

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 223**

51 Int. Cl.:

A61K 31/465 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61M 15/06 (2006.01)

A61M 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.02.2015 PCT/GB2015/000069**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.09.2015 WO15128599**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2015 E 15709726 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.07.2018 EP 3110398**

54 Título: **Un proceso para preparar una formulación que contenga nicotina**

30 Prioridad:

26.02.2014 GB 201403356

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

25.09.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

SILCOCK, ALAN

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 683 223 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

Un proceso para preparar una formulación que contenga nicotina

5 Campo de la invención

La invención se refiere a un proceso para preparar una formulación que comprende nicotina y un gas propelente líquido.

10 Antecedentes

Se conocen algunos productos no combustibles en los que la nicotina se suministra como un aerosol. En algunos de estos productos, la nicotina está formulada con un propelente.

15 Sumario

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso continuo o semicontinuo para preparar una formulación que comprende una mezcla de nicotina y un gas propelente licuado, en el que los componentes de la formulación se introducen en un recipiente de mezcla de una manera controlada.

20 En algunas realizaciones, el control de la introducción de los componentes de la formulación en el recipiente de mezcla se proporciona mediante un medio para controlar la concentración de uno o más componentes de la formulación en el recipiente de mezcla; un medio para alterar la velocidad y/o la cantidad de introducción de uno o más componentes de la formulación en el recipiente de mezcla; y un medio para proporcionar retroalimentación desde los medios de monitorización hasta los medios para alterar la velocidad y/o cantidad de introducción de uno o más componentes de la formulación.

30 En algunas realizaciones, los medios para controlar la concentración de uno o más componentes de la formulación en el recipiente de mezcla y los medios para proporcionar retroalimentación del proceso de control se proporcionan mediante tecnología analítica de proceso, y pueden comprender el uso de espectroscopía infrarroja o ultravioleta.

En algunas realizaciones, los medios para alterar la velocidad y/o cantidad de introducción de uno o más componentes de la formulación se proporcionan mediante uno o más medidores de carga o de flujo.

35 En algunas realizaciones, el gas propelente líquido es un propelente de HFA, y puede ser HFA134a, HFA152a, HFA227, HFO1234yf (2,3,3,3-tetrafluoropropeno) o HFO1234ez (trans 1,3,3,3-trafluoropropeno).

40 En algunas realizaciones, la cantidad de gas propelente líquido introducida en el recipiente de mezcla está entre aproximadamente 95,0 a 99,5% en peso de los componentes de la formulación, y/o la cantidad de nicotina introducida en el recipiente de mezcla está aproximadamente entre 0,05 y 0,1% en peso de los componentes de la formulación.

45 En algunas realizaciones, la formulación puede comprender adicionalmente uno o más codisolventes. En algunas realizaciones, los codisolventes pueden ser uno o ambos de propilenglicol y etanol.

En algunas realizaciones, la formulación puede comprender además uno o más saborizantes, uno o más humectantes y/o uno o más azúcares y/o sustitutos del azúcar.

50 En algunas realizaciones, el sustituto de azúcar puede ser sacarina, y/o el saborizante puede ser menta, mentol, vainillina o trans-anetol.

55 En algunas realizaciones, la cantidad de codisolvente introducida en el recipiente de mezcla puede ser de aproximadamente el 1,5% en peso de los componentes de la formulación; la cantidad de saborizante introducida en el recipiente de mezcla puede ser de aproximadamente 0,1% en peso de los componentes de la formulación; y la cantidad de azúcar o sustituto de azúcar introducida en el recipiente de mezcla puede ser de aproximadamente 0,1% en peso de los componentes de la formulación.

60 En algunas realizaciones, todos los componentes de la formulación pueden ser líquidos tras la introducción a la cámara de mezcla y/o todos los componentes de la formulación se pueden mantener en forma líquida esencialmente durante todo el proceso.

Breve descripción de los dibujos

65 Se describirán ahora las realizaciones de la invención, a modo de ejemplo solamente, con referencia a los dibujos adjuntos, en los cuales:

La Figura 1 es un esquema de un proceso de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención.

