la FIG. 1.

- 50 La FIG. 1 resume los resultados de las mediciones de la frecuencia cardíaca tomadas para una variedad de formulaciones de sal de nicotina. Para facilitar la referencia al revisar la FIG. 1, en el punto de tiempo de 180 segundos, de arriba a abajo (de frecuencia cardíaca normalizada más alta a frecuencia cardíaca normalizada más baja), las formulaciones de nicotina son las siguientes: formulación de salicilato de nicotina, formulación de malato de nicotina, formulación de levulinato de nicotina (casi idéntica a la formulación de malato de nicotina a los 180 segundos, por lo tanto, como segundo punto de referencia: la curva de formulación de malato de nicotina es más baja que la curva de formulación de levulinato de nicotina en el punto de tiempo de 160 segundos), formulación de piruvato de nicotina,
- 55

formulación de benzoato de nicotina, formulación de citrato de nicotina, formulación de succinato de nicotina, y formulación de base libre de nicotina. La curva inferior (frecuencia cardíaca normalizada más baja) en el punto de tiempo de 180 segundos está asociada con el placebo (propilenglicol al 100 %). Las formulaciones de prueba que comprenden una sal de nicotina provocan un aumento más rápido y más significativo de la frecuencia cardíaca que el placebo. Las formulaciones de prueba que comprenden una sal de nicotina también provocan un aumento más rápido y más significativo en comparación con una formulación de base libre de nicotina con la misma cantidad de nicotina en peso. Además, las sales de nicotina (por ejemplo, benzoato de nicotina y piruvato de nicotina) preparadas a partir de ácidos que tienen presiones de vapor calculadas de entre 2,66-26,66 kPa (20-200 mmHg) a 200 °C (ácido benzoico (22,88 kPa (171,66 mmHg)), con la excepción del ácido pirúvico (que tiene un punto de ebullición de 165°C), respectivamente) provocan un aumento más rápido de la frecuencia cardíaca que el resto. Las sales de nicotina (por ejemplo, levulinato de nicotina, benzoato de nicotina y salicilato de nicotina) preparadas a partir de los ácidos (ácido benzoico, ácido levulínico y ácido salicílico, respectivamente) también provocan un aumento más significativo de la frecuencia cardíaca. Por tanto, pueden usarse otras sales de nicotina adecuadas formadas por los ácidos con la presión de vapor similar y/o el punto de ebullición similar según la práctica de la presente invención. Esta experiencia de aumento de la frecuencia cardíaca que se aproxima teóricamente o es comparable teóricamente a la de un cigarrillo quemado tradicional no ha sido demostrada ni identificada en otros dispositivos de cigarrillos electrónicos. Tampoco se ha demostrado o identificado en dispositivos de vaporización de tabaco a baja temperatura (cigarrillos electrónicos) que no quemen el tabaco, incluso cuando se usó una sal de nicotina (una solución al 20 % (p/p) o más de sal de nicotina) como aditivo para el tabaco. Por tanto, los resultados de este experimento son sorprendentes e inesperados.

Ejemplo 3: Estudio de satisfacción de solución de sal de nicotina a través de un cigarrillo electrónico

Además del estudio de la frecuencia cardíaca mostrado en el Ejemplo 2, se usaron formulaciones de nicotina (usando formulaciones de nicotina al 3 % p/p tal como se describe en el Ejemplo 1) para llevar a cabo un estudio de satisfacción en un único participante de prueba. Se requirió que el participante de prueba, un usuario de cigarrillos electrónicos y/o cigarrillos tradicionales, no ingiriera nicotina durante al menos 12 horas antes de la prueba. El participante dio 10 caladas usando un cigarrillo electrónico (el mismo que se usó en el Ejemplo 2) a lo largo de 3 minutos en cada caso, y luego se le pidió que calificara el nivel de satisfacción física y emocional que sentía en una escala de 0 – 10, siendo 0 ninguna satisfacción física o emocional. Los resultados indicaron que el compuesto menos satisfactorio era la base libre de nicotina. El benzoato de nicotina, el salicilato de nicotina y el succinato de nicotina funcionaron bien, seguidos del piruvato de nicotina, el citrato de nicotina y el piruvato de nicotina.

Basándose en el estudio de satisfacción, las formulaciones de sal de nicotina con ácidos que tienen una presión de vapor que varía entre >2,66 kPa (> 20 mmHg) a 200 °C, o 2,66-26,66 kPa (20-200 mmHg) a 200 °C, o 13,33-40 kPa (100-300 mmHg) a 200 °C proporcionan más satisfacción que el resto (excepto el ácido pirúvico que tiene un punto de ebullición de 165 °C). Como referencia, se ha determinado que el ácido salicílico tiene una presión de vapor de aproximadamente 18,1 kPa (135,7 mmHg) a 200 °C, el ácido benzoico tiene una presión de vapor de aproximadamente 22,9 kPa (171,7 mmHg) a 200 °C, el ácido láurico tiene una presión de vapor de aproximadamente 5,06 kPa (38 mmHg) a 200 °C, y el ácido levulínico tiene una presión de vapor de aproximadamente 19,9 kPa (149 mmHg) a 200 °C.

Ejemplo 4: Formulación de prueba 1 (TF1):

Una solución de levulinato de nicotina en glicerol que comprende sal de nicotina usó: 1,26 g (12,6 % p/p) de levulinato de nicotina 1:3 8,74 g (87,4 % p/p) de glicerol - Peso total 10,0 g.

Se añadió levulinato de nicotina puro al glicerol y se mezcló concienzudamente. La L-nicotina tiene una masa molar de 162,2 g, y la masa molar del ácido levulínico es de 116,1 g. En una relación molar de 1: 3, el porcentaje de nicotina en el levulinato de nicotina en peso viene dado por: $162,2 \text{ g} / (162,2 \text{ g} + (3 \times 116,1 \text{ g})) = 31,8 \text{ \% (p/p)}$.

Ejemplo 5: Formulación de prueba 2 (TF2):

Se disolvió una solución de base libre de nicotina en glicerol que comprendía 0,40 g (4,00 % p/p) de L-nicotina en 9,60 g (96,0 % p/p) de glicerol y se mezcló concienzudamente.

Ejemplo 6: Estudio de la frecuencia cardíaca de soluciones de nicotina a través de un cigarrillo electrónico:

Se administraron ambas formulaciones (TF1 y TF2) de la misma manera mediante un cigarrillo electrónico al mismo sujeto humano: se cargaron aproximadamente 0,6 ml de cada solución en un atomizador de cartucho "eGo-C" (joyetech.com). A continuación, el atomizador se conectó a un cigarrillo electrónico "eVic" (del mismo fabricante). Este modelo de cigarrillo electrónico permite ajustar el voltaje y, por lo tanto, el vataje, a través del atomizador. La temperatura de funcionamiento del cigarrillo electrónico es de aproximadamente 150 °C a aproximadamente 250 °C, o de desde aproximadamente 180 °C hasta aproximadamente 220 °C.

