República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020021341-1 A2

(22) Data do Depósito: 03/05/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 19/01/2021

(54) Título: FORMULAÇÃO VAPORIZÁVEL, PROCESSO PARA FORMAR UM VAPOR, SISTEMA ELETRÔNICO DE PROVISÃO DE VAPOR, USO DE UM AGENTE

(51) Int. Cl.: A24F 47/00; A61K 31/465; C07C 29/56.

(30) Prioridade Unionista: 03/05/2018 GB 1807305.6.

(71) Depositante(es): NICOVENTURES TRADING LIMITED.

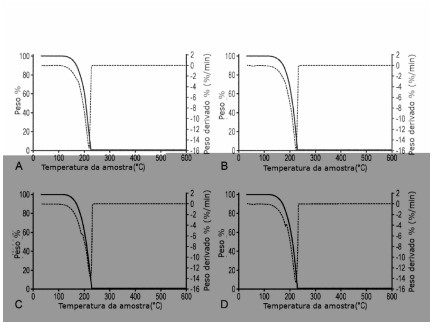
(72) Inventor(es): KLAUS MATHIE; MARIA MONTSERRAT SANCHEZ PENA.

(86) Pedido PCT: PCT GB2019051244 de 03/05/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/211629 de 07/11/2019

(85) Data da Fase Nacional: 19/10/2020

(57) Resumo: FORMULAÇÃO VAPORIZÁVEL, PROCESSO PARA FORMAR UM VAPOR, SISTEMA ELETRÔNICO DE PROVISÃO DE VAPOR, USO DE UM AGENTE. É provida uma formulação vaporizável que compreende (i) um ou mais solventes; e (ii) menos do que cerca de 1 % em peso de um agente de resfriamento com base no peso da formulação vaporizável; em que o agente de resfriamento volatiliza a uma temperatura mais alta do que o mentol sob pressão atmosférica. Também é provida uma formulação vaporizável que compreende (i) um ou mais solventes; e (ii) menos do que cerca de 12 % em peso de um agente de resfriamento com base no peso da formulação vaporizável; em que o agente de resfriamento volatiliza a uma temperatura mais alta do que o mentol sob pressão atmosférica e é um composto de fórmula (I) ou um sal e/ou solvato do mesmo, conforme definido neste documento.



FORMULAÇÃO VAPORIZÁVEL, PROCESSO PARA FORMAR UM VAPOR, SISTEMA ELETRÔNICO DE PROVISÃO DE VAPOR, USO DE UM AGENTE

CAMPO DE INVENÇÃO

[0001] A presente divulgação se refere a uma formulação vaporizável, a recipientes nos quais está contida a formulação vaporizável e a sistemas eletrônicos de provisão de vapor, como sistemas eletrônicos de entrega de vapor (por exemplo, cigarros eletrônicos) incorporando a referida formulação.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

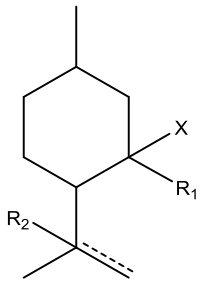
[0002] Os sistemas eletrônicos de provisão de vapor, como os cigarros eletrônicos, geralmente contêm um reservatório de líquido que deve ser vaporizado, normalmente contendo nicotina. Quando um usuário inala no dispositivo, um aquecedor é ativado para vaporizar uma pequena quantidade de líquido, que é, portanto, inalado pelo usuário. O líquido para cigarros eletrônicos também pode conter um componente de aroma, como mentol, para prover uma experiência sensorial ao usuário. Em algumas circunstâncias, o líquido pode conter um componente de aroma sem nicotina.

[0003] O mentol é, no entanto, extremamente volátil e evapora facilmente na presença de calor. Essa alta volatilidade causa problemas para os dispositivos de cigarro eletrônico atuais, pois pode levar à degradação da qualidade do aroma e da satisfação do consumidor. A volatilidade do mentol também é prejudicial à vida útil do líquido no ou para o cigarro eletrônico.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0004] Em uma primeira característica, é provida uma formulação vaporizável que compreende (i) um ou mais solventes; e (ii) menos do que cerca de 1 % em peso de um agente de resfriamento, com base no peso da formulação vaporizável, em que o agente de resfriamento volatiliza a uma temperatura mais alta do que o mentol sob pressão atmosférica.

[0005] Em uma segunda característica, é provida uma formulação vaporizável que compreende (i) um ou mais solventes; e (ii) menos do que cerca de 12 % em peso de um agente de resfriamento, de preferência igual ou inferior a cerca de 10 % em peso, com base no peso da formulação vaporizável, em que o agente de resfriamento volatiliza a uma temperatura mais alta do que o mentol sob pressão atmosférica e é um composto de fórmula (I), ou um sal e/ou solvato do mesmo:



em que X é hidrogênio ou OR', em que R' é um grupo alquila ou um grupo alquenila que pode ser tomado em conjunto com R_1 para formar um grupo heterocíclico de três a cinco membros, em que o grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de OH, O-alquila, alquila-OH, alquila-O-alquila, NH_2, NH-alquila, N- $(alquila)_2$, NO_2 e CN; e em que R_1 e R_2 são, cada um, independentemente selecionados de OH, OR_a, $C(O)NR_bR_c$ e $C(O)OR_bR_c$; com a condição de que quando R_1 é OH, o composto de fórmula (I) não é mentol; e quando a ligação dupla está presente, R_2 está ausente;

em que R_a é um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo $C(O)R_f$ ou um grupo $C(O)$-alquil-$C(O)R_f$ em que os grupos alquila e grupos alquenila são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de OH, O-alquila, NH_2, NH-alquila, N-$(alquila)_2$, NO_2 e CN; e em que Rf é um grupo alquila, um grupo alquenila, OH, O-alquila, NH_2, NH-alquila ou N-$(alquila)_2$, em que os grupos alquila e grupos alquenila são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de OH, O-alquila, NH_2, NH-alquila, N-$(alquila)_2$, NO_2 e CN;

em que R_b e R_c são cada um independentemente hidrogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo arila, um grupo aralquila, um grupo heteroarila ou um grupo heteroaralquila, em que os grupos alquilas, grupos alquenilas, grupos arilas e grupos heteroarilas são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de OH, O-alquila, NH_2, NH-alquila, N-$(alquila)_2$, NO_2, CN e $C(O)Rf$.

[0006] A menos que especificado de outra forma, a descrição detalhada abaixo se aplica tanto à primeira característica quanto à segunda característica da invenção.

[0007] A presente invenção fornece também um processo para formar um vapor, o processo compreendendo (a) provisão de uma formulação capaz de vaporizar como definido aqui, e (b) vaporização da formulação.

[0008] A presente invenção fornece também uma formulação vaporizável contida compreendendo (a) um recipiente e (b) uma formulação vaporizável como definido aqui.

[0009] A presente invenção fornece também um sistema eletrônico de provisão de vapor compreendendo (a) um vaporizador para

vaporizar líquido para inalação por um usuário do sistema eletrônico de provisão de vapor, (b) uma fonte de energia que compreende uma célula ou bateria para fornecer energia para o vaporizador, e (c) uma formulação vaporizável como definida aqui.

[0010] A presente invenção fornece também o uso de um agente de resfriamento para estender a vida útil de uma formulação vaporizável, em que o agente de resfriamento volatiliza a uma temperatura mais alta do que o mentol sob pressão atmosférica.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0011] Tal como discutido aqui a presente invenção fornece uma formulação vaporizável compreendendo (i) um ou mais solventes, e também (ii) menos do que cerca de 1 % em peso de um agente de resfriamento com base no peso da formulação vaporizável, em que o agente de refrigeração volatiliza a uma temperatura mais alta do que o mentol sob pressão atmosférica, ou menos do que cerca de 12 % em peso de um agente de resfriamento com base no peso da formulação vaporizável, em que o agente de resfriamento volatiliza a uma temperatura mais alta do que o mentol sob pressão atmosférica e é um composto de fórmula (I) ou um sal e/ou solvente do mesmo como definido acima e aqui.

[0012] O uso de compostos sensoriais e a particularmente gentes de resfriamento está bem documentado na indústria de alimentos e farmacêutica. Os agentes de resfriamento são tipicamente pequenas moléculas orgânicas como mentol que proporcionam uma sensação de resfriamento ao usuário ao entrar em contato com a cavidade oral, cavidade nasal e/ou pele. Essa sensação de resfriamento se enquadra na categoria de sensações químicas e

surge porque a pequena molécula orgânica ativa certos receptores na pele e/ou nas membranas mucosas. A experiência de uma sensação de resfriamento depende, portanto, da quimestesia do usuário. Quimestesia é também referido na técnica como "sentido químico comum" ou sensação química trigeminal porque tipicamente refere-se a sensações que são mediadas pelo nervo trigêmio e que são os elementos do sistema somatossensorial, distinguindo eles do olfato e paladar.

[0013] O mentol é um agente de resfriamento amplamente utilizado. É, por exemplo, usado em enxaguatórios bucais e cremes analgésicos tópicos para proporcionar um efeito refrescante. Este efeito de resfriamento é creditado ao resultado dos receptores TRPM8 sensíveis ao frio na cavidade oral, cavidade nasal e/ou da pele do usuário a ser quimicamente desencadeada por mentol. Um efeito semelhante é visto quando o mentol é usado como aditivo ao tabaco. O mentol fornece um odor e aroma mentolado quando inalado pelo usuário.

[0014] O mentol é, no entanto, problemático quando incluído em um líquido para um dispositivo de cigarro eletrônico, porque tem o potencial de causar irritação respiratória e está associado a um gosto amargo e sensação de queimação quando usado em concentrações mais altas. O mentol também é um composto extremamente volátil. Ele tem uma alta pressão de vapor à temperatura ambiente e um baixo ponto de ebulição sob pressão atmosférica. A 25 °C, por exemplo, o mentol tem uma pressão de vapor de aproximadamente $7,67 \times 10^{-3}$ mm Hg (aproximadamente 1,02 Pa). Sob pressão atmosférica (760 mmHg ou 101325 Pa), mentol tem um ponto de ebulição de 212 °C. Esta volatilidade dá surgimento ao odor mentolado do mentol, mas é prejudicial para a

estabilidade de armazenamento do líquido contendo mentol. Em particular, a vida útil de um líquido é significativamente reduzida pela presença de mentol porque ele se volatiliza rapidamente sob condições de armazenamento normais, por exemplo, sob pressão e temperatura ambiente, conforme aplicado por um usuário a um cartucho de líquido.

[0015] Nós descobrimos que ao incorporar um agente de resfriamento que é menos volátil sob pressão atmosférica do que o mentol e, opcionalmente, um composto de fórmula (I) ou um sal e/ou solvato do mesmo, uma formulação vaporizável pode ser provida contendo estabilidade de armazenamento melhorada e, portanto, um vida útil mais longa em comparação com uma formulação vaporizável contendo mentol. Os agentes de resfriamento descritos neste documento também fornecem uma sensação de resfriamento quando um vapor é gerado por um usuário a partir da formulação vaporizável e tem sido mostrado para introduzir diferentes benefícios sensoriais em comparação com mentol.

[0016] Para facilidade de referência, estes e outros aspectos da presente invenção são agora discutidos sob os títulos de seção apropriados. No entanto, os ensinamentos em cada seção não são necessariamente limitados a cada seção particular.

Agente de resfriamento

[0017] Conforme discutido neste documento, a formulação vaporizável da primeira característica da presente invenção compreende um agente de resfriamento em uma quantidade inferior a cerca de 1 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Pelo termo "menos que" entende-se qualquer

quantidade inferior a 1 % em peso, mas não incluindo zero. Em outras palavras, a formulação vaporizável deve incluir uma quantidade do agente de resfriamento.

[0018] Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade não superior a cerca de 0,9 % em peso.

[0019] Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,001 % a cerca de 0,9 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,002 % em peso a cerca de 0,9 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,003 % em peso a cerca de 0,9 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,004 % em peso a cerca de 0,9 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,005 % em peso a cerca de 0,9 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,006 % em peso a cerca de 0,9 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,007 % em peso a cerca de 0,9 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,008 % em peso a cerca de 0,9 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está

presente em uma quantidade de cerca de 0,009 % em peso a cerca de 0,9 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável.

[0020] Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de desde cerca de 0,01 % em peso a cerca de 0. 9 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de desde cerca de 0,02 % em peso a cerca de 0. 9 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de desde cerca de 0,03 % em peso a cerca de 0. 9 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de desde cerca de 0,04 % em peso a cerca de 0. 9 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,05 % em peso a cerca de 0,9 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de 0,06 % em peso a cerca de 0,9 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,07 % em peso a cerca de 0,9 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,08 % em peso a cerca de 0,9 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,09 % em peso a cerca de 0,9 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável.

[0021] Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,1 % em peso a cerca de 0,9 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,2 % em peso a cerca de 0,9 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,3 % em peso a cerca de 0,9 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,4 % em peso a cerca de 0,9 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,5 % em peso a cerca de 0,9 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável.

[0022] Em outro aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade não superior a cerca de 0,8 % em peso.

[0023] Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de desde cerca de 0,001 % em peso a cerca de 0,8 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,002 % em peso a cerca de 0,8 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,003 % em peso a cerca de 0,8 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,004 % em peso a cerca de 0,8 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,005 % em peso a

cerca de 0,8 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,006 % em peso a cerca de 0,8 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,007 % em peso a cerca de 0,8 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,008 % em peso a cerca de 0,8 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,009 % em peso a cerca de 0,8 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável.

[0024] Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,01 % em peso a cerca de 0,8 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,02 % em peso a cerca de 0,8 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,03 % em peso a cerca de 0,8 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,04 % em peso a cerca de 0,8 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,05 % em peso a cerca de 0,8 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma

quantidade de cerca de 0,06 % em peso a cerca de 0,8 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,07 % em peso a cerca de 0,8 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,08 % em peso a cerca de 0,8 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,09 % em peso a cerca de 0,8 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável.

[0025] Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,1 % em peso a cerca de 0,8 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,2 % em peso a cerca de 0,8 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,3 % em peso a cerca de 0,8 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,4 % em peso a cerca de 0,8 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável.

[0026] Em outro aspecto o agente de resfriamento está presente em uma quantidade não superior a cerca de 0, 75 % em peso.

[0027] Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,001 % em peso a cerca de 0,75 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade

de cerca de 0,002 % em peso a cerca de 0,75 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,003 % em peso a cerca de 0,75 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,004 % em peso a cerca de 0,75 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,005 % em peso a cerca de 0,75 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,006 % em peso a cerca de 0,75 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,007 % em peso a cerca de 0,75 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,008 % em peso a cerca de 0,75 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,009 % em peso a cerca de 0,75 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável.

[0028] Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,01 % em peso a cerca de 0,75 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,02 % em peso a cerca de 0,75 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de

resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,03 % em peso a cerca de 0,75 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,04 % em peso a cerca de 0,75 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,05 % em peso a cerca de 0,75 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,06 % em peso a cerca de 0,75 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,07 % em peso a cerca de 0,75 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,08 % em peso a cerca de 0,75 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,09 % em peso a cerca de 0,75 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável.

[0029] Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,1 % em peso a cerca de 0,75 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,2 % em peso a cerca de 0,75 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,3 % em peso a cerca de 0,75 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento

está presente em uma quantidade de cerca de 0,4 % em peso a cerca de 0,75 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável.

[0030] Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade não superior a cerca de 0,5 % em peso.

[0031] Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,001 % em peso a cerca de 0,5 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,002 % em peso a cerca de 0,5 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,003 % em peso a cerca de 0,5 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,004 % em peso a cerca de 0,5 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,005 % em peso a cerca de 0,5 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,006 % em peso a cerca de 0,5 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,007 % em peso a cerca de 0,5 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,008 % em peso a cerca de 0,5 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está

presente em uma quantidade de cerca de 0,009 % em peso a cerca de 0,5 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável.

[0032] Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,01 % em peso a cerca de 0,5 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,02 % em peso a cerca de 0,5 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,03 % em peso a cerca de 0,5 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,04 % em peso a cerca de 0,5 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,05 % em peso a cerca de 0,5 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,06 % em peso a cerca de 0,5 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,07 % em peso a cerca de 0,5 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,08 % em peso a cerca de 0,5 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,09 % em peso a cerca de 0,5 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável.

[0033] Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,1 % em peso a cerca de 0,5 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,2 % em peso a cerca de 0,5 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,3 % em peso a cerca de 0,5 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,4 % em peso a cerca de 0,5 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável.

[0034] Em outro aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade não superior a cerca de 0,3 % em peso.

[0035] Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,001 % em peso a cerca de 0,3 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,002 % em peso a cerca de 0,3 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,003 % em peso a cerca de 0,3 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,004 % em peso a cerca de 0,3 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,005 % em peso a cerca de 0,3 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está

presente em uma quantidade de cerca de 0,006 % em peso a cerca de 0,3 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,007 % em peso a cerca de 0,3 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,008 % em peso a cerca de 0,3 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,009 % em peso a cerca de 0,3 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável.

[0036] Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,01 % em peso a cerca de 0,3 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,02 % em peso a cerca de 0,3 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,03 % em peso a cerca de 0,3 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,04 % em peso a cerca de 0,3 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,05 % em peso a cerca de 0,3 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,06 % em peso a cerca de 0,3 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto,

o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,07 % em peso a cerca de 0,3 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,08 % em peso a cerca de 0,3 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,09 % em peso a cerca de 0,3 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável.