La Figura 2 es un dibujo esquemático de un dispositivo de acuerdo con un cuarto aspecto de la invención, que incluye un recipiente que contiene una formulación preparada mediante el proceso de acuerdo con el primer aspecto de la invención.

Descripción detallada

La nicotina ($C_{10}H_{14}N_2$) es un líquido incoloro a amarillo pálido, volátil, aceitoso, higroscópico, cuya forma fisiológicamente activa es el isómero S(-). Es el principal alcaloide en los productos de tabaco y actúa como un estimulante en los mamíferos. Atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica y actúa sobre los receptores nicotínicos de acetilcolina que están presentes en muchos tejidos del cuerpo, incluidos el sistema nervioso central y periférico.

Los dispositivos no combustibles que suministran nicotina pueden incluir sistemas que comprenden un gas propelente líquido, en el que una formulación líquida que contiene nicotina se combina con un gas propelente líquido y se mantiene, bajo presión, en un cartucho o recipiente. Cuando se abre una válvula en el cartucho o recipiente, se fuerza al contenido a salir a través de una abertura pequeña y emerge como una nube de aerosol. Las gotitas de propelente se evaporan rápidamente, dejando la formulación que contiene nicotina suspendida como partículas o gotitas muy finas, que luego son inhaladas por el usuario. El tamaño de las partículas de las gotas puede controlarse variando el tamaño de la abertura.

Propelentes de hidrofluoroalcano (HFA), particularmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA134a), 1,2-difluoroetano (HFA152a) y 1,1,1,2,3,3,3,-heptafluoropropano (HFA227), actualmente son los escogidos como alternativas que no agotan la capa de ozono a los propelentes de CFC para la administración respiratoria de un agente activo o fármaco. Se han propuesto otras alternativas a los CFC, incluido el dimetiléter y los hidrocarburos de bajo peso molecular, tales como el propano y el butano. Los propelentes de hidrofluoroolefina (HFO), particularmente 2,3,3,3-tetrafluoropropeno (HFO1234yf) y trans 1,3,3,3-tetrafluoropropeno (HFO1234ez) también se han propuesto como propelentes con bajo riesgo ambiental.

Los recipientes o contenedores que contienen nicotina y un propelente pueden diseñarse para uso directo, por ejemplo, el recipiente o contenedor puede comprender un mecanismo de activación, tal como una válvula dosificadora, que, cuando se presiona, libera una cantidad medida de nicotina, permitiendo de ese modo autoadministración por el usuario final. Alternativamente, se pueden incorporar en un dispositivo recipientes, cartuchos o contenedores que comprenden nicotina y un propelente, por ejemplo ensamblando el recipiente, cartucho o contenedor con una boquilla y mecanismo de activación para facilitar la autoadministración de una dosis de nicotina al final usuario.

Los dispositivos que comprenden recipientes que contienen nicotina y un gas propelente líquido para inhalación son conocidos en la técnica. Por ejemplo, los documentos WO 2010/145894 y WO 2011/147691 divulgan dispositivos generadores de aerosol que pueden usarse para administrar un aerosol que contiene nicotina.

Los procesos convencionales de fabricación de recipientes que contienen propelentes líquidos se caracterizan generalmente como de "llenado a presión" o de "llenado en frío".

En el llenado en frío, el propelente, que se ha enfriado por debajo de su punto de ebullición, y los componentes restantes de la formulación, se añaden a un recipiente capaz de resistir la presión de vapor del propelente, y se coloca una válvula en el recipiente. Este método tiene la desventaja de requerir el enfriamiento del propelente.

En el llenado a presión, los componentes de la formulación aparte del propelente se colocan en un recipiente adecuado y se equipan con una válvula dosificadora. El propelente luego se fuerza como un líquido a través de la válvula dentro del contenedor. El documento WO 2006/004646 proporciona un ejemplo de dicho método, en el que se introduce una mezcla de nicotina y otros ingredientes en un recipiente, que se sella y luego se llena con un propelente líquido a través de una válvula, usando un sistema de dosificación de propelente líquido presurizado automático.

En un proceso alternativo de llenado a presión, se introducen volúmenes discretos de los componentes de la formulación, incluido el propelente, en sus proporciones deseadas, a un recipiente grande (típicamente de 550-1.000 kg de capacidad), completamente mezclados y luego, con agitación continua, se dispensan en los recipientes o cartuchos. Esto se conoce como un proceso por lotes.

