



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-114437-00000-0000

Fecha: 2011-09-06 11:34:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 79

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** _____
SISTEMA DE GENERACION DE AEROSOL DE NICOTINA A
BASE DE TABACO

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** _____
PHILIP MORRIS PRODUCTS S.A.

DOMICILIO _____
NEUCHÂTEL, SUEZA

74. **APODERADO** _____
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-114437-00000-0000

Fecha: 2011-09-06 11:34:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 79**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **PHILIP MOPRRIS PRODUCTS S.A.**

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Suiza.

Dirección: Quai Jeanrenaud,
3 Neuchâtel,
SuizaDomicilio: Neuchâtel,
Suiza**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓNC.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual

Número 35.456.344T.P 23.555

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. **Seth D. ROSE**613 E. Balboa Dr.,
Tempe,
Arizona 85282,
Estados Unidos de América2. **James Edward TURNER**Dumc 3664,
Durham,
North Carolina 27710,
Estados Unidos de América3. **Thangaraju MURUGESAN**Dumc 3664,
Durham,
North Carolina 27710,
Estados Unidos de América4. **Jed E. ROSE**Dumc 3664,
Durham,
North Carolina 27710,
Estados Unidos de América

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/US2010/026614Fecha: 09 de marzo de 2010Publicación Internacional No. WO 2010/107613 A1Fecha: 23 de septiembre de 2010

6

Título (54)**SISTEMA DE GENERACIÓN DE AEROSOL DE NICOTINA A BASE DE TABACO**

7

Clasificación Internacional (51) A61M 011/000

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

17 de marzo de 2009

(31) Número de Solicitud

61/160,904

9

Comprobante de pago No.: 11-0083893Fecha: 29 de agosto de 2011Comprobante de pago No.: 11-0078952Fecha: 16 de agosto de 2011Comprobante de pago No.: 11-0078953Fecha: 16 de agosto de 2011Comprobante de pago No.: 11-0081385Fecha: 22 de agosto de 2011Comprobante de pago No.: 11-0081470Fecha: 22 de agosto de 2011

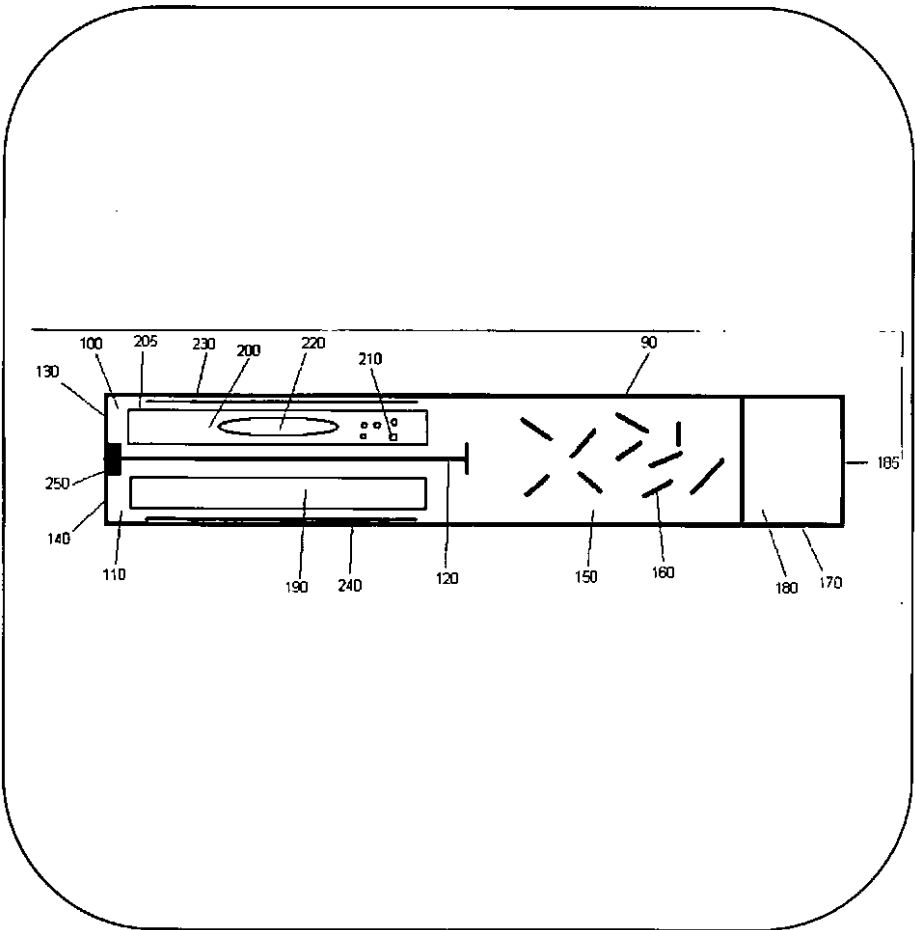
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 13 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$351.000.oo.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poder de la sociedad **PHILIP MORRIS PRODUCTS S.A.**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2010/107613 A1.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA :

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/107613 A1

Descripción:

Páginas 46 en español

Reivindicaciones: Número (s) 23

Figuras: Número (s) 2

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ **Forma PCT/IB/306**. Notificación de la inscripción del cambio de nombre del solicitante
DUKE UNIVERSITY por **PHILIP MORRIS PRODUCTS S.A.**

4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

Notaría
Sexta

6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 21

DE LA ESCRITURA NUMERO: 1444
FECHA: 19/Marzo/2010

ACTO O CONTRATO:
PODER GENERAL
OTORGANTES:
PHILIP MORRIS PRODUCTS S.A.
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ



AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41
Correo Electrónico: notariasexta@etb.net.co



ESCRITURA PUBLICA NUMERO - - - 1444 - - -
- MIL CUATROCIENTOS CUARENTA Y CUATRO - - -
DE FECHA: MARZO DIECINUEVE (19) - - -
DEL AÑO DOS MIL DIEZ (2.010) - - -

OTORGADA EN LA NOTARIA SEXTA (6a) DEL CIRCULO

DE BOGOTA D.C. - - -

CLASE DE ACTO O CONTRATO: PODER ESPECIAL - - -

DE: CAVELIER ABOGADOS - - -

A: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, NIDIA OSORIO LÓPEZ, OSCAR FERNANDO
CORREA BARBOSA, EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY y JORGE
CHAVARRO ARIZTIZABAL - - -

En la ciudad de Bogotá D.C. República de Colombia, ante mí, AMPARO QUINTERO

ARTURO - - - Notaria sexta (6a.) de éste círculo notarial, se otorgó la
presente escritura pública que se consigna en los siguientes términos: - - -

COMPARECENCIA: Con minuta escrita, compareció el señor **CARLOS
ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, mayor de edad, vecino de esta ciudad, casado,
identificado con la cédula de ciudadanía No. 19.066.425 de Bogotá, y dijo: - - -

ESTIPULACIONES: - - -

PRIMERA.- Que obra en su calidad de representante legal de la sociedad
denominada **CAVELIER ABOGADOS** domiciliada en la **Carrera 4 No. 72-35,**
Bogotá, Colombia. - - -

SEGUNDA: Que **PHILIP MORRIS PRODUCTS S.A.**, sociedad constituida y
existente bajo las leyes de Suiza, domiciliada en Neuchâtel, Suiza, designó a
CAVELIER ABOGADOS como su representante para la Propiedad Industrial en
Colombia con facultades de nombrar apoderados tal como consta en la copia
auténtica del documento de representación que se protocoliza. - - -

TERCERA.- Que en su carácter de representante legal de **CAVELIER
ABOGADOS**, y en desarrollo de la facultad otorgada por **PHILIP MORRIS
PRODUCTS S.A.**, confiere poder a los abogados **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ,**
T.P.A. No. 23.555, identificada con cédula de ciudadanía número 35.456.344 de
Usaquen, **NIDIA OSORIO LOPEZ,** T.P.A. No. 73.366, identificada con cédula de
ciudadanía número 39.787.682 de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA
BARBOSA,** T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número



79.524.634 de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número 52.006.265 de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARIZTIZABAL**, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número 16.209.380 de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: -----

a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos -----

b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso- administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. -----

CUARTO.- Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. -----

QUINTO.- Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS**, igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día 02 de Diciembre de 2009 - - - por **PHILIP MORRIS PRODUCTS S.A.**, documento que está debidamente legalizado -----

PHILIP MORRIS PRODUCTS S.A.

domiciliado (s)
en/of

Neuchâtel, Switzerland

18.0

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

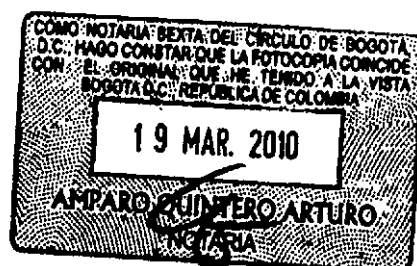
La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir,

© CAVELIER ABOGADOS

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the



Por/by _____

Firma/Signature _____

Nota:

PARA SOCIEDADES

El documento de Representación deberá ser firmado por el representante legal de la compañía, autenticado ante Notario Público y legalizado*.

El Notario deberá certificar: i) que la compañía existe; ii) que ejerce su objeto social; y iii) que la persona que firma está autorizada para otorgar este documento.

*La legalización podrá ser por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario.

PARA PERSONAS NATURALES

El documento de Representación deberá ser firmado por el otorgante: El Notario Público deberá certificar que la persona que firma es quien dice ser.

Posteriormente el documento de Representación deberá ser legalizado por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario.

Note:

FOR CORPORATIONS

The Representation document ought to be signed by the legal representative of the company, notarized and legalized*.

The Notary Public must certify: i) that the company legally exists; ii) that it is in exercise of its corporate purposes; and iii) that the person who signs the Representation document is authorized to do so.

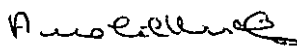
* Legalization may be made by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961, or before the Colombian Consulate if otherwise.

FOR INDIVIDUALS

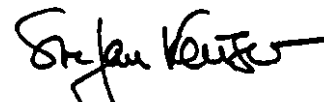
The Representation should be signed by the grantor. The Notary Public should certify that the person signing is who he/she purports to be.

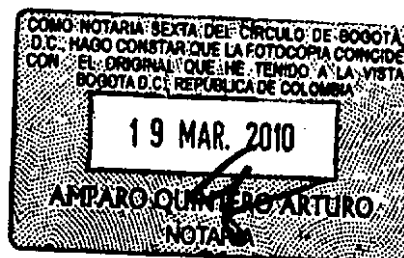
Subsequently, the Representation document should be legalized by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961 or before the Colombian Consulate if otherwise.

© CAVELIER ABOGADOS


Aurélie Nusbaum, Counsel

PHILIP MORRIS PRODUCTS S.A.
2000 NEUCHÂTEL


Stefan Kaiser
Patent Counsel
Philip Morris Products S.A.



LEGALISATION :

Vu pour légalisation de la signature sociale de Philip Morris Products S.A., à Neuchâtel, apposée ci-devant par:-----

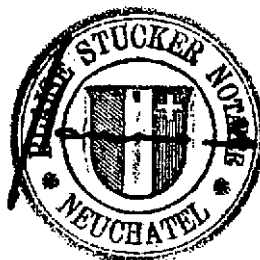
- M. Stefan Kaiser, né le 19 mars 1971, originaire d'Allemagne, à Neuchâtel, Patent Counsel -----

- Mme Aurélie Nusbaum, née à Oullins (France), le 31 janvier 1973, française, fille de Gérard, divorcée, domiciliée à Saint-Légier-La Chiésaz (VD), Counsel -----

qu'elles engagent par leur signature collective à deux.-----

Neuchâtel, le deux décembre deux mille neuf (2 décembre 2009) -----

Rép. Gén. Vol. 84 No 97-----



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays: Suisse

Le présent acte public

2. a été signé par Me Blaise Stucker,

3. agissant en qualité de notaire,

4. est revêtu du sceau/timbre de Me Blaise Stucker,
notaire à Neuchâtel/Suisse

Attesté

5. à Neuchâtel

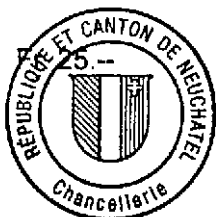
6. le 02/12/2009

7. par la chancellerie d'Etat

8. sous No 2616

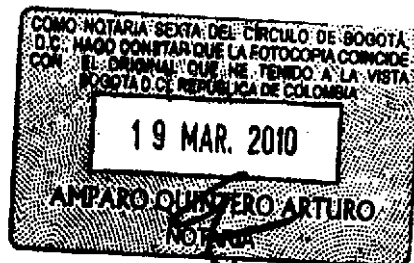
9. Sceau/timbre

10. Signature



Chancellerie d'Etat

Séverine Despland



TRADUCCION OFICIAL NO.155/2010.-

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES Y FRANCES. LLEVA LA FIRMA Y EL SELLO DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTÉRPRETE OFICIAL POR RESOLUCION NO. 3618 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA, DE FECHA 6 DE SEPTIEMBRE, 1972.

TRADUCCIÓN DE LOS SELLOS QUE SE ENCUENTRAN EN EL PODER OTORGADO POR PHILIP MORRIS PRODUCTS S.A., DOMICILIADA NEUCHÂTEL, SUIZA, A CAVELIER ABOGADOS

PHILIP MORRIS PRODUCTS S.A. 2000 NEUCHÂTEL

FIRMADO: AURELIE NUSBAUM, ASESOR

FIRMADO: STEFAN KAISER, ASESOR DE PATENTE

LEGALIZACION

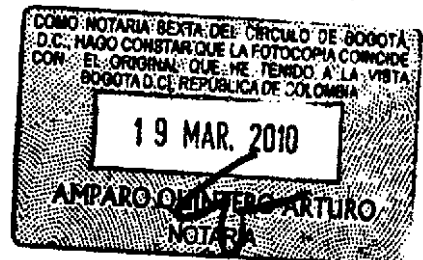
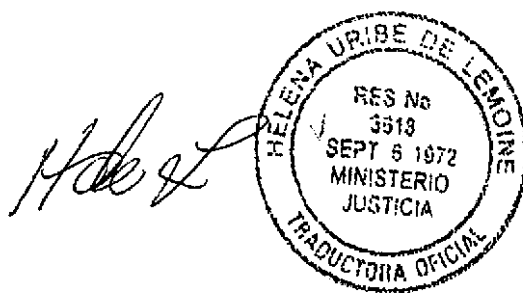
VISTO PARA LEGALIZACION DE LA FIRMA SOCIAL DE PHILIP MORRIS PRODUCTS S.A. DE NEUCHÂTEL, COLOCADAS POR:

- SEÑOR STEFAN KAISER, NACIDO EL 19 DE MARZO DE 1971, ORIGINARIO DE ALEMANIA, EN NEUCHÂTEL, ASESOR DE PATENTE.
- SEÑORA AURELIE NUSBAUM, NACIDA EN OUILLINS, FRANCIA, EL 31 DE ENERO DE 1973, FRANCESA, HIJA DE GERARD, DIVORCIADA, DOMICILIADA EN SAINT-LEGIER-LA CHIÉSAZ (VD), ASESOR QUIENES COMPROMETEN A LA SOCIEDAD CON SUS FIRMAS CONJUNTAS.

NEUCHÂTEL, 2 DE DICIEMBRE DE 2009.

REP.GEN. VOL.84 NO. 97

FIRMADO: BLAISE STUCKER, NOTARIO EN NEUCHÂTEL.



APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE 1961)

1. PAÍS: SUIZA

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: ABOGADO **BLAISE STUCKER**

3. ACTUANDO EN SU CALIDAD DE: NOTARIO

4. LLEVA EL SELLO DE: ABOGADO BLAISE STUCKER, NOTARIO EN
NEUCHÂTEL.

CERTIFICADO

5. EN: NEUCHATEL

6. EL: 2 DE DICIEMBRE DE 2009

7. POR: LA CANCELLERIA DE ESTADO

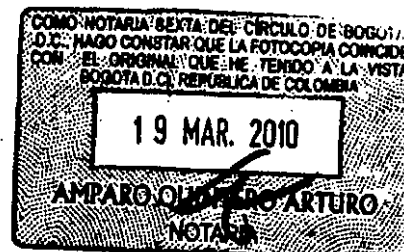
8. BAJO EL NO. **2616**

9. SELLO: REPÚBLICA Y CANTÓN DE NEUCHÂTEL

10. FIRMADO: SÉVERINE DESPLAND

LA TRADUCTORA OFICIAL

HELENA URIBE DE LEMOINE



NO SE ACO
RESPONSABIL
DEL TEXTO

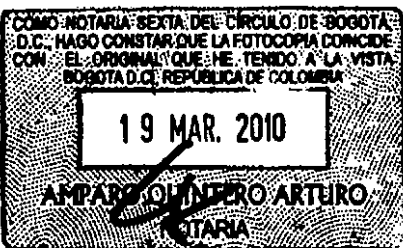
012400

He leve
CUBA FIRMADA EN EL
DOCUMENTO DE EMPEÑA
AS FUNDACIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2010 MAR 18 9:40

JEFE DE LEYENDACIONES
BOGOTA D.C.