[0037] Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,1 % em peso a cerca de 0,3 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,2 % em peso a cerca de 0,3 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável.

[0038] Será entendido pelo especialista que a formulação vaporizável descrita pode incluir mais de um agente de resfriamento. Quando a formulação inclui mais de um agente de resfriamento, cada agente de resfriamento pode ser incluído nas quantidades definidas acima, de modo que cada agente de resfriamento seja incluído em uma quantidade inferior a cerca de 1 % em peso. Por exemplo, um primeiro agente de resfriamento pode ser incluído em uma quantidade de cerca de 0,001 % em peso a 0,9 % em peso com base no peso da formulação vaporizável e um segundo agente de resfriamento pode ser incluído em uma quantidade de cerca de 0,001 % em peso a 0,9 % em peso com base no peso da formulação vaporizável. Alternativamente, o segundo agente de resfriamento pode ser incluído em uma quantidade de cerca de 0,05 % em peso a 0,9 % em peso com base no peso da

formulação vaporizável. Entende-se que esta combinação de faixas são puramente para fins de exemplo, a formulação vaporizável não é limitada a este respeito.

[0039] Na segunda característica da presente invenção, o agente de resfriamento é definido como um composto de fórmula (I) ou um sal e/ou solvato do mesmo, e a formulação vaporizável inclui o referido agente de resfriamento em uma quantidade inferior a cerca de 12 % em peso com base sobre o peso total da formulação vaporizável. O termo "menos que" tem o mesmo significado que na primeira característica. A divulgação a seguir refere-se à segunda característica.

[0040] Em um aspecto, o referido agente de resfriamento da segunda característica está presente em uma quantidade não superior a cerca de 11 % em peso.

[0041] Em um aspecto, o referido agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,001 % em peso a cerca de 11 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o referido agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,005 % em peso a cerca de 11 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o referido agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,01 % em peso a cerca de 11 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o referido agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,05 % em peso a cerca de 11 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o referido agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,1 % em peso a cerca de 11 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável.

[0042] Em outro aspecto, o referido agente de resfriamento está presente em uma quantidade não superior a cerca de 10 % em peso.

[0043] Em um aspecto, o referido agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,001 % em peso a cerca de 10 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o referido agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,005 % em peso a cerca de 10 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o referido agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,01 % em peso a cerca de 10 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o referido agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,05 % em peso a cerca de 10 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o referido agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,1 % em peso a cerca de 10 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável.

[0044] Em outro aspecto, o referido agente de resfriamento está presente em uma quantidade não superior a cerca de 8 % em peso.

[0045] Em um aspecto, o referido agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,001 % em peso a cerca de 8 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o referido agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,005 % em peso a cerca de 8 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o referido agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,01 % em peso a cerca de 8 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o referido agente de resfriamento está presente em uma quantidade

de cerca de 0,05 % em peso a cerca de 8 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o referido agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,1 % em peso a cerca de 8 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável.

[0046] Em outro aspecto, o referido agente de resfriamento está presente em uma quantidade não superior a cerca de 5 % em peso.

[0047] Em um aspecto, o referido agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,001 % em peso a cerca de 5 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o referido agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,005 % em peso a cerca de 5 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o referido agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,01 % em peso a cerca de 5 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o referido agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,05 % em peso a cerca de 5 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o referido agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,1 % em peso a cerca de 5 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável.

[0048] Em outro aspecto, o referido agente de resfriamento está presente em uma quantidade não superior a cerca de 3 % em peso, por exemplo, cerca de 2,5 % em peso.

[0049] Em um aspecto, o referido agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,001 % em peso a cerca de 3 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável.

Em um aspecto, o referido agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,005 % em peso a cerca de 3 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o referido agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,01 % em peso a cerca de 3 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o referido agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,05 % em peso a cerca de 3 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, o referido agente de resfriamento está presente em uma quantidade de cerca de 0,1 % em peso a cerca de 3 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável.

[0050] Quanto à primeira característica, será entendido pelo habilitado na técnica que a formulação vaporizável descrita aqui para a segunda característica pode incluir mais de um agente de resfriamento. Quando a formulação inclui mais de um agente de resfriamento, cada agente de resfriamento pode ser incluído nas quantidades definidas acima, de modo que cada agente de resfriamento seja incluído em uma quantidade inferior a cerca de 12 % em peso. Alternativamente, um agente de resfriamento pode ser incluído em uma quantidade inferior a cerca de 12 % em peso de acordo com a segunda característica da invenção, e o segundo agente de resfriamento pode ser incluído em uma quantidade inferior a cerca de 1 % em peso, de acordo com a primeira característica da invenção. Deve ser entendido que esta combinação de faixas é puramente para fins de exemplo, a formulação vaporizável não sendo limitada a este respeito.

[0051] Em ambas primeira e segunda características, o agente de resfriamento é um composto que volatiliza a uma temperatura mais

alta do que o mentol sob pressão atmosférica. Pelo termo "agente de resfriamento" entende-se um composto que proporciona uma sensação de resfriamento ou frescor a um usuário quando inalado como um vapor.

[0052] Pelo termo "volatilizar" entende-se a mudança física do composto de um estado líquido para um estado gasoso. O termo “volatilizar” pode ser usado alternadamente com “vaporizar”. A vaporização ou volatização de um composto é uma transição de fase da fase líquida para a fase vapor e existem dois tipos: evaporação e ebulição. A evaporação é um fenômeno de superfície, enquanto a ebulição é um fenômeno de massa.

[0053] Ebulição é a formação de vapor sob a forma de bolhas de vapor abaixo da superfície do líquido e ocorre quando a pressão de vapor de equilíbrio do composto é maior ou igual à pressão ambiental. A temperatura na qual ocorre a ebulição é a temperatura de ebulição ou ponto de ebulição. A evaporação ocorre a temperaturas abaixo da temperatura de ebulição a uma dada pressão porque ocorre quando a pressão parcial de vapor de um composto é menor que a pressão de vapor de equilíbrio.

[0054] O termo "volatilizar" no contexto da presente descrição refere-se a evaporação ou ebulição. Assim, a expressão “volatiliza a uma temperatura mais alta do que o mentol sob pressão atmosférica” significa que sob pressão atmosférica o agente de resfriamento muda para vapor, seja devido à evaporação ou à ebulição, a uma temperatura mais alta do que o mentol.

[0055] Pelo termo "pressão atmosférica" entende-se 101325 Pa, equivalente a 760 mmHg.

[0056] Em um aspecto, o agente de resfriamento tem um ponto de ebulição acima de 212 °C sob pressão atmosférica. Em um aspecto, o agente de resfriamento tem um ponto de ebulição acima de 220 °C sob pressão atmosférica. Em um aspecto, o agente de resfriamento tem um ponto de ebulição acima de 230 °C sob pressão atmosférica. Em um aspecto, o agente de resfriamento tem um ponto de ebulição acima de 250 °C sob pressão atmosférica. Em um aspecto, o agente de resfriamento tem um ponto de ebulição acima de 300 °C sob pressão atmosférica. Em um aspecto, o agente de resfriamento tem um ponto de ebulição acima de 350 °C sob pressão atmosférica. Em um aspecto, o agente de resfriamento tem um ponto de ebulição acima de 375 °C sob pressão atmosférica. Em um aspecto, o agente de resfriamento tem um ponto de ebulição acima de 400 °C sob pressão atmosférica. Em um aspecto, o agente de resfriamento tem um ponto de ebulição acima de 450 °C sob pressão atmosférica. Em um aspecto, o agente de resfriamento tem um ponto de ebulição acima de 460 °C sob pressão atmosférica. Em um aspecto, o agente de resfriamento volatiliza a uma temperatura acima de 212 °C sob pressão atmosférica. Em um aspecto, o agente de resfriamento volatiliza a uma temperatura acima de 220 °C sob pressão atmosférica. Em um aspecto, o agente de resfriamento volatiliza a uma temperatura acima de 230 °C sob pressão atmosférica. Em um aspecto, o agente de resfriamento volatiliza a uma temperatura acima de 250 °C sob pressão atmosférica. Em um aspecto, o agente de resfriamento volatiliza a uma temperatura acima de 300 °C sob pressão atmosférica. Em um aspecto, o agente de resfriamento volatiliza a uma temperatura acima de 350 °C sob pressão atmosférica. Em um aspecto, o agente de resfriamento volatiliza a uma temperatura acima de 375 °C sob pressão

atmosférica. Em um aspecto, o agente de resfriamento volatiliza a uma temperatura acima de 400 °C sob pressão atmosférica. Em um aspecto, o agente de resfriamento volatiliza a uma temperatura acima de 450 °C sob pressão atmosférica. Em um aspecto, o agente de resfriamento volatiliza a uma temperatura acima de 460 °C sob pressão atmosférica.

[0057] Em um aspecto, o agente de resfriamento tem um ponto de ebulição na faixa de cerca de 230 °C a cerca de 500 °C sob pressão atmosférica. Em um aspecto, o agente de resfriamento tem um ponto de ebulição na faixa de cerca de 250 °C a cerca de 500 °C sob pressão atmosférica. Em um aspecto, o agente de resfriamento tem um ponto de ebulição na faixa de cerca de 300 °C a cerca de 500 °C sob pressão atmosférica. Em um aspecto, o agente de resfriamento tem um ponto de ebulição na faixa de cerca de 340 °C a cerca de 500 °C sob pressão atmosférica.

[0058] Em um aspecto, o agente de resfriamento tem um ponto de ebulição na faixa de cerca de 230 °C a cerca de 465 °C sob pressão atmosférica. Em um aspecto, o agente de resfriamento tem um ponto de ebulição na faixa de cerca de 250 °C a cerca de 465 °C sob pressão atmosférica. Em um aspecto, o agente de resfriamento tem um ponto de ebulição na faixa de cerca de 300 °C a cerca de 465 °C sob pressão atmosférica. Em um aspecto, o agente de resfriamento tem um ponto de ebulição na faixa de cerca de 340 °C a cerca de 465 °C sob pressão atmosférica.

[0059] Em um aspecto, o agente de resfriamento volatiliza a uma temperatura na faixa de cerca de 230 °C a cerca de 500 °C sob pressão atmosférica. Em um aspecto, o agente de resfriamento volatiliza a uma temperatura na faixa de cerca de 250 °C a cerca de 500 °C sob pressão atmosférica. Em um aspecto, o agente de

resfriamento volatiliza a uma temperatura na faixa de cerca de 300 °C a cerca de 500 °C sob pressão atmosférica. Em um aspecto, o agente de resfriamento volatiliza a uma temperatura na faixa de cerca de 340 °C a cerca de 500 °C sob pressão atmosférica.

[0060] Em um aspecto, o agente de resfriamento volatiliza a uma temperatura na faixa de cerca de 230 °C a cerca de 465 °C sob pressão atmosférica. Em um aspecto, o agente de resfriamento volatiliza a uma temperatura na faixa de cerca de 250 °C a cerca de 465 °C sob pressão atmosférica. Em um aspecto, o agente de resfriamento volatiliza a uma temperatura na faixa de cerca de 300 °C a cerca de 465 °C sob pressão atmosférica. Em um aspecto, o agente de resfriamento volatiliza a uma temperatura na faixa de cerca de 340 °C a cerca de 465 °C sob pressão atmosférica.

[0061] A temperatura na qual um composto se transforma de líquido em vapor pode ser facilmente determinada pelo especialista na técnica usando técnicas conhecidas na arte. Um método bem conhecido é a destilação, como a descrita pelo JECFA (*Joint Expert Committee on Food Additives*) em http://www.fao.org/docrep/009/a0691e/a0691e00.htm. Este método se baseia no uso de um termômetro de destilação para determinar um ponto de ebulição inicial. Caso a destilação não seja realizada sob pressão atmosférica, a temperatura observada deve ser corrigida, permitindo 0,1 ° para cada 2,7 mm de variação.

[0062] Em um aspecto, o agente de resfriamento tem uma pressão de vapor menor do que o mentol à temperatura ambiente. Em um aspecto, o agente de resfriamento tem uma pressão de vapor inferior ao mentol a 25 °C, por exemplo, uma pressão de vapor abaixo de $7,67 \times 10^{-3}$ mm Hg (1,02 Pa ou 102 mPa).

[0063] A pressão de vapor também é conhecida como pressão de vapor de equilíbrio e é definida como a pressão exercida por um vapor em equilíbrio termodinâmico com suas fases condensadas (sólido ou líquido) a uma dada temperatura em um sistema fechado. A pressão de vapor é uma indicação da taxa de evaporação de um líquido porque está relacionada à tendência das partículas de escaparem do líquido (ou sólido). Uma substância com alta pressão de vapor em temperaturas normais, como o mentol, é chamada de volátil.

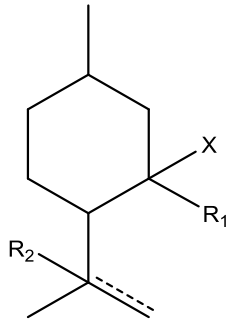
[0064] Como é conhecido na técnica, a pressão de vapor é medida por um isoteniscópio. Este dispositivo consiste em um manômetro submerso e um recipiente contendo a substância cuja pressão de vapor está sendo medida. O líquido no qual o manômetro está submerso é aquecido até a temperatura necessária, aqui 25 °C, e a extremidade aberta do manômetro é conectada a um dispositivo de medição de pressão. Uma bomba de vácuo é usada para ajustar a pressão do sistema e purificar a amostra.

[0065] Em um aspecto, o agente de resfriamento tem uma pressão de vapor a 25 °C abaixo de 50 mPa. Em um aspecto, o agente de resfriamento tem uma pressão de vapor a 25 °C abaixo de 25 mPa. Em um aspecto, o agente de resfriamento tem uma pressão de vapor a 25 °C abaixo de 15 mPa. Em um aspecto, o agente de resfriamento tem uma pressão de vapor a 25 °C abaixo de 10 mPa. Em um aspecto, o agente de resfriamento tem uma pressão de vapor a 25 °C abaixo de 5 mPa. Em um aspecto, o agente de resfriamento tem uma pressão de vapor a 25 °C abaixo de 1 mPa. Em um aspecto, o agente de resfriamento tem uma pressão de vapor a 25 °C abaixo de 0,5 mPa. Em um aspecto, o agente de resfriamento tem uma pressão de vapor a 25 °C abaixo de 0,1 mPa. Em um aspecto, o agente de resfriamento

tem uma pressão de vapor a 25 °C abaixo de 0,05 mPa. Em um aspecto, o agente de resfriamento tem uma pressão de vapor a 25 °C abaixo de 0,01 mPa. Em um aspecto, o agente de resfriamento tem uma pressão de vapor a 25 °C abaixo de 0,005 mPa.

[0066] Em um aspecto, o agente de resfriamento tem uma pressão de vapor a 25 °C na faixa de 0,001 mPa a 15 mPa. Em um aspecto, o agente de resfriamento tem uma pressão de vapor a 25 °C na faixa de 0,001 mPa a 12 mPa. Em um aspecto, o agente de resfriamento tem uma pressão de vapor a 25 °C na faixa de 0,001 mPa a 10 mPa. Em um aspecto, o agente de resfriamento tem uma pressão de vapor a 25 °C na faixa de 0,001 mPa a 8 mPa. Em um aspecto, o agente de resfriamento tem uma pressão de vapor a 25 °C na faixa de 0,001 mPa a 5 mPa. Em um aspecto, o agente de resfriamento tem uma pressão de vapor a 25 °C na faixa de 0,001 mPa a 3 mPa. Em um aspecto, o agente de resfriamento tem uma pressão de vapor a 25 °C na faixa de 0,001 mPa a 1 mPa. Em um aspecto, o agente de resfriamento tem uma pressão de vapor a 25 °C na faixa de 0,001 mPa a 0,5 mPa. Em um aspecto, o agente de resfriamento tem uma pressão de vapor a 25 °C na faixa de 0,001 mPa a 0,1 mPa. Em um aspecto, o agente de resfriamento tem uma pressão de vapor a 25 °C na faixa de 0,001 mPa a 0,003 mPa.

[0067] Em um aspecto, o agente de resfriamento é um composto de fórmula (I) ou um sal e/ou solvato do mesmo:



em que X é hidrogênio ou OR', em que R' é um grupo alquila ou um grupo alquenila que pode ser tomado em conjunto com R_1 para formar um grupo heterocíclico de três a cinco membros, em que o grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de OH, O-alquila, alquila-OH, alquila-O-alquila, NH_2, NH-alquila, N- $(alquila)_2$, NO_2 e CN; e em que R_1 e R_2 são, cada um, independentemente selecionados de OH, OR_a, $C(O)NR_bR_c$ e $C(O)OR_bR_c$; com a condição de que quando R_1 é OH, o composto de fórmula (I) não é mentol; e quando a ligação dupla está presente, R_2 está ausente;

em que Ra é um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo $C(O)R_f$ ou um grupo C (O)-alquil-$C(O)R_f$ em que os grupos alquila e grupos alquenila são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de OH, O-alquila, NH_2, NH-alquila, N-$(alquila)_2$, NO_2 e CN; e em que Rf é um grupo alquila, um grupo alquenila, OH, O-alquila, NH_2, NH-alquila ou N-$(alquila)_2$, em que os grupos alquila e grupos alquenila são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de OH, O-alquila, NH_2, NH-alquila, N-$(alquila)_2$, NO_2 e CN;

em que R_b e R_c são cada um independentemente hidrogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo arila, um grupo aralquila, um grupo heteroarila ou um grupo heteroaralquila, em que os grupos alquilas, grupos alquenilas, grupos arilas e grupos heteroarilas são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de OH, O-alquila, NH_2, NH-alquila, N-$(alquila)_2$, NO_2, CN e C(O)Rf.

