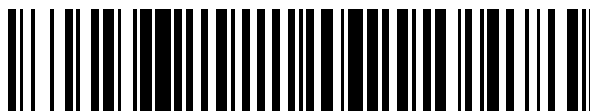


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 126**

51 Int. Cl.:

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 31/465 (2006.01)

A61K 33/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2008** **E 08762490 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013** **EP 2170280**

54 Título: **Composición inhalable que comprende nicotina**

30 Prioridad:

25.06.2007 GB 0712308

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

29.04.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

HEARN, ALEX y
BAKRI, SAM

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 402 126 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición inhalable que comprende nicotina

- 5 La presente invención se refiere a un recipiente presurizado que comprende una composición inhalable que comprende oxígeno y nicotina o una sal o un derivado de la misma, y a dicha composición inhalable. La presente invención también se refiere un aparato para el suministro de nicotina que comprende un alojamiento que contiene la composición y medios para el suministro de la composición a la cavidad nasal u oral de un usuario.
- 10 El humo del tabaco contiene nicotina, un estimulante bien conocido. La nicotina es altamente adictiva y es la principal razón por la que los fumadores encuentran dificultades para dejar de fumar. Los efectos más perjudiciales para la salud que acarrea fumar, sin embargo, son atribuibles a las sustancias que se forman durante la combustión del tabaco, tales como monóxido de carbono y alquitrán.
- 15 Se han desarrollado un determinado número de productos para ayudar a los fumadores a dejar de fumar. Por ejemplo, se han desarrollado las terapias de reemplazo de nicotina para proporcionar alternativas fisiológicamente aceptables al humo de tabaco. Los ejemplos de tales terapias incluyen parches de nicotina para la piel para administración transdérmica de nicotina y chicles y grageas que contienen nicotina. Estas terapias, sin embargo, están limitadas por perfiles bajos de absorción de nicotina. Posteriormente existe una necesidad creciente de sistemas de suministro de nicotina que actúen con mayor rapidez y con mejores perfiles de absorción como se recalca en una publicación sobre la limitación del tabaco del Gobierno de Gran Bretaña de fecha 31 de mayo de 2008. Especialmente, existe una necesidad de dispositivos que estimulen la absorción rápida de la nicotina de una forma farmacocinéticamente similar al cigarrillo de tabaco, y proporcionen formulaciones químicas mejoradas que reduzcan los perjuicios y tengan mayor influencia sobre el deseo para que el usuario se cambie de fumar tabaco.
- 20 Con las restricciones crecientes para fumar cigarrillos en lugares públicos, existen posibilidades para una composición o dispositivo que pueda reemplazar el acto físico de fumar, y que sea socialmente aceptable de modo que se pueda usar en todos los lugares públicos. Además, existe la necesidad para un dispositivo que se pueda usar para dispensar nicotina sin fumar como reemplazo del cigarrillo, o para abordar la dependencia de la nicotina que sienten los fumadores ayudándoles de esa manera a dejar de fumar.
- 30 La patente de Estados Unidos Nº 5.167.242 describe un inhalador que comprende un cartucho cilíndrico que contiene un depósito de nicotina. El aire inhalado a través del cartucho se satura con la nicotina del depósito. Por lo tanto, cuando un usuario inhala aire a través del cartucho, inhala una mezcla de aire y nicotina en sus pulmones. Una desventaja del dispositivo es que existe un límite en la cantidad de nicotina que se administra a través de cada inhalación. El documento WO 2004/076289 intenta abordar este problema proporcionando un recipiente que permite que se inhale una mayor cantidad de aire por inhalación. El recipiente comprende una masa de fibras o filamentos con una forma que proporciona una reducida resistencia al flujo del aire inhalado a través del recipiente. El recipiente también puede contener aditivos, tales como antioxidantes, sabores y aromas. Sin embargo, se ha descubierto que el usuario todavía no inhala la suficiente nicotina por inhalación para proporcionar el efecto estimulante que consigue cuando fuma. Además, debido a que este dispositivo no está presurizado, el dispositivo suministra la mayoría de la nicotina a las cavidades bucal y mucosa y no genera una nube de aerosol con suficiente velocidad en el flujo de inspiración para que la mayoría del aerosol alcance los pulmones. Esto resulta en un periodo mucho más largo para que la nicotina alcance niveles aceptables en las concentraciones de plasma sanguíneo, típicamente 3-7 minutos en lugar de 7-14 segundos. La patente de Gran Bretaña Nº 1528391 se refiere a composiciones de aerosol que contienen nicotina. La patente de Estados Unidos Nº 2006/001884 A1 se refiere a una formulación aerosolizable que comprende nicotina.
- 35 El documento WO 01/49349 divulga un aparato de suministro de oxígeno en el que el oxígeno se almacena en una bombona que además se retira del dispositivo y se puede rellenar o reemplazar. El aparato suministra inhalaciones rápidas o cortas de oxígeno puro al usuario para suplementar el suministro de oxígeno del usuario, por ejemplo, durante la práctica de ejercicio. No existe ninguna indicación en esta referencia en la que aparato se pueda usar como reemplazo de un cigarrillo, o para abordar la dependencia de la nicotina que sienten los fumadores.
- 50 La presente invención proporciona un aparato de acuerdo con la reivindicación 1 de las reivindicaciones adjuntas al presente documento.
- 55 De acuerdo con un primer ejemplo de referencia se proporciona un recipiente presurizado que contiene una composición que comprende oxígeno, nicotina o un derivado de nicotina o una sal de la misma, y un disolvente, donde el recipiente está presurizado a al menos $3 \times 10^5 \text{ Pa}$ (3 bar), teniendo dicho recipiente una válvula de salida que se acciona selectivamente para liberar la composición del recipiente.
- 60 De acuerdo con un segundo ejemplo de referencia se proporciona una composición inhalable que comprende al menos un 22% en volumen de oxígeno, y
- 65 nicotina o un derivado o una sal de la misma.

La composición contenida en el aparato de la presente invención se puede suministrar a la cavidad nasal u oral de un usuario usando cualquier aparato adecuado. La composición se dispensa preferentemente en forma de una mezcla de partículas aerosolizadas. Preferentemente, la composición tiene una distribución de tamaño de partícula que es similar al humo de tabaco. La composición puede tener la apariencia de vapor o de humo.

La concentración de oxígeno en la composición del aparato de la presente invención es mayor que la concentración de oxígeno de la atmósfera. Por lo tanto, la composición contenida en el aparato de la presente invención suministra un nivel aumentado de oxígeno en combinación con nicotina o una sal o un derivado de la misma. Las ventajas de la composición se explican con mayor detalle a continuación.

Los niveles aumentados de oxígeno de la composición contenida en el aparato de la presente invención también pueden aumentar la eficacia de la nicotina en sus funciones fisiológicas. Por ejemplo, se ha descubierto que el efecto psicoactivo de la nicotina aumenta cuando se suministra con niveles aumentados de oxígeno. Esto proporciona al usuario una estimulación aumentada y, en particular, una estimulación cognitiva aumentada. Se conoce que el oxígeno influye en la dopamina, un neurotransmisor, que se cree que actúa en las mismas vías de recompensa que la nicotina. Se ha descubierto que el oxígeno es especialmente útil como adyuvante en la terapia de reemplazo de nicotina.