La frase "un proceso continuo" como se usa en la presente memoria significa un método que se produce sin interrupción, en el que los materiales que se procesan están continuamente en movimiento. Un proceso continuo generalmente está en funcionamiento las 24 horas del día, siete días a la semana, con paradas de mantenimiento poco frecuentes. Por lo general, reiniciar o detener demorará varias horas. Un proceso "semicontinuo" puede detenerse y reiniciarse más fácilmente, por lo que puede operarse en períodos de tiempo más cortos. Un proceso

continuo o semicontinuo requiere una entrada continua y controlada de los componentes de la formulación.

Los términos "entrada controlada" y "en forma controlada" tal como se usan en la presente memoria se refieren al uso de un medio para controlar y ajustar la entrada (cantidad y/o velocidad) de los componentes en la formulación al recipiente de mezcla, en donde el medio proporciona retroalimentación que, cuando sea apropiado, resulta automáticamente en la alteración de uno o más de los parámetros de entrada para efectuar un cambio en la cantidad y/o velocidad de uno o más de los componentes que ingresan al recipiente de mezcla.

Se pueden proporcionar medios de monitorización y retroalimentación adecuados mediante el uso de tecnología analítica de proceso (PAT). PAT generalmente comprende la definición de los parámetros críticos de proceso (CPP) del equipo utilizado para fabricar el producto, que a su vez afectan los atributos de calidad críticos (CQA), y luego el control de los CPP dentro de los límites definidos. Los CPP son los parámetros de proceso independientes que pueden afectar la calidad del producto (o compuesto intermedio) resultante del proceso. Los CQA son atributos del proceso que son críticos para la calidad del producto resultante (o tienen un impacto directo y significativo en su calidad real o percibida). El uso de PAT puede ayudar a proporcionar un proceso en estado estable, ya que proporciona retroalimentación en eventos previos y posteriores resultantes de variables inherentes en los componentes de la formulación (por ejemplo, contenido de humedad) o equipos de procesamiento (tolerancia inherente) y/o cambios en los parámetros de entrada. Como resultado, las causas comunes de variabilidad son más fáciles de identificar, monitorizar y compensar.

Típicamente, PAT requiere el uso de herramientas de proceso de química analítica (PAC), tales como instrumentos analíticos en la propia línea de proceso y/o muestreo en línea para llevar a un analizador externo, para medir los parámetros que se han definido como CPP. Las herramientas PAC pueden incluir espectroscopía infrarroja (incluida espectroscopía de infrarrojo cercano), espectroscopía ultravioleta o espectroscopía Raman.

Además, un sistema PAT comprende típicamente herramientas de adquisición y análisis de datos, tales como un paquete de software de adquisición y análisis de datos multivariante, para recopilar y analizar estadísticamente datos sin procesar que surgen del proceso con el fin de determinar los parámetros CPP. Un sistema PAT también puede comprender herramientas de mejora continua tales como paquetes de software que acumulan datos de control de calidad a lo largo del tiempo, con el objetivo de definir debilidades en el proceso e implementar mejoras en los procesos.

Por consiguiente, en algunas realizaciones, la espectroscopía infrarroja o ultravioleta se usa para controlar, ya sea periódica o continuamente, la constitución y/o consistencia de la formulación en el recipiente de mezcla, y en particular, la concentración de uno o más componentes de la formulación en el recipiente de mezcla. Los resultados de este monitoreo se pueden usar para alterar la cantidad y/o velocidad de introducción de uno o más de los componentes de la formulación al recipiente de mezcla, a fin de asegurar que la constitución y/o consistencia de la formulación dentro de la cámara de mezcla se mantengan dentro de las especificaciones. Por ejemplo, los datos proporcionados como resultado del análisis infrarrojo pueden retroalimentarse a uno o más medidores de flujo o de carga, que, como resultado, alteran la velocidad y/o cantidad de uno o más componentes que se introducen en el recipiente de mezcla.

Con referencia a la Figura 1, se ilustran cuatro recipientes 1a-1d, cada uno de los cuales contiene uno o más componentes de una formulación de acuerdo con la presente invención.