El atomizador en ambos casos tiene una resistencia de 2,4 ohms, y el cigarrillo electrónico se configuró en 4,24 V, lo que dio como resultado 7,49 W de potencia. ($P = V^2/R$)

La frecuencia cardíaca se midió en un intervalo de 30 segundos durante diez minutos desde el inicio de las caladas. Los participantes de prueba tomaron 10 caladas a lo largo de 3 minutos en cada caso (línea continua (2º pico más

alto): cigarrillo, línea de puntos oscura (pico más alto): formulación de prueba 1 (formulación de sal de nicotina - TF1), línea de puntos clara: formulación de prueba 2 (formulación de nicotina - TF2). La comparación entre cigarrillo, TF1 y TF2 se muestra en la FIG. 2.

En la FIG. 2 se muestra claramente que la formulación de prueba con levulinato de nicotina (TF1) provoca un aumento más rápido en la frecuencia cardíaca que solo la nicotina (TF2). Además, TF1 se parece más a la tasa de aumento para un cigarrillo. Se probaron otras sales y también se encontró que aumentan la frecuencia cardíaca en relación con una solución de nicotina pura. Por tanto, pueden usarse otras sales de nicotina adecuadas que provoquen el efecto similar según la práctica de la presente invención. Por ejemplo, otros cetoácidos (alfa-cetoácidos, beta-cetoácidos, gamma-cetoácidos, y similares) tales como ácido pirúvico, ácido oxalacético, ácido acetoacético, y similares. Esta experiencia de aumento de la frecuencia cardíaca comparable a la de un cigarrillo quemado tradicional no ha sido demostrada o identificada en otros dispositivos de cigarrillos electrónicos, ni ha sido demostrada o identificada en dispositivos de vaporización de tabaco a baja temperatura que no queman el tabaco, incluso cuando se usó una sal de nicotina (una solución al 20 % (p/p) o más de sal de nicotina) como aditivo para el tabaco. Por tanto, los resultados de este experimento son sorprendentes e inesperados.

Además, los datos parecen correlacionarse bien con los hallazgos previos mostrados en la FIG. 2.

Tal como se señaló anteriormente en el estudio de satisfacción, las formulaciones de sal de nicotina con ácidos que tienen presiones de vapor de entre 2,66-40 kPa (20-300 mmHg) a 200 °C proporcionan más satisfacción que el resto, con la excepción de la formulación de sal de nicotina elaborada con ácido pirúvico, que tiene un punto de ebullición de 165 °C, tal como se indica en la FIG. 3. Basándose en los hallazgos en el presente documento, se anticipó que estas formulaciones de sal de nicotina tienen bien:

- una presión de vapor de entre 2,66-40 kPa (20-300 mmHg) a 200 °C,
- una presión de vapor >2,66 kPa (>20 mmHg) a 200 °C,
- una diferencia entre el punto de ebullición y el punto de fusión de al menos 50 °C, y un punto de ebullición mayor de 160 °C, y un punto de fusión de menor de 160 °C,
- una diferencia entre el punto de ebullición y el punto de fusión de al menos 50 °C, y un punto de ebullición mayor de 160 °C, y un punto de fusión de menor de 160 °C,
- una diferencia entre el punto de ebullición y el punto de fusión de al menos 50 °C, y un punto de ebullición como máximo 40 °C menor que la temperatura de funcionamiento, y un punto de fusión al menos 40 °C menor que la temperatura de funcionamiento, o
- una combinación de los mismos produce uno o más de los siguientes efectos:

$T_{\text{máx}}$ - Tiempo hasta la concentración máxima en sangre: Basándose en los resultados establecidos en el presente documento, un usuario de un cigarrillo electrónico que comprende la formulación de sal de nicotina experimentará una tasa comparable de satisfacción física y emocional a partir del uso de una formulación que comprende una mezcla de sales de nicotina preparada con un ácido apropiado al menos de 1,2X a 3X más rápido que usando una formulación que comprende una base libre de nicotina. Tal como se ilustra en la FIG. 1: La nicotina de una formulación de sal de nicotina parece generar un latido cardíaco que es casi 1,2 veces el de una frecuencia cardíaca normal para un individuo aproximadamente 40 segundos después del comienzo de las caladas; mientras que la nicotina de una formulación de base libre de nicotina parece generar un latido cardíaco que es casi 1,2 veces el de una frecuencia cardíaca normal para un individuo aproximadamente 110 segundos después del comienzo de las caladas; una diferencia de 2,75 X en el tiempo para lograr un nivel de satisfacción inicial comparable.

De nuevo, esto no sería inconsistente con los datos de la FIG. 2, donde los datos ilustraron que en aproximadamente 120 segundos (2 minutos), la frecuencia cardíaca de los participantes de prueba alcanzó un máximo de 105-110 lpm con un cigarrillo normal o una formulación de sal de nicotina (TF1); mientras que las frecuencias cardíacas de esos mismos participantes solo alcanzaron un máximo de aproximadamente 86 lpm a los aproximadamente 7 minutos con una formulación de base libre de nicotina (TF2); también una diferencia en el efecto de 1,2 veces mayor con las sales de nicotina (y cigarrillos normales) frente a la base libre de nicotina.

Además, al considerar los niveles de satisfacción máximos (alcanzados aproximadamente a los 120 segundos desde el inicio de las caladas (tiempo=0) y al observar la pendiente de la línea para una frecuencia cardíaca normalizada, la pendiente aproximada de esas formulaciones de sal de nicotina que sobrepasaron la formulación de base libre de nicotina oscila entre 0,0054 hr/s y 0,0025 hr/s. En comparación, la pendiente de la línea para la formulación de base libre de nicotina es de aproximadamente 0,002. Esto sugeriría que la concentración de nicotina disponible se suministrará al usuario a una tasa que es entre 1,25 y 2,7 veces más rápida que una formulación de base libre.

En otra medición de rendimiento; $C_{\text{máx}}$ - Concentración máxima de nicotina en sangre; se anticipa que se medirán tasas de aumento similares en la concentración de nicotina en sangre, tal como esas ilustradas anteriormente. Es

decir, se anticipó basándose en los hallazgos en el presente documento, y fue inesperado basándose en la técnica conocida hasta la fecha, que habría $C_{\text{máx}}$ comparable entre el cigarrillo común y determinadas formulaciones de sal de nicotina, pero con una $C_{\text{máx}}$ menor en una solución de base libre de nicotina.

De manera similar, se anticipó basándose en los hallazgos en el presente documento, y fue inesperado basándose en la técnica conocida hasta la fecha, que determinadas formulaciones de sal de nicotina tendrían una mayor tasa de niveles de captación de nicotina en la sangre en períodos de tiempo tempranos. De hecho, el Ejemplo 8 presenta datos para múltiples formulaciones de sales consistentes con estas predicciones que se hicieron basándose en los hallazgos y pruebas indicados en el presente documento, y que fueron inesperados en comparación con la técnica disponible hasta la fecha.