01



* 9 0 8 4 8 2 2 8 *

10

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

16 DE MARZO DE 2010 HORA 11:18:42

R027783853

PAGINA: 1 de 3

* EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRAN JUNTA DIRECTIVA Y REVISOR FISCAL *
* DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA. LAS INSCRIPCIONES DE *
* CANDIDATOS DEBEN HACERSE EN LA PRIMERA QUINCENA DE MAYO. *
* PARA INFORMACION DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL, QUINTO *
* PISO, O COMUNICARSE AL SIGUIENTE TELEFONO: 5941000 EXTENSION 2899. *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS
N.I.T. : 860041367-3
DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

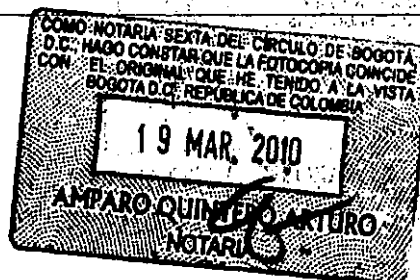
CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAPE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAPE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA).-.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU



NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
842	10-V-1.977	18. BTA.	27-V-1.977-NO. 46.204
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.	3-IX-1.980-NO. 89.582
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.	8-X-1.980-NO. 91.261
432	10-II-1.983	6A. BTA.	1-III-1.983-NO.129.337
7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO. 1.559
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO. 1.906
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO. 2.386
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.215.652
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO. 2,740
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO. 3.786
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO. 3.787
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO. 3.841
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO. 3.862
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO. 3.882
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO. 3.881
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA.	27-VIII-1991 NO. 4.019
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA.	16-III -1992 NO. 4.430
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO. 4.436
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO. 4.554
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO. 4.819
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO. 4.850
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO. 5.065
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO. 5.077
ACTA NO.71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO. 5.174
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO. 5.937
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO. 6.092
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO. 6.294
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO. 6.873

CERTIFICA:

REFORMAS:

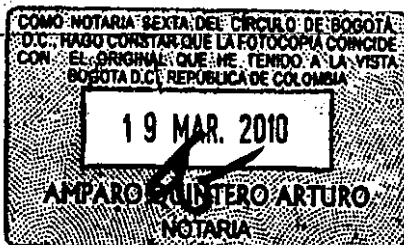
E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
0004818	2005/08/22	0006	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
0005506	2007/07/17	0006	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
5453	2009/10/19	0006	BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243

CERTIFICA:

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN





01



* 9 0 8 4 8 2 2 9 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

16 DE MARZO DE 2010 HORA 11:18:42

R027783853

PAGINA: 2 de 3

INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: \$10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

- SOCIO CAPITALISTA (S)

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO

N.I.T. 000008001722568

NO. CUOTAS: 8,800.00

VALOR: \$8,800.00

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE

C.E. 000000000131100

NO. CUOTAS: 1,200.00

VALOR: \$1,200.00

- SOCIO INDUSTRIAL (S)

CHAVARRO JORGE

C.C. 000000016209380

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA

C.C. 000000035456344

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

PEÑA VALENZUELA DANIEL

C.C. 000000079518915

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

MARIN RUALES GERMAN HUMBERTO

C.C. 000000079155665

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

TOTALES

NO. CUOTAS: 10,000.00

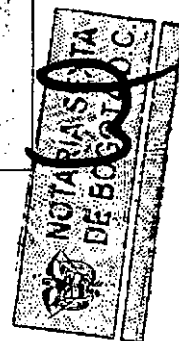
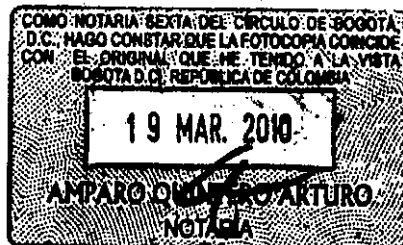
VALOR: \$10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO.

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONES CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES



ESTATUTOS

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR NO. 12 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 14 DE AGOSTO DE 2009, INSCRITA EL 24 DE SEPTIEMBRE DE 2009 BAJO EL NUMERO 00012200 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
DIRECTOR (REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACIÓN CAVELIER DEL DERECHO) GALLON GIRALDO CARLOS	C.C. 000000019066425
QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):	

NOMBRE	IDENTIFICACION
PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO CAVELIER GAVIRIA GERMAN	C.C. 000000002877924
SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **

QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

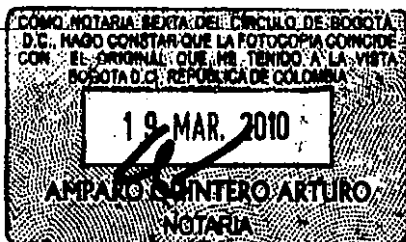
NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO	C.C. 000000002877024

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE * * *
* * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO * * *

SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE





12

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

16 DE MARZO DE 2010

HORA 11:18:42

R027783853

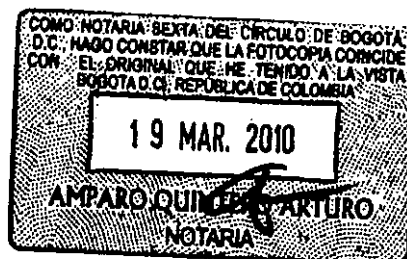
PAGINA: 3 de 3

75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,
VALOR : \$ 3,600

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

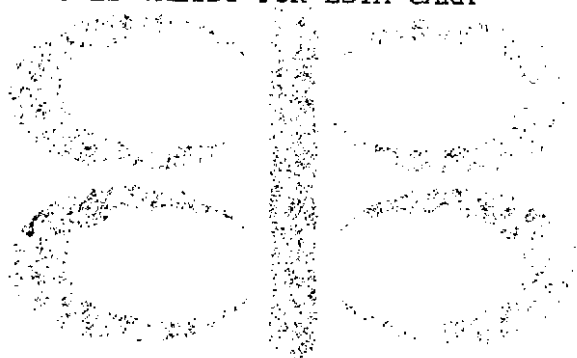
Esteban Q



* * *

NO ES VALIDO POR ESTA CARA

* * *



34



Presente el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, domiciliado en Bogotá, identificado como aparece al pie de su firma y manifestó que está conforme con el contenido de esta escritura pública _____

_____ **HASTA AQUÍ LA MINUTA PRESENTADA** _____

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: LEIDA la presente escritura por los comparecientes y habiéndoseles hecho las advertencias sobre los trámites y formalidades de rigor le impartieron su aprobación y para constancia la firman ante mí el NOTARIO QUE AUTORIZA _____

DERECHOS NOTARIALES: \$ 42.860.00 - - - - -

IVA 16% \$ 15.403.00 - - - - -

PAPEL NOTARIAL: esta escritura ha quedado extendida en las hojas de papel sellado notarial números: _____

7-700021-267736 - 7-700021-267729 - - - - -

EN BLANCO... EN BLANCO

OTORGANTE


CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO

C.C. 1906425 

TEL 3473611

REPRESENTANTE LEGAL DE CAVELIER ABOGADOS



AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA SEXTA (6a) DE BOGOTÁ D.C.

T1558/10.PG.ANGELIK

PAPEL DE USO EXCLUSIVO DEL PROTOCOLO NOTARIAL . NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO



13

ES FIEL Y VEINTIUNA COPIA (FOTOCOPIA), TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1444 DE FECHA 19 DE MARZO DE 2010.

COPIA QUE EXPIDO CON DESTINO AL INTERESADO EN 08 HOJAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES, LA CUAL CARECE DE NOTAS DE REVOCATORIA, MODIFICACION O SUSTITUCION, POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTA, D.C. 18 DE AGOSTO DE 2011

RESOLUCION 01 DE 2008

POR LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.



MABEL ANDREA RODRIGUEZ DIAZ.
NOTARIA SEXTA (e). DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

15

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 September 2010 (23.09.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/107613 A1

(51) International Patent Classification:
A61M 11/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2010/026614

(22) International Filing Date:
9 March 2010 (09.03.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/160,904 17 March 2009 (17.03.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): DUKE UNIVERSITY [US/US]; Dunc 3664, Durham, NC 27710 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ROSE, Seth, D. [US/US]; 613 E. Balboa Dr., Tempe, AZ 85282 (US). TURNER, James, Edward [US/US]; Dunc 3664, Durham, NC 27710 (US). MURUGESAN, Thangaraju [IN/US]; Dunc 3664, Durham, NC 27710 (US). ROSE, Jed, E. [US/US]; Dunc 3664, Durham, NC 27710 (US).

(74) Agents: WHITE, Allen, E. et al.; Fulbright & Jaworski L.L.P., Fulbright Tower, 1301 McKinney, Suite 5100, Houston, TX 77010-3095 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: TOBACCO-BASED NICOTINE AEROSOL GENERATION SYSTEM

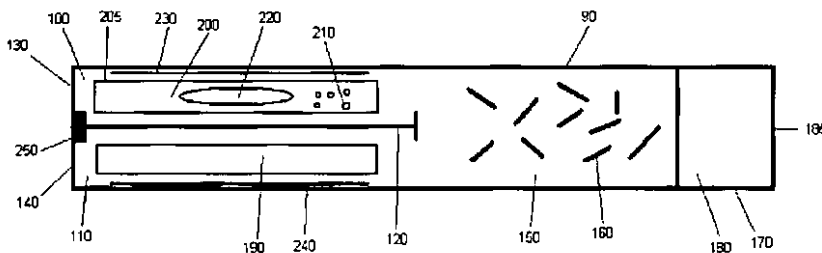


FIGURE 1

(57) Abstract: The invention relates to devices and methods for delivering nicotine and/or other alkaloids from tobacco, other plants and other natural sources. More particularly, the invention relates to devices and methods for delivering an aerosol of nicotine to a user's lungs without combustion of the nicotine source materials.

WO 2010/107613 A1

SISTEMA DE GENERACIÓN DE AEROSOL DE NICOTINA A BASE DE TABACO

CAMPO TÉCNICO

[0001] La invención se refiere a dispositivos y métodos para administrar nicotina y/o otros alcaloides de tabaco, otras plantas y otras fuentes naturales. Más particularmente, la invención se refiere a dispositivos y métodos para administrar un aerosol de nicotina a los pulmones de un usuario, sin combustión de los materiales fuente de nicotina.

ARTE PREVIO

[0002] Los sistemas de administración pulmonar de fármacos se han utilizado durante décadas para administrar medicamentos para el tratamiento de trastornos respiratorios. El principio que subyace a la administración pulmonar de fármacos es la atomización de compuestos farmacéuticos para liberarlos a los bronquiolos y alvéolos. A pesar de enfrentar retos como la optimización y degradación del tamaño de partícula, un número de compañías han desarrollado tecnologías para administrar tratamientos para diabetes, jaqueca, osteoporosis y cáncer.

[0003] Muchos estudios clínicos y preclínicos han demostrado que la administración pulmonar de medicamentos es un método eficiente para el tratamiento de enfermedades respiratorias y sistémicas. Las múltiples ventajas de la administración pulmonar son bien reconocidas e incluyen una manifestación rápida de los efectos, auto-administración por parte paciente, efectos secundarios reducidos, facilidad de aplicación por inhalación, y la eliminación de agujas.

[0004] Se ha divulgado que, con el fin de aplicar un polvo directamente a las regiones respiratorias bajas, el polvo debe tener generalmente un tamaño de partícula de menos de 5 μm . Además, se ha descubierto que los polvos en el rango de 5-10 μm no penetran tan profundamente y, en cambio, tienden a estimular las regiones altas del tracto respiratorio.

A

[0005] A pesar de las anteriores aplicaciones médicas, los métodos para la administración de nicotina, distintos a las alternativas tradicionales de combustión, no se han desviado significativamente de la administración por las vías orales y transcutáneas tradicionales para incluir la administración pulmonar mediante inhalación.

[0006] La nicotina puede adquirirse y almacenarse más fácilmente como tabaco (u otro material vegetal) que en forma purificada (v.g. base de nicotina) y la nicotina contenida en él se preserva en una forma más estable. Además, el uso de tabaco como fuente de nicotina facilita la liberación de los sabores naturales contenidos en él. Más aún, otros alcaloides presentes naturalmente en el tabaco, tales como nornicotina, pueden administrarse junto con la nicotina.

[0007] No obstante, la combustión para liberar nicotina produce una mezcla compleja de compuestos adicionales y partículas en la forma de humo. Un calor cercano a la combustión o condiciones de alta temperatura (mayores que 150 grados C) para liberar nicotina del tabaco requiere una energía significativa y un sistema de entrega de calor suficiente en intensidad para proporcionar el elevado calor requerido. La nicotina derivada del tabaco a temperaturas cercanas a la combustión representa una porción relativamente menor de la disponible luego de la combustión.

[0008] Por consiguiente, existe una necesidad de nuevos métodos para preparar aerosoles para administración de nicotina utilizando tabaco u otros productos vegetales. La presente divulgación describe en parte un método para combinar tal nicotina con un compuesto para formar partículas que contienen la nicotina y/o otro(s) alcaloide(s) para administración en una corriente gaseosa para generar un aerosol para administración pulmonar.

DIVULGACIÓN DE LA INVENCION

[0009] Breve Sumario de la Invención

[0010] En algunas incorporaciones, la divulgación se refiere a un

método de administrar nicotina a un sujeto por inhalación, método que incluye los pasos de:

- a) poner primeramente un vehículo gaseoso en comunicación con una fuente de nicotina de un producto natural que contiene una nicotina,
- b) poner en segundo lugar el vehículo gaseoso en comunicación con una fuente de un compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s), y
- c) en tercer lugar proveer el vehículo gaseoso que contiene la nicotina a un sujeto.

[0011] En algunas incorporaciones, la divulgación se refiere a un método de administrar nicotina a un sujeto por inhalación, método que incluye los pasos de:

- a) poner primeramente un vehículo gaseoso en comunicación con una fuente de un compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s),
- b) poner en segundo lugar el vehículo gaseoso en comunicación con una fuente de nicotina de un producto natural que contiene una nicotina, y
- c) en tercer lugar proveer el vehículo gaseoso que contiene la nicotina a un sujeto.

[0012] En algunas incorporaciones, la divulgación se refiere a un método de administrar nicotina a un sujeto por inhalación, método que incluye los pasos de:

- a) poner un primer vehículo gaseoso en comunicación con una fuente de un compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s),
- b) poner un segundo vehículo gaseoso en comunicación con una fuente de nicotina de un producto natural que contiene una nicotina,

19

c) combinar los vehículos gaseosos primero y segundo para formar partículas de nicotina en un vehículo gaseoso combinado, y

d) proveer el vehículo gaseoso combinado que contiene las partículas de nicotina a un sujeto.

[0013] En algunas incorporaciones, la divulgación se refiere al método de los párrafos [0010], [0011] o [0012], en donde la fuente del compuesto para formar partículas, que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s), comprende una pluralidad de áreas internas que incluyen dos o más compuestos precursores.

[0014] En algunas incorporaciones, la divulgación se refiere al método del párrafo [0013] en donde el compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s) comprende cloruro de amonio y los dos o más compuestos precursores incluyen amoníaco y cloruro de hidrógeno.

[0015] En algunas incorporaciones, la divulgación se refiere a los métodos de [0010] - [0013], o [0014], en donde el compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s) incluye un ácido.

[0016] En algunas incorporaciones, la divulgación se refiere al método de [0015], en donde el ácido es un ácido orgánico.

[0017] En algunas incorporaciones, la divulgación se refiere al método de [0016], en donde el ácido orgánico tiene una presión de vapor mayor que la base de nicotina a una temperatura dada.

[0018] En algunas incorporaciones, la divulgación se refiere al método de [0017], en donde la temperatura dada es 25, 30, 40, 45, 60, 70 o 100 grados C.

[0019] En algunas incorporaciones, la divulgación se refiere a los métodos de [0016], [0017], o [0018] en donde el ácido se selecciona del grupo conformado por ácido 3-metil-2-oxovalérico, ácido pirúvico, ácido 2-oxovalérico,

ácido 4-metil-2-oxovalérico, ácido 3-metil-2-oxobutanoico, ácido 2-oxooctanoico y combinaciones de los anteriores.

[0020] En algunas incorporaciones, la divulgación se refiere a los métodos de [0010] - [0018], o [0019], en donde las partículas de nicotina formadas son menores que 6 micrones en diámetro aerodinámico medio de masa.

[0021] En algunas incorporaciones, la divulgación se refiere al método de [0020], en donde las partículas son menores que 1 micrón en diámetro aerodinámico medio de masa.

[0022] En algunas incorporaciones, la divulgación se refiere al método de [0020], en donde por lo menos algunas de las partículas están entre 0.5 y 5 micrones en diámetro aerodinámico medio de masa.

[0023] En algunas incorporaciones, la divulgación se refiere a los métodos de [0010] - [0021], o [0022], que incluyen además el paso de aumentar la temperatura del compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s), la fuente del compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s), la nicotina y/o otro(s) alcaloide(s), la fuente de nicotina del producto natural y/o el vehículo gaseoso.

[0024] En algunas incorporaciones, la divulgación se refiere al método de [0023], en donde la temperatura se incrementa a por lo menos 30 o por lo menos 60 grados Celsius.

[0025] En algunas incorporaciones, la divulgación se refiere a los métodos de [0010] - [0023], o [0024], en donde el vehículo gaseoso contiene por lo menos 10 microgramos de nicotina en un volumen de vehículo gaseoso proporcionado al sujeto.

[0026] En algunas incorporaciones, la divulgación se refiere al método de [0025], en donde el volumen de vehículo gaseoso administrado al sujeto se provee como un volumen único.

[0027] En algunas incorporaciones, la divulgación se refiere a un método de cese del uso del producto de tabaco que comprende uno o más de los métodos de [0010] - [0025], o [0026] e incluye además una administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de nicotina para sustituir por lo menos parcialmente la nicotina derivada de un producto de tabaco de combustión (v.g. cigarrillos y cigarros).

[0028] En algunas incorporaciones, la divulgación se refiere a un método de tratar una enfermedad, para la cual la nicotina es terapéuticamente benéfica, que incluye uno o más de los métodos de [0010] - [0025], o [0026], en donde se provee al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de nicotina.

[0029] En algunas incorporaciones, la divulgación se refiere al método de [0028], en donde la enfermedad se selecciona del grupo conformado por adicción a la nicotina, obesidad, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple y combinaciones de las anteriores.