Con el uso de niveles aumentados de oxígeno, la nicotina experimenta una degradación y oxidación parciales. Esto se asocia habitualmente con la combustión en un cigarrillo de tabaco. Sin embargo, cuando la nicotina se suministra con los niveles aumentados de oxígeno de la presente invención, experimenta un cambio reactivo similar. Esto no es sólo más aceptable para el usuario en términos de sabor sino que, debido a que disminuye el fuerte pH de algunas de las sales ácidas de nicotina usadas en el suministro, también causa menos irritación en los tractos pulmonar y bronquial, particularmente en el tracto de la mucosa y bucal.

La composición contenida en el aparato de la presente invención se puede usar en una terapia de reemplazo de nicotina (TRN). Por ejemplo, se puede suministrar a pacientes de TRN que son fumadores avanzados y manifiestan fases tempranas o avanzadas de enfisema o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Mediante el uso de oxígeno en lugar de aire, los pacientes pueden aumentar la velocidad de absorción de oxígeno. Esto puede ser beneficioso para sus patrones respiratorios, permitiendo una menor dependencia de la generación de inhalaciones profundas. Esto es ventajoso con respecto a la nicotina suministrada en aire debido a que el paciente no inhala tan profundamente para conseguir su carga de nicotina, reduciendo de esta manera las sibilancias y/o los ataques relacionados con EPOC/asma.

Los niveles aumentados de oxígeno de la composición contenida en el aparato de la presente invención también pueden acelerar la velocidad de absorción y de transporte de la nicotina a través de la sangre. Se cree que los niveles aumentados de oxígeno causan un mayor grado de oxigenación en la sangre de un usuario mediante el aumento de las concentraciones de nicotina en plasma y por lo tanto una absorción más rápida a través de la barrera hematoencefálica. Esto aumenta la velocidad y la eficacia con las que la nicotina alcanza los receptores (por ejemplo, los receptores nicotínicos de acetilcolina) en el cerebro, mejorando de esta manera el potencial de dirección de la nicotina como fármaco de reemplazo. En realizaciones preferentes, la composición contenida en el aparato de la presente invención puede suministrar menos nicotina por unidad de volumen de inhalación, pero todavía puede conseguir una satisfacción igual, similar o mejorada del anhelo de nicotina para el usuario. Esto puede ser útil debido a que una menor dosis de nicotina ayuda al usuario a evitar algunos de los efectos vasoconstrictores más peligrosos de la nicotina.

La composición contenida en el aparato de la presente invención también se puede usar para el tratamiento de enfermedades tales como enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer o de Parkinson. Se cree que el nivel aumentado de oxígeno enriquece el flujo de sangre oxigenada en las extremidades del cerebro. El flujo de sangre aumentado y el ensanchamiento de los capilares en las extremidades del cerebro permiten a la nicotina más contacto con los receptores, aumentando de esa manera la eficacia de la acción psicoactiva beneficiosa sobre los neurotransmisores del cerebro. Este efecto puede aumentar cuando se incluyen en la composición aditivos, tales como ginkgo y extractos de ginkgo. En una realización preferente, por lo tanto, la composición incluye adicionalmente ginkgo y/o un derivado del ginkgo.

La composición contenida en el aparato de la presente invención proporciona mejores efectos ansiolíticos que los que se consiguen con métodos convencionales de suministro de nicotina. Por consiguiente, la composición contenida en el aparato de la presente invención se puede usar para reducir la tensión, irritabilidad y estrés.

Preferentemente, la composición contenida en el aparato de acuerdo con la presente invención comprende al menos un 30% en volumen, más preferentemente al menos un 50% en volumen, aún más preferentemente al menos un 60% en volumen de oxígeno. Por ejemplo, la composición puede comprender al menos un 70% en volumen o al menos un 80% en volumen de oxígeno. En una realización, la composición incluye más de un 90% en volumen de oxígeno.

El oxígeno de la composición se puede suministrar a partir de una fuente presurizada de oxígeno gaseoso básicamente pura. Por ejemplo, el oxígeno se puede suministrar a partir de una fuente de al menos un 95% en volumen, preferentemente al menos un 97% en volumen de oxígeno. El oxígeno se puede almacenar en un recipiente presurizado, bien en una bombona convencional o bien en una bombona de bolsa con válvula. Alternativa o adicionalmente, el oxígeno se puede generar, por ejemplo, mediante una reacción química. Por ejemplo, el oxígeno también se puede generar químicamente a partir de una fuente de oxígeno, tal como un clorato o un perclorato inorgánico. Preferentemente, se emplea clorato sódico. La generación química de oxígeno se puede desencadenar mediante una fuente de ignición, tal como una chispa o una corriente eléctrica. La fuente de oxígeno también se puede prender mecánicamente, por ejemplo, con un impacto usando un martillo.

En una realización, se colocan gránulos de clorato sódico muy próximos a las partículas de nicotina, ocasionalmente con una barrera delgada posicionada entre los mismos. Una vez que se ha prendido, el clorato sódico reacciona con una reacción exotérmica para producir oxígeno. El calor generado por la reacción se puede usar para vaporizar la nicotina y, ocasionalmente, otros aditivos en la composición. El vapor de nicotina y el oxígeno se pueden suministrar al usuario usando cualquier aparato adecuado. Por ejemplo, se puede proporcionar el aparato con una barrera protectora para el calor y un filtro semipermeable. Por lo tanto, cuando la composición se inhala a través del aparato, por ejemplo, a través de una pieza bucal, la composición se enfría y se filtra antes de su suministro.

De forma alternativa, es posible la generación electroquímica de oxígeno. Por ejemplo, se puede usar un catalizador, tal como un quelato de cobalto, para almacenar el oxígeno, y liberarlo cuando se active mediante una corriente eléctrica. Esta corriente eléctrica puede activar un microprocesador unido a un atomizador que podría aerosolizar una mezcla de nicotina y soluciones localizada dentro del dispositivo. Tanto el oxígeno como el vapor aerosolizado se pueden extraer del dispositivo mediante la respiración del usuario sobre la pieza bucal.

La composición puede incluir menos de un 75% en volumen de nitrógeno. Preferentemente, la composición comprende menos de un 60% en volumen, más preferentemente menos de un 50% en volumen de nitrógeno. En una realización, la composición comprende menos de un 30% en volumen de nitrógeno.

La composición puede incluir menos de un 5% en volumen de dióxido de carbono y/o de monóxido de carbono. Preferentemente como la composición incluye menos de un 2% en volumen, más preferentemente menos de un 0,5% en volumen, incluso más preferentemente menos de un 0,04% en volumen de dióxido de carbono y/o de monóxido de carbono. En una realización preferente, el monóxido de carbono y/o el dióxido de carbono están básicamente ausentes de la composición.