Ejemplo 7: Estudio de la frecuencia cardíaca de soluciones de nicotina a través de un cigarrillo electrónico

Se preparan formulaciones a modo de ejemplo de levulinato de nicotina, benzoato de nicotina, succinato de nicotina, salicilato de nicotina, malato de nicotina, piruvato de nicotina, citrato de nicotina, sorbato de nicotina, laurato de nicotina, base libre de nicotina, y un control de propilenglicol tal como se indica en el Ejemplo 1 y se administran de la misma manera mediante un cigarrillo electrónico al mismo sujeto humano. Se cargan aproximadamente 0,5 ml de cada solución en un atomizador de cartucho "eRoll" (joyetech.com) para su uso en el estudio. Luego, el atomizador se conecta a un cigarrillo electrónico "eRoll" (del mismo fabricante). La temperatura de funcionamiento del cigarrillo electrónico es de desde aproximadamente 150 °C hasta aproximadamente 250 °C, o desde aproximadamente 180 °C hasta aproximadamente 220 °C.

Las mediciones de la frecuencia cardíaca se toman durante 6 minutos; desde 1 minuto antes del inicio de las caladas, durante 3 minutos durante las caladas y continuando hasta 2 minutos después del final de las caladas. El participante de prueba toma 10 caladas durante 3 minutos en cada caso. La frecuencia cardíaca base es la frecuencia cardíaca promedio a lo largo del primer minuto antes de comenzar las caladas. La frecuencia cardíaca después de comenzar las caladas se promedia en intervalos de 20 segundos. La frecuencia cardíaca normalizada se define como la relación entre el punto de datos de frecuencia cardíaca individual y la frecuencia cardíaca base. Los resultados finales se presentan como frecuencia cardíaca normalizada.

Ejemplo 8: Prueba de plasma sanguíneo

Las pruebas de plasma sanguíneo se realizaron en tres sujetos ($n = 3$). En este estudio, se utilizaron ocho artículos de prueba: un cigarrillo de referencia y siete mezclas usadas en un dispositivo de cigarrillo electrónico que tiene una temperatura de funcionamiento del cigarrillo electrónico de desde aproximadamente 150 °C hasta aproximadamente 250 °C, o desde aproximadamente 180 °C hasta aproximadamente 220 °C. El cigarrillo de referencia fue Pall Mall (Nueva Zelanda). Se sometieron a prueba siete mezclas en el cigarrillo electrónico: base libre al 2 %, benzoato al 2 %, benzoato al 4 %, citrato al 2 %, malato al 2 %, salicilato al 2 %, y succinato al 2 %. Excepto por el succinato al 2 % ($n = 1$), todas las demás mezclas tienen $n = 3$. Las siete mezclas eran formulaciones líquidas preparadas tal como se describe en el Ejemplo 1.

La concentración de nicotina en cada una de las formulaciones se confirmó usando un espectrofotómetro de UV (Cary 60, fabricado por Agilent). Las soluciones de muestra para análisis por UV se prepararon disolviendo 20 mg de cada una de las formulaciones en 20 ml de HCl al 0,3 % en agua. Después, se hizo un barrido de las soluciones de muestra en un espectrofotómetro de UV y se usó el pico de nicotina característico a 259 nm para cuantificar la nicotina en la muestra frente a una solución patrón de 19,8 µg/ml de nicotina en el mismo diluyente. La solución patrón se preparó disolviendo primero 19,8 mg de nicotina en 10 ml de HCl al 0,3 % en agua seguido de una dilución 1:100 con HCl al 0,3 % en agua. Las concentraciones de nicotina notificadas para todas las formulaciones estaban dentro del intervalo del 95 %-105 % de las concentraciones reivindicadas.

Todos los sujetos pudieron consumir 30-55 mg de la formulación líquida de cada mezcla sometida a prueba usando el cigarrillo electrónico.

Resultados de la bibliografía: C. Bullen et al, Tobacco Control 2010, 19:98-103

Cigarrillo (5 min adlib, $n=9$): $T_{\text{máx}} = 14,3$ (8,8-19,9), $C_{\text{máx}} = 13,4$ (6,5-20,3) 1,4 %

E-cigarrillo (5 min adlib, $n=8$): $T_{\text{máx}} = 19,6$ (4,9-34,2), $C_{\text{máx}} = 1,3$ (0,0-2,6)

Inhalador de Nicorette (20 mg/20 min, $n=10$): $T_{\text{máx}} = 32,0$ (18,7-45,3), $C_{\text{máx}} = 2,1$ (1,0-3,1)

$C_{\text{máx}}$ estimada de mezclas de nicotina al 2 %:

$C_{\text{máx}} = \text{Masa consumida} * \text{Contenido} * \text{Biodisponibilidad} / (\text{Vol. de Distribución} * \text{Peso Corporal}) = 40 \text{ mg} * 2 \% * 80 \% / (2,6 \text{ l/kg} * 75 \text{ kg}) = 3,3 \text{ ng/ml}$

$C_{\text{máx}}$ estimada de mezclas de nicotina al 4 %:

$C_{\text{máx}} = \text{Masa consumida} * \text{Contenido} * \text{Biodisponibilidad} / (\text{Vol. de Distribución} * \text{Peso Corporal}) = 40 \text{ mg} * 4 \% * 80 \%$

/ (2,6 l/kg * 75 kg) = 6,6 ng/ml

En la FIG. 4 se muestran los perfiles farmacocinéticos de las pruebas de plasma sanguíneo; mostrando las concentraciones de nicotina en sangre (ng/ml) a lo largo del tiempo después de la primera calada (inhala-
 5 ción) del aerosol del cigarrillo electrónico o del humo del Pall Mall. Se tomaron diez caladas a intervalos de 30 s comenzando en el tiempo = 0 y continuando durante 4,5 minutos. Para facilitar la referencia y revisión de la FIG. 4, en el punto de tiempo de 5 minutos, las curvas en el gráfico muestran de arriba a abajo (de la concentración de nicotina en sangre promedio más alta a la concentración de nicotina en sangre promedio más baja) son benzoato al 4 %, succinato al 2 %, salicilato al 2 %, citrato al 2 %, cigarrillo Pall Mall, benzoato al 2 %, malato al 2 %, y mezcla de base libre al 2 %. Aunque se indica del mayor al menor en este punto de tiempo, esto no quiere decir que exista una diferencia estadísticamente significativa entre cualquiera de las formulaciones de sal, o entre cualquiera de las formulaciones de sal y el cigarrillo Pall Mall. Sin embargo, es posible que haya una diferencia estadísticamente significativa entre la C_{máx} de formulaciones de sal particulares, y también se basa probablemente en los datos mostrados en la FIG. 4 y en otros estudios en el presente documento que la formulación de base libre es estadísticamente diferente de las formulaciones de sal y/o Pall Mall con respecto a la C_{máx}, ya que parece menor que otras sometidas a prueba en varios puntos de tiempo. Un experto en la técnica, tras la revisión de la divulgación en el presente documento, podría impulsar adecuadamente una prueba para determinar las diferencias reales basadas en estadísticas entre una o más formulaciones y el cigarrillo, o entre las propias formulaciones en un cigarrillo electrónico. Para facilitar la referencia, las Tablas 1 y 2 presentan la cantidad de nicotina detectada (como promedio de todos los usuarios) para cada formulación y el Pall Mall, presentada en ng/ml, junto con C_{máx} y T_{máx} y AUC. Los datos de estas tablas, junto con los
 20 datos en bruto, por lo tanto, se usaron para generar las FIG. 4, 5 y 6.

