



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0052805

A61K 9/00; A61K 31/00; A61K 31/444; (13) B

(51)^{2022.01} A61K 31/4545; A61P 25/00; A61K
47/18; A61K 47/26; A24B 15/00; A61K
31/465

(21) 1-2023-02196

(22) 31/08/2021

(86) PCT/IB2021/057952 31/08/2021

(87) WO/2022/049487 A1 10/03/2022

(30) 20194434.5 03/09/2020 EP

(45) 27/10/2025 451

(43) 25/07/2023 424A

(73) Philip Morris Products S.A. (CH)

Quai Jeanrenaud 3, CH-2000 Neuchatel, Switzerland

(72) SPADARO, Fabiana (IT); ZUBER, Gerard (CH).

(74) Công ty TNHH Tư vấn đầu tư và chuyển giao công nghệ (INVESTCONSULT)

(54) CHẾ PHẨM BỘT HOẠT TÍNH CÓ ĐỘ HÚT ẨM THẤP VÀ HỆ BỘT CÓ THỂ HÍT

(21) 1-2023-02196

(57) Bột có thể hít bao gồm các hạt bột khô tinh thể. Các hạt bột khô tinh thể bao gồm muối rắn của alkaloit và rượu đường. Muối là rắn ở nhiệt độ 25°C. Rượu đường có thể bao gồm mannitol, erythritol, myo-inositol, adonitol, xylitol, hoặc kết hợp của chúng. Bột có thể hít có thể là một phần của hệ bột mà còn bao gồm quần thể hạt thứ hai có kích cỡ hạt lớn hơn so với kích cỡ hạt của các hạt bột khô tinh thể. Sáng chế còn đề cập đến hệ bột có thể hít.

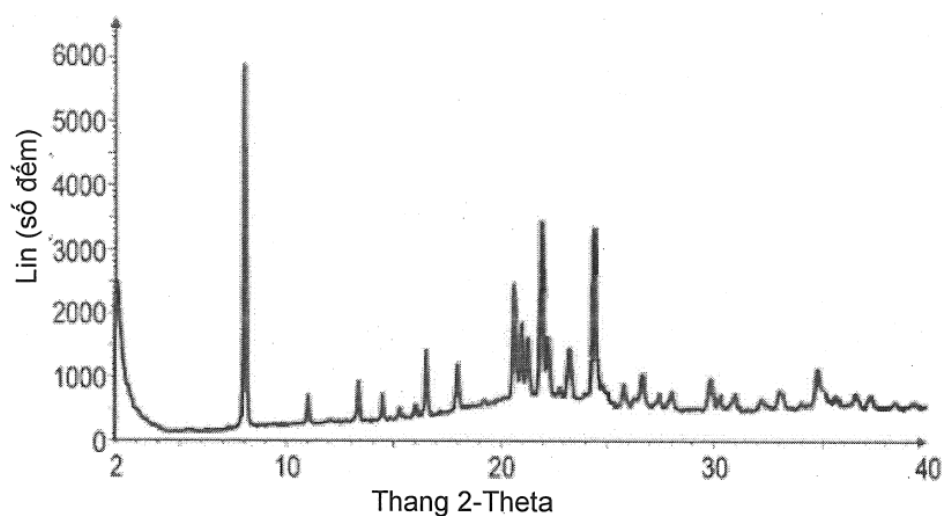


Fig.1

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các chế phẩm bột hoạt tính mà thể hiện độ hút ẩm thấp. Đường hoặc rượu đường và hoạt chất tạo ra các hạt tinh thể khô.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các chế phẩm bột hoạt tính đã được mô tả có cấu trúc vô định hình. Cấu trúc vô định hình thiếu các đặc tính trật tự tầm xa của dạng tinh thể. Các chế phẩm bột vô định hình này thường có độ tan trong nước lớn hơn các chế phẩm bột tương tự ở dạng tinh thể và có thể có tuổi thọ hoặc thời hạn phân phối giảm do sự hấp thụ độ ẩm xung quanh.

Các chế phẩm bột vô định hình có xu hướng hút ẩm và kết tụ, trở nên dính, hoặc thậm chí là hóa lỏng khi tiếp xúc với các điều kiện ẩm, ví dụ, độ ẩm tương đối bằng hoặc cao hơn khoảng 40% và nhiệt độ bằng hoặc cao hơn khoảng 25°C. Các điều kiện nhiệt đới, ví dụ, độ ẩm tương đối bằng hoặc cao hơn khoảng 60% và nhiệt độ bằng hoặc cao hơn khoảng 30°C có thể làm trầm trọng thêm các vấn đề này. Việc vận chuyển và bảo quản các chế phẩm bột vô định hình này có thể yêu cầu đóng gói kín để duy trì tính ổn định của các chế phẩm bột vô định hình. Khi mỗi hàn kín đã bị tổn hại (ví dụ, bao gói đã được mở bởi người tiêu dùng), các thành phần có thể hấp thụ ẩm một cách nhanh chóng. Ngoài ra, việc phân phối các chế phẩm bột vô định hình đến phổi của người tiêu dùng có thể yêu cầu sự phân tách ẩm khỏi dòng khí hít, dẫn đến sự phức tạp và chi phí của thiết bị hít hoặc vật dụng đi kèm tăng lên.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mong muốn là tạo ra chế phẩm bột hoạt tính mà có độ hút ẩm thấp. Mong muốn là tạo ra chế phẩm bột hoạt tính mà chống lại sự hấp thụ nước hoặc ẩm khi tiếp xúc với các điều kiện ẩm hoặc nhiệt đới. Mong muốn là tạo ra chế phẩm bột hoạt tính mà có sự kết tụ giảm khi tiếp xúc với các điều kiện ẩm hoặc nhiệt đới. Mong muốn là tạo ra chế phẩm bột hoạt tính mà ổn định và có tuổi thọ dài.

Theo khía cạnh của sáng chế, đề xuất chế phẩm bột có thể hít được bao gồm các hạt bột khô tinh thể. Các hạt bột khô tinh thể bao gồm đường hoặc rượu đường và hoạt chất. Tốt hơn là các hạt bột khô tinh thể là các hạt bột khô mà bao gồm rượu đường và muối rắn của alkaloit.

Có lợi là, bột có thể hít được có độ hút ẩm thấp hoặc giảm. Bột có thể hít không dễ dàng hấp thụ nước hoặc ẩm khi tiếp xúc với điều kiện ẩm hoặc nhiệt đới. Bột có thể hít không dễ dàng kết tụ khi tiếp xúc với các điều kiện ẩm hoặc nhiệt đới. Hơn nữa, có lợi là, bột có thể hít ổn định và có tuổi thọ dài.

Cụm từ “nhiệt độ sấy phun” đề cập đến nhiệt độ của hỗn hợp chất lỏng đi ra khỏi vòi phun của máy sấy phun. Nhiệt độ sấy phun tốt hơn là có thể thấp hơn khoảng 80 độ C, hoặc thấp hơn 70 độ C, hoặc thấp hơn 65 độ C, hoặc thấp hơn 60 độ C, hoặc thấp hơn 55 độ C.

Thuật ngữ “tinh thể” đề cập đến dạng rắn của hợp chất thể hiện tính trật tự tầm xa trong mạng tế vi. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này có thể xác định vật liệu tinh thể bằng cách kiểm tra đồ thị nhiễu xạ tia X (X-ray diffraction - XRD) của vật liệu đó, chẳng hạn như vết nhiễu xạ tia X bột (pXRD). Ví dụ, các đồ thị XRD tinh thể được minh họa trên Fig.1 và các hình vẽ từ Fig.4 đến Fig.8 ở đây. Vật liệu tinh thể có thể có cấu trúc vô định hình.

Cụm từ “các hạt bột khô tinh thể” dùng để chỉ thành phần hạt chảy tự do mà có vật liệu tinh thể.

Thuật ngữ “hoạt chất” đề cập đến alkaloit hoặc thành phần dược tính khác. “Hoạt chất” luôn chỉ đề cập đến thành phần hoạt tính của hợp chất. Tốt hơn là hoạt chất có thể là muối của hoạt chất.

