

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 956 536**

51 Int. Cl.:

A24B 13/00 (2006.01)

C12N 15/82 (2006.01)

A01H 1/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.09.2020 PCT/US2020/050128**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.03.2021 WO21050682**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2020 E 20863857 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2023 EP 4027814**

54 Título: **Artículos y formulaciones para productos para fumar y vaporizadores**

30 Prioridad:

12.09.2019 US 201916569318

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

22.12.2023

73 Titular/es:

**CABBACIS LLC (100.0%)
Post Office Box 540
Clarence NY 14031, US**

72 Inventor/es:

PANDOLFINO, JOSEPH

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 956 536 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

Artículos y formulaciones para productos para fumar y vaporizadores

5 Antecedentes

1. Campo

La presente divulgación se refiere a productos de tabaco y cannabis.

10 2. Descripción de la técnica relacionada

Los fabricantes de productos de tabaco poseen los métodos y el conocimiento técnico para producir productos con un amplio intervalo de contenido de nicotina y perfiles de alcaloides. Por ejemplo, pueden producir cigarrillos con un peso que varía de aproximadamente 0,20 mg por cigarrillo de nicotina a al menos 30 mg por cigarrillo. Los cigarrillos con muy bajo contenido de nicotina y los cigarrillos con una tasa de rendimiento de alquitrán a nicotina baja son ambos útiles para la reducción de los daños producidos por el tabaco con distintos fines; los primeros sirven para dejar de fumar y de consumir tabaco definitivamente o para que los fumadores pasen a consumir productos de tabaco sin humo, y los segundos sirven para fumar menos. Los métodos y el conocimiento técnico de los fabricantes de productos de tabaco incluyen técnicas de ingeniería genética y de mejora vegetal para disminuir o aumentar el contenido de nicotina en las plantas de tabaco. También puede extraerse nicotina del tabaco para producir cigarrillos con un contenido muy bajo de nicotina o puede añadirse nicotina para producir cigarrillos con una tasa de rendimiento de alquitrán a nicotina baja. Véase, por ejemplo, WO 2019/159170 A1, que divulga dispositivos inhaladores para el suministro al usuario de múltiples sustancias activas a través del calentamiento del material fuente. También se hace referencia adicional a las patentes estadounidenses 3.612.066, 9.738.622, 9.814.258 y 10.113.174, que describen estos métodos empleados por los fabricantes de productos de tabaco para producir productos de tabaco industriales. Los usuarios finales de tabaco, por otra parte, no poseen estas capacidades de métodos o conocimiento técnico; ni disponen de dispositivos o de los alcaloides en las formulaciones adecuadas para añadir alcaloides, cannabinoides, saborizantes u otros aditivos de forma práctica y económica a sus productos para fumar, que incluyen cigarrillos, puros y cigarrillos de marihuana.

Algunas personas fuman o vapean tabaco y cannabis de manera simultánea, incluidos aquellos que no fuman tabaco, ya que la combinación de la nicotina en el tabaco y de los cannabinoides en el cannabis tiene efectos recíprocos y fortalecedores. La inhalación de humo o vapor es la forma más eficiente y rápida de experimentar los efectos de estos compuestos, tanto si el tabaco o el cannabis se fuma o se vapea por separado o de manera simultánea. El principal problema de fumar o vapear una mezcla de tabaco y cannabis es que muchos compuestos no nicotínicos y no cannabinoides deben inhalarse junto con la nicotina y los cannabinoides. Así ocurre, en particular, cuando se fuma una mezcla de tabaco y cannabis o cuando se fuman cigarrillos con cannabinoides añadidos, pues en cualquier supuesto, muchos compuestos cancerígenos del tabaco deben inhalarse al mismo tiempo que la nicotina y los cannabinoides. Michael Russell, reconocido como la persona que más hizo para sentar las bases de la reducción de los daños del tabaco, pronunció la célebre frase, "La gente fuma por la nicotina pero muere a causa del alquitrán". Sin embargo, consumir tabaco en cualquiera de sus formas, entre las que se incluyen productos de tabaco sin humo, no está exento de riesgos, ya que el tabaco contiene nitrosaminas específicas del tabaco (TSNA), que son cancerígenas e incluyen N-nitrosornicotina (NNN), 4-N-nitrosometilamino-1-(3-piridil)-1-butanona (NNK), N-nitrosoanatabina (NAT) y N-nitrosoanabasina (NAB). La patente estadounidense 10.369.178 divulga productos de tabaco con cannabinoides añadidos; sin embargo, esta divulgación no resuelve en modo alguno el problema de que los fumadores se vean expuestos a muchos carcinógenos del tabaco, entre los que se incluyen las TSNA, para así poder disfrutar de los efectos placenteros de consumir nicotina y cannabinoides de manera simultánea. La divulgación tampoco propone ningún dispositivo que facilite a los usuarios la modificación de sus cigarrillos industriales.

Por consiguiente, existe la necesidad de productos que comprendan formulaciones apropiadas que permitan a los consumidores (i) personalizar de manera práctica, económica y precisa el contenido de nicotina, otros alcaloides y/o saborizantes de sus productos para fumar industriales y (ii) disfrutar de los placenteros efectos combinados de la nicotina, cannabinoides y combinaciones de otros compuestos a través de cápsulas de precisión listas para vapear y listas para fumar sin exposición a otros compuestos del tabaco.

Sumario

La presente invención proporciona una cápsula de precisión de acuerdo con la reivindicación 1. Ciertos aspectos más específicos de la invención se exponen en las reivindicaciones dependientes.

La presente divulgación también proporciona una cápsula de precisión lista para fumar destinada a usarse con un producto para fumar para la inhalación simultánea de dos o más compuestos, incluyendo la cápsula de precisión lista para fumar dos o más compuestos mezclados que equivalgan al menos a 2 mg seleccionados del grupo que consiste en nicotina, anatabina, anabasina, saborizante, ácido Δ 9-tetrahidrocannabinólico (THCA), ácido cannabidiólico (CBDA), ácido cannabícroménico (CBCA), ácido cannabigerólico (CBGA), ácido tetrahidrocannabivarínico (THCVA),

- ácido cannabidivarínico (CBDVA), ácido cannabícromevarínico (CBCVA), ácido cannabigerovarínico (CBGVA), mirceno, cariofileno, pineno, limoneno y humuleno, al menos 5 mg de cannabis con un contenido de cannabis de THC muy bajo que tiene un THCA común, un contenido de THC igual o inferior a 3 mg/g, al menos 5 mg de tabaco con bajo contenido de nicotina que tiene un contenido de nicotina igual o inferior a 3 mg/g, un compartimento que aloja los dos o más compuestos mezclados, y uno o más orificios de ventilación para la ventilación del aire entrante en el compartimento y el humo saliente del compartimento, en donde el producto para fumar incluye una pipa, cazoleta o cachimba, y en donde la cápsula de precisión lista para fumar puede estar configurada para ser colocada en una cámara del producto para fumar.
- 10 En la cápsula de precisión lista para fumar, los dos o más compuestos mezclados pueden ser nicotina y ácido Δ 9-tetrahidrocannabinólico (THCA).
- En la cápsula de precisión lista para fumar, la nicotina puede ser una sal de nicotina.
- 15 En la cápsula de precisión lista para fumar, los dos o más compuestos mezclados pueden ser nicotina, ácido Δ 9-tetrahidrocannabinólico (THCA) y ácido cannabidiólico (CBDA).
- En la cápsula de precisión lista para fumar, los dos o más compuestos mezclados pueden ser nicotina, ácido Δ 9-tetrahidrocannabinólico (THCA), ácido cannabidiólico (CBDA) y ácido cannabícroménico (CBCA).
- 20 En la cápsula de precisión lista para fumar, los dos o más compuestos mezclados pueden ser una sal de nicotina y anatabina.
- En la cápsula de precisión lista para fumar, los dos o más compuestos mezclados pueden ser anatabina y ácido Δ 9-tetrahidrocannabinólico (THCA).
- 25 En la cápsula de precisión lista para fumar, los dos o más compuestos mezclados pueden ser anatabina y ácido cannabidiólico (CBDA).
- 30 En la cápsula de precisión lista para fumar, los dos o más compuestos mezclados pueden ser anatabina, ácido Δ 9-tetrahidrocannabinólico (THCA) y ácido cannabidiólico (CBDA).
- En la cápsula de precisión lista para fumar, los uno o más compuestos pueden ser anatabina.
- 35 En la cápsula de precisión lista para fumar, los uno o más compuestos pueden ser ácido cannabidiólico (CBDA).

Breve descripción de los dibujos

- Lo anterior y/u otros aspectos de la presente divulgación serán más evidentes al describir ciertas realizaciones de la presente divulgación con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:
- La FIG. 1A es una vista desde arriba de un inserto autoadhesivo para un cigarrillo;
- La FIG. 1B es una vista en perspectiva del inserto autoadhesivo de la FIG. 1A parcialmente envuelto alrededor del cigarrillo; La FIG. 1C es una vista desde arriba del inserto autoadhesivo de las FIGS. 1A y 1B completamente envuelto y adherido al cigarrillo;
- La FIG. 1D es una vista desde arriba de dos insertos autoadhesivos ilustrativos;
- La FIG. 1E es una vista desde arriba de un inserto autoadhesivo;
- La FIG. 1F es una vista desde arriba de un inserto autoadhesivo;
- La FIG. 2A es una vista en despiece frontal de una varilla de precisión y una vista de esta varilla de precisión ensamblada;
- La FIG. 2B es una vista en perspectiva de varillas de precisión, cada una con tamaños variables;
- La FIG. 2C es una vista desde arriba de una varilla de precisión insertada en un cigarrillo;
- La FIG. 2D es una vista en perspectiva de un sistema de inyección de saborizante;
- La FIG. 3A es una vista en perspectiva de una realización ilustrativa de una cápsula de precisión lista para fumar para una cazoleta o pipa;
- La FIG. 3B es una vista en perspectiva de la cápsula de precisión lista para fumar de la FIG. 3A que se ha colocado en un producto para fumar, a saber, una cazoleta;
- La FIG. 3C es una vista en perspectiva de un vaporizador de la técnica anterior siendo sostenido en el que se la cubierta de horno ha sido retirada dejando al descubierto la cámara de horno; y la FIG. 3D es una vista en perspectiva de una realización ilustrativa de una cápsula de precisión lista para vapear colocada dentro de la cámara de horno del vaporizador de la técnica anterior de la FIG. 3C.

Descripción detallada

- 65 Los dispositivos y las formulaciones que se divulgan en el presente documento permiten a los usuarios finales de tabaco y cannabis personalizar de manera práctica, económica y precisa el contenido de nicotina, cannabinoides,

saborizante y/u otros aditivos en el humo de corriente principal de sus productos para fumar, tales como los cigarrillos, y en el vapor de corriente principal de sus vaporizadores para satisfacer las preferencias de producto y sabor preferidas, independientemente de la oferta de productos de los fabricantes en un mercado determinado. Los cigarrillos con un contenido muy bajo de nicotina constituyen una herramienta importante para la transición de los fumadores a los cigarrillos electrónicos o a los productos para calentar el tabaco, así como para los fumadores que abandonan definitivamente el tabaco y los productos con nicotina; por lo tanto, los cigarrillos con un contenido muy bajo en nicotina, junto con los cigarrillos electrónicos y los productos para calentar el tabaco, cuentan con un gran potencial para reducir los daños producidos por el tabaco. Dado que la tasa de metabolización de la nicotina varía ampliamente entre las diferentes poblaciones de fumadores, es importante que los consumidores tengan la capacidad, por ejemplo, de aumentar ligeramente el contenido de nicotina de sus propios cigarrillos con un contenido muy bajo de nicotina. Los dispositivos y formulaciones que se divulgan en el presente documento capacitan a los consumidores a modificar los compuestos en el humo de los productos para fumar y a personalizar con precisión los compuestos en el vapor de los vaporizadores según sus preferencias.

En cuanto a los cigarrillos con un contenido muy bajo de nicotina, estas modificaciones permiten que un mayor porcentaje de fumadores tolere estos cigarrillos y los fume exclusivamente (sin fumar ningún cigarrillo convencional) mientras intentan dejar definitivamente el tabaco y los productos de nicotina o cambiar a un producto menos dañino tal como los cigarrillos electrónicos o las cápsulas de precisión listas para vapear que comprenden mezclas únicas de compuestos. Véase la solicitud de patente de estadounidense n.º 16/047.948 para conocer métodos y varios tipos de cigarrillos con un contenido muy bajo de nicotina y otros productos para ayudar a los fumadores en la transición a los cigarrillos electrónicos o a un dispositivo para calentar tabaco o para ayudar a los fumadores a dejar definitivamente el tabaco y la nicotina.

En un ensayo clínico de fase III publicado en *The Journal of the American Medical Association* para determinar si existe una diferencia en los biomarcadores de exposición al humo entre reducir el contenido de nicotina de los cigarrillos de forma inmediata frente a hacerlo gradualmente, la reducción inmediata de la nicotina provocó mayores síntomas de abstinencia, un mayor consumo cigarrillos convencionales no incluidos en el estudio y mayores tasas de abandono de tratamiento. Para estos sujetos de estudio, la reducción inmediata a cigarrillos con un contenido muy bajo de nicotina que contenían tabaco con 0,4 mg de nicotina por gramo (el contenido de nicotina por cigarrillo es de aproximadamente 0,3 mg) probablemente fue una reducción de nicotina demasiado baja y demasiado rápida. Véase JAMA, 4 de septiembre de 2018, Volumen 320, Número 9, páginas 880-891. Algunos de estos sujetos que abandonaron este estudio (y otros estudios que usaron cigarrillos con un contenido muy bajo de nicotina) probablemente habrían completado el estudio si hubieran tenido acceso a un dispositivo que se conectara fácilmente a sus cigarrillos con un contenido muy bajo de nicotina y proporcionara una fuente complementaria de nicotina transferida al humo de corriente principal, según las necesidades del fumador. El humo de corriente principal es el humo que se inhala e incluye el humo que sale de la boca de un fumador o que sale del extremo de la boca de un producto para fumar (por ejemplo, un extremo de filtro de un cigarrillo con filtro) como resultado de que un fumador fume el producto para fumar. La cantidad de nicotina proporcionada para este fin sería bastante baja.

En un ensayo clínico de fase II para examinar los efectos de los cigarrillos reducidos en nicotina sobre el comportamiento del fumador, la exposición a sustancias tóxicas, la dependencia y la abstinencia, se realizaron tres actuaciones: seis semanas de (i) cigarrillos con un rendimiento de nicotina de 0,05 mg (cigarrillos con contenido muy bajo de nicotina), (ii) cigarrillos con un rendimiento de nicotina de 0,3 mg (cigarrillos con un contenido bajo de nicotina con aproximadamente 6 veces el contenido de nicotina del cigarrillo con un contenido muy bajo de nicotina), y (iii) una pastilla para chupar de nicotina de 4 mg. Aunque las tasas de abandono de tratamiento fueron más altas para el grupo de pastillas para chupar de nicotina, con un 48 por ciento, las tasas de abandono de tratamiento para el grupo de cigarrillos con un rendimiento de nicotina de 0,05 mg fue la segunda más alta, con un 40 %, seguido del 25 por ciento para el grupo de cigarrillos con un rendimiento de nicotina de 0,3 mg. Los abandonos se consideraron como fracasos del tratamiento, por lo que reducir la tasa de abandono de tratamiento entre los que utilizaban el cigarrillo con un contenido muy bajo de nicotina habría sido beneficioso, ya que el grupo de cigarrillos con un contenido muy bajo de nicotina tuvo la tasa de abstinencia posterior al tratamiento más alta de las 3 actuaciones. Véase Hatsukami *et al.* 2010, *Addiction*, 105(2):343-55. Si los participantes en el grupo de cigarrillos con un contenido muy bajo de nicotina del estudio tuvieran acceso a un producto que se conectara fácilmente a sus cigarrillos con un contenido muy bajo de nicotina para aumentar ligeramente la nicotina en el humo de corriente principal, según fuera necesario, la tasa de abandono de tratamiento probablemente habría sido menor y la tasa de abandono del hábito de fumar mayor.

Para los fumadores que no están interesados en dejar de fumar o en pasarse a un producto sin humo, se aumenta el contenido de nicotina de los cigarrillos convencionales, lo que da como resultado cigarrillos con una relación de rendimiento de alquitrán a nicotina baja y una menor inhalación de humo debido a la mayor concentración de nicotina. Dado que las empresas tabacaleras no venden actualmente cigarrillos que tienen una relación de rendimiento de alquitrán a nicotina baja (rendimiento de la máquina de "alquitrán" dividido por el rendimiento de la máquina de nicotina, que puede ser un método ISO u otro método) de aproximadamente 8 o menos, los consumidores que incrementan el contenido de nicotina de sus cigarrillos convencionales industriales son personas que desean reducir el daño que les causa el tabaco pero que no pueden o no quieren dejar de fumar cigarrillos. Los cigarrillos convencionales tienen normalmente una relación de rendimiento de alquitrán a nicotina de 10 a 14 (por ejemplo, rendimiento de "alquitrán" ISO de 13 mg y rendimiento de nicotina de 1 mg), lo que significa, en este ejemplo, que por cada 1 miligramo de

nicotina, un fumador debe inhalar aproximadamente 13 miligramos de "alquitrán". Es importante señalar que, aunque la gente fuma por la nicotina, las enfermedades relacionadas con el tabaquismo son consecuencia del humo, incluido el "alquitrán". Reducir la dosis de humo reduce el daño.

- 5 Debido a los comportamientos compensatorios de fumar, en comparación con los cigarrillos convencionales, la exposición a "alquitrán" y gases nocivos se reduce con los cigarrillos enriquecidos con nicotina (como se define a continuación), mientras que la exposición a la nicotina sigue siendo aproximadamente la misma. Aunque existen variaciones, en general, los fumadores desean aproximadamente 1 mg de nicotina por cigarrillo, y algo más de nicotina por cigarrillo de la que el fumador desea se convierte en una experiencia desagradable. Los fumadores reducen
10 fácilmente su exposición al humo cuando fuman cigarrillos enriquecidos con nicotina en el momento en que dan caladas más pequeñas y menos caladas por cigarrillo. Los cigarrillos convencionales en los que se ha mejorado el contenido de nicotina en el humo de corriente principal mediante las realizaciones en el presente documento, permiten a los fumadores obtener esta cantidad aproximada de 1 mg de nicotina por cigarrillo (o cualquier otra cantidad por cigarrillo que un fumador considere aceptable) de forma más eficiente y en consecuencia los fumadores inhalan menos
15 humo, en comparación con los cigarrillos convencionales en los que no se ha mejorado el contenido de nicotina. Véase, por ejemplo, Armitage *et al.* 1998, *Psychopharmacology*, 96:447-453; Fagerstrom 1982, *Pharmacology*, 77:164-167; Russell M.A., *Nicotine and Public Health*, Capítulo 15, American Public Health Organization, 2000; y Pandolfino 2005, Presentación el 19 de octubre de 2005 en Life Science Research Organization (LSRO), *Reducing the Adverse Health Impact of Cigarettes on Smokers Who Will Not or Cannot Abstain Through Modification of Leaf*
20 *Nicotine Content*, que puede descargarse en el sitio web de la LSRO.

Un cigarrillo convencional que tiene una relación de rendimiento de alquitrán a nicotina de 13, que ahora incluye una fuente de nicotina complementaria suficiente (por ejemplo, una varilla de precisión que comprende 18 mg de nicotina insertada en un cigarrillo), produce un cigarrillo mejorado con nicotina con una relación de rendimiento de alquitrán a
25 nicotina de menos de ocho. El resultado es que los fumadores inhalan mucho menos humo, lo que incluye menos "alquitrán". La relación exacta entre el contenido de alquitrán y nicotina depende de las características del cigarrillo mejorado, incluida la ventilación general, tipo de filtro, nivel de aditivos, etcétera.

Hay varias razones por las que los fabricantes no ponen determinados productos a disposición de los consumidores (por ejemplo, cigarrillos con un relación de rendimiento de alquitrán y nicotina baja de ≤ 8) incluso aunque exista
30 demanda. Entre ellas se incluyen las decisiones empresariales para no canibalizar las ventas de los productos existentes en el mercado, falta de tecnología o propiedad intelectual, coste elevado o disponibilidad limitada de materias primas, leyes o reglamentos que prohíben a los fabricantes vender un producto (pero no a los consumidores fabricar o modificar un producto industrial), y/o el nivel de demanda en un mercado puede no justificar los grandes
35 gastos de capital necesarios para llevar un producto al mercado (por ejemplo, maquinaria necesaria).

Cada uno de los términos "aproximadamente" o "de manera aproxima" se usa en el presente documento en el sentido de más o menos, alrededor, casi, o en la región de. Cuando el término "aproximadamente" o "de manera aproximada" se usa junto con un valor numérico o intervalo, modifica ese valor o intervalo al extender razonablemente los límites
40 por encima y por debajo de los valores numéricos establecidos.