[0030] En algunas incorporaciones, la divulgación se refiere a un método de sustitución de un producto de tabaco, que incluye aplicar nicotina a un sujeto por los métodos de [0010] - [0025], o [0026] para sustituir la nicotina derivada de un producto de tabaco de combustión (v.g. cigarrillos y cigarros).

[0031] En algunas incorporaciones, la divulgación se refiere a un método de reducción del daño de un producto de tabaco, que incluye administrar nicotina a un sujeto por los métodos de [0010] - [0027], o [0028] para sustituir la nicotina derivada de un producto de tabaco de combustión (v.g. cigarrillos y cigarros).

[0032] En algunas incorporaciones, la divulgación se refiere a un dispositivo configurado para ser capaz de llevar a cabo los métodos de [0010] - [0030], o [0031].

[0033] En algunas incorporaciones, la divulgación se refiere a un dispositivo para administrar nicotina a un sujeto, dispositivo que consta de una carcasa, la cual se compone de:

- a) una entrada y una salida en comunicación entre sí y adaptadas de tal manera que un vehículo gaseoso puede pasar a la carcasa a través de la entrada, atravesar la carcasa y salir de la carcasa a través de la salida, comprendiendo la carcasa desde la entrada a la salida:
- b) una primera área interna en comunicación con la entrada, comprendiendo la primera área interna una fuente del compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s) o una fuente de nicotina de un producto natural,
- c) una segunda área interna en comunicación con la primera área interna, comprendiendo la segunda área interna la otra fuente enumerada para el paso b), y
- d) opcionalmente, una tercera área interna en comunicación con la segunda área interna y la salida.

[0034] En algunas incorporaciones, la divulgación se refiere a un dispositivo para administrar nicotina a un sujeto, dispositivo que consta de una carcasa, la cual incluye:

- a) una entrada y una salida en comunicación entre sí y adaptadas de tal manera que un vehículo gaseoso puede pasar a la carcasa a través de la entrada, atravesar la carcasa y salir de la carcasa a través de la salida, comprendiendo el dispositivo desde la entrada a la salida:
- b) una primera área interna en comunicación con la entrada, conteniendo la primera área interna una fuente del compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s),
- c) una segunda área interna en comunicación con la entrada, conteniendo la segunda área interna una fuente de nicotina de un producto natural, y

23

- d) opcionalmente, una tercera área interna en comunicación con las áreas internas primera y segunda y la salida.

[0035] En algunas incorporaciones, la divulgación se refiere al dispositivo de [0033] o [0034] en donde un vacío parcial en la salida es capaz de arrastrar el vehículo gaseoso a través de la entrada, el primer compartimiento, el segundo compartimiento, el tercer compartimiento, si están presentes, y luego a través de la salida.

[0036] En algunas incorporaciones, la divulgación se refiere al dispositivo de [0033], [0034] o [0035] en donde la fuente del compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s) comprende un elemento de adsorción con el compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s) adsorbidos en él.

[0037] En algunas incorporaciones, la divulgación se refiere al dispositivo de [0036] en donde el elemento de adsorción o elementos se compone(n) de por lo menos uno de vidrio, aluminio, tereftalato de polietileno (PET), tereftalato de polibutileno (PBT), politetrafluoroetileno (PTFE o TEFLON®), politetrafluoroetileno expandido (ePTFE) (ePTFE se describe por ejemplo en la Patente de los Estados Unidos No. 4,830,643), y BAREX®.

[0038] En algunas incorporaciones, la divulgación se refiere a los dispositivos de [0033] - [0036], o [0037], que comprenden además un primer depósito en comunicación con la fuente del compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s), incluyendo el primer depósito el compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s).

[0039] En algunas incorporaciones, la divulgación se refiere a los dispositivos de [0033] - [0037], o [0038], que comprenden la tercera área interna, incluyendo opcionalmente la tercera área interna un elemento de turbulencia del vehículo gaseoso y/o un elemento de fuente adicional.

[0040] En algunas incorporaciones, la divulgación se refiere al dispositivo de [0033] - [0038], o [0039], que incluye además un elemento de área

interna en comunicación con la salida, que contiene opcionalmente un agente purificador.

[0041] En algunas incorporaciones, la divulgación se refiere al dispositivo de [0040], en donde el agente purificador contiene carbón vegetal activado.

[0042] En algunas incorporaciones, la divulgación se refiere a los dispositivos de [0039], [0040], o [0041], en donde el tercer elemento de área interna contiene un agente saborizante.

[0043] En algunas incorporaciones, la divulgación se refiere a los dispositivos de [0039] o [0042], donde el tercer elemento de área interna contiene un medicamento.

[0044] En algunas incorporaciones, la divulgación se refiere al dispositivo de [0043], en donde el medicamento contiene nicotina.

[0045] En algunas incorporaciones, la divulgación se refiere a los dispositivos de [0033] - [0043], o [0044], en donde la carcasa simula un producto para fumar tabaco.

[0046] En algunas incorporaciones, la divulgación se refiere al dispositivo de [0045], en donde el producto para fumar tabaco es un cigarrillo.

[0047] En algunas incorporaciones, la divulgación se refiere a cualquiera de los métodos o dispositivos de [0010] - [0045], o [0046] en donde la fuente de nicotina de un producto natural se ha tratado para aumentar la liberación de nicotina volátil y/o otro(s) alcaloide(s) de la fuente de nicotina de un producto natural, por uno o más de los siguientes:

- desmenuzar la fuente de nicotina de un producto natural tal como cortar, picar o moler.
- aumentar el pH de la fuente de nicotina de un producto

25

natural por encima del pH neutro, tal como por encima de pH 8.0, por encima de pH 9.0 o por encima de pH 10.0.

- mezclar u homogenización de la fuente de nicotina de un producto natural para producir una suspensión licuada, opcionalmente purificada para eliminar alguna a toda la materia particulada visible.
- enriquecer la fuente de nicotina de un producto natural con una base de nicotina.
- tratar la fuente de nicotina de un producto natural con enzimas o detergentes descomponer la celulosa contenida en ella, con el fin de hacer la nicotina más apta para liberación a través de la volatilización u otros medios.
- usar mallas moleculares u otros desecantes para reducir el contenido de agua de la fuente de nicotina de un producto natural, con el fin de incrementar la concentración relativa de nicotina.
- usar una solución con alto contenido de sal (v.g. solución de NaCl saturado o salmuera) para extraer nicotina y otros alcaloides. En incorporaciones particulares, la solución con alto contenido de sal se contacta con la fuente de nicotina (v.g. hoja de tabaco) a ≥ 25 grados C y/o $\geq$ pH 7.0 para incrementar la cantidad de nicotina extraída. Véase "Nicotine Extraction Preliminary Study of Methods for High Nicotine Leaf Extraction" <http://tobaccodocuments.org/lor/89651655-1665.html>. En otras incorporaciones la nicotina y la solución con alto contenido de sal pueden hacerse básicas y/o calentarse para concentrar la nicotina extraída en una fase separada para una volatilización mejorada. El primer tratamiento a ≥ 25 grados C y/o $\geq$ pH 7.0 puede seguirse por el segundo tratamiento para hacer básico el extracto resultante y/o calentarlo.

[0048] En algunas incorporaciones, la divulgación se refiere a cualquiera de los métodos o dispositivos de [0010] - [0045], o [0047], en donde la temperatura de uno o más de a) la fuente de nicotina, b) la fuente del compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s) y/o c) el vehículo gaseoso, están por debajo de 150 grados C, preferiblemente por debajo de 100 grados C tales como 25, 30, 40, 45, 60, 70 o 80 ± 5 grados C.

[0049] Lo anterior ha descrito más bien ampliamente las características y ventajas técnicas de la presente invención, con el fin de que pueda entenderse mejor la siguiente descripción detallada de la invención. Características adicionales y ventajas de la invención se describirán a partir de ahora, las cuales forman el objeto de las reivindicaciones de la invención. Debe observarse por las personas expertas en el arte que la concepción y la incorporación específica divulgadas pueden utilizarse fácilmente como base para modificar o diseñar otras estructuras para llevar a cabo los mismos propósitos de la presente invención. Debe comprenderse además por las personas expertas en el arte que tales construcciones equivalentes no se apartan del espíritu y ámbito de la invención, como se expone en las reivindicaciones anexas. Se cree que los novedosos atributos que son característicos de la invención, tanto en cuanto a su organización como a su método de operación, junto con aspectos y ventajas adicionales se entenderán mejor a partir de la siguiente descripción, cuando se consideran en conexión con las figuras acompañantes. Hay que entender expresamente, sin embargo, que cada una de las figuras se provee con los propósitos de ilustración y descripción únicamente y que no tienen como finalidad una definición de los límites de la presente invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0050] Para un entendimiento más completo de la presente invención, se hace referencia ahora a las siguientes descripciones tomadas en conjunto con el dibujo acompañante, en el cual:

[0051] FIG. 1 es una vista en planta de un dispositivo de administración ejemplar;

27

[0052] Figuras 2A-C son un conjunto de representaciones esquemáticas simplificadas del dispositivo experimental empleado en algunos de los ejemplos prácticos; Figura 2A, componentes para un dispositivo de aerosol miniaturizado, usado en los ejemplos prácticos: 1. Tubo de teflón (8mm diámetro interior (ID) y 10cm de largo), 2. Arandela de teflón (7mm diámetro exterior (OD), 3. Malla de acero inoxidable laminado (4mm diámetro interior (ID) y 6cm de largo), 4. Boquilla purificadora de aire, 5. Tubo de teflón (7mm diámetro exterior (OD); Figura 2B, Componentes en el dispositivo ensamblado: 10. Carcasa exterior para el ácido pirúvico y fuentes de tabaco, 20. Fuente de tabaco, 30. Fuente de ácido pirúvico; Figura 2C, Dispositivo de administración de nicotina en diseño secuencial, ensamblado: 20. Mezcla de tabaco humedecida, empacada entre la malla de acero inoxidable laminado y la carcasa exterior de teflón, 30. Ácido pirúvico en la boquilla purificadora de aire, 60. Espacio entre la fuente de ácido pirúvico y la fuente de tabaco (2cm), 40. Entrada de aire, 50. Salida para aerosol de tabaco.

[0053] Descripción Detallada

[0054] "Partícula", tal como se emplea en esta especificación, puede referirse a una gotita de líquido, un particulado sólido o una combinación de ambos, tal como una gotita de líquido nucleada por un particulado sólido.

[0055] "Cantidad terapéuticamente efectiva", tal como se emplea en esta especificación, puede referirse a una concentración o una cantidad de nicotina que consigue un efecto terapéutico en un sujeto, generalmente un sujeto humano. El sujeto tiene una mejora en una enfermedad o afección definida médicamente. La mejora es cualquier alivio o curación de los síntomas asociados con la enfermedad. La mejora es un resultado observable o cuantificable de mejoría. Por consiguiente, una persona experta en el arte comprende que un tratamiento puede mejorar el estado de la enfermedad, pero puede no ser una cura completa para la enfermedad. El efecto terapéutico en algunas incorporaciones puede incluir la reducción o eliminación de la necesidad imperiosa de nicotina en un sujeto que sufre de adicción a la nicotina, o en un sujeto que experimenta síntomas de abstinencia del uso de nicotina.

[0056] Los métodos descritos en esta especificación se refieren a un descubrimiento sorprendente relativo a la dosis de nicotina obtenida de dispositivos de administración de nicotina utilizando tabaco como una fuente de nicotina. Inesperadamente los inventores han identificado métodos para aumentar la dosis de nicotina administrada a un sujeto por peso unitario de tabaco. La importancia de este descubrimiento radica en una capacidad mejorada de sustituir la administración de nicotina que los sujetos experimentan mientras fuman cigarrillos y productos similares de la combustión del tabaco. Con perfiles mejorados de administración de nicotina, se les proporcionará a los sujetos que aplican los métodos descritos en esta especificación una terapia sustitutiva de nicotina superior durante sus intentos de dejar de fumar, reducción y/o sustitución de los daños. Estos descubrimientos pueden aplicarse además a otros alcaloides del tabaco, así como nicotina y otros alcaloides de otras plantas y otras fuentes naturales.

[0057] En algunas incorporaciones, los métodos incluyen el paso de poner un vehículo gaseoso en comunicación con una fuente de nicotina y/o otro(s) alcaloide(s). El vehículo gaseoso en estas incorporaciones se combina entonces con un compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s) capaces de mejorar la formación de partículas de un tamaño apropiado para administración pulmonar. En algunas incorporaciones, el compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s) es capaz de reaccionar con base de nicotina para formar una sal. En incorporaciones particulares, el compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s) es capaz de reaccionar con base de nicotina para formar partículas de sal. En incorporaciones preferidas, las partículas son menores que 6 micrómetros, más preferiblemente menores que 1 micrómetro, en diámetro aerodinámico medio de masa. (Para determinaciones de diámetro aerodinámico medio de masa, véase Katz IM, Schroeter JD, Martonen TB, Factors affecting the deposition of aerosolized insulin, *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 3 (3), 2001, pp. 387-397, incorporada por referencia para esta enseñanza).

[0058] Vehículo Gaseoso y su Fuente

[0059] El vehículo gaseoso puede ser cualquier gas capaz de

contener valor de nicotina, incluyendo vapor de base de nicotina, y el compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s). Una persona experta en el arte estará fácilmente en capacidad de seleccionar un vehículo gaseoso apropiado, basándose en el uso previsto, la forma de nicotina y compuestos específicos para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s). En incorporaciones preferidas, el vehículo gaseoso es sustancialmente inerte con respecto a la forma de nicotina y/o el compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s), por lo menos durante el período de tiempo contemplado para administración a un sujeto. En algunas incorporaciones, el vehículo gaseoso es aire ambiente. En otras incorporaciones el vehículo gaseoso es un gas sustancialmente puro tal como anhídrido carbónico o gas nitrógeno, o una mezcla de tales gases. En tales incorporaciones, el vehículo gaseoso se suministra de un envase diseñado para contener y liberar el vehículo gaseoso en una manera para efectuar los métodos descritos en esta especificación. Por ejemplo, en incorporaciones que usan dispositivos inhaladores dosimétricos, el vehículo gaseoso puede contener hidrofluorocarbonos, los cuales incluyen hidrofluoroalcanos (HFAs) como propelentes. En algunas de estas incorporaciones, los HFAs son uno o más de HFA 134a y HFA 227.

[0060] Compuestos para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s)

[0061] Compuestos para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s) son aquellos compuestos capaces de incrementar la concentración total de partículas de nicotina en 1) un vehículo gaseoso cargado con un vapor de nicotina o 2) un vehículo gaseoso cargado con el compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s) y luego puesto en comunicación con una fuente de nicotina. La nicotina tiene una presión de vapor de 0.04 mm Hg a 25° C. Compuestos para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s) con una presión de vapor mayor que la nicotina a una temperatura dada son particularmente preferidos si se emplean las temperaturas ambiente. Ejemplos no limitantes incluyen ácidos orgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, o ácido sulfúrico, y ácidos orgánicos incluyendo ácidos alifáticos saturados e insaturados, ácidos alicíclicos saturados e

insaturados, ácidos aromáticos (incluyendo aromáticos heterocíclicos), ácidos policarboxílicos, hidroxiácidos, alcoxiácidos, cetoácidos, y oxoácidos, tioácidos, aminoácidos, y cada uno de los precedentes, sustituidos opcionalmente con uno o más heteroátomos, incluyendo, pero no limitados a, halógenos. En algunas incorporaciones, el compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s) es un ácido carboxílico. En algunas de estas incorporaciones, el ácido carboxílico se encuentra en la clase denominada "2-oxoácidos." En algunas de estas incorporaciones, el ácido carboxílico se encuentra en la clase de α -cetoácidos conocidos como "2-cetoácidos." En algunas de estas incorporaciones, el ácido se selecciona del grupo conformado por ácido 3-metil-2-oxovalérico, ácido pirúvico, ácido 2-oxovalérico, ácido 4-metil-2-oxovalérico, ácido 3-metil-2-oxobutanoico, ácido 2-oxooctanoico y combinaciones de los anteriores. En algunas incorporaciones, el compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s) forma partículas sólidas, por ejemplo partículas de sal. Incorporaciones que contienen tales partículas de sal de nicotina tienen la ventaja de neutralizarse de manera que se evite el sabor áspero y acre de la base de nicotina. En otras incorporaciones, el compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s) forma un aerosol de gotitas de líquido.

[0062] Alternativamente, el compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s) forma un aerosol de particulado, cuyas partículas, por ejemplo, pueden adsorber o absorber base de nicotina. En incorporaciones particulares, el aerosol de particulado incluye partículas de sal de cloruro de amonio. En incorporaciones que incluyen la formación de partículas de nicotina o adsorción/absorción de nicotina en partículas, las partículas formadas son preferiblemente menores que 6 micrones, más preferiblemente menores que 5 micrones o menores que 1 micrón de tamaño.

[0063] Fuentes de Nicotina y/o Otro(s) Alcaloide(s)

[0064] Cualesquiera materiales naturales que tienen un contenido de nicotina y/o otro(s) alcaloide(s) pueden ser apropiados para uso como una fuente de nicotina. Se prefieren materiales vegetales, en particular tabaco. A modo de ejemplo, la discusión que sigue abordará la nicotina de tabaco específicamente.

[0065] Con el fin de volatilizar una cantidad suficiente de vapor de nicotina del tabaco, puede ajustarse un número de parámetros, incluyendo: a) la temperatura de la corriente de aire que entra al tabaco; b) la concentración de nicotina del tabaco; y/o c) la adición de otras sustancias alcalinas (preferiblemente no volátiles) (v.g., óxido de calcio o hidróxido de calcio o hidróxido de sodio o bicarbonato de sodio o hidróxido de potasio o carbonato de potasio) al tabaco (como en solución acuosa) para promover la liberación de vapor de nicotina; d) digestión de la planta con otros agentes, por ejemplo antes de la alcalinización, pueden llevarse a cabo para optimizar el rendimiento de nicotina.