Thuật ngữ “độ hút ẩm thấp” đề cập đến trị số hút ẩm đo được của mức hấp thụ nước là 5% trọng lượng hoặc thấp hơn, hoặc 4% hoặc thấp hơn, hoặc 3% hoặc thấp hơn, hoặc 2,5% hoặc thấp hơn, hoặc 2% hoặc thấp hơn. Độ hút ẩm có thể được xác định bằng cách đo mức hấp thụ nước hoặc hấp thụ (tăng % trọng lượng) của mẫu khi tiếp xúc với các điều kiện nhiệt đới (khí quyển có độ ẩm tương đối 75% và nhiệt độ 30 độ C) trong khoảng thời gian 20 phút. Trước khi tiếp xúc với điều kiện nhiệt đới, mẫu được cân bằng ở khí quyển có độ ẩm tương đối 0%, và nhiệt độ 25 độ C trong 24 giờ để giảm hoặc loại

bỏ nước không liên kết ra khỏi mẫu. Trị số hút ẩm có thể được đo bằng cách sử dụng “Vapor Sorption Analyzer SPSx-1u High load” do ProUmid GmbH & Co. KG sản xuất, như được mô tả trong các ví dụ dưới đây.

Phương pháp tạo ra các hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm bước trộn hoạt chất với đường hoặc rượu đường và chất mang dạng lỏng, mà hoạt chất được bổ sung ở dạng rắn. Theo một số phương án, hoạt chất là bazơ và được trộn với axit để tạo ra muối. Ví dụ, hoạt chất có thể bao gồm alkaloit như nicotin, anatabin, hoặc anabasin được tạo ra dưới dạng bazơ tự do và được kết hợp với axit để tạo ra muối được dùng.

Muối được dùng bất kỳ có thể được sử dụng để tạo ra muối của hoạt chất. Theo phương án được ưu tiên, muối của alkaloit có thể ở trạng thái rắn ở nhiệt độ phòng (ví dụ, rắn ở nhiệt độ 25°C). Các muối thích hợp bao gồm, ví dụ, muối của axit aspartic (“aspartat”), axit gentisic (“gentisat”), axit benzoic (“benzoat”), axit lactic (“lactat”), axit malic (“malat”), axit fumarilic (“fumarat”), axit maleic (“maleat”), axit muconic (“muconat”), axit clohydric (“hydroclorat”), axit alfa-resorxylic (“alfa-resorxylat”), axit beta-resorxylic (“beta-resorxylat”), axit oxalic (“oxalat”), axit p-anisic (“anisat”), axit tartaric (“bitartrat”), hoặc axit glutaric (“glutarat”). Tốt hơn là muối bao gồm aspartat, bitartrat, matarat, hoặc glutarat.

Alkyloid được ưu tiên là nicotin. Tốt hơn là, nicotin có thể là muối nicotin. Các muối nicotin bao gồm, ví dụ, nicotin aspartat, nicotin bitartrat, nicotin glutarat, nicotin lactat, nicotin gentisat, nicotin benzoat, nicotin fumarat, nicotin hydroclorat, nicotin alfa-resorxyat, nicotin beta-resorxylat, nicotin oxalat, nicotin malat, và nicotin anisat. Muối nicotin được ưu tiên được chọn từ một hoặc nhiều trong số nicotin bitartrat, nicotin aspartat, nicotin malat, và nicotin glutarat.

Ancaloid được ưu tiên khác là anatabin. Anatabin tốt hơn là có thể là muối anatabin. Muối anatabin được ưu tiên là anatabin glutarat. Anatabin glutarat được mô tả, ví dụ, trong WO2020/127225A1.

Anatabin là alkaloit có trong thuốc lá và, ở các nồng độ thấp hơn, trong nhiều loại thực phẩm khác nhau, bao gồm cà chua xanh, khoai tây xanh, ớt đỏ chín, cà chua tomatillo, và cà chua phơi khô. Đó là thành phần hoạt tính chính của chế phẩm bổ sung dinh dưỡng có trên thị trường anatabloc cung cấp hỗ trợ kháng-viêm, như được bộc lộ

trong tài liệu US 9,387,201 và WO 2013/032558. Ví dụ, việc điều chế các dạng phân lập của anatabin được mô tả trong WO 2011/119722.

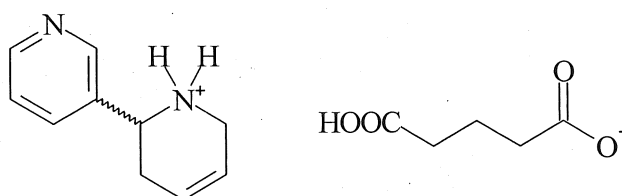
Anatabin còn được biết đến là 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)pyridin. Tổng hợp chọn lọc đối quang của các đồng phân đối quang S và R của anatabin được mô tả, ví dụ, trong tài liệu Ayers, J. T.; Xu, R.; Dwoskin, L. P.; Crooks, P. A. A general procedure for the enantioselective synthesis of the minor Tobacco alkaloids nornicotine, anabasine, and anatabin. AAPS Journal 2005; 7(3) Bài báo 75.

Thuật ngữ "anatabin" được sử dụng trong đây có thể đề cập đến (1) hỗn hợp racemic của anatabin (R,S); (2) dạng tinh chế của S-(-)-anatabin, hoặc (3) dạng được tinh lọc của R-(+)-anatabin. Hợp chất anatabin được ưu tiên là muối anatabin như anatabin glutarat hoặc 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)pyridin glutarat. Tốt hơn là, 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)pyridin glutarat có tỷ lệ mol 1:1 của 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)pyridin so với glutarat.

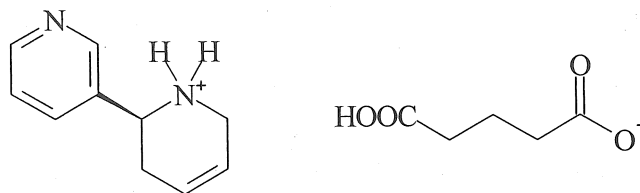
Các muối được dụng của anatabin được mô tả trong các patent số US 8,207,346 và US 8,557,999. Cụ thể là, Ví dụ 6 của patent US 8,207,346 và Ví dụ 6 của patent US 8,557,999 mô tả việc điều chế anatabin tartrat và anatabin xitrat bằng cách bổ sung axit tartaric hoặc axit xitric vào dung dịch của anatabin trong axeton.

Cần hiểu là bất kỳ sự đề cập tới "3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)pyridin glutarat" hoặc "anatabin glutarat" ở đây được hiểu là cũng đề cập đến bất kỳ solvat được dụng của nó.

3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)pyridin glutarat có cấu trúc hóa học được biểu diễn bởi công thức (I) sau đây:



Theo phương án được ưu tiên, 3-[1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl]pyridin glutarat có thể do đó có công thức (Ia) sau đây:



Tốt hơn là, anatabin glutarat là chất đa hình cụ thể (ở đây cũng được gọi là dạng đa hình) của 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)pyridin glutarat và cụ thể là tinh thể của 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)pyridin glutarat. Chất đa hình tốt hơn là có đồ thị nhiễu xạ bột tia X ($\text{CuK}\alpha$) về cơ bản như được thể hiện trên Fig.1. Chất đa hình tốt hơn là có đồ thị nhiễu xạ bột tia-X ($\text{CuK}\alpha$) bao gồm một hoặc nhiều đỉnh được chọn từ $8,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $13,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $16,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $18,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $20,7 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $21,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $21,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $22,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $22,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $23,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$ và $24,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$. Tốt hơn là, chất đa hình tốt hơn là có đồ thị nhiễu xạ bột tia-X ($\text{CuK}\alpha$) bao gồm một hoặc nhiều đỉnh được chọn từ $8,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $13,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $16,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $21,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $22,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$ và $24,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

Tốt hơn nữa là, chất đa hình tốt hơn là có đồ thị nhiễu xạ bột tia-X ($\text{CuK}\alpha$) bao gồm một hoặc nhiều đỉnh được chọn từ $8,0 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $11,0 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $13,3 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $16,5 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $18,0 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $20,7 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $21,0 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $21,4 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $22,0 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $22,3 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $23,3 \pm 0,1^\circ 2\theta$ và $24,5 \pm 0,1^\circ 2\theta$. Thậm chí tốt hơn là, chất đa hình tốt hơn là có đồ thị nhiễu xạ bột tia-X ($\text{CuK}\alpha$) bao gồm một hoặc nhiều đỉnh được chọn từ $8,0 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $13,3 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $16,5 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $21,4 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $22,0 \pm 0,1^\circ 2\theta$ và $24,5 \pm 0,1^\circ 2\theta$.