La composición incluye nicotina o una sal de la misma con una concentración de un 0,0005 a un 5% p/p, preferentemente de un 0,001 a un 2% p/p, más preferentemente de un 0,001 a un 1% p/p. En realizaciones preferentes, la composición incluye un 0,01% p/p, un 0,1% p/p o un 1% p/p de nicotina/sal de nicotina.

Óptimamente, por cada 6,6 g de oxígeno presurizado, se emplean de 0,01 a 0,5 g de nicotina, preferentemente de 0,06 a 0,2 g de nicotina (o de su sal). La cantidad precisa de nicotina o de su sal empleada puede depender de la naturaleza de la fuente de nicotina empleada. En el caso de una sal de nicotina que tiene una proporción molar de ácido de 1:1, se pueden emplear 0,06 g de nicotina por cada 6,6 g de oxígeno presurizado. Esta cantidad de nicotina se puede aumentar si la proporción molar de ácido de la sal es mayor. Por ejemplo, cuando la proporción molar ácida de la sal de nicotina es 2:1 (por ejemplo, en las sales de nicotina del ácido láurico, cítrico, o málico), se pueden usar 0,12 g de nicotina por cada 6,6 g de oxígeno presurizado. Cuando la proporción molar de ácido de la sal de nicotina es de 3:1 (por ejemplo, en sales de nicotina del ácido propiónico), se pueden usar 0,12 g de nicotina por cada 6,6 g de oxígeno presurizado.

Se puede emplear cualquier fuente adecuada de nicotina. Por ejemplo, la nicotina puede ser la base de libre de nicotina, y/o una sal de nicotina. Cuando se emplea la base libre de nicotina, se puede emplear en forma líquida. Cuando se emplea una sal de nicotina, se puede emplear en forma de una solución. Los disolventes adecuados para tales soluciones incluyen alcoholes, glicoles y glicol éteres. Los ejemplos específicos incluyen propilenglicol, polipropilenglicol, polietilenglicol (PEG), glicerol, etanol y propanol. Preferentemente el disolvente es polietilenglicol, y/o propilenglicol. Más preferentemente el disolvente es propilenglicol. En una realización preferente el disolvente comprende etanol y propilenglicol. El disolvente puede estar presente en cantidades de un 0,1 a un 20% p/p, preferentemente de un 1 a un 10% p/p. Preferentemente la nicotina está presente en la composición en forma líquida.

Las sales de nicotina adecuadas incluyen sales formadas a partir de los siguientes ácidos: acético, propiónico, 1,2-butírico, metilbutírico, valérico, láurico, palmítico, tartárico, cítrico, málico, oxálico, benzoico, algínico, clorhídrico, cloroplatínico, silicotúngstico, pirúvico, glutámico y aspártico. También se pueden emplear otras sales de nicotina, tales como bitartrato de nicotina deshidratado. Se pueden emplear las mezclas que dos o más sales de nicotina.

La composición también puede incluir un antioxidante. Se pueden emplear uno o más antioxidantes. La cantidad precisa de antioxidante empleado puede variar dependiendo de la naturaleza del antioxidante empleado. El antioxidante puede estar presente en una cantidad de un 0,0001 a un 5% p/p, preferentemente de un 0,001 a un 2% p/p, más

preferentemente de un 0,001 a un 1% p/p de la composición. En una realización preferente, la proporción de nicotina (o de sal o de derivado de la misma) con respecto al antioxidante es de al menos 1,5:1. La proporción de nicotina (o de sal o de derivado de la misma) con respecto al antioxidante puede ser 2:1 o más; 3:1 o más; 4:1 o más; 5:1 o más; o incluso 10:1 o más.

5 Cuando se incluyen en la composición antioxidantes, tales como carotenoides, pueden experimentar una degradación parcial en un proceso similar a la degradación carotenoide en el humo de tabaco, y tener por lo tanto sabor similar. Esto hace que la composición sea atractiva para el usuario.

10 Los antioxidantes adecuados incluyen compuestos fenólicos, flavonoles, flavanonas, flavonas, flavon-3-oles, antocianinas (flavonales), isoflavonas, cumestanos, carotenos, xantófilos, fitosteroles y tocoferoles.

Los compuestos fenólicos adecuados incluyen monofenoles, apiol, carnosol, carvacrol, dilapiol, rosemarinol y flavonoides (polifenoles).

15 Los flavonoles adecuados incluyen quercetina, gingerol, kaempferol, miricetina, resveratrol e isoramnetina.

Las flavanonas adecuadas incluyen hesperidina, naringenina, silibina y eriodictiol.

20 Las flavonas adecuadas incluyen apigenina, tangeritina y luteolina.

Los flavan-3-oles adecuados incluyen catequinas, catequina, galocatequina, epicatequina, epigalocatequina, 3-galato de epicatequina, 3-galato de epigalocatequina, teaflavina, 3-galato de teaflavina, 3'-galato de teaflavina, 3,3'-digalato de teaflavina y tearubiginas.

25 Las antocianinas (flavonales) adecuadas incluyen pelargonidina, peonidina, cianidina, delfinidina, malvidina y petunidina.

Las isoflavonas (fitoestrógenos) adecuadas incluyen daidzeína (formononetina).

30 Los cumestanos (fitoestrógenos) adecuados incluyen cumestrol, ácido elágico, ácido gálico, ácido salicílico, ácido tánico, vainillina, capsaicina, curcumina (se oxida a vainillina), ácidos hidroxicinámicos, ácido cafeico, ácido clorogénico, ácido cinámico, ácido ferúlico, cumarina, lignanos (fitoestrógenos), silimarina y matairesinol, secoisolariciresinol, terpenos (isoprenoides) y carotenoides (tetraterpenoides).

35 Los carotenos adecuados (pigmentos naranjas) incluyen alfa caroteno, beta caroteno, gamma caroteno, delta caroteno, licopeno, neurosporeno, fitoflueno y fitoeno.

40 Los xantófilos adecuados (pigmentos amarillos) incluyen cantaxantina, criptoxantina, zeaxantina, astaxantina, luteína, monoterpénos, limoneno, alcohol perilílico y saponinas.

Los fitosteroles adecuados incluyen campesterol, beta sitosterol, gamma sitosterol y estigmasterol.

45 También se pueden usar los ácidos grasos omega-3,6,9 como componente antioxidante.

La composición también puede incluir un aceite esencial. El aceite esencial puede estar presente en una cantidad de un 0,0001 a un 5% p/p, preferentemente de un 0,001 a un 2% p/p, más preferentemente de un 0,001 a un 1% p/p de la composición.

50 Los aceites esenciales adecuados incluyen geraniol, nerol, alcohol fenético, eugenol metil éter, farnesol, linalool, citronelol, rosa, cuminaldehído, zingibereno, farnesol, verbenona, nootkatona, mirceno, mentol, citral, citronelol, citronelal, geraniol, nerol, linalool, pineno, timol y mentona.

55 El aceite esencial se puede obtener por cualquier medio adecuado, incluyendo destilación, extracción por disolvente y expresión fría.