[0066] Fuente del Compuesto para formar Partículas que contienen Nicotina y/o Otro(s) Alcaloide(s)

[0067] En algunas incorporaciones de los métodos, el vehículo gaseoso se provee pre-combinado con el compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s). Otras incorporaciones de los métodos descritos en esta especificación incluyen un paso de cargar un vehículo gaseoso con un compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s) antes de, o concurrentemente con, el pasaje del vehículo gaseoso sobre la fuente de nicotina. Alternativamente, el vehículo gaseoso puede cargarse primero con gas o vapor de nicotina y luego combinarse con el compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s). Un arreglo secuencial tal como éstos tiene una ventaja en términos de minimizar el volumen total de aire inhalado por inhalación, tendiendo a maximizar la concentración de nicotina. Alternativamente, puede usarse un arreglo paralelo en donde el vehículo gaseoso se carga con nicotina y un compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s) separadamente, y los dos se combinan para formar un vehículo gaseoso con partículas de nicotina. Un arreglo paralelo puede evitar impedimentos potenciales (v.g. orificios restrictivos) al flujo de las partículas de aerosol a través del dispositivo. Un arreglo paralelo puede mitigar igualmente en algunas incorporaciones la caída en el rendimiento de nicotina a través de inhalaciones que se observa a veces con un arreglo secuencial.

[0068] En incorporaciones que incluyen un paso de cargar un vehículo gaseoso (con o sin nicotina) con un compuesto para formar partículas

que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s), el compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s) se provee generalmente en la forma de una fuente del compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s). El vehículo gaseoso en estas incorporaciones se pone generalmente en comunicación directa con la fuente, de tal manera que el compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s) pueda entrar en el vehículo gaseoso desde la fuente. En otras incorporaciones el compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s) y nicotina se combinan con un vehículo gaseoso separadamente y luego los dos se combinan para formar partículas de nicotina en el vehículo gaseoso. En algunas incorporaciones, fuentes del compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s) constan de elementos fuente que contienen materiales que adsorben o absorben el compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s). Los materiales de elementos fuente serán generalmente inertes con respecto al compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s). En algunas incorporaciones, el compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s) es un ácido como se describe anteriormente. Ejemplos no limitantes de materiales de elementos de adsorción para tales incorporaciones incluyen vidrio, acero inoxidable, aluminio, PET, PBT, PTFE, ePTFE, y BAREX®. Ejemplos no limitantes de materiales de elementos de absorción para tales incorporaciones incluyen PE y PP.

[0069] Una fuente del compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s) puede en algunas incorporaciones ser, o estar en comunicación con, un depósito del compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s). En algunas incorporaciones, el depósito contiene un volumen de compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s) en forma líquida con el depósito de líquido en comunicación con un elemento fuente adsorbente o absorbente. En otras incorporaciones, el depósito de nicotina es el elemento fuente, o forma parte de él. Un ejemplo no limitante de tal fuente de combinación y depósito sería un material (v.g., PE o PP) saturado con una solución de un compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s). En incorporaciones particulares, el depósito provee solución suficiente para permitir que un dispositivo de administración

suministre dosis terapéuticamente efectivas de nicotina sobre un marco de tiempo deseado. Ejemplos no limitantes serían dispositivos capaces de dispensar suficiente compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s) para permitir la administración de 0-100 microgramos de nicotina por "inhalación" de un volumen de 35 centímetros cúbicos de vehículo gaseoso para un número deseado de inhalaciones por día (v.g. 200) durante un número deseado de días (v.g. 1-7 días). En ciertas incorporaciones, la cantidad de nicotina administrada es entre 10 y 110, 20 y 100, 50 y 100, o 40 y 60 microgramos de nicotina por "inhalación" de un volumen de 35 centímetros cúbicos. Incorporaciones que administran 0 microgramos de nicotina tienen generalmente como finalidad ser los criterios de valoración de un programa de cese gradual de nicotina.

[0070] Temperatura

[0071] En algunas incorporaciones de los métodos, el método involucra un paso de aumentar la temperatura de uno o más del vehículo gaseoso, el producto de tabaco u otro producto vegetal utilizado como la nicotina y/o otra fuente de alcaloide(s) y el compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s). Tales pasos de control de temperatura se usan generalmente para regular o mejorar aún más la cantidad de administración de nicotina. En algunas incorporaciones, el aumento en la temperatura se emplea únicamente si, por el contrario, se espera que los niveles de nicotina administrados caigan generalmente por debajo de un mínimo deseado. En algunas incorporaciones éste puede ser mayor que 20 microgramos, preferiblemente mayor que 30 microgramos y, más preferiblemente, mayor que 40 microgramos de nicotina por inhalación de 35 centímetros cúbicos. Por ejemplo, una concentración de administración diaria común es 40-50 microgramos de nicotina por "inhalación" con un volumen de 35 centímetros cúbicos, medida por una técnica bien conocida en el campo de la administración de nicotina. Véase The FTC Cigarette Test Method for Determining Tar, Nicotine and Carbon Monoxide Yield of U.S. Cigarettes: Report of the NCI Ad Hoc Committee. Smoking and Tobacco Control Monograph #7. Dr. R. Shopland (Ed.). Darby, PA: Diane Publishing Co, 1996. En algunas incorporaciones, generalmente se usa primero una temperatura más baja incrementándose la temperatura con el tiempo para

mantener una concentración deseada de administración de nicotina desde una fuente de nicotina. En otras incorporaciones se mantiene una temperatura constante durante el uso. En algunas incorporaciones, la temperatura se eleva a un máximo de 100 grados C, un máximo de 70 grados C, un máximo de 80 grados C, o la temperatura se eleva a 80 ± 5 grados C. Por ejemplo, el vehículo gaseoso o los materiales vegetales pueden calentarse a 60 grados C para facilitar una liberación sostenida de nicotina y una administración durante múltiples inhalaciones en un rango deseado de concentración de nicotina (v.g. 20-50 microgramos por inhalación). El control de temperatura puede efectuarse en algunas incorporaciones por un elemento de control de temperatura. Tales elementos pueden ser cualquier mecanismo conocido capaz de alcanzar la temperatura diana deseada para el vehículo gaseoso, la nicotina y/o el (los) compuesto(s) para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s).

[0072] En incorporaciones particulares, la misma técnica empleada para alcalinizar la fuente de nicotina (v.g. tabaco) con óxido de calcio o hidróxido de calcio o hidróxido de sodio o bicarbonato de sodio o carbonato de potasio o hidróxido de potasio, aumentando en esa forma la formación de vapor de nicotina, puede usarse asimismo para calentar el tabaco, incrementando aún más la liberación de nicotina. Por ejemplo, el hidróxido de sodio, cuando se disuelve en agua, libera calor por una reacción exotérmica.

[0073] La presente divulgación provee métodos para administrar nicotina y/o otro(s) alcaloide(s) de las fuentes de nicotina de productos naturales tales como tabaco a temperaturas por debajo de 150 grados C. Estas incorporaciones con temperatura relativamente baja en general tienen la ventaja de reducir la complejidad de los compuestos liberados de la fuente de nicotina y/o otro(s) alcaloide(s). Por ejemplo nitrosamidas específicas del tabaco, tales como 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona (NNK) y N'-nitrosonornicotina (NNN), son presuntos carcinógenos. Véase Hecht, SS; Hoffmann, D. Tobacco-specific nitrosamines, an important group of carcinogens in tobacco and tobacco smoke. Carcinogenesis. 1988; 9:875-884. Estos compuestos tienen puntos de ebullición conocidos por encima de 150 grados C. Véase Some Tobacco-specific N-Nitrosamines, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to

33

Human, IARC Monographs, Volume 89 (2007); ISBN-13 9789283212898. Las incorporaciones con baja temperatura de la presente invención que operan por debajo de 150 grados C, preferiblemente por debajo de 100 grados C, tales como a 80 ± 5 grados C, son capaces por la primera vez tanto de producir suficiente vapor de nicotina del tabaco para administrar dosis terapéuticamente efectivas de nicotina por "inhalación" con un volumen de 35 centímetros cúbicos, evitando al mismo tiempo la volatilización cada vez mayor de las nitrosaminas específicas del tabaco, que ocurre por encima de su punto de ebullición (v.g. superior a 150 grados C). La importancia de las incorporaciones con baja temperatura para reducir el número de compuestos liberados se demuestra en el Experimento 10 más adelante. Se examina una incorporación con baja temperatura con respecto a la liberación del compuesto nitrógeno. La incorporación con baja temperatura se compara con un cigarrillo comercial típico. Como se ilustra y es bien conocido, el humo de cigarrillo contiene una mezcla compleja de compuestos con contenido de nitrógeno tales como las nitrosaminas específicas del tabaco ya discutidas. La incorporación con baja temperatura examinada administra nicotina eliminando virtualmente la liberación de los demás compuestos con contenido de nitrógeno, observados en el humo de cigarrillo. La importancia de la baja temperatura se demuestra además por comparación con el sistema Accord de no combustión, a alta temperatura. Accord emplea un calentador eléctrico para elevar la temperatura del tabaco aproximadamente 950 grados F (510 grados C). Holzman, D. "Safe Cigarette Alternatives? Industry Critics Say 'Not Yet'" Journal of the National Cancer Institute 1999 91(6):502-504; doi:10.1093/jnci/91.6.502. Esta temperatura está perfectamente por debajo del punto de combustión para el tabaco (aproximadamente 1650 °F). Como se anticiparía de la discusión anterior con respecto a las nitrosaminas específicas del tabaco, el sistema Accord administra todavía una compleja combinación de compuestos de nitrógeno (aunque claramente menores que los observados en el humo de tabaco). Comparadas con el sistema Accord, las incorporaciones con baja temperatura, descritas en esta especificación, representan un claro avance para reducir la complejidad de los compuestos de nitrógeno liberados conjuntamente en un sistema de administración de nicotina a base de tabaco. Estas incorporaciones tienen también la ventaja de reducir o eliminar el tabaquismo indirecto y/o pasivo.

[0074] Dispositivos

[0075] Los métodos descritos en esta especificación se llevan generalmente a cabo empleando dispositivos de administración especialmente adaptados, configurados para realizar los métodos descritos en esta especificación durante la operación del dispositivo. Un experto en el arte estará en capacidad de diseñar y producir una variedad de dispositivos de administración usando la orientación anterior. No obstante, los inventores proveen en esta especificación un número de configuraciones de dispositivos de administración para ilustrar aún más los métodos en esta especificación y su aplicación práctica por medio de ejemplos específicos. El vehículo gaseoso administrado al usuario de un dispositivo puede incluir una dosis terapéuticamente efectiva de nicotina para dejar de fumar, reducción y/o sustitución del daño. Incorporaciones preferidas de dispositivos de administración son sistemas de administración pulmonar. Los sistemas de administración pulmonar tienen la capacidad de administrar dosis consistentes, con un tamaño apropiado de partícula y variabilidad en el tamaño de partícula, a lo profundo del pulmón. De las varias tecnologías no invasivas de administración de fármacos, disponibles actualmente, incluyendo administración nasal, transcutánea, bucal, e inyecciones sin aguja, la administración pulmonar ofrece un potencial único para la titulación precisa de la dosis, absorción rápida, y una alta biodisponibilidad para administrar medicamentos novedosos y mejorar la administración de compuestos existentes.

MODOS PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

[0076] DETECCIÓN SELECTIVA DE UN DISEÑO EXPERIMENTAL APROPIADO PARA LA FORMACION DE UN AEROSOL DE NICOTINA A BASE DE TABACO

[0077] Se examinaron varios diseños experimentales, como se describe a continuación, para evaluar la generación de partículas de aerosol permitiendo que un vapor de ácido reaccione instantáneamente con un vapor de base.

[0078] EXPERIMENTO #1: ÁCIDO PIRÚVICO SOBRE POLVO DE TABACO ENRIQUECIDO CON BASE DE NICOTINA

37

[0079] **Objetivo:** Los experimentos actuales se diseñaron para investigar la administración de nicotina en forma de aerosol cuando el vapor de ácido pirúvico pasó sobre la mezcla de tabaco que se había enriquecido con base de nicotina a 20% p/p del peso de tabaco seco.

[0080] **Materiales y Método:**

[0081] **Mezcla de Tabaco:** Tabaco de 2 cigarrillos Marlboro Lights se trituró en una maja y mortero para producir un polvo grueso de tabaco y se transfirió a un tubo de ensayo con brazo lateral. El peso del polvo era 1.34 g, y alrededor de 268 μ L de base de nicotina (20% con respecto al peso del polvo seco) se agregaron al polvo. El polvo se mezcló concienzudamente (usando una espátula) con la base de nicotina agregada. El volumen de la base de nicotina era pequeño, comparado con la masa del polvo y, por consiguiente, el polvo no se saturó con nicotina.

[0082] **Ácido Pirúvico:** Alrededor de 2 mL de ácido pirúvico se midieron en un tubo de ensayo de vidrio con brazo lateral para cada experimento, y el flujo de aire se introdujo a través de una pipeta Pasteur.

[0083] **Procedimiento de Ensayo:** Dos tubos de vidrio con brazo lateral idénticos (Tubo A y B) se usaron para este experimento. Tubo A tenía alrededor de 2ml de ácido pirúvico y Tubo B tenía una mezcla de tabaco (polvo de tabaco enriquecido con 20% p/p de base de nicotina). Los vapores del ácido pirúvico (del Tubo A) se pasaron sobre la mezcla de tabaco (Tubo B), y la salida del tubo B se conectó a un filtro Cambridge para recolectar el producto de reacción luego de extraer un volumen de 35 centímetros cúbicos de aire con 2 segundos de duración (intervalo de 5 segundos) por 10 veces (10 inhalaciones) o 20 veces (20 inhalaciones) usando un bomba de jeringa automática. La formación de vapor en el Tubo A se potenció haciendo burbujear aire a través de una pipeta de vidrio unida a él.

[0084] **Resultados:**

[0085] Se observó la formación de una densa nube luego de pasar el vapor de ácido pirúvico sobre la mezcla de polvo de tabaco enriquecido con 20% p/p de base de nicotina. Las cantidades medias de nicotina administrada en cada una de las 10 inhalaciones de 35 centímetros cúbicos de volumen se suministran en la Tabla 1.

[0086] **Tabla 1.** Vapor de ácido pirúvico pasado sobre polvo de tabaco enriquecido con 20% de base de nicotina a temperatura ambiente

Identificación de la Muestra	Nicotina(µg)/inhalación
Ácido pirúvico sobre polvo-1 de tabaco enriquecido con 20% p/p de nicotina	24.88
Ácido pirúvico sobre polvo-2 de tabaco enriquecido con 20% p/p de nicotina	4.92
Ácido pirúvico sobre polvo-3 de tabaco enriquecido con 20% p/p de nicotina	3.65
Ácido pirúvico sobre polvo-4 de tabaco enriquecido con 20% p/p de nicotina	4.01
Ácido pirúvico sobre polvo-5 de tabaco enriquecido con 20% p/p de nicotina	0.91
Media (en 50 inhalaciones) Nicotina/inhalación = 7.67	
Alrededor de 2 mL de solución saturada de carbonato de potasio agregada al tubo de vidrio con brazo lateral que contenía el polvo de tabaco y 268 µL de base de nicotina	
Ácido pirúvico sobre mezcla-1 alcalina de tabaco enriquecido con 20% p/p de nicotina	14.13
Ácido pirúvico sobre mezcla-2 alcalina de tabaco enriquecido con 20% p/p de nicotina	12.20
Ácido pirúvico sobre mezcla-3 alcalina de tabaco enriquecido con 20% p/p de nicotina	12.93
Ácido pirúvico sobre mezcla-4 alcalina de tabaco enriquecido con 20% p/p de nicotina	12.26
Ácido pirúvico sobre mezcla-5 alcalina de tabaco enriquecido con 20% p/p de nicotina	21.41
Media (en 50 inhalaciones) Nicotina/inhalación = 14.59	

[0087] **Discusión:**

[0088] La administración de nicotina en las primeras 10 inhalaciones (media de 24.88 µg/inhalación) con una formación de una densa nube visible, observada durante el experimento, sugiere que usando un polvo de tabaco enriquecido con 20% p/p de base de nicotina es una estrategia exitosa para obtener la administración proyectada (mínimo de 10 µg/inhalación) de nicotina en forma de aerosol. Sin embargo, hubo un fenómeno dramático de caída, observado

de los números de las inhalaciones 11 a 50, aunque hubo una cantidad significativa de nicotina en el tubo de ensayo (268 mg de nicotina). La caída podría haberse debido a un volumen insuficiente de base de nicotina (relación líquido a polvo) para recubrir/humectar toda la cantidad de polvo de tabaco que llevó a una distribución inadecuada. Con el fin de hacer disponible la cantidad añadida de base de nicotina en la superficie para formar un aerosol con vapor de ácido pirúvico, agregamos alrededor de 2mL de una solución saturada de carbonato de potasio al tubo de ensayo de vidrio que contenía el polvo de tabaco enriquecido con 20% p/p de nicotina y recolectamos 50 inhalaciones. La administración de nicotina fue constante, sin ninguna caída dramática, e igualmente la administración media de nicotina aumentó dos veces (aproximadamente 14 vs. 7 µg/inhalación). Los datos indican que el polvo de tabaco debe humedecerse o impregnarse con un medio alcalino para una administración sostenida de la nicotina con ácido pirúvico.

