

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 974 205**

51 Int. Cl.:

A24B 15/167 (2010.01)

A24F 40/10 (2010.01)

A61K 31/465 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.10.2019 PCT/GB2019/053096**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.05.2020 WO20089641**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2019 E 19798369 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.02.2024 EP 3873249**

54 Título: **Formulación aerosolizable**

30 Prioridad:

01.11.2018 GB 201817866
03.05.2019 GB 201906242

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.06.2024

73 Titular/es:

NICOVENTURES TRADING LIMITED (100.0%)
Globe House, 1 Water Street
London WC2R 3LA, GB

72 Inventor/es:

CABOT, ROSS

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 974 205 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulación aerosolizable

5 **Campo de la invención**

La presente descripción se refiere a una formulación aerosolizable, un método para formar la misma, un envase que la contiene, un dispositivo que la contiene y procesos y usos de la misma.

10 **Antecedentes de la invención**

15 Los sistemas electrónicos de suministro de aerosol, como los cigarrillos electrónicos, generalmente contienen un depósito de líquido que se va a vaporizar, que generalmente contiene nicotina. Cuando un usuario inhala en el dispositivo, se activa un calentador para vaporizar una pequeña cantidad de líquido, que por lo tanto es inhalado por el usuario. El documento de patente US2016/198759A1 describe un sistema electrónico de suministro de aerosol que comprende un fluido de vapeo mejorado.

20 El uso de cigarrillos electrónicos en el Reino Unido ha crecido rápidamente, y se ha estimado que ahora hay más de un millón de personas que los usan en el Reino Unido.

25 Un desafío al que se enfrenta al proporcionar tales sistemas es proporcionar desde el dispositivo de suministro de aerosol un aerosol para inhalar que proporcione a los consumidores una experiencia aceptable. Algunos consumidores pueden preferir un cigarrillo electrónico que genere un aerosol que "imite" de cerca el humo inhalado de un producto de tabaco, tal como un cigarrillo. Los aerosoles de los cigarrillos electrónicos y el humo de los productos de tabaco, como los cigarrillos, proporcionan al usuario una compleja cadena de sabor en la boca, absorción de nicotina en la boca y la garganta, seguida de absorción de nicotina en los pulmones. Estos diversos aspectos son descritos por los usuarios en términos de sabor, intensidad/calidad, impacto, irritación/suavidad y recompensa de nicotina. La nicotina contribuye a una serie de estos factores, y está fuertemente asociada con factores como el impacto, la irritación y la suavidad; estos son fácilmente percibidos por los consumidores, y los cigarrillos electrónicos pueden ofrecer demasiado o muy poco de estos parámetros para los consumidores, dependiendo de las preferencias individuales. La recompensa de la nicotina es particularmente compleja, ya que resulta tanto de la cantidad como de la velocidad con la que la nicotina se absorbe desde el revestimiento de la boca, esto es típicamente nicotina en la fase de vapor, y de la cantidad y velocidad de la nicotina que se absorbe desde los pulmones, esto es típicamente nicotina en la fase de partículas del aerosol que se inhala. Cada uno de estos factores, y su equilibrio, pueden contribuir en gran medida a la aceptabilidad de un cigarrillo electrónico por parte del consumidor. Por lo tanto, proporcionar medios para optimizar la experiencia general de vapeo es deseable para los fabricantes de cigarrillos electrónicos.

35 Otro desafío al que se enfrentan estos sistemas es la continua demanda de reducción de daños. El daño de los cigarrillos y los dispositivos de cigarrillos electrónicos proviene principalmente de sustancias tóxicas. Por lo tanto, existe el deseo de reducir o eliminar los componentes que pueden formar tóxicos.

40 **Breve descripción de la invención**

45 En un aspecto, se proporciona una formulación aerosolizable que comprende

- (i) agua presente en una cantidad de al menos 70% en peso con base en la formulación aerosolizable
- (ii) uno o más sabores a encapsular;
- 50 (iii) uno o más materiales encapsulantes que comprenden una o más ciclodextrinas seleccionadas del grupo que consiste en 2-hidroxi-propil- α -ciclodextrina, 2-hidroxi-propil- β -ciclodextrina, 2-hidroxi-propil- γ -ciclodextrina y mezclas de las mismas;
- (iv) nicotina; y
- 55 (v) al menos un ácido;

en donde en presencia de agua la energía de unión del uno o más materiales encapsulantes con el uno o más sabores a encapsular es de -0,5 a -8 kcal/mol.

60 En un aspecto, se proporciona una formulación aerosolizable que comprende

- (i) agua en una cantidad de al menos 70% en peso con base en la formulación aerosolizable
- 65 (ii) uno o más sabores a encapsular;

(iii) uno o más materiales encapsulantes que tienen una solubilidad en agua de al menos 50% de la solubilidad en agua del uno o más sabores a encapsular, en donde el uno o más materiales encapsulantes comprenden una o más ciclodextrinas seleccionadas del grupo que consiste en 2-hidroxi-propil- α -ciclodextrina, 2-hidroxi-propil- β -ciclodextrina, 2-hidroxi-propil- γ -ciclodextrina y mezclas de las mismas;

5

(iv) nicotina; y

(v) al menos un ácido.

10 En un aspecto, se proporciona un proceso para formar un aerosol, el proceso comprende aerosolizar una formulación aerosolizable que comprende

(i) agua presente en una cantidad de al menos 70% en peso con base en la formulación aerosolizable

15

(ii) uno o más sabores a encapsular;

(iii) uno o más materiales encapsulantes que comprenden una o más ciclodextrinas seleccionadas del grupo que consiste en 2-hidroxi-propil- α -ciclodextrina, 2-hidroxi-propil- β -ciclodextrina, 2-hidroxi-propil- γ -ciclodextrina y mezclas de las mismas; y

20

(iv) al menos un ácido;

en donde en presencia de agua la energía de unión del uno o más materiales encapsulantes con el uno o más sabores a encapsular es de -0,5 a -8 kcal/mol.

25

En un aspecto, se proporciona una formulación aerosolizable contenida que comprende

(a) un envase; y

30

(b) una formulación aerosolizable que comprende

(i) agua presente en una cantidad de al menos 70% en peso con base en la formulación aerosolizable

35

(ii) uno o más sabores a encapsular;

(iii) uno o más materiales encapsulantes que comprenden una o más ciclodextrinas seleccionadas del grupo que consiste en 2-hidroxi-propil- α -ciclodextrina, 2-hidroxi-propil- β -ciclodextrina, 2-hidroxi-propil- γ -ciclodextrina y mezclas de las mismas;

40

(iv) nicotina; y

(v) al menos un ácido;

45 en donde en presencia de agua la energía de unión del uno o más materiales encapsulantes con el uno o más sabores a encapsular es de -0,5 a -8 kcal/mol.

45

En un aspecto, se proporciona un sistema electrónico de suministro de aerosol que comprende:

50

(a) un aerosolizador para aerosolizar la formulación para inhalación por un usuario del sistema electrónico de suministro de aerosol;

(b) una fuente de alimentación que comprende una celda o batería para suministrar energía al aerosolizador

(c) una formulación aerosolizable que comprende

55

(i) agua presente en una cantidad de al menos 70% en peso con base en la formulación aerosolizable

(ii) uno o más sabores a encapsular; y

60

(iii) uno o más materiales encapsulantes que comprenden una o más ciclodextrinas seleccionadas del grupo que consiste en 2-hidroxi-propil- α -ciclodextrina, 2-hidroxi-propil- β -ciclodextrina, 2-hidroxi-propil- γ -ciclodextrina y mezclas de las mismas; y

65

(iv) al menos un ácido;

en donde en presencia de agua la energía de unión del uno o más materiales encapsulantes con el uno o más sabores a encapsular es de -0,5 a -8 kcal/mol.

5 En un aspecto, se proporciona un proceso para mejorar las propiedades sensoriales de una formulación aerosolizada, el proceso comprende las etapas de aerosolizar una formulación aerosolizable que comprende

(i) agua;

10 (ii) uno o más sabores a encapsular; y

(iii) uno o más materiales encapsulantes que comprenden una o más ciclodextrinas seleccionadas del grupo que consiste en 2-hidroxi-propil- α -ciclodextrina, 2-hidroxi-propil- β -ciclodextrina, 2-hidroxi-propil- γ -ciclodextrina y mezclas de las mismas; y

15 (iv) al menos un ácido;

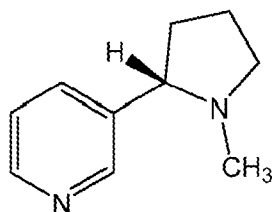
en donde en presencia de agua la energía de unión del uno o más materiales encapsulantes con el uno o más sabores a encapsular es de -0,5 a -8 kcal/mol.

20 DESCRIPCIÓN DETALLADA

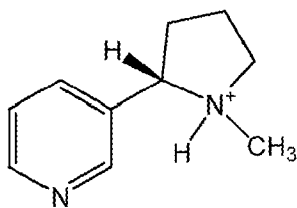
Como se expone en la presente en un aspecto, se proporciona una formulación aerosolizable que comprende (i) agua; (ii) uno o más sabores a encapsular; (iii) uno o más encapsulantes que comprenden una o más ciclodextrinas seleccionadas del grupo que consiste en 2-hidroxi-propil- α -ciclodextrina, 2-hidroxi-propil- β -ciclodextrina, 2-hidroxi-propil- γ -ciclodextrina y mezclas de estas; (iv) nicotina; y (v) al menos un ácido; en donde en presencia de agua la energía de unión del uno o más materiales encapsulantes con el uno o más sabores a encapsular es de -0,5 a -8 kcal/mol.

Se ha descubierto que se puede proporcionar un sistema ventajoso en el que, en presencia de agua, la energía de unión del uno o más materiales encapsulantes con el uno o más sabores a encapsular es de -0,5 a -8 kcal/mol. Hemos descubierto que mediante la selección de uno o más materiales encapsulantes junto con la selección del uno o más sabores a encapsular, de modo que los dos materiales tengan la energía requerida para unirse, se proporciona un sistema de suministro de sabor ventajoso. En particular, el sistema de suministro de sabor se une al sabor lo suficientemente fuerte como para que se suministre durante el uso, pero no tan fuertemente como para que no se disocie en uso del material encapsulante. Por lo tanto, un sabor puede suministrarse de forma estable mientras se sigue proporcionando una fuerte liberación de sabor para el usuario final.

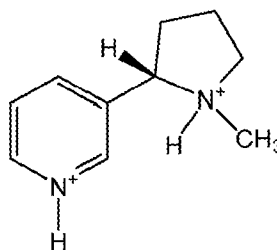
Como entenderá un experto en la técnica, la nicotina puede existir en forma no protonada, forma monoprotonada o forma diprotonada. Las estructuras de cada uno de estos formularios se dan a continuación.



40 Nicotina no protonada



Nicotina monoprotonada



Nicotina diprotonada

La referencia en la especificación a la forma protonada significa tanto nicotina monoprotonada como nicotina diprotonada. La referencia en la especificación a las cantidades en forma protonada significa la cantidad combinada de nicotina monoprotonada y nicotina diprotonada. Además, cuando se hace referencia a una formulación completamente protonada, se entenderá que en cualquier momento puede haber cantidades muy pequeñas de nicotina no protonada presente, por ejemplo, menos del 1% de nicotina no protonada.

Para facilidad de referencia, estos y otros aspectos de la presente invención se analizan ahora en encabezados de sección apropiados. Sin embargo, las enseñanzas de cada sección no se limitan necesariamente a cada sección en particular.

50 Energía de unión

Como se expone en la presente, en presencia de agua la energía de unión del uno o más materiales encapsulantes con el uno o más sabores a encapsular es de -0,5 a -8 kcal/mol.