El recipiente 1a contiene nicotina. El término "nicotina" como se usa en este documento, incluye todas las formas geométricas o estereoisoméricas de nicotina, incluyendo isómeros cis y trans, diastereómeros, enantiómeros R y S, mezclas y mezclas racémicas de los mismos, así como derivados, metabolitos o análogos de la nicotina que exhiban propiedades similares a la nicotina, tales como norcotinina, cotinina y nornicotina. El término "nicotina" como se usa en el presente documento también incluye una solución que contiene nicotina, por ejemplo, un extracto de tabaco que contiene nicotina. La nicotina para su uso en la presente invención se puede aislar a partir de fuentes naturales o producirse sintéticamente. En algunas realizaciones, la nicotina puede estar presente en forma de sal.

En algunas realizaciones, la nicotina puede estar en forma líquida antes o después de la introducción al recipiente de mezcla.

El recipiente 1b en la Figura 1 contiene el propelente. El término "propelente" tal como se usa en el presente documento significa uno o más líquidos o gases que ejercen una presión de vapor a temperatura ambiente suficiente para impulsar la formulación desde el cartucho o recipiente al usuario en el momento del accionamiento. El propelente puede ser un líquido o gas farmacológicamente inerte.

En algunas realizaciones, los propelentes adecuados incluyen, por ejemplo, hidrofluoroalcanos tales como 1,1,1,2-tetrafluoroetano ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$) (HFA-134a) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano ($\text{CF}_3\text{CHF}_2\text{CF}_3$) (HFA-227), perfluoroetano, monoclorodifluorometano, 1,1-difluoroetano (HFA-152a), tetrafluorometano (PFC-14), trifluorometano (HFA-23), difluorometano (HFA-32), fluorometano (HFA-41), 1,1,2,2,2-pentafluoroetano (HFA-125), 1,1,2,2-tetrafluoroetano (HFA-134), decafluorobutano ($\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$); hidrofluoroolefinas tales como 2,3,3,3-tetrafluoropropeno

(HFO1234yf) y trans 1,3,3,3-tetrafluoropropeno (HFO1234ez); dialquil éteres tales como dimetil éter; e hidrocarburos de bajo peso molecular tales como n-butano, iso-butano y propano.

5 En algunas realizaciones, el propelente puede ser HFA-227 o HFA-134a o una mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, el propelente es HFA-134a.

10 En algunas realizaciones, el propelente puede estar en un estado sustancial o completamente líquido a medida que se mezcla con los otros componentes de la formulación. En algunas realizaciones, el propelente puede estar en un estado sustancial o completamente líquido esencialmente a lo largo de todo el proceso. Para lograr esto, el propelente puede mantenerse bajo presión durante cada etapa del proceso. En consecuencia, el propelente se puede mantener entre 6-10 bar, y alrededor de 20°C durante cada etapa del proceso.

En algunas realizaciones, la formulación puede comprender además uno o más saborizantes naturales o artificiales.

15 Como se usa en el presente documento, los términos "sabor" y "saborizante" se refieren a materiales que, cuando lo permitan las regulaciones locales, pueden usarse para crear un gusto o sabor deseado en un producto para consumidores adultos.

20 En algunas realizaciones, el sabor o saborizante puede ser mentol, cítrico, vainillina, anisado, transanetol, benzaldehído o acetilaldehído.

25 En algunas realizaciones, la formulación puede comprender además uno o más azúcares o sustitutos del azúcar. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la formulación puede comprender dihidrochalconas, monelina, esteviósidos, dihidroflavenol, maltitol, xilitol; edulcorantes artificiales solubles en agua tales como sales de sacarina solubles, por ejemplo, sales de sacarina sódica o cálcica, acesulfame-K; edulcorantes basados en dipéptidos, tales como edulcorantes o aspartamo derivados de ácido L-aspártico; edulcorantes solubles en agua que incluyen edulcorantes naturales solubles en agua tales como derivados clorados de sacarosa, por ejemplo, clorodesoxisacarosa o clorodesoxigalactosacarosa; edulcorantes basados en proteínas tales como talina o taumatina I o II; y monatina y sus derivados. En algunas realizaciones, el sustituto de azúcar es sacarina.