Los "alcaloides" son un grupo de compuestos nitrogenados normalmente de origen vegetal. Por ejemplo, la nicotina es el alcaloide principal que se encuentra en el tabaco comercializado para cigarrillos y representa, según el tipo de tabaco (por ejemplo, curado en atmósfera artificial, burley y oriental) y variedad (por ejemplo, K326), aproximadamente
45 el 95 por ciento del total de alcaloides en la hoja de tabaco. Anatabina, nornicotina, anabasina y otros alcaloides representan la parte restante de los alcaloides totales. El perfil de alcaloides, que es el porcentaje o aporte de cada alcaloide al contenido total de todos los alcaloides, difiere entre los tipos de tabaco, variedades de tabaco y tripas de marca de cigarrillos. Dependiendo del tipo y variedad de tabaco, la anatabina representa de aproximadamente 1 % a aproximadamente 4 %, la nornicotina representa de aproximadamente 1 % a aproximadamente 3 % y la anabasina
50 representa de aproximadamente 0,02 % a aproximadamente 0,4 %. Como se usa en el presente documento, "nicotina", "anatabina" y "anabasina" pueden extraerse de cualquier especie vegetal, incluidas las especies del género *Nicotiana*, y cualquiera de estos alcaloides también puede sintetizarse, o ser un análogo, o prepararse en forma de sales de ácidos orgánicos. Véase, p. ej., Sisson et al 1990, *Beitrag zur Tabakforschung International*, Volumen 14, N.º 6, Junio-Julio. La nicotina sintética, sales de nicotina derivadas de nicotina sintética, anatabina sintética, sales de
55 anatabina derivadas de anatabina sintética, anabasina sintética, sales de anabasina derivadas de anabasina sintética, análogos de nicotina, análogos de anatabina, análogos de anabasina, sales de nicotina de ácidos orgánicos, sales de anatabina de ácidos orgánicos y sales de anabasina de ácidos orgánicos se incluyen en el presente documento con el significado de nicotina, anatabina y anabasina, respectivamente. Las sales de nicotina, los cocrystalos de nicotina y los cocrystalos de sal de nicotina están todos incluidos en el significado de nicotina en el presente documento y
60 cualquiera de estos, incluyendo su combinación, pueden usarse en cualquier realización en el presente documento.

Aunque la nicotina es un líquido aceitoso higroscópico que puede utilizarse en las realizaciones en el presente documento en esa forma, para los usuarios finales, resulta preferente mejorar el suministro de nicotina en productos de tabaco acabados con nicotina en forma sólida o semisólida, debido a su mayor estabilidad y aplicaciones más
65 limpias y sencillas para los consumidores finales, en comparación con las formas líquidas de nicotina. Véase, por ejemplo, la patente estadounidense N.º 9.738.622, que divulga sales de nicotina, cocrystalos de nicotina y cocrystalos

de sal de nicotina que se encuentran en forma sólida o semisólida, pero no divulga métodos ni dispositivos para que los consumidores los incorporen como una fuente complementaria de nicotina a productos de tabaco acabados o a productos para fumar, tales como cigarrillos industriales. Las formas líquidas de nicotina, tales como los líquidos electrónicos o los zumos electrónicos, inhibirían la ignición y la combustión de los productos para fumar para producir humo, y el contenido de nicotina está demasiado diluido para ser una fuente de nicotina complementaria significativa y eficaz. Además de ser demasiado voluminosas para las realizaciones en el presente documento, estas formas líquidas y diluidas de nicotina frustrarían el propósito de algunas de las realizaciones de aerosol en el presente documento para vaporizadores, ya que sería necesario generar demasiado aerosol para una dosis dada de nicotina. Sin importar si es humo o vapor, cuanto menos se inhale, mejor, lo cual es una ventaja para concentrar nicotina y cannabinoides en las realizaciones en el presente documento.

Además de las formas sólidas o semisólidas de nicotina, otros compuestos utilizados en las formulaciones en el presente documento para insertos, varillas de precisión y cápsulas de precisión están preferentemente en forma sólida o semisólida. Un sólido, por supuesto, es un estado fundamental y habitualmente referido de la materia (otros son líquido, gas y plasma). Un semisólido es el término físico para designar algo cuyo estado se encuentra entre un sólido y un líquido. Un material semisólido es similar a un sólido en algunas características, como la capacidad de soportar su propio peso y de mantener su forma. Ejemplos de semisólidos son la crema de cacahuete, pasta de dientes y vaselina. Mezclas de compuestos y componentes para formulaciones en, dentro o en el interior de insertos, varillas de precisión o cápsulas de precisión pueden incluir sólidos, semisólidos y líquidos; sin embargo, la formulación mezclada final es preferentemente un sólido o semisólido (y no un líquido tal como un líquido electrónico). Por ejemplo, una mezcla de ingredientes en el compartimento de una cápsula de precisión puede incluir una sal de nicotina cristalina, una cera de cannabis concentrado y glicerina líquida, con lo que la fórmula mezclada final es sólida o semisólida (lo que depende de las proporciones de cada uno de los 3 ingredientes usados) a pesar de que se haya utilizado un líquido (para añadir un nivel adecuado de humedad).

Una sal de nicotina es una forma de nicotina caracterizada por la interacción entre la nicotina en forma iónica y un coformador en forma iónica, tal como un ácido, mediante la transferencia de uno o más protones del donador de coformador al aceptor de nicotina. La estructura de la nicotina tiene dos átomos de nitrógeno capaces de aceptar protones de un coformador, por lo que puede estar presente en forma no protonada, monoprotónada o diprotónada. Ejemplos de sales de nicotina incluyen, aunque sin limitación, los siguientes: 4-acetamidobenzoato de nicotina, ascorbato de nicotina, aspartato de nicotina, nicotina benzoica, bitartrato de nicotina, cloruro de nicotina, tal como diclorhidrato de nicotina y clorhidrato de nicotina, citrato de nicotina, 2,3-dihidroxibenzoato de nicotina, 3,5-dihidroxibenzoato de nicotina, fumarato de nicotina, gentisato de nicotina (ácido 2,5-hidroxibenzoico), glutamato de nicotina, 1-hidroxi-2-naftoato de nicotina, 3-hidroxibenzoato de nicotina, lactato de nicotina, nicotina levulínica, malato de nicotina, monopiruvato de nicotina, mucato de nicotina, perclorato de nicotina, piruvato de nicotina, salicilato de nicotina, succinato de nicotina, sulfato de nicotina, tartrato de nicotina y cloruro de zinc de nicotina.

Un cocrystal de nicotina es una forma de nicotina que abarca nicotina y al menos otro componente (coformador) en el que ambos están en forma neutra. Los cocrystal se caracterizan por lo general por una estructura cristalina, que generalmente se mantiene unida por interacciones no covalentes libremente reversibles. Los cocrystal están compuestos normalmente por nicotina y al menos otro componente en una relación estequiométrica definida y pueden incluir hidratos, solvatos y clatratos. Los cocrystal pueden comprender nicotina en combinación con un componente orgánico y/o inorgánico y generalmente se distinguen de las sales por la ausencia de una transferencia de protones entre los componentes (la nicotina y los uno o más coformadores) en un cocrystal. Por el contrario, un cocrystal de sal de nicotina es un tipo de estructura híbrida con características tanto de sal como de cocrystal. Habitualmente, una molécula de nicotina en el interior de un cocrystal de sal está asociada con al menos dos coformadores (que pueden ser iguales o diferentes), en donde un coformador está en forma iónica tal como un ácido y transfiere un protón a la molécula de nicotina y el segundo coformador no transfiere un protón a la molécula de nicotina. Cualquier forma de nicotina, incluyendo sales de nicotina, cocrystal de nicotina y/o cocrystal de sal de nicotina puede utilizarse en el presente documento para cualquier inserto, varilla de precisión o cápsula de precisión proporcionada en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, "cigarrillo" significa cualquier rollo de tabaco, que puede incluir materiales distintos del tabaco, envuelto en papel que, al encenderse, entra en combustión y produce humo. Un cigarrillo incluye también por lo general un filtro, papel filtro (comprime los materiales de filtración) y papel boquilla (sujeta el papel del cigarrillo al filtro y al papel filtro). El pegamento sella el papel del cigarrillo y, si el cigarrillo tiene un filtro, el pegamento mantiene estos otros componentes unidos. El término cigarrillo también incluirá cualquier rollo de tabaco envuelto en cualquier sustancia que contenga tabaco que, por su apariencia, el tipo de tabaco usado, o su empaquetado y etiquetado, pueda ofrecerse a los consumidores o ser adquirido por éstos como un cigarrillo. Un ejemplo es un "pequeño cigarro" que puede incluir un filtro y, por lo general, tiene un aspecto muy similar al de un cigarrillo. Por cigarrillos industriales se entienden cigarrillos que son fabricados y liados en una fábrica por un fabricante de tabaco y, a menos que se proporcionen a los fumadores como cigarrillos de investigación, los usuarios finales compran normalmente los cigarrillos industriales en tiendas minoristas. Los cigarrillos industriales suelen venir en paquetes de veinte cigarrillos. Como se usa en el presente documento, "cigarrillo de marihuana" significa cualquier rollo de cannabis envuelto en papel o cualquier otro material que no sea tabaco que, al encenderse, entra en combustión y produce humo para inhalación. Un cigarrillo de marihuana (es decir, porro) no contiene tabaco; sin embargo, puede producir

nicotina u otros alcaloides del tabaco si un inserto o varilla de precisión, como se divulga en el presente documento, se fija a o se inserta en el interior del cigarrillo de marihuana. Los consumidores finales de cannabis pueden liar un cigarrillo de marihuana o un fabricante de cannabis puede fabricarlo en una fábrica. A diferencia de un cigarrillo de marihuana, un blunt es marihuana liada en una hoja de tabaco o capa de cigarro que comprende tabaco, y un canuto es un cigarrillo de marihuana que también contiene tabaco.

A diferencia de los cigarrillos industriales, los cigarrillos de liar (RYO) o los cigarrillos para hacer uno mismo (MYO) son elaborados por los consumidores finales de tabaco. Los cigarrillos RYO están hechos con tabaco y papel de liar. También se puede usar un rodillo para cigarrillos para liar el tabaco en el papel de liar. Los cigarrillos MYO se fabrican generalmente con tabaco y una máquina MYO mecánica en la que el tabaco se inserta en un tubo de cigarrillo vacío (con o sin filtro). Un mecanismo inserta el tabaco en el tubo y el resultado es un cigarrillo de aspecto muy similar a los típicos cigarrillos liados en fábrica que se compran en las tiendas. Aunque los cigarrillos RYO (tabaco y papel de liar) o MYO (tabaco y tubos) suelen ser cada vez más baratos para los consumidores que los cigarrillos industriales, los cigarrillos RYO y MYO requieren mucho tiempo y son tediosos de ensamblar y, por lo general, no tienen la uniformidad ni la calidad de los cigarrillos industriales. El tabaco RYO y el tabaco MYO son básicamente lo mismo y se parecen mucho a la tripa de los cigarrillos industriales. El tabaco RYO, el tabaco MYO y el tabaco para pipa son todos productos de tabaco acabados (como se define a continuación) que los usuarios finales de tabaco compran para fumar.

Como se usa en el presente documento, "tripa" significa el material fumable acumulado (aparte del papel de fumar), envuelto en la varilla de un cigarrillo, o en una unidad de tabaco de un dispositivo de calentamiento de tabaco (o en una varilla para de calentamiento de tabaco [por ejemplo, TEEPS®] si no hay un soporte separado en un producto de calentamiento de tabaco), seleccionado del grupo que consiste en hoja de tabaco cortada en delgados hilos (cut-rag), tallo de tabaco, tabaco reconstituido, tabaco expandido, cannabis, materiales de salseado, saborizantes y otros aditivos o ingredientes tales como cannabinoides o alcaloides adicionales tales como anatabina. El tabaco reconstituido por lo general se incluye en la tripa de los cigarrillos industriales y se asemeja al tabaco picado. El tabaco expandido también por lo general también se incluye en la tripa de los cigarrillos industriales y se procesa mediante la expansión de gases adecuados para que el tabaco se "hinche" produciendo una reducción de la densidad y una mayor capacidad de llenado de la varilla de tabaco. El tabaco expandido reduce el peso del tabaco usado en los cigarrillos.

Como se usa en el presente documento, "tabaco reconstituido", también conocido como Recon, significa la lámina de tabaco producida por laminación o fundido de polvo, tallos y/o subproductos de tabaco que previamente han sido finamente molidos y luego mezclados con un agente cohesivo o aglutinante y, por lo general, se incluyen humectantes, saborizantes y conservantes. El resultado es una lámina maleable similar al papel que es esencialmente tabaco reciclado. Los dos tipos de tabaco reconstituido conocidos en la técnica son el tipo band cast y el tipo paper cast. Para cada uno de ellos, cada productor tiene un proceso ligeramente diferente. El proceso Recon permite añadir prácticamente cualquier compuesto o fracción vegetal. Una vez fabricada la lámina de tabaco reconstituido, ésta luego se corta en pequeñas tiras. El tamaño y la forma de las tiras son normalmente similares al tamaño del tabaco picado, y el tabaco reconstituido puede mezclarse con la tripa de cigarrillos; sin embargo, las láminas grandes de Recon pueden cortarse a cualquier tamaño. Véase, p. ej., las patentes estadounidense N.º 4.270.552 y 5.724.998 y Capítulo 11, 377-379, Tobacco: Production, Chemistry and Technology, 1999. Nicotina, anatabina, anabasina, THCA, CBDA, CBCA, CBGA, THCVA, CBDVA, CBCVA, CBGVA, mirceno, cariofileno, pineno, limoneno y/o humuleno pueden incorporarse adicionalmente durante el proceso de producción de Recon antes de que se fabriquen las láminas. En algunos ejemplos en el presente documento, la lámina de tabaco reconstituido se utiliza para la producción de capas para insertos y las láminas de Recon se cortan en consecuencia, o la lámina de tabaco reconstituido se puede cortar muy finamente, moler e incorporarse en cápsulas de precisión o varillas de precisión. En otros ejemplos, el tabaco con un contenido muy bajo de nicotina se reconstituye y se utiliza para insertos, varillas de precisión o cápsulas de precisión.

Como se usa en el presente documento, "cannabis reconstituido" significa una lámina de cannabis producida de la misma manera que una lámina de tabaco reconstituido en la que las flores, hojas, polvo, tallos y/o subproductos de cannabis que previamente han sido finamente molidos y luego liados o moldeados y mezclados con un agente cohesivo o aglutinante que generalmente incluye humectantes, saborizantes y conservantes. La lámina de cannabis reconstituido no requiere ninguna parte de tabaco, por lo que puede fabricarse sin tabaco, y si no se desea nicotina, puede hacerse sin nicotina, y se fabrica fácilmente en láminas reconstituidas similares al tabaco reconstituido. La parte de cannabis de la lámina de cannabis reconstituido puede estar hecha de aproximadamente un 70 por ciento a aproximadamente un 90 por ciento de partes de plantas de cannabis. Una vez fabricada, la lámina de cannabis reconstituido se corta al tamaño deseado. En algunas realizaciones ilustrativas, el cannabis reconstituido se utiliza para la producción de capas para insertos o se corta muy fino y se incorpora a cápsulas de precisión o varillas de precisión. Nicotina, anatabina, anabasina, THCA, CBDA, CBCA, CBGA, THCVA, CBDVA, CBCVA, CBGVA, mirceno, cariofileno, pineno, limoneno y/o humuleno pueden incorporarse adicionalmente durante el proceso de producción de Recon antes de que se fabriquen las láminas de cannabis reconstituido. El cannabis con un contenido muy bajo de THC o libre de THC puede producirse a partir de cepas o variedades de cáñamo, o cepas o variedades de cannabis que son modificadas por ingeniería genética para que tengan un contenido muy bajo de THC y utilizadas para el cannabis reconstituido. El cannabis con un contenido muy bajo de THC y el tabaco con un bajo contenido de nicotina (o sin nicotina) pueden utilizarse en la misma lámina reconstituida.

En otros ejemplos, un material vegetal reconstituido (por ejemplo, hojas y tallos) se utiliza para la producción de capas para insertos o para su uso en cápsulas de precisión o varillas de precisión, y la lámina reconstituida no incluye tabaco ni cannabis. Hierbas tales como el jasmín y el ginseng, por ejemplo, se utilizan para la producción de "láminas de hierbas reconstituidas". Tanto si se trata de tabaco reconstituido, cannabis reconstituido y/o jasmín reconstituido, por ejemplo, nicotina, anatabina, anabasina, THCA, CBDA, CBCA, CBGA, THCVA, CBDVA, CBCVA, CBGVA, mircenol, cariofileno, pineno, limoneno y/o humuleno se incorporan (infunden) durante el proceso de producción de Recon antes de que se fabriquen las láminas reconstituidas.

Como se usa en el presente documento, "producto de tabaco acabado" significa un producto del tabaco que está listo para uso o consumo por parte de un consumidor e incluye, aunque sin limitación, cigarrillos, cigarros, cigarros pequeños, cigarrillos, tabaco de liar (RYO) (usado con papel de liar por los usuarios finales para liar sus propios cigarrillos o cigarrillos de marihuana), tabaco para hacer uno mismo (MYO) (usado con tubos de cigarrillo y una máquina MYO mecánica, normalmente por los usuarios finales para hacer sus propios cigarrillos o cigarrillos de marihuana, en donde la máquina introduce el tabaco o el cannabis en un tubo de cigarrillo vacío), cannabis, tabaco de pipa, productos para calentar el tabaco (por ejemplo, IQOS®), rapé, snus y tabaco de mascar tal como el tabaco para chupar. Los cigarrillos electrónicos no son productos de tabaco ya que la única fracción de tabaco que contienen es nicotina. El tabaco RYO o el tabaco MYO no pueden designarse como uno u otro en el envase y pueden denominarse "tabaco", ya que pueden usarse como tabaco RYO o tabaco MYO.

Como se usa en el presente documento, "producto para fumar" significa cualquier producto que está listo para el uso o el consumo por parte de un consumidor que, cuando se usa por sí mismo (por ejemplo, cigarrillo) o se usa con un producto para fumar interdependiente (por ejemplo, una pipa y un tabaco de pipa son interdependientes entre sí) produce humo de corriente principal para la inhalación (excepto el humo de determinados cigarros que puede no ser inhalado por algunos fumadores de cigarros, debido al alto contenido de nicotina y al alto pH del humo que hace que la nicotina sea absorbida por la boca) cuando se enciende, e incluye, aunque sin limitación, cigarrillos, cigarros, tabaco de liar (RYO), cannabis, papeles de liar para tabaco RYO o cannabis, tabaco para hacer uno mismo (MYO), tubos de cigarrillo para tabaco MYO o cannabis, pipas, cazoletas, cachimbos, tabaco, tabaco reconstituido, canutos, blunts y cigarrillos de marihuana. El tabaco RYO y el tabaco MYO, individual o colectivamente, puede denominarse en el presente documento como "tabaco" o "tabaco acabado". Una cazoleta es un tipo de pipa que normalmente tiene un vástago más corto. La "cámara del tabaco", "cámara de cannabis" o "cámara" es el lugar donde se quema el tabaco o el cannabis en las pipas, cazoletas y cachimbos. Los insertos, varillas de precisión y ciertas cápsulas de precisión (aquellas que no son para vaporizadores) también son productos para fumar.

Como se usa en el presente documento, "cigarrillo convencional" significa un cigarrillo que tiene un contenido de nicotina convencional de al menos 9 mg por cigarrillo. El contenido promedio de nicotina de las marcas de cigarrillos comerciales convencionales es de aproximadamente 14 mg de nicotina por cigarrillo, pero puede variar de aproximadamente 9 mg a más de 20 mg de nicotina por cigarrillo. Véase Morton *et al.* 2008, Regul Toxicol Pharmacol. doi: 10.1016/j.yrtph.2008.03.001.

Como se usa en el presente documento, "cigarrillo con un contenido muy bajo de nicotina" significa un cigarrillo que contiene 2,0 miligramos (mg) de nicotina por cigarrillo o menos, tal como menos de 0,05 mg, 0,10 mg, 0,15 mg, 0,20 mg, 0,25 mg, 0,30 mg, 0,35 mg, 0,40 mg, 0,45 mg, 0,50 mg, 0,55 mg, 0,60 mg, 0,65 mg, 0,70 mg, 0,75 mg, 0,80 mg, 0,85 mg, 0,90 mg, 0,95 mg, 1,00 mg, 1,05 mg, 1,10 mg, 1,15 mg, 1,20 mg, 1,25 mg, 1,30 mg, 1,35 mg, 1,40 mg, 1,45 mg, 1,50 mg, 1,55 mg, 1,60 mg, 1,65 mg, 1,70 mg, 1,75 mg, 1,80 mg, 1,85 mg, 1,90 mg o 1,95 mg de nicotina por cigarrillo. El contenido de nicotina por cigarrillo se calcula multiplicando el peso de la tripa en un cilindro de cigarrillo por el contenido de nicotina de la tripa en el cilindro de cigarrillo. Por ejemplo, si la tripa de un cigarrillo pesa 0,666 gramos y tiene un contenido de nicotina de 3 mg/g, el contenido de nicotina del cigarrillo es de aproximadamente 2 mg. La tripa con un contenido de nicotina de 3 mg/g equivale a una reducción aproximada del 85 % del contenido promedio de nicotina de la tripa de tabaco en las marcas de cigarrillos convencionales, que es de aproximadamente 20 mg/g.

La industria tabacalera durante décadas en varias ocasiones ha fabricado cigarrillos con un contenido muy bajo de nicotina. Por ejemplo, John Alden Tobacco Company fabricó la marca de cigarrillos *John Alden* con un contenido muy bajo de nicotina en la década de 1950 y anunciaba la marca como "Al menos un 85 % menos de nicotina que las dos marcas líderes de puntas con filtro". El tabaco con un contenido bajo de nicotina usado en los cigarrillos *John Alden* con un contenido muy bajo de nicotina fue clasificado por el Departamento de Agricultura de EE. UU. como Tipo 31-V. Además de cultivar tabaco que ya tiene un contenido muy bajo de nicotina, se han desarrollado otros procesos. Por ejemplo, Philip Morris USA desarrolló un proceso comercial de CO₂ supercrítico para eliminar el 97 % de la nicotina de la tripa y vendió varias marcas de cigarrillos con un contenido muy bajo de nicotina.