Thậm chí cụ thể hơn là, chất đa hình tốt hơn là có đồ thị nhiễu xạ bột tia-X ($\text{CuK}\alpha$) bao gồm một hoặc nhiều đỉnh được chọn từ $7,960 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $10,907 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $13,291 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $14,413 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $15,239 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $16,479 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $17,933 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $20,610 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $20,977 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $21,318 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $21,927 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $22,203 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $22,792 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $23,246 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $24,426 \pm 0,2^\circ 2\theta$ và $24,769 \pm 0,2^\circ 2\theta$. Cụ thể hơn nữa là, chất đa hình tốt hơn là có đồ thị nhiễu xạ bột tia X ($\text{CuK}\alpha$) bao gồm một hoặc nhiều đỉnh được chọn từ $7,960 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $10,907 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $13,291 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $14,413 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $15,239 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $16,479 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $17,933 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $20,610 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $20,977 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $21,318 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $21,927 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $22,203 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $22,792 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $23,246 \pm$

0,1 °2θ, $24,426 \pm 0,1$ °2θ và $24,769 \pm 0,1$ °2θ. Dạng nêu trên của anatabin glutarat có thể được điều chế sử dụng phương pháp bao gồm các bước sau:

a) điều chế dung dịch bao gồm 3-[1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl]pyridin, axit glutaric và dung môi,

b) cho phép hình thành muối của 3-[1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl]pyridin với axit glutaric, và

c) thu hồi muối axit 3-[1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl]pyridin glutaric.

Dung môi được sử dụng trong điều chế dung dịch 3-[1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl]pyridin, axit glutaric và dung môi tốt hơn là bao gồm 2-metyltetrahydrofuran, axetonitril và/hoặc etyl axetat. Tốt hơn là, dung môi bao gồm 2-metyltetrahydrofuran.

Phương pháp có thể còn bao gồm bước d) tái kết tinh muối axit 3-[1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl]pyridin glutaric. Các dung môi thích hợp cho sự tái kết tinh này bao gồm axetonitril.

Ở bước a), anatabin glutarat có thể được điều chế bằng cách kết hợp bazơ tự do anatabin, dung môi, và axit glutaric để tạo ra hỗn hợp phản ứng. Anatabin glutarat thông thường tạo ra trong hỗn hợp phản ứng như vậy thông qua sự tiếp xúc của bazơ tự do anatabin với axit glutaric. Tốt hơn là, bazơ tự do anatabin dưới dạng dung dịch từ 1 đến 5% theo khối lượng trong axetonitril được kết hợp với axit glutaric.

Tốt hơn là dung dịch hoặc huyền phù của bazơ tự do anatabin, dung môi và axit glutaric được kết hợp để tạo ra hỗn hợp phản ứng, sau đó là kết tủa và thu hồi muối anatabin glutarat từ hỗn hợp. Axit glutaric có thể được bổ sung dưới dạng chất rắn hoặc dung dịch hoặc huyền phù trong dung môi.

Dung môi tốt hơn là được chọn từ nhóm gồm có các alkanol chứa từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon, các este béo chứa từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon, các ete béo thẳng hoặc vòng chứa từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon, các xeton béo chứa từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon, các hydrocacbon thơm C₆₋₁₂ (ví dụ như benzen và naptalen), axetonitril, nước, và các hỗn hợp bất kỳ của chúng. Tốt hơn là, dung môi được chọn từ các este béo chứa từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon, các ete béo vòng chứa từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon, axetonitril và hỗn hợp của chúng. Tốt hơn là, dung môi được chọn từ etyl axetat,

axetonitril, 2-metyltetrahydrofuran, và các hỗn hợp bất kỳ của chúng. Thậm chí tốt hơn là, dung môi chứa axetonitril. Còn tốt hơn nữa là, dung môi là axetonitril.

Bazơ tự do anatabin, axit glutaric, và ít nhất một dung môi tốt hơn là được kết hợp để tạo ra hỗn hợp phản ứng ở khoảng nhiệt độ phòng (tức là, trong phạm vi tốt hơn là từ 15°C đến 25°C). Nồng độ của axit glutaric có trong hỗn hợp phản ứng như vậy tốt hơn là nồng độ gần với điểm bão hòa (ví dụ ít nhất là bằng 80%, tốt hơn là 90%, tốt hơn nữa là 95% của nồng độ tối đa có thể đạt được). Anatabin glutarat thông thường kết tủa khỏi hỗn hợp. Sự kết tủa có thể tự xảy ra hoặc được thúc đẩy, ví dụ, bằng cách đưa vào các nhân tinh thể. Hỗn hợp phản ứng có thể được khuấy lên trước, trong, hoặc sau khi kết tủa.

Hỗn hợp phản ứng có thể được gia nhiệt và sau đó được làm nguội để tạo điều kiện thuận lợi cho sự kết tủa của anatabin glutarat. Việc gia nhiệt có thể được thực hiện lên tới nhiệt độ bất kỳ (ví dụ khoảng từ 50°C đến khoảng 80°C) trong phạm vi từ nhiệt độ phòng đến nhiệt độ sôi của dung môi. Sau đó, việc làm nguội thông thường được tiến hành xuống đến nhiệt độ thấp hơn 40°C, tốt hơn là từ khoảng từ 30°C đến khoảng 20°C, tốt hơn nữa là nhiệt độ phòng (tức là, trong phạm vi tốt hơn là từ 15°C đến 25°C), để tạo điều kiện thuận lợi cho sự kết tủa.

Chất kết tủa thu được có thể được thu hồi bởi nhiều kỹ thuật khác nhau, ví dụ như lọc. Chất kết tủa này có thể được làm khô dưới áp suất môi trường xung quanh hoặc áp suất giảm và/hoặc nhiệt độ được tăng cao.

Anatabin glutarat, và cụ thể là dạng đa hình được mô tả ở trên, có các đặc tính có lợi ví dụ như độ kết tinh cao, hình thái học, độ ổn định nhiệt và cơ học để chuyển đổi đa hình và/hoặc để khử nước, độ ổn định lưu trữ, hàm lượng dung môi còn dư thấp, mức độ hút ẩm thấp hơn, độ chảy, và các đặc tính về xử lý và gia công thuận lợi. Hơn nữa, anatabin glutarat tái kết tinh thành muối kết tinh ngay cả sau khi đã được tiếp xúc với hơi ẩm, khi ẩm được loại bỏ bởi các biện pháp thích hợp, ví dụ như sấy khô trong chân không.

Anatabin (ví dụ, anatabin glutarat) có thể được sử dụng cho cá thể để điều trị các rối loạn bao gồm viêm, bao gồm cả viêm mạn tính, mức độ thấp. Anatabin có thể được dùng với cá thể để làm giảm triệu chứng hoặc rối loạn bao gồm viêm do trung gian

NFKB và/hoặc để làm giảm nguy cơ phát triển rối loạn này. Viêm do trung gian NFKB có thể kết hợp với viêm mạn tính mà xảy ra, ví dụ, trong viêm tuyến giáp, ung thư, viêm khớp, bệnh Alzheimer, và đa xơ cứng. Bột có thể hít bao gồm anatabin có thể có tác dụng ức chế monoamin oxidaza (monoamine oxidase - MAO). Ngoài ra, hoặc theo cách khác, bột có thể hít bao gồm anatabin có thể có tác dụng ức chế phosphoryl hóa STAT3.

Theo một số phương án, anatabin được bào chế dưới dạng muối. Muối được dụng bất kỳ có thể được sử dụng. Tốt hơn là, muối anatabin có trạng thái rắn ở nhiệt độ phòng (ví dụ, rắn ở nhiệt độ 25°C). Các muối thích hợp bao gồm, ví dụ, các muối của axit aspartic (“aspartat”), axit gentisic (“gentisat”), axit benzoic (“benzoat”), axit fumaric (“fumarat”), axit clohydric (“hydroclorat”), axit alfa-resorxylic (“alfa-resorxylat”), axit beta-resorxylic (“beta-resorxylat”), axit oxalic (“oxalat”), axit p-anisic (“anisat”), hoặc axit glutaric (“glutarat”). Tốt hơn là muối bao gồm glutarat, như anatabin glutarat. Tốt hơn là, muối anatabin là anatabin glutarat. Tốt hơn là, anatabin glutarat là dạng đa hình được mô tả ở trên.

Ancaloit được ưu tiên khác là anabasin. Anabasin tốt hơn là có thể là muối anabasin. Anabasin là pyridin và piperidin alkaloit được tìm thấy trong cây thuốc lá cây.