[0068] Em um aspecto, X é hidrogênio.

[0069] Em um aspecto, X é OR 'em que R' é um grupo alquila ou um

grupo alquenila, o qual é tomado em conjunto com R_1 para formar um grupo heterocíclico de três a cinco membros, em que o o grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por OH, O-alquila ou alquila-OH. Em um aspecto, X é OR 'em que R' é um grupo alquila o qual é tomado em conjunto com R_1 para formar um grupo heterocíclico de quatro ou cinco membros, em que o o grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por alquila-OH. Em um aspecto, X é OR 'em que R' é um grupo alquila o qual é tomado em conjunto com R_1 para formar um grupo heterocíclico de quatro ou cinco membros, em que o grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por alquila-OH, e em que R_1 é OR_a em que R_a é um grupo alquila e em que R_2 está ausente ou hidrogênio.

[0070] Em um aspecto, R_1 é selecionado de OH, OR_a e $C(O)NR_bR_c$ e R_2 está ausente ou é selecionado de OH e OR_a. Em um aspecto, R_1 representa OH com a condição de que o composto de fórmula (I) não é mentol. Em um aspecto, R_1 é OH e R_2 é selecionado de OH e OR_a.

[0071] Em um aspecto, X é hidrogénio e R_1 é selecionado de OH, OR_a e $C(O)NR_bR_c$, com a condição de que, quando R_1 é OH, o composto de fórmula (I) não é mentol. R_2 ou é ausente ou é selecionado a partir de OH e OR_a. Em um aspecto, X é hidrogênio, R_1 é selecionado de OR_a e $C(O)NR_b$ R_c e R_2 está ausente ou selecionado de OH e OR_a.

[0072] Em um aspecto, R_1 é OR_a e R_a é um grupo alquila substituído por um ou mais substituintes OH. R_2 pode ser hidrogênio.

[0073] Em um aspecto, R_1 é OR_a e R_a é um grupo $C(O)R_f$, ou um grupo $C(O)$-alquila-$C(O)R_f$, em que R_f é um grupo alquila opcionalmente substituído por um ou mais substituintes OH ou R_f é OH. R_2 pode ser hidrogênio.

[0074] Em um aspecto, R_1 é $C(O)NR_bR_c$, em que R_b e R_c são cada um independentemente hidrogênio, um grupo alquila, um grupo arila, um grupo aralquila, um grupo heteroarila ou um grupo heteroaralquila. Em um aspecto, R_1 é $C(O)NR_bR_c$ e pelo menos um de R_b e R_c é hidrogênio. R_2 pode ser hidrogênio.

[0075] Em um aspecto, R_1 é $C(O)NR_b R_c$, em que R_b é hidrogênio e R_c é selecionado do grupo que consiste num grupo alquila, um grupo arila, um grupo aralquila e um grupo heteroaralquila. R_2 pode ser hidrogênio.

[0076] Tal como utilizado aqui, o termo "alquila" inclui tanto grupos alquila de cadeia linear saturada quanto de cadeia ramificada e que podem ser substituídos (mono- ou poli-) ou não substituídos. Em um aspecto, o grupo alquila é um grupo alquila C_{1-10}. Em um aspecto, o grupo alquila é um grupo alquila C_{1-8}. Em um aspecto, o grupo alquila é um grupo alquila C_{1-6}. Em um aspecto, o grupo alquila é um grupo alquila C_{1-3}. Em um aspecto, os grupos alquila incluem, por exemplo, metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, terc-butil, pentil e hexil. Em um aspecto, os grupos alquila incluem metil, etil, propil ou isopropil.

[0077] Tal como utilizado aqui, o termo "alquenila" inclui tanto grupos alquenila de cadeia linear insaturada quanto de cadeia ramificada que podem ser substituídos (mono- ou poli-) ou não substituído. Em um aspecto, o grupo alquenila é um grupo alquenila C_{2-10}. Em um aspecto, o grupo alquenila é um grupo alquenila C_{2-8}. Em um aspecto, o grupo alquenila é um grupo alquenila C_{2-6}. Em um aspecto, o grupo alquenila é um grupo alquenila C_{2-3}.

[0078] Conforme usado neste documento, o termo "arila" refere-se a um grupo aromático C_{6-12} que pode ser substituído (mono- ou poli-) ou não substituído. Os exemplos típicos incluem fenila e naftila, etc. Em um aspecto, o grupo arila é fenila.

[0079] O termo "aralquila" é usado como uma conjunção dos termos alquila e arila conforme fornecido acima. Por exemplo, um grupo arila pode ser ligado ao composto de fórmula (I) através de uma ponte diradical de alquileno, $(-CH_2-)_n$, onde n é 1-10 e onde "arila" é conforme definido acima. Alternativamente, um grupo alquila pode ser ligado ao composto de fórmula (I) através de uma ponte diradical de arila, por exemplo, fenila, onde “alquil” é conforme definido acima. Em um aspecto, o termo "aralquila" refere-se a um grupo fenil-alquila em que o fenil está ligado ao composto de fórmula (I).

[0080] Tal como aqui utilizado, o termo “heteroarila” refere-se a um grupo aromático monovalente com 1 a 12 átomos de carbono possuindo um ou mais heteroátomos de oxigênio, nitrogênio, enxofre no anel. Em um aspecto, existem 1 a 4 heteroátomos de oxigênio, nitrogênio e/ou enxofre dentro do anel. Em um aspecto, existem 1 a 3 heteroátomos de oxigênio, nitrogênio e/ou enxofre dentro do anel. Em um aspecto, existem 2 heteroátomos de oxigênio e/ou nitrogênio dentro do anel. Em um aspecto, há 1 heteroátomo de oxigênio ou nitrogênio dentro do anel. Os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados. Esses grupos heteroarila podem ter um único anel (por exemplo, piridil ou furil) ou múltiplos anéis condensados, desde que o ponto de ligação seja através de um átomo de anel heteroarila.

[0081] Em um aspecto, o heteroarila é selecionado a partir do grupo que consiste em piridil, piridazinil, pirimidinil,

pirazinil, triazinil, pirrolil, indolil, quinolinil, isoquinolinil, quinazolinil, quinoxalinnil, furanil, tiofenil, furil, pirrolil, imidazolil, oxazolyl, isoxazolil, isotiazolil, pirazolil, benzofuranil e benzotiofenil. Os anéis de heteroarila podem ser não substituídos ou substituídos. Em um aspecto, o heteroarila é selecionado a partir do grupo que consiste em piridil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, triazinil e pirrolil. Em um aspecto, o heteroarila é piridil.

[0082] Tal como utilizado aqui, o termo "heterocíclico" referem-se a grupos monocíclicos totalmente saturados ou insaturados, que têm um ou mais heteroátomos de oxigênio, enxofre ou nitrogênio no anel. Em um aspecto, o heterocíclico tem 1 a 3 heteroátomos no anel. Em um aspecto, o heterocíclico tem 1 a 3 heteroátomos de oxigênio e/ou nitrogênio no anel. Em um aspecto, o heterocíclico tem 1 a 3 heteroátomos de oxigênio no anel. Os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados e os heteroátomos de nitrogênio podem ser opcionalmente quaternizados. O grupo heterocíclico pode ser não substituído ou substituído.

[0083] Grupos heterocíclicos monocíclicos ilustrativos incluem, mas não estão limitados a, pirrolidinil, pirrolil, pirazolil, oxiranil, oxetanil, pirazolinil, imidazolil, imidazolinil, imidazolidinil, oxazolil, oxazolidinil, isoxazolinil, isoxazolil, tiazolil, tiadiazolil, tiazolidinil, isotiazolil, isotiazolidinil, furil, tetrahidrofuril, tienil, oxadiazolil, piperidinil, piperazinil, 2-oxopiperazinil, 2-oxopiperidinil, 2-oxopirrolodinil, 2-oxoazepinil, azepinil, 4-piperidonil, piridinil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, tetrahidropiranil, morfolinil, tiamorfolinil, tiamorfolinil

sulfóxido, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano e tetrahidro-1,1-dioxotienil, triazolil e triazinil.

[0084] Em um aspecto, o grupo heterocíclico é selecionado a partir do grupo consistindo de oxiranil, oxetanil, tetrahidrofuril, tetrahidropiranil, e 1,3-dioxolano. Em um aspecto, o heterocíclico é 1,3-dioxolano.

[0085] Todos os aspectos incluem, quando apropriado, todos os enantiômeros e tautômeros dos compostos de fórmula (I). O especialista na técnica reconhecerá compostos que possuem propriedades ópticas (um ou mais átomos de carbono quiral) ou características tautoméricas. Os enantiômeros e/ou tautômeros correspondentes podem ser isolados/preparados por métodos conhecidos na técnica. Alguns dos compostos de fórmula (I) podem existir como estereoisômeros e/ou isômeros geométricos-por exemplo, eles podem possuir um ou mais centros assimétricos e/ou geométricos e, portanto, podem existir em duas ou mais formas estereoisômeras e/ou geométricas. Todos os aspectos incluem, quando apropriado, o uso de todos os estereoisômeros individuais e isômeros geométricos desses compostos, e misturas dos mesmos. Os termos usados nas reivindicações abrangem essas formas.

[0086] Os sais adequados dos compostos de fórmula (I) incluem sais de adição de ácido ou base adequados dos mesmos. Esses sais e solvatos dos mesmos serão conhecidos na técnica. Os sais de adição de ácido adequados incluem sais de carboxilato (por exemplo, formato, acetato, trifluoroacetato, propionato, isobutirato, heptanoato, decanoato, caprato, caprilato, estearato, acrilato, caproato, propiolato, ascorbato, citrato, glicuronato, glutamato, glicolato, α- hidroxibutato,, tartarato, fenilacetato, mandelato, fenilpropionato, fenilbutirato,

benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, dinitrobenzoato, *o*- acetoxibenzoato, salicilato, nicotinato, isonicotinato, cinamato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, malato, maleato, hidroximaleato, hipurato, ftalato ou tereftalato), sais de haleto (por exemplo, sais de cloreto, brometo ou iodeto), sais de sulfonato (por exemplo, sais de benzenossulfonato, metil-, bromo- ou cloro-benzenossulfonato, xilenossulfonato, metanossulfonato, etanossulfonato, propanossulfonato, hidroxianossulfonato, 1- ou 2-naftaleno-sulfonato ou 1,5-naftalenodissulfonato) ou sais de sulfato, pirossulfato, bissulfato, sulfito e, bissulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato ou nitrato.

[0087] Em um aspecto, o agente de resfriamento é selecionado a partir do grupo que consiste em:

N-etil-5-metil-2- (propan-2-il) ciclohexanocarboxamida,

etil-2- (5-metil-2-propan-2-il ciclohexanocarbonil amino) acetato,

N- (4-metoxifenil) -p-mentanocarboxamida,

N-2,3-trimetil-2-propan-2-il butanamida,

N- (2-piridin-2-il) etil) mentil carboxamida,

mentona 1,2-glicerol cetal,

lactato de mentila,

isopulegol,

3-mentoxipropan-1,2-diol, e

succinato de mentila.

[0088] Em um aspecto, o agente de resfriamento é selecionado a partir do grupo que consiste em:

N-etil-5-metil-2- (propan-2-il) ciclohexanocarboxamida,

etil-2-(5-metil-2-propan-2-il ciclohexanocarbonil amino) acetato,

N-(4-metoxifenil)-p-mentanocarboxamida,

N-2,3-trimetil-2-propan-2-il butanamida,

N-(2-piridin-2-il) etil) mentil carboxamida,

mentona 1,2-glicerol cetal,

lactato de mentila,

3-mentoxipropan-1,2-diol, e

succinato de mentila.

[0089] Na segunda característica, o agente de resfriamento pode ser selecionado a partir do grupo que consiste em:

N-etil-5-metil-2- (propan-2-il) ciclohexanocarboxamida,

etil-2-(5-metil-2-propan-2-il ciclohexanocarbonil amino) acetato,

N-(4-metoxifenil)-p-mentanocarboxamida,

N-(2-piridin-2-il)etil)mentil carboxamida,

mentona 1,2-glicerol cetal,

lactato de mentila,

isopulegol,

3-mentoxipropan-1,2-diol, e

succinato de mentila,

ou do grupo que consiste em:

N-etil-5-metil-2- (propan-2-il)ciclohexanocarboxamida,

etil-2-(5-metil-2-propan-2-il ciclohexanocarbonil amino) acetato,

N-(4-metoxifenil)-p-mentanocarboxamida,

N-(2-piridin-2-il)etil) mentil carboxamida,

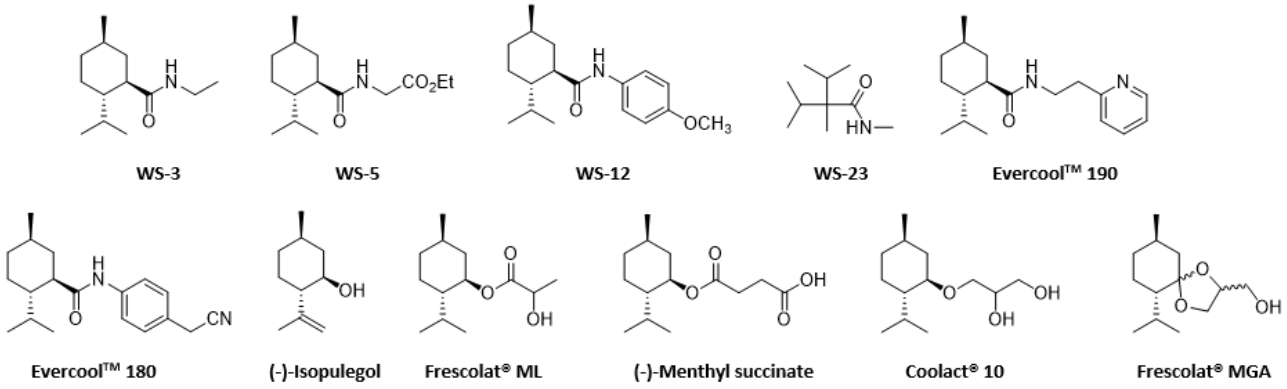
mentona 1,2-glicerol cetal,

lactato de mentil,

3-mentoxipropan-1,2-diol, e

succinato de mentila.

[0090] Em um aspecto da primeira característica, o agente de resfriamento é selecionado do grupo que consiste em:



[0091] Em um aspecto, o agente de resfriamento não é WS-23, ou seja, N,2,3-trimetil-2-propan-2-ilbutanamida.

[0092] Em um aspecto da primeira característica, o agente de resfriamento é WS-23, isto é, N,2-3-trimetil-2-propan-2-

ilbutanamida. WS-23 não está abrangido pela segunda característica da invenção.

[0093] Em um aspecto, o agente de resfriamento é selecionado do grupo que consiste em (1S, 2R, 5S) -N-etil-5-metil-2-(propan-2-il) ciclohexanocarboxamida, etil-2-[[(1R, 2S, 5R) -5-metil-2-propan-2-ilciclohexanocarbonil] amino] acetato, (1R, 2S, 5R) -N- (4-metoxifenil-p-mentanocarboxamida, (1R, 2S, 5R) -N-(2-(piridin-2-il)etil) mentilcarboxamida, (-)-mentona 1,2-glicerol cetal, (-)-mentil lactato, (-)-isopulegol, 3-((-)-mentoxi)propano-1,2-diol e (-)-mentil succinato.

[0094] Em um aspecto, o agente de resfriamento é selecionado do grupo que consiste em (1S, 2R, 5S) -N-etil-5-metil-2- (propan-2-il) ciclo-hexanocarboxamida, etil-2-[[(1R, 2S, 5R) -5-metil-2-propan-2-ilciclohexanocarbonil] amino] acetato, (1R, 2S,5R)-N- (4-metoxifenil-p-mentanocarboxamida, (1R,2S,5R)-N-(2-(piridin-2-il) etil) mentilcarboxamida, (-)-mentona 1,2-glicerol cetal, (-)-mentil lactato, 3-((-)-mentoxi)propano-1,2-diol, e (-)-mentil succinato.

[0095] Em um aspecto, o agente de resfriamento é selecionado do grupo que consiste em (1S, 2R, 5S) -N-etil-5-metil-2- (propan-2-il) ciclo-hexanocarboxamida, etil-2-[[(1R, 2S, 5R) -5-metil-2-propan-2-ilciclohexanocarbonil] amino] acetato, (1R, 2S, 5R) -N- (4-metoxifenil-p-mentanocarboxamida, (1R, 2S, 5R)-N-(2-(piridin-2-il) etil) mentilcarboxamida, (-)-mentona 1,2-glicerol cetal, (-)-mentil lactato, (-)-isopulegol, e 3-((-)-mentoxi) propano 1,2-diol.