La composición puede incluir un componente de aroma. La cantidad precisa de los componentes de aroma empleados puede depender de la naturaleza de los componentes de aroma. El aroma o aromas pueden estar presentes en una cantidad de un 0,0001 a un 5% p/p, preferentemente de un 0,001 a un 2% p/p, más preferentemente de un 0,001 a un 1% p/p de la composición. En una realización preferente, la proporción de nicotina (o de sal o de derivado de la misma) con respecto al componente de aroma es de al menos 1,5:1. La proporción de nicotina (o de sal o de derivado de la misma) con respecto al componente de aroma puede ser 2:1 o más; 3:1 o más; 4:1 o más; 5:1 o más; o incluso 10:1 o más.

65 Los componentes de aroma adecuados incluyen aromas derivados de flores, hojas o frutos. Preferentemente, los componentes de aroma son componentes de aroma que se añaden típicamente a los productos de tabaco (por

- ejemplo, componentes de aroma acreditados). Los ejemplos específicos incluyen concentrado de jugo de manzana, extracto de albaricoque, asafetida, aceite de albahaca, bálsamo y aceite del Perú, extracto de raíz de angélica, aceite dulce de hoja de laurel, aceite de bergamota, absoluto de brotes de grosella negra, concentrado de jugo de remolacha, aceite de hoja de buchú, aceite de cananga, aceite de alcaravea, extracto y grano de algarroba, beta-caroteno, oleoresina de cardamomo, extracto y grano de algarroba, aceite de zanahoria, aceite de corteza de cassia, aceite de cascarilla, extracto de achicoria, chocolate, aceite de hoja de canela, aceite de citronela, aceites y extracto de cilantro, café, aceite verde y blanco de coñac, aceite de cubeb, aceite de raíz de costus, extracto sólido de raíz del diente de león, aceite de davana, aceite dulce de hinojo, extracto de fenogreco, concentrado de jugo de higo, aceite de gálbano, extracto de raíz de gentiana, aceite de rosa de germanía, aceite y oleoresina de jengibre, glicirricina amoniada, concentrado de jugo de uva, miel, aceite de lúpulo, aceite de hisopo, concentrado absoluto y aceite de jazmín, aceite de lavanda, aceite y extracto de limón, aceite de citronela, raíz, extracto fluido y polvo de regaliz, aceite de lima, aceite de apio del monte, polvo de macis, aceite de mandarina, concentrado y jarabe de arce, hoja de mate, mentol, extracto de malta, maltol, extracto y tintura de melaza, absoluto de musgo de roble, flores de verbascum, aceite de mirra, aceite y polvo de nuez moscada, absoluto de musgo de roble, agua de flores de azahar, aceite de naranja, aceite de orégano, extracto de raíz y aceite concentrado de orris, aceite de palmarosa, aceite de semilla de perejil, aceite de pimienta, aceite de menta, aceite de hoja de pimienta, concentrado de jugo de piña, aceite de aguja de pino, jugo de ciruela, jugo de ciruela pasa, jugo de uva pasa (concentrados), absoluto y aceite de rosa, extracto de centeno, aceite de romero, aceite de sándalo, aceite de hierbabuena, azúcares, aceite de tomillo, tocoferoles, vainillina, extracto de trigo, extracto de corteza de cerveza silvestre y absoluto de hoja de violeta.
- La composición también puede comprender un componente de sabor. El componente o componentes de sabor pueden estar presentes en la cantidad de un 0,0001 a un 5% p/p, preferentemente de un 0,001 a un 2% p/p, más preferentemente de un 0,001 a un 1% p/p de la composición.
- Los componentes de sabor adecuados incluyen los componentes de sabor añadidos típicamente a los productos de tabaco. Los ejemplos incluyen productos carotenoides, alquenoles, aldehídos, ésteres y constituyentes de sabor de delta-lactona.
- Los productos carotenoides adecuados incluyen beta ionona, alfa ionona, beta-damascona, beta-damascenona, oxo-edulano I, oxo-edulano II, teaspirona, 4-oxo-beta-ionona, 3-oxo-alfa-ionona, dihidroactinodiolida, 4-oxoisoforona, safranal, y beta-ciclocitral.
- Los alquenoles adecuados incluyen alquenoles C₄ a C₁₀, preferentemente alquenoles C₅ a C₈. Los ejemplos específicos incluyen: cis-2-Penten-1-ol, cis-2-Hexen-1-ol, trans-2-Hexen-1-ol, trans-2-Hexen-1-ol, cis-3-Hexen-1-ol, trans-3-Hexen-1-ol, trans-2-Hepten-1-ol, cis-3-Hepten-1-ol, trans-3-Hepten-1-ol, cis-4-Hepten-1-ol, trans-2-Octen-1-ol, cis-3-Octen-1-ol, cis-5-Octen-1-ol, 1-Octen-3-ol y 3-Octen-2-ol.
- Los aldehídos adecuados incluyen benzaldehído, glucosa y cinamaldehído.
- Los ésteres adecuados incluyen hexanoato de alilo, acetato de bencilo, acetato de bornilo, butirato de butilo, butirato de etilo, hexanoato de etilo, cinamato de etilo, formiato de etilo, heptanoato de etilo, isovalerato de etilo, lactato de etilo, nonanoato de etilo, valerato de etilo, acetato de geranilo, butirato de geranilo, acetato de isobutilo, formiato de isobutilo, acetato de isoamilo, acetato de iso-propilo, acetato de linalilo, butirato de linalilo, formiato de linalilo, acetato de metilo, antranilato de metilo, benzoato de metilo, acetato de bencilo y metilo, butirato de metilo, cinamato de metilo, pentanoato de metilo, acetato de fenilo y metilo, salicilato de metilo (aceite de gaulteria), caprilato de nonilo, acetato de octilo, butirato de octilo, acetato de amilo (acetato de pentilo), hexanoato de pentilo, pentanoato de pentilo, etanoato de propilo, isobutirato de propilo, butirato de terpenilo, formiato de etilo, acetato de etilo, propionato de etilo, butirato de etilo, valerato de etilo, hexanoato de etilo, heptanoato de etilo, octanoato de etilo, nonanoato de etilo, decanoato de etilo, dodecanoato de etilo, miristato de etilo, y palmitato de etilo.
- Los constituyentes de sabor de delta-lactona adecuados incluyen delta-Hexalactona, delta-Octalactona, delta-Nonalactona, delta-Decalactona, delta-Undecalactona, delta-Dodecalactona, lactona de Massoia, lactona de Jazmín y 6-Pentil-alfa-pirona.
- La composición incluye preferentemente un disolvente. Los disolventes adecuados incluyen alcoholes, glicoles y glicol éteres. Los ejemplos específicos incluyen propilenglicol, polipropilenglicol, polietilenglicol (PEG), glicerol, etanol y propanol. Preferentemente el disolvente es polietilenglicol (por ejemplo, PEG 400) y/o propilenglicol. Más preferentemente el disolvente es propilenglicol.
- Los presentes inventores han descubierto que el propilenglicol es el disolvente preferente debido a que suministra mejores características de atomización a la nube de aerosol en comparación con otros disolventes. Como consecuencia de la naturaleza del propilenglicol, se pueden conseguir en gotas de aerosol de pequeño diámetro, típicamente de 5 micrómetros, ayudando al suministro pulmonar y a la deposición en los pulmones. Esto significa que el perfil de absorción es más rápido y más eficaz que si se formaran gotas de aerosol de mayor diámetro. De forma análoga, debido a que el aerosol es más fino usando propilenglicol como disolvente, los usuarios pueden experimentar una niebla o vapor que es similar en apariencia al humo.