Tabla 1

Tiempo	Pall Mall	Base libre al 2 %	Benzoato al 2 %	Benzoato al 4 %
-2	0,46	0,03	0,09	0,05
0	-0,46	-0,03	-0,09	-0,05
1,5	1,54	0,08	5,67	6,02
3	9,98	1,19	8,60	11,47
5	11,65	1,70	11,44	15,06
7,5	11,34	3,09	6,43	12,12
10	9,24	3,42	5,03	11,08
12,5	8,85	3,35	4,68	10,10
15	8,40	2,81	4,47	8,57
30	5,51	1,74	2,72	5,56
60	3,39	0,79	1,19	3,60
T _{máx} (min)	5,17	10,00	6,67	5,83
C _{máx} (ng/ml)	11,65	3,42	11,44	15,06
AUC (ng*min/ml)	367,5	106,2	207,8	400,2

Tabla 2

Tiempo	Citrato al 2 %	Malato al 2 %	Salicilato al 2 %	Succinato al 2 %
-2	0,06	-0,17	-0,19	-0,06
0	-0,06	0,17	0,19	0,06
1,5	4,80	1,09	6,14	2,10
3	8,33	5,30	12,04	10,81
5	12,09	10,02	13,46	13,81
7,5	6,93	5,93	5,21	5,15
10	6,01	4,85	4,60	5,18
12,5	5,34	4,17	3,83	4,17
15	4,72	3,79	3,52	3,41
30	3,40	1,56	2,19	2,01

60	1,70	0,46	0,55	1,00
$T_{\text{máx}}$ (min)	5,83	5,00	4,33	5,00
$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	12,09	10,02	13,46	13,81
AUC (ng*min/ml)	238,0	146,1	182,9	179,5

En la FIG. 5 se muestra la comparación de $T_{\text{máx}}$ y $C_{\text{máx}}$ de las siete mezclas y el cigarrillo de referencia. En la FIG. 6 se muestra la comparación de $C_{\text{máx}}$ y AUC de las siete mezclas y el cigarrillo de referencia. Debido al límite de tiempo del período de lavado, la concentración de nicotina en sangre en la línea base (en $t=-2$ y $t=0$ min) fue mayor para las muestras consumidas en un momento posterior el día de la prueba. Los datos de las FIG. 4-6 muestran valores de concentración de nicotina en sangre corregidos (es decir, concentración aparente de nicotina en sangre en cada punto de tiempo menos la concentración de nicotina en la línea base de la misma muestra).

En la Tabla 3 se muestran las tasas de captación de nicotina en la sangre de los usuarios de cada muestra dentro de los primeros 90 segundos.

Tabla 3

Muestra	Tasa de captación de nicotina (ng/ml/min)
Salicilato al 2 %	4,09
Benzoato al 2 %	3,78
Citrato al 2 %	3,20
Succinato al 2 %	1,40
Pall Mall (referencia)	1,03
Malato al 2 %	0,73
Base libre al 2 %	0,05
Benzoato al 4 %	4,01

Aunque los valores de $T_{\text{máx}}$ y $C_{\text{máx}}$ son comparables entre las mezclas sometidas a prueba y el cigarrillo de referencia (con la excepción de la mezcla de base libre al 2 %), las tasas de absorción de nicotina dentro de los primeros 90 segundos difieren entre los artículos de prueba. En particular, cuatro mezclas (salicilato al 2 %, benzoato al 2 %, benzoato al 4 % y citrato al 2 %) mostraron tasas de absorción marcadamente más altas dentro de los primeros 90 segundos en comparación con las otras mezclas y con el cigarrillo de referencia. Estas cuatro mezclas contienen sales (salicilato, benzoato y citrato) que tuvieron un buen rendimiento en el estudio de satisfacción del Ejemplo 3. Además, el benzoato al 2 % y el benzoato al 4 % tuvieron tasas de absorción comparables, lo que sugiere que una menor concentración de sal nicotínica puede no impactar de manera adversa en la tasa de absorción.

Ejemplo 9: Pruebas de plasma sanguíneo

Se llevan a cabo pruebas de plasma sanguíneo en 24 sujetos ($n = 24$). En este estudio, se utilizan ocho artículos de prueba: un cigarrillo de referencia y siete mezclas suministradas a un usuario en un cigarrillo electrónico como un aerosol. La temperatura de funcionamiento del cigarrillo electrónico es de desde aproximadamente 150 °C hasta aproximadamente 250 °C, o desde aproximadamente 180 °C hasta aproximadamente 220 °C. El cigarrillo de referencia es Pall Mall (Nueva Zelanda). Se someten a prueba siete mezclas: base libre al 2 %, benzoato al 2 %, benzoato al 4 %, citrato al 2 %, malato al 2 %, salicilato al 2 % y succinato al 2 %. Las siete mezclas son formulaciones líquidas preparadas según protocolos similares a los descritos *infra* y en el Ejemplo 1.

Todos los sujetos deben consumir de 30-55 mg de la formulación líquida de cada mezcla sometida a prueba. Deben tomarse diez caladas a intervalos de 30 s comenzando en tiempo = 0 y continuando durante 4,5 minutos. La prueba de plasma sanguíneo debe realizarse durante al menos 60 minutos desde la primera calada ($t=0$). Se obtienen datos farmacocinéticos (por ejemplo, $C_{\text{máx}}$, $T_{\text{máx}}$, AUC) para la nicotina en el plasma de los usuarios en diversos períodos de tiempo durante esos 60 minutos, junto con las tasas de absorción de nicotina dentro de los primeros 90 segundos para cada artículo de prueba.

Ejemplo 10: Pruebas de plasma sanguíneo

Se llevan a cabo pruebas de plasma sanguíneo en veinticuatro sujetos ($n = 24$). En este estudio, se utilizan once artículos de prueba: un cigarrillo de referencia y diez mezclas suministradas a un usuario en un cigarrillo electrónico como un aerosol. El cigarrillo de referencia es Pall Mall (Nueva Zelanda). La temperatura de funcionamiento del cigarrillo electrónico es de desde aproximadamente 150 °C hasta aproximadamente 250 °C, o desde aproximadamente

180 °C hasta aproximadamente 220 °C. Se someten a prueba diez mezclas: base libre al 2 %, benzoato al 2 %, sorbato al 2 %, piruvato al 2 %, laurato al 2 %, levulinato al 2 %, citrato al 2 %, malato al 2 %, salicilato al 2 % y succinato al 2 %. Las diez mezclas son formulaciones líquidas preparadas según protocolos similares a los descritos *infra* y en el Ejemplo 1.