[0096] Em um aspecto, o agente de resfriamento é selecionado do grupo que consiste em (1S, 2R, 5S) -N-etil-5-metil-2- (propan-

2-il) ciclo-hexanocarboxamida, etil-2-[[(1R, 2S, 5R) -5-metil-2-propan-2-ilciclohexanocarbonil] amino] acetato, ((1R, 2S, 5R) -N-(2-(piridin-2-il)etil) mentilcarboxamida, (-)-mentona 1,2-glicerol cetal, (-)-mentil lactato, (-)-isopulegol e 3-((-)-mentoxi) propano-1,2-diol.

[0097] Em um aspecto, o agente de resfriamento é selecionado do grupo que consiste em (1S, 2R, 5S)-N-etil-5-metil-2-(propan-2-il) ciclo-hexanocarboxamida, etil-2-[[(1R, 2S, 5R)-5-metil-2-propan-2-ilciclohexanocarbonil] amino] acetato, ((1R, 2S, 5R)-N-(2-(piridin-2-il) etil) mentilcarboxamida, (-)-mentona 1,2-glicerol cetal, (-)-mentil lactato e 3-((-)-mentoxi) propano-1,2-diol.

[0098] Em um aspecto, o agente de resfriamento é (1R, 2S, 5R) -N-(2-(piridin-2-il)etil) mentilcarboxamida.

[0099] Em outro aspecto, o agente de resfriamento é (1S, 2R, 5S)-N-etil-5-metil-2-(propan-2-il) ciclo-hexanocarboxamida.

[0100] Conforme observado acima, todos os aspectos incluem, quando apropriado, todos os enantiômeros e tautômeros dos compostos. O especialista na técnica reconhecerá compostos que possuem propriedades ópticas (um ou mais átomos de carbono quiral) ou características tautoméricas. Os enantiômeros e/ou tautômeros correspondentes podem ser isolados/preparados por métodos conhecidos na técnica.

Formulação Vaporizável

[0101] As formulações vaporizáveis da presente invenção podem conter um ou mais componentes adicionais. Esses componentes podem ser selecionados dependendo da natureza da formulação.

[0102] Em um aspecto, a formulação compreende também um "aroma" ou "aromatizante". Os termos “aroma” e “aromatizante” referem-se a materiais que, onde os regulamentos locais permitirem, são adicionados à formulação para criar um gosto ou aroma desejado em um produto para consumidores adultos. A referência aqui a "aroma" ou "aromatizante" inclui ambos os aromas singulares e de multicomponentes.

[0103] Em um aspecto, o aroma é selecionado a partir do grupo que consiste em extratos, por exemplo, alcaçuz, hortênsia, folha de magnólia japonesa de casca branca, camomila, feno-grego, cravo, mentol, hortelã japonesa, anis, canela, erva, gaultéria, cereja, baga, pêssego, maçã, Drambuie, bourbon, uísque escocês, uísque, hortelã, hortelã-pimenta, lavanda, cardamomo, aipo, cascarilla, noz-moscada, sândalo, bergamota, gerânio, essência de mel, óleo de rosa, baunilha, óleo de limão, óleo de laranja, cássia, cominho, conhaque, jasmim, ylang-ylang, sálvia, erva-doce, pimentão, gengibre, erva-doce, coentro, café, intensificadores de aroma, bloqueadores do sítio receptor de amargor, ativadores ou estimuladores do sítio receptor sensorial, açúcares e/ou substitutos do açúcar (por exemplo, sucralose, acessulfame de potássio, aspartame, sacarina, ciclamatos, lactose, sacarose, glicose, frutose, sorbitol ou manitol) e outros aditivos, como carvão, clorofila, minerais, botânicos ou agentes refrescantes do hálito. Eles podem ser ingredientes de imitação, sintéticos ou naturais ou misturas dos mesmos. Eles podem estar em qualquer forma adequada, por exemplo, óleo, líquido ou pó.

[0104] Em um aspecto, a formulação compreende ainda um agente ativo. Por "agente ativo" entende-se um agente que tem um efeito

biológico sobre um sujeito quando o vapor é inalado. Um ou mais agentes ativos podem ser selecionados de nicotina, produtos botânicos e misturas dos mesmos. Um ou mais agentes ativos podem ser de origem sintética ou natural. O ativo pode ser um extrato de um botânico, como de uma planta da família do tabaco.

[0105] Um exemplo ativo é a nicotina.

[0106] Assim, em um aspecto, o presente invento proporciona uma formulação vaporizável compreendendo:

(i) um ou mais solventes,

(ii) menos do que cerca de 1 % em peso de um agente de resfriamento com base no peso total da formulação vaporizável, em que o agente de resfriamento volatiliza a uma temperatura mais alta do que o mentol sob pressão atmosférica, e

(iii) um agente ativo

ou

(i) um ou mais solventes,

(ii) menos do que cerca de 12 % em peso de um agente de resfriamento com base no peso total da formulação vaporizável, em que o agente de resfriamento volatiliza a uma temperatura mais alta do que o mentol sob pressão atmosférica e é um composto de fórmula (I) ou sal e/ou solvato do mesmo, conforme definido neste documento, e

(iii) um agente ativo.

[0107] Em um aspecto, o agente ativo é a nicotina.

[0108] Logo, em um aspecto, a presente invenção fornece uma formulação vaporizável compreendendo:

(i) um ou mais solventes,

(ii) menos do que cerca de 1 % em peso de um agente de resfriamento com base no peso total da formulação vaporizável, em que o agente de resfriamento volatiliza a uma temperatura mais alta do que o mentol sob pressão atmosférica, e

(iii) nicotina

ou

(i) um ou mais solventes,

(ii) menos do que cerca de 12 % em peso de um agente de resfriamento com base no peso total da formulação vaporizável, em que o agente de resfriamento volatiliza a uma temperatura mais alta do que o mentol sob pressão atmosférica e é um composto de fórmula (I) ou um sal e/ou solvato do mesmo, conforme definido neste documento, e

(iii) nicotina.

[0109] A nicotina pode ser provida em qualquer quantidade adequada dependendo da dosagem desejada quando inalada pelo usuário. Em um aspecto, a nicotina está presente em uma quantidade não superior a cerca de 6 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, a nicotina está presente em uma quantidade de cerca de 0,4 a cerca de 6 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, a nicotina está presente em uma quantidade de cerca de 0,8 a cerca de 6 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, a nicotina está presente em uma quantidade de cerca de 1 a cerca de 6 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, a nicotina está

presente em uma quantidade de cerca de 1,8 a cerca de 6 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável.

[0110] Em um aspecto, a nicotina está presente em uma quantidade não superior a cerca de 5 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, a nicotina está presente em uma quantidade de cerca de 0,4 a cerca de 5 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, a nicotina está presente em uma quantidade de cerca de 0,8 a cerca de 5 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, a nicotina está presente em uma quantidade de cerca de 1 a cerca de 5 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, a nicotina está presente em uma quantidade de cerca de 1,8 a cerca de 5 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável.

[0111] Em um aspecto, a nicotina está presente em uma quantidade não superior a cerca de 4 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, a nicotina está presente em uma quantidade de cerca de 0,4 a cerca de 4 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, a nicotina está presente em uma quantidade de cerca de 0,8 a cerca de 4 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, a nicotina está presente em uma quantidade de cerca de 1 a cerca de 4 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, a nicotina está presente em uma quantidade de cerca de 1,8 a cerca de 4 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável.

[0112] Em um aspecto, a nicotina está presente em uma quantidade não superior a cerca de 3 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, a nicotina está presente

em uma quantidade de cerca de 0,4 a cerca de 3 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, a nicotina está presente em uma quantidade de cerca de 0,8 a cerca de 3 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, a nicotina está presente em uma quantidade de cerca de 1 a cerca de 3 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, a nicotina está presente em uma quantidade de cerca de 1,8 a cerca de 3 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável.

[0113] Em um aspecto, a nicotina está presente em uma quantidade não superior a cerca de 1,9 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, a nicotina está presente em uma quantidade não superior a cerca de 1,8 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, a nicotina está presente em uma quantidade de cerca de 0,4 a cerca de 1,9 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, a nicotina está presente em uma quantidade de cerca de 0,4 a cerca de 1,8 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, a nicotina está presente em uma quantidade de cerca de 0,5 a cerca de 1,9 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, a nicotina está presente em uma quantidade de cerca de 0,5 a cerca de 1,8 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, a nicotina está presente em uma quantidade de cerca de 0,8 a cerca de 1,9 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, a nicotina está presente em uma quantidade de cerca de 0,8 a cerca de 1,8 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, a nicotina está presente em uma

quantidade de cerca de 1 a cerca de 1,9 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, a nicotina está presente em uma quantidade de cerca de 1 a cerca de 1,8 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável.

[0114] Em um aspecto, a nicotina está presente em uma quantidade inferior a cerca de 1,9 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, a nicotina está presente em uma quantidade inferior a cerca de 1,8 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, a nicotina está presente em uma quantidade de cerca de 0,4 a menos de cerca de 1,9 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, a nicotina está presente em uma quantidade de cerca de 0,4 a menos de cerca de 1,8 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, a nicotina está presente em uma quantidade de cerca de 0,5 a menos de cerca de 1,9 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, a nicotina está presente em uma quantidade de cerca de 0,5 a menos do que cerca de 1,8 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, a nicotina está presente em uma quantidade de cerca de 0,8 a menos do que cerca de 1,9 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, a nicotina está presente em uma quantidade de cerca de 0,8 a menos do que cerca de 1,8 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, a nicotina está presente em uma quantidade de cerca de 1 a menos do que cerca de 1,9 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, a nicotina está presente em uma quantidade de cerca de 1 a menos do que cerca de 1,8 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável.

[0115] Em um aspecto, a formulação vaporizável pode conter um ou mais ácidos. Em algumas concretizações, a formulação vaporizável pode conter um ou mais ácidos além da nicotina (como o agente ativo). Em algumas concretizações, um ou mais ácidos podem ser um ou mais ácidos orgânicos. Em algumas concretizações, um ou mais ácidos podem ser um ou mais ácidos orgânicos selecionados do grupo que consiste em ácido benzóico, ácido levulínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido acético, ácido succínico e misturas dos mesmos. Quando incluídos na formulação em combinação com a nicotina, um ou mais ácidos podem prover uma formulação em que a nicotina está pelo menos parcialmente na forma protonada (tal como monoprotonada e/ou diprotonada).

Solvente

[0116] Conforme discutido neste documento, a formulação vaporizável inclui um ou mais solventes.

[0117] Um ou mais solventes podem ser quaisquer solventes adequados. Em um aspecto, um ou mais solventes são selecionados de água, glicerol, propilenoglicol, 1,3-propanodiol e misturas dos mesmos. Outros solventes adequados serão evidentes para um especialista na técnica.

[0118] Um ou mais solventes podem estar presentes em qualquer quantidade apropriada na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de pelo menos 5 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de pelo menos 10 % em peso, com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais

solventes estão presentes em uma quantidade total de pelo menos 15 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de pelo menos 20 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de pelo menos 25 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de pelo menos 30 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de pelo menos 35 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de pelo menos 40 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de pelo menos 45 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de pelo menos 50 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de pelo menos 55 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de pelo menos 60 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de pelo menos 65 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de pelo menos 70 % em peso com base no peso

total da formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de pelo menos 75 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de pelo menos 80 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de pelo menos 85 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de pelo menos 90 % em peso com base no peso total da formulação vaporizável.

[0119] Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 5 a 99 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 10 a 99 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 15 a 99 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 20 a 99 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 25 a 99 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 30 a 99 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 35 a 99 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 40 a 99 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma

quantidade total de 45 a 99 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 50 a 99 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 55 a 99 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 60 a 99 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 65 a 99 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 70 a 99 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 75 a 99 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 80 a 99 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 85 a 99 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 90 a 99 % em peso com base na formulação vaporizável.

[0120] Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 5 a 95 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 10 a 95 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 15 a 95 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 20 a 95 % em peso com

base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 25 a 95 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes está presente em uma quantidade total de 30 a 95 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 35 a 95 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 40 a 95 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 45 a 95 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 50 a 95 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 55 a 95 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 60 a 95 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, a um ou mais solventes está presente em uma quantidade total de 65 a 95 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 70 a 95 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 75 a 95 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 80 a 95 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 85 a 95 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma

quantidade total de 90 a 95 % em peso com base na formulação vaporizável.

[0121] Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 5 a 90 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 10 a 90 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 15 a 90 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 20 a 90 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 25 a 90 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 30 a 90 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 35 a 90 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 40 a 90 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 45 a 90 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 50 a 90 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 55 a 90 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 60 a 90 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 65 a 90 %

em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 70 a 90 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 75 a 90 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 80 a 90 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, um ou mais solventes estão presentes em uma quantidade total de 85 a 90 % em peso com base na formulação vaporizável.

[0122] Conforme discutido aqui, em um aspecto, o solvente é pelo menos glicerol. O glicerol pode estar presente em qualquer quantidade adequada na formulação vaporizável. Em um aspecto, o glicerol está presente em uma quantidade total de pelo menos 10 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, o glicerol está presente em uma quantidade total de pelo menos 20 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, o glicerol está presente em uma quantidade total de pelo menos 30 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, o glicerol está presente em uma quantidade total de pelo menos 35 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, o glicerol está presente em uma quantidade total de pelo menos 40 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, o glicerol está presente em uma quantidade total de pelo menos 45 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, o glicerol está presente em uma quantidade total de pelo menos 50 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, o glicerol está presente em uma quantidade total de pelo menos 55 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, o

glicerol está presente em uma quantidade total de pelo menos 60 % em peso com base na formulação vaporizável.

[0123] Em um aspecto, o glicerol está presente em uma quantidade total de 10 a 60 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, o glicerol está presente em uma quantidade total de 20 a 60 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, o glicerol está presente em uma quantidade total de 25 a 60 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, o glicerol está presente em uma quantidade total de 30 a 60 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, o glicerol está presente em uma quantidade total de 35 a 60 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, o glicerol está presente em uma quantidade total de 40 a 6 0 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, o glicerol está presente em uma quantidade total de 45 a 60 % em peso com base na formulação vaporizável.

[0124] Conforme discutido neste documento, em um aspecto, o solvente é pelo menos propilenoglicol. O propilenoglicol pode estar presente em qualquer quantidade adequada na formulação vaporizável. Em um aspecto, o propilenoglicol está presente em uma quantidade total de pelo menos 10 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, o propilenoglicol está presente em uma quantidade total de pelo menos 15 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, o propilenoglicol está presente em uma quantidade total de pelo menos 20 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, o propilenoglicol está presente em uma quantidade total de pelo menos 25 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, o propilenoglicol está presente em uma quantidade total

de pelo menos 30 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, o propilenoglicol está presente em uma quantidade total de pelo menos 35 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, o propilenoglicol está presente em uma quantidade total de pelo menos 40 % em peso com base na formulação vaporizável.

[0125] Em um aspecto, o propilenoglicol está presente em uma quantidade total de 10 a 40 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, o propilenoglicol está presente em uma quantidade total de 15 a 40 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, o propilenoglicol está presente em uma quantidade total de 20 a 40 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, o propilenoglicol está presente em uma quantidade total de 25 a 40 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, o propilenoglicol está presente em uma quantidade total de 30 a 40 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, o propilenoglicol está presente em uma quantidade total de 32 a 40 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, o propilenoglicol está presente em uma quantidade total de 35 a 40 % em peso com base na formulação vaporizável.

[0126] Conforme discutido neste documento, um ou mais solventes podem incluir água. Em um aspecto, a água está presente em uma quantidade total de 0 a 25 % em peso com base na formulação vaporizável. Esta quantidade inclui 0 % de água com base na formulação vaporizável e, portanto, a formulação vaporizável pode conter água ou não pode conter água.

[0127] Em um aspecto, a formulação vaporizável contém água. A água pode estar presente em qualquer quantidade adequada na

formulação vaporizável. Em um aspecto, a água está presente em uma quantidade total de 0 a 24 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, a água está presente em uma quantidade total de 0 a 22 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, a água está presente em uma quantidade total de 0 a 20 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, a água está presente em uma quantidade total de 0 a 19 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, a água está presente em uma quantidade total de 0 a 18 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, a água está presente em uma quantidade total de 0 a 17 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, a água está presente em uma quantidade total de 0 a 16 % em peso com base na formulação vaporizável. Em um aspecto, a água está presente em uma quantidade total de 0 a 15 % em peso com base na formulação vaporizável.

[0128] Em uma concretização alternativa, o solvente substancialmente não contém água. A este respeito, nota-se que algumas formulações podem ser higroscópicas e, como tal, a entrada de água na formulação não pode ser excluída. Por conseguinte, por "substancialmente sem água" significa que a quantidade de água presente é inferior a 0,1 % em peso com base na formulação vaporizável.

Processo

[0129] Conforme discutido neste documento, a presente invenção fornece um processo para formar um vapor, o processo compreendendo a vaporização de uma formulação vaporizável compreendendo (i) um ou mais solventes e (ii) menos do que cerca

de 1 % em peso de um agente de resfriamento com base no peso total da formulação vaporizável, em que o agente de resfriamento volatiliza a uma temperatura mais alta do que mentol sob pressão atmosférica ou menos que cerca de 12 % em peso de um agente de resfriamento com base no peso total da formulação vaporizável, em que o agente de resfriamento volatiliza a uma temperatura mais alta que mentol sob pressão atmosférica e é um composto de fórmula (I) ou um sal e/ou solvato do mesmo como definido aqui.