En una realización el disolvente puede ser etanol y propilenglicol. Esto permite además que se forme un tamaño pequeño de gota de aerosol ayudando a una mejor deposición y distribución.

5 El disolvente puede estar presente en cantidades de un 0,1 a un 20% p/p, preferentemente de un 1 a un 10% p/p. También se pueden usar las mezclas de dos o más disolventes.

10 La composición pueden incluir aditivos de potenciación cognitiva, tales como anís estrellado, cafeína, aceite de flor de camomila, extracto de coco, aceite de salvia, eucaliptol, extracto de nuez de kola, polvo y extracto de raíz de valeriana, té verde, té oolong, ginkgólidos, ginsenósidos, taurina, artemisinina, Equinácea, mercaptano de pomelo, aceite de limón, canela, tetrahidrocannabinol, cannabidiol y cannabinol. Se cree que tales aditivos de potenciación cognitiva estimulan la capacidad cognitiva humana, es decir las funciones y capacidades del cerebro. Además, alguno de estos aditivos tiene funciones por separado, tales como antioxidante, aroma, sabor y/o funciones anticarcinogénicas.

15 Tales aditivos cognitivos pueden estar presentes en una cantidad de un 0,0001 a un 5% p/p, preferentemente de un 0,001 a un 2% p/p, más preferentemente de un 0,001 a un 1% p/p de la composición.

20 Otros componentes opcionales incluyen broncodilatadores, tales como ofiopogon, glicirricina y teofilina. Cuando se emplea, el broncodilatador puede estar presente en una cantidad de un 0,0001 a un 5% p/p, preferentemente de un 0,001 a un 2% p/p, más preferentemente de un 0,001 a un 1% p/p de la composición. La proporción de nicotina (o de sal o de derivado de la misma) con respecto al broncodilatador puede ser 20:1 o menor, por ejemplo, 10:1. Cuando se emplea glicirricina, la proporción de nicotina (o de sal o de derivado de la misma) con respecto a la glicirricina puede ser 5:1.

25 La composición también puede incluir edulcorantes, tales como azúcares naturales. Los ejemplos incluyen dextrosa, fructosa, y glucosa. También se pueden usar los alcoholes azúcares, tales como sorbitol, xilitol y glicerol. También se pueden emplear edulcorantes artificiales. Los ejemplos incluyen sacarina y sus sales de sodio y calcio y fenilalanina. Cuando se emplean, los edulcorantes pueden estar presentes en una cantidad de un 0,1 a un 5% en volumen de la composición, por ejemplo, de un 2 a un 3% en volumen de la composición.

30 La composición puede incluir aditivos estabilizantes y/o de potenciación de la salud, tales como vitaminas, incluyendo vitamina A y C y tocoferoles, así como vitamina D y B12. Cuando se emplean, tales aditivos pueden estar presentes en una cantidad de un 0,1 a un 5% en volumen de la composición.

35 Para evitar cualquier duda, se debería observar que mientras que ciertos aditivos se han clasificado en categorías específicas, ciertos aditivos pueden tener más de una función. Por ejemplo, además de actuar como aditivos de potenciación cognitiva, los aditivos tales como el té verde también pueden tener propiedades anticarcinogénicas.

40 La proporción en volumen del oxígeno con respecto a la nicotina (o a una sal o a un derivado de la misma) en la composición del segundo aspecto de la presente invención es de al menos 1:1, preferentemente al menos 2:1, por ejemplo, de 1:1 a 3:1.

45 El pH de la composición es preferentemente de 5 a 8, más preferentemente de 6 a 7,5, por ejemplo aproximadamente 7. Se debería evitar un pH altamente ácido y altamente alcalino para disminuir la irritación de la cavidad de la mucosa.

50 La composición puede ser al menos parcialmente higroscópica. Esto proporciona a la composición la capacidad de atraer moléculas de agua del entorno circundante bien por absorción o bien por adsorción. Es deseable cierto grado de higroscopicidad ya que éste permite que la composición se deposite un poco más adelante en las vías aéreas y reduce el riesgo de irritación de la glotis.

En una realización preferente, la composición comprende:

55 oxígeno,
nicotina líquida o una sal de nicotina de la misma, y, opcionalmente, al menos uno de un antioxidante,
un aroma,
un componente de sabor,
un propelente,
60 un aditivo de potenciación cognitiva, y un disolvente.

Más preferentemente, la composición comprende

65 oxígeno,
nicotina líquida o un derivado de nicotina o una sal de la misma,
un antioxidante,

un disolvente, y
un aroma.

El uso de oxígeno también puede ser beneficioso cuando se suministran aditivos, tales como antioxidantes y compuestos anticarcinogénicos, debido a la eficacia de transporte aumentada de estas moléculas en la sangre enriquecida con oxígeno.

De acuerdo con un ejemplo de referencia, se proporciona un recipiente presurizado que comprende la composición contenida en el aparato de la presente invención.

En una realización del ejemplo de referencia, la composición en el recipiente presurizado es una composición de acuerdo con la contenida en el aparato de la presente invención. De forma alternativa, la composición en el recipiente presurizado puede ser una composición (por ejemplo, una composición inhalable) que comprende oxígeno en una cantidad de menos de un 22% en volumen, y nicotina o un derivado o una sal de la misma, y un disolvente. En una realización, la composición contiene oxígeno en una cantidad de menos de un 20% en volumen, por ejemplo, menos de un 15% en volumen. En otra realización, la composición contenida en el recipiente presurizado comprende oxígeno en una cantidad de al menos un 1% en volumen, al menos un 2% en volumen, al menos un 5% en volumen, o al menos un 10% en volumen. En otra realización, el recipiente presurizado contiene oxígeno en una cantidad de al menos un 1% en volumen, al menos un 2% en volumen, al menos un 5% en volumen, al menos un 10% en volumen, al menos un 30% en volumen o al menos un 50% en volumen. En otra realización, la composición puede contener aire presurizado y nicotina o una sal o un derivado de la misma. Para evitar cualquier duda, los aditivos opcionales que pueden estar presentes en la composición del segundo aspecto de la presente invención pueden estar presentes, por ejemplo, en las cantidades correspondientes en la composición que comprende oxígeno en una cantidad de menos de un 22% en volumen, y nicotina o un derivado o una sal de la misma.