Các thành phần dược chất khác bao gồm, ví dụ: hợp chất kháng vi-rút như axyclovir; hợp chất kháng viêm như axit salixylic, axeclofenac hoặc ketoprofen; hợp chất kháng tiểu đường như metformin hoặc glipizid; hợp chất chống tăng huyết áp như oxprenol; hợp chất chống nôn như promethazin; hợp chất chống trầm cảm như seproxetin; hợp chất chống đông máu như picotamit; thuốc giãn phế quản như clenbuterol; hoặc hợp chất chống ung thư như beta-lapachon.

Khả năng kết tinh có lợi và độ hút ẩm giảm có thể đạt được bằng cách lựa chọn một hoặc nhiều thông số của chế phẩm và phương pháp tạo ra bột có thể hít. Ví dụ, hoạt chất có thể được chọn sao cho nó rắn ở nhiệt độ phòng (ví dụ, rắn ở 25°C). Hoạt chất có thể là chất rắn ở 30°C hoặc thấp hơn, hoặc ở 25°C. Đường hoặc rượu đường có thể được chọn để có nhiệt độ chuyển tiếp thủy tinh (Tg) thích hợp sao cho độ kết tinh mong muốn có thể đạt được thông qua sấy phun.

Đường hoặc rượu đường có thể được chọn để có nhiệt độ chuyển tiếp thủy tinh là 100°C hoặc thấp hơn, 75°C hoặc thấp hơn, hoặc 50°C hoặc thấp hơn, hoặc 25°C hoặc

thấp hơn, hoặc 0°C hoặc thấp hơn. Đường hoặc rượu đường có thể được chọn để có độ tan trong nước thích hợp, chẳng hạn như 75g hoặc ít hơn, 60g hoặc ít hơn, 50g hoặc ít hơn, hoặc 30g hoặc ít hơn, trong 100g nước ở 25°C .

Các hạt bột khô tinh thể được mô tả ở đây có thể được tạo ra bằng cách sấy phun hoặc sấy đông khô. Theo một trong hai phương pháp, hỗn hợp lỏng có thể được tạo ra bằng cách kết hợp hoạt chất (như alkaloit), đường hoặc rượu đường, và axit amin tùy chọn. Hỗn hợp lỏng này sau đó được làm khô hoặc được khử nước và được nghiền tùy ý để tạo ra các hạt bột khô tinh thể được mô tả ở đây. Mỗi hạt bột khô có thể bao gồm chất nền là đường tinh thể hoặc rượu đường tinh thể và hoạt chất (như alkaloit) được phân tán trong chất nền đường tinh thể hoặc rượu đường tinh thể.

Nhiệt độ sấy phun có thể được chọn ít nhất một phần dựa trên sự lựa chọn đường hoặc rượu đường sao cho nhiệt độ sấy phun cao hơn nhiệt độ chuyển tiếp thủy tinh của đường hoặc rượu đường nhưng cũng thấp nhất có thể để ngăn ngừa hoặc giảm thiểu sự phân hủy hoặc biến chất của hoạt chất trong quá trình sấy phun. Nhiệt độ chuyển tiếp thủy tinh của đường hoặc rượu đường là thấp hơn nhiệt độ mà hạt gặp phải trong quá trình sấy phun để đảm bảo sự di chuyển phân tử cần thiết của phân tử đường hoặc rượu đường để có thể kết tinh. Ví dụ, nhiệt độ sấy phun có thể thấp hơn 80°C , hoặc thấp hơn 70°C , hoặc thấp hơn 65°C , hoặc thấp hơn 60°C , hoặc thấp hơn 55°C , hoặc khoảng 50°C hoặc thấp hơn.

Các phương pháp sấy phun hoặc sấy đông khô tạo ra các hạt hỗn hợp mà mỗi hạt chứa hoạt chất và đường hoặc rượu đường. Hoạt chất có thể được phân tán bên trong nền đường hoặc rượu đường. Tốt hơn là hoạt chất là muối rắn ổn định ở 25°C . Tốt hơn là hoạt chất là muối rắn ổn định ở 25°C và nằm trong nền tinh thể đường hoặc rượu đường tạo ra hạt hoặc hạt hỗn hợp.

Tốt hơn là đường hoặc rượu đường là rượu đường. Các rượu đường bao gồm, ví dụ các hợp chất sau đây và các đồng phân lập thể của chúng, erythritol, adonitol, xylitol, arabitol, mannitol, sorbitol, myo-inositol, và tương tự. Tốt hơn là rượu đường được chọn từ erythritol ($T_g = -44^{\circ}\text{C}$), mannitol ($T_g = 13^{\circ}\text{C}$), myo-inositol ($T_g = 50^{\circ}\text{C}$), các đồng phân lập thể của chúng, và các dạng kết hợp của chúng. Tốt hơn là rượu đường là erythritol, mannitol, hoặc myo-inositol.

Các hạt bột khô tinh thể được tạo ra bằng cách sấy phun hoặc sấy đông khô có thể được nghiền hoặc được micron hóa để đạt được kích cỡ hạt cuối cùng mong muốn (ví dụ, được giảm từ kích cỡ hạt khoảng 50 micromet đến khoảng 2 micromet). Bột hoặc các hạt bột khô tinh thể có thể hít có kích cỡ hạt cuối cùng nằm trong khoảng từ khoảng 1 micromet đến khoảng 5 micromet, hoặc tạo ra khoảng 1 micromet đến khoảng 3 micromet, hoặc từ khoảng 1,5 micromet đến khoảng 2,5 micromet.

Bột có thể hít có thể còn bao gồm axit amin. Axit amin có thể được bổ sung vào hoạt chất và đường hoặc rượu đường trước bước sấy phun hoặc sấy đông khô. Axit amin có thể được bổ sung vào các hạt bột khô tinh thể sau bước sấy phun hoặc sấy đông khô. Ví dụ, các hạt bột khô tinh thể được tạo ra bằng cách sấy phun hoặc sấy đông khô có thể được nghiền trộn (ví dụ, nghiền phun) với các hạt axit amin. Việc nghiền trộn có thể khiến axit amin phủ ít nhất một phần các hạt bột khô tinh thể. Các hạt bột khô tinh thể có thể được phủ bởi axit amin. Việc nghiền trộn có thể còn đạt được kích cỡ hạt cuối cùng mong muốn (ví dụ, được giảm từ kích cỡ hạt khoảng 50 micromet đến khoảng 2 micromet).

Bước kết hợp có thể bao gồm kết hợp đường hoặc rượu đường với hoạt chất, axit amin và chất mang dạng lỏng để tạo ra hỗn hợp dạng lỏng, và sấy phun hoặc đông khô hỗn hợp dạng lỏng ở nhiệt độ để tạo ra các hạt bột khô tinh thể. Nhiệt độ sấy phun lớn hơn nhiệt độ chuyển tiếp thủy tinh của đường hoặc rượu đường. Ít nhất là mỗi hạt bột khô được chọn bao gồm lớp phủ axit amin, các hạt bột khô tinh thể bao gồm hoạt chất rắn được phân tán bên trong nền đường tinh thể hoặc nền rượu đường tinh thể.

Axit amin có thể bao gồm histidin, alanin, isoleuxin, arginin, leuxin, asparagin, lysin, axit aspartic, methionin, cystein, phenylalanin, axit glutamic, threonin, glutamin, tryptophan, glyxin, valin, pyrrolysin, prolin, selenocystein, serin, tyrosin, hoặc hỗn hợp của chúng. Tốt hơn là axit amin bao gồm leuxin, như L-leuxin.

Các hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm 5% trọng lượng hoặc nhiều hơn hoặc 10% trọng lượng hoặc nhiều hơn là axit amin, và 30% trọng lượng hoặc ít hơn hoặc 25% trọng lượng hoặc ít hơn là axit amin theo trọng lượng của các hạt bột khô tinh thể. Các hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm từ 5% trọng lượng đến 30% trọng lượng, từ 10% trọng lượng đến 30% trọng lượng, từ 15% trọng lượng đến 25% trọng lượng, là axit amin theo trọng lượng của các hạt bột khô tinh thể.

Tốt hơn là các hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm 5% trọng lượng hoặc nhiều hơn hoặc 10% trọng lượng hoặc nhiều hơn là leuxin, và 30% trọng lượng hoặc ít hơn hoặc 25% trọng lượng hoặc ít hơn là leuxin theo trọng lượng của các hạt bột khô tinh thể. Các hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm từ 5% trọng lượng đến 30% trọng lượng, từ 10% trọng lượng đến 30 % trọng lượng, từ 15% trọng lượng đến 25% trọng lượng, là leuxin theo trọng lượng của các hạt bột khô tinh thể.