30 En algunas realizaciones, los componentes de la formulación pueden estar en forma sustancial o completamente líquida antes o durante la introducción al recipiente de mezcla. Por consiguiente, cualquier ingrediente en forma sólida puede disolverse antes de la adición al recipiente de mezcla. Para lograr este objetivo, la formulación puede comprender un codisolvente.

35 El término "codisolvente", como se usa en el presente documento, se refiere a una sustancia en la que se disuelven uno o más de los otros componentes de la formulación. Los codisolventes son típicamente menos volátiles que el propelente utilizado y pueden disolver un compuesto en el propelente, disminuir la presión de vapor del sistema propelente y/o promover la miscibilidad entre los propelentes y los disolventes inmiscibles.

40 En algunas realizaciones, el codisolvente es uno o más de propilenglicol, alcoholes, tales como etanol o alcohol isopropílico, glicerol, polietilenglicol o dextrano. En algunas realizaciones, los codisolventes son propilenglicol y etanol.

45 El recipiente ic de la Figura 1 contiene propilenglicol.

El mentol y la sacarina, que típicamente están en forma sólida a temperatura ambiente, se pueden disolver en etanol y/o propilenglicol antes de la introducción en el recipiente de mezcla 2.

50 El recipiente 1d en la Figura 1 contiene etanol, sacarina y mentol.

Alternativamente, una mezcla previa de mentol, sacarina y etanol puede mezclarse con nicotina y propilenglicol, y mantenerse en un único recipiente antes de la introducción en el recipiente de mezcla.

55 En algunas realizaciones, la formulación puede comprender uno o más humectantes. El humectante también puede actuar como un codisolvente. En algunas realizaciones, el humectante es propilenglicol.

60 Como se discutió anteriormente, la cantidad y/o velocidad de introducción de los componentes al recipiente de mezcla se controla mediante el uso de uno o más medidores de carga y/o de flujo. Por consiguiente, en la Figura 1, cada uno de los componentes, o premezclas de los componentes en la formulación se introducen en el recipiente de mezcla 2 a través de un medidor de carga 3. La concentración de uno o más componentes en el recipiente de mezcla 2 puede controlarse usando un sistema de monitorización 5 que proporciona retroalimentación (a través de 6 en la Figura 1) a al menos uno, y típicamente todos los medidores de flujo o carga 3 en el sistema.

65 En algunas realizaciones, la formulación puede comprender, en peso de los componentes de la formulación, menos de 1% de nicotina, menos de 0,5% de nicotina, menos de 0,2% de nicotina y menos de 0,1% de nicotina. En algunas

realizaciones, la formulación puede comprender aproximadamente 0,056% de nicotina en peso de los componentes de la formulación.

5 En algunas realizaciones, la formulación puede comprender, en peso de los componentes de la formulación, 90% de propelente, entre 90-95% de propelente, entre 95 y 99,5%, 95-98% o 98-99% de propelente. En algunas realizaciones, la formulación puede comprender aproximadamente un 98,5% de propelente en peso de los componentes de la formulación.

10 En algunas realizaciones, la formulación puede, en peso de los componentes de la formulación, comprender menos de 1% de saborizante, menos de 0,5% de saborizante, menos de 0,2% de saborizante, o menos de 0,1% de saborizante.

15 En algunas realizaciones, la formulación puede, en peso de los componentes de la formulación, comprender menos de 1%, menos de 0,5%, menos de 0,2%, o menos de 0,1% de azúcar o sustituto de azúcar.

En algunas realizaciones, la formulación puede en peso de los componentes de la formulación, comprender entre 1-5% de codisolvente, entre 1-3% de codisolvente o aproximadamente 1,5% de codisolvente.

20 En algunas realizaciones, la formulación puede, en peso de los componentes de la formulación, comprender menos de 2% de propilenglicol, menos de 1% de propilenglicol o menos de aproximadamente 0,5% de propilenglicol.

En algunas realizaciones, la formulación puede, en peso de los componentes de la formulación, comprender entre 1-5% de humectante, entre 1-3% de humectante o aproximadamente 1,5% de humectante.

25 En algunas realizaciones, la formulación puede, en peso de los componentes de la formulación, comprender menos del 2% de etanol, menos del 1,5% de etanol o aproximadamente el 1% de etanol.