[0130] Em um aspecto, o vapor é formado por aquecimento da formulação vaporizável a uma temperatura acima de cerca de 100 °C. Em um aspecto, o vapor é formado por aquecimento da formulação vaporizável a uma temperatura acima de cerca de 110 °C. Em um aspecto, o vapor é formado por aquecimento da formulação vaporizável a uma temperatura acima de cerca de 120 °C.

[0131] Em outro aspecto, o vapor é formado por um processo realizado a uma temperatura abaixo de cerca de 100 °C. Em um aspecto, o vapor é formado por um processo realizado a uma temperatura abaixo de cerca de 90 °C. Em um aspecto, o vapor é formado por um processo realizado a uma temperatura abaixo de cerca de 80 °C.

[0132] Em um aspecto, o vapor é formado através da aplicação de energia ultrassônica para o formulação vaporizável.

Aspectos Adicionais

[0133] A formulação vaporizável pode ser contida ou provida por qualquer meio. Em um aspecto, a presente invenção fornece uma formulação vaporizável contida que compreende:

(a) um recipiente; e

(b) uma formulação vaporizável conforme definido acima.

[0134] O recipiente pode ser qualquer recipiente adequado, por exemplo, para permitir o armazenamento ou distribuição da solução. Em um aspecto, o recipiente é configurado para engatar com um sistema eletrônico de provisão de vapor. O recipiente pode ser uma garrafa. O recipiente pode ser configurado para se tornar em comunicação fluida com um sistema eletrônico de provisão de vapor, de modo que a solução possa ser provida ao sistema eletrônico de provisão de vapor. Conforme descrito acima, a presente divulgação se refere a um recipiente que pode ser usado em um sistema de provisão de vapor eletrônico, como um cigarro eletrônico. Ao longo da descrição a seguir, o termo "cigarro eletrônico" é usado; entretanto, este termo pode ser usado alternadamente com sistema eletrônico de provisão de vapor.

[0135] Conforme discutido neste documento, o recipiente da presente invenção é tipicamente provido para a entrega de formulação vaporizável para ou dentro de um cigarro eletrônico. A formulação vaporizável pode ser mantida dentro de um cigarro eletrônico ou pode ser vendida como um recipiente separado para uso subsequente com ou em um cigarro eletrônico. Como entendido por um habilitado na técnica, os cigarros eletrônicos podem conter uma unidade conhecida como um cartomizador destacável que compreende tipicamente um reservatório de formulação vaporizável, um material de absorção e um dispositivo para vaporizar a formulação vaporizável. Em alguns cigarros eletrônicos, o cartomizador é parte de um dispositivo de peça única e não é removível. Em um aspecto, o recipiente é um cartomizador ou faz parte de um cartomizador. Em um aspecto, o

recipiente não é um cartomizador ou faz parte de um cartomizador e é um recipiente, tal como um tanque, que pode ser usado para entregar formulação vaporizável para ou dentro de um cigarro eletrônico.

[0136] Em um aspecto, o recipiente é parte de um sistema eletrônico de provisão de vapor, como um cigarro eletrônico. Portanto, em outro aspecto, a presente invenção fornece um sistema eletrônico de provisão de vapor que compreende:

(a) um vaporizador para vaporizar a formulação para inalação por um usuário do sistema eletrônico de provisão de vapor;

(b) uma fonte de energia que compreende uma célula ou bateria para prover energia ao vaporizador; e

(c) uma formulação vaporizável conforme descrito acima.

[0137] Em adição às formulações vaporizáveis da presente invenção e a sistemas, tais como recipientes e sistemas eletrônicos de provisão de aerossol que contêm a mesma, a presente invenção proporciona a utilização de um agente de resfriamento para a extensão do tempo de vida de uma formulação vaporizável, em que o agente de refrigeração volatiliza a uma temperatura mais alta do que o mentol sob pressão atmosférica.

[0138] O prazo de validade é normalmente o período de tempo que um produto de consumo pode ser armazenado sem se tornar impróprio para uso, consumo ou venda. Pela expressão “extensão do tempo de vida” pretende-se significar que o agente de resfriamento permite que a formulação vaporizável seja armazenada por um longo período de tempo sem decomposição química dos seus componentes quando em comparação com uma formulação semelhante, incluindo o

mentol. As condições de armazenamento típicas incluem temperatura e pressão ambiente.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0139] A presente invenção será descrita agora com mais detalhes por meio de exemplo apenas com referência às figuras que acompanham, nas quais:

[0140] As Figuras 1A a 1D são os traços de análise termogravimétrica para (1S, 2R, 5S)-N-etil-5-metil-2- (propan-2-il)ciclohexanocarboxamida (WS-3) no ar (A e B) e em nitrogênio (C e D).

[0141] As Figuras 2A a 2D são os traços de análise termogravimétrica para etil-2-[[(1R, 2S, 5R) -5-metil-2-propan-2-ilciclohexanocarbonil]amino] acetato (WS-5) no ar (A e B) e em nitrogênio (C e D).

[0142] As Figuras 3A a 3D são os traços de análise termogravimétrica para (1R, 2S, 5R) -N-(4-metoxifenil-p-mentanocarboxamida (WS-12) no ar (A e B) e no nitrogênio (C e D).

[0143] As Figuras 4A a 4D são os traços de análise termogravimétrica para N,2,3-trimetil-2-propan-2-ilbutanamida (WS-23) no ar (A e B) e em nitrogênio (C e D).

[0144] As Figuras 5A a 5D são os traços de análise termogravimétrica para (1R, 2S, 5R)-N-(2- (piridin-2-il) etil) mentilcarboxamida (Evercool® 190) no ar (A e B) e em nitrogênio (C e D).

[0145] As Figuras 6A a 6D são os traços de análise termogravimétrica para (-)-mentona 1,2-glicerol cetal (Frescolat® MGA) no ar (A e B) e em nitrogênio (C e D).

[0146] As Figuras 7A a 7D são os traços de análise termogravimétrica para (-)-mentil lactato (Frescolat® ML) no ar (A e B) e em nitrogênio (C e D).

[0147] As Figuras 8A a 8D são os traços de análise termogravimétrica para 3-((-)-mentoxi) propano-1,2-diol (Coolact® 10) no ar (A e B) e em nitrogênio (C e D).

[0148] As Figuras 9A a 9D são os traços de análise termogravimétrica para (-)-mentil succinato (succinato de monomentila) no ar (A e B) e em nitrogênio (C e D).

[0149] A Figura 10 é um gráfico de dispersão da perda de massa de T_{pico} (°C) em relação ao peso molecular (g mol^{-1}) para os compostos mostrados abaixo na Tabela 1 e mentol.

[0150] A Figura 11 mostra os resultados do teste subjetivo de intensidade de resfriamento realizado conforme descrito no Exemplo 1 abaixo.

[0151] A Figura 12 mostra os resultados do teste de intensidade de resfriamento realizado conforme descrito no Exemplo 2 abaixo.

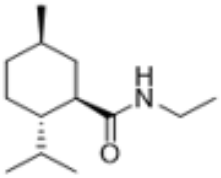
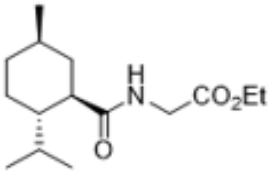
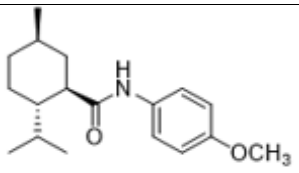
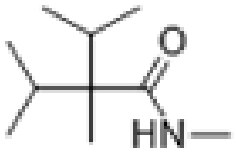
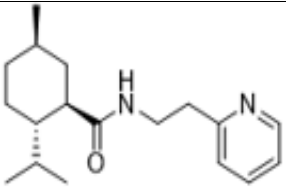
Exemplos

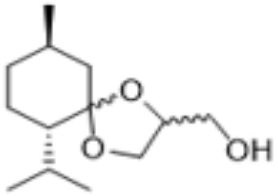
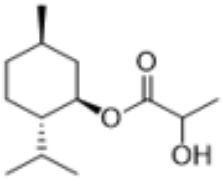
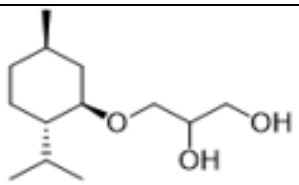
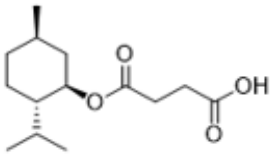
[0152] O invento será descrito agora com referência ao seguintes exemplos não limitativos.

[0153] Nove agentes de resfriamento foram usados nos Exemplos. Estes compostos são apresentados na Tabela 1 abaixo, juntamente com um nome químico, um nome comercial, ponto de ebulição aproximado e pressão de vapor aproximada. Dado que os compostos

são conhecidos, os seus pontos de ebulição e pressão de vapor foram obtidos na literatura.

Tabela 1

Nome químico	**Nome Comercial**	**Estrutura química**	**Ponto de ebulição (°C) @ 760 mmHg, a menos que indicado**	**Pressão de vapor (mmHg) a 25 °C**
(1S,2R,5S)-N-etil-5-metil-2-(propan-2-il) ciclohexanocarboxamida	WS-3		340,55	8,50E-5
etil-2-[[(1R,2S,5R)-5-metil-2-propan-2-ilciclohexanocarbonil] amino] acetato	WS-5		151,00 (@ 2,00 mmHg)	desconhecido
(1R,2S,5R)-N-(4-metoxifenil-p-mentanocarboxamida	WS-12		447,8 ± 28,0	3,25E-8
N,2,3-trimetil-2-propan-2-ilbutanamida	WS-23		233,00-234,00	5,73E2
(1R,2S,5R) -N- (2-(piridin-2-il)etil) mentilcarboxamida	Evercool® 190		461,6 ± 24,0	1,06E-8

(-)-mentona 1,2-glicerol cetal	Frescolat® MGA		138-142	2,15E-5
(-)-mentil lactato	Frescolat® ML		304,0 ± 15,0	8,58E-5
3-((-)-mentoxi) propano-1,2-diol	Coolact® 10		362,8 ± 22,0	9,88E-7
(-)-mentil succinato	Succinato de monomentila		374,35	1,23E-6

Teste Analítico

Análise termogravimétrica

[0154] Antes dos testes de painel, os agentes refrescantes foram submetidos a análise termogravimétrica (TGA) para compreender o comportamento na medida que eles são aquecidos. Como é conhecido na técnica, TGA é um método analítico que pode monitorar a perda de massa de uma amostra quando ela é aquecida a temperaturas de até 1000 °C e superiores.

[0155] Todas as medições foram realizadas em um analisador termogravimétrico Perkin Elmer STA6000 TGA. Para amostras sólidas, uma espátula foi usada para transferir 5-20 mg de material para o cadinho do analisador. Os óleos foram introduzidos no instrumento por transferência de 5-20 mg usando uma pipeta Pasteur para uma pequena porção do enchimento do filtro Cambridge que foi colocada no cadinho. Todas as amostras

foram aquecidas de 30 °C a 600 °C a uma taxa constante de 5 °C/min. Isso foi realizado para cada composto duas vezes em ar e duas vezes em nitrogênio. Para um pequeno número de amostras, a execução foi interrompida a 500-600 °C quando a perda total de massa foi observada. Para fins comparativos, mentol também foi analisado.

[0156] Os traços de TGA para cada composto (rep 1 e rep 2 no ar; e rep 1 e rep 2 no nitrogênio) são mostrados nas Figuras 1 a 9 (A-D). A temperatura de início da perda de massa para cada composto foi determinada por inspeção visual dos traços de TGA no software de computador e os resultados estão resumidos na Tabela 2. Evercool™ 190 mostrou mais do que um evento de perda de massa, mas a perda de massa a cerca de 65 -75 °C foi confirmada como devido à presença de água na amostra.

Tabela 2

Composto	**T_{pico} de perda de massa (°C)**			
	Ar (rep 1)	**Ar (rep 2)**	**Nitrogênio (rep 1)**	**Nitrogênio (rep 2)**
WS-3	127	132	132	128
WS-5	149	151	154	158
WS-12	202	203	199	197
WS-23	88	88	90	86
Evercool ™ 190	161	164	169	174
Frescolat® MGA	93	85	102	94
Frescolat® ML	86	88	86	91
Coolact® 10	119	112	115	119

Succinato de monomentila	144	148	151	151
Mentol	53	55	52	55

[0157] Pode ser visto a partir destes resultados que a boa repetitividade dos experimentos foi alcançada e haviam diferenças insignificantes entre os traços de TGA em ar e nitrogênio. Este último sugere que os compostos não são suscetíveis à oxidação térmica nas temperaturas nas quais a perda de massa foi observada.

[0158] Esses resultados também mostram que, ao contrário do mentol, a perda de massa para todos os agentes de resfriamento testados ocorreu a uma temperatura acima de 85 °C. Como esta perda de massa foi geralmente positivamente correlacionada com o peso molecular (ver a Figura 10), que pode ser atribuída à volatilização/vaporização em vez de decomposição. Todos os compostos testados são, portanto, menos voláteis do que o mentol e pode-se dizer que volatilizam a uma temperatura mais alta do que o mentol sob pressão atmosférica. A volatilidade reduzida dos agentes de resfriamento é vantajosa porque significa que eles são mais estáveis sob armazenamento do que o mentol.

Exemplo 1

Teste de Observação

[0159] 10 voluntários foram solicitados a usar cada amostra de agente de resfriamento em um Vype eTank Pro (um dispositivo de cigarro eletrônico). Todos os agentes de resfriamento foram usados na concentração de 0,18 %, exceto o mentol que em uma

amostra foi usado na concentração comercial atual de 1,235 %. Cada uma das amostras de mentol foi testada para fins comparativos.

[0160] Cada voluntário foi solicitado a avaliar a intensidade do resfriamento de forma objetiva (ou seja, sem considerar a preferência pessoal) e subjetiva. A avaliação objetiva exigia que o voluntário classificasse a intensidade de resfriamento geral percebida de 0 a 10, onde 0 era nenhum resfriamento perceptível e 10 era uma sensação de resfriamento muito forte, e colocasse a sensação de resfriamento, por exemplo, na boca, garganta etc. A avaliação subjetiva exigia que a intensidade de resfriamento fosse classificada como (1) muito baixa, (2) ligeiramente muito baixa, (3) na medida certa, (4) ligeiramente muito alta ou (5) muito alta.

Resultados

[0161] Os resultados da avaliação objetiva e subjetiva dos voluntários são mostrados na Tabela 3 abaixo e na Figura 11.

Tabela 3

Agente de resfriamento	**Intensidade média de resfriamento (0-10)**
WS-3	3,045
WS-5	2,5454
WS-23	2,1818

Evercool® 190	7,1
Frescolat MGA	1
Frescolat ML	2
Coolact 10	0,75
Mentol (controle)	**2,1**
Mentol (1,235 %)	**8**

[0162] Os resultados mostram que alguns compostos proporcionam mais sensação de resfriamento a 0,18 % do que o mentol na mesma concentração. Em particular, Evercool® 190 a 0,18 % fornece uma sensação de resfriamento de 7,1/10 em comparação com mentol a 1,235 % de 8/10.

[0163] Como a entrega da sensação de resfriamento era geralmente mais favorável para os agentes de resfriamento diferentes de mentol em comparação com a formulação de mentol, os agentes de resfriamento podem ser incluídos na formulação vaporizável da presente invenção em concentrações muito mais baixas do que o mentol, e ainda assim entregar uma sensação de resfriamento quando vaporizado pelo usuário. Conforme mostrado pela análise termogravimétrica acima, os agentes de resfriamento também resultam em estabilidade de armazenamento melhorada em comparação com formulações de mentol, pois a perda de massa medida por TGA ocorre em temperaturas muito mais altas. Finalmente, os resultados mostram que os agentes de resfriamento entregam uma sensação de resfriamento diferente ao mentol. A área de liberação é principalmente a boca e a parte posterior da

garganta, embora haja uma liberação mínima na língua. Isso evita o ressecamento da boca, como ocorre com o mentol.

Exemplo 2

[0164] Um mínimo de 4 voluntários foram convidados a testar cada uma das seguintes amostras de líquido de cigarro eletrônico em um eTank Pro (um dispositivo de cigarro eletrônico):

- WS-3 a 2,5 % em peso em glicerol/propilenoglicol;
- WS-3 a 5 % em peso em glicerol/propilenoglicol; e
- WS-3 a 10 % em peso em glicerol/propilenoglicol.

[0165] WS-3 é um composto de fórmula (I) e é conhecido pelo nome químico de (1S,2R,5S)-N-etil-5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexanocarboxamida.

[0166] Cada voluntário foi solicitado a avaliar a intensidade de resfriamento em uma base objetiva (ou seja, não considerando a preferência pessoal) e uma base subjetiva da mesma maneira que no Exemplo 1. A avaliação objetiva exigia que o voluntário classificasse a intensidade de resfriamento geral percebida de 0 a 10, onde 0 era nenhum resfriamento perceptível e 10 era uma sensação de resfriamento muito forte, e colocasse a sensação de resfriamento, por exemplo, na boca, garganta etc. A avaliação subjetiva exigia que a intensidade de resfriamento fosse classificada como (1) muito baixa, (2) ligeiramente muito baixa, (3) na medida certa, (4) ligeiramente muito alta ou (5) muito alta.