55

ES 2 974 205 T3

En un aspecto, la energía de unión puede determinarse mediante modelado molecular y, en particular, utilizando ensamblado realizado en Autodock 4.2 [The Scripps Research Institute, La Jolla, CA, EUA] (Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009). Autodock4 and AutodockTools4: automated docking with selective receptor flexibility. J. Computational Chemistry, 2785-2791). El ensamblado realizado en Autodock 4.2 se puede realizar utilizando los siguientes ajustes:

Espaciado de puntos de cuadrícula (Angstroms): 0,375

Número de puntos de cuadrícula en cada dirección cartesiana

x: 40

y: 40

z: 40

Posición inicial especificada por el usuario para el ligando: aleatoria

Desplazamiento diedro relativo inicial: aleatorio

Diedros relativos iniciales especificados por el usuario: aleatorios

Parámetro de búsqueda de ensamblado: Algoritmo genético

Número de ensamblados de GA solicitados: 10 corridas

Tamaño de la población: 150

Número máximo de evaluaciones: 2500000

Número máximo de individuos principales que sobreviven automáticamente: 1

Tasa de mutación genética: 0,02

Tasa de cruzamiento: 0,08

Modo de cruzamiento GA: "twopt"

Media de la distribución de Cauchy para la mutación génica (parámetro alfa): 0

Varianza de la distribución de Cauchy para la mutación génica (parámetro beta): 1

Número de generaciones desde la selección de los peores individuos : 10

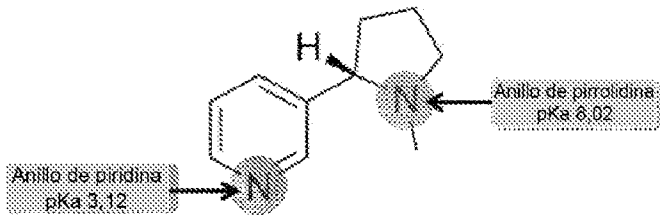
Salida de ensamblado: Lamarckian GA

En un aspecto, en presencia de agua la energía de unión del uno o más materiales encapsulantes con el uno o más sabores a encapsular es de -1 a -8 kcal/mol. En un aspecto, en presencia de agua, la energía de unión del uno o más materiales encapsulantes con el uno o más sabores a encapsular es de -1,5 a -8 kcal/mol. En un aspecto, en presencia de agua, la energía de unión del uno o más materiales encapsulantes con el uno o más sabores a encapsular es de -2 a -8 kcal/mol. En un aspecto, en presencia de agua, la energía de unión del uno o más materiales encapsulantes con el uno o más sabores a encapsular es de -2,5 a -8 kcal/mol. En un aspecto, en presencia de agua, la energía de unión del uno o más materiales encapsulantes con el uno o más sabores a encapsular es de -3 a -8 kcal/mol. En un aspecto, en presencia de agua, la energía de unión del uno o más materiales encapsulantes con el uno o más sabores a encapsular es de -3,5 a -8 kcal/mol. En un aspecto, en presencia de agua, la energía de unión del uno o más materiales encapsulantes con el uno o más sabores a encapsular es de -4 a -8 kcal/mol. En un aspecto, en presencia de agua, la energía de unión del uno o más materiales encapsulantes con el uno o más sabores a encapsular es de -4,5 a -8 kcal/mol. En un aspecto, en presencia de agua, la energía de unión del uno o más materiales encapsulantes con el uno o más sabores a encapsular es de -5 a -8 kcal/mol. En un aspecto, en presencia de agua, la energía de unión del uno o más materiales encapsulantes con el uno o más sabores a encapsular es de -5 a -7,5 kcal/mol. En un aspecto, en presencia de agua, la energía de unión del uno o más materiales encapsulantes con el uno o más sabores a encapsular es de -5 a -7 kcal/mol.

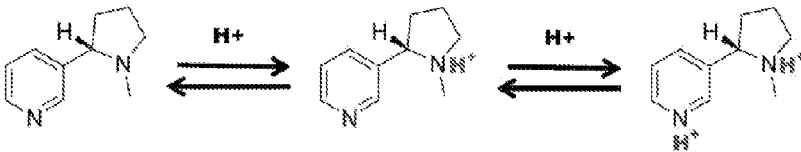
En un aspecto, en presencia de agua, la energía de unión del uno o más materiales encapsulantes con el uno o más sabores a encapsular es de -0,5 a -7,5 kcal/mol. En un aspecto, en presencia de agua, la energía de unión del uno o más materiales encapsulantes con el uno o más sabores a encapsular es de -0,5 a -7 kcal/mol. En un aspecto, en presencia de agua, la energía de unión del uno o más materiales encapsulantes con el uno o más sabores a encapsular es de -0,5

En un aspecto, del 50 al 99% en peso de la nicotina presente en la formulación está en forma protonada. En un aspecto, del 55 al 99% en peso de la nicotina presente en la formulación está en forma protonada. En un aspecto, del 60 al 99% en peso de la nicotina presente en la formulación está en forma protonada. En un aspecto, del 65 al 99% en peso de la nicotina presente en la formulación está en forma protonada. En un aspecto, del 70 al 99% en peso de la nicotina presente en la formulación está en forma protonada. En un aspecto, del 75 al 99% en peso de la nicotina presente en la formulación está en forma protonada. En un aspecto, del 80 al 99% en peso de la nicotina presente en la formulación está en forma protonada. En un aspecto, del 85 al 99% en peso de la nicotina presente en la formulación está en forma protonada. En un aspecto, del 90 al 99% en peso de la nicotina presente en la formulación está en forma protonada.

Las cantidades pertinentes de nicotina que están presentes en la formulación en forma protonada se especifican en este documento. Estas cantidades pueden ser calculadas fácilmente por un experto en la técnica. Nicotina, 3-(1-metilpirrolidin-2-il) piridina, es una base diprótica con pKa de 3,12 para el anillo piridina y 8,02 para el anillo pirrolidina. Puede existir en formas protonadas dependientes de pH (mono y diprotonadas) y no protonadas (base libre) que tienen diferentes biodisponibilidades.



La distribución de la nicotina protonada y no protonada variará según los diversos aumentos de pH.



La fracción de nicotina no protonada será predominante a niveles altos de pH, mientras que al disminuir el pH aumentará la fracción de nicotina protonada (mono o di-dependiendo del pH). Si se conocen la fracción relativa de nicotina protonada y la cantidad total de nicotina en la muestra, se puede calcular la cantidad absoluta de nicotina protonada.

La fracción relativa de nicotina protonada en la formulación puede calcularse mediante la ecuación de Henderson-Hasselbalch, que describe el pH como una derivación de la ecuación de la constante de disociación ácida, y se emplea ampliamente en sistemas químicos y biológicos. Considere el siguiente equilibrio:



La ecuación de Henderson-Hasselbalch para este equilibrio es:

$$pH = pKa + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$$

Donde [B] es la cantidad de nicotina no protonada (es decir, base libre), [BH+] la cantidad de nicotina protonada (es decir, ácido conjugado) y pKa es el valor pKa de referencia para el anillo de nitrógeno de nicotina (pKa=8,02). La fracción relativa de nicotina protonada puede derivarse del valor alfa de la nicotina no protonada calculado a partir de la ecuación de Henderson-Hasselbalch como:

$$\% \text{ de nicotina protonada} = 100 - \left\{ \frac{\frac{[B]}{[BH^+]}}{1 + \frac{[B]}{[BH^+]}} \times 100 \right\}$$

La determinación de los valores pKa de las formulaciones de nicotina se llevó a cabo utilizando el enfoque básico descrito en "Spectroscopic investigations into the acid-base properties of nicotine at different temperatures", Peter M. Clayton, Carl A. Vas, Tam T. T. Bui, Alex F. Drake and Kevin McAdam, .Anal. Methods, 2013,5, 81-88.

Ácido

La formulación aerosolizable comprende además un ácido. El ácido puede ser cualquier ácido adecuado. En un aspecto el ácido es un ácido orgánico. En un aspecto el ácido es un ácido carboxílico. En un aspecto el ácido es un ácido carboxílico orgánico.

5 En un aspecto, el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, ácido láctico, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido pirúvico, ácido levulínico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido sórbico, ácido propiónico, ácido fenilacético y mezclas de los mismos. En un aspecto, el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido benzoico, ácido levulínico, ácido láctico, ácido sórbico y mezclas de los mismos. En un aspecto, el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido benzoico, ácido levulínico y mezclas de los mismos. En un aspecto el ácido es por lo menos ácido cítrico. En un aspecto el ácido consiste en ácido cítrico.

10 En un aspecto, el ácido se selecciona de ácidos que tienen un pka de desde 2 hasta 5. En un aspecto el ácido es un ácido débil. En un aspecto el ácido es un ácido orgánico débil.

15 En un aspecto, el ácido tiene una solubilidad en agua de al menos 2 g/L a 20 °C. En un aspecto, el ácido tiene una solubilidad en agua de al menos 5 g/L a 20 °C. En un aspecto, el ácido tiene una solubilidad en agua de al menos 10 g/L a 20 °C. En un aspecto, el ácido tiene una solubilidad en agua de al menos 20 g/L a 20 °C. En un aspecto, el ácido tiene una solubilidad en agua de al menos 50 g/L a 20 °C. En un aspecto, el ácido tiene una solubilidad en agua de al menos 100 g/L a 20 °C. En un aspecto, el ácido tiene una solubilidad en agua de al menos 200 g/L a 20 °C. En un aspecto, el ácido tiene una solubilidad en agua de al menos 300 g/L a 20 °C. En un aspecto, el ácido tiene una solubilidad en agua de al menos 400 g/L a 20 °C. En un aspecto, el ácido tiene una solubilidad en agua de al menos 500 g/L a 20 °C. En un aspecto, el ácido tiene una solubilidad en agua de al menos 600 g/L a 20 °C. En un aspecto, el ácido tiene una solubilidad en agua de al menos 700 g/L a 20 °C. En un aspecto, el ácido tiene una solubilidad en agua de al menos 800 g/L a 20 °C. En un aspecto, el ácido tiene una solubilidad en agua de al menos 900 g/L a 20 °C. En un aspecto, el ácido tiene una solubilidad en agua de al menos 1000 g/L a 20 °C. En un aspecto, el ácido tiene una solubilidad en agua de al menos 1100 g/L a 20°C.

La relación molar del ácido a la nicotina se puede seleccionar según se desee. En un aspecto, la relación molar del ácido con la nicotina es desde 5:1 hasta 1:5. En un aspecto, la relación molar del ácido con la nicotina es desde 4:1 hasta 1:4. En un aspecto, la relación molar del ácido con la nicotina es desde 3:1 hasta 1:3. En un aspecto, la relación molar del ácido con la nicotina es desde 2:1 hasta 1:2. En un aspecto, la relación molar del ácido con la nicotina es desde 1,5:1 hasta 1:1,5. En un aspecto, la relación molar del ácido con la nicotina es desde 1,2:1 hasta 1:1,2. En un aspecto, la relación molar del ácido con la nicotina es desde 5:1 hasta 1:1. En un aspecto, la relación molar del ácido con la nicotina es desde 4:1 hasta 1:1. En un aspecto, la relación molar del ácido con la nicotina es desde 3:1 hasta 1:1. En un aspecto, la relación molar del ácido con la nicotina es desde 2:1 hasta 1:1. En un aspecto, la relación molar del ácido con la nicotina es desde 1,5:1 hasta 1:1. En un aspecto, la relación molar del ácido con la nicotina es desde 1,2:1 hasta 1:1.

30 En un aspecto el contenido total del ácido presente en la formulación no es mayor que 5 moles equivalentes basado en la nicotina. En un aspecto el contenido total del ácido presente en la formulación no es mayor que 4 moles equivalentes basado en la nicotina. En un aspecto el contenido total del ácido presente en la formulación no es mayor que 3 moles equivalentes basado en la nicotina. En un aspecto el contenido total del ácido presente en la formulación no es mayor que 2 moles equivalentes basado en la nicotina. En un aspecto el contenido total del ácido presente en la formulación no es mayor que 1 moles equivalentes basado en la nicotina.