Việc cung cấp axit amin như L-leuxin với các hạt bột khô tinh thể có thể làm giảm lực kết dính của các hạt bột khô tinh thể và có thể làm giảm lực hút giữa các hạt và do đó làm giảm sự kết tụ của các hạt.

Tốt hơn là, các hạt bột khô tinh thể hoặc các hạt bột khô tinh thể có thể tạo ra quần thể các hạt đồng nhất, mà mỗi hạt bao gồm hoạt chất, đường hoặc rượu đường, và axit amin tùy chọn. Mỗi hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm từ khoảng 1 đến khoảng 10% là hoạt chất, từ 99 đến khoảng 50% là đường hoặc rượu đường, và tùy chọn từ 1 đến khoảng 40% là axit amin. Tốt hơn là mỗi hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm từ khoảng 1 đến khoảng 10% là hoạt chất, từ 80 đến khoảng 70% là rượu đường, và từ 15 đến khoảng 25% là axit amin.

Các hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm khoảng 60% trọng lượng hoặc nhiều hơn là rượu đường, và 10% hoặc nhiều hơn là axit amin và từ khoảng 1% đến khoảng 10% trọng lượng là muối rắn của alkaloit. Ít nhất mỗi hạt được chọn bao gồm nền rượu đường và muối rắn của alkaloit được phân tán trong nền rượu đường

Mỗi hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm từ khoảng 1 đến khoảng 10% là hoạt chất, từ 99 đến khoảng 60% là đường hoặc rượu đường, và tùy chọn từ 10 đến khoảng 30% là axit amin. Tốt hơn là mỗi hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm từ khoảng 1 đến khoảng 10% là hoạt chất, từ 85 đến khoảng 65% là rượu đường, và từ 10 đến khoảng 30% là axit amin.

Mỗi hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm từ khoảng 1 đến khoảng 10% là nicotin, từ 99 đến khoảng 60% là đường hoặc rượu đường, và tùy chọn từ 10 đến khoảng 30% là axit amin. Tốt hơn là mỗi hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm từ khoảng 1 đến khoảng 10% là nicotin, từ 85 đến khoảng 65% là rượu đường, và từ 10 đến khoảng 30% là axit amin.

Theo khía cạnh của sáng chế, các hạt bột khô tinh thể bao gồm khoảng 60% trọng lượng hoặc nhiều hơn là rượu đường, và 10% hoặc nhiều hơn là axit amin và từ khoảng 1% đến khoảng 10% trọng lượng là muối alkaloit rắn.

Theo khía cạnh của sáng chế, các hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm muối rắn của alkaloit, và rượu đường bao gồm mannitol, erythritol, myo-inositol, adonitol, xylitol, hoặc dạng kết hợp của chúng.

Theo khía cạnh của sáng chế, các hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm muối rắn của alkaloit, và rượu đường bao gồm mannitol, erythritol, myo-inositol, hoặc dạng kết hợp của chúng.

Theo khía cạnh của sáng chế, các hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm muối rắn của alkaloit, rượu đường bao gồm mannitol, erythritol, myo-inositol, hoặc dạng kết hợp của chúng, và leuxin.

Theo khía cạnh của sáng chế, các hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm nicotin aspartat, rượu đường bao gồm mannitol, erythritol, myo-inositol, hoặc dạng kết hợp của chúng, và leuxin.

Theo khía cạnh của sáng chế, các hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm nicotin bitartrat, rượu đường bao gồm mannitol, erythritol, myo-inositol, hoặc dạng kết hợp của chúng, và leuxin.

Theo khía cạnh của sáng chế, các hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm nicotin glutarat, rượu đường bao gồm mannitol, erythritol, myo-inositol, hoặc dạng kết hợp của chúng, và leuxin.

Theo khía cạnh của sáng chế, các hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm nicotin malat, rượu đường bao gồm mannitol, erythritol, myo-inositol, hoặc dạng kết hợp của chúng, và leuxin.

Theo khía cạnh của sáng chế, các hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm anatabin glutarat, rượu đường bao gồm mannitol, erythritol, myo-inositol, hoặc dạng kết hợp của chúng, và leuxin.

Phương pháp sấy phun hoặc sấy đông khô dẫn đến các hạt bột khô tinh thể mà chứa hoạt chất và phù hợp để hít. Thuận lợi là, các hạt bột khô tinh thể thể hiện độ tính ẩm thấp hoặc giảm. Các hạt bột khô tinh thể không dễ dàng hấp thụ nước hoặc ẩm khi tiếp xúc với các điều kiện ẩm hoặc nhiệt đới. Các hạt bột khô tinh thể không dễ dàng kết tụ khi tiếp xúc với các điều kiện ẩm hoặc nhiệt đới. Thuận lợi hơn nữa là, các hạt bột khô tinh thể ổn định và có tuổi thọ dài.

Sáng chế mô tả các loại bột có thể hít với các hoạt chất khác nhau. Tốt hơn là, hoạt chất bao gồm alkaloit chẳng hạn như nicotin hoặc anatabin hoặc anabasin, ví dụ. Tốt hơn là, hoạt chất bao gồm muối rắn của alkaloit.

Muối có thể được tạo ra trong quá trình thực hiện phương pháp (trong bước kết hợp) hoặc có thể được tạo ra trước bước kết hợp. Ví dụ, hoạt chất bazơ tự do có thể được trộn với axit aspartic, axit gentisic, axit benzoic, axit fumaric, axit tartaric, axit lactic, axit maleic, axit muconic, axit clohydric, axit alfa-resorxylic, axit beta-resorxylic, axit oxalic, axit p-anisic, axit glutaric, hoặc các sự kết hợp của chúng, tốt hơn là axit aspartic, axit tartaric hoặc axit glutaric. Axit có thể được trộn với hoạt chất dạng bazơ tự do ở tỷ lệ thích hợp bất kỳ phụ thuộc vào dạng muối mong muốn và tốc độ phản ứng. Ví dụ, axit monoprotic như axit benzoic có thể được kết hợp với nicotin theo tỷ lệ mol khoảng 1:1 để tạo ra muối nicotin được monoprotion hóa.

Lượng hoạt chất có thể được chọn dựa trên việc sử dụng bột có thể hít theo mong muốn hoặc theo mục đích. Ví dụ, lượng hoạt chất có thể nằm trong khoảng từ 0,5% trọng lượng đến 10% trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của các hạt bột khô tinh thể. Theo một số phương án, các hạt bột khô tinh thể bao gồm 0,5% trọng lượng hoặc nhiều hơn, 1% trọng lượng hoặc nhiều hơn, 2% trọng lượng hoặc nhiều hơn, hoặc 3% trọng lượng hoặc nhiều hơn là hoạt chất, và 12% trọng lượng hoặc ít hơn, 10% trọng lượng hoặc ít hơn, 9% trọng lượng hoặc ít hơn, 8 % trọng lượng hoặc ít hơn, hoặc 7% trọng lượng hoặc ít hơn là hoạt chất, hoặc từ 0,5% trọng lượng đến 10% trọng lượng, từ 1% trọng lượng đến 8% trọng lượng, từ 1,5% trọng lượng đến 6% trọng lượng, hoặc từ 2% trọng lượng đến 5% trọng lượng là hoạt chất.

Theo một số phương án, các hạt bột khô tinh thể bao gồm 0,5% trọng lượng hoặc nhiều hơn, 1% trọng lượng hoặc nhiều hơn, 2% trọng lượng hoặc nhiều hơn, hoặc 3% trọng lượng hoặc nhiều hơn là nicotin, và 12% trọng lượng hoặc ít hơn, 10% trọng lượng

hoặc ít hơn, 9% trọng lượng hoặc ít hơn, 8% hoặc ít hơn, hoặc 7% trọng lượng hoặc ít hơn là nicotin, hoặc từ 0,5% theo trọng lượng đến 10% trọng lượng, từ 1% trọng lượng đến 8% trọng lượng, từ 1,5% trọng lượng đến 6% trọng lượng, hoặc từ 2% trọng lượng đến 5% trọng lượng là nicotin.