[0167] Os resultados da avaliação objetiva e subjetiva dos voluntários são apresentados na Tabela 4 a seguir e na Figura 12.

Tabela 4

Concentração de WS-3	**Intensidade média de resfriamento (0-10)**
2,5 % em peso	6
5 % em peso	8,5
10 % em peso	9,8

[0168] Esses resultados mostram que a intensidade de resfriamento do WS-3 aumenta à medida que a concentração aumenta e que este composto pode ser incluído em uma quantidade de 10 % em peso, ao mesmo tempo que entrega uma experiência sensorial de resfriamento ao usuário. A partir dos comentários dos voluntários, também foi constatado que o local da sensação de resfriamento é diferente do mentol mesmo em concentrações mais elevadas. A área de entrega foi principalmente na parte de trás da garganta, com um mínimo de entrega na língua. Essa sensação também era duradoura e seria particularmente benéfica nos mercados que buscam ativamente "alto teor de mentol" ou uma forte sensação de resfriamento.

[0169] Várias modificações e variações da presente invenção serão evidentes para aqueles habilitados na técnica sem se afastar do escopo e do espírito da invenção. Embora a invenção tenha sido descrita em conexão com concretizações preferidas específicas, deve ser entendido que a invenção conforme reivindicada não deve ser indevidamente limitada a tais concretizações específicas. Na verdade, várias modificações dos modos descritos para realizar a invenção que são óbvias para aqueles habilitados em química ou

campos relacionados pretendem estar dentro do escopo das reivindicações a seguir.

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação vaporizável, **caracterizada** pelo fato de que compreende

(i) um ou mais solventes; e

(ii) menos do que cerca de 1 % em peso de um agente de resfriamento com base no peso da formulação vaporizável; em que o agente de resfriamento volatiliza a uma temperatura mais alta do que o mentol sob pressão atmosférica.

2. Formulação vaporizável, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a formulação compreende cerca de 0,001 a cerca de 0,9 % em peso do agente de resfriamento, com base no peso da formulação vaporizável.

3. Formulação vaporizável, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizada** pelo fato de que a formulação compreende cerca de 0,005 a cerca de 0,75 % em peso do agente de resfriamento, com base no peso da formulação vaporizável.

4. Formulação vaporizável, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizada** pelo fato de que a formulação compreende cerca de 0,01 a cerca de 0,5 % em peso do agente de resfriamento, com base no peso da formulação vaporizável.

5. Formulação vaporizável, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, **caracterizada** pelo fato de que o agente de resfriamento volatiliza a uma temperatura acima de 212 °C sob pressão atmosférica.

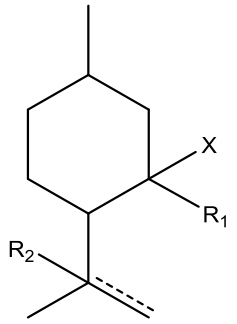
6. Formulação vaporizável, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizada** pelo fato de que o agente de resfriamento

volatiliza a uma temperatura na faixa de cerca de 230 °C até cerca de 500 °C sob pressão atmosférica.

7. Formulação vaporizável, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, **caracterizada** pelo fato de que o agente de resfriamento tem uma pressão de vapor inferior à pressão de vapor do mentol a 25 °C.

8. Formulação vaporizável, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizada** pelo fato de que o agente de resfriamento tem uma pressão de vapor inferior a 0,008 mmHg a 25 °C.

9. Formulação vaporizável, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, **caracterizada** pelo fato de que o agente de resfriamento é um composto de fórmula (I) ou um sal e/ou solvato do mesmo:



(I)

em que X é hidrogênio ou OR', em que R' é um grupo alquila ou um grupo alquenila que pode ser tomado em conjunto com R_1 para formar um grupo heterocíclico de três a cinco membros, em que o grupo heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de OH, O-alquila, alquila-OH, alquila-O-alquila, NH_2, NH-alquila, N- $(alquila)_2$, NO_2 e CN; e em que R_1 e R_2 são, cada um, independentemente selecionados de OH, OR_a, $C(O)NR_bR_c$ e $C(O)OR_bR_c$; com a condição de que quando R_1 é OH,

o composto de fórmula (I) não é mentol; e quando a ligação dupla está presente, R_2 está ausente;

em que R_a é um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo C(O)R_f ou um grupo C (O)-alquil-C(O)R_f em que os grupos alquila e grupos alquenila são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de OH, O-alquila, NH_2, NH-alquila, N-(alquila)$_2$, NO_2 e CN; e em que Rf é um grupo alquila, um grupo alquenila, OH, O-alquila, NH_2, NH-alquila ou N-(alquila)$_2$, em que os grupos alquila e grupos alquenila são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de OH, O-alquila, NH_2, NH-alquila, N-(alquila)$_2$, NO_2 e CN;

em que R_b e R_c são cada um independentemente hidrogênio, um grupo alquila, um grupo alquenila, um grupo arila, um grupo aralquila, um grupo heteroarila ou um grupo heteroaralquila, em que os grupos alquilas, grupos alquenilas, grupos arilas e grupos heteroarilas são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de OH, O-alquila, NH_2, NH-alquila, N-(alquila)$_2$, NO_2, CN e C(O)Rf.

10. Formulação vaporizável, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, **caracterizada** pelo fato de que o agente de resfriamento é N,2,3-trimetil-2-propan-2-ilbutanamida.

11. Formulação vaporizável, **caracterizada** pelo fato de que compreende

(i) um ou mais solventes; e

(ii) menos do que cerca de 12 % em peso de um agente de resfriamento com base no peso da formulação vaporizável; em que o agente de resfriamento volatiliza a uma temperatura mais alta do que o mentol sob pressão atmosférica e é um composto de

fórmula (I) ou um sal e/ou solvato do mesmo, conforme definido na reivindicação 9.

12. Formulação vaporizável, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizada** pelo fato de que a formulação compreende cerca de 0,001 a cerca de 11 % em peso do agente de resfriamento, com base no peso da formulação vaporizável.

13. Formulação vaporizável, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizada** pelo fato de que a formulação compreende cerca de 0,005 a cerca de 10 % em peso do agente de resfriamento, com base no peso da formulação vaporizável.

14. Formulação vaporizável, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 13, **caracterizada** pelo fato de que o agente de resfriamento é selecionado do grupo que consiste em N-etil-5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexanocarboxamida, etil-2-[[5-metil-2-propan-2-ilciclohexanocarbonil]amino]acetato, N-(4-metoxifenil-p-mentanocarboxamida,N-(2-(piridin-2-il)etil)mentilcarboxamida, mentona 1,2-glicerol cetal, lactato de mentila, 3-(mentoxi) propano-1,2-diol e succinato de mentila.

15. Formulação vaporizável, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 14, **caracterizada** pelo fato de que um ou mais solventes são selecionados a partir de água, glicerol, propilenoglicol e misturas dos mesmos.

16. Formulação vaporizável, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 14, **caracterizada** pelo fato de que um ou mais solventes são selecionados a partir de glicerol, propilenoglicol e misturas dos mesmos.

17. Formulação vaporizável, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 16, **caracterizada** pelo fato de que a formulação compreende também um agente ativo.

18. Formulação vaporizável, de acordo com a reivindicação 17, **caracterizada** pelo fato de que o agente ativo é nicotina.

19. Processo para formar um vapor, o processo **caracterizado** pelo fato de que compreende:

(a) provisão de uma formulação vaporizável conforme definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 18; e

(b) vaporização da formulação.

20. Formulação vaporizável contida, **caracterizada** pelo fato de que compreende:

(a) um recipiente; e

(b) uma formulação vaporizável conforme definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 18.

21. Sistema eletrônico de provisão de vapor, **caracterizado** pelo fato de que compreende:

(a) um vaporizador para vaporizar líquido para inalação por um usuário do sistema eletrônico de provisão de vapor;

(b) uma fonte de energia que compreende uma célula ou bateria para fornecer energia ao vaporizador; e

(c) uma formulação vaporizável conforme definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 18.

22. Uso de um agente de resfriamento para estender a vida útil de uma formulação vaporizável, **caracterizado** pelo fato de que o

agente de resfriamento volatiliza a uma temperatura mais alta do que o mentol sob pressão atmosférica.

23. Uso, de acordo com a reivindicação 22, **caracterizado** pelo fato de que a formulação vaporizável é uma formulação vaporizável conforme definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 18.

FIGURA 1

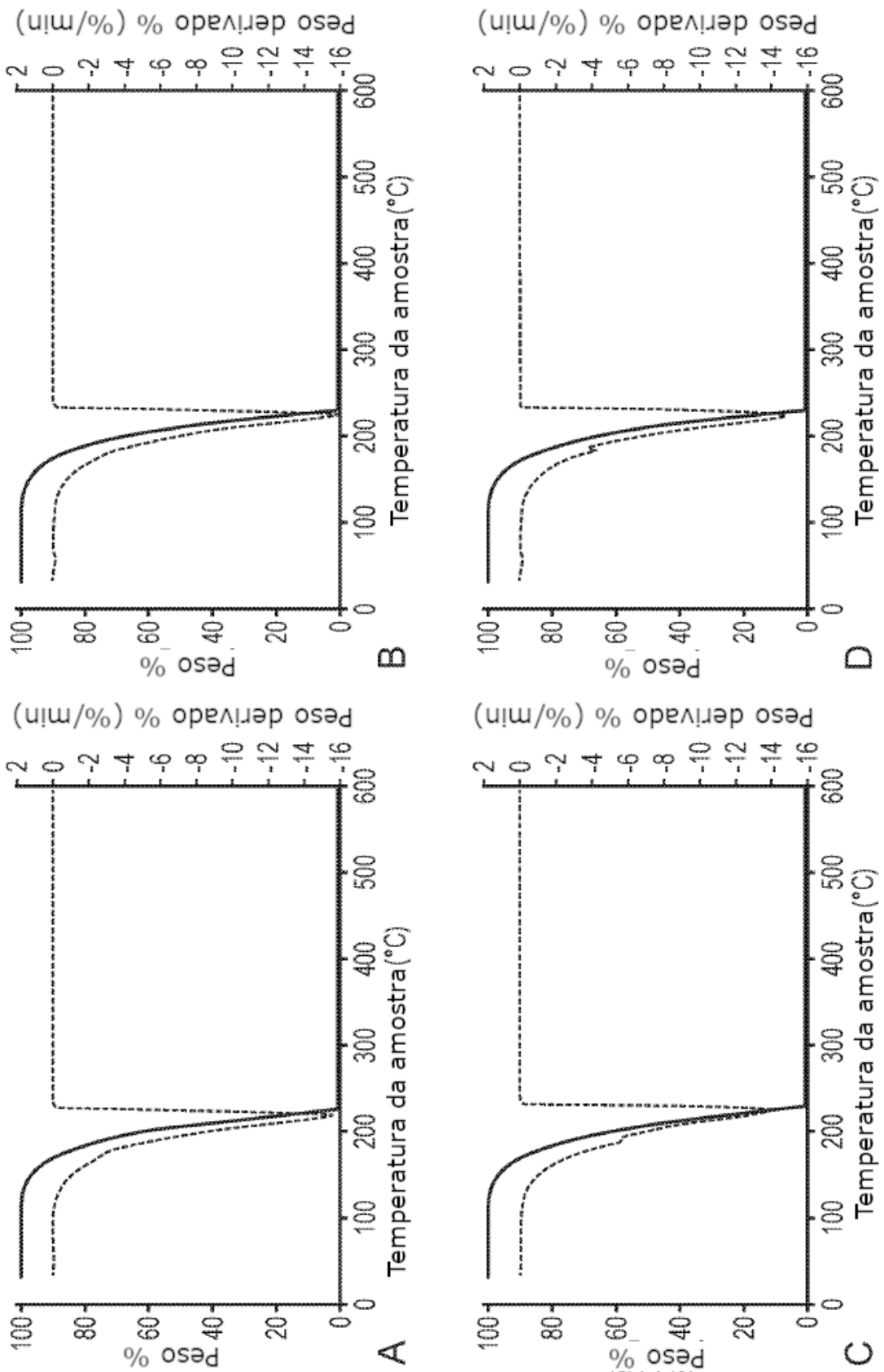

A
B
C
D
Peso %
Peso derivado % (%/min)
Temperatura da amostra (°C)
0
20
40
60
80
100
100
200
300
400
500
600
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
-16

FIGURA 2

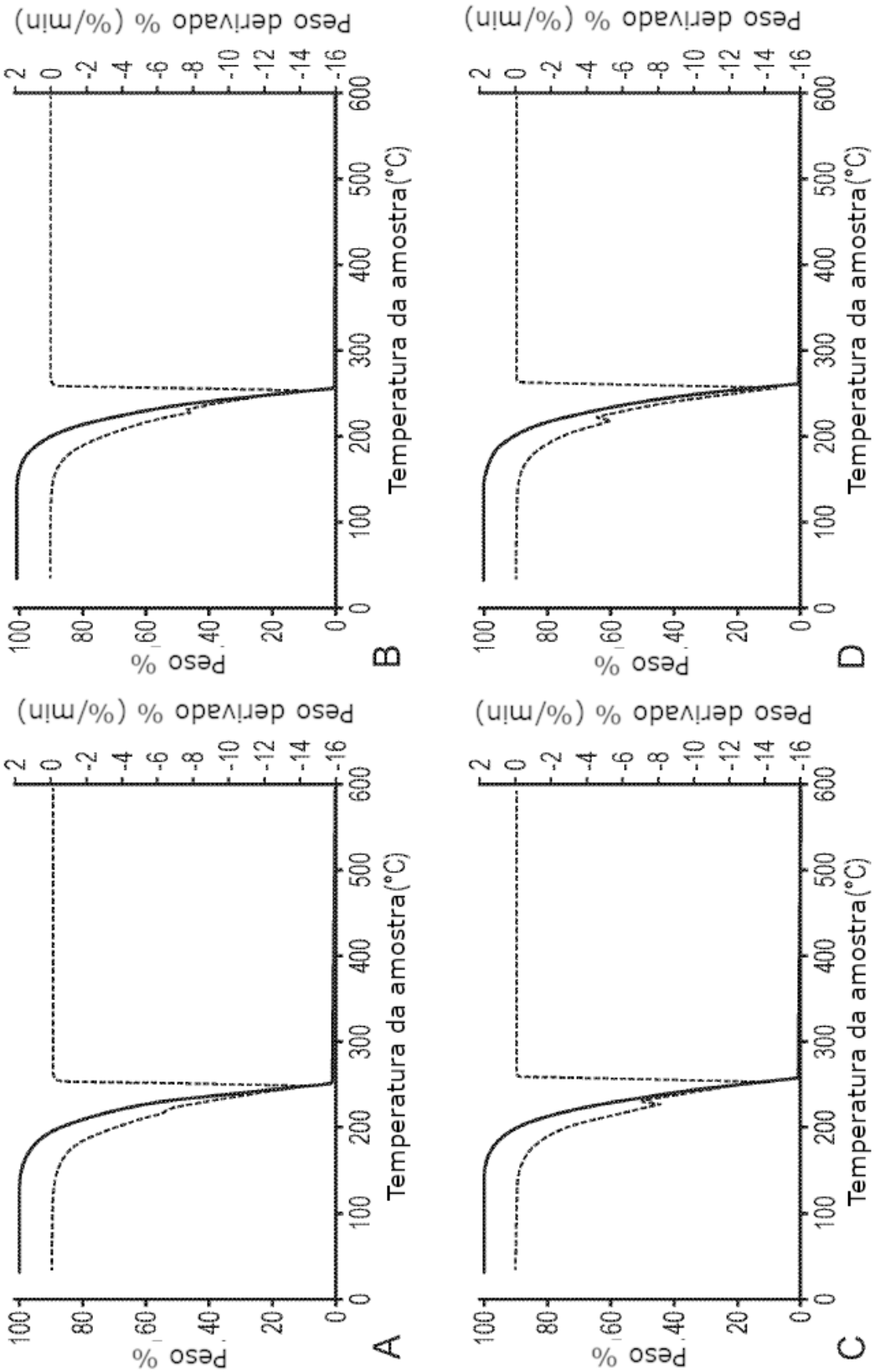

A
B
C
D
Peso %
Peso derivado % (%/min)
Temperatura da amostra(°C)
0
20
40
60
80
100
100
200
300
400
500
600
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
-16