30 Los componentes de la formulación se mezclan a continuación dentro del recipiente de mezcla 2. En algunas realizaciones, el proceso de mezcla se lleva a cabo bajo presión, típicamente bajo una presión de alrededor de 6-10 bar. Además, la temperatura del proceso puede mantenerse a alrededor de 20°C.

35 Típicamente, se requiere un alto grado de mezcla, y esto se puede lograr ventajosamente usando un sistema de mezcla dinámico. En algunas realizaciones, se puede usar un dispositivo de mezcla en línea. En algunas realizaciones, se puede lograr un rendimiento para la etapa de mezcla de aproximadamente 1, 2, 5 o 7,5 kg por minuto.

40 La formulación mezclada sale entonces del recipiente de mezcla y entra en una línea de llenado 4 desde donde se dispensa en recipientes. En algunas realizaciones, la formulación puede continuar mezclándose o agitándose después de la salida del recipiente de mezcla. En algunas realizaciones, la línea de llenado puede ser una línea de llenado de alta capacidad tal como una línea de llenado Minicentomat^{MR}. En ciertas realizaciones, el rendimiento logrado de los cartuchos llenos es de más de 100 por minuto, más de 150 por minuto, más de 200, 210, 220 o 230 por minuto, o al menos 240 recipientes por minuto.

45 En algunas realizaciones, todos los componentes de la formulación pueden estar en forma sustancial o completamente líquida a todo lo largo del proceso de acuerdo con la presente invención. Para lograr esto, el sistema puede mantenerse bajo presión durante cada etapa del proceso. Por consiguiente, la línea de llenado puede mantenerse a una presión de alrededor de 6 bar y una temperatura de alrededor de 20°C.

50 En algunas realizaciones, la presión puede regularse a una presión de 10 bar. En algunas realizaciones, todos los equipos usados en el proceso pueden regularse a una presión de 10 bar.

55 Como reconocería la persona experta, se pueden usar sistemas adecuados de mezcla y dispensación comercialmente disponibles para llevar a cabo un proceso de acuerdo con el primer aspecto de la invención. Por ejemplo, el equipo proporcionado típicamente para la química de la reacción de hidrogenación, tal como el proporcionado por AM Technology, podría usarse para proporcionar un proceso continuo de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención.

60 La provisión de un proceso continuo o semicontinuo para producir una formulación que comprende nicotina y un propelente tiene varias ventajas. Por ejemplo, un proceso por lotes implica tiempo de inactividad o tiempo muerto entre lotes mientras se reconfigura el equipo, y se prueba su salida antes de que pueda producirse el siguiente lote. Además, puede ser difícil vaciar completamente el recipiente mediante un proceso por lotes. Por ejemplo, un recipiente de 550 kg produce un rendimiento teórico de 26.900 recipientes antes de que se agote el lote. Sin embargo, un "residuo" de alrededor de 37 kg permanece en el recipiente, lo que reduce el rendimiento de un lote a alrededor de 25.000 recipientes. En comparación, un proceso de acuerdo con la presente invención es eficiente y económico, ya que se minimiza el tiempo de operación perdido.

65

Además, el uso de un proceso por lotes con un recipiente de mezcla de 550 kg para producir recipientes que comprenden una formulación que contiene nicotina y un propelente da lugar a alrededor de 30 millones de recipientes por año (trabajando a razón de tres turnos durante 6 días). En comparación, un proceso de acuerdo con la presente invención, cuando se ejecuta al mismo ritmo de tres turnos durante 6 días, da lugar a alrededor de 80-90 millones de recipientes por año. Además, el uso de un proceso por lotes da como resultado un aumento en el espacio de cabeza en el recipiente a medida que se llenan los botes, con el resultado de que el aerosol, que es altamente volátil, se evapora. Como resultado, el contenido de nicotina aumenta en la mezcla restante. Al menos algunas de las realizaciones descritas anteriormente pueden facilitar la mitigación o la superación de este problema.