[0089] EXPERIMENTO # 2: ÁCIDO PIRÚVICO SOBRE MEZCLA ALCALINA DE TABACO ENRIQUECIDO CON 20% DE BASE DE NICOTINA

[0090] Objetivo:

[0091] Los actuales experimentos se diseñaron para investigar la administración de nicotina en forma de aerosol cuando ácido pirúvico pasó sobre la mezcla de tabaco que se enriqueció con base de nicotina a 20% p/p del peso del tabaco seco y se alcalinizó con solución saturada de cal (óxido de calcio).

[0092] Materiales y Método:

[0093] **Mezcla de Tabaco:** Alrededor de 1.5 g de tabaco de cigarrillos Marlboro Lights se trituraron y mezclaron con 300µL de base de nicotina (20% p/p de polvo de tabaco). Después de esperar durante 10 minutos, la mezcla se transfirió entonces a un tubo de ensayo de vidrio con brazo lateral y se trató con 5 mL de solución saturada de óxido de calcio. La mezcla se dejó asentar durante 2 horas a temperatura ambiente y se midió el pH. El pH de la mezcla de tabaco enriquecido con nicotina era 11.91.

[0094] **Ácido Pirúvico:** Alrededor de 2 mL de ácido pirúvico se midieron en un tubo de ensayo de vidrio con brazo lateral para cada experimento, y el flujo de aire se introdujo a través de una pipeta Pasteur.

[0095] **Procedimiento de Ensayo:** Se siguió aquí el método descrito en el Experimento #1, excepto que el tubo B contenía 1.5 g de polvo de tabaco de cigarrillos, 300 µL de base de nicotina y 5 mL de una solución saturada de óxido de calcio.

[0096] **Resultados:**

[0097] Se observó una formación visible de partículas de nicotina y las cantidades medias de nicotina administrada en cada una de 10 inhalaciones de 35 centímetros cúbicos de volumen se suministran en Tabla 2.

[0098] **Tabla 2.** Vapor de ácido pirúvico pasado sobre una mezcla alcalina de tabaco enriquecido con 20% de base de nicotina a temperatura ambiente

Identificación de la Muestra	Nicotina (µg)/inhalación
Ácido pirúvico sobre mezcla-1 alcalina de tabaco enriquecido con 20% p/p de nicotina	27.83
Ácido pirúvico sobre mezcla-2 alcalina de tabaco enriquecido con 20% p/p de nicotina	28.78
Ácido pirúvico sobre mezcla-3 alcalina de tabaco enriquecido con 20% p/p de nicotina	16.90
Ácido pirúvico sobre mezcla-4 alcalina de tabaco enriquecido con 20% p/p de nicotina	25.37
Ácido pirúvico sobre mezcla-5 alcalina de tabaco enriquecido con 20% p/p de nicotina	14.31
Media (en 50 inhalaciones) Nicotina/inhalación = 22.64	

[0099] **Discusión:**

[00100] Los datos sobre la administración de nicotina demostraron claramente que la administración de nicotina se potenció cuando el polvo de tabaco enriquecido con 20% de nicotina se impregnó con una solución saturada de óxido de calcio. El pH más alto favoreció probablemente la formación del

41

aerosol de nicotina. Además, la administración de nicotina fue consistente con una variabilidad aceptable para por lo menos 50 inhalaciones.

[0101] **EXPERIMENTO # 3: ÁCIDO PIRÚVICO SOBRE MEZCLAS ALCALINAS DE TABACO ENRIQUECIDO CON 10% DE BASE DE NICOTINA**

[0102] **Objetivo:**

[0102] La reacción entre agua y gránulos de hidróxido de sodio es exotérmica y, por consiguiente, planteamos la hipótesis de que la temperatura creciente debida a la reacción exotérmica potenciaría la administración de nicotina. En consecuencia, apuntamos a aprovechar el calor generado (*in situ*) por la reacción exotérmica para mejorar la administración del aerosol de nicotina. Como experimento preliminar, iniciamos con 10% p/p de base de nicotina agregada al polvo de tabaco.

[0103] **Materiales y Método:**

[0104] **Mezcla de Tabaco:** Alrededor de 750 mg de tabaco de un cigarrillo Marlboro Lights se trituraron hasta obtener un polvo grueso y se mezclaron con 10% de base de nicotina (75 μ L). Alrededor de 2 gm de gránulos de hidróxido de sodio se trituraron (polvo grueso) y se mezclaron con el polvo de tabaco en un tubo de ensayo de vidrio con brazo lateral. A continuación, se agregaron 3 mL de agua al tubo de ensayo con brazo lateral, y se midieron la temperatura y el pH como 60°C y 8.7, respectivamente.

[0105] **Ácido Pirúvico:** Alrededor de 2 mL de ácido pirúvico se midieron en un tubo de ensayo de vidrio con brazo lateral para cada experimento, y el flujo de aire se introdujo a través de una pipeta Pasteur.

[0106] **Procedimiento de Ensayo:** Se siguió aquí el método descrito en Experimento #1, excepto que el tubo B contenía 750 mg de tabaco en polvo de un cigarrillo, 75 μ L de base de nicotina y 3 mL de agua destilada.

[0107] **Resultados:**

[0108] Se observó una formación visible de partículas, y la cantidad media de nicotina administrada en cada una de las 10 inhalaciones de 35 centímetros de volumen se suministra en la Tabla 3.

[0109] **Tabla 3.** Vapor de ácido pirúvico pasado sobre mezclas alcalinas de tabaco enriquecido con 10% de base de nicotina a temperatura ambiente.

Identificación de la Muestra	Nicotina (µg)/inhalación
Ácido pirúvico sobre mezcla-1 alcalina de tabaco enriquecido con 10% p/p de nicotina	19.35
Ácido pirúvico sobre mezcla-2 alcalina de tabaco enriquecido con 10% p/p de nicotina	19.24
Ácido pirúvico sobre mezcla-3 alcalina de tabaco enriquecido con 10% p/p de nicotina	17.86
Ácido pirúvico sobre mezcla-4 alcalina de tabaco enriquecido con 10% p/p de nicotina	14.75
Ácido pirúvico sobre mezcla-5 alcalina de tabaco enriquecido con 10% p/p de nicotina	12.06
Media (en 50 inhalaciones) Nicotina/inhalación = 16.65	

[0110] **Discusión:**

[0111] Los datos sobre la administración de nicotina demostraron que la reacción exotérmica potenció la administración de nicotina, permitiendo una reducción en el enriquecimiento de nicotina del tabaco desde 20% a 10%. En otras palabras, el enriquecimiento de 10% de nicotina del tabaco en combinación con calor (de la reacción exotérmica) produjo una administración de nicotina similar a la del tabaco enriquecido con 20% de nicotina a temperatura ambiente. Los resultados actuales son muy alentadores, ya que se ha divulgado que algunas especies de tabaco contienen 8 a 10% de nicotina en la hoja. En consecuencia, debe ser posible obtener la formación de aerosol de nicotina usando las hojas de tabaco natural en lugar del tabaco enriquecido con 10% de nicotina. El patrón lineal de la caída en el experimento actual puede correlacionarse con la temperatura reducida (administración dependiente de la temperatura) de la mezcla de tabaco. Nosotros planteamos la hipótesis de que esta caída podría compensarse manteniendo la temperatura de principio a fin del experimento.

[0112] **EXPERIMENTO # 4: ÁCIDO PIRÚVICO SOBRE TABACO ALCALINIZADO CALENTADO, ENRIQUECIDO CON 10% DE BASE DE NICOTINA**

[0113] **Objetivo:**

[0114] Diseñamos este experimento para investigar el efecto de la temperatura sobre la administración de nicotina. En este experimento, un baño de agua sirvió como fuente de calentamiento para calentar la mezcla de tabaco, que se había enriquecido con 10% p/p de base de nicotina.

[0115] **Materiales y Método:**

[0116] **Mezcla de Tabaco:** Alrededor de 750mg de tabaco de cigarrillos Marlboro Lights se trituraron hasta obtener un polvo grueso y se mezclaron con 10% de base de nicotina (75 μ L). Alrededor de 2 gm de gránulos de hidróxido de sodio se trituraron (polvo grueso) y se mezclaron con el polvo de tabaco en un tubo de ensayo de vidrio con brazo lateral. A continuación, se agregaron 3 mL de agua al tubo de ensayo con brazo lateral, y se determinó que la temperatura era 60°C. El pH de la mezcla de tabaco enriquecido con nicotina era 8.7.

[0117] **Ácido Pirúvico:** Alrededor de 2 mL de ácido pirúvico se midieron en un tubo de ensayo de vidrio con brazo lateral para cada experimento, y el flujo de aire se introdujo a través de una pipeta Pasteur.

[0118] **Procedimiento de Ensayo:** Se siguió aquí el método descrito en el Experimento # 1, excepto que el tubo B contenía 750mg de tabaco en polvo de un cigarrillo, 75 μ L de base de nicotina y 3 mL de agua destilada, y el tubo de ensayo de vidrio con brazo lateral se sumergió en un baño de agua. La temperatura del baño de agua varió de 88 a 96.2 °C para el experimento.

[0119] **Resultados:**

[0120] Se observó una formación visible de partículas de nicotina.

Los resultados experimentales sobre las cantidades medias de nicotina administrada en cada una de las 10 inhalaciones de 35 centímetros cúbicos de volumen se suministran en la Tabla 4.

Tabla 4. Vapor de ácido pirúvico pasado sobre una mezcla de tabaco calentado enriquecido con 10% de base de nicotina

Identificación de la Muestra	Nicotina (µg)/inhalación	Temperatura (°C)
Ácido pirúvico sobre mezcla-1 alcalina de tabaco calentado enriquecido con 10% p/p de nicotina	88.52	88.5
Ácido pirúvico sobre mezcla-2 alcalina de tabaco calentado enriquecido con 10% p/p de nicotina	65.69	88.8
Ácido pirúvico sobre mezcla-3 alcalina de tabaco calentado enriquecido con 10% p/p de nicotina	71.79	90.0
Ácido pirúvico sobre mezcla-4 alcalina de tabaco calentado enriquecido con 10% p/p de nicotina	64.15	92.8
Ácido pirúvico sobre mezcla de tabaco alcalino calentado enriquecido con 10% p/p de nicotina	54.88	96.2
Media (en 50 inhalaciones) Nicotina/inhlación = 69.00		

[0121] **Discusión:**

[0122] Los datos de la administración de nicotina mostraron que el calor potenció la administración de nicotina de manera dramática. Aunque hay cierta variabilidad en la administración de nicotina, no existe un patrón lineal de caída. Por consiguiente, es seguro concluir que la aplicación de calor al tabaco enriquecido con nicotina mejoró la administración del aerosol de nicotina significativamente y contribuyó asimismo a disminuir la caída.

[0123] **EXPERIMENTO # 5: ÁCIDO PIRÚVICO SOBRE TABACO ALCALINIZADO CALENTADO, ENRIQUECIDO CON 5% DE BASE DE NICOTINA**

[0124] **Objetivo:**

[0125] Diseñamos este experimento para investigar el efecto de la

temperatura sobre la administración de nicotina cuando vapor de ácido pirúvico pasó sobre el tabaco que se enriqueció con 5% p/p de base de nicotina.

[0126] **Materiales y Método:**

[0127] **Mezcla de Tabaco:** Alrededor de 750 mg de tabaco de un cigarrillo Marlboro Lights se trituraron hasta obtener un polvo grueso y se mezclaron con 5% de base de nicotina (37.5 μ L). Alrededor de 2 gm de gránulos de hidróxido de sodio se trituraron (polvo grueso) y se mezclaron con el polvo de tabaco en un tubo de ensayo con brazo lateral. A continuación, se agregaron 3 mL de agua al tubo de ensayo con brazo lateral, y se determinó que la temperatura era 80°C. El pH de la mezcla de tabaco enriquecido con nicotina fue 8.7.

[0128] **Ácido Pirúvico:** Alrededor de 2 mL de ácido pirúvico se midieron en un tubo de ensayo de vidrio con brazo lateral para cada experimento, y el flujo de aire se introdujo a través de una pipeta Pasteur.

[0129] **Procedimiento de Ensayo:** Se siguió aquí el método descrito en el Experimento #1, excepto que el tubo B contenía 750 mg de tabaco en polvo de un cigarrillo, 37.5 μ L de base de nicotina y 3 mL de agua destilada, y el tubo de ensayo de vidrio con brazo lateral se sumergió en un baño de agua. La temperatura del baño de agua varió desde 87.2 a 88.5 °C para el experimento.

[0130] **Resultados:**

[0131] Se observó una formación visible de partículas de nicotina. Los resultados experimentales sobre las cantidades medias de nicotina administrada en cada una de las 10 inhalaciones de 35 centímetros cúbicos de volumen se suministran en la Tabla 5.

[0132] **Tabla 5.** Vapor de ácido pirúvico pasado sobre mezcla alcalina de tabaco calentado, enriquecido con 5% de base de nicotina

46

Identificación de la Muestra	Nicotina (µg)/inhalación	Temperatura (°C)
Ácido pirúvico sobre mezcla-1 alcalina de tabaco calentado, enriquecido con 5% p/p de nicotina	71.02	88.5
Ácido pirúvico sobre mezcla-2 alcalina de tabaco calentado, enriquecido con 5% p/p de nicotina	81.60	87.9
Ácido pirúvico sobre mezcla-3 alcalina de tabaco calentado, enriquecido con 5% p/p de nicotina	64.19	87.2
Ácido pirúvico sobre mezcla-4 alcalina de tabaco calentado, enriquecido con 5% p/p de nicotina	62.84	87.2
Ácido pirúvico sobre mezcla-5 alcalina de tabaco calentado, enriquecido con 5% p/p de nicotina	59.94	87.4
Ácido pirúvico sobre mezcla-6 alcalina de tabaco alcalino calentado, enriquecido con 5% p/p de nicotina	73.54	87.5
Media (en 60 inhalaciones) Nicotina/inhalación = 68.86		

[0133] **Discusión:**

[0134] Los datos de la administración de nicotina demostraron que el calor potenció la administración de nicotina de manera dramática. La cantidad media de administración de aerosol de nicotina en el experimento actual (con enriquecimiento del 5% de base de nicotina) es comparable con el tabaco enriquecido con 10% de nicotina. Aunque hay cierta variabilidad en la administración de nicotina, no existe un patrón lineal de la caída. Por consiguiente, la aplicación de calor al tabaco enriquecido con nicotina mejoró la administración de aerosol de nicotina en forma significativa y contribuyó asimismo a disminuir la caída. Además, es posible alcanzar una administración más elevada de aerosol de nicotina incluso con un 5% de enriquecimiento de base de nicotina. Éste es un resultado importante ya que se ha divulgado que muchas especies de tabaco tienen alrededor de 5% de nicotina en sus hojas.

[0135] **EXPERIMENTO # 6: ÁCIDO PIRÚVICO SOBRE TABACO ALCALINIZADO CALENTADO**

[0136] **Objetivo:**

CPA

[0137] Los resultados experimentales anteriores (Experimento # 5) demostraron que la administración de aerosol de nicotina se mejoró sustancialmente incluso con un enriquecimiento de 5% p/p de base de nicotina. Por consiguiente, decidimos conducir el experimento actual usando polvo de tabaco sin ningún enriquecimiento con base de nicotina, para ver si hay una formación significativa de aerosol de nicotina.

[0138] **Materiales y Método:**

[0139] **Mezcla de Tabaco:** Alrededor de 750 mg de tabaco de un cigarrillo Marlboro Lights se trituraron hasta obtener un polvo grueso y se mezclaron con alrededor de 2 gm de polvo de hidróxido de sodio en un tubo de ensayo de vidrio con brazo lateral. A continuación, se agregaron 3 mL de agua a la mezcla de tabaco e hidróxido de sodio (se midió la temperatura de la reacción exotérmica entre hidróxido de sodio y agua como 80°C). El pH de la mezcla de tabaco era 8.4.

[0140] **Ácido Pirúvico:** Alrededor de 2 mL de ácido pirúvico se midieron en un tubo de ensayo de vidrio con brazo lateral para cada experimento, y el flujo de aire se introdujo a través de una pipeta Pasteur.

[0141] **Procedimiento de Ensayo:** Se siguió aquí el método descrito en el Experimento #1, excepto que el tubo B contenía 750 mg de tabaco en polvo de cigarrillo y 2 g de hidróxido de sodio y 3 mL de agua destilada; y el tubo de ensayo de vidrio con brazo lateral se sumergió en un baño de agua. La temperatura del baño de agua varió desde 85.5 a 88.5 °C para el experimento.

[0142] **Resultados:**

[0143] Se observó una formación visible de partículas de nicotina. Los resultados experimentales sobre las cantidades medias de nicotina administrada en cada una de las 10 inhalaciones de 35 centímetros cúbicos de volumen se suministran en la Tabla 6.

48

[0144] **Tabla 6.** Vapor de ácido pirúvico pasado sobre una mezcla de tabaco calentado a pH 8.4

Identificación de la Muestra	Nicotina (µg)/inhalación	Temperatura (°C)
Ácido pirúvico sobre mezcla-1 de tabaco calentado	40.73	85.5
Ácido pirúvico sobre mezcla-2 de tabaco calentado	36.49	88.5
Ácido pirúvico sobre mezcla-3 de tabaco calentado	34.55	88.4
Ácido pirúvico sobre mezcla-4 de tabaco calentado	40.64	88.1
Ácido pirúvico sobre mezcla-5 de tabaco calentado	39.87	88.4
Ácido pirúvico sobre mezcla-6 de tabaco calentado	39.66	88.5
Media (en 60 inhalaciones) Nicotina/inhalación = 38.66		

[0145] **Discusión:**

[0146] La cantidad media de administración de aerosol de nicotina en el experimento actual (sin enriquecimiento con base de nicotina) es muy significativa y no existe un patrón lineal de caída en la administración de nicotina durante 60 inhalaciones. Parece probable que el calor sirva para potenciar la evaporación de nicotina y contribuya además a disminuir la caída de la administración de nicotina (la cual se observó en las condiciones experimentales a temperatura ambiente).