Como se usa en el presente documento, un "cigarrillo enriquecido con nicotina" significa un cigarrillo que incluye una fuente complementaria de nicotina (por ejemplo, de un inserto o cápsula de precisión), lo que da como resultado que la producción de humo de nicotina del cigarrillo aumente en un 7 por ciento o más, según lo medido por un método de prueba con máquina de fumar aceptado por la industria, estandarizado, (por ejemplo, método de prueba con máquina de fumar de la Organización Internacional de Normalización [ISO] 4387:2000 [Cigarrillos - Determinación del total de partículas de materia seca libre de nicotina usando una máquina de fumar analítica de rutina]), en comparación con la

producción de humo de nicotina del cigarrillo sin la fuente complementaria de nicotina según se mide por el mismo dicho método de prueba. El rendimiento de nicotina de los cigarrillos con un contenido muy bajo de nicotina o de los cigarrillos convencionales puede mejorarse mediante una fuente complementaria de nicotina. Otros ejemplos de métodos de prueba con máquina de fumar aceptados por la industria, estandarizados, son el método Canadian intense, el método de Massachusetts y el método de la Comisión Federal de Comercio (FTC). Además de una fuente complementaria de nicotina, los cigarrillos enriquecidos con nicotina, también pueden utilizar un dispositivo usado junto con la fuente complementaria de nicotina, tal como una boquilla.

Según el diseño de los cigarrillos que se infunden con una fuente de nicotina complementaria, incluyendo el nivel de ventilación del cigarrillo, el aumento de la producción de humo de nicotina variará de un tipo de cigarrillo a otro para una cantidad determinada de nicotina complementaria (por ejemplo, un varilla de precisión que contiene 10 mg de nicotina). Así como un pequeño porcentaje de la nicotina en la tripa de un cigarrillo (el contenido promedio de nicotina de un cigarrillo es de aproximadamente 14 mg) se transfiere al humo de corriente principal (puede medirse con una máquina de fumar), que varía de aproximadamente el uno por ciento del contenido de nicotina para cigarrillos altamente ventilados a aproximadamente el diez por ciento del contenido de nicotina para cigarrillos virtualmente no ventilados, un porcentaje igualmente pequeño de nicotina se transfiere de un inserto o varilla de precisión al humo de corriente principal. Esta tasa de transferencia de nicotina, que es la tasa a la que el contenido de nicotina en la tripa de un cigarrillo (y/o el contenido de nicotina del inserto de nicotina) se transfiere al humo de corriente principal según lo medido por una máquina de fumar, también depende de si se incluye algún acelerador de quemado o acondicionador de cenizas (o del nivel de estos) en el papel de cigarrillo y/o fuente de nicotina complementaria (por ejemplo, inserto). La forma en que se fuman los productos para fumar, incluidos los cigarrillos (es decir, intensamente, dando caladas grandes y frecuentes, o no) también afecta a la tasa de transferencia de nicotina de los cigarrillos con o sin fuentes de nicotina complementarias. Los regímenes específicos de consumo de tabaco, tales como el ISO, el método Canadian intense o el método de Massachusetts estandarizan cada uno los rendimientos de nicotina con o sin insertos o varillas de precisión.

El mayor rendimiento de nicotina del humo de un cigarrillo enriquecido con nicotina puede ser igual a, por ejemplo, al menos 0,002 mg, 0,003 mg, 0,004 mg, 0,005 mg, 0,006 mg, 0,007 mg, 0,008 mg, 0,009 mg, 0,010 mg, 0,011 mg, 0,012 mg, 0,013 mg, 0,014 mg, 0,015 mg, 0,016 mg, 0,017 mg, 0,018 mg, 0,019 mg, 0,020 mg, 0,025 mg, 0,030 mg, 0,035 mg, 0,040 mg, 0,045 mg, 0,050 mg, 0,055 mg, 0,060 mg, 0,065 mg, 0,070 mg, 0,075 mg, 0,080 mg, 0,085 mg, 0,090 mg, 0,095 mg, 0,100 mg, 0,125 mg, 0,150 mg, 0,175 mg, 0,200 mg, 0,225 mg, 0,250 mg, 0,275 mg, 0,300 mg, 0,325 mg, 0,350 mg, 0,375 mg, 0,400 mg, 0,425 mg, 0,450 mg, 0,475 mg, 0,500 mg, 0,525 mg, 0,550 mg, 0,575 mg, 0,600 mg, 0,625 mg, 0,650 mg, 0,675 mg, 0,700 mg, 0,725 mg, 0,750 mg, 0,775 mg, 0,800 mg, 0,825 mg, 0,850 mg, 0,875 mg, 0,900 mg, 0,925 mg, 0,950 mg, 0,975 mg o 1,000 mg de nicotina, etcétera. Por ejemplo, un cigarrillo enriquecido con nicotina puede ser un cigarrillo con un contenido muy bajo de nicotina en el que el rendimiento de nicotina aumentó de 0,03 mg a 0,05 mg.

Como se usa en el presente documento, un "cigarrillo enriquecido con anatabina" significa un cigarrillo que incluye una fuente complementaria de anatabina que da como resultado que el cigarrillo tenga un mayor rendimiento de anatabina igual o superior al 7 por ciento, según lo medido por un método de prueba capaz de cuantificar la anatabina en el humo, y comparado con el mismo tipo de cigarrillo industrial sin dicha fuente complementaria de anatabina y según lo medido mediante el mismo método de prueba. Para un ejemplo de un método de prueba de este tipo, véase Zhang *et al.* 2018, *Rapid Commun Mass Spectrom.*, 32:1791-1798 (DOI: 10.1002/rcm.8222). El rendimiento de anatabina de los cigarrillos con un contenido muy bajo de nicotina o de los cigarrillos convencionales puede mejorarse con una fuente complementaria de anatabina, tal como un inserto o una varilla de precisión.

Esta fuente de anatabina puede ser plantas que incluyen plantas de tabaco con un alto contenido de anatabina en las que la anatabina se extrae, por ejemplo, por un proceso de extracción de CO₂ supercrítico. El contenido de anatabina también puede mejorarse con sales de anatabina de ácidos orgánicos, análogos de anatabina o anatabina sintetizada. El aumento del rendimiento de anatabina del humo de un cigarrillo enriquecido con anatabina puede ser igual a, por ejemplo, al menos: 0,10 µg, 0,15 µg, 0,20 µg, 0,25 µg, 0,30 µg, 0,35 µg, 0,40 µg, 0,45 µg, 0,50 µg, 0,55 µg, 0,60 µg, 0,65 µg, 0,70 µg, 0,75 µg, 0,80 µg, 0,85 µg, 0,90 µg, 0,95 µg, 1,00 µg, 1,10 µg, 1,20 µg, 1,30 µg, 1,40 µg, 1,50 µg, 1,60 µg, 1,70 µg, 1,80 µg, 1,90 µg, 2,0 µg, 2,25 µg, 2,50 µg, 2,75 µg, 3,0 µg, 3,25 µg, 3,50 µg, 3,75 µg, 4,0 µg, 4,25 µg, 4,50 µg, 4,75 µg, 5,0 µg, 5,25 µg, 5,50 µg, 5,75 µg, 6,0 µg, 6,25 µg, 6,50 µg, 6,75 µg, 7,0 µg, 7,25 µg, 7,50 µg, 7,75 µg, 8,0 µg, 8,25 µg, 8,50 µg, 8,75 µg, 9,0 µg, 9,25 µg, 9,50 µg, 9,75 µg, 10 µg, 11 µg, 12 µg, 13 µg, 14 µg, 15 µg, 16 µg, 17 µg, 18 µg, 19 µg, 20 µg, 21 µg, 22 µg, 23 µg, 24 µg, 25 µg, 30 µg, 35 µg, 40 µg, 45 µg o 50 µg de anatabina por cigarrillo. Una ventaja de un cigarrillo con un contenido muy bajo de nicotina enriquecido con anatabina es que este tipo de cigarrillo reduce el síndrome de abstinencia y el deseo de fumar cigarrillos convencionales de forma más eficaz que los cigarrillos con un contenido muy bajo de nicotina sin enriquecimiento de anatabina. Los cigarrillos con un contenido muy bajo de nicotina enriquecidos con anatabina son especialmente útiles cuando se usan para ayudar a los fumadores en la transición a los cigarrillos electrónicos o a un dispositivo de calentamiento del tabaco o para ayudar a los fumadores a dejar definitivamente el tabaco y la nicotina.

Como se usa en el presente documento, un "cigarrillo enriquecido con anabasina" significa un cigarrillo que incluye una fuente complementaria de anabasina que da como resultado que el cigarrillo tenga un mayor rendimiento de humo de anabasina igual o superior al 7 por ciento, según lo medido por un método de prueba capaz de cuantificar la

anabasina en el humo, y comparado con el mismo tipo de cigarrillo industrial sin dicha fuente complementaria de anabasina y según lo medido mediante el mismo método de prueba. Para un ejemplo de un método de prueba de este tipo, véase Zhang *et al.* 2018, Rapid Commun Mass Spectrom., 32:1791-1798 (DOI: 10.1002/rcm.8222). El rendimiento de anabasina de los cigarrillos con un contenido muy bajo de nicotina o de los cigarrillos convencionales puede mejorarse con una fuente complementaria de anabasina, tal como un inserto o una varilla de precisión.

Esta fuente de anabasina puede ser plantas que incluyen plantas de tabaco o plantas en las que el alcaloide predominante es la anabasina, tal como plantas de *Nicotiana glauca*, *Nicotiana noctiflora*, *Nicotiana petunioides* y/o *Nicotiana Debneyi*. La anabasina puede ser extraída, por ejemplo, por un proceso de extracción de CO₂ supercrítico a partir de cualquier tipo de tabaco. El contenido de anabasina también puede mejorarse con sales de anabasina de ácidos orgánicos, análogos de anabasina o anabasina sintetizada. El aumento del rendimiento de anabasina de un cigarrillo enriquecido con anabasina puede ser igual a, por ejemplo, al menos: 0,01 µg, 0,02 µg, 0,03 µg, 0,04 µg, 0,05 µg, 0,06 µg, 0,07 µg, 0,08 µg, 0,09 µg, 0,10 µg, 0,15 µg, 0,20 µg, 0,25 µg, 0,30 µg, 0,35 µg, 0,40 µg, 0,45 µg, 0,50 µg, 0,55 µg, 0,60 µg, 0,65 µg, 0,70 µg, 0,75 µg, 0,80 µg, 0,85 µg, 0,90 µg, 0,95 µg, 1,00 µg, 1,10 µg, 1,20 µg, 1,30 µg, 1,40 µg, 1,50 µg, 1,60 µg, 1,70 µg, 1,80 µg, 1,90 µg, 2,0 µg, 2,25 µg, 2,50 µg, 2,75 µg, 3,0 µg, 3,25 µg, 3,50 µg, 3,75 µg, 4,0 µg, 4,25 µg, 4,50 µg, 4,75 µg, 5,0 µg, 5,25 µg, 5,50 µg, 5,75 µg, 6,0 µg, 6,25 µg, 6,50 µg, 6,75 µg, 7,0 µg, 7,25 µg, 7,50 µg, 7,75 µg, 8,0 µg, 8,25 µg, 8,50 µg, 8,75 µg, 9,0 µg, 9,25 µg, 9,50 µg, 9,75 µg, 10 µg, 11 µg, 12 µg, 13 µg, 14 µg, 15 µg, 16 µg, 17 µg, 18 µg, 19 µg, 20 µg, 21 µg, 22 µg, 23 µg, 24 µg, 25 µg, 26 µg, 27 µg, 28 µg, 29 µg o 30 µg de anabasina por cigarrillo. Una ventaja de un cigarrillo con un contenido muy bajo de nicotina enriquecido con anabasina es que este tipo de cigarrillo reduce el síndrome de abstinencia y el deseo de fumar cigarrillos convencionales de forma más eficaz que los cigarrillos con un contenido muy bajo de nicotina sin enriquecimiento de anabasina. Los cigarrillos con un contenido muy bajo de nicotina enriquecidos con anabasina son especialmente útiles cuando se usan para ayudar a los fumadores en la transición a los cigarrillos electrónicos o a un dispositivo de calentamiento de tabaco o para ayudar a los fumadores a dejar definitivamente el tabaco y la nicotina.

Los niveles de alcaloides totales o niveles de alcaloides individuales, tales como el nivel de nicotina, anatabina o anabasina en el tabaco o en la tripa pueden medirse mediante varios métodos conocidos en la técnica. Los ejemplos incluyen cuantificación basada en cromatografía de gases (GC) y cromatografía líquida de alto rendimiento. Véase, p. ej., Lisko *et al.* 2013, Anal Chem. 19 de Marzo; 85(6): 3380-3384, que proporcionan los siguientes métodos usados para medir las cantidades de alcaloides en la tripa de las marcas de cigarrillos y en los tipos de tabaco (por ejemplo, tabaco burley). El análisis de alcaloides menores como anatabina o anabasina se ha realizado con cromatografía de gases (GC) junto con un amplio espectro de técnicas de detección, entre las que se incluyen detección de ionización de llama (FID), detección de nitrógeno-fósforo (NPD) y espectrometría de masas (MS). Otros enfoques de análisis han incluido la detección de cromatografía líquida de alto rendimiento con ultravioleta (HPLC-UV), detección de electroforesis de zona capilar con ultravioleta (CZE-UV), detección de cromatografía capilar electrocinética micelar con ultravioleta (MECC-UV), detección de quimioluminiscencia de nitrógeno (NCD) y detección de cromatografía electrocinética de microemulsión con ultravioleta (MEEKC-UV). La utilización de cromatografía de gases-espectrometría de masas en tándem (GCMS/MS) en modo de reacción múltiple (MRM) permite una mayor especificidad de los compuestos al eliminar los iones de la matriz que surgen de otros compuestos que comparten la misma masa original pero que carecen del ion de transición correcto, lo que disminuye drásticamente las interferencias de fondo y reduce los límites de detección. La cantidad de nicotina (y propilenglicol y glicerol) en líquidos electrónicos o mezclas en varillas de precisión o cápsulas de precisión puede determinarse mediante ISO/DIS 20714, que es un método de cromatografía de gases, o cualquier otro método conocido en la técnica. A menos que se especifique o se insinúe lo contrario, las mediciones de analitos (por ejemplo, nicotina) se expresan en una base en peso seco.

Para cualquier realización ilustrativa en el presente documento, la nicotina se proporciona en primer lugar mediante cualquiera de los diversos métodos conocidos en la técnica para extraer nicotina, anatabina y anabasina de plantas de *Nicotiana* tales como plantas de *N. rustica* con un alto contenido de nicotina y luego purificando el extracto. Estos métodos se utilizan para productos de terapia de sustitución de nicotina como la pastilla de chupar de nicotina y el parche de nicotina. Como alternativa, en otras realizaciones, se proporciona primero nicotina sintética, anatabina sintética o anabasina sintética, que ofrece la ventaja de no ser extraída del tabaco. Véase, por ejemplo, la patente estadounidense N.º 9.556.142 y Ayers *et al.* 2005 The AAPS Journal; 7(3) Artículo 75, E752-E758 (<http://www.aapsj.org>). A continuación, la nicotina se prepara preferentemente en forma sólida o semisólida mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica. Esta puede estar en forma cristalina y/o amorfa.

Tras la cristalización o solidificación, la sal de nicotina puede ser cortada o molida para darle cualquier forma o tamaño en función de la aplicación. Para aplicaciones de polvo de nicotina, el tamaño puede ser tan pequeño como 25 micrómetros, y para otras aplicaciones, el tamaño puede ser de 5 mm. Como alternativa, las sales de nicotina están disponibles comercialmente. Por ejemplo, bitartrato de nicotina deshidratado, una sal cristalina soluble en agua de nicotina pura en forma de polvo y usada para la producción de pastillas para chupar y chicles de nicotina está disponible en Alchem International SA.

SISTEMAS ELECTRÓNICOS DE SUMINISTRO DE NICOTINA (ENDS)

Muchos tipos de ENDS se han desarrollado y comercializado durante la última década. Por ejemplo, un producto para calentar el tabaco se compone de un soporte, unidad de tabaco y un cargador. La unidad de tabaco IQOS®

(HeatStick®), por ejemplo, se inserta en el soporte IQOS® que calienta el material de tabaco por medio de una lámina de calentamiento controlada electrónicamente. El HeatStick® se diferencia de un cigarrillo en muchos aspectos. Por ejemplo, el tabaco en los HeatSticks® para el producto IQOS® no se quema y está hecho de polvo de tabaco procesado de forma única y diseñado específicamente para funcionar con el soporte para producir un aerosol. En otra configuración ilustrativa, un dispositivo de calentamiento de tabaco se enciende como un cigarrillo convencional. Puede que no haya ningún soporte, cargador o batería y el tabaco pueden calentarse directamente en una varilla de calentamiento de tabaco. Por ejemplo, una fuente de calor de carbono encendida caliente (y no quema) el tabaco y produce un aerosol similar a los dispositivos de calentamiento de tabaco que se componen de unidades de tabaco separadas. Los tipos de dispositivos de calentamiento de tabaco con fuentes de calor de carbono, por ejemplo, se asemejan mucho físicamente a un cigarrillo típico, pero no queman. El elemento de calentamiento desechable está contenido en cada varilla que produce el aerosol que se inhala, conocido en el presente documento como "varilla de calentamiento de tabaco" o "varilla de calentamiento". Un ejemplo es TEEPS® que está siendo desarrollado por Philip Morris International. Otros ejemplos incluyen Eclipse® y Revo®, que se vendieron anteriormente en los Estados Unidos pero ya no están en el mercado. En otra configuración, un dispositivo de calentamiento de tabaco no tiene soporte ni cargador e incluye una batería en cada varilla de calentamiento y cada varilla de calentamiento puede ser desechable. Por consiguiente, se entiende que cualquier dispositivo que calienta tabaco (o extracto de tabaco o una forma de tabaco como el tabaco reconstituido) por debajo de la combustión (y no quema el tabaco) para producir un aerosol es un dispositivo de calentamiento de tabaco independientemente de si hay unidades de tabaco separadas del soporte o elemento de calentamiento, de si se requiere cargar una batería o incluso si se requiere una batería, de si es necesario encender algo, tal como el final de una fuente de calor de carbono, y/o de si hay algún componente electrónico involucrado. Las expresiones, dispositivo de calentamiento del tabaco, producto para calentar el tabaco, dispositivo de tabaco que calienta pero no quema y producto de tabaco que calienta pero no quema como se usa en el presente documento son sinónimos.

Un cigarrillo electrónico es un dispositivo electrónico recargable que incluye una bobina de calentamiento, atomizador que transforma el líquido electrónico (también conocido como zumo electrónico) en un aerosol, cartucho o similares (unidades o cápsulas) que contienen el líquido electrónico, pieza bucal y batería para recargar el dispositivo. Aunque hay muchas apariencias y diseños que pueden abarcar diferentes etapas, por lo general, funcionan mediante la aspiración del cigarrillo electrónico, activación de un elemento de calentamiento que aerosoliza el líquido electrónico, permitiendo que el aerosol sea inhalado. Los líquidos electrónicos normalmente contienen nicotina, agua, saborizantes y humectantes. El humectante actúa como un disolvente de soporte que disuelve la nicotina y los saborizantes y los aerosoliza a cierta temperatura en el atomizador del cigarrillo electrónico. Habitualmente, el propilenglicol y/o el glicerol son los disolventes usados en los líquidos electrónicos. El líquido electrónico de los cigarrillos electrónicos que está contenido en cartuchos, por ejemplo, tiene contenidos de nicotina que varían ampliamente según la marca y el estilo de la marca.

Un vaporizador (vapeador) vaporiza sustancias, normalmente material vegetal tal como el cannabis, para la inhalación sin quema de las sustancias. Estos incluyen tanto vaporizadores de hierbas secas (por ejemplo, para flores de cannabis) como vaporizadores configurados para extractos de plantas tales como concentrados o extractos cerosos. Algunos vaporizadores están configurados tanto para hierbas secas como para extractos concentrados tales como el PAX 3®. Los vaporizadores configurados para hierbas secas y/o concentrados son normalmente sistemas abiertos que permiten al usuario colocar lo que desee calentar en la cámara de horno y luego la cámara del horno se cierra con una cubierta o similares. Estos tipos de vaporizadores de sistema abierto, tales como el PAX 2®, se diferencian de los vaporizadores de sistema cerrado, tales como glo® e IQOS®, que usan unidades de tabaco y el tabaco no es accesible; sin embargo, los vaporizadores de sistema abierto funcionan de manera similar a glo® e IQOS® ya que los sistemas abiertos como el mismo también generan vapor a partir de material vegetal fumable (por ejemplo, cannabis), dado que normalmente tienen niveles de humedad de aproximadamente el 10 por ciento a aproximadamente el 17 por ciento. Las cápsulas de precisión listas para vapear divulgadas en el presente documento son capaces de funcionar con vaporizadores de hierbas secas y vaporizadores para concentrados, lo cual resulta ventajoso. Los vaporizadores de sistema abierto también se diferencian de los cigarrillos electrónicos en que los cigarrillos electrónicos utilizan líquidos electrónicos y los vaporizadores de sistema abierto no. En comparación con las realizaciones ilustrativas en el presente documento de cápsulas de precisión listas para vapear que comprenden formas concentradas de nicotina, los cigarrillos electrónicos hacen que el usuario inhale un volumen mucho mayor de vapor para obtener una dosis satisfactoria de nicotina (por ejemplo, 1 mg) ya que la nicotina en los líquidos electrónicos se diluye drásticamente hasta concentraciones que generalmente no superan los 0,7 ml de nicotina por volumen, lo que equivale al 5 % de nicotina en peso. Algunos otros dispositivos de vapeo ofrecen líquidos electrónicos en concentraciones más altas, pero ninguno se acerca a la concentración de nicotina en mezclas de cápsulas de precisión listas para vapear, por ejemplo, que comprenden un cannabinoide cristalino y una sal de nicotina cristalina.