El recipiente presurizado del ejemplo de referencia o contenido en el aparato de la presente invención se puede usar para liberar un flujo gaseoso de oxígeno y nicotina líquida a un usuario. Por ejemplo, se puede proporcionar el recipiente presurizado con medios para el suministro de los contenidos del recipiente a la cavidad nasal u oral de un usuario. Tales medios pueden tomar la forma de un botón, accionador o mecanismo activado por la respiración. El recipiente presurizado se puede usar para suministrar una dosis no medida de nicotina al usuario. Esto puede ser ventajoso sobre los métodos de la técnica anterior de TRN, tales como inhaladores, pulverizaciones nasales, grageas y parches convencionales disponibles actualmente en el mercado, debido a que pueden permitir autonomía en la regulación del reemplazo de nicotina, ya que en éste el usuario puede regular la cantidad de composición de nicotina que desea inhalar. Alternativa o adicionalmente, el recipiente presurizado se puede usar para suministrar una dosis medida de nicotina al usuario. Esto puede ser ventajoso para que el usuario pueda monitorizar la captación de nicotina.

El recipiente presurizado contenido en el aparato de la presente invención se puede usar para liberar un flujo gaseoso de oxígeno y nicotina líquida al usuario sin la necesidad de una fuente separada de energía. Por ejemplo, la composición se puede liberar sin requerir el calentamiento de los sustratos, la combustión del material o una corriente eléctrica generada por una batería. Aunque el recipiente puede incluir un propelente adicional (véase posteriormente), esto no es esencial para la liberación de la composición.

El recipiente presurizado de la presente invención se puede usar en la terapia de reemplazo de nicotina (TRN). Por ejemplo, se puede usar para suministrar nicotina a pacientes de TRN que son fumadores avanzados y manifiestan fases tempranas o avanzadas de enfisema o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Mediante el suministro de oxígeno a presión con nicotina, se requiere que el paciente haga un esfuerzo menor en la inhalación que con un inhalador de nicotina convencional, reduciendo el riesgo de que el paciente se quede sin aliento. Además, debido a que el flujo de oxígeno puede ser básicamente constante, los usuarios no tendrán problemas asociados con la coordinación de la dosis.

Otra ventaja del recipiente presurizado contenido en el aparato de la presente invención es que es fisiológicamente más beneficioso que los productos convencionales de TRN. Se conoce que la nicotina es un neuroprotector, que tiene propiedades de alivio del estrés. Cuando se usan en conjunto oxígeno y nicotina y se administran mediante una bombona presurizada, ambos se combinan para formar una inhalación fisiológicamente beneficiosa que es más matizada y más potente aliviadora del estrés. Además, la adición de nicotina puede actuar como neuroprotector frente a niveles aumentados de oxígeno y glucosa en el cerebro. El oxígeno también se dirige a los mismos receptores que ocupa la nicotina y es especialmente útil como adyuvante para la terapia de reemplazo de nicotina.

En el recipiente presurizado contenido en el aparato de la presente invención, se almacena oxígeno con nicotina a presión. Como consecuencia, el usuario de un recipiente presurizado con oxígeno y nicotina podrá experimentar el sabor de nicotina que ha experimentado una oxidación parcial, dándole más semejanza al sabor de un cigarrillo de tabaco. De forma similar, con un recipiente presurizado, se puede sentir el flujo constante y consistente de oxígeno y nicotina en las cavidades oral y bucal, y especialmente en la glotis y en la garganta superior. Esto es una reproducción placentera del humo que se siente en estas áreas tras la inhalación de un cigarrillo de tabaco.

Una ventaja adicional de almacenar la nicotina a presión con oxígeno es que no existe el riesgo de que la nicotina líquida o las partículas de nicotina se evaporen al entorno circundante. Este es un problema de las cápsulas o cartuchos de nicotina usados en los inhaladores convencionales de TRN, que pierde su fuerza e intensidad cuando la nicotina se expone al ambiente exterior. En el recipiente presurizado no existe contacto con el oxígeno o el aire ambiente, y por lo tanto la mezcla suministra una dosificación más exacta y consistente.

El recipiente presurizado contenido en el aparato de la presente invención puede tomar la forma de una bombona presurizada, por ejemplo, una bombona de aluminio presurizada. La bombona puede ser completamente reciclable y/o reutilizable. La bombona se puede rellenar según se requiera mediante una máquina expendedora o un recipiente más grande que contenga la composición deseada con un alto gradiente de presión. En una realización, la bombona es una bombona de aluminio 304L. En otra puede ser una bombona de aluminio estándar que puede provenir de Aerocan, Cebal, 3M u otros. En una realización adicional la bombona puede estar fabricada con PET.

El recipiente presurizado puede estar presurizado a una presión de 3×10^5 Pa a $1,5 \times 10^7$ Pa (3 a 150 bar), preferentemente de 5×10^5 Pa a 2×10^6 Pa (5 a 20 bar), más preferentemente de $5,5 \times 10^5$ Pa a 1×10^6 Pa (5,5 a 10 bar), lo más preferentemente a aproximadamente 6×10^5 Pa (6 bar).

El recipiente presurizado puede ser capaz de dispensar la composición en forma de una mezcla de solución aerosolizada. Preferentemente, la mezcla tiene una distribución de tamaño de partícula que es similar al humo de tabaco. La mezcla puede tener la apariencia de vapor o de humo.

El tamaño promedio de gota en la mezcla es preferentemente de 1 a 40 micrómetros, preferentemente de 2 a 10 micrómetros, lo más preferentemente aproximadamente 5 micrómetros.

La composición puede incluir adicionalmente un propelente como tal como un hidrofluorocarbono, preferentemente un hidrofluoroalcano. Los propelentes adecuados incluyen 1,1,2,2-tetrafluoroetano (HFC-134a) y 1,1,1,2,3,3-heptafluoropropano (HFC-227). Preferentemente el propelente está licuado. El recipiente presurizado puede contener un propelente con oxígeno bien en la bombona o bien externamente usando un sistema de bolsa con válvula.

La composición puede comprender al menos un 1% en volumen de propelente. Preferentemente, la composición comprende al menos un 10% en volumen de propelente, más preferentemente al menos un 30% en volumen. En una realización la composición comprende más de un 50% en volumen de propelente.

En el recipiente presurizado de la presente invención el disolvente contenido en el mismo es preferentemente un alcohol, un glicol y/o un glicol éter. Los ejemplos específicos incluyen propilenglicol, polipropilenglicol, polietilenglicol (PEG), glicerol, etanol y propanol. Preferentemente el disolvente es polietilenglicol (por ejemplo, PEG 400) y/o propilenglicol. Más preferentemente el disolvente es propilenglicol.

Los presentes inventores han descubierto que el propilenglicol es el disolvente preferente debido a que suministra mejores características de atomización a la nube de aerosol en comparación con otros disolventes. Como consecuencia de la naturaleza del propilenglicol, se pueden conseguir gotas de aerosol de pequeño diámetro, típicamente 5 micrómetros, ayudando al suministro pulmonar y a la deposición en los pulmones. Esto significa que el perfil de absorción es más rápido y más eficaz que cuando se forman gotas de aerosol de diámetros mayores. De forma análoga, debido a que el aerosol es más fino con el uso de propilenglicol, los usuarios pueden experimentar una niebla o vapor que es similar en apariencia al humo.

En una realización el disolvente puede ser etanol y propilenglicol. Esto permite además que se forme un tamaño de gota de aerosol pequeño ayudando a una mejor deposición y distribución.