Lượng hoạt chất cũng có thể được chọn trên cơ sở liều lượng. Bột có thể hít có thể được đóng gói ở dạng liều đơn hoặc ở dạng đa liều. Ví dụ, bột có thể hít có thể bao gồm 0,5 mg hoặc nhiều hơn, 1 mg hoặc nhiều hơn, 2 mg hoặc nhiều hơn, hoặc 5 mg hoặc nhiều hơn chất hoạt tính trên mỗi liều. Bột có thể hít có thể bao gồm 500 mg hoặc ít hơn, 200 mg hoặc ít hơn, 100 mg hoặc ít hơn, 50 mg hoặc ít hơn, 20 mg hoặc ít hơn, hoặc 10 mg hoặc ít hơn hoạt chất trên mỗi liều. Theo một số phương án, bột có thể hít bao gồm từ 0,01 đến 10 mg anatabin hoặc nicotin hoặc anabasin trên mỗi liều, từ 0,05 đến 5 mg anatabin hoặc nicotin hoặc anabasin trên mỗi liều, hoặc từ 0,1 đến 1 mg anatabin hoặc nicotin hoặc anabasin trên mỗi liều.

Chế phẩm bột có thể hít có thể được tạo ra bằng phương pháp bao gồm bước kết hợp đường hoặc rượu đường với hoạt chất và chất mang dạng lỏng để tạo ra hỗn hợp dạng lỏng. Hỗn hợp lỏng có thể được sấy phun hoặc sấy đông khô để tạo ra các hạt bột khô tinh thể. Tốt hơn là chất mang dạng lỏng có chứa nước. Tốt hơn là chất mang dạng lỏng là dạng nước. Tốt hơn là chất mang dạng lỏng ít nhất là khoảng 95% nước, hoặc ít nhất là 99% nước, hoặc 100% nước (dựa trên tổng trọng lượng của chất mang dạng lỏng).

Chất mang dạng lỏng cũng có thể bao gồm dung môi hữu cơ, chẳng hạn như alkanol chứa từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon, este béo chứa từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon, ete vòng hoặc thẳng béo chứa từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon, xeton béo chứa từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon, metanol, etanol, axeton, hoặc axetonitril.

Hỗn hợp lỏng có thể được sấy phun ở nhiệt độ sấy phun lớn hơn nhiệt độ chuyển tiếp thủy tinh của đường hoặc rượu đường. Nhiệt độ sấy phun có thể là 80°C hoặc thấp hơn, 70°C hoặc thấp hơn, 60°C hoặc thấp hơn, hoặc 50°C hoặc thấp hơn. Theo một số phương án, nhiệt độ sấy phun cũng được chọn dựa trên hoạt chất. Các nhiệt độ sấy phun như thế có thể được sử dụng để điều chế bột nicotin và để giảm thiểu tổn hao hoặc phân hủy nicotin trong quá trình sấy khô. Nhiệt độ sấy phun là nhiệt độ đầu ra của vòi phun

của máy sấy phun. Nhiệt độ sấy phun có thể là nhiệt độ tối đa mà bất kỳ giọt phun nào gặp phải trong quá trình sấy phun.

Kết quả của việc được sấy phun hoặc sấy đông khô từ hỗn hợp lỏng của hoạt chất và đường hoặc rượu đường, các hạt bột khô tinh thể chứa hoạt chất mà được phân tán đều khắp hạt trong nền đường hoặc nền đường. Nền đường tinh thể hoặc rượu đường tinh thể có thể giúp bảo vệ hoạt chất khỏi các yếu tố môi trường như nhiệt độ và độ ẩm cao. Nền đường tinh thể hoặc rượu đường tinh thể cũng giúp giảm thiểu sự kết tụ và duy trì khả năng chảy tốt và các đặc tính khí động học của các hạt bột khô tinh thể. Tuy nhiên, khi các hạt bột khô tinh thể đi vào phổi của người sử dụng, các hạt bột khô tinh thể hòa tan nhanh chóng, giúp hấp thu nhanh hoạt chất.

Các hạt bột khô tinh thể có thể có kích cỡ hạt là 20 μm hoặc nhỏ hơn, 10 μm hoặc nhỏ hơn, hoặc 5 μm hoặc nhỏ hơn, hoặc 0,1 μm hoặc lớn hơn, 0,2 μm hoặc lớn hơn, hoặc 0,5 μm hoặc lớn hơn, hoặc nằm trong khoảng từ 0,5 μm đến 10 μm , hoặc từ 0,75 μm đến 5 μm , hoặc từ 1 μm đến 5 μm , hoặc từ 1 μm đến 3 μm , hoặc từ 1,5 μm đến 2,5 μm . Phạm vi kích cỡ hạt mong muốn có thể đạt được bằng cách sấy phun, nghiền, sàng, hoặc kết hợp của chúng.

Các hạt bột khô tinh thể có thể có pH (trong dung dịch) trong phạm vi được khuyến cáo cho sự tiêu thụ của con người. Theo một số phương án, các hạt bột khô tinh thể có pH là 6 hoặc thấp hơn, 7 hoặc thấp hơn, hoặc 8 hoặc thấp hơn, hoặc từ 3 đến 8, hoặc từ 3 đến 6, hoặc từ 6 đến 8 khi được hòa tan trong nước. Độ pH của các hạt bột khô tinh thể có thể được đo bằng cách tái tạo bột trong nước được khử ion ở nồng độ 1 mg/ml và đo độ pH của dung dịch thu được ở nhiệt độ và áp suất tiêu chuẩn. Các hạt bột khô tinh thể có thể được phối chế mà không cần sử dụng chất đệm bổ sung. Các chất đệm bổ sung có thể được xem là các hợp chất có khả năng đệm (ví dụ, muối, axit, bazơ, và các dạng kết hợp của chúng) ngoài axit được sử dụng để tạo ra muối với hoạt chất, hoặc axit amin được bao gồm trong các hạt bột khô tinh thể. Các hạt bột khô tinh thể có thể không có chất hoạt động bề mặt.

Các hạt bột khô tinh thể có thể còn được trộn với quần thể các hạt thứ hai để tạo ra hệ bột. Tốt hơn là, quần thể hạt thứ hai có kích cỡ hạt khác hoặc kích cỡ hạt lớn hơn các hạt bột khô tinh thể. Ví dụ, quần thể hạt thứ hai có thể có kích cỡ hạt khoảng 20 μm hoặc lớn hơn, hoặc khoảng 50 μm hoặc lớn hơn, 200 μm hoặc nhỏ hơn, 150 μm hoặc

nhỏ hơn, hoặc nằm trong khoảng từ 50 μm đến 200 μm , hoặc từ 50 μm đến 150 μm . Quần thể các hạt thứ hai có thể có sự phân bố kích cỡ hữu dụng để phân phối hít có chọn lọc vào miệng hoặc khoang miệng của người sử dụng. Quần thể thứ hai của các hạt chất tạo mùi lớn hơn có thể hỗ trợ trong việc phân phối các hạt bột khô tinh thể đến dòng khí hít vào đến người sử dụng.

Các hạt bột khô tinh thể và quần thể các hạt thứ hai có thể được kết hợp theo lượng tương đối hữu dụng bất kỳ sao cho quần thể các hạt thứ hai được phát hiện bởi người sử dụng khi được tiêu thụ với các hạt bột khô tinh thể. Tốt hơn là, các hạt bột khô tinh thể và quần thể các hạt thứ hai tạo ra ít nhất là khoảng 90% trọng lượng hoặc ít nhất là khoảng 95% trọng lượng hoặc ít nhất là khoảng 99% trọng lượng hoặc 100% trọng lượng của tổng trọng lượng của hệ bột.

Các hạt bột khô tinh thể có thể còn được trộn với quần thể các hạt tạo mùi thứ hai để tạo ra hệ bột. Tốt hơn là, quần thể hạt thứ hai tạo mùi có kích cỡ hạt khác hoặc kích cỡ hạt lớn hơn các hạt bột khô tinh thể. Ví dụ, các hạt chất tạo mùi có thể có kích cỡ hạt là khoảng 20 μm hoặc lớn hơn, hoặc khoảng 50 μm hoặc lớn hơn, 200 μm hoặc nhỏ hơn, 150 μm hoặc nhỏ hơn, hoặc nằm trong khoảng từ 50 μm đến 200 μm , hoặc từ 50 μm đến 150 μm . Quần thể các hạt chất tạo mùi thứ hai có thể có sự phân bố kích cỡ hữu dụng để phân phối hít có chọn lọc vào miệng hoặc khoang miệng của người sử dụng. Quần thể thứ hai của các hạt chất tạo mùi lớn hơn có thể hỗ trợ trong việc phân phối các hạt bột khô tinh thể đến dòng khí hít vào đến người sử dụng.