45 En un aspecto el contenido total del ácido presente en la formulación no es mayor que 0,01 moles equivalentes basado en la nicotina. En un aspecto el contenido total del ácido presente en la formulación no es mayor que 0,05 moles equivalentes basado en la nicotina. En un aspecto el contenido total del ácido presente en la formulación no es mayor que 0,1 moles equivalentes basado en la nicotina. En un aspecto el contenido total del ácido presente en la formulación no es mayor que 0,2 moles equivalentes basado en la nicotina. En un aspecto el contenido total del ácido presente en la formulación no es mayor que 0,3 moles equivalentes basado en la nicotina. En un aspecto el contenido total del ácido presente en la formulación no es mayor que 0,4 moles equivalentes basado en la nicotina. En un aspecto el contenido total del ácido presente en la formulación no es mayor que 0,5 moles equivalentes basado en la nicotina. En un aspecto el contenido total del ácido presente en la formulación no es mayor que 0,7 moles equivalentes basado en la nicotina.

55 El ácido puede estar presente en cualquier cantidad adecuada. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad no mayor que 6% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,01 hasta 6% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,02 hasta 6% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,05 hasta 6% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,08 hasta 6% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,01 hasta 5% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,02 hasta 5% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,05 hasta 5% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,08 hasta 5% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad no mayor que 4% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,01 hasta 4% en peso

basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,02 hasta 4% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,05 hasta 4% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,08 hasta 4% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad no mayor que 3% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,01 hasta 3% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,02 hasta 3% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,05 hasta 3% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,08 hasta 3% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad no mayor que 2% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,01 hasta 2% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,02 hasta 2% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,05 hasta 2% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,08 hasta 2% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad no mayor que 1% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,01 hasta 1% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,02 hasta 1% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,05 hasta 1% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,08 hasta 1% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,1 hasta 1% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad no mayor que 0,6% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,01 hasta 0,6% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,02 hasta 0,6% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,05 hasta 0,6% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,08 hasta 0,6% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,1 hasta 0,6% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad no mayor que 0,5% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,01 hasta 0,5% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,02 hasta 0,5% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,05 hasta 0,5% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,08 hasta 0,5% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad no mayor que 0,2% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,01 hasta 0,2% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,02 hasta 0,2% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,05 hasta 0,2% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,08 hasta 0,2% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad no mayor que 0,1% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,01 hasta 0,1% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,02 hasta 0,1% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,05 hasta 0,1% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, el ácido está presente en una cantidad de desde 0,08 hasta 0,1% en peso basado en la formulación aerosolizable.

La cantidad de ácido y la solubilidad del ácido pueden seleccionarse de forma que una cantidad determinada de ácido se disuelva en el agua. En un aspecto al menos 20% del ácido se disuelve en agua a 20 °C. En un aspecto al menos 20% del ácido se disuelve en agua a 25 °C. En un aspecto al menos 20% del ácido se disuelve en agua a 30 °C. En un aspecto al menos 35% del ácido se disuelve en agua a 20 °C. En un aspecto al menos 40% del ácido se disuelve en agua a 20 °C. En un aspecto al menos 45% del ácido se disuelve en agua a 20 °C. En un aspecto al menos 50% del ácido se disuelve en agua a 20 °C. En un aspecto al menos 55% del ácido se disuelve en agua a 20 °C.

Sabor

La formulación aerosolizable comprende uno o más sabores o componentes saborizantes. Tal como se usan en el presente documento, los términos "sabor" y "saborizante" se refieren a materiales que, cuando las normativas locales lo permitan, pueden usarse para crear un sabor o aroma deseado en un producto para consumidores adultos. Pueden incluir extractos (por ejemplo, regaliz, hortensia, corteza blanca japonesa hoja de magnolia, manzanilla, fenogreco, clavo, mentol, menta japonesa, anís, canela, hierba aromática, gaulteria, cereza, mora, melocotón, manzana, Drambuie, bourbon, whisky escocés, whiskey, menta verde, menta piperita, lavanda, cardamomo, apio, cascarilla, nuez moscada, sándalo, bergamota, geranio, esencia de miel, aceite de rosas, vainilla, aceite de limón, aceite de naranja, casia, alcaravea, coñac, jazmín, ylang-ylang, salvia, hinojo, pimienta, jengibre, anís, cilantro, café o un aceite de menta de cualquier especie del género Mentha), potenciadores del sabor, bloqueadores de los receptores del amargor, activadores o estimuladores de los receptores sensoriales, azúcares y/o sustitutos de azúcares (por ejemplo, sucralosa, acesulfamo potásico, aspartamo, sacarina, ciclamatos, lactosa, sacarosa, glucosa, fructosa, sorbitol o manitol), y otros aditivos tales como carbón vegetal, clorofila, minerales, productos botánicos o agentes refrescantes del aliento. Pueden ser ingredientes de imitación,

sintéticos o naturales o mezclas de los mismos. Pueden estar en cualquier forma adecuada, por ejemplo, aceite, líquido o polvo.

5 El uno o más sabores se puede seleccionar de dodecan-1-ol; octan-1-ol; 4-metil-1-propan-2-il-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano; 2,4,5-trimetilfenol; 2,4,6-trimetilfenol; 2,4-dimetilbenzaldehído; 2-etoxi-3-metilpirazina; 2-etilfenol; 2-etilpirazina; 2-metoxi-3-(2-metilpropil)pirazina; ácido 5-metil-2-propan-2-ilhex-2-enal; 2-metilpent-2-enóico; 2-butan-2-il-3-metoxipirazina; 3,5,5-trimetilciclohexano-1,2-diona; 3-etilfenol; [(z)-hex-3-enil] 3-metilbutanoato; 3-metilnonano-2,4-diona; 3-metilbut-2-eno-1-tiol; 3-metil-1h-indol; 3-metilfenol; 3-propilfenol; oxolan-2-ona; 4-(hidroximetil)-2-metoxifenol; 4-metilfenol; 2-metoxi-4-propilfenol; 4-propilfenol; [4-(3-oxobutil)fenil] acetato; 5-etil-2-metoxifenol; (e)-5-metilhept-2-en-4-ona; (e)-5-metil-2-fenilhex-2-enal; 5-vinil-2,3-dimetilpirazina; 2-etil-6-metoxifenol; 2-metoxi-6-metilfenol; 6-metilcromen-2-ona; 1,1-dietoxietano; 1-(4-metoxifenil)etanona; ácido acético; 3-hidroxibutan-2-ona; 1-feniletanona; hexano-2,3-diona; 1-pirazin-2-iletanona; 1-(2-piridil)etanona; 1-piridin-4-iletanona; 1-(1,3-tiazol-2-il)etanona; 1-(5-metilfuran-2-il)etanona; prop-2-enil 6-ciclohexilhexanoato; prop-2-enil hexanoato; prop-2-enil nonanoato; pentil butanoato; (2z)-2-(fenilmetilideno)heptanal; pentil hexanoato; 1-metoxi-4-[(e)-prop-1-enil]benceno; acetato de (4-metoxifenil)metilo; formato de (4-metoxifenil)metilo; 15 benzaldehído; dimetoximetilbenceno; 4-metil-2-fenil-1,3-dioxolano; fenilmetil acetato; fenilmetanol; 2-feniletanol; fenilmetil 3-fenilprop-2-enoato; fenilmetil formato; fenilmetil 2-fenilacetato; 1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-6-ol; (1-metil-2-oxo-propil) butanoato; 2,3-dihidroxibutano; butan-1-ol; butil 2-metilbutanoato; butil acetato; butil butanoato; (1-butoxi-1-oxopropan-2-il) butanoato; butil 3-metilbutanoato; 5-butil-4-metiloxolan-2-ona; ácido butanoico; oxolan-2-ona; 2-metil-5-propan-2-ilfenol; 2-metil-5-prop-1-en-2-ilciclohex-2-en-1-ol; 4-metil-1-propan-2-ilciclohex-3-en-1-ol; 2-metil-5-prop-1-en-2-ilciclohex-2-en-1-ona; (5s)-2-metil-5-prop-1-en-2-ilciclohex-2-en-1-ona; (5r)-2-metil-5-prop-1-en-2-ilciclohex-2-en-1-ona; (1r,4e,9s)-4,11,11-trimetil-8-metilidenobicyclo[7.2.0]undec-4-eno; 4,5-epoxi-4,11,11-trimetil-8-metilenobicyclo[7.2.0]undecano; (e)-3-fenilprop-2-enal; ácido 3-fenilprop-2-enóico; acetato [(e)-3-fenilprop-2-enil]; [(e)-3-fenilprop-2-enil] (e)-3-fenilprop-2-enoato; z-dec-4-enal; (z)-non-6-en-1-ol; 3,7-dimetilocta-2,6-dienal; 3,7-dimetiloct-6-enal; acetato 3,7-dimetiloct-6-en-1-ol; 3,7-dimetiloct-6-enil; (e)-1-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexa-1,3-dienil)but-2-en-1-ona; (e)-1-(2,6,6-trimetil-1-ciclohex-2-enil)but-2-en-1-ona; 1-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexenil)but-2-en-1-ona; 6-pentiloxan-2-ona; 5-hexiloxolan-2-ona; decanal; ácido decanoico; dietil propanedioato; 2,3-dietilpirazina; dietil decanodioato; croman-2-ona; 3-metil-2-pentilciclopent-2-en-1-ona; 1,3-dimetoxibenceno; 1,4-dimetoxibenceno; 2,6-dimetoxifenol; (2-metil-1-fenilpropan-2-il) butanoato; 2,3-dimetilpirazina; 2,5-dimetilpirazina; 2,6-dimetilpirazina; metilsulfanildisulfanilmetano; 3,4-dimetilciclopentano-1,2-diona; 3-hidroxi-4,5-dimetil-5h-furan-2-ona; 2,6-dimetilhept-5-enal; 4-hidroxi-2,5-dimetilfuran-3-ona; 2,6-dimetilpiridina; fenoxibenceno; 6-heptiloxan-2-ona; 5-octiloxolan-2-ona; etil 3-metilsulfanilpropanoato; 3-hidroxibutanoato de etilo; acetato de etilo; 3-oxobutanoato de etilo; benzoato de etilo; butanoato de etilo; 3-fenilprop-2-enoato de etilo; decanoato de etilo; formato de etilo; 4-etil-2-metoxifenol; heptanoato de etilo; hexanoato de etilo; 2-metilpropanoato de etilo; 3-metilbutanoato de etilo; 2-hidroxiopropanoato de etilo; dodecanoato de etilo; 4-oxopentanoato de etilo; 2-etil-3-hidroxipiran-4-ona; 3-metil-3-feniloxirane-2-carboxilato de etilo; tetradecanoato de etilo; nonanoato de etilo; octanoato de etilo; (z)-octadec-9-enoato de etilo; hexadecanoato de etilo; propanoato de etilo; (e)-but-2-enoato de etilo; (e)-oct-2-enoato de etilo; pentanoato de etilo; 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído; 2-etil-3,5-dimetilpirazina; 3-etil-2-hidroxiciclopent-2-en-1-ona; 2-metilbutanoato de etilo; 2-metilpentanoato de etilo; 2-etil-3-metilpirazina; 2-etil-3,5-dimetilpirazina; etil-3-hexenoato; 5-etil-3-hidroxi-4-metil-5h-furan-2-ona; 5-etil-4-hidroxi-2-metilfuran-3-ona; 4-etilfenol; 3-etilpiridina; 4-etilpiridina; 4,7,7-trimetil-8-oxabicyclo[2.2.2]octano; 2-metoxi-4-prop-2-enilfenol; (1s,4r,6s)-1,5,5-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-6-ol; acetato de furan-2-ilmetilo; furan-2-ilmetanotiol; propanoato de furan-2-ilmetilo; (2e)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ol; acetato de [(2e)-3,7-dimetilocta-2,6-dienil]; (5e)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona; formato de [(2e)-3,7-dimetilocta-2,6-dienil]; ácido (2r,3s,4r,5r)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexanoico; acetato de 1,3-diacetiloxipropan-2-il; 2-metoxifenol; 5-propiloxolan-2-ona; ácido heptanoico; heptan-1-ol; oxacicloheptadec-7-en-2-ona; 6-metiloxan-2-ona; 5-etiloxolan-2-ona; hexanal; ácido hexanoico; hexan-1-ol; (z)-hex-3-en-1-ol; [(z)-hex-3-enil] acetato; hex-2-enal; ácido hex-3-enóico; ácido (e)-hex-2-enóico; hex-2-en-1-ol; acetato de hex-2-enilo; [(z)-hex-3-enil] butanoato; [(z)-hex-3-enil] formato; hex-3-enil 2-metilbutanoato; hexil 2-metilbutanoato; hexil acetato; hexil butanoato; hexil formato; hexil hexanoato; hexil 2-hidroxiopropanoato; hexil octanoato; (1e,4e,8e)-2,6,6,9-tetrametilcicloundeca-1,4,8-trieno; 2-hidroxi-4-metilbenzaldehído; 4-hidroxi-5-metilfuran-3-ona; 7-hidroxi-3,7-dimetiloctanal; 4-(4-hidroxifenil)butan-2-ona; 4-(2,6,6-trimetil-1-ciclohex-2-enil)but-3-en-2-ona; 4-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexenil)but-3-en-2-ona; (e)-4-[(1s,5r)-2,5,6,6-tetrametil-1-ciclohex-2-enil]but-3-en-2-ona; 3-metilbutil acetato; 3-metilbutil butanoato; 3-metilbutil hexanoato; 3-metilbutil 3-metilbutanoato; 3-metilbutil 2-hidroxiopropanoato; 3-metilbutil octanoato; 3-metilbutil propanoato; 3-metilbutil pentanoato; acetato de [(1s,4r,6s)-1,7,7-trimetil-6-bicyclo[2.2.1]heptanil]; acetato de 2-metilpropan-1-ol; 2-metilpropil; ácido 3-oxobutanoico, 2-metilpropil éster; 2-metilpropil butanoato; 2-metilpropil hexanoato; 2-metilpropil 3-metilbutanoato; 2-metilpropil 2-metilbutanoato; 2-metilpropanal; ácido 2-metilpropanoico; 1,2-dimetoxi-4-prop-1-enilbenceno; 5-metil-2-propan-2-ilciclohexan-1-ona; propan-2-il tetradecanoato; 5-metil-2-prop-1-en-2-ilciclohexan-1-ol; ácido 3-metilbutanoico; 3-metil-2-[(z)-pent-2-enil]ciclopent-2-en-1-ona; 2,6,6-trimetilciclohex-2-eno-1,4-diona; dodecanal; (4r)-1-metil-4-prop-1-en-2-ilciclohexeno; 3,7-dimetilocta-1,6-dien-3-ol; 2-(5-metil-5-viniltetrahidro-2-furanil)-2-propanol; 3,7-dimetilocta-1,6-dien-3-il acetato; 3,7-dimetilocta-1,6-dien-3-il butanoato; 3-hidroxi-2-metilpiran-4-ona; (4z)-4-[(e)-but-2-enilideno]-3,5,5-trimetilciclohex-2-en-1-ona; 1-metil-4-propan-2-ilciclohexa-1,4-dieno; 5-metil-2-(2-sulfanilpropan-2-il)ciclohexan-1-ona; (1r,2s,5r)-5-metil-2-propan-2-ilciclohexan-1-ol; (2s,5r)-2-isopropil-5-metilciclohexanona; [(6s,9r)-9-metil-6-propan-2-il-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-3-il]metanol; (5-metil-2-propan-2-ilciclohexil) acetato; (5-metil-2-propan-2-ilciclohexil) 2-metilbutanoato; 3-metilsulfanilpropanal; 4-metoxibenzaldehído; 2-metoxi-3-metil-pirazina; 2-metoxi-4-metilfenol; 4-etenil-2-metoxifenol; p-anisil alcohol; 4-(4-metoxifenil)butan-2-ona; ácido 2-metil -2-pentenóico; 1-(4-metilfenil)etanona; 1-metoxi-4-metilbenceno; metil 2-aminobenzoato; 1-feniletil acetato; 2-metilbutan-1-ol; 2-metilbutil acetato; 3-metilbutil 2-metilpropanoato; 2-metilbutanal; 3-metilbutanal; metil butanoato; ácido 2-metilbutanoico; metil (e)-3-fenilprop-2-enoato; 3-metilciclopentano-1,2-diona; metil 2-(3-oxo-2-pentilciclopentil)acetato; 5-metilfuran-2-carbaldehído; 2-