[0147] **EXPERIMENTO # 7: ÁCIDO PIRÚVICO SOBRE TABACO ALCALINIZADO CALENTADO A pH 10**

[0148] **Objetivo:**

[0149] Diseñamos el experimento actual basándonos en la teoría de que la concentración aumentada de nicotina no protonada (no ionizada) podía alcanzarse en la mezcla de tabaco incrementando el pH a 10. En consecuencia, la nicotina no ionizada facilitaría la formación de aerosol de nicotina con ácido pirúvico.

[0150] **Materiales y Método:**

[0151] **Mezcla de Tabaco:** Alrededor de 750 mg de tabaco de un cigarrillo Marlboro Light se trituraron hasta obtener un polvo grueso y se mezclaron

49

con alrededor de 2 mg de polvo de hidróxido de sodio en un tubo de ensayo de vidrio con brazo lateral. A continuación, se agregaron 3 mL de agua a la mezcla de tabaco e hidróxido de sodio (se midió la temperatura de la reacción exotérmica entre hidróxido de sodio y agua como 80°C). Se ajustó el pH de la mezcla de tabaco a 10 mediante la adición de una solución saturada de carbonato de potasio y se aumentó el volumen final del la mezcla de tabaco a 11 mL.

[0152] **Ácido Pirúvico:** Alrededor de 2 mL de ácido pirúvico se midieron en un tubo de ensayo de vidrio con brazo lateral para cada experimento, y se introdujo el flujo de aire a través de una pipeta Pasteur.

[0153] **Procedimiento de Ensayo:** Se siguió aquí el método descrito en el Experimento #1, excepto que el tubo B contenía alrededor de 3 mL de la mezcla de tabaco (pH 10) y el tubo de ensayo de vidrio con brazo lateral se sumergió en un baño de agua caliente donde la temperatura varió desde 91.3 a 93.1°C.

[0154] **Resultados:**

[0155] Se observó una formación visible de partículas de nicotina. Los resultados experimentales sobre las cantidades medias de nicotina administrada en cada una de las 10 inhalaciones de 35 centímetros cúbicos de volumen se suministran en la Tabla 7.

[0156] **Tabla 7.** Vapor de ácido pirúvico pasado sobre una mezcla de tabaco calentado, con pH 10

Identificación de la Muestra	Nicotina (µg)/inhalación	Temperatura (°C)
Ácido pirúvico sobre mezcla-1 de tabaco calentado	57.08	92.4
Ácido pirúvico sobre mezcla-2 de tabaco calentado	66.42	93.1
Ácido pirúvico sobre mezcla-3 de tabaco calentado	65.37	93.1
Ácido pirúvico sobre mezcla-4 de tabaco calentado	65.42	92.5
Ácido pirúvico sobre mezcla-5 de tabaco calentado	54.33	91.3
Media (en 50 inhalaciones) Nicotina/inhalación = 61.76		

[0157] **Discusión:**

[0158] La administración de nicotina en el experimento actual es significativamente mayor que el experimento previo (donde el pH de la mezcla de tabaco era 8.4). Es también interesante anotar que se descubrió que las administraciones de nicotina eran sustanciales, aún cuando una porción de la mezcla de tabaco se hizo reaccionar con vapor de ácido pirúvico. Por consiguiente, el ajuste de pH (preferiblemente un pH más elevado) en la mezcla de tabaco es crítica para hacer la nicotina de tabaco disponible en forma no protonada o no ionizada para la reacción con ácido, para proporcionar una administración más alta de nicotina en el aerosol. Es plausible concluir que la combinación de calor y mayor pH (usando el hidróxido de sodio y/o el bicarbonato de sodio o carbonato de potasio o hidróxido de potasio u óxido de calcio o hidróxido de calcio) en la mezcla de tabaco sería un enfoque apropiado para obtener una formación mejorada de aerosol de nicotina con ácido pirúvico.

[0159] **EXPERIMENTO # 8: INVESTIGACIÓN DE LA FORMACIÓN DE AEROSOL DE TABACO CON ÁCIDO PIRÚVICO EN UN DISPOSITIVO MINIATURIZADO/DEL TAMAÑO DE UN CIGARRILLO (10CM DE LARGO Y 8MM DE DIÁMETRO INTERIOR)**

[0160] **Objetivo:**

[0161] El experimento actual se condujo para diseñar un dispositivo del tamaño de un cigarrillo. Por consiguiente, tratamos de traducir el diseño de laboratorio en un tamaño y forma apropiados para uso de un consumidor.

[0162] **Materiales y Método**

[0163] *Materiales de Matriz Utilizados:*

[0164] Muestras de mecha para purificador de aire (fibra X-40495 de Porex Technologies) se utilizaron como una matriz en la cual se cargó ácido pirúvico y una versión enrollada de malla de acero inoxidable (70 S/Malla de Acero, TSI Filtration Technologies, Sanford, NC 27332) con una dimensión de 4mm de diámetro interior (ID) y 6 cm de longitud se usó como una barrera entre la mezcla de tabaco alcalinizado, humedecido, y el flujo de aire de ácido pirúvico.

51

[0165] *Mezcla de Tabaco Usada:*

[0166] Alrededor de 750 mg de tabaco de un cigarrillo Marlboro Light se trituraron hasta obtener un polvo grueso y se mezclaron con alrededor de 2 gm de polvo grueso de hidróxido de sodio y se humedecieron con 1.5 mL de agua destilada en un vaso de pico de vidrio.

[0167] *Diseño Experimental:*

[0168] Un pedazo de mecha de purificador de aire se cargó con 200 µL de ácido pirúvico (elemento fuente de ácido pirúvico). La malla de acero inoxidable enrollada (rollo de acero inoxidable) con arandelas de teflón en ambos extremos se insertó en un tubo de teflón de 8mm de diámetro interior (ID) y 10cm de largo (carcasa exterior). La mezcla de tabaco alcalinizado, humedecido, se empacó entre la carcasa exterior y el rollo de acero inoxidable formando un orificio longitudinal de 4cm de longitud en la carcasa exterior de teflón (elemento fuente de tabaco). El orificio longitudinal se cerró enrollando cinta de teflón y cinta Parafilm de manera que no hubiera fuga. El espacio entre el elemento fuente de ácido pirúvico y el elemento fuente de tabaco era 2 cm. El arreglo de los elementos fuente se hizo de tal modo que un volumen medido de aire (35 centímetros cúbicos con 2 segundos de duración e intervalo entre inhalación de 5 segundos durante 10 veces), extraído por una bomba con jeringa automática, se desplazara primero a través del elemento fuente de ácido pirúvico y luego a través del elemento fuente de tabaco para formar un aerosol. El extremo proximal del dispositivo se conectó a una bomba con jeringa automática que contenía un filtro Cambridge para recoger los productos en aerosol. Para el experimento a temperatura elevada (65-75°C), el dispositivo de 6 cm de largo (que tenía un elemento fuente de tabaco) se enrolló con una cinta térmica que se conectó a un termostato. El dispositivo se calentó/equilibró durante 3 minutos antes de la toma de muestras.

[0169] **Resultados:**

[0170] Las muestras se analizaron con respecto al contenido de

52

nicotina y se indican en la Tabla 8 y la Tabla 9.

[0171] **Tabla 8.** Administración de nicotina en un experimento con un dispositivo miniaturizado a temperatura ambiente

Identificación de la Muestra	Nicotina (µg/inhalación)
Ácido pirúvico en mecha de purificador de aire sobre fuente-1 de tabaco	7.16
Ácido pirúvico en mecha de purificador de aire sobre fuente-2 de tabaco	6.57
Ácido pirúvico en mecha de purificador de aire sobre fuente-3 de tabaco	6.41
Ácido pirúvico en mecha de purificador de aire sobre fuente-4 de tabaco	6.43
Nicotina media (en 40 inhalaciones)	6.64

[0172] **Tabla 9.** Administración de nicotina en un experimento con un dispositivo miniaturizado a temperatura elevada

Identificación de la Muestra	Nicotina (µg/inhalación)
Ácido pirúvico en mecha de purificador de aire sobre fuente-1 de tabaco	43.04
Ácido pirúvico en mecha de purificador de aire sobre fuente-2 de tabaco	62.69
Ácido pirúvico en mecha de purificador de aire sobre fuente-3 de tabaco	71.31
Ácido pirúvico en mecha de purificador de aire sobre fuente-4 de tabaco	70.47
Nicotina media (en 40 inhalaciones)	61.88

[0173] **Discusión:**

[0174] Los datos indican que cuando el ácido y la base se cargaron en una matriz, en este caso, un purificador de aire para el ácido y una malla de acero inoxidable enrollada para la fuente de tabaco, se obtuvo una administración comparable de nicotina como con el aparato experimental utilizado en el Experimento 7. Además, la condición de temperatura elevada (65-75°C) incrementó de manera dramática la administración de nicotina (aproximadamente 10 veces) cuando se compara con la administración de nicotina en condiciones ambiente.



[0175] EXPERIMENTO # 9: DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA DE LAS PARTÍCULAS DE AEROSOL QUE SE GENERARON POR LA NICOTINA EN LAS MEZCLAS DE TABACO ALCALINIZADO Y ÁCIDO PIRÚVICO USANDO UN GENERADOR DE IMPACTOS EN CASCADA

[0176] Alrededor de 2 mL de ácido pirúvico se agregaron a un tubo de ensayo de vidrio con brazo lateral (tubo con ácido) y alrededor de 750 mg de polvo de tabaco de un cigarrillo Marlboro Lights y 2 gm de polvo de hidróxido de sodio o hidróxido de calcio o hidróxido de potasio en otro tubo de ensayo de vidrio con brazo lateral; y alrededor de 3 mL de agua se agregaron al tubo de ensayo (tubo con mezcla de tabaco). El tubo con ácido se conectó al tubo con mezcla de tabaco en forma secuencial en donde el vapor del ácido pasaba sobre la mezcla de tabaco. El tubo con mezcla de tabaco se conectó a un Generador de Impactos en Cascada, el cual tenía 7 etapas (como etapa 3, 4, 5, 6, 7, 8 y filtro). La salida del Generador de Impactos en Cascada se conectó a una almohadilla filtrante Cambridge (filtro de reserva), con el fin de recolectar el producto de aerosol luego de extraer un volumen de 35 centímetros cúbicos de aire en 2 segundos de duración (con intervalos de 5 segundos) durante 100 veces (100 inhalaciones) usando una bomba de jeringa automática. Cada etapa del Generador de Impactos en Cascada se evaluó con respecto al contenido de nicotina, y se calculó en relación con el Diámetro Aerodinámico Medio de Masa (MMAD - *Mass Median Aerodynamic Diameter*) de las partículas de aerosol, y los resultados se suministran en la Tabla 10.

[0177] **Tabla 10.** Determinación de tamaño de partícula del aerosol de tabaco

34

Reactivos	No. de Etapa del Generador de Impactos en Cascada	Nicotina µg/muestra	Diámetro Aerodinámico Medio de Masa Calculado (MMAD) de las partículas de aerosol
Ácido pirúvico sobre mezcla de tabaco alcalinizado (con hidróxido de sodio)	3	3.2	0.55 µm
	4	3.0	
	5	3.0	
	6	2.8	
	7	3.1	
	8	5.0	
	Filtros	24.1	
Ácido pirúvico sobre mezcla de tabaco alcalinizado (con hidróxido de calcio)	3	0.0	0.64 µm
	4	0.0	
	5	0.0	
	6	0.0	
	7	3.7	
	8	31.0	
	Filtros	54.3	
Ácido pirúvico sobre mezcla de tabaco alcalinizado (con hidróxido de potasio)	3	0.0	0.51 µm
	4	0.0	
	5	0.0	
	6	0.0	
	7	0.0	
	8	4.4	
	Filtros	45.7	

SS

[0178] **EXPERIMENTO # 10: INVESTIGACIÓN CUALITATIVA DE COMPUESTOS QUÍMICOS (COMPUESTOS CON CONTENIDO DE NITRÓGENO) EN LAS MUESTRAS OBTENIDAS DE AEROSOL DE TABACO, CIGARRILLO ELECTRÓNICO RUYAN, CIGARRO RUYAN, CIGARRILLO ACCORD Y CIGARRILLO MARLBORO LIGHTS**

[0179] **Objetivo:**

[0180] El experimento actual fue un intento preliminar para identificar el número de compuestos químicos (compuestos con contenido de nitrógeno) en el aerosol de tabaco cuando se comparó con algunos sistemas de administración de nicotina o dispositivos disponibles en el comercio.

[0181] **Materiales y Método:**

[0182] *Recolección de aerosol de tabaco:* Vapor de ácido pirúvico de alrededor de 2 mL de ácido pirúvico en un tubo de ensayo de vidrio con brazo lateral (tubo con ácido) se pasó a otro tubo de ensayo con brazo lateral que contenía alrededor de 750 mg de polvo de tabaco de un cigarrillo Marlboro Lights, 2 gm de hidróxido de sodio y 3 mL de agua. El último tubo se hallaba conectado a un bomba de jeringa automática a través de un filtro Cambridge para recoger 10 inhalaciones 10 (35 centímetros cúbicos, 2 segundos de duración y un intervalo entre inhalación de 5 segundos). El filtro Cambridge se impregnó en 5 mL de metanol y se extrajo para obtener el extracto de aerosol de tabaco.

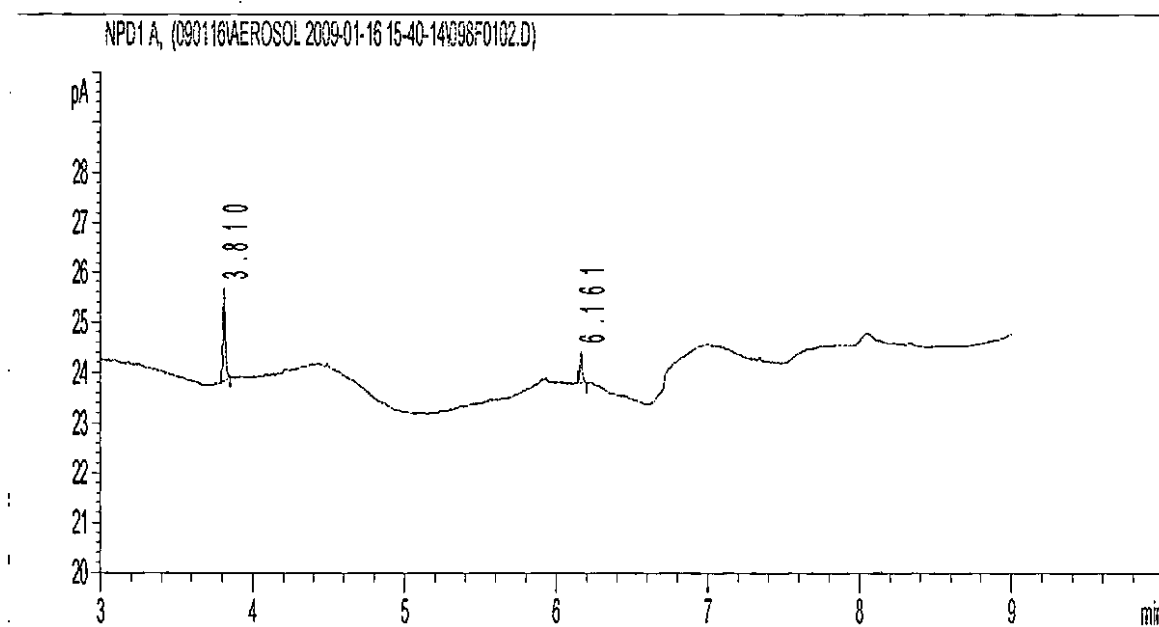
[0183] *Recolección de muestras de productos comerciales:* El cigarrillo Accord se insertó en un sistema de calentamiento Accord y el lado del filtro se conectó a una bomba de jeringa automática. Análogamente, la boquilla de un cigarrillo electrónico Ruyan, un cigarro Ruyan y el filtro de un cigarrillo Marlboro Lights (después de la ignición) se conectaron a la bomba de jeringa automática y se recolectaron 10 inhalaciones (35 centímetros cúbicos, 2 segundos de duración e intervalo entre inhalación de 5 segundos) en un filtro Cambridge de cada dispositivo. El filtro Cambridge se impregnó en 5 mL de metanol y se extrajo para obtener el extracto del cigarrillo Accord, el extracto del cigarrillo electrónico Ruyan, el extracto del cigarro Ruyan y el extracto del cigarrillo Marlboro.

[0184] *Instrumentación:* Alrededor de 1 μ L del extracto de aerosol de tabaco, el extracto del cigarrillo electrónico Ruyan, el extracto del cigarro Ruyan, el extracto del cigarrillo Accord y el extracto del cigarrillo Marlboro se inyectaron individualmente en un sistema de Cromatografía de Gases (Agilent GC-HP6890 Series con NPD). Los parámetros para todas las inyecciones de muestra fueron idénticos.