Un vaporizador incluye un calentador electrónico con regulador de temperatura, horno o cámara de vaporización (donde se colocan los materiales a calentar), cubierta para cámara de horno, pieza bucal, sensores y una batería recargable. Por lo general, en comparación con la quema de cannabis de productos para fumar, se produce una extracción significativamente mayor de cannabinoides con vaporizadores que calientan el cannabis debido a la falta de combustión. Las temperaturas típicas de los vaporizadores en la cámara de horno varían de aproximadamente 160 °C a aproximadamente 230 °C, generando un vapor para inhalación; sin embargo, los intervalos pueden ser más amplios (por ejemplo, de 100 °C a 265 °C) ya que se necesitan temperaturas más altas para los concentrados. El

vapor de corriente principal es el vapor que se inhala e incluye el vapor que sale de la boca de una persona que usa un vaporizador o que sale del extremo de boca de un vaporizador.

CANNABIS Y FORMULACIONES DE CANNABIS

"Cannabis", como se usa en el presente documento, incluye *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* y *Cannabis ruderalis*. Tanto la marihuana como las variedades o cultivares de cáñamo son cannabis. El cáñamo es genéticamente más similar al tipo de marihuana indica que a las variedades sativas. Los cannabinoides son el grupo de más de 100 compuestos químicos naturales que se acumulan principalmente en las flores hembra (también conocidas como cogollos) de las plantas de cannabis. Actúan sobre los receptores de cannabinoides en las células que alteran la liberación de neurotransmisores en el cerebro. THCA/THC es uno de las docenas de cannabinoides presentes en las plantas de cannabis. Los cannabinoides pueden ser producidos intrínsecamente por una planta de tabaco modificada por ingeniería genética, producidos sintéticamente (véase, por ejemplo, la patente estadounidense N.º 9.587.212) o extraídos de plantas de cannabis para uso en insertos, varillas de precisión y cápsulas de precisión. Cuando los fumadores dejan de fumar cigarrillos convencionales, sus niveles de ansiedad y depresión suelen aumentar; por lo tanto, los cigarrillos con un contenido muy bajo de nicotina junto con un inserto o varilla de precisión que comprende una cantidad mínima de CBDA cristalino son beneficiosos para ayudar a los fumadores a pasar a los cigarrillos electrónicos o a un dispositivo de calentamiento de tabaco o a dejar definitivamente el tabaco y la nicotina. Para estas aplicaciones, el humo de los cigarrillos con un contenido muy bajo de nicotina que también contienen cannabinoides sin THC de un inserto o varilla de precisión es una mejora con respecto al humo de los cigarrillos con un contenido muy bajo de nicotina sin cannabinoides. Cuanto mayor sea el período de tiempo durante un período de transición en el que los fumadores pueden fumar exclusivamente cigarrillos con un contenido muy bajo de nicotina (mientras no fuman ningún cigarrillo convencional), como se divulga en la solicitud de patente estadounidense N.º 16/047.948, mayor será la probabilidad de que cambien a cigarrillos electrónicos o a un producto para calentar el tabaco o que dejen definitivamente de usar tabaco y nicotina.

Los efectos psicoactivos de THC están mediados principalmente por la activación de los receptores de cannabinoides ubicados en todo el cuerpo y son parte del sistema endocannabinoide, que participa en una variedad de procesos fisiológicos tales como el estado de ánimo y el apetito. Resulta problemático que se incluya el uso de cepas de cáñamo (que contienen un contenido significativo de THCA) o cepas o variedades de marihuana en cigarrillos con un contenido muy bajo de nicotina para ayudar a los fumadores a cambiar a los cigarrillos electrónicos o a un dispositivo de calentamiento de tabaco, ya que los efectos psicoactivos de THC interferirían en la vida diaria de los fumadores al disminuir su control físico y mental. Por ejemplo, un fumador que intente cambiar a cigarrillos electrónicos o a un dispositivo de calentamiento de tabaco no podrá fumar cigarrillos con un contenido muy bajo de nicotina que contengan niveles significativos de THCA durante la hora del almuerzo mientras está en el trabajo sin intoxicarse y, por lo tanto, es posible que no pueda desempeñarse con normalidad al volver al trabajo y podría convertirse en un peligro para sus compañeros de trabajo. Por otro lado, los empleados pueden dar positivo en las pruebas de drogas si sus cigarrillos con un contenido muy bajo de nicotina incluyen cannabis que contiene THCA. Por lo tanto, es útil y ventajoso incluir CBDA cristalino (y no cannabis) de un inserto o varilla de precisión junto con cigarrillos con un contenido muy bajo de nicotina o cigarrillos convencionales, o de una cápsula de precisión junto con un vaporizador para prevenir cualquiera de los efectos psicoactivos de THC al tiempo que se mantienen los beneficios del CBD. El CBDA cristalino, que tiene una pureza del 99,5 por ciento, no tiene en absoluto ninguno de los efectos intoxicantes del THC.

Se sobreentiende la vía biosintética de los cannabinoides en *Cannabis sativa*. El ácido cannabigerólico (CBGA) es el precursor de las tres líneas principales de cannabinoides: ácido tetrahidrocannabinólico (THCA), ácido cannabidiólico (CBDA) y ácido cannabicroménico (CBCA). Durante la descarboxilación, que se produce durante el secado y curado del material vegetal y/o tras la aplicación de calor (por ejemplo, fumar) al ácido cannabinoide, cada uno de los siguientes 8 ácidos cannabinoides: CBGA (ácido cannabigerólico), THCA (ácido Δ^9 -tetrahidrocannabinólico), CBDA (ácido cannabidiólico), CBCA (ácido cannabicroménico), CBGVA (ácido cannabigerovarínico), THCVA (ácido tetrahidrocannabivarínico), CBDVA (ácido cannabidivarínico) y CBCVA (ácido cannabicromevarínico), convierte a y produce los siguientes 8 compuestos cannabinoides correspondientes: CBG (cannabigerol), THC (Δ^9 -tetrahidrocannabinol), CDB (canabidiol), CBC (cannabicromeno), CBGV (cannabigerivarina), THCV (tetrahidrocannabivarina), CBDV (cannabidivarina) y CBCV (cannabicromevarina). A medida que el cannabis se cura y se reduce la humedad, los compuestos cannabinoides en su forma ácida maduran y se convierten lentamente en compuestos relacionados (por ejemplo, THCA a THC). El curado del cannabis y su almacenamiento a lo largo del tiempo solo provoca una descarboxilación parcial, razón por la cual las flores de cannabis generalmente dan positivo, por ejemplo, tanto para THCA como para THC (designado en el presente documento como THCA/THC). Fumar o vaporizar cannabis descarboxilará los cannabinoides en forma ácida (por ejemplo, THCA a THC) debido a las altas temperaturas presentes, haciéndolos instantáneamente disponibles para su absorción a través de la inhalación.

El contenido de ácido cannabinoide de los insertos, varillas de precisión o cápsulas de precisión descritos como CBDA incluyen el cannabinoide correspondiente, ya que es posible que se haya producido una descarboxilación parcial del ácido cannabinoide, tal como CBDA a CBD. Por ejemplo, durante las pruebas analíticas de ácidos cannabinoides y cannabinoides de insertos, varillas de precisión, cápsulas de precisión, plantas de marihuana, cepas de cannabis y variedades de cannabis, un artículo que se cuantifica con un contenido de 24 mg de CBDA y 1 mg de CBD es equivalente al artículo descrito en el presente documento como 25 mg de CBDA. Por lo tanto, se entiende en el

presente documento que debido a la posible descarboxilación parcial de los ácidos cannabinoides a cannabinoides, un ácido cannabinoide y un cannabinoide a veces pueden usarse indistintamente y expresarse como, en este ejemplo, 25 mg de CBDA, 25 mg de CBD o 25 mg de CBDA/CBD, todos ellos con un significado equivalente.

Cada cepa o variedad de cannabis tiene un perfil de cannabinoides único, que es el contenido de cada cannabinoide en un lote o mezcla de cannabis dividido por el contenido total de todos los cannabinoides, medido en porcentaje, o la relación de uno o más cannabinoides a uno o más cannabinoides. Un ejemplo de un perfil de cannabinoides en un lote de 4,5 kg (10 libras) de cannabis es que el contenido de THCA/THC es el 65 por ciento del contenido total de todos los cannabinoides y los cannabinoides restantes comprenden el 35 por ciento restante. Los cannabinoides que no son THCA/THC pueden caracterizarse aún más. La relación de THCA a CBDA también es un ejemplo de un perfil de cannabinoides. Se toman múltiples muestras de un lote o planta y se mezclan con fines de prueba y se puede hacer más de una réplica. Independientemente de las cepas o variedades de cannabis, CBDA/CBD y THCA/THC suelen ser los dos cannabinoides más frecuentes en el cannabis. Por lo general, existe una relación inversa entre THCA y CBDA en las variedades y cepas de cannabis. Cuanto mayor sea el contenido de THCA/THC, menor será el contenido de CBDA/CBD y cuanto mayor sea el contenido de CBDA/CBD, menor será el contenido de THCA/THC. CBDA/CBD es generalmente la combinación de cannabinoides más abundante en las cepas o variedades de cáñamo. THCA/THC es generalmente la combinación de cannabinoides más abundante en las cepas de marihuana, que normalmente puede estar aproximadamente entre el 10 y el 20 por ciento del peso de la flor de cannabis. Esta relación CBDA-CBD/THCA-THC del cáñamo y la marihuana se debe al hecho de que durante siglos el cáñamo se ha cultivado para obtener semillas y biomasa y, por lo tanto, contiene más CBDA/CBD, mientras que la marihuana ha sido cultivada para obtener efectos placenteros y, por lo tanto, contiene más THCA/THC. Si bien THCA es la etiqueta más precisa para la flor de cannabis que no ha sido descarboxilada, THCA o THC a menudo se usan indistintamente y son esencialmente equivalentes si la flor se va a fumar, vaporizar o calentar de alguna manera ya que el calor convierte el THCA restante en THC.

Como se describe en el presente documento, formulaciones de dosis precisas de mezclas de una o más sales de nicotina cristalinas y uno o más cannabinoides cristalinos usados con los dispositivos divulgados en el presente documento (insertos, varillas de precisión y cápsulas de precisión) presentan muchos tipos de productos de reducción de daños, especialmente para aquellos fumadores que usan simultáneamente tabaco y marihuana. El tabaco potencia los efectos placenteros de la marihuana cuando ambos se fuman simultáneamente o cuando el tabaco se fuma poco después de fumar marihuana. Este efecto sinérgico se debe en parte a las propiedades estimulantes de la nicotina, tales como el aumento de la frecuencia cardíaca. Algunos fumadores combinan tabaco y marihuana en blunts o canutos. Un blunt es marihuana liada en una hoja de tabaco o en una capa de cigarro que comprende tabaco, y un canuto es un porro que también contiene tabaco. Los blunts y los canutos entran en combustión y, por lo tanto, producen "alquitrán" y gases nocivos que contienen miles de productos químicos. Inhalar humo de la quema de formas altamente puras de CBDA o THCA cristalino, por ejemplo, junto con la quema de una sal cristalina de nicotina, y sin ningún material vegetal de cannabis o tabaco, es menos dañino que inhalar el humo de los blunts o los canutos, ya que la mezcla de estos cristales puros o casi puros da como resultado una reducción significativa del humo convencional para un nivel dado de cannabinoides y nicotina. Por otro lado, vapear formas altamente puras y mezcladas de THCA cristalino y una sal de nicotina cristalina en cápsulas de precisión, por ejemplo, sin propilenglicol y glicerina o con cantidades muy pequeñas (en comparación con los cigarrillos electrónicos), es menos dañino que fumar un blunt o un canuto. El propilenglicol y la glicerina vegetal, que se encuentran en los líquidos electrónicos en altos porcentajes, se consideran sustancias seguras y aceptables como aditivos alimentarios; sin embargo, no hay datos suficientes para la inhalación de estos compuestos a largo plazo. Durante el verano de 2019, comenzaron a surgir informes sobre pulmones irritados e inflamados por vapear líquidos electrónicos que incluían aceites que contenían THC y acetato de vitamina E. Independientemente, un estudio mostró que la inhalación de aerosoles de cigarrillos electrónicos sin nicotina afectó transitoriamente a la función endotelial en personas saludables que no fuman. Véase Caporale *et al.* 2019, doi: 10.1148/radiol.2019190562. Estos destacan la utilidad de los dispositivos divulgados en el presente documento que suministran formulaciones de principios activos (por ejemplo, nicotina y cannabinoides) que se concentran al tiempo que eliminan o minimizan el nivel de vehículos tales como el propilenglicol y la glicerina. Tanto si se fuma como si se vapea, para una dosis dada de nicotina o THCA, por ejemplo, formas altamente puras de THCA y/o sales de nicotina producen menos humo inhalado, en comparación con los blunts o los canutos, y se inhala menos vapor, en comparación con el vapeo de flores (cogollos) de cannabis.

Cualquier método de extracción conocido en la técnica puede producir un ácido cannabinoide en forma cristalina o forma casi cristalina. Estos ácidos cannabinoides extraídos, según lo medido por cromatografía líquida de alto rendimiento, tienen preferentemente al menos un 90 por ciento de pureza, más preferentemente al menos un 95 por ciento de pureza, más preferentemente al menos un 98 por ciento de pureza, más preferentemente al menos un 99 por ciento de pureza, y lo más preferentemente al menos un 99,5 por ciento de pureza. Estos métodos de extracción incluyen aquellos con dióxido de carbono líquido (CO₂) en condiciones supercríticas o subcríticas, seguido de al menos otra extracción adicional, tal como un método de precipitación etanólica para eliminar una parte sustancial de cualquier material no cannabinoide restante, tal como ceras vegetales, ésteres de cera y glicéridos, terpenos, carotenos, flavonoides y residuos de ácidos grasos insaturados. Véase, por ejemplo, las patentes estadounidenses N.º 7.700.368 y 8.846.409.

La combinación de uno o más ácidos cannabinoides y/o una o más sales de nicotina puede incluirse en cualquiera de

los insertos, varillas de precisión o cápsulas de precisión descritos en el presente documento. Cualquier ácido cannabinóide, incluyendo aquellos en forma cristalina o casi cristalina, puede utilizarse incluyendo uno o más ácidos cannabinoides seleccionados de los siguientes: CBGA (ácido cannabigerólico), THCA (ácido Δ^9 -tetrahidrocannabinólico), CBDA (ácido cannabidiólico), CBCA (ácido cannabicroménico), CBGVA (ácido cannabigerovarínico), THCVA (ácido tetrahidrocannabivarínico), CBDVA (ácido cannabidivarínico) y CBCVA (ácido cannabicromevarínico). Cualquier sal de nicotina (sal de nicotina), ya sea en forma cristalina, forma casi cristalina, forma cristalina polimórfica, y/o forma amorfa, puede utilizarse incluyendo uno o más seleccionados de los siguientes: 4-acetamidobenzoato de nicotina, ascorbato de nicotina, aspartato de nicotina, nicotina benzoica, bitartrato de nicotina, cloruro de nicotina, tal como diclorhidrato de nicotina y clorhidrato de nicotina, citrato de nicotina, 2,3-dihidroxibenzoato de nicotina, 3,5-dihidroxibenzoato de nicotina, fumarato de nicotina, gentisato de nicotina (ácido 2,5-hidroxibenzoico), glutamato de nicotina, 1-hidroxi-2-naftoato de nicotina, 3-hidroxibenzoato de nicotina, lactato de nicotina, nicotina levulínica, malato de nicotina, monopiruvato de nicotina, mucato de nicotina, perclorato de nicotina, piruvato de nicotina, salicilato de nicotina, succinato de nicotina, sulfato de nicotina, tartrato de nicotina y cloruro de zinc de nicotina.

SABORIZANTES Y ADITIVOS

Los insertos, varillas de precisión y cápsulas de precisión divulgados en el presente documento, además de alcaloides y cannabinoides, también pueden contener cualquier saborizante y/o aditivo. Que los fumadores puedan personalizar sus cigarrillos con un contenido muy bajo de nicotina con aditivos o saborizantes característicos durante el período de tratamiento de los métodos para facilitar el cambio de los fumadores a cigarrillos electrónicos o a un producto para calentar el tabaco, como se divulga en la solicitud de patente estadounidense N.º 16/047.948, es crucial para que los fumadores toleren mejor estos cigarrillos no convencionales. Por ejemplo, cristales de mentol natural de aceite de hierbabuena o aceites de otras mentas pueden incluirse en cualquier realización en el presente documento. El mentol cristalino es transparente o de color blanco y se convierte en vapor cuando el humo del tabaco atraviesa los cristales en cristales de precisión o cuando las cápsulas de precisión se calientan en vaporizadores haciendo que la esencia de mentol impregne el vapor de corriente principal. Los cristales de mentol, como un sólido, se mezclan adecuadamente con ácidos cannabinoides cristalinos y sales cristalinas de formulaciones de nicotina. Cualquier tipo de saborizante, esté o no en forma cristalina, puede incluirse en insertos, varillas de precisión o cápsulas de precisión y otros ejemplos de saborizantes característicos incluyen vainilla (por ejemplo, vanilina), cereza, uva, mango, naranja, clavo, arándano azul, melocotón, canela, coco, regaliz, chocolate, fruta, café, fresa, piña, pepino, limón, lima, menta y caramelo. Los cigarrillos comerciales caracterizados y etiquetados como "mentolados" contienen entre desde aproximadamente 2 mg a 20 mg de mentol. Cualquier inserto, varilla de precisión o cápsula de precisión puede comprender una cantidad de los sabores característicos anteriores de al menos 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 21 mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 42 mg, 43 mg, 44 mg, 45 mg, 50 mg, etcétera.

Los aditivos también son importantes para mejorar algunas de las formulaciones del inserto, varilla de precisión y cápsula de precisión proporcionados en el presente documento. Por ejemplo, las formulaciones de cannabinoides cristalinos y sales de nicotina están desprovistas de saborizantes y aromas ya que todos los terpenos de la planta han sido extraídos o nunca estuvieron presentes en el caso de los compuestos que se sintetizan. Los terpenos son los aceites picantes que le dan al cannabis su aroma y sabor distintivos. Cada cepa tiene un perfil de terpenos distinto. Estos terpenos de cannabis pueden reintroducirse en formulaciones de insertos, varillas de precisión y cápsulas de precisión para aportar carácter como sabor y aroma al humo o vapor. Aunque se han identificado más de 100 terpenos, los terpenos más frecuentes en el cannabis incluyen mirceno, cariofileno, pineno, limoneno y humuleno.

También se pueden utilizar aditivos en los insertos, varillas de precisión o cápsulas de precisión para mejorar cualquier aspereza de una sal de nicotina cristalina, otros alcaloides cristalinos, cannabinoides cristalinos y/u otros compuestos cristalinos. El pH del humo o vapor producido a partir de las formulaciones de insertos, varillas de precisión y cápsulas de precisión se analiza y ajusta en consecuencia mediante la adición de ingredientes para cambiar el pH del humo o vapor. Por ejemplo, si el pH del humo generado a partir de la formulación de una cápsula de precisión en desarrollo es superior a aproximadamente 5,5, azúcares, ácidos suaves tales como ácido cítrico o ácidos grasos pueden añadirse a las mezclas en cápsulas de precisión, varillas de precisión o insertos. También se pueden añadir materiales vegetales u otros constituyentes a las formulaciones en el presente documento que incluyen partes de plantas, fracciones de plantas, o constituyentes de plantas de hierbas (por ejemplo, jazmín o ginseng), cannabis, tabaco y/u otras plantas.

Otros aditivos funcionales como conservantes o alcaloides distintos del tabaco tales como la citisina, también conocida como citisiniclina, son útiles. La citisina es un alcaloide de origen vegetal presente en muchos géneros de plantas, tales como *Cytisus* y *Laburnum* (por ejemplo, *Cytisus laborinum* o acacia de lluvia dorada). La citisiniclina tiene una alta afinidad de unión al receptor de la acetilcolina nicotínico. Se ha usado como tratamiento para dejar de fumar en forma de píldora en algunos países europeos. En algunos ejemplos, la inclusión de al menos 2 mg de citisiniclina en un inserto, varilla de precisión o cápsula de precisión reduce la necesidad de fumar cigarrillos convencionales y ayuda a los fumadores a hacer la transición a los cigarrillos electrónicos o a un producto para calentar el tabaco o a dejar definitivamente el tabaco y la nicotina.