Hasta la fecha, no se había previsto un proceso de acuerdo con la presente invención. Aunque el equipo utilizado para llevar a cabo un procedimiento de acuerdo con la invención está disponible comercialmente, dicho equipo se usa típicamente para reacciones químicas, tales como reacciones de hidrogenación, oxidación, Grignard y Hoffmann, no para efectuar la mezcla, y ciertamente no para mezclar una formulación que comprende un propelente.

Se puede llenar un recipiente o contenedor con una formulación preparada mediante un proceso como el descrito. Los recipientes adecuados pueden estar hechos de cualquier material capaz de resistir la presión de vapor del propelente utilizado. En ciertas realizaciones, el contenedor puede estar hecho de plástico o aluminio. En ciertas realizaciones, el recipiente puede comprender una válvula, un mecanismo de activación y una boquilla y/o saliente, para permitir la administración de la formulación contenida en el mismo al usuario.

Se puede incluir un recipiente o contenedor que comprende una formulación en un dispositivo. El dispositivo puede comprender además un mecanismo de activación y una boquilla y/o saliente, para permitir la administración de la formulación contenida en el mismo al usuario.

El dispositivo ilustrado en la Figura 2 comprende una boquilla 1, un recipiente 2, que contiene una formulación de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención, y un mecanismo de activación y tapa 3. El dispositivo puede ensamblarse, como se indica en Figura 2. El mecanismo de activación 3 puede presionarse, causando que se introduzca en la sección de la boquilla del dispositivo 1, y al mismo tiempo comprima el recipiente, provocando la liberación de una dosis de nicotina, que es propulsada desde el recipiente 2 hacia el usuario a través de la boquilla 1.

La sección de boquilla y la tapa del dispositivo pueden estar hechos de cualquier material adecuado, por ejemplo, plástico.

En ciertas realizaciones, el dispositivo puede ser aproximadamente del tamaño de un artículo para fumar, por ejemplo, un cigarrillo.

El siguiente ejemplo se proporciona para ilustrar la presente invención y no debe interpretarse como una limitación de la misma.

Ejemplo

Los componentes de la formulación se introducen en una cámara de mezcla de cuatro recipientes (1a-1d), con los dosificadores de la mezcla controlando la velocidad de cada componente, o mezcla de componentes, para obtener el porcentaje deseado, como se detalla en la Tabla 1 en la mezcla final.

Tabla 1

Recipiente	Componente de la formulación	Cantidad aproximada (%)
1a	HFA 134a	98,54
1b	Nicotina	0,06
1c	Propilenglicol	0,39
1d	Etanol	0,95
	Mentol	0,05
	Sacarina	0,01

Alternativamente, los componentes de la formulación se introducen en una cámara de mezcla desde dos recipientes, en donde un recipiente contiene una mezcla de mentol, sacarina, etanol, nicotina y propilenglicol; y el otro recipiente contiene HFA 134a. El contenido de cada recipiente se alimenta al recipiente de mezcla, a través de un medidor de carga, en una proporción de aproximadamente 98,5% de HFA:1,5% de los otros componentes premezclados.

En cada caso, el propelente se mantiene bajo presión en forma líquida en su contenedor.

La mezcla se mantiene en el recipiente de mezcla bajo presión de 6-10 bar y una temperatura de 20°C y se mezcla muy bien, antes de salir de la cámara de mezcla, bajo presión, logrando un rendimiento de aproximadamente 5 kg

por minuto, a una línea de llenado de alto rendimiento, desde donde se dispensa en recipientes.