(metildisulfanilmetil)furano; metil hexanoato; metil 2-metilpropanoato; metil 2-metilaminobenzoato; metil 4-metoxibenzoato; ácido 3-metilpentanoico; metil 2-fenilacetato; 2-metilpirazina; 5-metilquinoxalina; metilsulfanilmetano; 2-metiloxolan-3-ona; s-metil butanoato; metil (e)-non-2-enoato; ácido 2-metilpentanoico; 3-metilciclohexano-1,2-diona; metil furan-2-carboxilato; metil 2-metilbutanoato; 1-(1h-pirrol-2-il)etanonona; metil 3-metilsulfanilpropanoato; 6-metilhepta-3,5-dien-2-ona; 5 6-metilhept-5-en-2-ona; 2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etanol; 5-metil-6,7-dihidro-5h-ciclopenta[b]pirazina; (e)-1-(2,6,6-trimetil-1-ciclohex-2-enil)pent-1-en-3-ona; 3-metilbutan-1-ol; 3-metilpiridina; 4-metilpiridina; 6-metilquinolina; 5-metiltofeno-2-carbaldehído; ácido (e)-2-metilbut-2-enóico; (1s,2s,5r)-5-metil-2-propan-2-ilciclohexan-1-ol; (2z)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ol; 3,7,11-trimetildodeca-1,6,10-trien-3-ol; [(2z)-3,7-dimetilocta-2,6-dienil] acetato; (2e,6z)-nona-2,6-dienal; 2,6-nonadien-1-ol; 6-butiloxan-2-ona; 5-pentiltetrahidrofuran-2-ona; nonanal; ácido nonanoico; nonan-2-ona; (z)-non-6-enal; 10 (3e)-3,7-dimetilocta-1,3,6-trieno; 6-propiloxan-2-ona; 5-butiloxolan-2-ona; octanal; ácido octanoico; oct-1-en-3-ol; octil acetato; ácido (e)-octadec-9-enóico; 5-metil-3h-furan-2-ona; 1-oxaciclohexadecan-2-ona; pentan-1-ol; pentan-2-ona; 2-feniletil 3-metilbutanoato; 2-feniletil 2-fenilacetato; 2-fenilacetaldehído; ácido 2-fenilacético; ácido 3-fenilpropanoico; 3-fenilpropan-1-ol; 2-fenil-2-butenal; 3-fenil-2-propen-1-ol; 4,7,7-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-eno; 7,7-dimetil-4-metilidenobicyclo[3.1.1]heptano; (6s)-3-metil-6-propan-2-ilciclohex-2-en-1-ona; 1,3-benzodioxole-5-carbaldehído; 2-etoxi-15 5-[(e)-prop-1-enil]fenol; ácido propanoico; acetato de propilo; butanoato de propilo; formato de propilo; 3-propilideno-2-benzofuran-1-ona; ácido 2-oxopropanoico; 3,7-dimetiloct-6-en-1-ol; ácido (2r,3r)-2,3-dihidroisuccínico; 2-[(1s)-4-metil-1-ciclohex-3-enil]propan-2-ol; 1-metil-4-propan-2-ilidenociclohexeno; 2-(4-metil-1-ciclohex-3-enil)propan-2-il acetato; 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalina; 2,3,5,6-tetrametilpirazina; 2,6,6,10-tetrametil-1-oxaspiro[4.5]dec-9-eno; 5-metil-2-propan-2-ilfenol; (4-metilfenil) acetato; 4-metilbenzaldehído; (4-metilfenil) 3-metilbutanoato; e-2-metoxi-4-prop-1-enilfenol; 2,3,5-trimetilfenol; 2,3,5-trimetilpirazina; 6-hexiloxan-2-ona; 5-heptiloxolan-2-ona; undecan-2-ona; pentanal; ácido pentanoico; 20 5-metiloxolan-2-ona; 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído; 3,4-dimetoxibenzaldehído; 2-feniletil acetato; ácido (e)-hex-2-enóico; (3ar,5as,9as,9br)-3a,6,6,9a-tetrametildodecahidronafto[2,1-b]furan; 6-pentil-5,6-dihidropiran-2-ona; 2-feniletil 2-metilpropanoato; 2-metil-1[(2-metilbutoxi)etoxi]butano; 4,4a-dimetil-6-prop-1-en-2-il-3,4,5,6,7,8-hexahidronaftalen-2-ona; 2-(1-Mercapto-1-metiletil)-5-metilciclohexanona; y mezclas de los mismos.

25 El uno o más sabores se pueden seleccionar de 4-(4-Metoxifenil)-2-butanona [también conocida como 4-(para)-metoxifenil]-2-butanona], 4-Hidroxi-3-metoxibenzaldehído [también conocido como vainilla], 5-heptiloxolan-2-ona [también conocido como γ -undecalactona], (2S,5R)-2-Isopropil-5-metilciclohexanona [también conocido como mentona], 2-etoxi-5-[(E)-prop-1-enil]fenol [también conocido como 5-propenil gaaetol], (1R,2S,5R)-5-metil-2-propan-2-ilciclohexan-1-ol [también conocido como mentol], 2-(1-Mercapto-1-metiletil)-5-metilciclohexanona [también conocido como para-30 menta-8-tiol-3-ona] y mezclas de los mismos. En un aspecto el saborizante es al menos mentol.

Si está presente, el uno o más sabores pueden estar presentes en cualquier cantidad adecuada. En un aspecto el uno o más sabores están presentes en una cantidad total no mayor que 10% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto el uno o más sabores están presentes en una cantidad total no mayor que 7% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto el uno o más sabores están presentes en una cantidad total no mayor que 5% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto el uno o más sabores están presentes en una cantidad total no mayor que 4% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto el uno o más sabores están presentes en una cantidad total no mayor que 3% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto el uno o más sabores están presentes en una cantidad total no mayor que 2% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto el uno o más sabores están presentes en una cantidad total no mayor que 1% en peso basado en la formulación aerosolizable.

45 En un aspecto el uno o más sabores están presentes en una cantidad de desde 0,01 a 5% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto el uno o más sabores están presentes en una cantidad de desde 0,01 a 4% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto el uno o más sabores están presentes en una cantidad de desde 0,01 a 3% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto el uno o más sabores están presentes en una cantidad de desde 0,01 a 2% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto el uno o más sabores están presentes en una cantidad de desde 0,01 a 1% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto el uno o más sabores están presentes en una cantidad de desde 0,01 a 0,5% en peso basado en la formulación aerosolizable.

Material encapsulante

55 La formulación aerosolizable comprende uno o más materiales encapsulantes. El uno o más materiales encapsulantes pueden estar presentes en cualquier cantidad adecuada en la formulación aerosolizable. En un aspecto el uno o más materiales encapsulantes están presentes en una cantidad total no mayor que 12% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto el uno o más materiales encapsulantes están presentes en una cantidad total no mayor que 10% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto el uno o más materiales encapsulantes están presentes en una cantidad total no mayor que 9% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto el uno o más materiales encapsulantes están presentes en una cantidad total no mayor que 8% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto el uno o más materiales encapsulantes están presentes en una cantidad total no mayor que 7% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto el uno o más materiales encapsulantes están presentes en una cantidad total no mayor que 6% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto el uno o más materiales encapsulantes están presentes en una cantidad total no mayor que 5% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto el uno o más materiales encapsulantes están presentes en una cantidad total no mayor que 4% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto el uno o más materiales encapsulantes están

5 presentes en una cantidad total no mayor que 3% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto el uno o más materiales encapsulantes están presentes en una cantidad total no mayor que 2% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto el uno o más materiales encapsulantes están presentes en una cantidad total no mayor que 1% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto el uno o más materiales encapsulantes están presentes en una cantidad total no mayor que 0,1% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto el uno o más materiales encapsulantes están presentes en una cantidad total no mayor que 0,01% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto el uno o más materiales encapsulantes están presentes en una cantidad total no mayor que 0,001% en peso basado en la formulación aerosolizable.