El disolvente puede estar presente en cantidades de un 0,1 a un 20% p/p, preferentemente de un 1 a un 10% p/p. También se pueden usar las mezclas de dos o más disolventes.

En una realización de un ejemplo de referencia el recipiente presurizado comprende:

- al menos un 1% en volumen de oxígeno;
- una nicotina, un derivado de nicotina o una sal de la misma;
- un disolvente y
- al menos un 30% en volumen de un propelente.

En esta realización la nicotina está preferentemente en forma líquida. El disolvente es preferentemente propilenglicol y/o etanol. El propelente es preferentemente un hidrofluoroalcano.

En otra realización de un ejemplo de referencia el recipiente presurizado comprende:

- al menos un 10% en volumen de oxígeno;
- una nicotina, un derivado de nicotina o una sal de la misma;

un disolvente y
al menos un 20% en volumen de un propelente.

En esta realización la nicotina está preferentemente en forma líquida. El disolvente es preferentemente propilenglicol y/o etanol. El propelente es preferentemente un hidrofluoroalcano.

En una realización adicional de la presente invención el recipiente presurizado comprende:

al menos un 22% en volumen de oxígeno;
una nicotina, o una sal de la misma;
un disolvente y
al menos un 10% en volumen de un propelente.

En esta realización la nicotina está preferentemente en forma líquida. El disolvente es preferentemente propilenglicol y/o etanol. El propelente es preferentemente un hidrofluoroalcano.

El recipiente puede estar presurizado a una presión de 3×10^5 Pa a $1,5 \times 10^7$ Pa (3 a 150 bar), preferentemente de 5×10^5 Pa a 2×10^6 Pa (5 a 20 bar), más preferentemente de $5,5 \times 10^5$ Pa a 1×10^6 Pa (5,5 a 10 bar), lo más preferentemente a aproximadamente 6×10^5 Pa (6 bar). El recipiente presurizado se puede proporcionar con una válvula que se puede accionar para suministrar la composición en la cavidad nasal u oral de un usuario, por ejemplo, en forma de una mezcla de partículas aerosolizadas. Esta mezcla puede tener la apariencia de humo o vapor. Debido a que la composición está presurizada, se puede producir la mezcla aerosolizada sin la necesidad de una fuente de energía separada. A medida que la presión del recipiente disminuye, la velocidad de liberación de la composición del recipiente también puede disminuir, reproduciendo la caída de nicotina que se produce en cada inhalación de un cigarrillo de tabaco.

En una realización alternativa, la composición contenida en el aparato de la presente invención se genera *in situ* dentro del aparato. Por ejemplo, el aparato puede incluir un primer depósito que contiene oxígeno, y un segundo depósito que contiene nicotina o un derivado o una sal de la misma, y medios para mezclar dicho oxígeno con dicha nicotina o derivado o sal de la misma para producir la composición contenida en el aparato de la presente invención.

El primer depósito puede tener la forma de un recipiente presurizado de oxígeno. El recipiente puede contener un gas que comprende al menos un 30% en volumen de oxígeno, preferentemente al menos un 50% en volumen, más preferentemente al menos un 70% en volumen, y lo más preferentemente al menos un 90% en volumen de oxígeno. En una realización preferente el recipiente contiene oxígeno gaseoso básicamente puro.

El segundo depósito contiene preferentemente la nicotina o el derivado, o la sal de la misma en forma líquida o en solución, opcionalmente con los aditivos y componentes opcionales, y puede contener disolvente y propelente.

Se puede proporcionar el primer depósito con una válvula, que se acciona para permitir que el oxígeno del primer depósito pase a través del contenido del segundo depósito para producir *in situ* la composición del segundo aspecto de la presente invención. De forma alternativa, se proporcionan el primer depósito y el segundo depósito con sus respectivas válvulas, que se accionan para permitir que los contenidos del primer y el segundo depósito fluyan a una cámara de mezcla donde se produce *in situ* la composición contenida en el aparato de la presente invención. La composición producida se suministra a la cavidad nasal u oral de un usuario, por ejemplo, en forma de una mezcla de partículas aerosolizadas. Esta mezcla puede tener la apariencia de humo o de vapor. Debido a que se emplea oxígeno presurizado para producir la composición, se puede producir la mezcla aerosolizada sin la necesidad de una fuente de energía separada.

En otra realización alternativa, el aparato comprende medios para la generación de oxígeno, un depósito que contiene nicotina o un derivado o una sal de nicotina, y medios para la mezcla del oxígeno generado con dicha nicotina o derivado o sal de la misma para producir la composición de la presente invención. Como se ha explicado anteriormente, los medios para la generación de oxígeno pueden tomar la forma de una célula electroquímica. De forma alternativa, el oxígeno se puede generar químicamente a partir de una fuente de oxígeno, tal como un clorato o un perclorato inorgánico. El oxígeno generado se usa para producir *in situ* la composición contenida en el aparato de la presente invención. Para asegurar que la composición se suministra en forma de una mezcla de partículas aerosolizadas, se puede proporcionar el aparato adicionalmente con un microprocesador, tal como un microprocesador alimentado por una batería, para generar el efecto de humo o de vapor deseado.

El aparato se puede proporcionar con un filtro o un atomizador para ayudar a la dispersión de la composición de la presente invención.

El aparato también se puede proporcionar con un elemento calentador para calentar la composición antes de su suministro.

El aparato también se puede proporcionar con, por ejemplo, una barrera al calor para reducir la temperatura de la composición antes de que alcance la cavidad nasal u oral del usuario, si fuera necesario.

Preferentemente, el aparato toma la forma de un dispositivo de cigarrillo simulado que comprende un alojamiento alargado que tiene un puerto de salida de inhalación (por ejemplo, una pieza bucal) en un extremo y un depósito que se extiende a lo largo de una parte considerable del alojamiento. En el alojamiento tiene preferentemente una válvula de salida adyacente al puerto de salida de inhalación, que se acciona para permitir que los contenidos del depósito pasen del depósito y fuera del puerto de salida de inhalación. La válvula de salida se puede activar por la respiración o se puede accionar por medios mecánicos.

En una realización preferente, el depósito contiene la composición del segundo aspecto de la presente invención. Por ejemplo, el depósito puede ser un recipiente presurizado que contiene la composición del segundo aspecto de la presente invención.