[0185] **Resultados:**

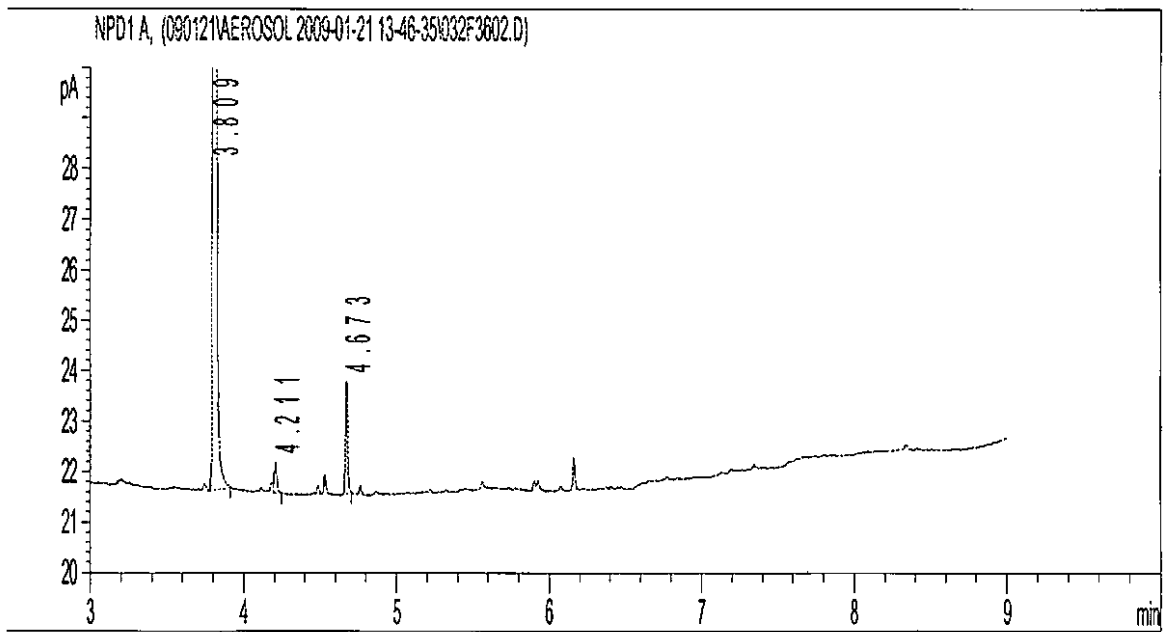
[0186] Los cromatogramas de iones totales (TIC - *total ion chromatograms*) de las muestras examinadas (extracto de aerosol de tabaco, extracto de cigarrillo electrónico Ruyan, extracto de cigarro Ruyan, extracto de cigarrillo Accord y extracto de cigarrillo Marlboro) se presentan en las siguientes imágenes.

[0187] Imagen 1. Cromatograma de Iones Totales del Extracto de Aerosol de Tabaco

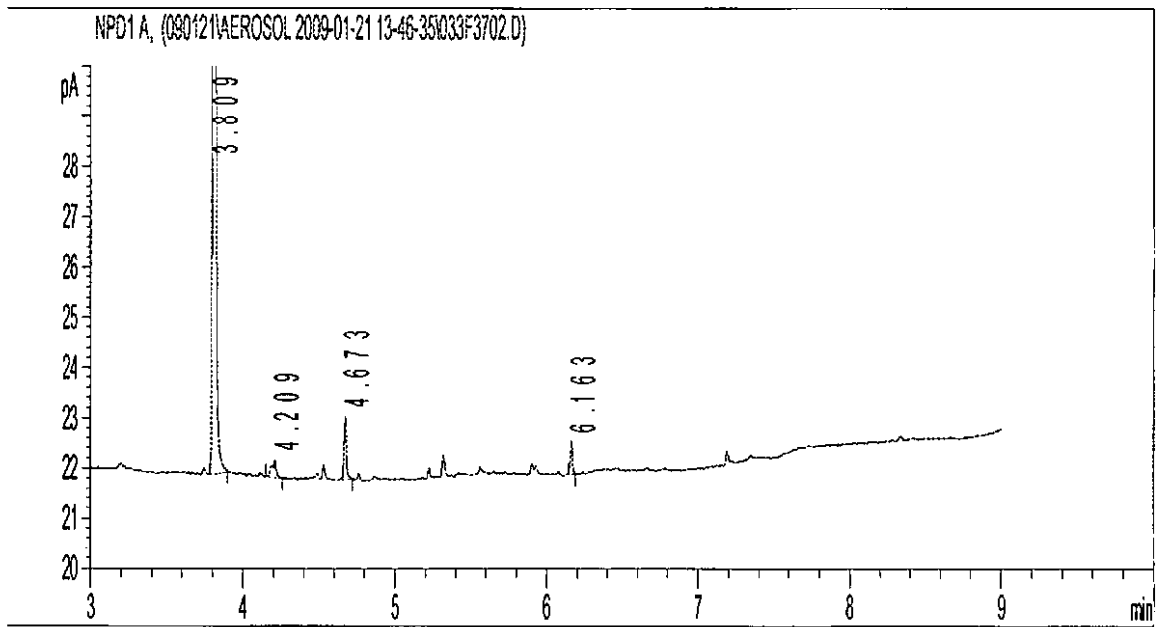


[0188] Imagen 2. Cromatograma de Iones Totales del Extracto del Cigarrillo Electrónico Ruyan

57

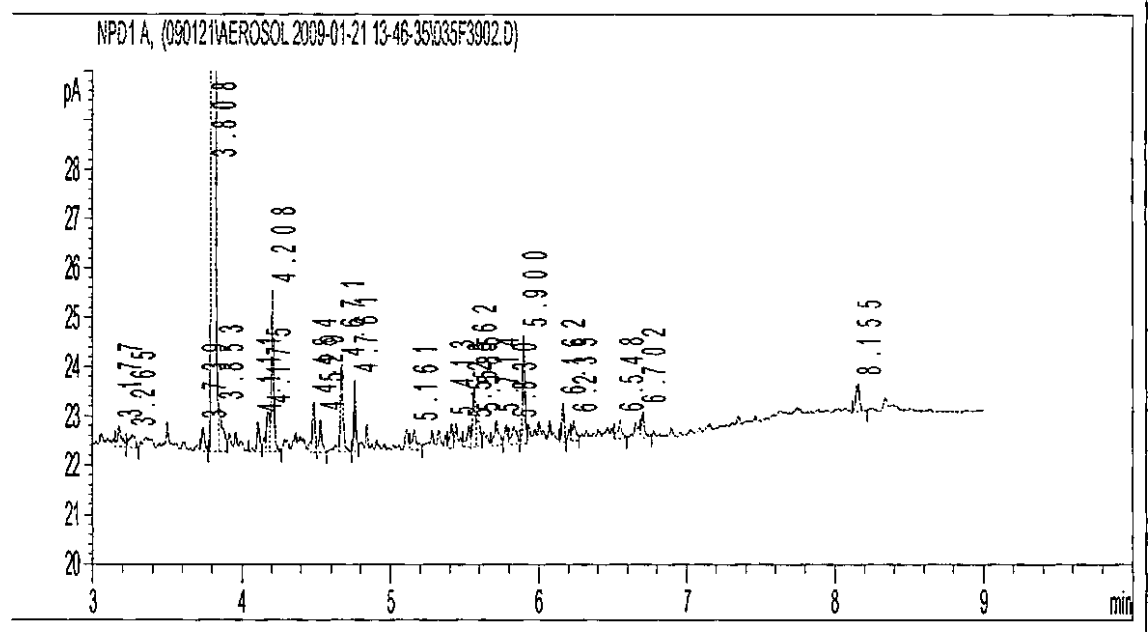


[0189] Imagen 3. Cromatograma de Iones Totales del Extracto de Cigarro Ruyan

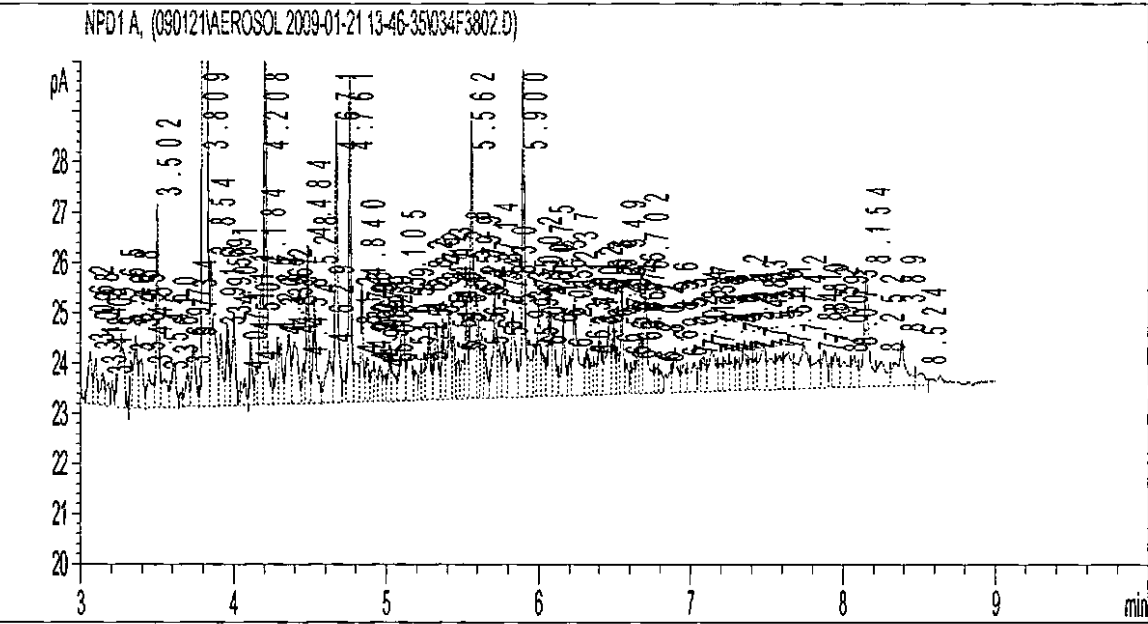


[0190] Imagen 4. Cromatograma de Iones Totales del Extracto de Cigarrillo Accord

58



[0191] Imagen 5. Cromatograma de Iones Totales del Extracto de Cigarrillo Marlboro



[0192] Discusión:

[0193] La ilustración gráfica (el eje *x* es el tiempo de retención y el eje *y* es el factor de respuesta) del cromatograma de iones totales (TIC) del extracto de aerosol de tabaco demostró claramente que el extracto tiene dos picos para compuestos con contenido de nitrógeno. Aunque sabíamos que el pico en el tiempo de retención 3.8 es para nicotina, la sustancia responsable del otro pico en el tiempo de retención 6.16 no se identificó. Basándonos en los TICs cualitativos, es muy claro que el extracto de aerosol de tabaco es el más puro, mientras que el extracto del cigarrillo Marlboro es la mezcla más compleja de compuestos con

59

contenido de nitrógeno. Por lo demás, ciertos compuestos con contenido de nitrógeno se han vinculado con los efectos carcinógenos en fumadores; el aerosol de tabaco evitará la administración de estos compuestos carcinógenos. De estos resultados experimentales puede concluirse que el aerosol de tabaco es un sistema superior de administración de nicotina con una cantidad insignificante de otros químicos con contenido de nitrógeno, cuando se compara con el arte previo.

[0194] DISPOSITIVOS EJEMPLARES ADAPTADOS PARA USO CON LOS MÉTODOS EN ESTA ESPECIFICACIÓN

[0195] Los dispositivos de administración de algunas incorporaciones constan de una carcasa que simula un artículo para fumar tabaco. La carcasa puede simular el tamaño, forma, y/o configuración de cualquier artículo empleado para fumar tabaco. Ejemplos no limitantes de artículos para fumar tabaco de acuerdo con la presente invención incluyen cigarrillos, cigarros, y pipas.

[0196] Los dispositivos de administración de algunas incorporaciones constan de una carcasa que simula un dispositivo farmacéutico de inhalación. La carcasa puede simular el tamaño, forma, y/o configuración de cualquier dispositivo farmacéutico usado para inhalación. Ejemplos no limitantes de dispositivos farmacéuticos de inhalación de acuerdo con la presente invención incluyen, inhaladores dosimétricos, inhaladores dosimétricos presurizados, inhaladores de polvo seco, nebulizadores e inhaladores a base de líquido.

[0197] Dispositivos Ejemplares

[0198] Figura 1 es una representación esquemática simplificada de un dispositivo para uso en un proceso paralelo de formación de partículas. La pared exterior del dispositivo **90** puede ser un material aislante, flexible, tal como papel de aluminio brillante y/o material deformable que define dos paredes concéntricas con una barrera de aire o vacío intermedio. Los compartimientos **100** y **110** contienen la fuente de nicotina de un producto natural y la fuente del compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s), respectivamente. Éstos están separados por una pared divisoria **120**. El vehículo gaseoso ingresa a los compartimientos **100** y **110** a través de las aberturas **130** y

60

140, respectivamente, recoge vapor de nicotina y compuesto formador de partículas, y los transporta a la cámara de mezclado **150** donde deflectores opcionales **160** crean turbulencia para mezclar. Las partículas de nicotina resultantes pasan entonces a través del compartimiento opcional **170**, el cual puede tener un filtro **180**, por ejemplo, para eliminar el compuesto sin reaccionar para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s). Las partículas que contienen nicotina se transportan entonces por el vehículo gaseoso fuera de la abertura **185**. El elemento **190** es la fuente de compuesto para formar partículas que contienen nicotina. El elemento fuente **190** puede ser, por ejemplo, un tapón de fibra de ePTFE saturado con ácido pirúvico. En esta incorporación, la fuente de nicotina **200** es un tapón de tabaco finamente cortado o molido contenido por una envoltura de malla, flexible, **205** que tiene poros de 3-5 micrómetros. Dentro del tabaco se encuentran compuestos de alcalinización en polvo **210** tales como NaOH en este ejemplo. También envuelta con la fuente de nicotina **200** hay una ampolla **220** de agua o una solución acuosa tal como agua saturada con NaCl. La ampolla **220** se adapta para romperse con la aplicación de presión para deformar la pared exterior **90** y comprimir la envoltura **205**. Esto libera el agua que disuelve el compuesto de alcalinización NaOH **210**. Generalmente esta reacción es exotérmica y aporta por consiguiente calor para aumentar aún más la liberación de nicotina. La utilización de la reacción química como la fuente de calentamiento se dará por lo general en incorporaciones en las que la pared exterior del dispositivo **90** es un material aislante, flexible. Asimismo, la temperatura puede controlarse opcionalmente por láminas flexibles de elemento de calentamiento **230** y **240** que recubren los compartimientos **100** y **110** y/o un elemento de calentamiento integral con la pared divisoria **120**. Los elementos de calentamiento serán alimentados generalmente por una pila **250**. Para un almacenamiento a largo plazo (v.g. > 90 días), el dispositivo puede adaptarse para sellarse y/o resellarse en las aberturas **130**, **140** y **185**. En configuraciones alternativas, los compartimientos **100** y **110** pueden disponerse en secuencia lineal de tal manera que un vehículo gaseoso pase a través de uno, luego del otro, en sucesión, antes de ingresar en la cámara de mezclado **150**.

[0199] Figuras 2A-C ilustran un dispositivo ejemplar que tiene una configuración secuencial con la fuente del compuesto para formar partículas que contienen nicotina (ácido pirúvico), luego la fuente de nicotina de un producto

natural (tabaco). Los detalles de este dispositivo se divulgan en la discusión del Experimento # 8 anterior y en los textos de las figuras.

[0200] POSIBILIDAD DE APLICACIÓN INDUSTRIAL

[0201] Los métodos y dispositivos en esta especificación son útiles para la administración terapéutica de nicotina para cesar de fumar, reducción de los daños y/o sustitución. Adicionalmente, los dispositivos y métodos en esta especificación son útiles como un sistema general de administración de nicotina, alternativo, en lugar de la combustión de tabaco o productos de alta temperatura (más de 150 grados C).

[0202] Aunque la presente invención y sus ventajas se han descrito en detalle, debe entenderse que pueden introducirse varios cambios, sustituciones y alteraciones en esta especificación sin apartarse del espíritu y el ámbito de la invención, como se define en las reivindicaciones anexas. Más aún, el ámbito de la presente solicitud no pretende limitarse a las incorporaciones particulares del proceso, máquina, fabricación, composición del material, medios, métodos y pasos descritos en la especificación. Como una persona experta en el arte apreciará fácilmente a partir de la divulgación de la presente invención, procesos, máquinas, fabricación, composiciones de material, medios, métodos, o pasos, existentes en la actualidad o a desarrollarse posteriormente, que desempeñen sustancialmente la misma función u obtengan sustancialmente el mismo resultado que las correspondientes incorporaciones descritas en esta especificación, pueden utilizarse de acuerdo con la presente invención. Por consiguiente, las reivindicaciones anexas pretenden incluir dentro de su ámbito tales procesos, máquinas, fabricaciones, composiciones de material, medios, métodos, o pasos.

[0203] Todas las referencias y demás información citada, o identificada en otra forma en esta especificación, se incorporan por el presente por referencia en su totalidad como si cada una de ellas se hubiera incorporado así en forma separada.