10 Los materiales encapsulantes comprenden ciclodextrinas seleccionadas del grupo que consiste en 2-hidroxi-propil- α -ciclodextrina, 2-hidroxi-propil- β -ciclodextrina, 2-hidroxi-propil- γ -ciclodextrina y mezclas de las mismas. En un aspecto, la una o más ciclodextrinas es al menos 2-hidroxi-propil- α -ciclodextrina. En un aspecto, la una o más ciclodextrinas es al menos 2-hidroxi-propil- β -ciclodextrina. En un aspecto, la una o más ciclodextrinas es al menos 2-hidroxi-propil- γ -ciclodextrina.

15 Los derivados de 2-hidroxi-propilo de ciclodextrinas, tales como 2-hidroxi-propil- β -ciclodextrina, tienen una mayor solubilidad en agua en comparación con las ciclodextrinas básicas tales como la β -ciclodextrina.

20 Una o más ciclodextrinas pueden o no estar presentes en cualquier cantidad adecuada en la formulación aerosolizable. En un aspecto la una o más ciclodextrinas están presentes en una cantidad total no mayor que 12% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto la una o más ciclodextrinas están presentes en una cantidad total no mayor que 10% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto la una o más ciclodextrinas están presentes en una cantidad total no mayor que 9% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto la una o más ciclodextrinas están presentes en una cantidad total no mayor que 8% en peso basado en la formulación aerosolizable.

25 En un aspecto la una o más ciclodextrinas están presentes en una cantidad total no mayor que 7% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto la una o más ciclodextrinas están presentes en una cantidad total no mayor que 6% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto la una o más ciclodextrinas están presentes en una cantidad total no mayor que 5% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto la una o más ciclodextrinas están presentes en una cantidad total no mayor que 4% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto la una o más ciclodextrinas están presentes en una cantidad total no mayor que 3% en peso basado en la formulación aerosolizable.

30 En un aspecto la una o más ciclodextrinas están presentes en una cantidad total no mayor que 2% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto la una o más ciclodextrinas están presentes en una cantidad total no mayor que 1% en peso basado en la formulación aerosolizable. En un aspecto, la una o más ciclodextrinas están presentes en una cantidad total de no más de 0,1% en peso con base en la formulación aerosolizable. En un aspecto, la una o más ciclodextrinas están presentes en una cantidad total de no más de 0,01% en peso con base en la formulación aerosolizable. En un aspecto, la una o más ciclodextrinas están presentes en una cantidad total de no más de 0,001% en peso con base en la formulación aerosolizable.

40 Como se expone en la presente, en un aspecto la presente invención proporciona una formulación aerosolizable que comprende (i) agua (ii) uno o más sabores a encapsular; (iii) uno o más materiales encapsulantes que tienen una solubilidad en agua de al menos 50% de la solubilidad en agua del uno o más sabores a encapsular, en donde el uno o más materiales encapsulantes comprenden una o más ciclodextrinas seleccionadas del grupo que consiste en 2-hidroxi-propil- α -ciclodextrina, 2-hidroxi-propil- β -ciclodextrina, 2-hidroxi-propil- γ -ciclodextrina y mezclas de las mismas; (iv) nicotina; y (v) al menos un ácido.

45 En un aspecto, el uno o más materiales encapsulantes tienen una solubilidad en agua de al menos 55 % de la solubilidad en agua del uno o más sabores a encapsular. En un aspecto, el uno o más materiales encapsulantes tienen una solubilidad en agua de al menos 60 % de la solubilidad en agua del uno o más sabores a encapsular. En un aspecto, el uno o más materiales encapsulantes tienen una solubilidad en agua de al menos 65 % de la solubilidad en agua del uno o más sabores a encapsular. En un aspecto, el uno o más materiales encapsulantes tienen una solubilidad en agua de al menos 70 % de la solubilidad en agua del uno o más sabores a encapsular. En un aspecto, el uno o más materiales encapsulantes tienen una solubilidad en agua de al menos 75 % de la solubilidad en agua del uno o más sabores a encapsular. En un aspecto, el uno o más materiales encapsulantes tienen una solubilidad en agua de al menos 80 % de la solubilidad en agua del uno o más sabores a encapsular. En un aspecto, el uno o más materiales encapsulantes tienen una solubilidad en agua de al menos 85 % de la solubilidad en agua del uno o más sabores a encapsular. En un aspecto, el uno o más materiales encapsulantes tienen una solubilidad en agua de al menos 90 % de la solubilidad en agua del uno o más sabores a encapsular. En un aspecto, el uno o más materiales encapsulantes tienen una solubilidad en agua de al menos 95 % de la solubilidad en agua del uno o más sabores a encapsular.

60 **Material encapsulante y saborizante**

65 El uno o más materiales encapsulantes y el saborizante pueden estar presentes en cualquier cantidad adecuada entre sí. La relación molar de material encapsulante a sabor puede seleccionarse según se desee. En un aspecto, la relación molar del material encapsulante al saborizante es desde 5:1 hasta 1:5. En un aspecto, la relación molar del material encapsulante al saborizante es desde 4:1 hasta 1:4. En un aspecto, la relación molar del material encapsulante al saborizante es desde 3:1 hasta 1:3. En un aspecto, la relación molar del material encapsulante al saborizante es desde

2:1 hasta 1:2. En un aspecto, la relación molar de material encapsulante a sabor es de 1,5:1 a 1:1,5. En un aspecto, la relación molar de material encapsulante a sabor es de 1,2:1 a 1:1,2. En un aspecto, la relación molar del material encapsulante al saborizante es desde 5:1 hasta 1:1. En un aspecto, la relación molar del material encapsulante al saborizante es desde 4:1 hasta 1:1. En un aspecto, la relación molar del material encapsulante al saborizante es desde 3:1 hasta 1:1. En un aspecto, la relación molar del material encapsulante al saborizante es desde 2:1 hasta 1:1. En un aspecto, la relación molar de material encapsulante a sabor es de 1,5:1 a 1:1. En un aspecto, la relación molar de material encapsulante a sabor es de 1,4:1 a 1:1. En un aspecto, la relación molar de material encapsulante a sabor es de 1,3:1 a 1:1. En un aspecto, la relación molar de material encapsulante a sabor es de 1,2:1 a 1:1. En un aspecto, la relación molar de material encapsulante a sabor es de 1,1:1 a 1:1. En un aspecto, la relación molar del material encapsulante al saborizante es de aproximadamente 1:1.

Proceso

Como se expone en la presente, en un aspecto, se proporciona un proceso para mejorar las propiedades sensoriales de una formulación de nicotina aerosolizada, el proceso comprende las etapas de aerosolizar una formulación aerosolizable que comprende

- (i) agua;
- (ii) uno o más sabores a encapsular; y
- (iii) uno o más materiales encapsulantes que comprenden una o más ciclodextrinas seleccionadas del grupo que consiste en 2-hidroxi-propil- α -ciclodextrina, 2-hidroxi-propil- β -ciclodextrina, 2-hidroxi-propil- γ -ciclodextrina y mezclas de las mismas; y
- (iv) al menos un ácido;

en donde en presencia de agua la energía de unión del uno o más materiales encapsulantes con el uno o más sabores a encapsular es de -0,5 a -8 kcal/mol.

Como se expone en la presente, en un aspecto se proporciona un proceso para formar un aerosol, el proceso comprende aerosolizar una formulación aerosolizable que comprende (i) agua (ii) uno o más sabores a encapsular; (iii) uno o más materiales encapsulantes que comprenden una o más ciclodextrinas seleccionadas del grupo que consiste en 2-hidroxi-propil- α -ciclodextrina, 2-hidroxi-propil- β -ciclodextrina, 2-hidroxi-propil- γ -ciclodextrina y mezclas de las mismas; (iv) nicotina; y (v) al menos un ácido; en donde en

la presencia de agua la energía de unión del uno o más materiales encapsulantes con el uno o más sabores a encapsular es de -0,5 a -8 kcal/mol.

En el proceso, el aerosol puede formarse mediante un proceso realizado a una temperatura inferior a 60 °C. En el proceso, el aerosol puede formarse mediante un proceso realizado a una temperatura inferior a 50 °C. En el proceso, el aerosol puede formarse mediante un proceso realizado a una temperatura inferior a 40 °C. En el proceso, el aerosol puede formarse mediante un proceso realizado a una temperatura inferior a 30 °C. En el proceso, el aerosol puede formarse mediante un proceso realizado a una temperatura inferior a 25 °C. En el proceso, el aerosol puede formarse mediante un proceso que no implica calentamiento.

En el proceso, el aerosol puede formarse aplicando energía ultrasónica a la formulación aerosolizable.

En un aspecto, el aerosol de la formulación aerosolizada tiene un D50 de 2 a 6 μm . Las referencias en la presente memoria descriptiva a la distribución del tamaño de partícula, D50, D10 o D90 se refieren a valores medidos de acuerdo con la Farmacopea Británica y Europea, 2.9.31 Análisis del tamaño de partícula por difracción de luz láser (ver BRITISH PHARMACOPOEIA COMMISSION. (2014), British Pharmacopoeia. London, England: Stationery Office y COUNCIL OF EUROPE. (2013). European Pharmacopoeia. Strasbourg, France: Council of Europe). Los términos D50, Dv50 y Dx50 son intercambiables. Los términos D10, Dv10 y Dx10 son intercambiables. Los términos D90, Dv90 y Dx90 son intercambiables.

En un aspecto, el aerosol tiene un D50 de 2,5 a 6 μm . En un aspecto, el aerosol tiene un D50 de 3 a 6 μm . En un aspecto, el aerosol tiene un D50 de 3,5 a 6 μm . En un aspecto, el aerosol tiene un D50 de 4 a 6 μm . En un aspecto, el aerosol tiene un D50 de 4,5 a 6 μm . En un aspecto, el aerosol tiene un D50 de 5 a 6 μm . En un aspecto, el aerosol tiene un D50 de 2,5 a 5,5 μm . En un aspecto, el aerosol tiene un D50 de 3 a 5,5 μm . En un aspecto, el aerosol tiene un D50 de 3,5 a 5,5 μm . En un aspecto, el aerosol tiene un D50 de 4 a 5,5 μm . En un aspecto, el aerosol tiene un D50 de 4,5 a 5,5 μm . En un aspecto, el aerosol tiene un D50 de 5 a 5,5 μm .

En un aspecto, el aerosol tiene un D10 de al menos 0,5 μm . En un aspecto, el aerosol tiene un D10 de al menos 1 μm . En un aspecto, el aerosol tiene un D10 de al menos 2 μm .

En un aspecto, el aerosol tiene un D90 de no más de 15 µm. En un aspecto, el aerosol tiene un D90 de no más de 12 µm. En un aspecto, el aerosol tiene un D90 de no más de 10 µm.

5 En un aspecto, D50 se mide después de la exclusión de partículas que tienen un tamaño de partícula inferior a 1 µm. En un aspecto, D10 se mide después de la exclusión de partículas que tienen un tamaño de partícula inferior a 1 µm. En un aspecto, D90 se mide después de la exclusión de partículas que tienen un tamaño de partícula inferior a 1 µm.

10 La formulación puede estar contenida o administrada por cualquier medio. En un aspecto, la presente invención proporciona una formulación aerosolizable contenida que comprende (a) uno o más envases; y (b) una formulación aerosolizable como se define en la presente. El envase puede ser cualquier envase adecuado, por ejemplo, para permitir el almacenamiento o suministro de la formulación. En un aspecto, el envase está configurado para ensamblado con un sistema electrónico que proporciona aerosol. El envase puede configurarse para estar en comunicación fluida con un sistema electrónico de suministro de aerosol de modo que la formulación pueda administrarse al sistema electrónico de suministro de aerosol. Como se describe anteriormente, la presente divulgación se refiere a un envase que puede usarse en un sistema electrónico que proporciona aerosol, tal como un cigarrillo electrónico. Durante toda la siguiente descripción, se usa la expresión "cigarrillo electrónico"; sin embargo, esta expresión puede usarse de forma intercambiable con sistema electrónico que proporciona aerosol.