5 Todos los sujetos deben consumir de 30-55 mg de la formulación líquida de cada mezcla sometida a prueba. Deben tomarse diez caladas a intervalos de 30 s comenzando en tiempo = 0 y continuando durante 4,5 minutos. Las pruebas de plasma sanguíneo deben realizarse durante al menos 60 minutos desde la primera calada ($t=0$). Se obtienen datos farmacocinéticos (por ejemplo, $C_{\text{máx}}$, $T_{\text{máx}}$, AUC) para la nicotina en el plasma de los usuarios en diversos períodos de tiempo durante esos 60 minutos, junto con las tasas de absorción de nicotina dentro de los primeros 90 segundos para cada artículo de prueba.

Ejemplo 11: Pruebas de plasma sanguíneo

15 Se llevan a cabo pruebas de plasma sanguíneo en veinticuatro sujetos ($n = 24$). En este estudio, se utilizan veintidós artículos de prueba: un cigarrillo de referencia y veinte mezclas suministradas a un usuario en un cigarrillo electrónico como un aerosol. El cigarrillo de referencia es Pall Mall (Nueva Zelanda). La temperatura de funcionamiento del cigarrillo electrónico es de desde aproximadamente 150 °C hasta aproximadamente 250 °C, o desde aproximadamente 180 °C hasta aproximadamente 220 °C. Se someten a prueba veinte mezclas: base libre al 2 %, base libre al 4 %, benzoato al 2 %, benzoato al 4 %, sorbato al 2 %, sorbato al 4 %, piruvato al 2 %, piruvato al 4 %, laurato al 2 %, laurato al 4 %, levulinato al 2 %, levulinato al 4 %, citrato al 2 %, citrato al 4 %, malato al 2 %, malato al 4 %, salicilato al 2 %, salicilato al 4 %, succinato al 2 % y succinato al 4 %. Las veinte mezclas son formulaciones líquidas preparadas según protocolos similares a los descritos *infra* y en el Ejemplo 1.

20 Todos los sujetos deben consumir de 30-55 mg de la formulación líquida de cada mezcla sometida a prueba. Deben tomarse diez caladas a intervalos de 30 s comenzando en tiempo = 0 y continuando durante 4,5 minutos. La prueba de plasma sanguíneo debe realizarse durante al menos 60 minutos desde la primera calada ($t=0$). Se obtienen datos farmacocinéticos (por ejemplo, $C_{\text{máx}}$, $T_{\text{máx}}$, AUC) para la nicotina en el plasma de los usuarios en diversos períodos de tiempo durante esos 60 minutos, junto con las tasas de absorción de nicotina dentro de los primeros 90 segundos para cada artículo de prueba.

Ejemplo 12: Pruebas de plasma sanguíneo

30 Se llevan a cabo pruebas de plasma sanguíneo en veinticuatro sujetos ($n = 24$). En este estudio, se utilizan veintidós artículos de prueba: un cigarrillo de referencia y veinte mezclas suministradas a un usuario en un cigarrillo electrónico como un aerosol. El cigarrillo de referencia es Pall Mall (Nueva Zelanda). La temperatura de funcionamiento del cigarrillo electrónico es de desde aproximadamente 150 °C hasta aproximadamente 250 °C, o desde aproximadamente 180 °C hasta aproximadamente 220 °C. Se someten a prueba veinte mezclas: base libre al 2 %, base libre al 1 %, benzoato al 2 %, benzoato al 1 %, sorbato al 2 %, sorbato al 1 %, piruvato al 2 %, piruvato al 1 %, laurato al 2 %, laurato al 1 %, levulinato al 2 %, levulinato al 1 %, citrato al 2 %, citrato al 1 %, malato al 2 %, malato al 1 %, salicilato al 2 %, salicilato al 1 %, succinato al 2 % y succinato al 1 %. Las veinte mezclas son formulaciones líquidas preparadas según protocolos similares a los descritos *infra* y en el Ejemplo 1.

40 Todos los sujetos deben consumir de 30-55 mg de la formulación líquida de cada mezcla sometida a prueba. Deben tomarse diez caladas a intervalos de 30 s comenzando en tiempo = 0 y continuando durante 4,5 minutos. Las pruebas de plasma sanguíneo deben realizarse durante al menos 60 minutos desde la primera calada ($t=0$). Se obtienen datos farmacocinéticos (por ejemplo, $C_{\text{máx}}$, $T_{\text{máx}}$, AUC) para la nicotina en el plasma de los usuarios en diversos períodos de tiempo durante esos 60 minutos, junto con las tasas de absorción de nicotina dentro de los primeros 90 segundos para cada artículo de prueba.

REIVINDICACIONES

1. Un cartucho para un cigarrillo electrónico que comprende:

5 una formulación líquida de sal de nicotina que comprende una sal de nicotina, comprendiendo la sal de nicotina una sal de nicotina y ácido benzoico en un portador líquido biológicamente aceptable, en donde el portador líquido comprende glicerina vegetal y propilenglicol, y la formulación líquida de sal de nicotina tiene una concentración de nicotina del 0,5 % (p/p) al 20 % (p/p) formada por la sal de nicotina.
2. El cartucho de la reivindicación 1, en donde la concentración de nicotina en la formulación líquida de sal de nicotina es del 1 % (p/p) al 20 % (p/p), opcionalmente del 1 % (p/p) al 18 % (p/p), opcionalmente del 1 % (p/p) al 15 % (p/p), opcionalmente del 4 % (p/p) al 12 % (p/p).
- 10 3. El cartucho de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el cartucho está configurado para servir como una boquilla y un depósito que contiene la formulación líquida de sal de nicotina.
4. El cartucho de la reivindicación 3, en donde el cigarrillo electrónico comprende un atomizador configurado para vaporizar la formulación líquida de sal de nicotina, y una batería.
- 15 5. El cartucho de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la formulación líquida de sal de nicotina comprende además un saborizante.
6. El cartucho de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la relación molar de ácido benzoico a nicotina en la formulación líquida de sal de nicotina es de 1:1.
7. Un método para suministrar nicotina a un usuario de un cigarrillo electrónico, comprendiendo el método:

20 calentar una formulación líquida de sal de nicotina en un cigarrillo electrónico para producir un aerosol inhalable, en donde la formulación líquida de sal de nicotina comprende una sal de nicotina, comprendiendo la sal de nicotina una sal de nicotina y ácido benzoico en un portador líquido biológicamente aceptable, en donde el portador líquido comprende glicerina vegetal y propilenglicol, y la formulación líquida de sal de nicotina tiene una concentración de nicotina del 0,5 % (p/p) al 20 % (p/p) formada por la sal de nicotina.
- 25 8. El método de la reivindicación 7, en donde la concentración de nicotina en la formulación líquida de sal de nicotina de nicotina es del 1 % (p/p) al 20 % (p/p), opcionalmente del 1 % (p/p) al 18 % (p/p), opcionalmente del 1 % (p/p) al 15 % (p/p), opcionalmente del 4 % (p/p) al 12 % (p/p).
9. El método de la reivindicación 7 u 8, en donde el cigarrillo electrónico comprende un cartucho, y el cartucho está configurado para servir como una boquilla y un depósito que contiene la formulación líquida de sal de nicotina.
- 30 10. El método de la reivindicación 9, en donde el cigarrillo electrónico comprende además un atomizador configurado para vaporizar la formulación líquida de sal de nicotina, y una batería.
11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en donde la formulación líquida de sal de nicotina comprende además un saborizante.
12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en donde la relación molar de ácido benzoico a nicotina en la formulación líquida de sal de nicotina es de 1:1.