5 Para abordar diversos problemas y avanzar en la técnica, la totalidad de esta divulgación muestra, a modo de ilustración, diversas realizaciones en las que se puede poner en práctica la invención reivindicada y proporciona un proceso superior para preparar una formulación que comprende nicotina y un gas propelente líquido. Las ventajas y características de la divulgación son solo de una muestra representativa de las realizaciones, y no son exhaustivas y/o exclusivas. Se presentan solo para ayudar a comprender y enseñar las características reivindicadas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento continuo o semicontinuo para preparar una formulación que comprende una mezcla de nicotina y un gas propelente licuado, en el que los componentes de la formulación se introducen en un recipiente de mezcla de una manera controlada.
- 10 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el control de la introducción de componentes de la formulación en el recipiente de mezcla se logra mediante un medio para controlar la concentración de uno o más componentes de la formulación en el recipiente de mezcla; un medio para alterar la velocidad y/o cantidad de introducción de uno o más componentes de la formulación en el recipiente de mezcla; y un medio para proporcionar retroalimentación desde los medios de monitorización a los medios para alterar la velocidad y/o la cantidad de introducción de uno o más componentes de la formulación en el recipiente de mezcla.
- 15 3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que los medios para controlar la concentración de uno o más componentes de la formulación en el recipiente de mezcla y los medios para proporcionar retroalimentación del proceso de control se proporcionan mediante tecnología analítica de proceso, opcionalmente en el que la tecnología analítica de proceso comprende el uso de espectroscopía infrarroja o ultravioleta.
- 20 4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en el que el medio para alterar la velocidad y/o cantidad de introducción de uno o más componentes de la formulación se logra mediante uno o más medidores de flujo o carga.
- 25 5. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el gas propelente líquido es HFA134a, HFA152a, HFA227, HFO1234yf (2,3,3,3-tetrafluoropropeno) o HFO1234ez (trans 1,3,3,3-tetrafluoropropeno).
- 30 6. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la cantidad de gas propelente líquido introducida en el recipiente de mezcla está entre 95,0 y 99,5% en peso de los componentes de la formulación, y/o la cantidad de nicotina introducida en el recipiente de mezcla está entre 0,05 y 0,1% en peso de los componentes de la formulación.
- 35 7. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la formulación comprende adicionalmente uno o más codisolventes.
- 40 8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que los codisolventes son uno o ambos de propilenglicol y etanol.
9. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la formulación comprende además uno o más saborizantes, uno o más humectantes y/o uno o más azúcares o sustitutos del azúcar.
- 45 10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el sustituto del azúcar es sacarina, y/o el saborizante es menta, mentol, vainillina o transanetol.
- 50 11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en el que la cantidad de codisolvente introducido en el recipiente de mezcla es del 1,5% en peso de los componentes de la formulación; la cantidad de saborizante introducida en el recipiente de mezcla es 0,1%; y la cantidad de azúcar o sustituto de azúcar introducido en el recipiente de mezcla es 0,1%.
12. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que todos los componentes de la formulación son líquidos tras la introducción a la cámara de mezcla, y/o en el que todos los componentes de la formulación se mantienen en forma líquida esencialmente durante todo el procedimiento.

Figura 1

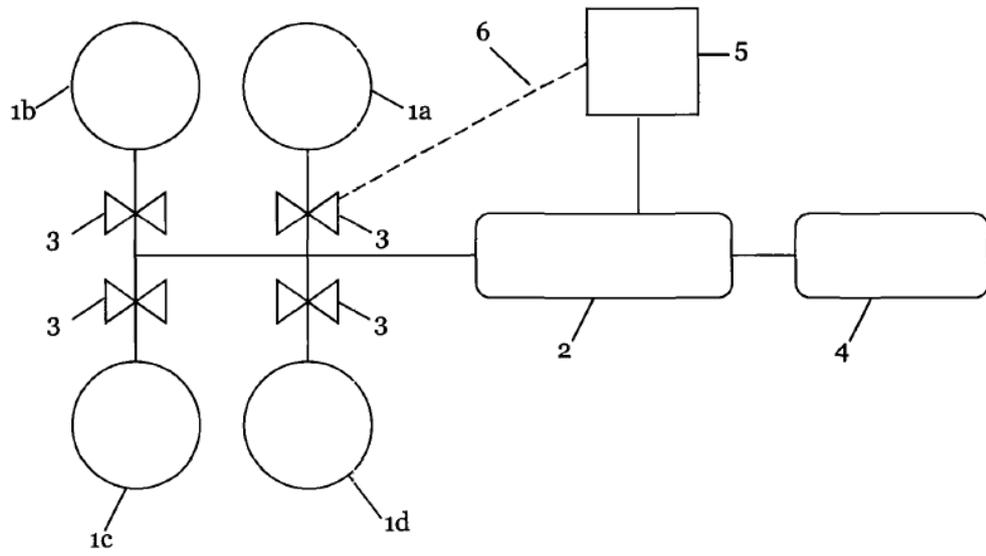


Figura 2