De forma alternativa, el depósito puede contener oxígeno. Por ejemplo, el depósito puede tomar la forma de un recipiente presurizado que contiene al menos un 30% en volumen de oxígeno, preferentemente al menos un 50% en volumen, más preferentemente al menos un 70% en volumen, e incluso más preferentemente al menos un 90% en volumen de oxígeno. El recipiente presurizado puede estar presurizado a una presión de 3×10^5 Pa a $1,5 \times 10^7$ Pa (3 a 150 bar), preferentemente de 5×10^5 Pa a 2×10^6 Pa (5 a 20 bar), más preferentemente de $5,5 \times 10^5$ Pa a 1×10^6 Pa (5,5 a 10 bar), lo más preferentemente a aproximadamente 6×10^5 Pa (6 bar). En esta realización, el dispositivo de cigarrillo puede incluir adicionalmente un segundo depósito que contiene nicotina (o una sal o un derivado de la misma), opcionalmente junto con los aditivos y componentes opcionales mencionados anteriormente. El depósito que contiene oxígeno se puede proporcionar con una válvula, que se acciona para permitir que el oxígeno pase a través del contenido del segundo depósito para producir *in situ* la composición del segundo aspecto de la presente invención. De forma alternativa, el depósito que contiene oxígeno y el segundo depósito se proporcionan con sus respectivas válvulas, que se accionan para permitir que los contenidos de los depósitos fluyan a una cámara de mezcla donde se produce *in situ* la composición del segundo aspecto de la presente invención. En el caso del dispositivo de cigarrillo simulado, el alojamiento alargado se puede proporcionar con un puerto de entrada de relleno y el depósito se puede proporcionar con una válvula de relleno adyacente al puerto de entrada de relleno. La unidad de relleno puede incluir un depósito de composición o de oxígeno que tiene un puerto de salida y una válvula de salida asociada. La válvula de relleno del dispositivo de cigarrillo se puede disponer para accionarse conjuntamente con la válvula de salida de la unidad de relleno para abrir una vía de flujo desde el depósito de la unidad de relleno al depósito del dispositivo de cigarrillo. El oxígeno del depósito de oxígeno de la unidad de relleno se puede generar *in situ*, por ejemplo, mediante medios químicos o electroquímicos.

Proporcionando un dispositivo de cigarrillo que es rellenable a partir de una unidad de relleno que es en sí misma rellenable, la presente invención proporciona un sistema agradable para el usuario. El dispositivo de cigarrillo se puede fabricar aproximadamente con el tamaño de un producto para fumar conocido tal como un cigarrillo o un puro, mientras que la unidad de relleno también puede ser fácilmente portátil. Por ejemplo, puede ser de un tamaño comparable a un paquete de cigarrillos. Por lo tanto el usuario es capaz de llevar el dispositivo de cigarrillo y la unidad de relleno con la misma comodidad con la que lleva un paquete de cigarrillos.

Una combinación del dispositivo de cigarrillo y de la unidad de relleno puede tener la suficiente capacidad para durar durante un determinado número de días de uso normal antes de que la unidad de relleno necesite rellenarse. El depósito a partir del que se rellena la propia unidad de relleno podría ser, por ejemplo, una máquina dispensadora, o un cilindro a alta presión que el usuario puede tener en casa o en su coche de modo que no tenga que llevarlo siempre con él.

Los detalles de los tipos de aparatos que se pueden usar para suministrar la composición de la presente invención se proporcionan, a modo de ejemplo, en las solicitudes relacionadas de patente del Solicitante, con números de solicitud de patente UK 0712304,5, 0712305,2 y 0712306,0.

Ejemplo 1

Se preparó una composición por mezcla de los siguientes componentes:

Nicotina - 0,03 g
 Oxígeno - 0,03 g
 Aromas - 0,01 g
 Etanol - 0,048 g
 Propilenglicol - 14,91 g
 HFA134a - 18,39 g
 Mentol - 0,01 g
 Eucalipto - 0,01 g
 Citronelol - 0,01 g

en un recipiente presurizado a $3,7 \times 10^5$ Pa (3,7 bar).

Ejemplo 2

5 Se preparó una composición por mezcla de los siguientes componentes:

10 Nicotina - 0,03 g
 Oxígeno - 2,75 g
 Aromas - 0,01 g
 Etanol - 0,048 g
 Propilenglicol - 9,84 g
 Extracto de Vainilla - 0,01 g
 Extracto de Coco - 0,01 g
 Extracto de Té Verde - 0,01 g
 15 Extracto de Equinácea - 0,01 g

en un recipiente presurizado a $1,22 \times 10^6$ Pa (12,2 bar).

Ejemplo 3

20 Se preparó una composición por mezcla de los siguientes componentes:

25 Nicotina - 0,03 g
 Oxígeno - 0,03 g
 Aromas - 0,01 g
 Etanol - 0,048 g
 Propilenglicol - 14,91 g
 HFA134a - 18,39 g

30 en un recipiente presurizado a $3,7 \times 10^5$ Pa (3,7 bar).

Ejemplo 4

35 Se preparó una composición por mezcla de los siguientes componentes:

40 Nicotina - 0,03 g
 Oxígeno - 2,75 g
 Aromas - 0,01 g
 Etanol - 0,048 g
 Propilenglicol - 9,84 g
 HFA134a - 12,14 g

en un recipiente presurizado a $1,22 \times 10^6$ Pa (12,2 bar).

Ejemplo 5

Se preparó una composición por mezcla de los siguientes componentes:

50 Nicotina - 0,03 g
 Oxígeno - 6,6 g
 Aromas - 0,01 g
 Etanol - 0,048 g
 Propilenglicol - 4,97 g
 55 HFA134a - 6,06 g

en un recipiente presurizado de $2,2 \times 10^6$ Pa (22 bar).

Ejemplo 6

60 Se preparó una composición por mezcla de los siguientes componentes:

65 6,6 g de oxígeno
 0,18 g de base libre de nicotina
 2,5 g de polietilenglicol
 0,45 g de extracto de té verde
 0,45 g de extracto de té oolong

5 0,18 g de extracto de Equinácea
0,3 g de aceite de limón
0,18 de extracto de coco
0,18 g de aceite de canela
0,18 g glicirricina.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato para el suministro de nicotina que contiene:
 - 5 una composición inhalable; y
medios para el suministro de dicha composición a la cavidad nasal u oral de un usuario,
la composición inhalable que comprende:
al menos un 22% en volumen de oxígeno; y
de un 0,0005 a un 5% p/p de nicotina o de una sal de nicotina.
- 10 2. Un aparato como se reivindica en la reivindicación 1, donde la composición está contenida en un recipiente presurizado.
- 15 3. El aparato como se reivindica en la reivindicación 2 donde el recipiente está presurizado a al menos 3×10^5 Pa.
4. El aparato como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, donde la composición comprende además un disolvente, preferentemente un disolvente de alcohol, glicol o glicol éter.
- 20 5. El aparato como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, donde la composición comprende además un antioxidante y/o un aditivo de potenciación cognitiva, y/o un aceite esencial, y/o un componente de sabor y/o de aroma.
- 25 6. El aparato como se reivindica en cualquier reivindicación precedente donde la composición comprende un propelente de hidrofluoroalcano.
7. Un aparato como se reivindica en la reivindicación 1, que comprende:
 - 30 un primer depósito que contiene oxígeno,
un segundo depósito que contiene nicotina o un derivado o una sal de nicotina, y
medios para la mezcla de dicho oxígeno con dicha nicotina o derivado o sal de nicotina para producir la composición.
8. Un aparato como se reivindica en la reivindicación 1, que comprende:
 - 35 medios para la generación de oxígeno,
un primer depósito que contiene nicotina o un derivado o una sal de nicotina, y
medios para la mezcla del oxígeno generado con dicha nicotina o derivado o sal de nicotina para producir la composición.
- 40 9. Un aparato como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, que está en forma de un cigarrillo simulado.