FIG. 1

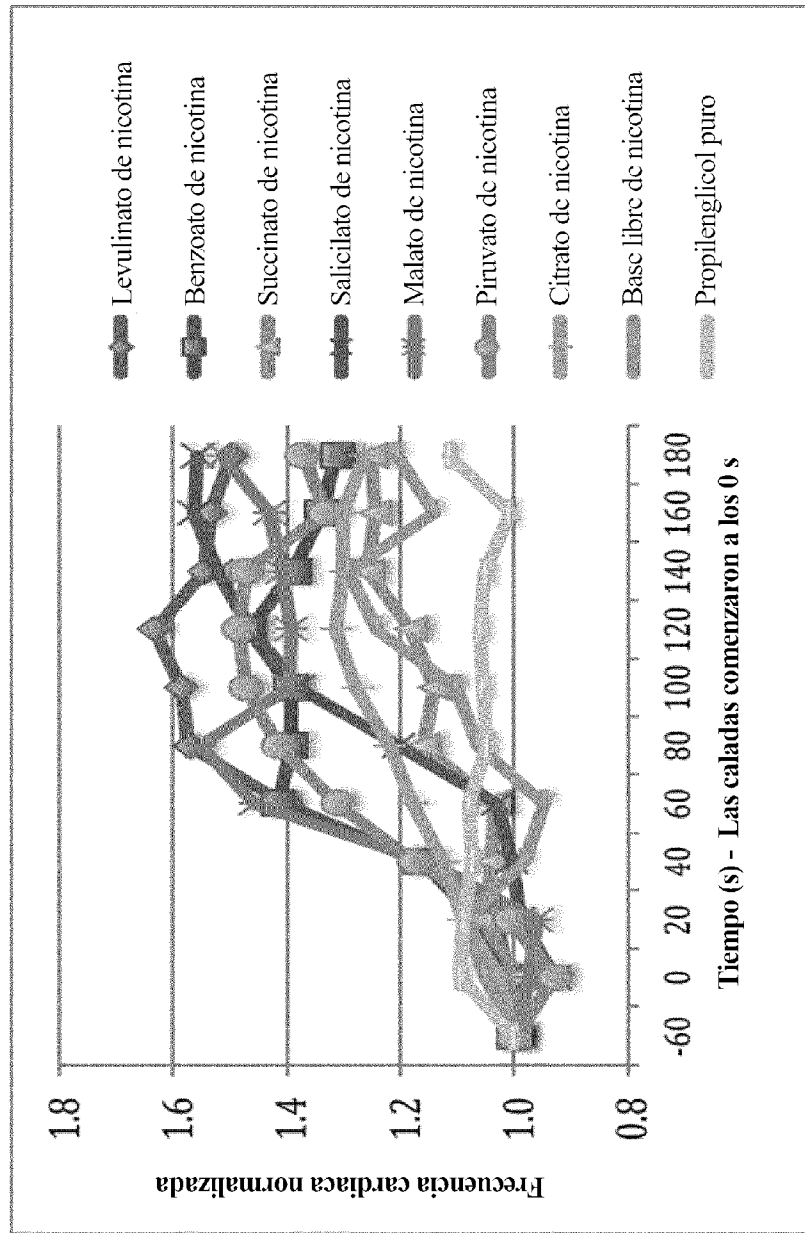


FIG. 2

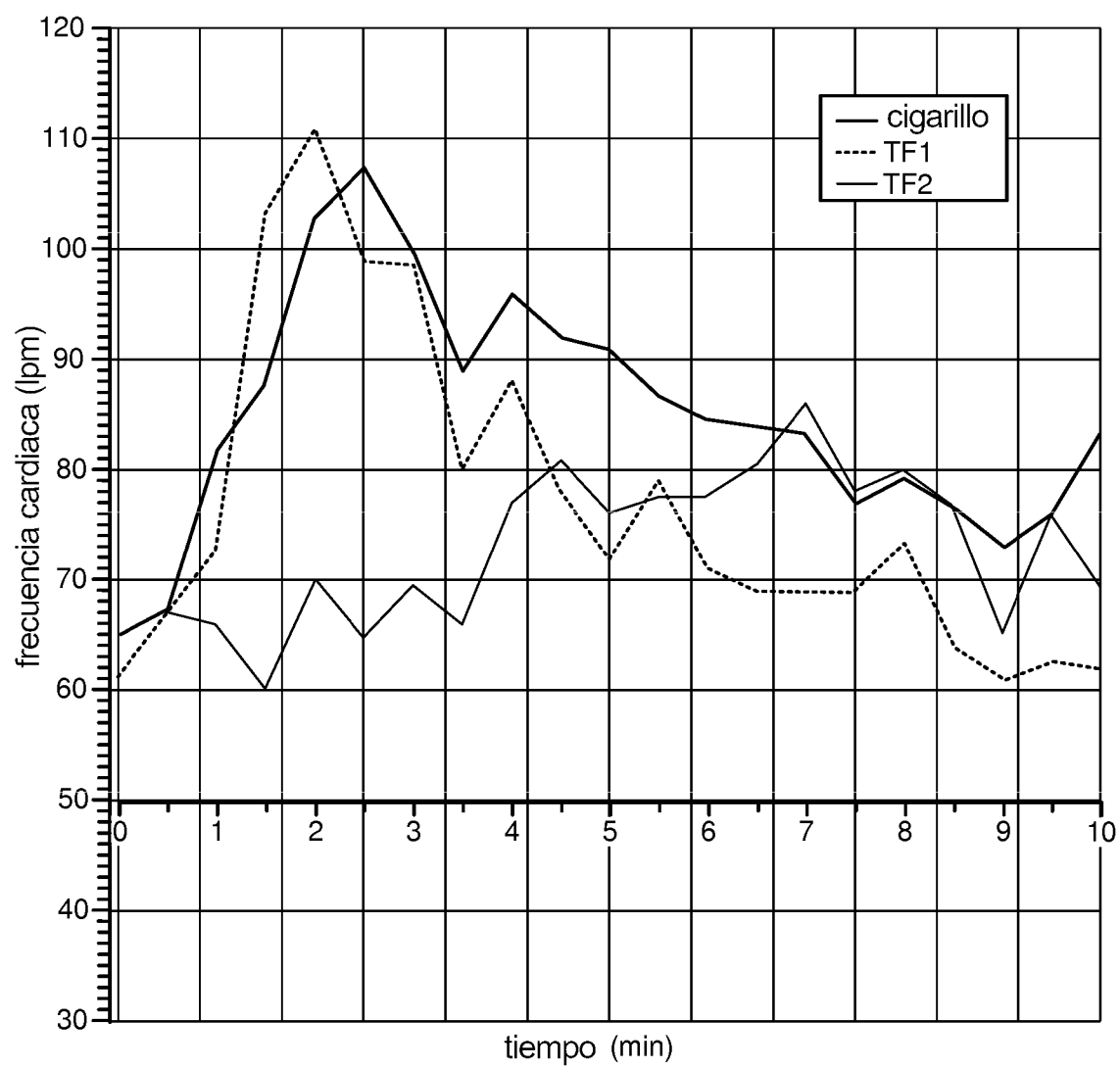


FIG. 3