20 Como se analiza en este documento, el envase de la presente invención se proporciona típicamente para el suministro de la formulación aerosolizable a o dentro de un cigarrillo electrónico. La formulación aerosolizable puede mantenerse dentro de un cigarrillo electrónico o puede venderse como un envase separado para uso posterior con o en un cigarrillo electrónico. Tal como lo entiende un experto en la técnica, los cigarrillos electrónicos pueden contener una unidad conocida como cartomizador desmontable que típicamente comprende un depósito de formulación aerosolizable, un aerosol tal como un material de mecha y un elemento de calentamiento para vaporizar la formulación aerosolizable. En algunos cigarrillos electrónicos, el cartomizador forma parte de un dispositivo de una sola pieza y no es desprendible. En un aspecto, el envase es un cartomizador o forma parte de un cartomizador. En un aspecto, el envase no es un cartomizador o parte de un cartomizador y es un envase, tal como un depósito, que puede usarse para suministrar formulación de nicotina a o dentro de un cigarrillo electrónico.

30 En un aspecto, el envase forma parte de un cigarrillo electrónico. Por lo tanto, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un sistema electrónico de suministro de aerosol que comprende: una formulación aerosolizable como se define en la presente; un aerosolizador para aerosolizar la formulación para inhalación por un usuario del sistema electrónico de suministro de aerosol; y una fuente de alimentación que comprende una celda o batería para suministrar energía al aerosolizador.

35 Además de la formulación aerosolizable de la presente invención y de sistemas tales como envases y sistemas electrónicos de suministro de aerosol que los contienen, la presente invención proporciona un proceso para mejorar las propiedades sensoriales de una nicotina aerosolizada.

40 La referencia a una mejora en las propiedades sensoriales de una solución de nicotina vaporizada puede incluir una mejora en la suavidad de la solución de nicotina vaporizada tal como la percibe un usuario.

El proceso de la presente invención puede comprender etapas adicionales antes de las etapas enumeradas, después de las etapas enumeradas o entre una o más de las etapas enumeradas.

45 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

La presente invención se describirá ahora con más detalle a modo de ejemplo solo con referencia a la figura adjunta en la que:

50 La Figura 1 muestra una gráfica que ilustra la variación de p_sK_{a2} con la concentración de nicotina; y

Las Figuras 2 a 4 muestran esquemas de ensamblado.

55 La invención se describirá ahora con referencia al siguiente ejemplo no limitativo.

Ejemplo

60 La unión y la energía de unión de la hidroxipropil beta ciclodextrina y el mentol se estudiaron con simulaciones automatizadas de ensamblado. Las simulaciones automatizadas de ensamblado utilizan una representación tridimensional para evaluar el ajuste de un sustrato huésped en una cavidad molecular. En general, se acepta que las energías de enlace predichas se pueden determinar con precisión con simulaciones de ensamblado automatizadas.

65 El ensamblado se realizó en Autodock 4.2 [The Scripps Research Institute, La Jolla, CA, EE. UU.] (Morris, et al., 2009) utilizando la configuración que se detalla a continuación. En resumen, se fusionaron los hidrógenos y se añadieron las cargas de Kolman/Gasteiger de acuerdo con la metodología estándar. El tamaño de la cuadrícula se ajustó cuando fue

necesario para acomodar el receptor. En general, los ajustes se dejaron en valores predeterminados. Los receptores se trataron como entidades rígidas. El formato de salida fue el algoritmo genético lamarckiano.

Anfitrión - Hidroxipropil beta ciclodextrina

5 La hidroxipropil-beta-CD (HP-β-CD) contiene numerosos isómeros, debido a la sustitución aleatoria durante la síntesis. Los grupos hidroxilo primarios en el C-6 de los azúcares son los más propensos a ser sustituidos debido a su nucleofilia y falta de agrupación estérica, pero la sustitución también puede ocurrir en las posiciones C-2 y C-3, que están en la cara opuesta de la cavidad a C-6. Las estructuras cristalinas de la ciclodextrina beta (β) se tomaron del Centro de Datos
10 Cristalográficos de Cambridge (CCDC) (designación del elemento "ARUXIU") y se modificaron con grupos hidroxipropilo de acuerdo con varios patrones de sustitución para ver cuán importante es esto para la unión.

Se probaron las siguientes variantes:

- 15 Versión 1: Sin sustitución de la beta ciclodextrina
- Versión 2: Cinco (de siete) de los hidroxilos C-6 fueron funcionalizados, junto con un C-2 y un C-3, todos seleccionados al azar
- 20 Versión 3: Cinco de los hidroxilos C-6 fueron funcionalizados, seleccionados de forma aleatoria

Estas modificaciones se realizaron utilizando Discovery Studio Visualizer [v16.1.0.15350, (2015), Dassault Systèmes Biovar Corp]. Posteriormente, las estructuras se optimizaron con la herramienta de campo de fuerza rápida y similar a Dreiding dentro de Discovery Studio Visualizer y se convirtieron al formato .pdb para su procesamiento posterior utilizando
25 Autodock 4.2. Las configuraciones utilizadas en el modelado de cada una de las versiones 1, 2 y 3 se proporcionan en la siguiente tabla.

Configuración	Información adicional	Versión de simulación		
		1	2	3
Espaciado de puntos de cuadrícula	Angstroms	0,375	0,375	0,375
Número de puntos de cuadrícula en cada dirección cartesiana	x	40	40	50
	y	40	40	40
	Z	40	40	50
Coordenadas del punto de cuadrícula central del mapa		(4.422, 6.023, 14.126)	(4.793, 6.323, 14.339)	(4.445, 6.360, 14.413)
Coordenadas mínimas en la cuadrícula		(-3.078, -1.477, 6.626)	(-2.707, -1.177, 6.839)	(-4.930, -1.140, 5.038)
Coordenadas máximas en la cuadrícula		(11.922, 13.523, 21.626)	(12.293, 13.823, 21.839)	(13.820, 13.860, 23.788)
Posición inicial especificada por el usuario para el ligando		aleatoria		
Desplazamiento relativo inicial del diedro		aleatoria		
Diedros relativos iniciales especificados por el usuario		aleatoria		
Parámetro de búsqueda de ensamblado		Algoritmo genético		
Número de ensamblados de GA solicitados		10 corridas		
Tamaño de la población		150		
Número máximo de evaluaciones		2500000		

Configuración	Información adicional	Versión de simulación		
		1	2	3
Número máximo de individuos principales que sobreviven automáticamente		1		
Tasa de mutación genética		0,02		
Tasa de cruzamiento		0,08		
Modo de cruzamiento GA		"twopt"		
Media de la distribución de Cauchy para mutación genética	parámetro alfa	0		
Varianza de la distribución de Cauchy para mutación genética	parámetro beta	1		
Número de generaciones desde la selección de los peores individuos		10		
Salida de ensamblado		Lamarckian GA		

Huésped - Mentol

- 5 La estructura tridimensional para el mentol se obtuvo de Pubchem y se convirtió al formato .pdb para su uso en la simulación de ensamblado.

Resultados de ensamblado

- 10 La simulación de ensamblado por defecto es de 10 repeticiones para comprobar si hay conformaciones viables entre el anfitrión y el huésped. Por lo tanto, cada simulación da 10 resultados. El resultado se expresa en términos de energía libre de unión de Gibbs. Un valor negativo denota un proceso energéticamente favorecido. El tamaño absoluto de esta energía de unión es un comparador útil de la afinidad de unión. Como regla general, los valores negativos con un tamaño absoluto superior a alrededor de 5 Kcal / mol indican una afinidad de unión moderadamente fuerte. Los datos completos para cada versión se dan en los archivos de registro de ensamblado en este documento, pero se resumen a continuación, junto con una imagen que muestra un complejo de unión representativo para cada versión.

Versión 1: Beta ciclodextrina no sustituida

- 20 La simulación de ensamblado dio varias conformaciones, en todos los casos uniendo al huésped dentro de la cavidad del huésped, como se muestra en la Figura 2, que muestra esferas atómicas para el huésped y una representación lineal para que el huésped mejore la claridad. El archivo de registro de ensamblado correspondiente se denomina menBCD.dlg.

Las corridas proporcionaron una energía libre de unión de -5,1 Kcal/mol.

Versión 2: Hidroxipropil beta ciclodextrina sustituida en 7 sitios

- 30 La simulación de ensamblado dio varias conformaciones, en todos los casos uniendo al huésped dentro de la cavidad del huésped, como se muestra en la Figura 3, que muestra esferas atómicas para el huésped y una representación lineal para que el huésped mejore la claridad.

Las corridas proporcionaron una energía libre de unión de -6,0 Kcal/mol.

Versión 3: Hidroxipropil beta ciclodextrina sustituida en 5 puntos

- 35 La simulación de ensamblado dio varias conformaciones, en todos los casos uniendo al huésped dentro de la cavidad del huésped, como se muestra en la Figura 4, que muestra esferas atómicas para el huésped y una representación lineal para que el huésped mejore la claridad.

- 40 Las corridas proporcionaron una energía libre de unión de -5,6 Kcal/mol.

Resumen y conclusiones

- 45 La unión del mentol en la hidroxipropil beta ciclodextrina se puede modelar utilizando el ensamblado molecular, que establece una energía libre de unión de entre -5 y -6 Kcal/mol.

La extensión y ubicación de los grupos hidroxipropilo en HP-β-CD puede variar de molécula a molécula. Por lo tanto, verificamos el proceso de ensamblado utilizando una gama de estructuras posibles para garantizar la sensibilidad de la medición a las fluctuaciones en la estructura. Se evaluaron dos versiones del derivado hidroxipropilo de la ciclodextrina y dieron resultados ampliamente similares. También se evaluó una variante no funcionalizada, que dio resultados razonablemente similares.

Diversas modificaciones y variaciones de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica sin apartarse del alcance y espíritu de la invención. Aunque la invención se ha descrito en relación con realizaciones preferidas específicas, debe entenderse que la invención reivindicada no debe limitarse indebidamente a tales realizaciones específicas. De hecho, se pretende que varias modificaciones de los modos descritos para llevar a cabo la invención que son obvias para los expertos en química o campos relacionados estén dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

También se proporcionan aspectos de la invención en los que los valores de la esfera de Hansen para uno o más materiales encapsulantes se seleccionan para lograr la compatibilidad deseable con los sabores incluidos en la formulación aerosolizable, y con la nicotina, si está presente. Como entenderá un experto en la técnica, los valores de la esfera de Hansen describen la interacción entre los sabores y el material encapsulante. Las medidas relevantes son:

δD - Medida de las fuerzas de dispersión

δP - Medida de interacciones polares (dipolares)

δH - Medida de enlaces de hidrógeno

Cuanto más cerca estén estos valores de saborizante y disolvente (agua), más solubles serán. A través de la selección de los valores de esfera de Hansen, el material encapsulante encapsula al menos uno de los uno o más sabores con preferencia a otros componentes como la nicotina.