La presente divulgación proporciona productos y se proporcionan formulaciones para fumadores para mejorar el rendimiento del humo de nicotina, anatabina y/o anabasina (es decir, niveles) de productos para fumar, tales como cigarrillos con un contenido muy bajo de nicotina industriales para facilitar a los fumadores, que no están interesados en dejar definitivamente el tabaco y los productos de nicotina, el cambio de fumar cigarrillos convencionales al uso de cigarrillos electrónicos o a un dispositivo para calentar el tabaco. En esta metodología, los cigarrillos con un contenido muy bajo de nicotina se pueden utilizar como un puente entre la marca habitual de cigarrillos del fumador y los cigarrillos electrónicos o entre la marca habitual de cigarrillos del fumador y un producto para calentar el tabaco.

Se proporcionan productos y formulaciones para que los fumadores mejoren el rendimiento de humo de nicotina de sus cigarrillos convencionales industriales para reducir la exposición del fumador al humo del cigarrillo, incluido el "alquitrán" y el monóxido de carbono.

Se proporcionan productos para que los fumadores añadan un nuevo(nuevos) sabor(es) característico(s) o para que mejoren el(los) sabor(es) en el humo de los productos para fumar, como los cigarrillos.

Se proporcionan productos para que los fumadores añadan nicotina, anatabina y/o anabasina a los cigarrillos de marihuana.

Se proporcionan productos para que los fumadores incluyan cannabinoides u otros aditivos o constituyentes en sus productos para fumar.

Se proporcionan productos y formulaciones para que los fumadores puedan disfrutar de los efectos de los cannabinoides y nicotina sin exponerse a los compuestos del tabaco no nicotínicos.

EJEMPLO DE REFERENCIA 1 (no de acuerdo con la presente reivindicación 1)

INSERTOS PARA PRODUCTOS PARA FUMAR

Para mejorar el rendimiento de humo de nicotina, la nicotina se combina con insertos para que el consumidor aplique los insertos sobre, alrededor o dentro de los productos para fumar, tales como los cigarrillos. La nicotina adherida o infundida en el inserto está preferentemente en forma de una sal de nicotina. El inserto, que comprende una capa hecha de o que incluye celulosa (por ejemplo, cannabis reconstituido), puede ser aproximadamente tan largo como el producto para fumar, tal como un cigarro, y puede tener cualquier forma o tamaño, incluso es lo suficientemente ancho como para envolver un cigarrillo. Como se muestra en las FIGS. 1A-1C, un inserto 1 que comprende una capa celulósica 2 está configurado para envolver toda la circunferencia del cilindro 3 de cigarrillo de un cigarrillo industrial. La anchura de la capa celulósica 2 del inserto 1 es mayor que la circunferencia del cigarrillo, de modo que ambas caras 4, 5 del inserto se solapan con el cilindro del cigarrillo para sellar suficientemente el cigarrillo. La cara autoadhesiva (autoadhesiva) 6 del inserto 1, que tiene adhesivo autoadhesivo en todo el perímetro (los cuatro lados) 7 del inserto, se lía alrededor del cilindro 3 de cigarrillo mientras se presiona el inserto contra el cilindro 3 de cigarrillo. Como se muestra en la FIG. 1A y FIG. 1B, la sal de nicotina 8 o cualquier otra forma de nicotina (junto con cualquier otro compuesto o constituyente que pueda comprender el inserto) se adhiere a la capa celulósica 2 del inserto y, en esta implementación ilustrativa, no hay nicotina en la cara opuesta 9 del inserto 1. Como alternativa, en algunas implementaciones ilustrativas, la nicotina y cualquier otro compuesto o constituyente se infunden dentro de la capa celulósica durante el proceso de producción mediante métodos conocidos en la técnica, como los de reconstitución de materiales vegetales (por ejemplo, lámina de tabaco reconstituido o lámina de cannabis reconstituido). En otras implementaciones ilustrativas, la nicotina está alojada, es decir, encerrada entre un bolsillo cerrado de láminas opuestas (es decir, una envoltura o bolsillo cerrado) mediante métodos conocidos en la técnica para producir paquetes de azúcar o paquetes de gel de sílice.

Todo el cilindro 3 de cigarrillo ahora está envuelto dentro del inserto 1, como se muestra en la FIG. 1C. El inserto 1 y el cigarrillo se adhieren entre sí, y el fumador mejora el sellado presionando a lo largo del cigarrillo enriquecido con nicotina en la costura 10. Los insertos autoadhesivos pueden empaquetarse para su distribución en cualquier forma, como láminas antiadherentes (papel protector), comprendiendo cada lámina al menos un inserto que se desprende de la lámina antiadherente, o los insertos autoadhesivos pueden estar en un rollo continuo de múltiples insertos en serie que se desprenden del rollo uno a uno desde el papel protector antiadherente. Aunque se prefieren los insertos autoadhesivos, se pueden utilizar adhesivos que se activan al humedecerlos (por ejemplo, al lamerlos) con el fin de pegarse. Cualquier adhesivo activado por la humedad que se conozca en la técnica se puede utilizar en los insertos.

Una vez encendido y fumado el cigarrillo, una parte de la nicotina del inserto se transfiere a, y forma parte del, humo de corriente principal. El inserto puede comprender cualquier material celulósico en forma de capa o tira que se pueda quemar y fumar, tal como cualquier papel o material celulósico, papel de cigarrillo, lámina de tabaco reconstituido, incluyendo las formas usadas para liar cigarros hechos a máquina, lámina de cannabis reconstituido, formulaciones de cáñamo, tales como papel de cáñamo, y/o materiales celulósicos elaborados a partir de otras plantas, tales como plantas a base de hierbas (por ejemplo, ginseng o jazmín). Una ventaja de la configuración del inserto en las FIG. 1A-1C es que se pueden añadir fácilmente otros ingredientes al inserto (entre el inserto y el cigarrillo) antes de que el

inserto sea liado completamente alrededor del cigarrillo.

En algunos ejemplos, el inserto se fabrica cubriendo el inserto con una sal de nicotina junto con un aglutinante, estabilizador y/o adhesivo conocido en la técnica. En esta metodología, por ejemplo, aproximadamente 3 partes de goma arábica (del árbol de la acacia y también conocida como goma arábica o goma de acacia) se mezclan con aproximadamente 1 parte de glicerina y aproximadamente 1/6 parte de agua en un recipiente durante 15 minutos, produciendo un adhesivo para mantener la sal de nicotina en el inserto. Un fino revestimiento del aglutinante, estabilizador o adhesivo puede aplicarse a las láminas sin cortar después de la formación (por ejemplo, papel de cáñamo) en la misma cara y/o en la cara opuesta de la cara autoadhesiva para adherirse al inserto en el cigarrillo. Si la sal de nicotina se aplica a la cara autoadhesiva, no se aplica en los lugares donde está presente el adhesivo, como alrededor del perímetro 7 del inserto, como se muestra en la FIG. 1A. El recubrimiento de sal de nicotina en forma de polvo o escamas se aplica entonces en la tasa deseada a una o ambas caras de las láminas poco después de la aplicación del aglutinante, estabilizador o adhesivo que hace que el recubrimiento de sal de nicotina se adhiera a las láminas. Después del secado, pueden aplicarse los revestimientos posteriores del aglutinante, estabilizador o adhesivo y sal de nicotina a las láminas. El aglutinante, estabilizador o adhesivo puede aplicarse como revestimiento final, atrapando así mejor la nicotina en las láminas. A continuación, las láminas sin cortar son cortadas luego en múltiples insertos con la forma y los tamaños deseados. Los insertos configurados para envolver toda la circunferencia del producto para fumar pueden ser de cualquier tamaño, como los tamaños para envolver completamente, por ejemplo, cigarros o cigarrillos de 100 mm. Por lo tanto, el tamaño y tipo del producto para fumar dicta en parte del tamaño y de la configuración del inserto. La cantidad de sal de nicotina (y/u otros compuestos) aplicada al inserto también se basa en el tipo y las características del producto para fumar (por ejemplo, nivel de ventilación) y en el nivel de aumento del rendimiento de nicotina deseado (o el nivel de aumento del rendimiento de cualquier otro compuesto deseado). El aumento del rendimiento de nicotina (o rendimiento de otros compuestos) es, por lo tanto, una función del tipo y las características del producto para fumar y del tipo y tamaño de los insertos que se utilizan, incluyendo los compuestos de nivel incluidos en o sobre el inserto.

En otros ejemplos, una sal de nicotina junto con otros compuestos se puede infundir entre dos láminas de inserción o entre más de dos láminas de inserción, con o sin las láminas de inserción estando cubiertas con sales de nicotina en las partes exteriores de cada lámina. En esta disposición de fabricación, la formulación de goma arábica anterior (o cualquier otro aglutinante, estabilizador o formulación adhesiva que se utilice) puede usarse para sellar los bordes de las dos o más láminas o los insertos después de que las láminas sean cortadas posteriormente en múltiples insertos para su envasado. Los insertos autoadhesivos se utilizan preferentemente en esta realización para que el consumidor despegue y pegue el inserto de nicotina en un cigarrillo u otro producto para fumar. Al no cubrir y adherir las láminas de inserto con nicotina, la nicotina en esta disposición de fabricación permanece esencialmente en una envoltura entre las láminas para una aplicación de consumo más limpia.

Los insertos de nicotina divulgados en el presente documento (y las varillas de precisión y las cápsulas de precisión divulgadas y descritas a continuación) también pueden incluir otros alcaloides, saborizantes, cannabinoides, terpenos y/u otros aditivos o constituyentes. Por ejemplo, cualquiera de los ejemplos en el presente documento puede llevarse a cabo con anatabina o anabasina en lugar de nicotina o en combinación con nicotina, incluyendo los insertos ilustrativos de las FIG. 1A-1F, ya sea en formatos de sal de nicotina, formatos de cocrystal de nicotina, o formatos de cocrystal de sal de nicotina. Tanto la anatabina como la anabasina son alcaloides similares a la nicotina y en lugar de producir sales de nicotina, se pueden producir sales de anatabina o sales de anabasina para cigarrillos enriquecidos con anatabina y cigarrillos enriquecidos con anabasina. Las sales de nicotina pueden mezclarse con sales de anatabina y/o sales de anabasina, y las sales de anatabina pueden mezclarse con sales de anabasina para cigarrillos o cigarrillos de marihuana con cualquier nivel o combinación de enriquecimiento de nicotina, enriquecimiento de anatabina o enriquecimiento de anabasina. También se pueden utilizar versiones sintéticas de estos alcaloides.

Cada inserto, independientemente de qué tipo, puede comprender uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en nicotina, anatabina, anabasina, saborizante, ácido Δ^9 -tetrahidrocannabinólico (THCA), ácido cannabidiólico (CBDA), ácido cannabícroménico (CBCA), ácido cannabigerólico (CBGA), ácido tetrahidrocannabivarínico (THCVA), ácido cannabidivarínico (CBDVA), ácido cannabícromevarínico (CBCVA), ácido cannabigerovarínico (CBGVA), mirceno, cariofileno, pineno, limoneno y humuleno. Cada inserto puede comprender al menos las siguientes cantidades de cada uno de los compuestos antes mencionados: 0,10 mg, 0,20 mg, 0,30 mg, 0,40 mg, 0,50 mg, 0,60 mg, 0,70 mg, 0,80 mg, 0,90 mg, 1,0 mg, 1,1 mg, 1,2 mg, 1,3 mg, 1,4 mg, 1,5 mg, 1,6 mg, 1,7 mg, 1,8 mg, 1,9 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 21 mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 42 mg, 43 mg, 44 mg, 45 mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg, 49 mg, 50 mg, 51 mg, 52 mg, 53 mg, 54 mg, 55 mg, 56 mg, 57 mg, 58 mg, 59 mg, 60 mg, 61 mg, 62 mg, 63 mg, 64 mg, 65 mg, 66 mg, 67 mg, 68 mg, 69 mg, 70 mg, 71 mg, 72 mg, 73 mg, 74 mg, 75 mg, 76 mg, 77 mg, 78 mg, 79 mg, 80 mg, 81 mg, 82 mg, 83 mg, 84 mg, 85 mg, 86 mg, 87 mg, 88 mg, 89 mg, 90 mg, 91 mg, 92 mg, 93 mg, 94 mg, 95 mg, 96 mg, 97 mg, 98 mg, 99 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 250 mg, etcétera. Por ejemplo, un inserto puede contener al menos 30 mg de nicotina y no cualquier otro componente enumerado anteriormente o puede contener, por ejemplo, al menos 10 mg de nicotina, al menos 10 mg de THCA y al menos 10 mg de CBCA. Un inserto puede contener más de un alcaloide, compuesto o aditivo. En algunos ejemplos, los insertos tales como el tipo de inserto que se muestra

en la FIG. 1A pueden utilizarse específicamente para liar cannabis y/o tabaco, incluyendo las mezclas de tabaco acabado MYO o RYO en el inserto. En otros ejemplos, los insertos pueden comprender cualquiera de las cantidades antes mencionadas (es decir, al menos 0,10 mg hasta al menos 250 mg) de tabaco convencional, tabaco con un contenido bajo en nicotina, cannabis convencional (es decir, marihuana) y/o cannabis con un contenido muy bajo de THC, con o sin cualquiera de los uno o más compuestos mencionados anteriormente.

En algunos ejemplos, el adhesivo autoadhesivo o activado por humedad está en la misma cara de la capa celulósica al igual que los uno o más compuestos y, en otras realizaciones, el adhesivo está en la cara opuesta de la capa celulósica al igual que los uno o más compuestos. En otros ejemplos más, los uno o más compuestos están dentro de una envoltura y la envoltura puede estar en el centro de la capa celulósica. Un inserto puede comprender cualquier compuesto o combinación de compuestos, si los compuestos están en una envoltura dentro de una capa celulósica o adheridos a una capa celulósica, incluyendo cualquiera de las cantidades anteriores (es decir, al menos 0,10 mg hasta al menos 250 mg) de nicotina, anatabina o anabasina no extraída de una planta de *Nicotiana*; que es nicotina, anatabina o anabasina sintetizada, y el inserto puede comprender cualquiera de las cantidades anteriores (es decir, al menos 0,10 mg hasta al menos 250 mg) de uno o más de los siguientes ácidos cannabinoides: THCA, CBDA, CBCA, CBGA, CBGVA, THCVA, CBDVA y CBCVA que se sintetizan, es decir, producidos fuera de una planta de *Cannabis*.

Cualquier cepa, variedad o mezcla de cannabis puede mejorarse con insertos que comprenden uno o más cannabinoides para liar una variedad de marihuana, variedad o mezcla de flores de cannabis u otras partes de la planta en el inserto tal como el tipo de inserto que se muestra en la FIG. 1A. Esto a veces es necesario ya que el perfil de cannabinoides de las docenas de cannabinoides, incluyendo la relación y el contenido de THCA/CBDA, de flores de una misma cepa de marihuana puede variar significativamente de una cosecha a otra, especialmente cuando se cultivan en diferentes condiciones de cultivo. Estos insertos pueden estar libres de nicotina y libres de tabaco y son una forma ideal de modificar el perfil de cannabinoides del humo de cualquier cepa, variedad o mezcla de flores de cannabis sin necesidad de una cepa, variedad o mezcla adicional de flores de cannabis. Por ejemplo, un inserto puede comprender THCA, CBDA, CBGA y/o cualquier otro cannabinoide para que los usuarios de cannabis puedan enriquecer sus cigarrillos de marihuana, blunts o canutos o para que cambien el perfil de cannabinoides del humo de cualquier cepa, variedad o mezcla de cannabis con el fin de que se logren los efectos deseados.

Además de la ventaja de que cualquier compuesto que esté presente en el inserto para que se incluya como un nuevo compuesto no presente en el producto para fumar o se proporcione como complemento de un compuesto ya presente en el producto para fumar, el diseño del inserto mostrado en la FIG. 1A para liar cannabis y/o tabaco directamente en el inserto tiene otras ventajas importantes sobre los cigarrillos RYO o los cigarrillos de marihuana RYO típicos. Por ejemplo, el inserto es más práctico y menos sucio, especialmente cuando se implementa como un inserto autoadhesivo, el inserto proporciona un sellado en las cuatro caras, lo que reduce la dilución del humo por el flujo de aire no deseado causado por los rollos sueltos. Asimismo, se puede consumir menos tabaco o cannabis, especialmente si la nicotina y/o los cannabinoides incluidos con los insertos son puros o semipuros (por ejemplo, ≥ 90 puro). De hecho, en comparación con un cigarrillo (con o sin cannabinoides añadidos), que contiene una media de aproximadamente 650 mg de tabaco (más el peso de cualquier cannabinoide), un inserto para un producto para fumar que comprende, por ejemplo, 20 mg de THCA, 10 mg de una sal de nicotina y 200 mg de material vegetal (ya sea tabaco, cannabis o una mezcla de los dos) liado en el inserto se convierte en un producto para fumar con aproximadamente un 69 por ciento menos de material vegetal. Esto, a su vez, significa que habrá una reducción significativa en la inhalación de humo, incluida la inhalación de "alquitrán" del inserto, en comparación con un cigarrillo promedio (con o sin cannabinoides añadidos). También habrá una reducción significativa en los TSNA cancerígenos ya que se usa menos tabaco junto con el inserto.

En algunos ejemplos, la nicotina sintética puede ser el único principio activo incluido con un inserto (o con una varilla de precisión) para que los usuarios de cannabis puedan disfrutar de los efectos de la nicotina (no extraída del tabaco) con su cannabis. Tanto si se utiliza nicotina sintética como nicotina extraída de una planta de *Nicotiana*, los insertos (o una varilla de precisión que contiene nicotina) que proporcionan nicotina al humo de corriente principal de los cigarrillos de marihuana (por ejemplo, cannabis liado con un inserto tal como el inserto en las FIG. 1A-1C) eliminan efectivamente la necesidad de incluir tabaco y el resultado es un producto para fumar menos dañino, en comparación con un canuto, ya que se necesita quemar menos material vegetal porque no se necesita tabaco por su contenido de nicotina, de este modo se reduce la inhalación de humo y se eliminan los carcinógenos del tabaco, tales como los TSNA.

Se apreciará que los insertos en el presente documento pueden adoptar cualquier forma y cualquier adhesivo autoadhesivo (u otros adhesivos como los que requieren humedad para activarse) sobre la inserción puede ser continuo o con cualquier patrón. Por ejemplo, el adhesivo autoadhesivo está en las cuatro caras 7 rodeando la sal de nicotina 8 del inserto 1 en la FIG. 1A. En ejemplos modificados, una, dos o tres caras del inserto pueden comprender el adhesivo autoadhesivo (u otros adhesivos, como los que requieren humedad para activarse), o se pueden añadir una o más tiras adicionales de adhesivo a través de cualquiera de los ejes de simetría del inserto. Cualquier porcentaje de cualquiera de las caras de un inserto puede estar compuesto por un adhesivo. Los insertos, incluyendo los insertos de las FIG. 1A-1F, también puede contener filtros, que se fijarían a un extremo del inserto. Pueden incluirse aceleradores de la combustión o acondicionadores de cenizas en o sobre los insertos. También se apreciará que los

insertos puedan usarse más como una "inserción" en el sentido de que pueden adherirse en el interior de los papeles de liar para liar uno mismo (RYO) o colocarse dentro de tubos de cigarrillos para hacer uno mismo (MYO) vacíos (o mezclados con tabaco suelto o cannabis para RYO o MYO) antes de que un fumador lie o prepare el producto para fumar (es decir, el inserto se oculta después de liar el producto para fumar RYO o después de preparar el producto para fumar MYO). Cuando se usa de esta manera, la tasa de transferencia de uno o más alcaloides, saborizantes, cannabinoides, terpenos y/u otros aditivos en el humo de corriente principal del producto para fumar suele ser mayor, en comparación con la colocación de un inserto idéntico en el exterior del producto para fumar (por ejemplo, colocado en un cigarrillo MYO cargado). Por supuesto, para los insertos fabricados específicamente para ser colocados en el interior de los productos para fumar RYO o MYO, la función de adhesivo autoadhesivo es opcional, al igual que cualquier otro adhesivo que se active al humedecerlo (por ejemplo, lamerlo) para que se adhieran al producto para fumar. Estos ejemplos de insertos que pueden insertarse en un producto para fumar pueden no comprender ningún adhesivo para adherirse a los productos para fumar.

Las FIG. 1D-1F muestran configuraciones ilustrativas de insertos autoadhesivos (autoadhesivos) que comprenden capas celulósicas que difieren en forma del inserto en las FIG. 1A-1C. Como se muestra en la FIG. 1D, el primer tipo de inserto incluye una ventana circular 11 con dos aletas 12 o cuatro aletas 13 y comprende uno o más alcaloides, saborizantes, cannabinoides, terpenos y/u otros aditivos. Cada uno de estos insertos se posiciona alrededor de la punta circular de un producto para fumar, tal como un cigarrillo, cigarro o cigarrillo de marihuana y las aletas, que pueden ser de cualquier longitud, se extienden y se adhieren al producto para fumar. Otro tipo son los insertos alargados 14 que se muestran en la FIG. 1E, que pueden estar situados, por ejemplo, ambos en paralelo a lo largo del lateral de un producto para fumar tal como un cigarro o uno o ambos insertos pueden envolverse alrededor del producto para fumar. Los alcaloides, saborizantes, cannabinoides, terpenos y/u otros aditivos de los insertos en las realizaciones ilustrativas de las FIG. 1D-1E, pueden estar encerrado entre un bolsillo cerrado de láminas opuestas del inserto, adheridos a cualquiera de las caras de los insertos mediante un adhesivo, o infundidos dentro del inserto durante el proceso de producción del inserto.