Các hạt bột khô tinh thể và quần thể các hạt tạo mùi thứ hai có thể được kết hợp theo lượng tương đối hữu dụng bất kỳ sao cho quần thể các hạt tạo mùi thứ hai được phát hiện bởi người sử dụng khi được tiêu thụ với các hạt bột khô tinh thể. Tốt hơn là, các hạt bột khô tinh thể và quần thể các hạt tạo mùi thứ hai tạo ra ít nhất là khoảng 90% trọng lượng hoặc ít nhất là khoảng 95% trọng lượng hoặc ít nhất là khoảng 99% trọng lượng hoặc 100% trọng lượng của tổng trọng lượng của hệ bột.

Các hạt bột khô tinh thể hoặc hệ bột có thể được tạo ra ở dạng liều lượng thích hợp. Ví dụ, các hạt bột khô tinh thể hoặc hệ bột có thể được bố trí trong viên nang. Dạng liều (ví dụ, viên nang) có thể được tạo kết cấu để sử dụng trong thiết bị hít thích hợp. Ví dụ, viên nang có thể được sử dụng trong vật dụng hít có khoang chứa viên nang. Việc quản lý dòng khí đi qua khoang chứa viên nang của vật dụng hít có thể khiến viên nang

chứa trong đó xoay trong quá trình hít và tiêu thụ. Viên nang có thể chứa các hạt bột khô tinh thể hoặc hệ bột.

Theo một phương án, các hạt bột khô tinh thể hoặc hệ bột được phối chế để có độ hút ẩm giảm và xu hướng kết tụ hoặc vón cục giảm nếu nước hoặc hơi ẩm tiếp xúc với các hạt bột khô tinh thể. Việc quay viên nang đã được chọc thủng có thể dừng tạm thời và sol khí hóa các hạt bột khô tinh thể hoặc hệ bột được giải phóng từ viên nang đã được chọc thủng vào trong không khí hít mà di chuyển qua vật dụng hít. Các hạt chất tạo mùi tùy chọn có thể lớn hơn các hạt bột khô tinh thể và có thể hỗ trợ sự vận chuyển các hạt bột khô tinh thể đến người sử dụng trong khi các hạt chất tạo mùi ưu tiên giữ lại trong miệng hoặc khoang miệng của người sử dụng. Các hạt bột khô tinh thể và các hạt tạo mùi tùy chọn có thể được phân phối với vật dụng hít ở các tốc độ hít hoặc lưu lượng khí mà nằm trong các tốc độ hít hoặc lưu lượng khí ở chế độ hút thuốc thông thường.

Các hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm liều lượng có hiệu quả trị liệu của hoạt chất, như anatabin glutarat. Anatabin (ví dụ, anatabin glutarat) có thể được sử dụng cho cá thể để làm giảm triệu chứng hoặc rối loạn bao gồm viêm do trung gian NFKB và/hoặc để làm giảm nguy cơ phát triển rối loạn như vậy. Viêm do trung gian NFKB có thể kết hợp với viêm mạn tính mà xảy ra, ví dụ, trong viêm tuyến giáp, ung thư, viêm khớp, bệnh Alzheimer, và đa xơ cứng. Các hạt bột khô tinh thể bao gồm anatabin có thể có tác dụng ức chế monoamin oxidaza (MAO). Ngoài ra, hoặc theo cách khác, các hạt bột khô tinh thể bao gồm anatabin có thể có tác dụng ức chế sự phosphorylat hóa STAT3.

Rượu đường có thể được chọn từ erythritol, myo-inositol, adonitol, xylitol, mannitol, các chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc dạng kết hợp của chúng. Đường hoặc rượu đường có thể là đường không khử hoặc rượu đường, tốt hơn là rượu đường hoặc dạng kết hợp của các rượu đường. Tốt hơn là, rượu đường được chọn từ erythritol, myo-inositol, adonitol, mannitol, và xylitol. Tốt hơn là, rượu đường được chọn từ erythritol, myo-inositol, và mannitol. Tốt hơn là, rượu đường là erythritol hoặc myo-inositol.

Đường hoặc rượu đường có thể có nhiệt độ chuyển tiếp thủy tinh là 100°C hoặc thấp hơn, 75°C hoặc thấp hơn, hoặc từ 50°C hoặc thấp hơn. Đường hoặc rượu đường có thể có độ tan là 75 g hoặc ít hơn, 60 g hoặc ít hơn, 50 g hoặc ít hơn, hoặc 30 g hoặc ít hơn trong 100 g nước ở 25°C. Rượu đường có thể có nhiệt độ chuyển tiếp thủy tinh là

100°C hoặc thấp hơn, 75°C hoặc thấp hơn, hoặc từ 50°C hoặc thấp hơn. Rượu đường có thể có độ tan là 75 g hoặc ít hơn, 60 g hoặc ít hơn, 50 g hoặc ít hơn, hoặc 30 g hoặc ít hơn trong 100 g nước ở 25°C.

Các hạt bột khô tinh thể có thể có độ hút ẩm khoảng 5% hoặc thấp hơn. Các hạt bột khô tinh thể có thể có độ hút ẩm khoảng 4% hoặc thấp hơn. Các hạt bột khô tinh thể có thể có độ hút ẩm khoảng 3% hoặc thấp hơn. Các hạt bột khô tinh thể có thể có độ hút ẩm khoảng 2,5% hoặc thấp hơn. Các hạt bột khô tinh thể có thể có độ hút ẩm khoảng 2% hoặc thấp hơn. Các hạt bột khô tinh thể có thể có độ hút ẩm khoảng 1,5% hoặc thấp hơn. Các hạt bột khô tinh thể có thể có độ hút ẩm khoảng 1% hoặc thấp hơn. Các hạt bột khô tinh thể có thể có độ hút ẩm trong phạm vi từ 0% đến khoảng 5%, hoặc từ 0% đến khoảng 4%, hoặc từ 0% đến khoảng 3%, hoặc từ 0% đến khoảng 2%.

Độ hút ẩm có thể được đo bằng cách đo mức hấp thụ nước hoặc hấp thụ (tăng % trọng lượng) của mẫu ở các điều kiện nhiệt đới (khí quyển có độ ẩm tương đối 75% và nhiệt độ 30 độ C) qua khoảng thời gian 20 phút. Trước khi tiếp xúc với điều kiện nhiệt đới, mẫu được cân bằng ở độ ẩm tương đối 0%, và khí quyển ở 25 độ C trong 24 giờ để giảm hoặc loại bỏ nước không liên kết ra khỏi mẫu. Trị số hút ẩm được đo bằng cách sử dụng thiết bị “Vapor Sorption Analyzer SPSx-1u High Load” do ProUmid GmbH & Co. KG sản xuất, như được mô tả trong các ví dụ dưới đây.

Các hạt bột khô tinh thể có thể được tạo ra bằng cách trộn hoạt chất với axit hoặc bazơ, đường hoặc rượu đường, và chất mang dạng lỏng thành hỗn hợp lỏng có thể chảy được, và sấy phun hỗn hợp có thể chảy được này. Các hạt bột khô tinh thể có thể được tạo ra bằng cách trộn hoạt chất với axit hoặc bazơ, rượu đường, và chất mang dạng lỏng thành hỗn hợp lỏng có thể chảy được, và sấy phun hỗn hợp có thể chảy được này. Việc sử dụng axit hoặc bazơ có thể dẫn đến sự tạo ra muối của hoạt chất mà rắn ở nhiệt độ phòng. Điều này có thể có lợi khi nó cho phép sự kết hợp của các hoạt chất mà không rắn ở nhiệt độ phòng hoặc có thể tạo ra chất rắn có các đặc tính vật lý tốt hơn. Phương pháp có thể còn bao gồm bổ sung axit amin vào các hạt bột khô tinh thể hoặc hỗn hợp lỏng có thể chảy được. Phương pháp có thể còn bao gồm kết hợp axit amin với đường, hoạt chất, và axit để tạo ra hỗn hợp. Phương pháp có thể còn bao gồm bổ sung axit amin vào cả hỗn hợp lỏng và vào các hạt.