Como entenderá un experto en la técnica, la compatibilidad entre el material encapsulante (huésped) y la especie encapsulada (huésped) se puede definir como cuán "similares" son. Esto también se puede medir utilizando la distancia de los parámetros de solubilidad de Hansen (HSP) (también denominada *Ra* en la siguiente ecuación) entre las moléculas huésped y huésped.

$$Ra^2 = 4(\delta D_1 - \delta D_2)^2 + (\delta P_1 - \delta P_2)^2 + (\delta H_1 - \delta H_2)^2$$

donde,

Ra = Distancia HSP

δD = La energía de las fuerzas de dispersión entre moléculas

δP = La energía de la fuerza intermolecular dipolar entre moléculas

δH = La energía de los enlaces de hidrógeno entre moléculas

La semejanza se puede determinar utilizando el *Ra* del sistema y un radio de interacción de la molécula huésped (denominada *Ri*) como se muestra a continuación:

$$RED = \frac{Ra}{Ri}$$

donde,

RED = Diferencia de energía relativa del sistema

Ra = Distancia HSP

Ri = *Ra* = Distancia HSP

La RED entre el material encapsulante (huésped) y el agua debe ser inferior a 1 para que el material encapsulante (huésped) se disuelva en agua. La RED entre el sabor y el agua debe ser inferior a 1 para que el sabor se disuelva en agua; o la RED entre el sabor y el material encapsulante (huésped) debe ser inferior a 1 para que el sabor sea absorbido por el material encapsulante (huésped).

REIVINDICACIONES

1. Una formulación aerosolizable que comprende
 5 (i) agua presente en una cantidad de al menos 70% en peso con base en la formulación aerosolizable
 (ii) uno o más sabores a encapsular;
 (iii) uno o más materiales encapsulantes que comprenden una o más ciclodextrinas seleccionadas del grupo que consiste en 2-hidroxi-propil- α -ciclodextrina, 2-hidroxi-propil- β -ciclodextrina, 2-hidroxi-propil- γ -ciclodextrina y mezclas de las mismas;
 (iv) nicotina; y
 (v) al menos un ácido;
 10 en donde en presencia de agua la energía de unión del uno o más materiales encapsulantes con el uno o más sabores a encapsular es de -0,5 a -8 kcal/mol.
2. Una formulación aerosolizable que comprende
 15 (i) agua presente en una cantidad de al menos 70% en peso con base en la formulación aerosolizable
 (ii) uno o más sabores a encapsular;
 (iii) uno o más materiales encapsulantes que tienen una solubilidad en agua de al menos 50% de la solubilidad en agua del uno o más sabores a encapsular, en donde el uno o más materiales encapsulantes comprenden una o más ciclodextrinas seleccionadas del grupo que consiste en 2-hidroxi-propil- α -ciclodextrina, 2-hidroxi-propil- β -ciclodextrina, 2-hidroxi-propil- γ -ciclodextrina y mezclas de las mismas;
 20 (iv) nicotina; y
 (v) al menos un ácido.
3. Una formulación aerosolizable de acuerdo con la reivindicación 2, en donde en presencia de agua la energía de unión del uno o más materiales encapsulantes con el uno o más sabores a encapsular es de -0,5 a -8 kcal/mol, tal como de -2 a -8 kcal/mol, tal como de -3 a -8 kcal/mol, tal como de -4 a -7 kcal/mol.
 25
4. Una formulación aerosolizable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el agua está presente en una cantidad de al menos 75% en peso con base en la formulación aerosolizable, tal como en donde el agua está presente en una cantidad de al menos 90% en peso con base en la formulación aerosolizable.
 30
5. Una formulación aerosolizable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la nicotina está presente en una cantidad no mayor que 1% en peso con base en la formulación aerosolizable, tal como en donde la nicotina está presente en una cantidad de 0,01 a 0,6% en peso con base en la formulación aerosolizable.
 35
6. Una formulación aerosolizable de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, ácido láctico, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido pirúvico, ácido levulínico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido sórbico, ácido propiónico, ácido fenilacético y mezclas de los mismos, tal como en donde el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido benzoico, ácido levulínico, ácido sórbico, ácido láctico y mezclas de los mismos, tal como en donde el ácido es al menos ácido cítrico y/o en donde el contenido total de ácido presente en la formulación no es mayor que 1,0 equivalentes molares basado en la nicotina, tal como en donde el contenido total de ácido presente en la solución no es menor que 0,1 equivalentes molares basado en la nicotina.
 40
7. Una formulación aerosolizable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el uno o más sabores se seleccionan de (4-(para-)metoxifenil)-2-butanona, vainillina, γ -undecalactona, mentona, 5-propenil guaetol, mentol, para-menta-8-tiol-3-ona y mezclas de estos, tal como en donde el saborizante es al menos mentol, y/o en donde el uno o más sabores están presentes en una cantidad total no mayor que 2% en peso con base en la formulación aerosolizable, tal como en donde el uno o más sabores están presentes en una cantidad total de 0,01 a 1% en peso con base en la formulación aerosolizable.
 45
8. Una formulación aerosolizable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el uno o más materiales encapsulantes están presentes en una cantidad total de no más de 12% en peso con base en la formulación aerosolizable, y/o en donde el uno o más materiales encapsulantes tienen una solubilidad en agua de al menos 70 % de la solubilidad en agua del uno o más sabores a encapsular, tal como en donde el uno o más materiales encapsulantes tienen una solubilidad en agua de al menos 90 % de la solubilidad en agua del uno o más sabores a encapsular.
 50
9. Un proceso para formar un aerosol, el proceso comprende aerosolizar una formulación aerosolizable que comprende
 55 (i) agua presente en una cantidad de al menos 70% en peso con base en la formulación aerosolizable
 (ii) uno o más sabores a encapsular;
 (iii) uno o más materiales encapsulantes que comprenden una o más ciclodextrinas seleccionadas del grupo que consiste en 2-hidroxi-propil- α -ciclodextrina, 2-hidroxi-propil- β -ciclodextrina, 2-hidroxi-propil- γ -ciclodextrina y mezclas de las mismas;
 60 y
 (iv) al menos un ácido;
 en donde en presencia de agua la energía de unión del uno o más materiales encapsulantes con el uno o más sabores a encapsular es de -0,5 a -8 kcal/mol.
 65

10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el aerosol se forma mediante un proceso realizado a una temperatura inferior a 50 °C, tal como en el que el aerosol se forma aplicando energía ultrasónica a la formulación aerosolizada.
- 5 11. Una formulación aerosolizable contenida que comprende
(a) un envase; y
(b) una formulación aerosolizable que comprende
(i) agua presente en una cantidad de al menos 70% en peso con base en la formulación aerosolizable
(ii) uno o más sabores a encapsular;
10 (iii) uno o más materiales encapsulantes que comprenden una o más ciclodextrinas seleccionadas del grupo que consiste en 2-hidroxi-propil- α -ciclodextrina, 2-hidroxi-propil- β -ciclodextrina, 2-hidroxi-propil- γ -ciclodextrina y mezclas de las mismas;
(iv) nicotina; y
(v) al menos un ácido;
en donde en presencia de agua la energía de unión del uno o más materiales encapsulantes con el uno o más sabores a
15 encapsular es de -0,5 a -8 kcal/mol.
12. Una formulación aerosolizable contenida de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el envase está configurado para acoplarse con un sistema electrónico de suministro de aerosol.
- 20 13. Un sistema electrónico que proporciona aerosol que comprende:
(a) un aerosolizador para aerosolizar la formulación para inhalación por un usuario del sistema electrónico de suministro de aerosol;
(b) una fuente de alimentación que comprende una celda o batería para suministrar energía al aerosolizador
(c) una formulación aerosolizable que comprende
25 (i) agua presente en una cantidad de al menos 70% en peso con base en la formulación aerosolizable
(ii) uno o más sabores a encapsular;
(iii) uno o más materiales encapsulantes que comprenden una o más ciclodextrinas seleccionadas del grupo que consiste en 2-hidroxi-propil- α -ciclodextrina, 2-hidroxi-propil- β -ciclodextrina, 2-hidroxi-propil- γ -ciclodextrina y mezclas de las mismas;
y
30 (iv) al menos un ácido;
en donde en presencia de agua la energía de unión del uno o más materiales encapsulantes con el uno o más sabores a encapsular es de -0,5 a -8 kcal/mol.
- 35 14. Un proceso para mejorar las propiedades sensoriales de una formulación aerosolizada, el proceso comprende las etapas de aerosolizar una formulación aerosolizable que comprende
(i) agua presente en una cantidad de al menos 70% en peso con base en la formulación aerosolizable;
(ii) uno o más sabores a encapsular;
(iii) uno o más materiales encapsulantes que comprenden una o más ciclodextrinas seleccionadas del grupo que consiste en 2-hidroxi-propil- α -ciclodextrina, 2-hidroxi-propil- β -ciclodextrina, 2-hidroxi-propil- γ -ciclodextrina y mezclas de las mismas;
40 y
(iv) al menos un ácido;
en donde en presencia de agua la energía de unión del uno o más materiales encapsulantes con el uno o más sabores a encapsular es de -0,5 a -8 kcal/mol.