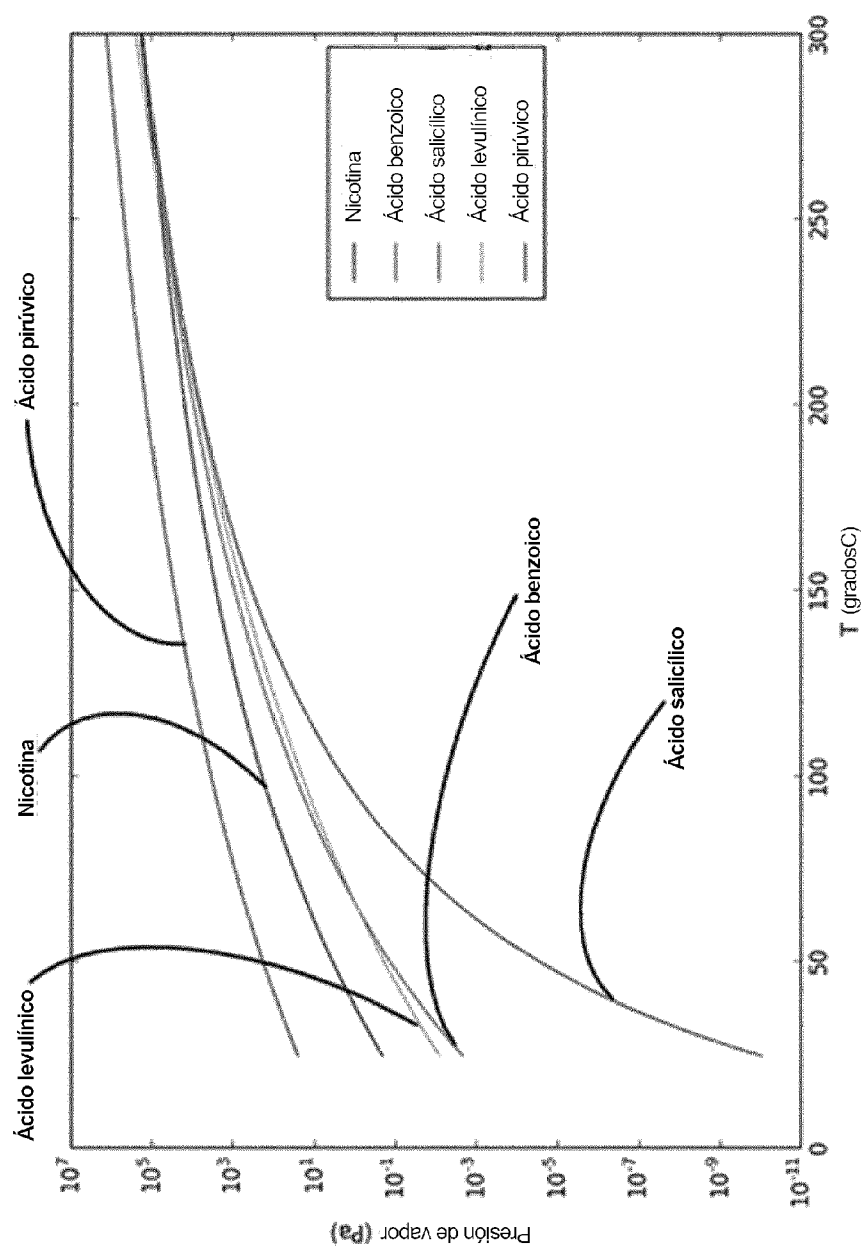


FIG. 4

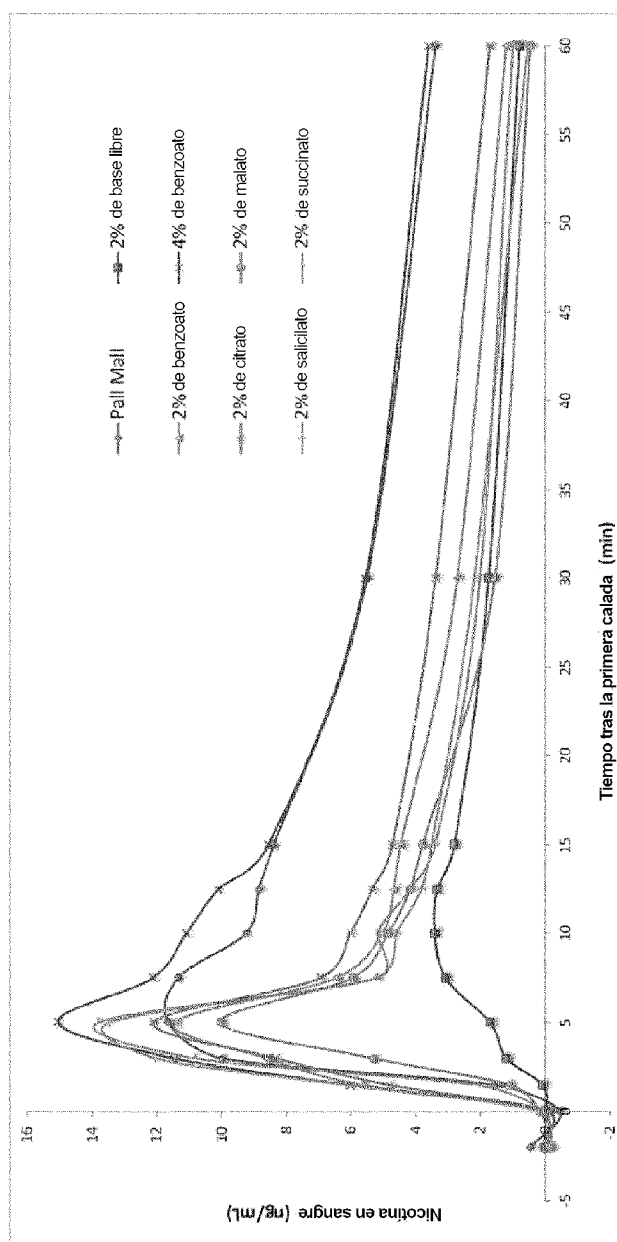


FIG. 5

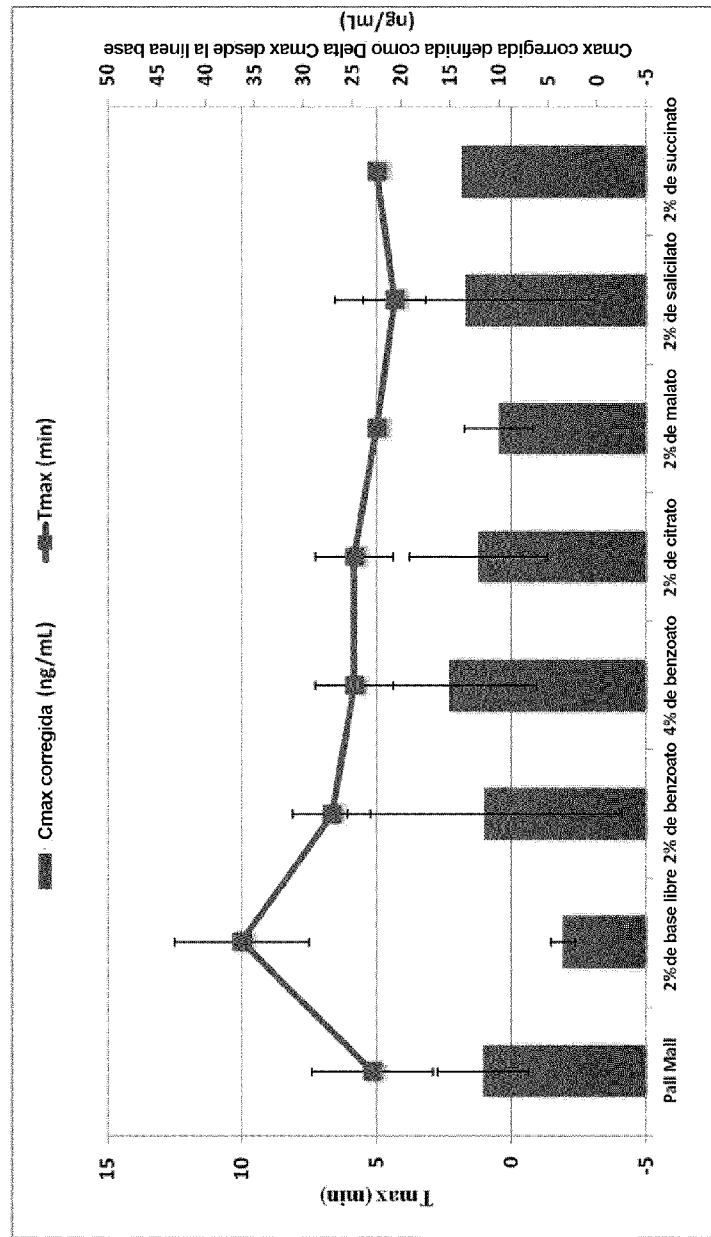