Otro tipo de configuración de inserto es un inserto de patrón de red que se muestra en la FIG. 1F, que es similar al inserto de las FIG. 1A-1C en lo que respecta a la función, ya que el inserto se puede envolver alrededor de un producto para fumar, tal como un cigarrillo, usarse junto con tabaco y/o cannabis para liar (RYO) un cigarrillo, cigarrillo de marihuana, blunt o canuto, o simplemente puede liarse y fumarse solo sin ningún producto de fumar interdependiente. En la cara adhesiva autoadhesiva del inserto 15, puede haber una, dos, tres o cuatro caras de adhesivo alrededor de la red 16, que comprende los alcaloides, saborizantes, cannabinoides, terpenos y/u otros aditivos encerrados en la red que se encuentra delante de una lámina inferior 17. Estos tipos de insertos no continuos (es decir, unidos por una membrana) pueden tener cualquier forma o tamaño y pueden cubrir cualquier parte de un producto para fumar.

En algunos ejemplos, los insertos pueden incluirse dentro de un paquete de cigarrillos industriales o pueden agruparse (por ejemplo, 20) y adherirse al exterior de un paquete de cigarrillos o de una caja de papel de liar tal como un inserto de paquete. Una ventaja de envasar los insertos de nicotina dentro o en paquetes de cigarrillos industriales es la practicidad que dicho paquete presenta cuando una cantidad adjunta de nicotina puede ser requerida por algunos fumadores cuando consumen cigarrillos con un contenido muy bajo de nicotina para pasar exclusivamente de fumar cigarrillos convencionales a cigarrillos eléctricos o a un dispositivo de calentamiento de tabaco, como se indica en la solicitud de patente estadounidense N.º 16/047.948. Estos cigarrillos enriquecidos con nicotina (por ejemplo, insertos de nicotina más cigarrillos con un contenido muy bajo de nicotina) ayudan al fumador a consumir exclusivamente cigarrillos con un contenido muy bajo de nicotina durante el período de tratamiento, como lo indica el protocolo, para que el fumador no haga trampas y fume cigarrillos convencionales durante el período de tratamiento. La cantidad complementaria de nicotina proporcionada por el(los) inserto(s) de nicotina puede aumentar el rendimiento del humo de nicotina, por ejemplo, de 0,04 mg a 0,10 mg por cigarrillo. Aunque el humo de nicotina produce más del doble en este ejemplo, el rendimiento de nicotina de 0,10 mg sigue siendo mucho más bajo que el rendimiento típico de nicotina de 1 mg de los cigarrillos convencionales. Los insertos de nicotina que aportan una cantidad complementaria de nicotina a los cigarrillos convencionales industriales ofrecen una gran flexibilidad a los fumadores que personalizan sus cigarrillos con el interés de fumar menos cantidad de cada cigarrillo. Un cigarrillo enriquecido con nicotina en el que se ha fijado un inserto que comprende nicotina a un cigarrillo convencional produce una reducción de la relación de alquitrán a nicotina.

EJEMPLO DE REFERENCIA 2 (no de acuerdo con la presente reivindicación 1)

VARILLAS DE PRECISIÓN PARA PRODUCTOS PARA FUMAR

Varillas de precisión que comprenden una cantidad exacta de uno o más saborizantes, alcaloides, cannabinoides, terpenos y/u otros aditivos, o constituyentes se fabrican para ser insertados en un producto para fumar para permanecer en el producto para fumar durante la combustión del producto para fumar con el fin de transferir uno o más saborizantes, alcaloides, cannabinoides, terpenos y/u otros aditivos o constituyentes en el humo de corriente principal generado por el producto para fumar. Las varillas de precisión proporcionan formulaciones cuantificadas con precisión de compuestos de interés como complemento del contenido intrínseco de uno o más compuestos ya incluidos en el producto para fumar o como uno o más compuestos nuevos. Hay tres tipos de varillas de precisión. El primer tipo de varilla de precisión se compone de materiales que arden y se consumen a medida que se consume el producto

para fumar, tal como un cigarrillo. Los materiales celulósicos adecuados de este tipo de varillas de precisión son aquellos que tienen una temperatura de ignición igual o inferior a 350 grados centígrados. La temperatura de ignición es la temperatura mínima a la que una sustancia inicia la combustión. Estos materiales también deben ser lo suficientemente rígidos (o por diseño pueden fabricarse para que sean lo suficientemente rígidos) para ser insertados en, por ejemplo, el extremo del tabaco de un cigarrillo con filtro y pueden quemarse con el producto para fumar sin presentar niveles inaceptables de toxinas en el humo de corriente principal del producto para fumar. Los ejemplos de materiales adecuados para varillas de precisión celulósicos incluyen, aunque sin limitación, cartón duro, papel, cartón u otros materiales celulósicos o leñosos, que se producen preferentemente a partir de cáñamo o cáñamo reconstituido, tabaco o tabaco reconstituido, u otras plantas en las que el saborizante, alcaloide, cannabinoide, terpenos, y/u otros aditivos, o constituyentes de interés, están adheridos o alojados (contenidos) dentro de una cámara o espacio hueco en la varilla de precisión. En algunos ejemplos de varillas de precisión (y cápsulas de precisión), los compuestos y constituyentes están incluidos en el cáñamo reconstituido, tabaco reconstituido u otro material vegetal que haya sido reconstituido, que luego se incluye en el espacio o cámara interior de las varillas de precisión (o en el compartimento de las cápsulas de precisión).

Como se muestra en la FIG. 2A, una varilla de precisión celulósico 18 está compuesta por seis capas de cartón multicapa 19 en las que cada capa del cartón multicapa está cubierta, por ejemplo, por una sal de nicotina (y/o cualquier otro compuesto), y luego todas las capas se unen mediante un aglutinante o adhesivo designado, generalmente reconocido como seguro (GRAS), por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). Una varilla de precisión celulósico puede comprender una o más capas de un material celulósico. Una o más capas de la varilla de precisión celulósico se unen entre sí durante el proceso de producción de las capas, de modo que no es necesario ningún aglutinante o adhesivo adicional. Toda la varilla de precisión ensamblada se puede cubrir con un fino revestimiento o película GRAS para que los compuestos queden sellados en la varilla de precisión y no entren en contacto con las manos del usuario. En otros ejemplos, pueden utilizarse una o dos capas gruesas para una varilla de precisión celulósica, y estos tipos de varillas de precisión celulósicas que utilizan capas gruesas también pueden comprender al menos una cámara o espacio hueco para albergar mayores cantidades de una sal de nicotina y/u otros compuestos.

El segundo tipo de varilla de precisión en otros ejemplos se compone de materiales que no arden ni se queman a medida que se quema el producto para fumar y tienen una temperatura de ignición superior a 350 grados centígrados. Estas varillas de precisión se componen de uno o más saborizantes, alcaloides, cannabinoides, terpenos y/u otros aditivos o constituyentes de interés, y están fabricados para ser insertados en cualquiera de los extremos del producto para fumar para permanecer en el producto para fumar durante la combustión del producto para fumar con el propósito de transferir estos compuestos o constituyentes al humo de corriente principal generado por el producto de fumar. Ejemplos de materiales adecuados ignífugos, rígidos incluyen, aunque sin limitación, cuarzo fundido o sílice, productos cerámicos, tales como la loza de barro cocido o porcelana, o los productos cerámicos no tóxicos de ultra alta temperatura. Para realizaciones en las que solo se darán unas pocas caladas para que la varilla de precisión no pueda escapar del producto fumable y quemar al fumador, pueden emplearse metales no tóxicos o aleaciones metálicas como titanio o acero inoxidable para estar en contacto con alimentos.

Como se muestra en la FIG. 2B, hay tres ejemplos de varillas de precisión cilíndricas de varios tamaños que no arden ni se queman al quemarse el producto humeante, incluyendo la primera varilla de precisión 20. Estas tres varillas de precisión constan de una cámara interior para albergar compuestos y/o materiales vegetales. La cámara interior 21 comienza en la abertura situada al final de la primera varilla de precisión 20, tiene un diámetro de aproximadamente 1,25 mm y una longitud de aproximadamente 13 mm. La primera varilla de precisión 20 comprende aproximadamente 15 mg de una sal de nicotina en forma de polvo (densidad de aproximadamente 900 kg/m³) dentro de la cámara interior 21. Un extremo de cada varilla de precisión puede ser puntiagudo para facilitar su inserción en cualquier producto para fumar, tal como un cigarrillo industrial. Una varilla de precisión se compone de uno o más orificios u orificios de ventilación que también conducen a la cámara interior 21. Hay varios orificios 22 a través de cada varilla de precisión en la FIG. 2B (solo una parte de ellos están etiquetados). El número de orificios u orificios de ventilación depende del tipo de producto para fumar, del tipo de compuestos o constituyentes incluidos en la varilla de precisión y de sus puntos de ebullición, de la cantidad de cada compuesto en la varilla de precisión y del peso total del contenido en la varilla de precisión. Los orificios u orificios de ventilación y la abertura de extremo de una varilla de precisión, todos los cuales conducen a la cámara interior, facilitan el flujo de aire, el calor y el humo que entran y salen de la varilla de precisión. La abertura del extremo y los orificios u orificios de ventilación de una varilla de precisión pueden sellarse con goma arábica o cualquier material GRAS que se funda fácilmente al calentarse. Los orificios u orificios de ventilación pueden permanecer sin sellar, en cuyo caso el tamaño de las partículas de los compuestos es mayor que el de los orificios u orificios de ventilación, y durante la producción los compuestos se introducen por la abertura de extremo. La abertura de extremo puede cubrirse con una lengüeta despegable que el consumidor retira antes de insertar la varilla de precisión en el producto para fumar. Toda la varilla de precisión puede estar sellada con plástico para que el consumidor la despegue antes de usarla.

Como se muestra en la FIG. 2C, la varilla de precisión 20 de la FIG. 2B ha sido insertada en un cigarrillo 23. Al fumarse el cigarrillo enriquecido con nicotina, que ahora incluye la varilla de precisión, los orificios dejan pasar el aire, el calor y el humo para que entren en la varilla de precisión a medida que la nicotina (y/u otros compuestos en otros ejemplos) contenida dentro de la varilla se vaporice y penetre en el humo de corriente principal. Una vez que el cigarrillo

enriquecido con nicotina 23 (u otro producto para fumar en otras realizaciones) se fume parcialmente, el cigarrillo puede apagarse o la varilla de precisión puede liberarse con las cenizas del cigarrillo. Es probable que el fumador se conforme con fumarse solo una parte del cigarrillo enriquecido con nicotina (por ejemplo, 40 %) debido a la nicotina complementaria en la varilla de precisión de 15 mg. El fumador puede deshacerse del cigarrillo parcialmente fumado o puede guardar la parte no fumada para más tarde, cuando se puede insertar otra varilla de precisión en la parte restante del cigarrillo. En cualquier caso, el fumador inhala aproximadamente la mitad del humo, que incluye "alquitrán", en comparación con fumar el mismo cigarrillo sin la varilla de precisión. La cantidad de nicotina inhalada es aproximadamente la misma que si se fumara el mismo cigarrillo sin la varilla de precisión, ya que el cigarrillo promedio contiene aproximadamente 15 mg de nicotina; la misma cantidad en la varilla de precisión. Además de reducir el daño, el fumador también tiene la opción de beneficiarse económicamente comprando menos cigarrillos si se ahorra la otra mitad de cada cigarrillo.

Los dos primeros tipos de varillas de precisión también se pueden insertar en el extremo bucal de un producto para fumar que puede ser el filtro de un producto para fumar tal como un cigarrillo con filtro o un cigarro con filtro. Por ejemplo, una varilla de precisión con 8 mg de cristales de mentol puede insertarse en el extremo bucal (por ejemplo, extremo del filtro) de un cigarrillo. Los orificios u orificios de ventilación de las varillas de precisión permiten que la esencia de los cristales de mentol penetre en el humo de corriente principal y produzca sensaciones mentoladas y satisfacción al fumador. Dado que fumar cigarrillos con un contenido muy bajos de nicotina no produce ningún impacto significativo en la garganta, en comparación con fumar cigarrillos convencionales, el mentol u otro(s) saborizante(s) en las varillas de precisión aumentan la aceptabilidad de los cigarrillos con un contenido muy bajo de nicotina, todo ello facilitando que los fumadores dejen definitivamente de consumir productos de tabaco y facilitando que los fumadores cambien a cigarrillos electrónicos o a un dispositivo de calentamiento de tabaco (como se divulga en la solicitud de patente estadounidense N.º 16/047.948). En general, se acepta que los cigarrillos electrónicos y los dispositivos de calentamiento de tabaco son mucho menos perjudiciales que fumar cigarrillos. Se cree que el vapeo de cigarrillos electrónicos, por ejemplo, es aproximadamente un 90 por ciento menos dañino que fumar cigarrillos.

El tercer tipo de varilla de precisión se usa junto con un sistema de inyección de saborizante. Este tipo de varilla de precisión también comprende uno o más saborizantes, alcaloides, cannabinoides, terpenos y/u otros aditivos o constituyentes, y se inserta en un producto para fumar, tal como uno o más cigarrillos o cigarros. Los compuestos de la cámara interior se inyectan en el producto para fumar y luego se retira la varilla de precisión del producto para fumar. Como se muestra en la FIG. 2D, el sistema de inyección de saborizante comprende una varilla de precisión 24 y un mecanismo de émbolo 25. El mecanismo de émbolo 25 incluye un émbolo que no se muestra en la FIG. 2D. La varilla de precisión 24 incluye un mecanismo de sujeción en un extremo, que, en este ejemplo, es la rosca 26 para poder enroscar la varilla de precisión en la rosca 27 del mecanismo de émbolo 25. La varilla de precisión incluye un orificio de extremo 28, que es el comienzo de la cámara interior que alberga los compuestos o constituyentes antes de ser inyectados en un producto para fumar. Una vez que la varilla de precisión 24 se inserta en un producto para fumar y la varilla de precisión y el mecanismo de émbolo 25 se conectan (o puede invertirse el orden), el émbolo, que está conectado al mecanismo de émbolo, es empujado hacia el mecanismo de émbolo 25 y el contenido de la varilla de precisión se vacía en el producto para fumar. Al encenderse el producto para fumar, el humo de corriente principal del producto para fumar se infundirá con los uno o más compuestos (y cualquier componente) ahora incluidos en el producto para fumar.

En algunos ejemplos, el sistema de inyección de saborizante y la varilla de precisión son una sola pieza y no tienen por qué estar conectados. Los saborizantes, alcaloides, cannabinoides, terpenos y/u otros aditivos o constituyentes pueden cargarse directamente en el mecanismo de émbolo o varilla de precisión de varias maneras. Por ejemplo, el émbolo puede retirarse del mecanismo de émbolo, y los compuestos y constituyentes se vacían o se colocan en el mecanismo de émbolo que pasa a la varilla de precisión. Luego se vuelve a colocar el émbolo. El sistema de inyección de saborizante ahora está listo para infundir un producto para fumar con el contenido del sistema de inyección de saborizante. Cualquiera de los ejemplos anteriores de sistemas de inyección de saborizante puede automatizarse con cualquier tipo de máquina en la que uno o más productos para fumar, es decir, uno o más cigarrillos, por ejemplo, se infunden con compuestos a la vez o sucesivamente.

Cada varilla de precisión, independientemente de cuál de los tres tipos, puede comprender uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en nicotina, anatabina, anabasina, saborizante, ácido Δ^9 -tetrahidrocannabinólico (THCA), ácido cannabidiólico (CBDA), ácido cannabícroménico (CBCA), ácido cannabigerólico (CBGA), ácido tetrahidrocannabivarínico (THCVA), ácido cannabidivarínico (CBDVA), ácido cannabícromevarínico (CBCVA), ácido cannabigerovarínico (CBGVA), mirceno, cariofileno, pineno, limoneno y humuleno. Cada uno de los tres tipos de varillas de precisión puede comprender al menos las siguientes cantidades de uno o más de los compuestos antes mencionados: 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 21 mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 42 mg, 43 mg, 44 mg, 45 mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg, 49 mg, 50 mg, 51 mg, 52 mg, 53 mg, 54 mg, 55 mg, 56 mg, 57 mg, 58 mg, 59 mg, 60 mg, 61 mg, 62 mg, 63 mg, 64 mg, 65 mg, 66 mg, 67 mg, 68 mg, 69 mg, 70 mg, 71 mg, 72 mg, 73 mg, 74 mg, 75 mg, 76 mg, 77 mg, 78 mg, 79 mg, 80 mg, 81 mg, 82 mg, 83 mg, 84 mg, 85 mg, 86 mg, 87 mg, 88 mg, 89 mg, 90 mg, 91 mg, 92 mg, 93 mg, 94 mg, 95 mg, 96 mg, 97 mg, 98 mg, 99 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, etcétera. Por ejemplo, una varilla de precisión puede

contener al menos 30 mg de anatabina y ningún otro componente mencionado anteriormente o puede contener al menos 10 mg de nicotina, al menos 10 mg de THCA y al menos 10 mg de CBGVA. Una varilla de precisión puede contener más de un alcaloide, compuesto o aditivo. En algunos ejemplos, cada uno de los tres tipos de varillas de precisión puede comprender además cualquiera de las cantidades antes mencionadas, es decir, al menos 0,10 mg hasta al menos 200 mg, de tabaco convencional, tabaco con un contenido bajo en nicotina, cannabis convencional (es decir, marihuana) y/o cannabis con un contenido muy bajo de THC, con o sin cualquiera de los uno o más compuestos mencionados anteriormente.

En otros ejemplos, una varilla de precisión puede comprender cualquiera de las cantidades antes mencionadas (es decir, al menos 0,10 mg hasta al menos 200 mg) de nicotina, anatabina o anabasina no extraída de una planta de *Nicotiana*; que es nicotina, anatabina o anabasina sintetizada, y pueden comprender cualquiera de las cantidades antes mencionadas (es decir, al menos 0,10 mg hasta al menos 200 mg) de uno o más de los siguientes ácidos cannabinoides: THCA, CBDA, CBCA, CBGA, CBGVA, THCVA, CBDVA y CBCVA que se sintetizan, es decir, producidos fuera de una planta de *Cannabis*. Por ejemplo, una varilla de precisión puede contener 30 mg de THCA y ningún otro componente mencionado anteriormente o puede contener 10 mg de nicotina, 10 mg de THCA y 10 mg de CBCA. Una varilla de precisión también puede contener más de un alcaloide, saborizante u otro aditivo.

Las varillas de precisión pueden tener cualquier forma o longitud y dependen en parte de la cantidad de saborizante, alcaloide, cannabinoide y/u otro aditivo que se desee transferir al humo de corriente principal. Generalmente se prefieren las formas alargadas con un extremo puntiagudo para una inserción más fácil en productos para fumar tales como cigarrillos. Las varillas de precisión pueden fabricarse incluyendo, por ejemplo, CBDA cristalino (por ejemplo, 20 mg), que es CBD "puro" y se parece al azúcar. El CBDA cristalino o cualquier otro cannabinoide cristalino puede proporcionarse mediante cualquier método conocido en la técnica, tal como procesos de extracción con CO₂ supercrítico seguido de varios pasos de purificación por precipitación etanólica, por ejemplo, con el fin de eliminar las impurezas restantes hasta que el CBDA tenga una pureza de aproximadamente el 99 por ciento. Luego, la preparación se muele a un tamaño no inferior a aproximadamente 100 micrómetros y se puede mezclar con otros compuestos o constituyentes y acto seguido incorporarse a la varilla de precisión. Estas varillas de precisión pueden ser utilizadas por fumadores que consumen cigarrillos con un contenido muy bajo de nicotina para hacer la transición a cigarrillos electrónicos o a un producto para calentar el tabaco, o para dejar definitivamente el tabaco y los productos de nicotina; cuyos métodos y productos se divulgan en la solicitud de patente estadounidense N.º 16/047.948. Las varillas de precisión pueden contener cualquier combinación de saborizantes, alcaloides, cannabinoides y/u otros aditivos o constituyentes. Por ejemplo, y con fines recreativos, una varilla de precisión puede contener 10 mg de nicotina, 10 mg de CBDA cristalino, 20 mg de THCA cristalino y 10 mg de cristales de mentol.

Cualquier inserto, inserción o varilla de precisión divulgados en el presente documento pueden aplicarse a cualquier tipo de cigarrillo, incluidos los cigarrillos para hacer uno mismo (MYO) en los que la fuente de nicotina complementaria se puede situar en el interior del tubo de cigarrillo vacío antes de llenar el tubo con tabaco, y los cigarrillos de liar (RYO) en los que la fuente de nicotina complementaria puede situarse en el interior de un papel de liar plano antes de liar el tabaco. De lo contrario, el inserto, inserción o varilla de precisión pueden usarse con los cigarrillos MYO y RYO (que ya están cargados con tabaco) de manera similar a como se usan con los cigarrillos industriales. Cualquier inserto, inserción o varilla de precisión divulgados en el presente documento pueden aplicarse a cualquier otro tipo de producto para fumar, tal como cigarrillos o productos para fumar marihuana (por ejemplo, porros), si estos productos para fumar son industriales o hechos a mano por los consumidores. Por ejemplo, tras retirar parte del tabaco del extremo del tabaco de un cigarrillo industrial, puede colocarse un inserto o varilla de precisión dentro de ese extremo del tabaco, y una parte del tabaco extraído se puede volver a introducir en el cigarrillo antes de encender el cigarrillo.