FIGURA 3

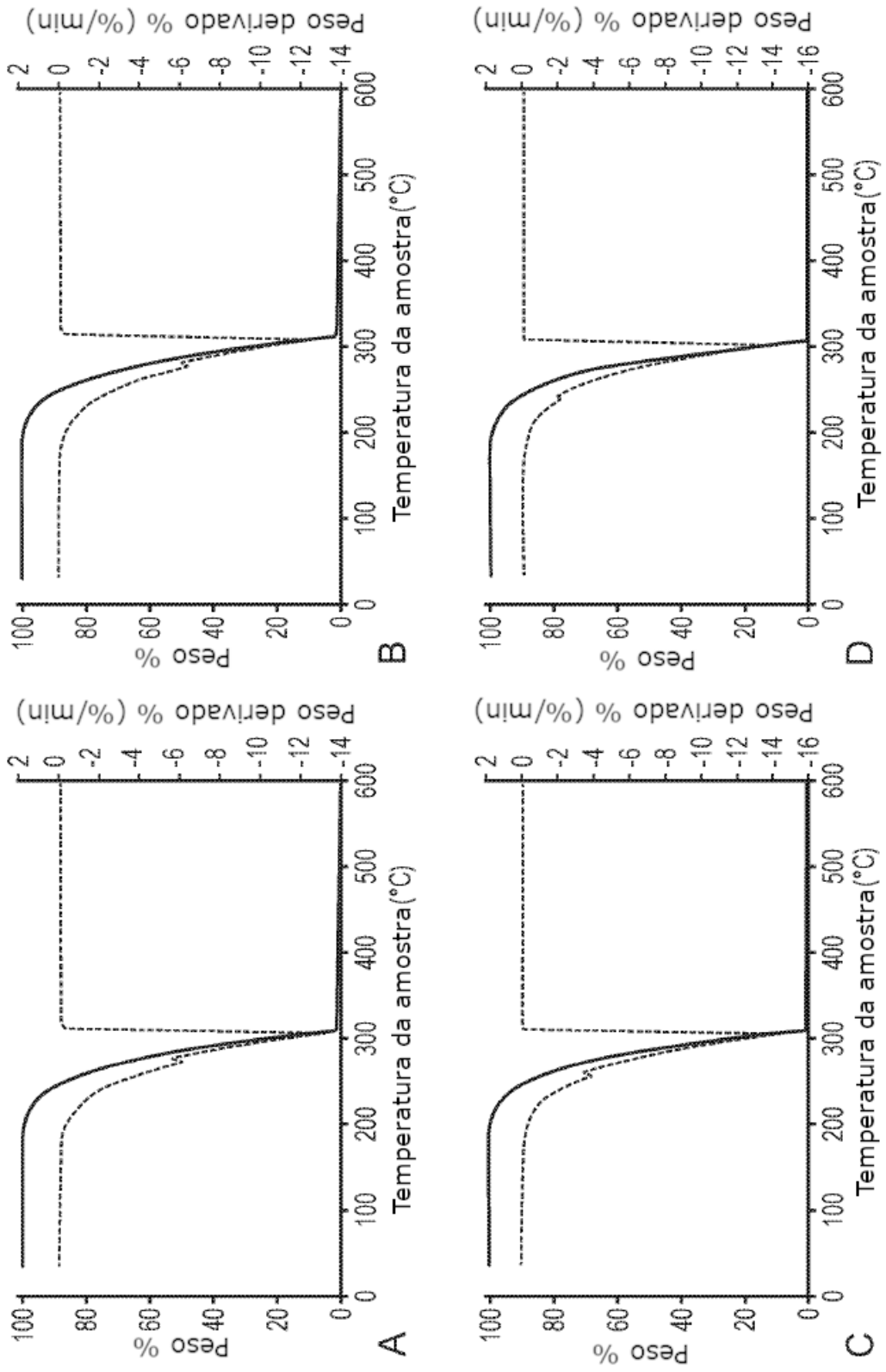


FIGURA 4

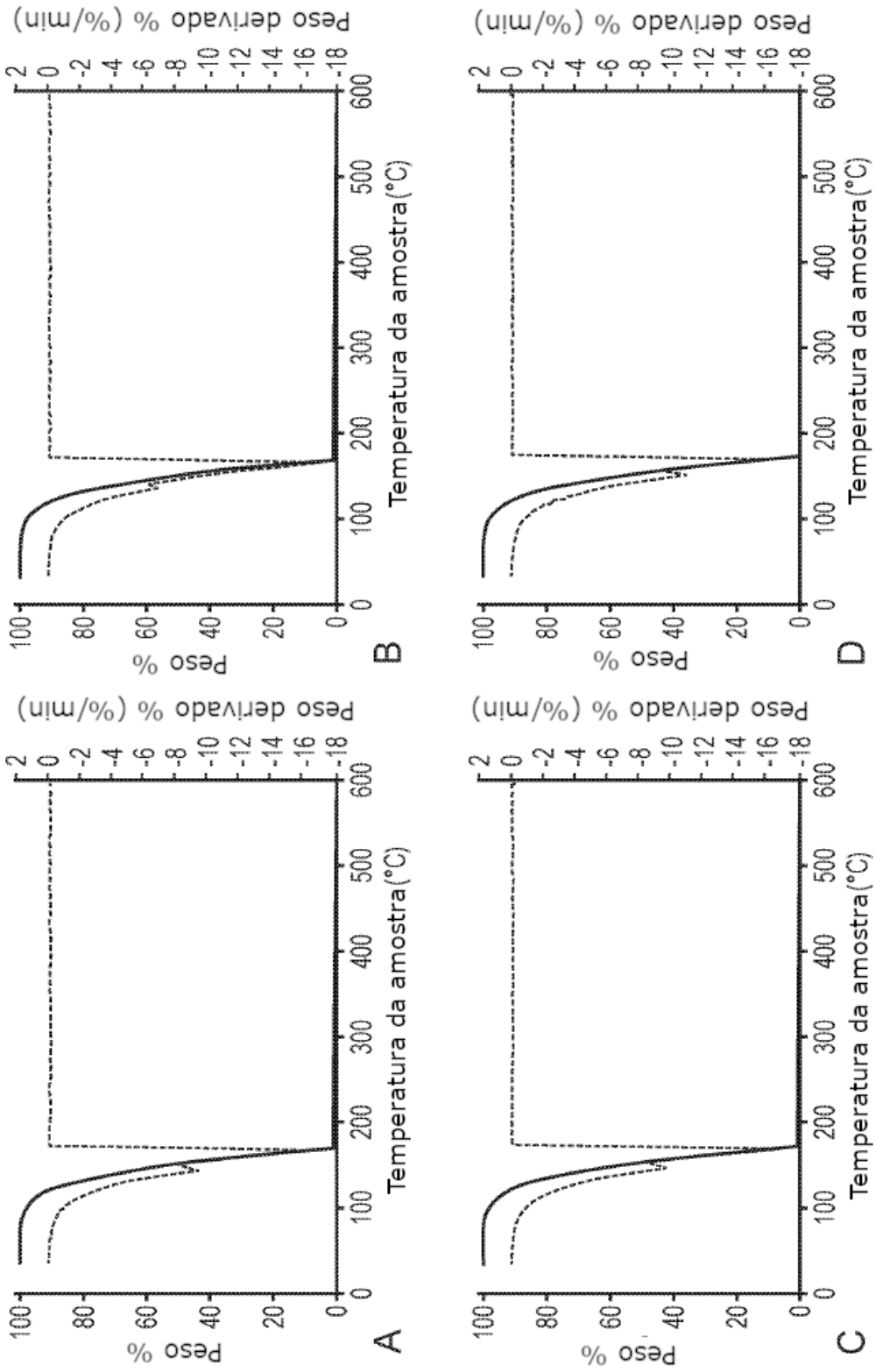


FIGURA 5

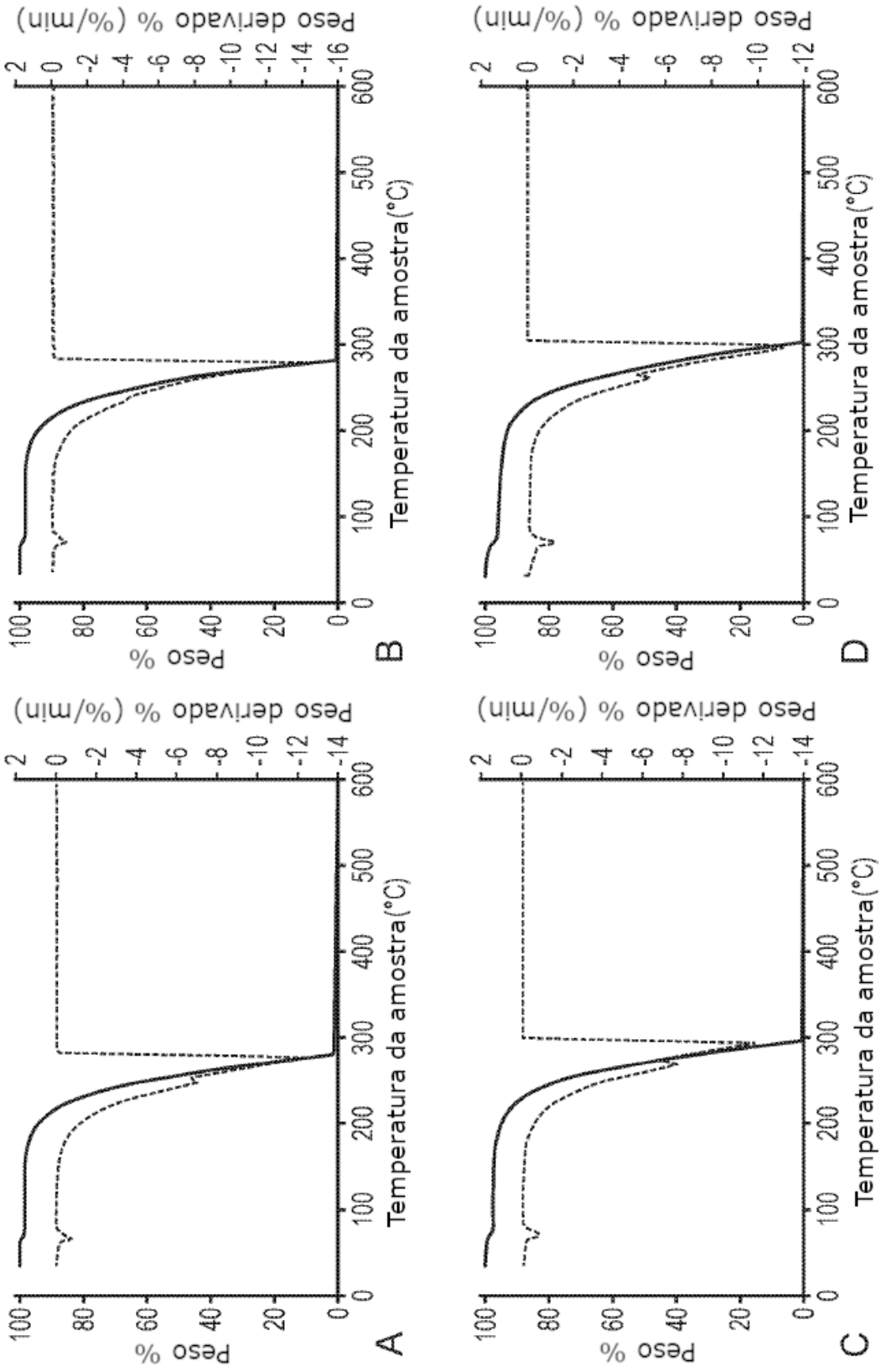


FIGURA 6

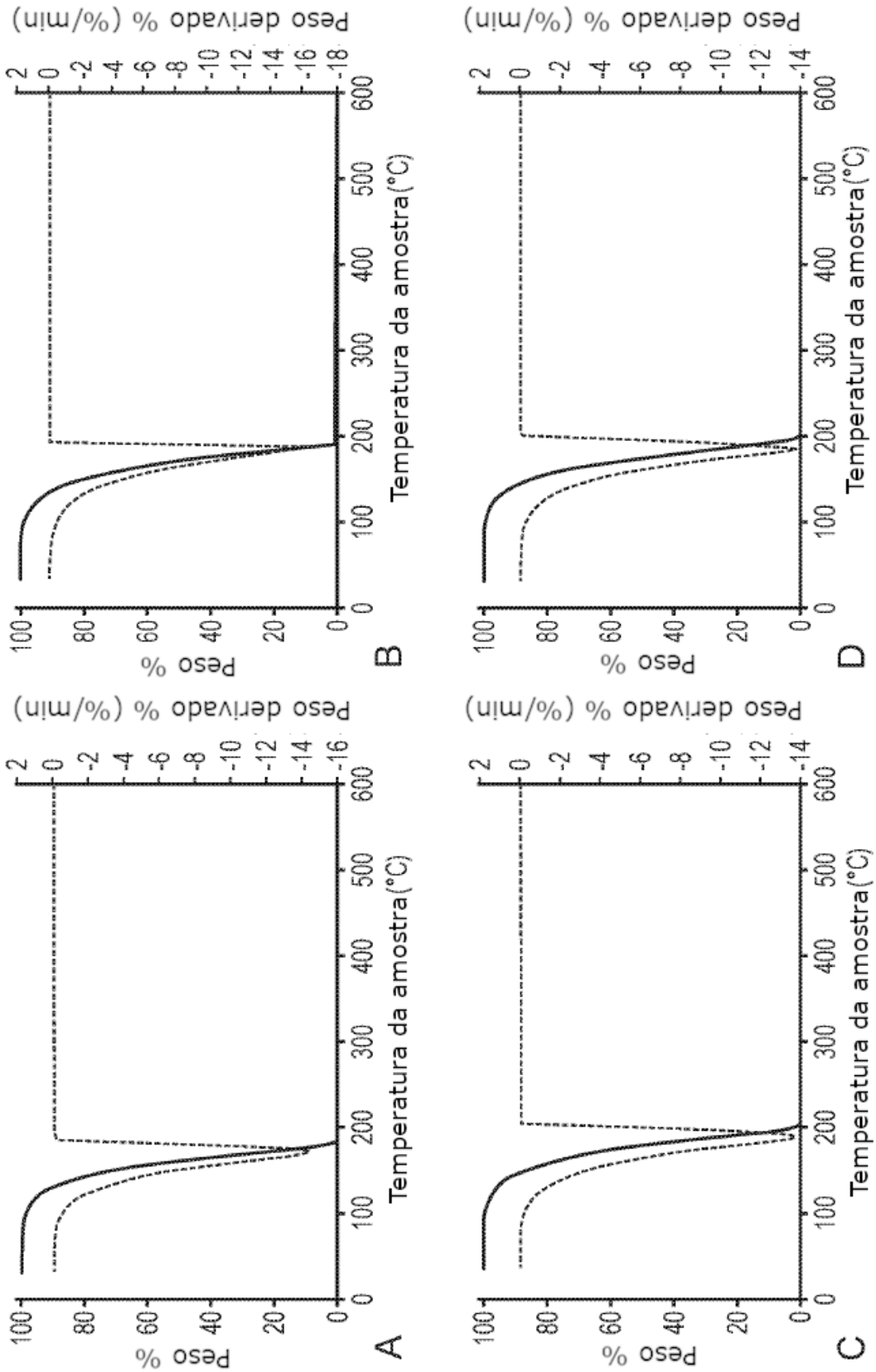


FIGURA 7

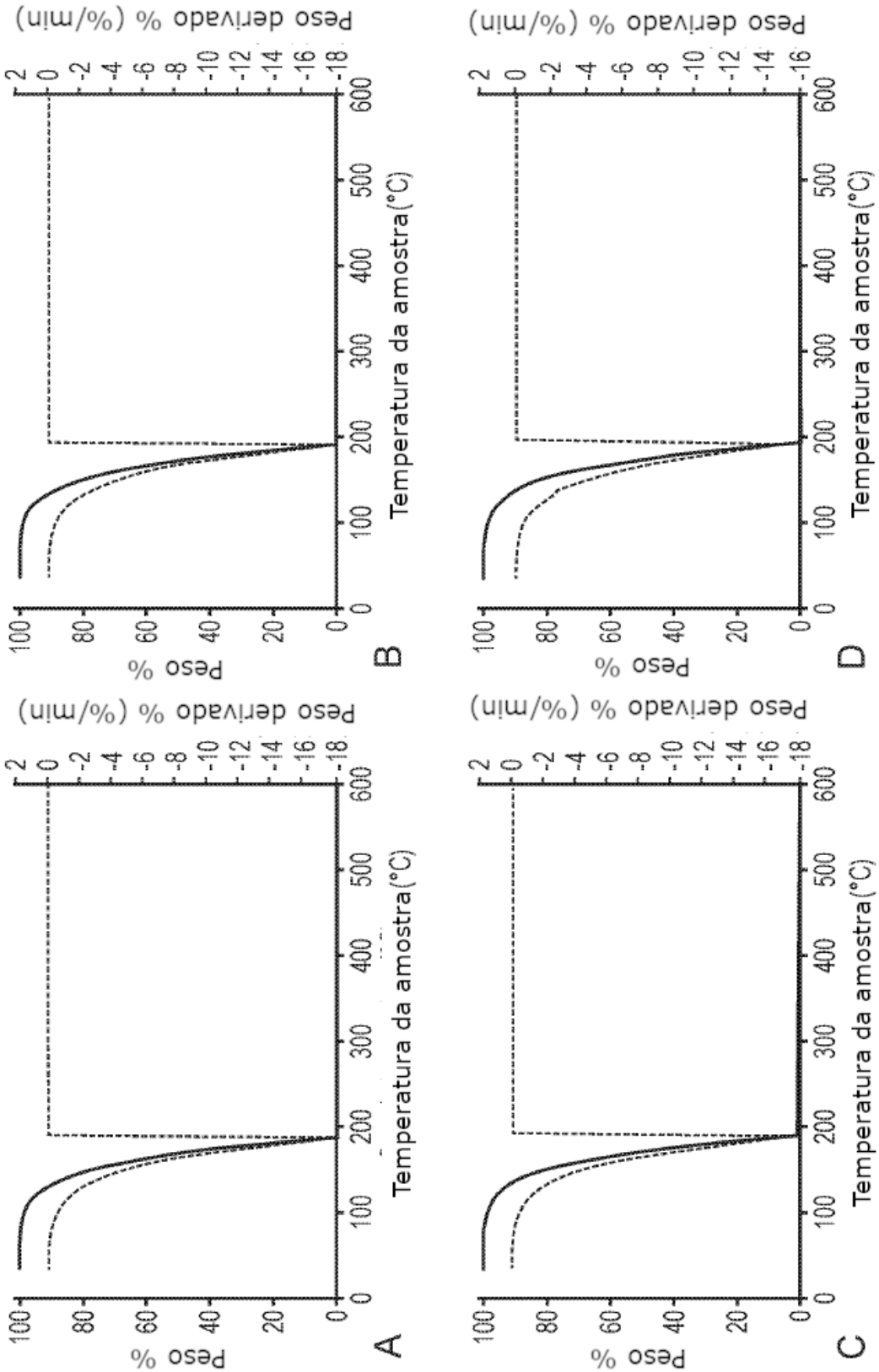


FIGURA 8

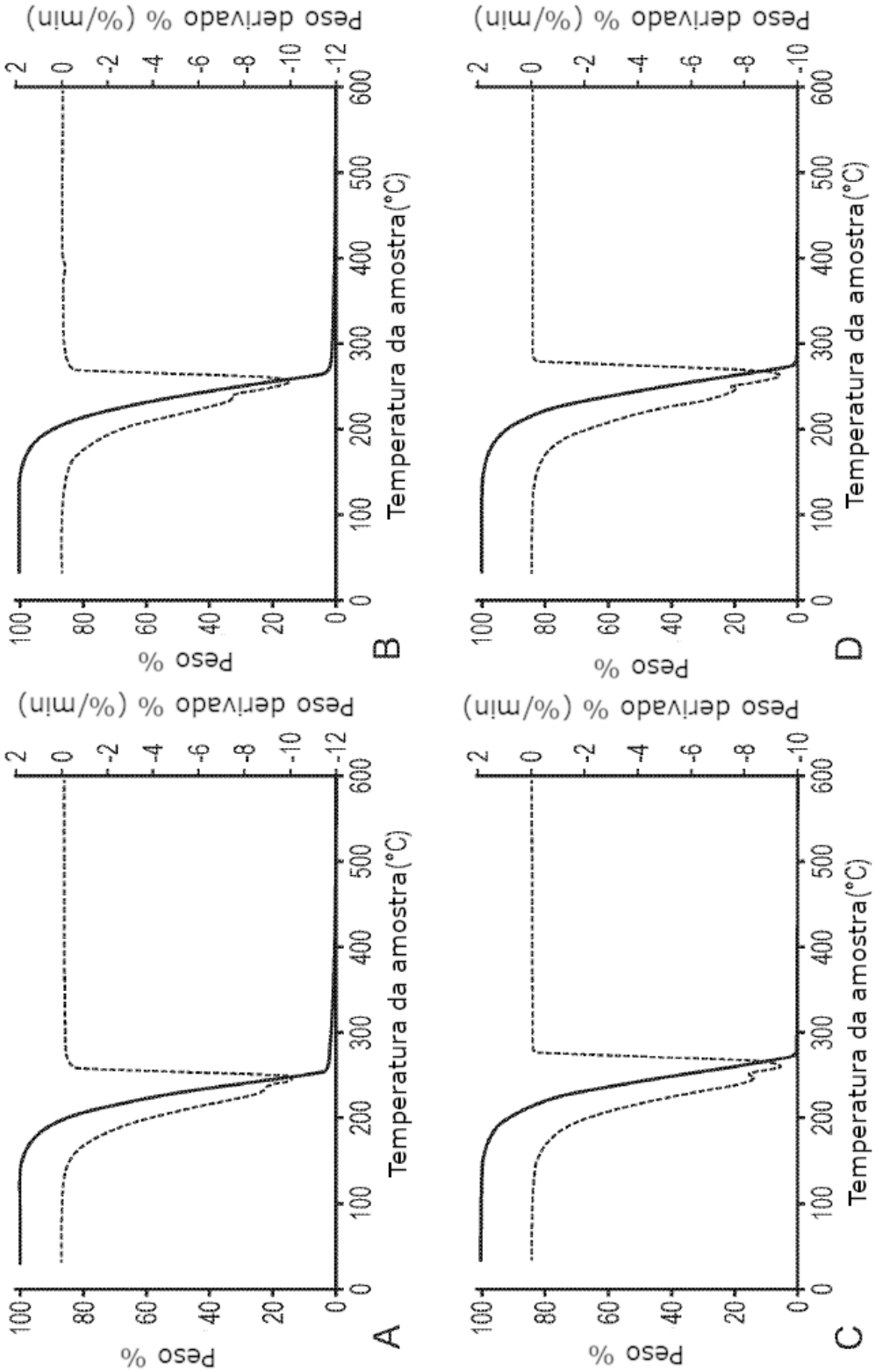


FIGURA 9

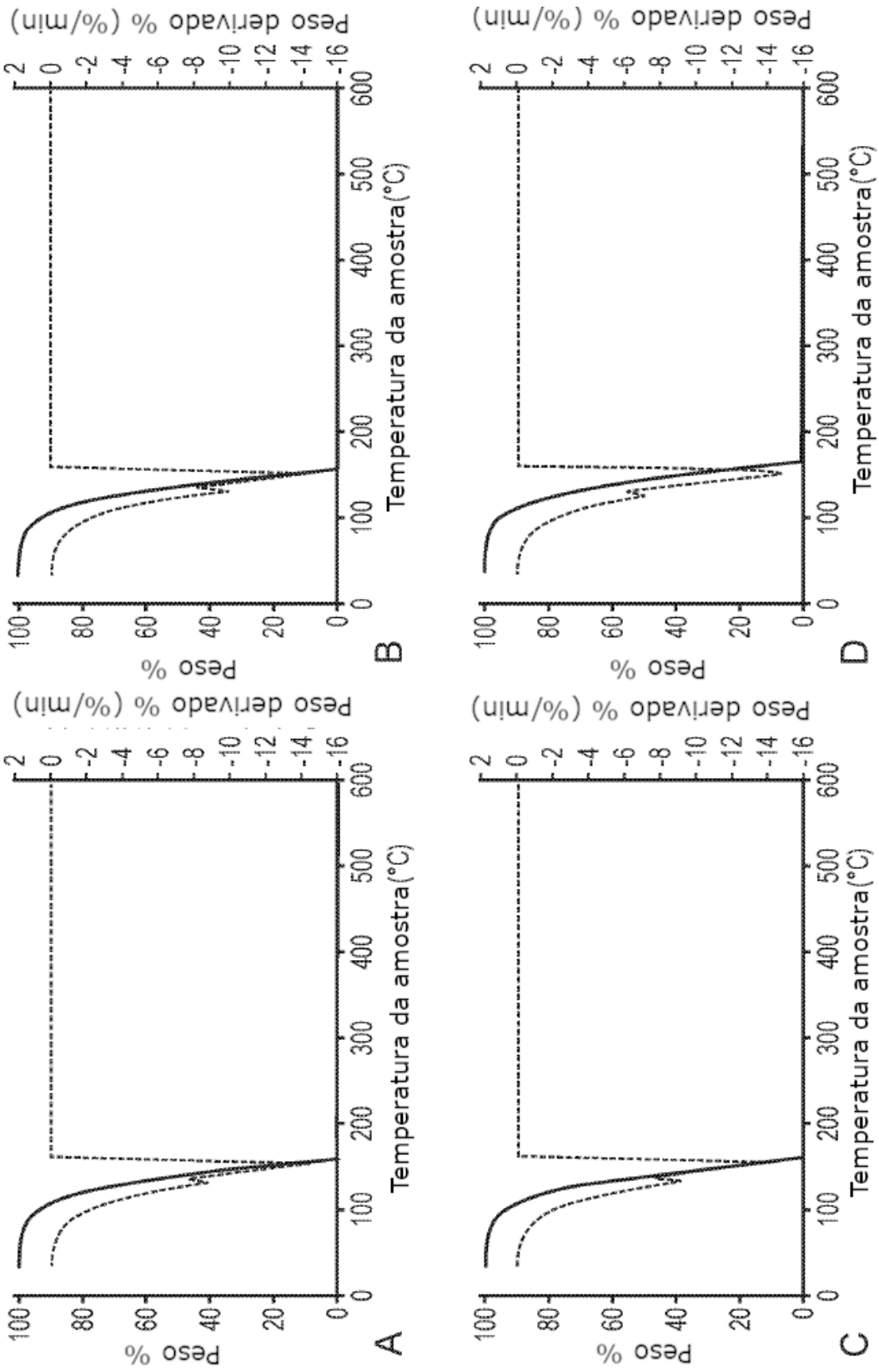


FIGURA 10

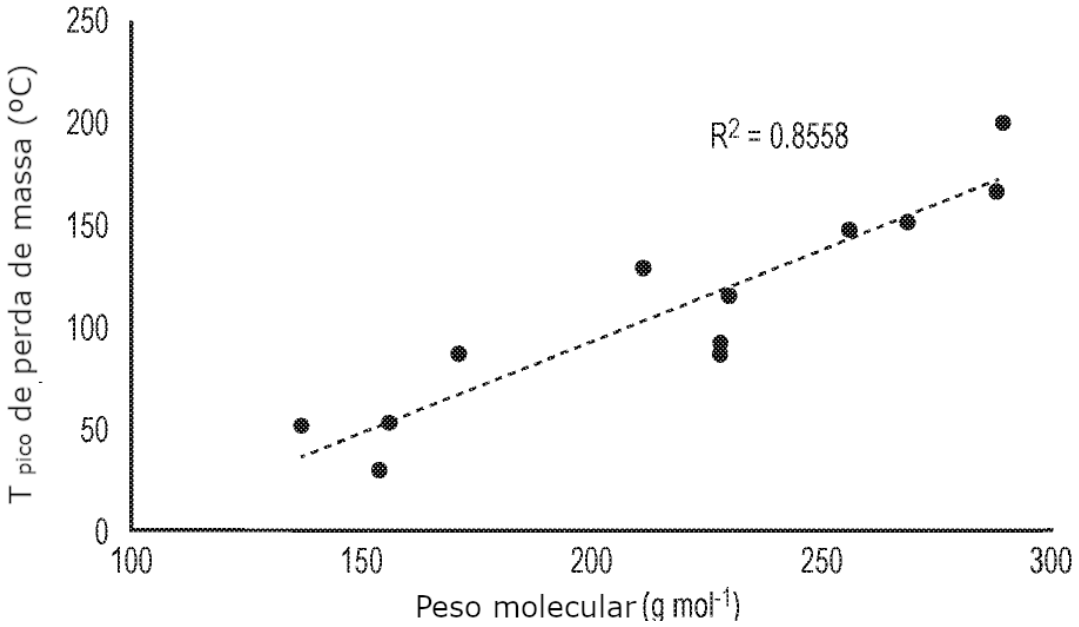

250
200
150
100
50
0
100
150
200
250
300
R^2 = 0.8558
T pico de perda de massa (°C)
Peso molecular (g mol-1)

FIGURA 11

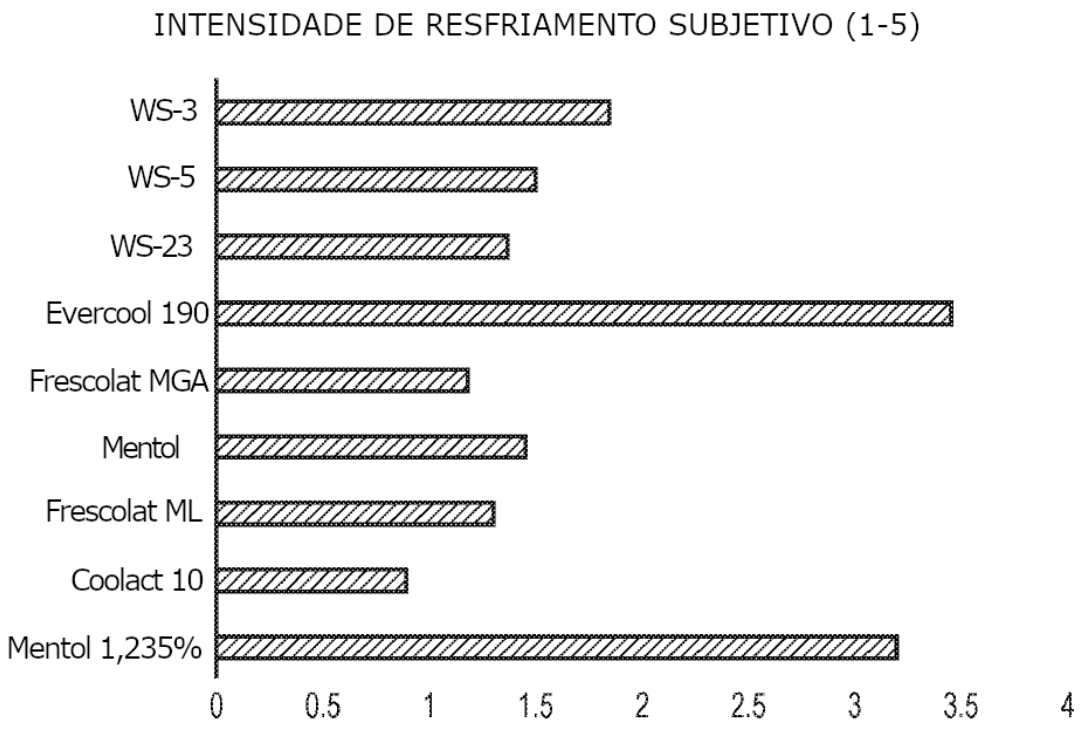
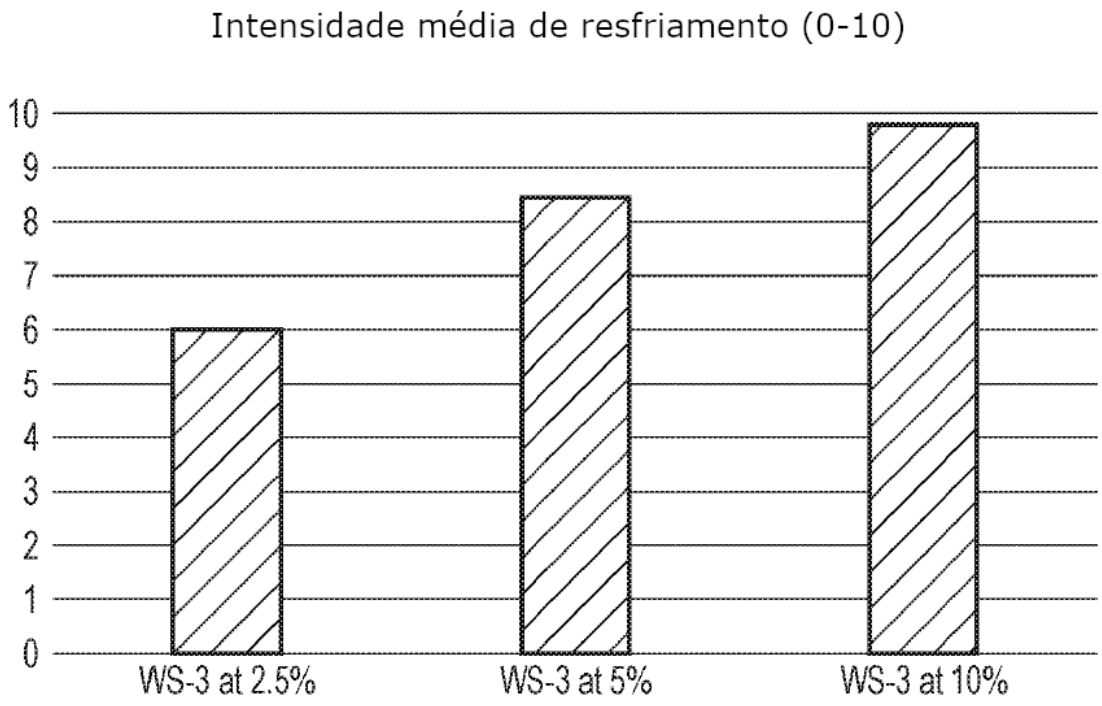

INTENSIDADE DE RESFRIAMENTO SUBJETIVO (1-5)
WS-3
WS-5
WS-23
Evercool 190
Frescolat MGA
Mentol
Frescolat ML
Coolact 10
Mentol 1,235%
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
4

FIGURA 12


Intensidade média de resfriamento (0-10)
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
WS-3 at 2.5%
WS-3 at 5%
WS-3 at 10%

RESUMO

FORMULAÇÃO VAPORIZÁVEL, PROCESSO PARA FORMAR UM VAPOR, SISTEMA ELETRÔNICO DE PROVISÃO DE VAPOR, USO DE UM AGENTE

É provida uma formulação vaporizável que compreende (i) um ou mais solventes; e (ii) menos do que cerca de 1 % em peso de um agente de resfriamento com base no peso da formulação vaporizável; em que o agente de resfriamento volatiliza a uma temperatura mais alta do que o mentol sob pressão atmosférica. Também é provida uma formulação vaporizável que compreende (i) um ou mais solventes; e (ii) menos do que cerca de 12 % em peso de um agente de resfriamento com base no peso da formulação vaporizável; em que o agente de resfriamento volatiliza a uma temperatura mais alta do que o mentol sob pressão atmosférica e é um composto de fórmula (I) ou um sal e/ou solvato do mesmo, conforme definido neste documento.