REIVINDICACIONES:

1. Un dispositivo para administrar nicotina a un sujeto, constando el dispositivo de una carcasa, carcasa que incluye:
 - a) una entrada y una salida en comunicación entre sí y adaptadas de tal manera que un vehículo gaseoso pueda pasar a la carcasa a través de la entrada, atravesar la carcasa y salir de la carcasa a través de la salida, comprendiendo el dispositivo desde la entrada a la salida:
 - b) una primera área interna en comunicación con la entrada, incluyendo la primera área interna una fuente del compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s) o una fuente de nicotina de un producto natural,
 - c) una segunda área interna en comunicación con la primera área interna, incluyendo la segunda área interna la otra fuente enumerada para el paso b) y,
 - d) opcionalmente, una tercera área interna en comunicación con la segunda área interna y la salida.
2. Un dispositivo para administrar nicotina a un sujeto, constando el dispositivo de una carcasa, carcasa que incluye:
 - a) una entrada y una salida en comunicación entre sí y adaptadas de tal manera que un vehículo gaseoso pueda pasar a la carcasa a través de la entrada, atravesar la carcasa y salir de la carcasa a través de la salida, comprendiendo el dispositivo desde la entrada a la salida:
 - b) una primera área interna en comunicación con la entrada, incluyendo la primera área interna una fuente del compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s),

63

- c) una segunda área interna en comunicación con la entrada, incluyendo la segunda área interna una fuente de nicotina de un producto natural, y
 - d) opcionalmente, una tercera área interna en comunicación con las áreas internas primera y segunda y la salida.
3. El dispositivo de las reivindicaciones 1 y 2 en donde la fuente del compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s) incluye un elemento de adsorción con el compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s) adsorbidos en él.
 4. El dispositivo de la reivindicación 3 en donde el elemento de adsorción o elementos incluye por lo menos uno de vidrio, aluminio, tereftalato de polietileno (PET), tereftalato de polibutileno (PBT), politetrafluoroetileno (PTFE o TEFLON®), politetrafluoroetileno expandido (ePTFE) (ePTFE se describe por ejemplo en la Patente de los Estados Unidos No. 4,830,643), y BAREX®.
 5. Los dispositivos de las reivindicaciones 1-4, que comprenden además un primer depósito en comunicación con la fuente del compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s), incluyendo el primer depósito el compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s).
 6. Los dispositivos de las reivindicaciones 1-5, que comprenden la tercera área interna, conteniendo la tercera área interna opcionalmente un elemento de turbulencia del vehículo gaseoso y/o un elemento fuente adicional.
 7. El dispositivo de las reivindicaciones 1-6, que consta además de un elemento de área interna en comunicación con la salida, que contiene opcionalmente un agente purificador.
 8. Un método de administrar nicotina a un sujeto por inhalación, método

que comprende los pasos de:

- a) en primer lugar, poner un vehículo gaseoso en comunicación con una fuente de nicotina de un producto natural que contiene una nicotina,
- b) en segundo lugar, poner el vehículo gaseoso en comunicación con una fuente de un compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s), y
- c) en tercer lugar, proveer el vehículo gaseoso que contiene la nicotina a un sujeto.

9. Un método de administrar nicotina a un sujeto por inhalación, método que comprende los pasos de:

- a) en primer lugar, poner un vehículo gaseoso en comunicación con una fuente de un compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s),
- b) en segundo lugar, poner el vehículo gaseoso en comunicación con una fuente de nicotina de un producto natural que contiene una nicotina, y
- c) en tercer lugar, proveer el vehículo gaseoso que contiene la nicotina a un sujeto.

10. Un método de administrar nicotina a un sujeto por inhalación, método que comprende los pasos de:

- a) poner un primer vehículo gaseoso en comunicación con una fuente de un compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s),
- b) poner un segundo vehículo gaseoso en comunicación con una fuente de nicotina de un producto natural que contiene una

65

nicotina,

- c) combinar los vehículos gaseosos primero y segundo para formar partículas de nicotina en un vehículo gaseoso combinado, y
 - d) suministrar el vehículo gaseoso combinado que contiene las partículas de nicotina a un sujeto.
11. El método de las reivindicaciones 8-10, en donde la fuente del compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s) incluye una pluralidad de áreas internas que contienen dos o más compuestos precursores.
12. El método de la reivindicación 11 en donde el compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s) comprende cloruro de amonio, y los dos o más compuestos precursores contienen amoníaco y cloruro de hidrógeno.
13. Los métodos de las reivindicaciones 8-11, en donde el compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s) incluye un ácido.
14. El método de la reivindicación 13, en donde el ácido es un ácido orgánico.
15. El método de la reivindicación 14, en donde el ácido orgánico tiene una presión de vapor mayor que la base de nicotina a una temperatura dada.
16. El método de la reivindicación 15, en donde la temperatura dada es 25, 30, 40, 45, 60, 70 o 100 grados C.
17. El método de las reivindicaciones 14-16 en donde el ácido se selecciona del grupo conformado por ácido 3-metil-2-oxovalérico, ácido pirúvico, ácido 2-oxovalérico, ácido 4-metil-2-oxovalérico, ácido 3-metil-2-oxobutanoico, ácido 2-oxooctanoico y combinaciones de los anteriores.

18. El método de la reivindicación 8-17, en donde las partículas de nicotina formadas son menores que 6 micrones en Diámetro Aerodinámico Medio de Masa.
19. El método de las reivindicaciones 8-18, que comprende además el paso de aumentar la temperatura del compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s), la fuente del compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s), la nicotina y/o otro(s) alcaloide(s), la fuente de nicotina de un producto natural y/o el vehículo gaseoso.
20. Un método sustitución de un producto de tabaco que comprende administrar nicotina a un sujeto por el método de las reivindicaciones 8-19 para sustituir nicotina derivada de un producto de tabaco de combustión, tal como cigarrillos y cigarros.
21. Un dispositivo configurado para ser capaz de llevar a cabo el método de las reivindicaciones 8-20.
22. Cualquiera de los métodos precedentes o dispositivos en donde la fuente de nicotina de un producto natural se ha tratado para aumentar la liberación de nicotina volátil y/o otro(s) alcaloide(s), de la fuente de nicotina de un producto natural, por uno o más de los siguientes:
 - a) desmenuzar la fuente de nicotina de un producto natural tal como cortar, picar o moler;
 - b) aumentar el pH de la fuente de nicotina de un producto natural por encima del pH neutro, tal como por encima de pH 8.0, por encima de pH 9.0 o por encima de pH 10.0;
 - c) mezclar u homogenización de la fuente de nicotina de un producto natural para producir una suspensión licuada, opcionalmente depurada para eliminar alguna a toda la materia particulada visible;

- d) enriquecer la fuente de nicotina de un producto natural con una base de nicotina;
 - e) tratar la fuente de nicotina de un producto natural con enzimas o detergentes para descomponer la celulosa contenida en él, con el fin de hacer la nicotina más disponible para liberación mediante la volatilización u otros medios;
 - f) usar mallas moleculares u otros desecantes para reducir el contenido de agua de la fuente de nicotina de un producto natural, con el fin de incrementar la concentración relativa de nicotina; y/o
 - g) usar una solución con alto contenido de sal tal como solución saturada de NaCl o salmuera para extraer nicotina y otros alcaloides.
23. Cualquiera de los métodos precedentes o dispositivos, en donde la temperatura de uno o más de a) la fuente de nicotina, b) la fuente del compuesto para formar partículas que contienen nicotina y/o otro(s) alcaloide(s) y/o c) el vehículo gaseoso, están por debajo de 150 grados C, preferiblemente por debajo de 100 grados C, tal como 25, 30, 40, 45, 60, 70 u 80 ± 5 grados C.

RESUMEN

La invención se refiere a dispositivos y métodos para administrar nicotina y/o otros alcaloides de tabaco, otras plantas y otras fuentes naturales. Más particularmente, la invención se refiere a dispositivos y métodos para administrar un aerosol de nicotina a los pulmones de un usuario sin combustión de los materiales fuente de nicotina.

69

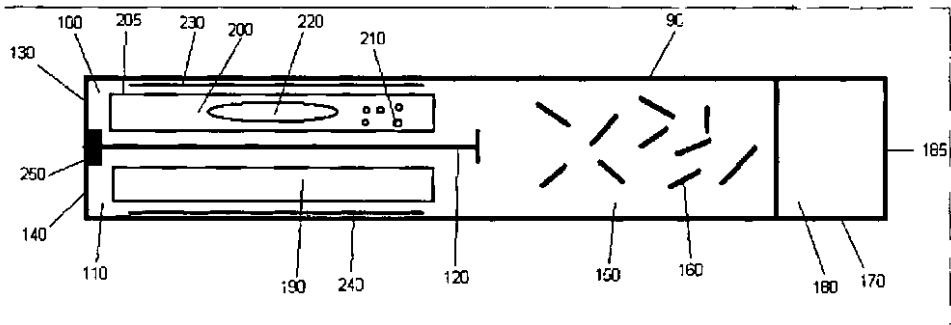
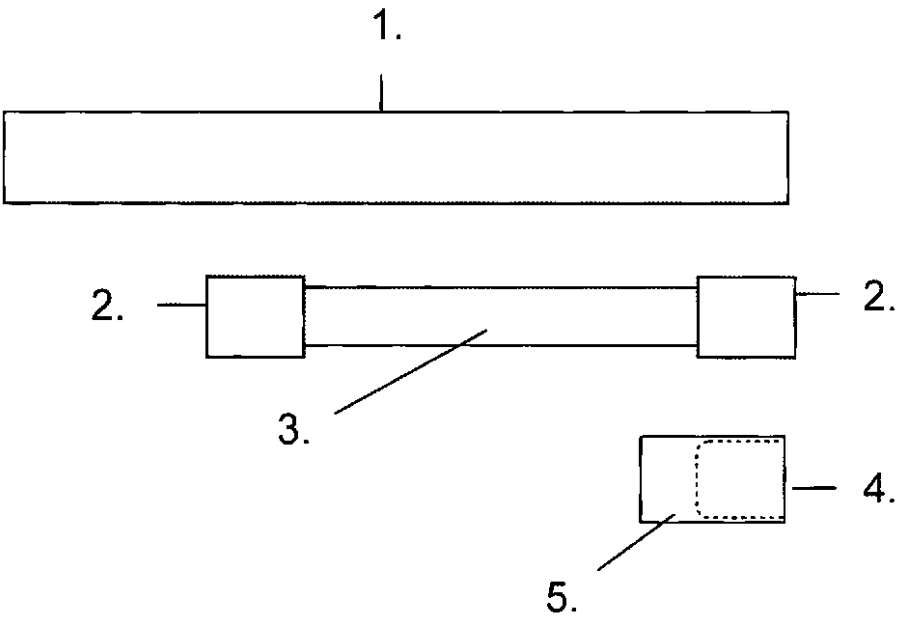


FIGURA 1

Figura 2A



70

Figura 2B

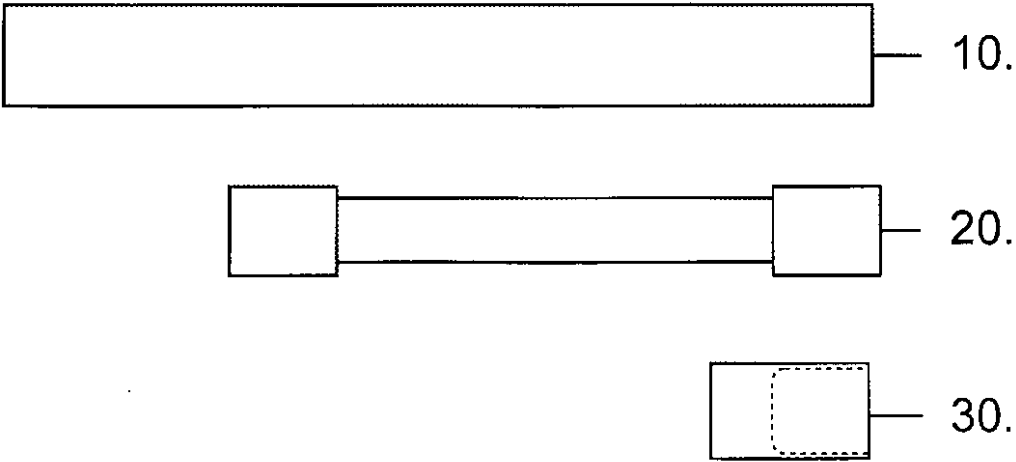
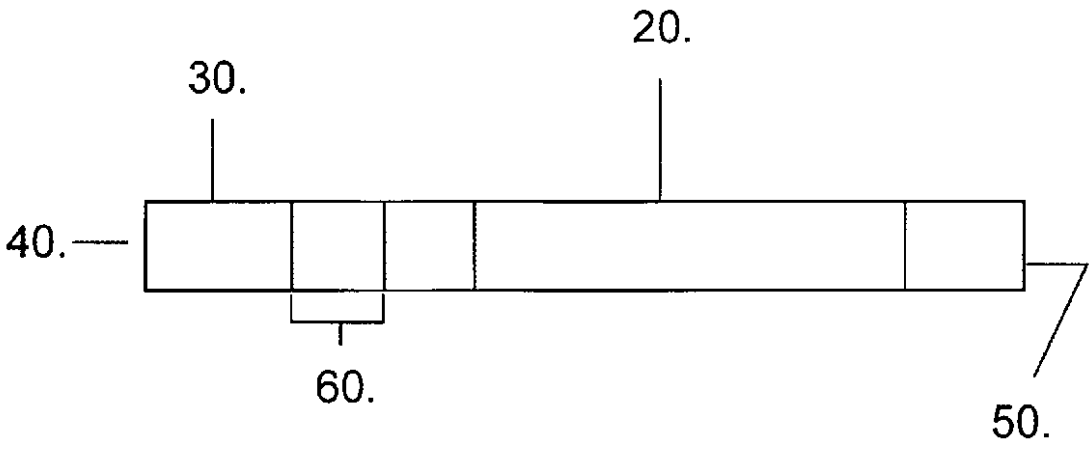


Figura 2C



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2010/026614

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61M 11/00 (2010.01)

USPC - 128/202.21

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC(8) - A61M 11/00 (2010.01)

USPC - 128/202.21; 424/489; 514/343

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Micropatent, Google Patents

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2008/0241255 A1 (ROSE et al) 02 October 2008 (02.10.2008) entire document	1, 2, 8, 9, 10
A	US 6,990,978 B2 (SHAYAN) 31 January 2006 (31.01.2006) entire document	1, 2, 8, 9, 10
A	US 6,772,756 B2 (SHAYAN) 10 August 2004 (10.08.2004) entire document	1, 2, 8, 9, 10
A	US 4,715,387 A (ROSE) 29 December 1987 (29.12.1987) entire document	1, 2, 8, 9, 10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 April 2010

Date of mailing of the international search report

10 MAY 2010

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Blaine R. Copenheaver

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774

72

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2010/026614

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 3-7, 11-23
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

WHITE, Allen, E.
Fulbright & Jaworski L.L.P.
Fulbright Tower
1301 McKinney, Suite 5100
Houston, TX 77010-3095
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year)

10 August 2011 (10.08.2011)

Applicant's or agent's file reference

HO-P03639W00

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US2010/026614

International filing date (day/month/year)

09 March 2010 (09.03.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

DUKE UNIVERSITY
Dumc 3664
Durham, NC 27710
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

PHILIP MORRIS PRODUCTS SA
Quai Jeanrenaud
3 Neuchâtel
Switzerland

State of Nationality

CH

State of Residence

CH

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Bai Lingfei

e-mail pt02.pct@wipo.int

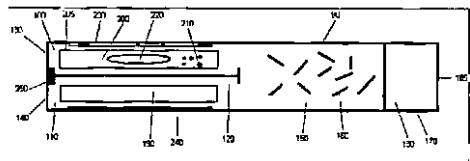
Telephone No. +41 22 338 74 02

Facsimile No. +41 22 338 89 65

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61M 011/000	
22) Fecha de solicitud:		(71)Solicitante(s) PHILIP MORRIS PRODUCTS S.A.	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 61/160,904	(32) Fecha 17/03/2009	(33) País US
		(72) Inventor(es) SETH D. ROSE Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 17/10/2011		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 23/09/2010	
Fecha de presentación de la solicitud: 09/03/2010		N° publicación: WO 2010/107613 A1	
No. de solicitud PCT/US2010/026614			
(54) Título: SISTEMA DE GENERACIÓN DE AEROSOL DE NICOTINA A BASE DE TABACO			

Resumen:

La invención se refiere a dispositivos y métodos para administrar nicotina y/o otros alcaloides de tabaco, otras plantas y otras fuentes naturales. Más particularmente, la invención se refiere a dispositivos y métodos para administrar un aerosol de nicotina a los pulmones de un usuario sin combustión de los materiales fuente de nicotina.



Sobre
con
Artes

76

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0083893
		Bogotá D.C., Agosto 29 de 2011 - 17:43:12

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411768173	29/08/2011	43.576.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LUNDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00 571.000.00
			\$571.000.00
			=====

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-114437- -00000-0000
Fecha: 2011-09-06 11:34:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 79

CCLO: 12770-841-057-7.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0078952

Bogotá D.C., Agosto 16 de 2011 - 17:18:01

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764091	16/08/2011	55.696.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				\$1.000.00

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-114437-00000-0000

Fecha: 2011-09-06 11:34:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 79

COLO: 12770-841-057-7

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 16 de 2011 - 17:18:12

78

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

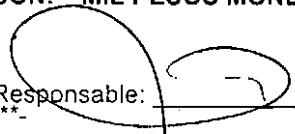
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0078953
		Bogotá D.C., Agosto 16 de 2011 - 17:18:01

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764091	16/08/2011	55.696.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00 1.000.00
			\$1.000.00

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-114437-00000-0000
Fecha: 2011-09-06 11:34:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 79

COLO: 12770-841057-7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0081385

Bogotá D.C., Agosto 22 de 2011 - 17:01:47

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764102	22/08/2011	56.093.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	21 CERTIFICACIONES	14.000.00	14.000.00
				\$14.000.00

SON: **CATORCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-114437-00000-0000

Fecha: 2011-09-06 11:34:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 79

COLO: 12770-841-057-7.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 22 de 2011 - 17:01:58

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0081470

Bogotá D.C., Agosto 22 de 2011 - 17:01:47

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764102	22/08/2011	56.093.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	5 TRAMITES DE SOL. DE MODELO DE UTILIDAD	335.000.00	335.000.00
				\$335.000.00

SON: **TRESCIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-114437-00000-0000
Fecha: 2011-09-06 11:34:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 79

COLO: 12770-841-057-7

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 22 de 2011 - 17:02:02



PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☒

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