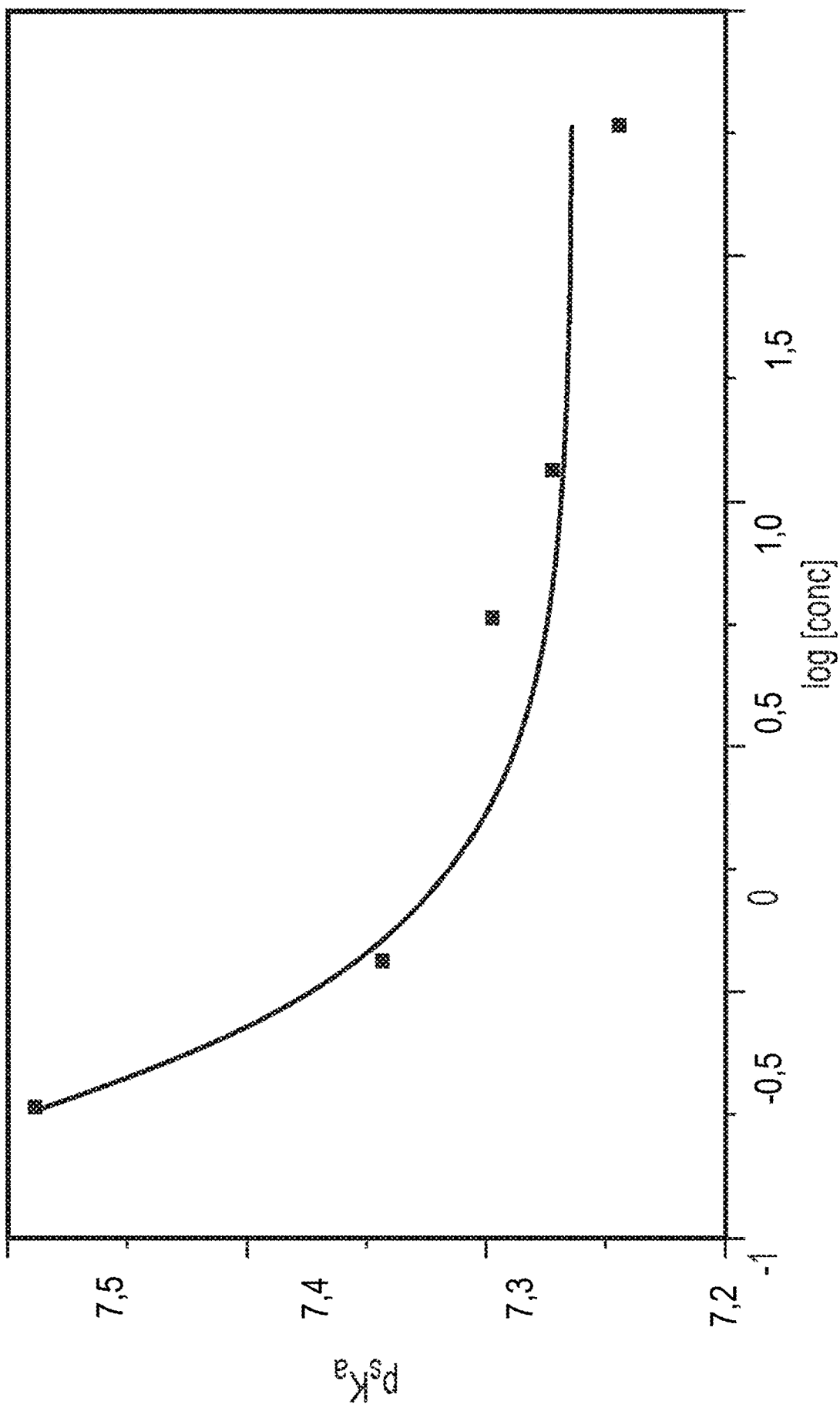
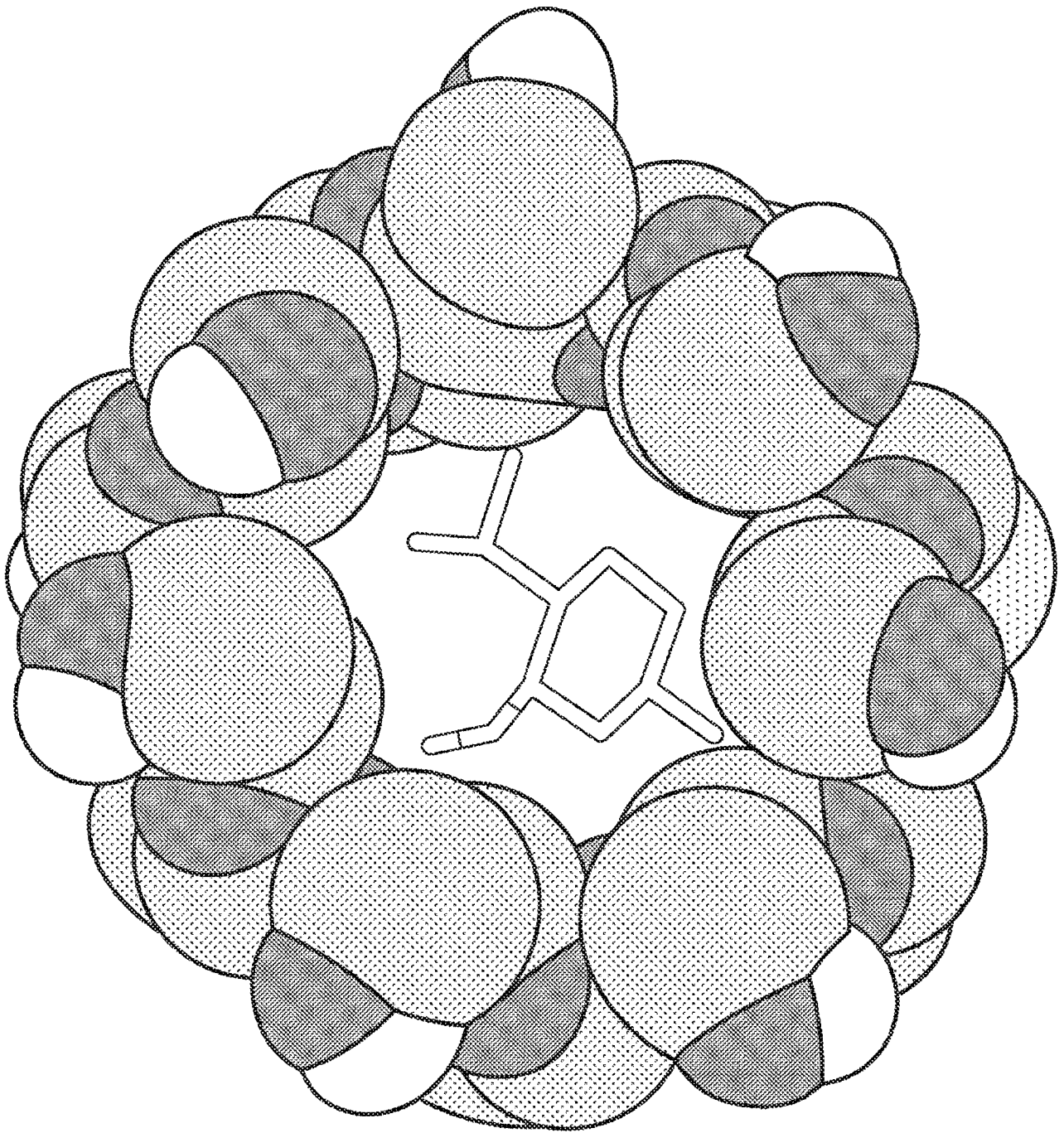
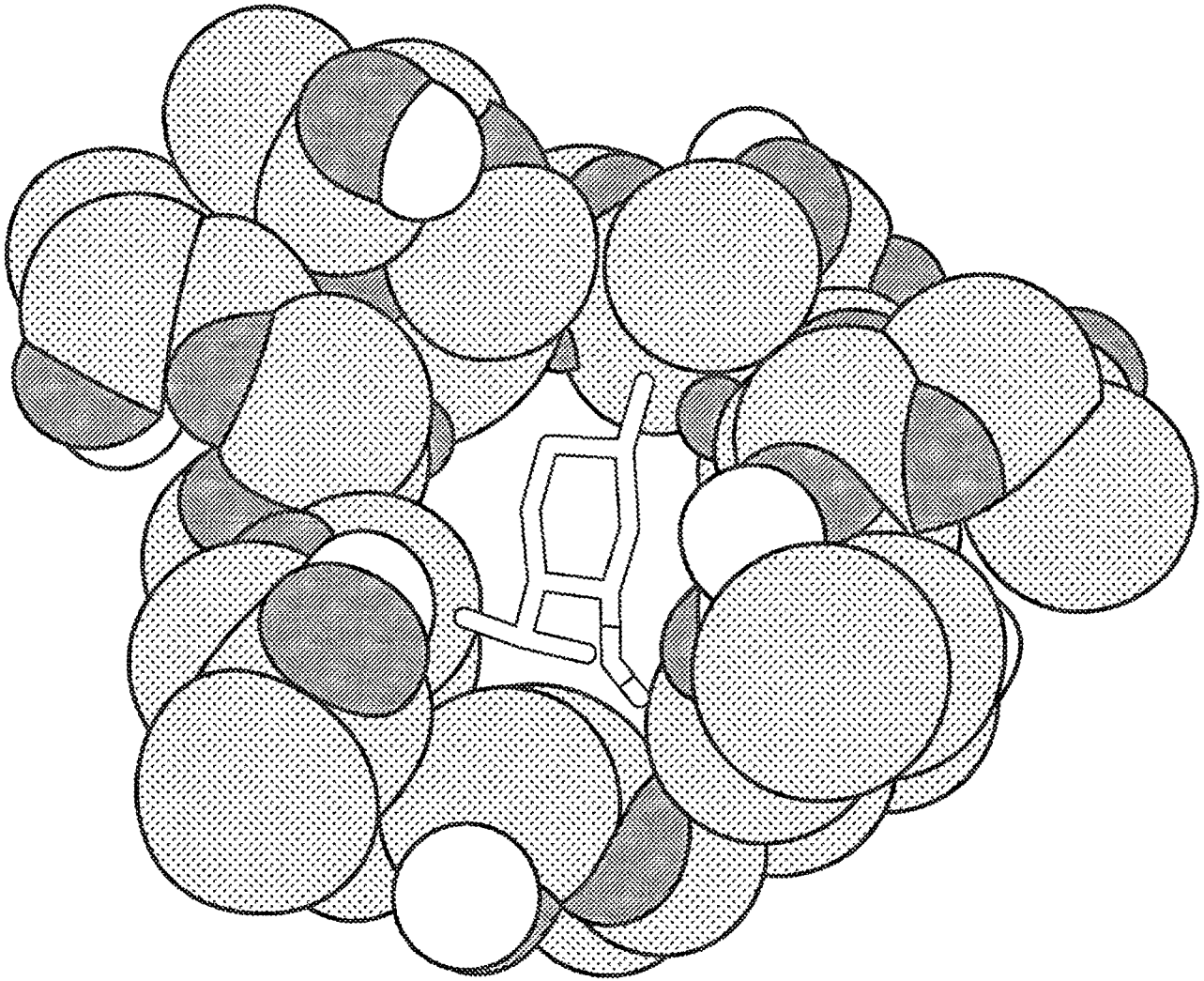


FIG. 1



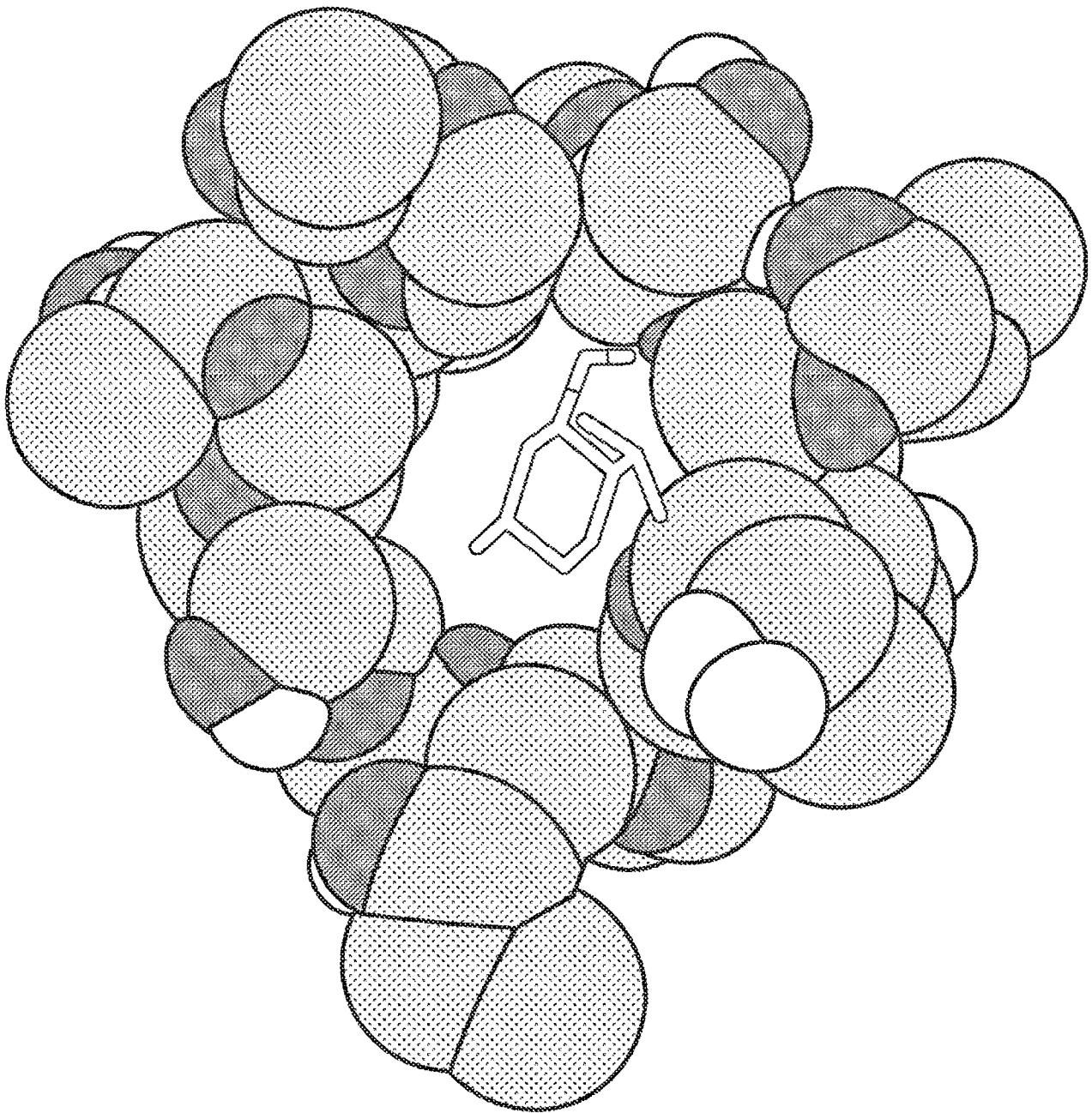
Esquema de ensablado para CD beta no substituida

FIG. 2



Esquema de ensamblado para HP-beta-CD con sustitución en 7 sitios

FIG. 3



Esquema de ensamblado para HP-beta-CD con sustitución en 5 sitios

FIG. 4