EJEMPLO 3

CÁPSULAS DE PRECISIÓN PARA VAPORIZADORES Y PRODUCTOS PARA FUMAR

Los usuarios de tabaco y cannabis carecen de la capacidad, incluyendo dispositivos y formulaciones de productos, para vapear o fumar convenientemente una cantidad cuantificada con precisión de una forma sólida o semisólida de nicotina y cannabinoides, como uno o más ácidos cannabinoides cristalinos junto con uno o más alcaloides cristalinos (con o sin terpenos, saborizantes y otros aditivos, o constituyentes de plantas). Las cápsulas de precisión listas para vapear o listas para fumar están configuradas para usar con vaporizadores, pipas, cachimbos, cazoletas y similares con el propósito de vapear o fumar convenientemente una cantidad exacta premedida y mezclada de uno o más compuestos, que comprenden las cápsulas de precisión, tales como cannabinoides y alcaloides con el cannabinoide y el alcaloide en forma sólida o semisólida. En algunas realizaciones ilustrativas, se proporcionan formulaciones precisas de ácido(s) cannabinoide(s) cristalino(s) y sal(es) cristalina(s) de nicotina en cápsulas de precisión. Las cápsulas de precisión son ventajosas en muchos ámbitos, especialmente para aquellos que fuman o vapean simultáneamente tabaco y cannabis o para aquellos que no necesariamente fuman o vapean tabaco y cannabis simultáneamente, pero son usuarios duales de tabaco y cannabis.

Desde el punto de vista de la reducción de daños, vapear ácido(s) cannabinoide(s) cristalino(s) y una sal cristalina de nicotina en cápsulas de precisión listas para vapear resulta menos dañino que vapear cogollos de marihuana y tabaco en combinación o vapear un cigarrillo electrónico y cogollos de marihuana por separado. En las realizaciones

ilustrativas de cápsulas de precisión para un vaporizador, se necesita inhalar menos vapor para una dosis dada de nicotina o cannabinoide en un formato sólido o semisólido, en comparación con vapear tabaco y cannabis en combinación o por separado, ya que los principios activos están mucho más concentrados en formatos sólidos o semisólidos (por ejemplo, compuestos cristalinos) incluidos en cápsulas de precisión. Por ejemplo, los líquidos electrónicos de los cigarrillos electrónicos contienen menos del 6 % de nicotina (más del 95 % de principios no activos), y los líquidos electrónicos de las plumas de vapeo médicas normalmente contienen concentrados de menos del 50 % de cannabinoides que no son cristalinos. Por el contrario, las cápsulas de precisión no incluyen ningún vehículo como propilenglicol o glicerina, o contienen lo suficiente para imitar los niveles de humedad que se encuentran en los productos de tabaco o los cogollos de cannabis (aproximadamente del 10 al 17 por ciento). El resultado es que las mezclas cristalinas listas para vapear de compuestos en cápsulas de precisión son menos dañinas para los pulmones, dado que los principios activos están mucho más concentrados, lo que se traduce en una menor cantidad de vapor necesario para inhalar una dosis determinada de nicotina o una dosis determinada de un cannabinoide.

El propilenglicol y la glicerina vegetal están designados, generalmente reconocidos como seguros (GRAS) por la FDA para su ingestión como aditivos alimentarios, pero no para su inhalación; sin embargo, aunque en general se cree que el uso de cigarrillos electrónicos es menos perjudicial que fumar cigarrillos (dado que no se produce ni se inhala humo), no existen datos suficientes a largo plazo sobre la inhalación de grandes cantidades de propilenglicol o glicerina vegetal procedentes de los cigarrillos electrónicos. Vapear una sal de nicotina cristalina de alta pureza con mezclas de formulaciones de ácido cannabinoide cristalino, por ejemplo, sin propilenglicol ni glicerina o con pequeñas cantidades de estos vehículos (por ejemplo, 5-15 por ciento en peso de la mezcla total en la cápsula de precisión), produce menos vapor principal, que es menos nocivo para los pulmones, en comparación con los líquidos electrónicos de vapeo que contienen una gran proporción de propilenglicol y/o glicerina (por ejemplo, 90 %) o vapear flores enteras de cannabis o vapear formas menos concentradas de cannabinoides.

Asimismo, y para los que prefieran fumar y no vapear, las cápsulas de precisión listas para fumar permiten a los fumadores inhalar el humo de formas altamente puras de cannabinoides y nicotina. Las cápsulas de precisión listas para fumar que comprenden mezclas de ácidos cannabinoides cristalinos sólidos o semisólidos (por ejemplo, CBDA y/o THCA) y una sal de nicotina (con o sin terpenos, saborizantes y/u otros aditivos) contenidos en el compartimento de una cápsula de precisión y fumados en una pipa o cazoleta producen una reducción significativa del humo generado e inhalado para un nivel dado de un cannabinoide y para un nivel dado de nicotina, en comparación con fumar blunts, canutos o cigarrillos industriales que contienen cannabinoides. Dado que las enfermedades relacionadas con el tabaco dependen de la dosis del nivel acumulado de humo de tabaco, reducir la ingesta de humo reduce el daño. En efecto, cuanto más material no relacionado con el tabaco (por ejemplo, cannabinoides) haya en la tripa de un cigarrillo convencional, industrial, hay más probabilidad de que los fumadores compensen los niveles reducidos de nicotina dando caladas más grandes, más caladas por cigarrillo, o más cigarrillos por día. Un cigarrillo convencional compuesto por una parte significativa de cannabinoides en la tripa puede, de hecho, aumentar el daño para el fumador, ya que una parte del tabaco y, por lo tanto, de la nicotina, se está reduciendo. Sería imposible reducir los niveles de nicotina de un cigarrillo convencional a los niveles de un cigarrillo con un contenido muy bajo de nicotina, en el que no se produce compensación, sustituyendo el 80 o 90 por ciento del tabaco por cannabinoides, puesto que en ese punto, el cigarrillo no funcionaría.

Las cápsulas de precisión listas para fumar permiten al fumador conseguir la misma satisfacción nicotínica con mucho menos humo y, lo que es más importante, no hay nitrosaminas específicas del tabaco (TSNA) cancerígenas y otros compuestos relacionados con el tabaco que resultan de fumar blunts, canutos o cigarrillos industriales que contienen cannabinoides. Si se utiliza una forma de nicotina sintética, la cápsula de precisión está 100 por ciento libre de tabaco. Además de ser menos perjudicial al reducir la exposición al humo, en comparación con fumar blunts, canutos u otros productos para fumar, tales como cigarrillos industriales que comprenden cannabinoides, las cápsulas de precisión listas para fumar compuestas de THCA/THC cristalino eliminan las conjeturas sobre el tipo y la magnitud de los efectos intoxicantes para un nivel y una relación dados de compuestos mezclados, puesto que las formulaciones son uniformes debido a sus niveles de pureza. Los saborizantes, terpenos y otros aditivos, o componentes tales como componentes vegetales (por ejemplo, cantidades mínimas de cannabis con un contenido muy bajo de THC) también pueden incorporarse en formulaciones de cápsulas de precisión en niveles mínimos.

Como se muestra en la realización ilustrativa de la FIG. 3A, una cápsula de precisión 29 en forma de prisma hexagonal que comprende una mezcla de una sal de nicotina (que puede comprender cualquiera de las sales de nicotina enumeradas anteriormente, o una combinación de ellas), THCA cristalino, CBDA cristalino y cristales de mentol dentro del compartimento de la cápsula de precisión 29. Se añaden a la mezcla niveles adecuados de mejoradores para suavizar el humo y eliminar la aspereza, y también puede incluirse propilenglicol y/o glicerina para que la mezcla tenga el nivel de humedad adecuado. Entre aproximadamente un 12 y aproximadamente un 14 por ciento se encuentra el nivel de humedad ideal para la tripa de tabaco y las flores de cannabis. El nivel de humedad de las formulaciones de cápsulas de precisión listas para fumar depende de muchos factores, incluyendo la temperatura del punto de ebullición y la cantidad de cada compuesto (y cualquier componente vegetal) en la formulación, y el punto de ebullición y la cantidad total de la mezcla. Diferentes formulaciones pueden tener diferentes niveles de humedad. Estos compuestos se han mezclado y se encuentran en forma sólida o semisólida. Las cápsulas de precisión pueden comprender dos o más orificios de ventilación. La cápsula de precisión 29 en la FIG. 3A comprende muchos orificios de ventilación (solo uno está etiquetado). Los orificios de ventilación de una cápsula de precisión están destinados a la ventilación del aire

que entra en el compartimiento y el humo o el vapor que sale del compartimiento para ser inhalado.

Cada cápsula de precisión lista para vapear o lista para fumar puede comprender dos o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en nicotina, anatabina, anabasina, saborizante, ácido Δ^9 -tetrahidrocannabinólico (THCA), ácido cannabidiólico (CBDA), ácido cannabicroménico (CBCA), ácido cannabigerólico (CBGA), ácido cannabigerovarínico (CBGVA), ácido tetrahidrocannabivarínico (THCVA), ácido cannabidivarínico (CBDVA), ácido cannabicromevarínico (CBCVA), mirceno, cariofileno, pineno, limoneno y/o humuleno. Cada cápsula de precisión lista para vapear o lista para fumar podrá comprender al menos las siguientes cantidades de cada uno de los compuestos antes mencionados: 0,10 mg, 0,20 mg, 0,30 mg, 0,40 mg, 0,50 mg, 0,60 mg, 0,70 mg, 0,80 mg, 0,90 mg, 1,0 mg, 1,1 mg, 1,2 mg, 1,3 mg, 1,4 mg, 1,5 mg, 1,6 mg, 1,7 mg, 1,8 mg, 1,9 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 21 mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 42 mg, 43 mg, 44 mg, 45 mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg, 49 mg, 50 mg, 51 mg, 52 mg, 53 mg, 54 mg, 55 mg, 56 mg, 57 mg, 58 mg, 59 mg, 60 mg, 61 mg, 62 mg, 63 mg, 64 mg, 65 mg, 66 mg, 67 mg, 68 mg, 69 mg, 70 mg, 71 mg, 72 mg, 73 mg, 74 mg, 75 mg, 76 mg, 77 mg, 78 mg, 79 mg, 80 mg, 81 mg, 82 mg, 83 mg, 84 mg, 85 mg, 86 mg, 87 mg, 88 mg, 89 mg, 90 mg, 91 mg, 92 mg, 93 mg, 94 mg, 95 mg, 96 mg, 97 mg, 98 mg, 99 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, etcétera. Por ejemplo, una cápsula de precisión puede contener al menos 10 mg de CBDA, al menos 5 mg de nicotina y al menos 5 mg de mentol. Como tratamiento para dejar de fumar o para ayudar a los fumadores en la transición a un producto para calentar el tabaco o a medida a cigarrillos electrónicos, como se divulga en la solicitud de patente estadounidense N.º 16/047.948, cualquiera de las cantidades antes mencionadas (es decir, al menos 0,10 mg a al menos 300 mg) de tabaco con un contenido bajo de nicotina y/o cannabis con un contenido muy bajo de THC pueden incluirse en cápsulas de precisión junto con al menos uno de los compuestos mencionados anteriormente para cápsulas de precisión listas para vapear o listas para fumar.

Una cápsula de precisión puede comprender cualquiera de las cantidades antes mencionadas (es decir, al menos 0,10 mg hasta al menos 300 mg) de nicotina, anatabina o anabasina no extraída de una planta de *Nicotiana*; que es nicotina, anatabina o anabasina sintetizada, y una cápsula de precisión puede comprender cualquiera de las cantidades antes mencionadas (es decir, al menos 0,10 mg hasta al menos 300 mg) de dos o más de los siguientes ácidos cannabinoides: THCA, CBDA, CBCA, CBGA, THCVA, CBDVA, CBCVA y CBGVA que se sintetizan, es decir, producidos fuera de una planta de *Cannabis*. En otros ejemplos, cualquiera de las cantidades antes mencionadas (es decir, al menos 0,10 mg hasta al menos 300 mg) de tabaco convencional, tabaco con un contenido bajo en nicotina, cannabis convencional (es decir, marihuana) y/o cannabis con un contenido muy bajo de THC pueden incluirse en cápsulas de precisión listas para vapear o listas para fumar junto con al menos uno de los siguientes compuestos: nicotina, anatabina, anabasina, saborizante, THCA, CBDA, CBCA, CBGA, THCVA, CBDVA, CBCVA y CBGVA, mirceno, cariofileno, pineno, limoneno y/o humuleno.

Cada una de las cápsulas de precisión listas para vapear o listas para fumar de la invención comprende al menos 5 mg de tabaco (más específicamente, tabaco con un contenido muy bajo de nicotina) y al menos 5 mg de cannabis (más específicamente, cannabis con un contenido muy bajo de THC) y al menos 2 mg de uno o más de los compuestos antes mencionados, tales como el THCVA (ácido tetrahidrocannabivarínico). Para las cápsulas de precisión listas para vapear o listas para fumar (y los insertos o varillas de precisión) en el presente documento, tabaco con un bajo contenido de nicotina significa tabaco con un contenido de nicotina igual o inferior a 3 mg/g, y cannabis con un contenido muy bajo de nicotina significa cannabis con un contenido colectivo de THCA/THC igual o inferior a 3 mg/g.

Las cápsulas de precisión pueden ser de cualquier tamaño o forma, incluidas las diseñadas para un modelo específico de vaporizador, pipa, cazoleta o cachimba. La cápsula de precisión está configurada para la cámara de horno de un vaporizador o la cámara de tabaco o cannabis de una pipa, cazoleta o cachimba. Los ejemplos de materiales adecuados de cápsulas de precisión rígidas incluyen, aunque sin limitación, cuarzo o sílice fundido, productos cerámicos que incluyen productos cerámicos de ultra alta temperatura no tóxicos y cualquier metal y preferentemente un metal no tóxico o una aleación de metal tal como titanio y acero inoxidable para estar en contacto con alimentos; sin embargo, puede utilizarse cualquier material para las cápsulas de precisión, ya estén configuradas para un vaporizador o una pipa, cazoleta o cachimba. El material utilizado para un vaporizador puede depender de las capacidades o intervalos de temperatura de un vaporizador, ya que diferentes materiales, incluidos los metales, se calientan a diferentes velocidades. En algunas realizaciones ilustrativas, una cápsula de precisión está configurada para un modelo específico de vaporizador ya en el mercado o una cápsula de precisión y un vaporizador están configurados entre sí durante la fase de desarrollo del producto de un vaporizador de nuevo diseño. En otras realizaciones ilustrativas, las cápsulas de precisión genéricas están configuradas para múltiples tipos de productos para fumar o múltiples tipos de vaporizadores.

En cuanto a las cápsulas de precisión configuradas para productos para fumar, se prefieren materiales que no den lugar a combustión o combustión parcial; sin embargo, también pueden utilizarse aquellos materiales que provoquen combustión y que estén compuestos por materiales similares al papel, tales como el tabaco reconstituido, u otros materiales celulósicos, similares a los producidos a partir del cáñamo. Estos tipos de cápsulas de precisión menos rígidas son útiles para dosis bajas de compuestos. De forma similar, para cápsulas de precisión configuradas para vaporizadores, se prefiere que solo el contenido en el compartimiento de la cápsula de precisión se transfiera al vapor

de corriente principal, y no los compuestos o constituyentes de la propia cápsula de precisión. Una de las principales ventajas de las cápsulas de precisión desechables listas para fumar o listas para vapear, ya sean rígidas o no rígidas, es la practicidad de las mezclas precisas de compuestos deseados en relaciones exactas; sin embargo, en otras realizaciones ilustrativas, las cápsulas de precisión pueden ser reutilizables, en cuyo caso puede haber un panel de acceso que se abre y se cierra con un cierre para facilitar el acceso a fin de retirar el material gastado y añadir compuestos nuevos. Puede haber patas en la parte inferior de una cápsula de precisión para que los orificios de ventilación en la parte inferior de la cámara de horno de un vaporizador o el respiradero en la cámara de la cazoleta, pipa o cachimba no queden bloqueados por la base de la cápsula de precisión. En algunas realizaciones ilustrativas de cápsulas de precisión listas para vapear, los orificios de ventilación en la parte inferior de la cápsula de precisión están configurados para que se alineen exactamente con los orificios de ventilación en la parte inferior de la cámara de horno de un vaporizador. En otras realizaciones ilustrativas de cápsulas de precisión listas para fumar, el(los) orificio(s) de ventilación en la parte inferior de la cápsula de precisión están configurados para que se alineen exactamente con el respiradero de la cámara de una cazoleta, pipa o cachimba. Puede haber uno o más estantes dentro del compartimento de una cápsula de precisión para que los compuestos y los constituyentes no reposen en la base del compartimento. Esto depende del tipo de compuestos en una cápsula de precisión y de sus puntos de ebullición, de la cantidad de compuestos totales en la cápsula de precisión, de si hay algún material vegetal en la cápsula de precisión y de si una cápsula de precisión está hecha específicamente para un modelo específico de vaporizador o producto para fumar.

Como se muestra en la FIG. 3B, una cápsula de precisión 31 lista para fumar se ha colocado dentro de una cazoleta 32 y puede usarse con otros productos para fumar, tales como una pipa o cachimba. La cápsula de precisión comprende la mezcla exacta de compuestos y constituyentes deseados y permite que la mezcla en el compartimento de la cápsula de precisión se caliente, derrita y queme de manera uniforme. Una mezcla exacta de nicotina cristalina, ácidos cannabinoides cristalinos (por ejemplo, THCA y CBDA), mentol y mejoradores, por ejemplo, reduce drásticamente la cantidad de humo inhalado por una dosis dada de nicotina o una dosis dada de un cannabinoide, en comparación con fumar canutos, bluffs o cigarrillos industriales que incluyen cannabinoides. Esto se debe a la mayor concentración de nicotina en esta formulación que hace que los fumadores compensen (es decir, disminuyan gradualmente la dosis). Dado que algunas realizaciones de cápsulas de precisión listas para fumar no incluyen material vegetal de cannabis (que no sean cannabinoides cristalinos) o material vegetal de tabaco (que no sea una sal de nicotina cristalina), se produce e inhala menos humo y "alquitrán", con el consiguiente resultado de un producto menos nocivo. En otras realizaciones ilustrativas, las cápsulas de precisión no contienen ningún compuesto o componente extraído o derivado del tabaco; sin embargo, incluyen nicotina sintética que da como resultado mezclas de cápsulas de precisión sin tabaco ni nicotina.

Como se muestra en la FIG. 3C, se sostiene un vaporizador 33 y se ha quitado la cubierta del horno 34 de la parte superior del vaporizador 33. La cámara de horno 35 queda al descubierto, y es donde puede colocarse una cápsula de precisión lista para vaporizar, de modo que puede vapearse una cantidad precisa de dos o más compuestos o de uno o más compuestos más material(es) vegetal(es) como el cannabis. Como se muestra en la FIG. 3D, el vaporizador 33 ahora incluye una realización ilustrativa de una cápsula de precisión 36 lista para vapear que se ha colocado en la cámara de horno del vaporizador 35 donde descansa. La cápsula de precisión lista para vapear incluye una formulación exacta de compuestos dentro de su compartimento y la cápsula de precisión está lista para usarse nada más sacarla del paquete. Se incluyen cuatro patas 37 en la cápsula de precisión para aumentar el flujo de aire y vapor en la parte inferior de la cápsula de precisión. Al encender el vaporizador, la cámara de horno 35 se calienta y el contenido de la cápsula de precisión, que incluye al menos 5 mg de una sal cristalina de nicotina, al menos 5 mg de ácido cannabidiólico (CBDA) cristalino y mejoradores (tal como uno o más ácidos de calidad alimentaria como el ácido cítrico para suavizar el vapor y eliminar la aspereza). Esta formulación sólida o semisólida no contiene ni transfiere al vapor de corriente principal, compuestos cancerígenos del tabaco como los TSNA. La cápsula de precisión 36 lista para vapear de la FIG. 3D reduce la exposición al vapor de corriente principal, en comparación con el vapeo de cigarrillos electrónicos que contienen nicotina, dado que hay una concentración mucho mayor de nicotina en el vapor de corriente principal de la cápsula de precisión que en los líquidos electrónicos, por lo que la persona que vapea la cápsula de precisión lo compensa en consecuencia inhalando menos vapor. De forma similar, en comparación con un producto para calentar el tabaco, también hay una mayor concentración de nicotina en el vapor de corriente principal de la cápsula de precisión, por lo que se necesita inhalar menos vapor de corriente principal por cada 1 mg de nicotina deseada, esto se suma a la ventaja de que el vapor de corriente principal de la cápsula de precisión no contiene carcinógenos del tabaco, ya que la cápsula de precisión no contiene tabaco.

Por supuesto, cada uno de los tres productos: cápsulas de precisión listas para vapear, cigarrillos electrónicos y productos para calentar el tabaco, produce una reducción del daño, en comparación con los cigarrillos combustibles (con o sin cannabinoides añadidos), ya que en estos tres productos no se quema nada, no se produce humo de tabaco, que contiene miles de compuestos, entre ellos docenas de carcinógenos. Otra ventaja incidental de las cápsulas de precisión listas para vaporizar es que mantienen los vaporizadores más limpios, en comparación con el uso de vaporizadores sin cápsulas de precisión, dado que gran parte del material gastado restante se mantiene en la cápsula de precisión y se filtra por los orificios de ventilación en la parte inferior de la cámara de horno del vaporizador, lo que reduce la frecuencia de limpieza del vaporizador.