FIG. 6

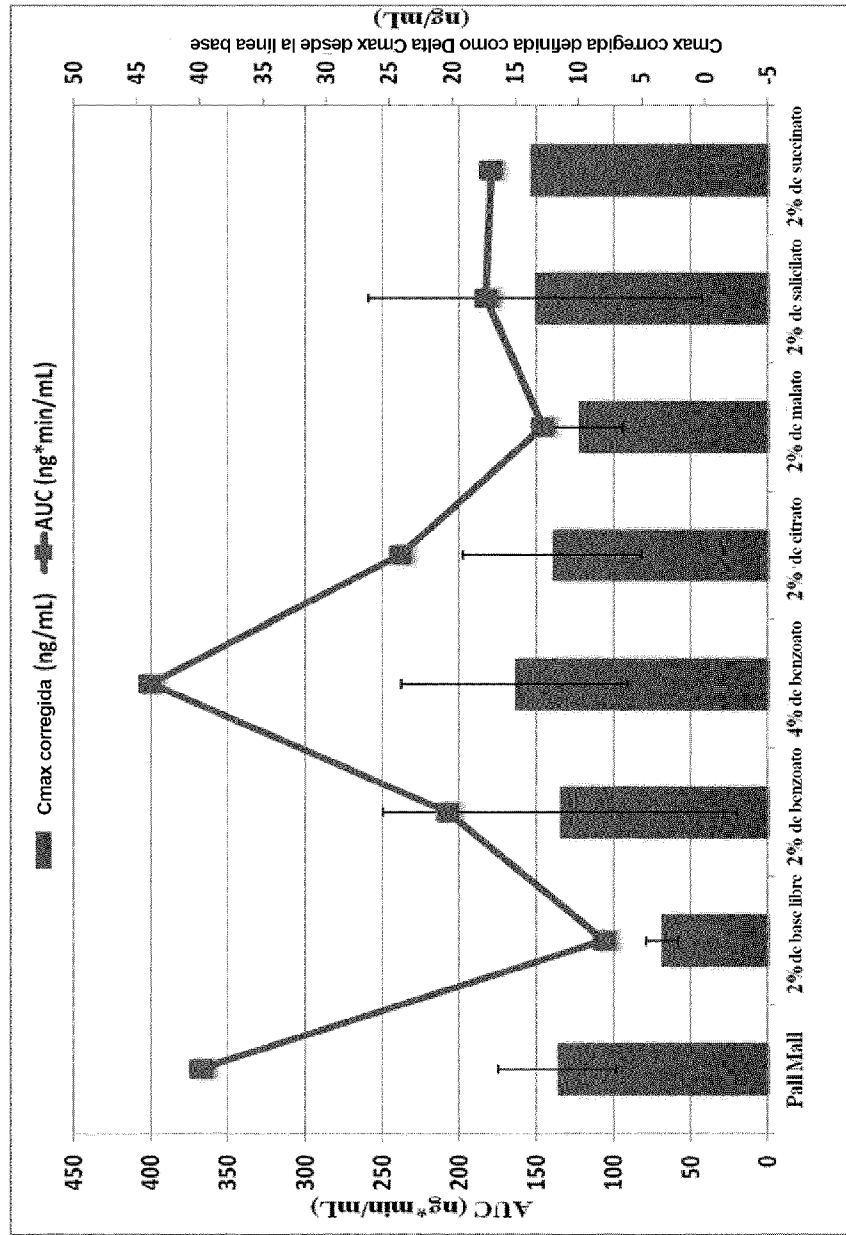


FIG. 7

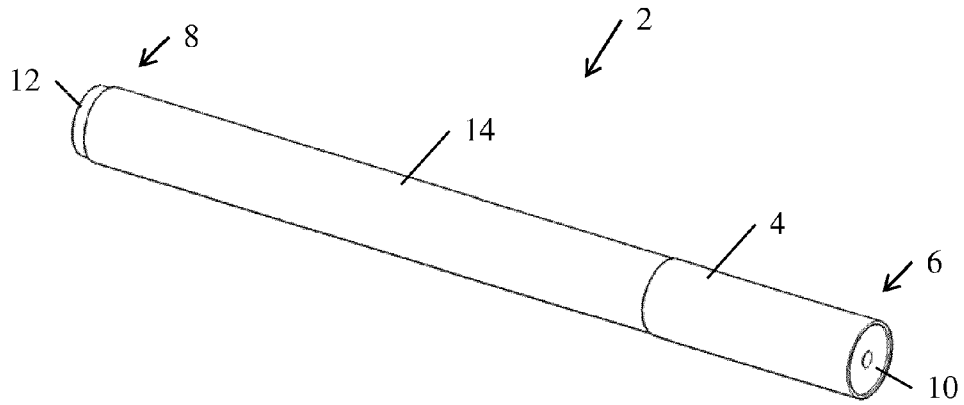


FIG. 8