Las cápsulas de precisión de acuerdo con la invención incluyen al menos 5 mg de tabaco con un bajo contenido de

nicotina y al menos 5 mg de cannabis con un contenido muy bajo de THC para ayudar a los fumadores a dejar definitivamente el tabaco y los productos de nicotina o a cambiar a un producto menos dañino como los cigarrillos electrónicos, productos para calentar el tabaco o cápsulas de precisión. Véase la solicitud de patente estadounidense N.º 16/047.948 para obtener información sobre métodos y varios tipos de productos para ayudar a los fumadores de cigarrillos convencionales a realizar la transición a productos menos nocivos. Las cápsulas de precisión, que comprenden tabaco con un bajo contenido de nicotina y cannabis con un contenido muy bajo de THC, comprenden además al menos 2 mg de uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en THCA, CBDA, CBCA, CBGA, THCVA, CBDVA, CBCVA, CBGVA, nicotina, anatabina, anabasina, mirceno, cariofileno, pineno, limoneno y humuleno. Por ejemplo, una cápsula de precisión que contiene al menos 50 mg de tabaco con bajo contenido de nicotina, al menos 50 mg de cannabis con un contenido muy bajo de THC y al menos 5 mg de CBDA, produce una exposición al humo mucho menor que un cigarrillo con un contenido muy bajo de nicotina que contiene aproximadamente 600 mg de tabaco con bajo contenido de nicotina.

Para formulaciones de cápsulas de precisión que comprenden compuestos intoxicantes tales como THCA/THC, el tipo y la magnitud de los efectos intoxicantes son predecibles mediante el uso de cápsulas de precisión con mezclas listas para fumar o listas para vapear cuantificadas con precisión. Por ejemplo, mezclas de ácidos cannabinoides cristalinos o casi cristalinos, incluidos el ácido Δ^9 -tetrahidrocannabinólico (THCA), y una(s) sal(es) cristalina(s) o casi cristalina(s) de nicotina (con o sin terpenos, saborizantes, y/u otros aditivos, o componentes tales como componentes vegetales), son ventajosas para los usuarios duales de tabaco y marihuana recreativa en términos de exposición a las toxinas del tabaco y practicidad. Las cápsulas de precisión listas para vapear que comprenden mezclas de ácidos cannabinoides cristalinos o casi cristalinos, incluyendo ácido cannabidiólico (CBDA), son ventajosas para quienes buscan aliviar el dolor y no desean inhalar el vapor abundante de las plumas de vapeo.

A medida que aumenta la potencia de los concentrados de cannabis, la dosificación precisa resulta más difícil, y los efectos del THC pueden ser bastante variables. El consumo de concentrados de cannabis tales como los cannabinoides cristalinos, cera, budder, aceite, shatter o savia, normalmente se realiza por "dabear", que consiste en colocar el concentrado sobre un objeto de metal extremadamente caliente, tal como un clavo que se calienta con un soplete o similares, y luego se inhala el vapor. Además de ser un procedimiento peligroso y engorroso, es extremadamente difícil obtener la cantidad correcta de concentrado, lo que a menudo conduce a un consumo excesivo y a efectos desagradables. A menudo se desconocen los posibles problemas de seguridad y los posibles efectos intoxicantes de la preparación de THC, y los efectos intoxicantes reales pueden variar mucho, incluso de un lote de producción de concentrado de cannabis a otro. El porcentaje de THC puede no ser conocido o exacto y el "efecto séquito" de las interacciones de los diversos cannabinoides e impurezas es difícil de predecir. Estas desventajas también ocurren con los concentrados que se usan en los vaporizadores.

Los beneficios de las cápsulas de precisión listas para fumar y listas para vapear que contienen uno o más ácidos cannabinoides cristalinos, en comparación con el dabeo, es que cada uno de los uno o más ácidos cannabinoides cristalinos comprende una dosis medida exacta del ácido cannabinoide (hasta un 99 % de pureza) que está lista para fumar o vapear sin preparación y la cápsula de precisión genera efectos prácticamente constantes en la misma persona. En algunas realizaciones ilustrativas de cápsulas de precisión, las cantidades antes mencionadas de THCA en miligramos, junto con el nivel de pureza de THCA (peso de THCA dividido por el peso total de los compuestos y cualquier aditivo o componente en la cápsula de precisión), se indica claramente en el envase, por ejemplo, al menos aproximadamente un 80 %, al menos aproximadamente un 85 %, al menos aproximadamente un 90 %, al menos aproximadamente un 93 %, al menos aproximadamente un 95 %, al menos aproximadamente un 97 %, al menos aproximadamente un 98 %, o al menos aproximadamente un 99 %, para que los usuarios finales sepan qué efectos esperar para un determinado contenido de THCA y relación de THCA de la mezcla. Por ejemplo, la previsibilidad y consistencia de los efectos de una cápsula de precisión que incluye 5 mg de una sal de nicotina, 50 mg de THCA cristalino y 20 mg de CBDA cristalino, 17,5 mg de cannabis con un contenido muy bajo de THC (> 0,30 % de THCA) y 7,5 mg de un vehículo y/o mejorador es bastante beneficioso para los usuarios de cannabis que desean efectos exactos, potentes y constantes junto con efectos concurrentes de THC/nicotina. El nivel de pureza de THC de esta mezcla de cápsulas de precisión de 100 mg es del 50 % (50 mg/100 mg). La relación de nicotina/THC es del 10 % y la relación de CBD/THC es del 40 %. En comparación con el dabeo o el vapeo de otros concentrados en los que las relaciones de cannabinoides y los niveles de THC no son conocidos o no son constantes en cada lote de producción, las cápsulas de precisión listas para vapear y listas para fumar que contienen cannabinoides cristalinos son beneficiosas para los consumidores de cannabis que desean consistencia con concentrados y no quieren consumir demasiado THC a la vez. La pureza de cantidades y relaciones exactamente medidas de cannabinoides cristalinos y formas de nicotina cristalina en combinación con cápsulas de precisión no solo da como resultado la consistencia y el daño reducido, la practicidad de las cápsulas de precisión listas para fumar y listas para vapear también es ventajosa en comparación con el dabeo o el uso de múltiples dispositivos de vapeo.

Las ventajas de las cápsulas de precisión resultan evidentes para superar las limitaciones biológicas de la planta de cannabis, que produce intrínsecamente ciertos cannabinoides menores y ciertas relaciones de cannabinoides. Por ejemplo, El ácido tetrahidrocannabivarínico (THCVA), que se descarboxila en tetrahidrocannabivarina (THCV), es un cannabinoide menor que se encuentra en niveles traza en la mayoría de las cepas de cannabis. Las cepas sativa tienden a tener un mayor contenido de THCVA. THCV puede ser un importante supresor del apetito, terapéutico para reducir los ataques de pánico y terapéutico para el tratamiento de la dependencia de la nicotina y posiblemente otros

- tipos de dependencia. Debido a que THCV es un cannabinoide menor, sería extremadamente difícil, si no imposible, vapear o fumar flores de una cepa de cannabis que comprenda una relación de THCVA a THCA de al menos 3/2 o una relación de THCVA a CBDA de al menos 3/2. En algunas realizaciones ilustrativas, el THCVA se extrae y aísla para su uso en cápsulas de precisión (o insertos o cápsulas de precisión) que comprenden una relación de THCVA a THCA de al menos 3/2. En otras realizaciones ilustrativas, el THCVA se extrae y aísla para su uso en cápsulas de precisión (o insertos o cápsulas de precisión) que comprenden una relación de THCVA a CBDA de al menos 3/2. El ácido tetrahidrocannabivarínico (THCVA) se puede sintetizar y utilizar en cápsulas de precisión, varillas de precisión e insertos.
- 5
- 10 Se apreciará que cualquier método ilustrativo en el presente documento pueda automatizarse con una máquina, ya sea una máquina puramente mecánica, máquina de mesa, o un tipo de máquina eléctrica más sustancial. Por ejemplo, las máquinas pueden proporcionar fuentes de nicotina complementarias (por ejemplo, varillas de precisión) a varios cigarrillos a la vez, como un paquete completo de veinte cigarrillos.
- 15 Ciertas varillas de precisión, insertos, cápsulas de precisión listas para vapear y cápsulas de precisión listas para fumar que comprenden alcaloides cristalinos pueden no considerarse productos de tabaco en algunos ordenamientos jurídicos ya que, entre otras razones, no contienen más tabaco que los alcaloides, que pueden proceder o no de plantas de tabaco. Los alcaloides de estos artículos pueden sintetizarse de forma que ningún ingrediente proceda de plantas de tabaco. De forma similar, en algunas realizaciones ilustrativas, los cannabinoides utilizados en insertos,
- 20 varillas de precisión o cápsulas de precisión pueden sintetizarse y producirse fuera de una planta de cannabis. En otras realizaciones ilustrativas, los alcaloides sintéticos y los cannabinoides sintéticos se mezclan dando como resultado formulaciones utilizadas en insertos, varillas de precisión o cápsulas de precisión que no contengan material vegetal de *Nicotiana* o *Cannabis*.

REIVINDICACIONES

1. Una cápsula de precisión, comprendiendo la cápsula de precisión:
 5 al menos 5 mg de cannabis, siendo el cannabis un cannabis con un contenido muy bajo de THC que tiene un contenido de THCA/THC colectivo igual o inferior a 3 mg/g; y
 al menos 5 mg de tabaco, siendo el tabaco un tabaco con un contenido bajo de nicotina que tiene un contenido de nicotina igual o inferior a 3 mg/g;
 en donde la cápsula de precisión comprende además:
 - 10 uno o más compuestos equivalentes a al menos 2 mg seleccionados de: nicotina, anatabina, anabasina, saborizante, ácido Δ 9-tetrahidrocannabinólico, ácido cannabidiólico, ácido cannabícroménico, ácido cannabigerólico, ácido cannabigerovarínico, ácido tetrahidrocannabivarínico, ácido cannabidivarínico, ácido cannabícromevarínico, mirceno, cariofileno, pineno, limoneno y humuleno; un compartimento que alberga uno o más compuestos, el cannabis, y el tabaco; y
 - 15 uno o más orificios de ventilación;
 en donde:
 - i) la cápsula de precisión es una cápsula de precisión lista para vapear (36) configurada para su colocación en una cámara (35) de horno de un vaporizador (33), y los uno o más orificios de ventilación están destinados a la ventilación de aire y de vapor dentro y fuera del compartimento; o
 - 20 ii) la cápsula de precisión es una cápsula de precisión lista para fumar (29, 31) configurada para su colocación en una cámara de un producto para fumar, comprendiendo el producto para fumar una pipa, cazoleta (32), o cachimba; y los uno o más orificios de ventilación (30) están destinados a la ventilación de aire y de humo dentro y fuera del compartimento.
- 25 2. La cápsula de precisión de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde los uno o más compuestos son ácido cannabidiólico, CBDA.
- 30 3. La cápsula de precisión de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la cápsula de precisión incluye al menos 50 mg de tabaco con un bajo contenido de nicotina, al menos 50 mg de cannabis con un contenido muy bajo de THC y al menos 5 mg de CBDA.
- 35 4. La cápsula de precisión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los uno o más compuestos son ácido cannabigerólico, CBGA.
5. La cápsula de precisión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los uno o más compuestos son ácido tetrahidrocannabivarínico, THCVA.
- 40 6. La cápsula de precisión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los uno o más compuestos son un saborizante que comprende mentol cristalino.
7. La cápsula de precisión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los uno o más compuestos son anatabina.
- 45 8. La cápsula de precisión de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que es una cápsula de precisión lista para vapear (36) configurada para su colocación en una cámara (35) de horno de un vaporizador (33), en donde los uno o más orificios de ventilación están destinados a la ventilación de aire y de vapor dentro y fuera del compartimento.
- 50 9. La cápsula de precisión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que es una cápsula de precisión lista para fumar (29, 31) configurada para su colocación en una cámara de un producto para fumar, comprendiendo el producto para fumar una pipa, cazoleta (32), o cachimba;
 en donde los uno o más orificios de ventilación están destinados a la ventilación de aire y de humo dentro y fuera del compartimento.

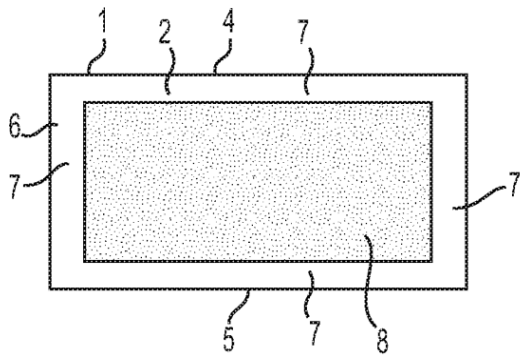


FIG. 1A

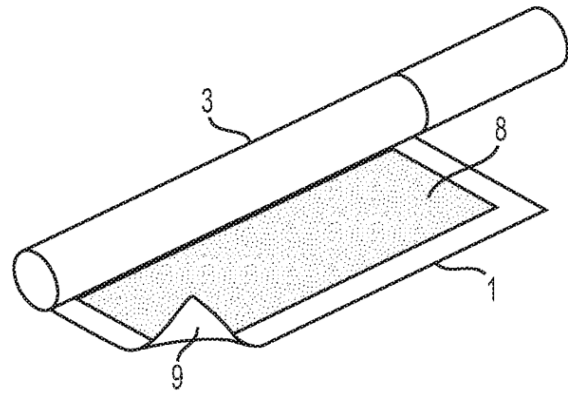


FIG. 1B

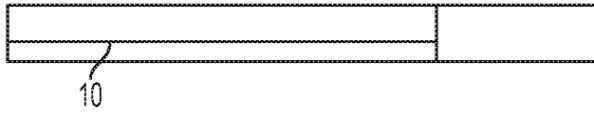


FIG. 1C

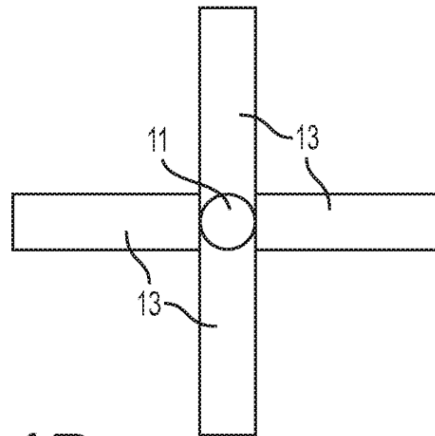
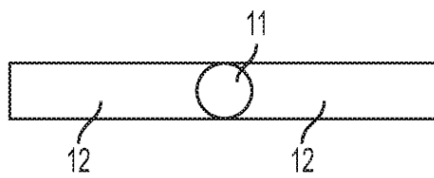


FIG. 1D

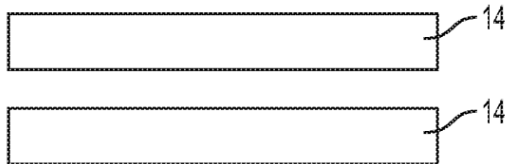


FIG. 1E

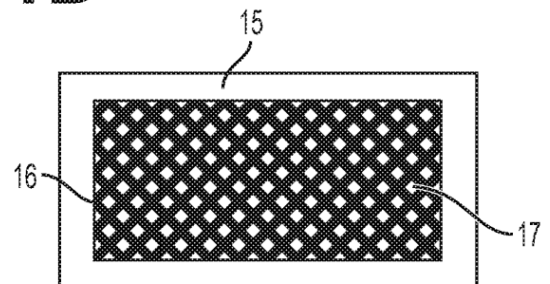


FIG. 1F

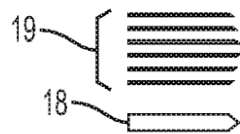


FIG. 2A

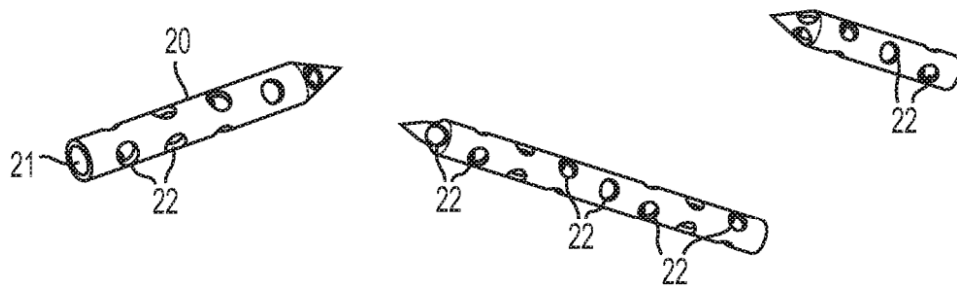


FIG. 2B

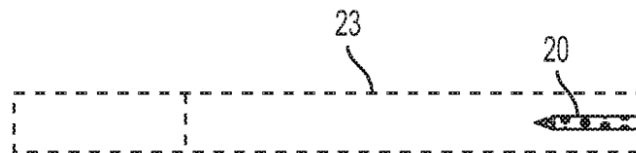


FIG. 2C

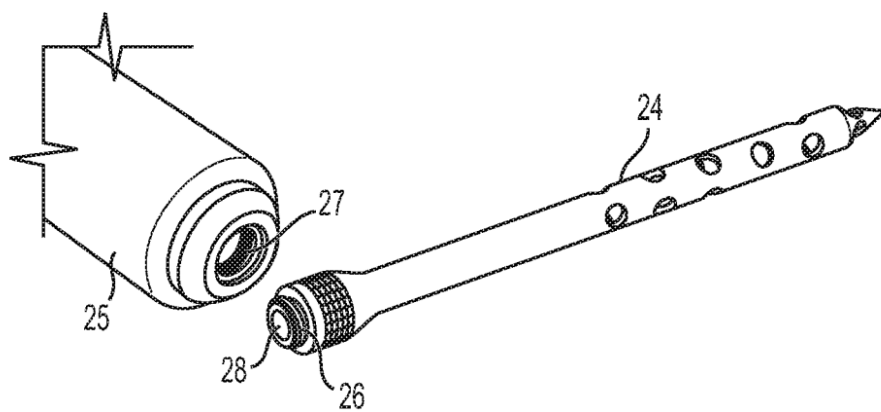


FIG. 2D

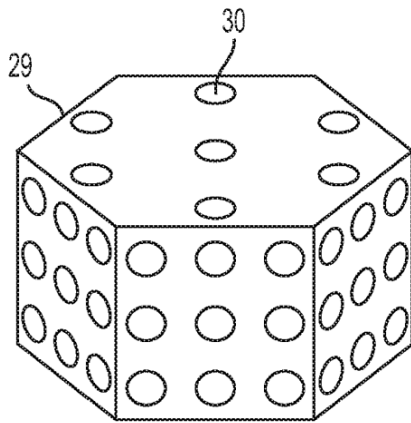


FIG. 3A

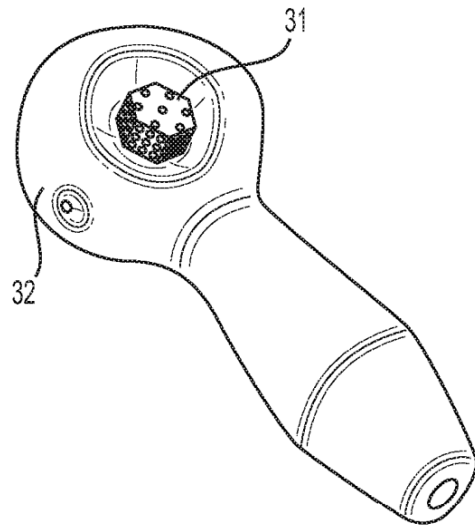


FIG. 3B

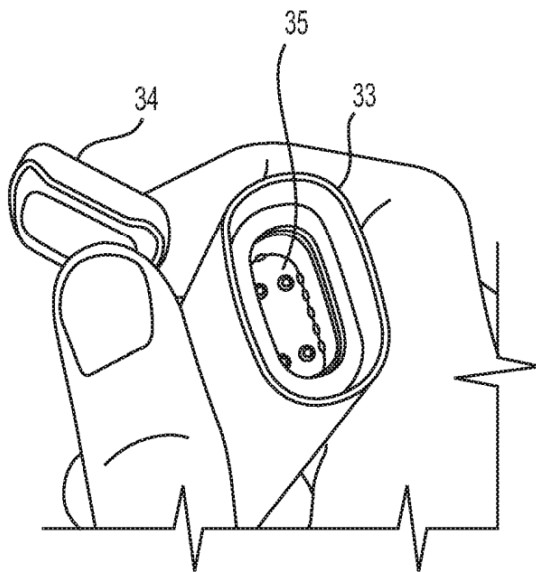


FIG. 3C
(TÉCNICA ANTERIOR)

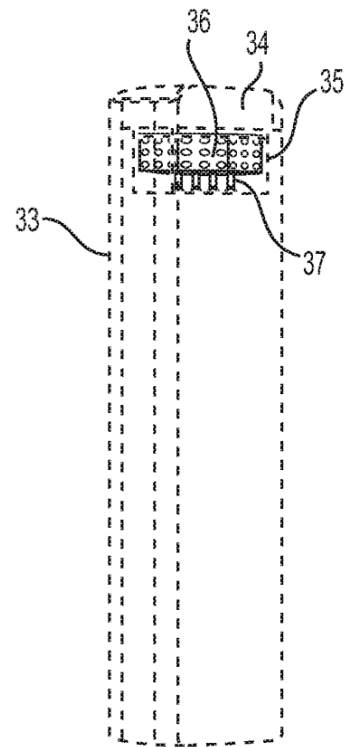


FIG. 3D