Các hạt bột khô tinh thể có thể được tạo ra bằng cách trộn hoạt chất với axit, đường hoặc rượu đường, và chất mang dạng lỏng thành hỗn hợp lỏng có thể chảy được, và sấy phun hỗn hợp có thể chảy được này. Các hạt bột khô tinh thể có thể được tạo ra bằng cách trộn hoạt chất với axit, rượu đường, và chất mang dạng lỏng thành hỗn hợp lỏng có thể chảy được, và sấy phun hỗn hợp có thể chảy được này. Việc sử dụng axit có thể dẫn đến sự tạo ra muối của hoạt chất mà rắn ở nhiệt độ phòng. Điều này có thể có lợi khi nó cho phép sự kết hợp của các hoạt chất mà không rắn ở nhiệt độ phòng hoặc có thể tạo ra chất rắn có các đặc tính vật lý tốt hơn. Điều này đã được phát hiện là đặc biệt hữu ích khi hoạt chất là alkaloit, cụ thể là khi hoạt chất là nicotin hoặc anatabin hoặc anabasin. Axit có thể được chọn để làm giảm các tổn hao bất kỳ của hoạt chất trong quá trình sấy phun. Các muối malat đã được phát hiện là có hiệu quả đặc biệt trong việc làm giảm các tổn hao các alkaloit này, đặc biệt là nicotin, trong quá trình sấy phun. Phương pháp có thể còn bao gồm bổ sung axit amin vào các hạt bột khô tinh thể. Phương pháp có thể còn bao gồm kết hợp axit amin với đường, hoạt chất, và axit để tạo ra hỗn hợp. Phương pháp có thể còn bao gồm bổ sung axit amin vào cả hỗn hợp lỏng và vào các hạt bột khô tinh thể.

Tốt hơn là ít nhất mỗi hạt bột khô tinh thể được chọn bao gồm muối alkaloit rắn được phân tán trong nền mannitol tinh thể, nền erythritol tinh thể, hoặc nền myo-inositol tinh thể.

Tốt hơn là ít nhất mỗi hạt bột khô tinh thể được chọn bao gồm muối nicotin rắn được phân tán trong nền mannitol tinh thể, nền erythritol tinh thể, hoặc nền myo-inositol tinh thể.

Tốt hơn là ít nhất mỗi hạt bột khô tinh thể được chọn bao gồm muối anatabin rắn được phân tán trong nền mannitol tinh thể, nền erythritol tinh thể, hoặc nền myo-inositol tinh thể.

Các hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm nicotin aspartat; mannitol, myo-inositol, hoặc erythritol; và leuxin. Các hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm từ 1% trọng lượng đến 10% trọng lượng là nicotin aspartat, từ 70% trọng lượng đến 99% trọng lượng là mannitol, myo-inositol, hoặc erythritol, và từ 0% trọng lượng đến 29% trọng lượng là leuxin. Các hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm từ 1% trọng lượng đến 10% trọng lượng

là nicotin aspartat, từ 70% trọng lượng đến 80% trọng lượng là mannitol, myo-inositol, hoặc erythritol, và từ 15% trọng lượng đến 25% trọng lượng là leuxin.

Các hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm nicotin bitartrat; mannitol, myo-inositol, hoặc erythritol; and leuxin. Các hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm từ 1% trọng lượng đến 10% trọng lượng là nicotin bitartrat, từ 70% trọng lượng đến 80% trọng lượng là mannitol, myo-inositol, hoặc erythritol, và từ 15% trọng lượng đến 25% trọng lượng là leuxin.

Các hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm nicotin glutarat; mannitol, myo-inositol, hoặc erythritol; and leuxin. Các hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm từ 1% trọng lượng đến 10% trọng lượng là nicotin glutarat, từ 70% trọng lượng đến 80% trọng lượng là mannitol, myo-inositol, hoặc erythritol, và từ 15% trọng lượng đến 25% trọng lượng là leuxin.

Các hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm nicotin malat; mannitol, myo-inositol, hoặc erythritol; and leuxin. Các hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm từ 1% trọng lượng đến 10% trọng lượng là nicotin glutarat, từ 70% trọng lượng đến 80% trọng lượng là mannitol, myo-inositol, hoặc erythritol, và từ 15% trọng lượng đến 25% trọng lượng là leuxin.

Các hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm anatabin glutarat; mannitol, myo-inositol, hoặc erythritol; và leuxin. Các hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm từ 1% trọng lượng đến 10% trọng lượng là anatabin glutarat, từ 70% trọng lượng đến 80% trọng lượng là mannitol, myo-inositol, hoặc erythritol, và từ 15% trọng lượng đến 25% trọng lượng là leuxin.

Các hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm nicotin aspartat; erythritol; và leuxin. Các hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm từ 1% trọng lượng đến 10% trọng lượng là nicotin aspartat, từ 70% trọng lượng đến 99% trọng lượng là erythritol, và từ 0% trọng lượng đến 29% trọng lượng là leuxin. Các hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm từ 1% trọng lượng đến 10% trọng lượng là nicotin aspartat, từ 70% trọng lượng đến 80% trọng lượng là erythritol, và từ 15% trọng lượng đến 25% trọng lượng là leuxin.

Các hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm nicotin bitartrat; erythritol; and leuxin. Các hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm từ 1% trọng lượng đến 10% trọng lượng là

nicotin bitartrat, từ 70% trọng lượng đến 80% trọng lượng là erythritol, và từ 15% trọng lượng đến 25% trọng lượng là leuxin.

Các hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm nicotin glutarat; erythritol; and leuxin. Các hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm từ 1% trọng lượng đến 10% trọng lượng là nicotin glutarat, từ 70% trọng lượng đến 80% trọng lượng là erythritol, và từ 15% trọng lượng đến 25% trọng lượng là leuxin.

Các hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm nicotin malat; erythritol; và leuxin. Các hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm từ 1% trọng lượng đến 10% trọng lượng là nicotin glutarat, từ 70% trọng lượng đến 80% trọng lượng là erythritol, và từ 15% trọng lượng đến 25% trọng lượng là leuxin.

Các hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm anatabin glutarat; erythritol; and leuxin. Các hạt bột khô tinh thể có thể bao gồm từ 1% trọng lượng đến 10% trọng lượng là anatabin glutarat, từ 70% trọng lượng đến 80% trọng lượng là erythritol, và từ 15% trọng lượng đến 25% trọng lượng là leuxin.

Theo một số phương án, các hạt bột khô tinh thể có thể không có mannitol khi hoạt chất là aspartat.

Các hạt bột khô tinh thể theo sáng chế tạo ra trong nền đường tinh thể hoặc rượu đường tinh thể mà giúp bảo vệ hoạt chất khỏi các yếu tố môi trường như nhiệt độ và độ ẩm cao. Chất nền đường tinh thể hoặc rượu đường tinh thể cũng giúp giảm thiểu sự kết tụ và duy trì khả năng chảy tốt và các đặc tính khí động học của bột có thể hít vào. Tuy nhiên, khi bột có thể hít vào đến phổi của người sử dụng, các hạt hòa tan nhanh chóng, mà giúp hấp thu nhanh chất hoạt tính.

Độ hút ẩm của các hạt bột khô tinh thể càng thấp thì càng có thể giúp giảm thiểu tổn hao chế phẩm do sự kết tụ, dính, hoặc sự hóa lỏng. Điều này có thể giúp cải thiện việc kiểm soát kích cỡ hạt của các hạt bột khô tinh thể, kích cỡ liều lượng và thành phần hóa học của các hạt bột khô tinh thể được phân phối đến người tiêu dùng. Ngoài việc có độ hút ẩm thấp hơn và do đó làm tăng tuổi thọ của sản phẩm, các hạt bột khô tinh thể có thể có lợi là có các đặc tính khí động học được cải thiện. Ví dụ, người tiêu dùng có thể tiêu thụ nhiều hơn một nửa lượng hạt bột khô tinh thể được chứa trong hộp chứa hoặc viên nang. Do các hạt bột khô tinh thể không dễ dàng hấp thụ nước, người tiêu dùng có

thể có nhiều lượt sử dụng hoặc hơi hút hơn từ một hộp chứa hoặc viên nang. Các hạt bột khô tinh thể cũng có thể được tạo ra ở các dạng liều lượng lớn hơn, như các hộp chứa hoặc các viên nang, do thực tế là chất lượng của các hạt bột khô tinh thể không bị ảnh hưởng ngay sau khi mở bao gói.

Thuật ngữ “kích cỡ hạt” được sử dụng ở đây để chỉ đường kính khí động học trung bình khối lượng (mass median aerodynamic diameter - MMAD) của hạt hoặc tập hợp hạt, trừ khi có quy định khác. Các trị số này dựa trên sự phân bố của các đường kính hạt khí động học được định ra là đường kính của hình cầu với tỷ trọng là 1 gm/cm^3 mà có cùng hành vi khí động học như hạt được đặc trưng hóa.

Cụ thể, đối với sự tham chiếu hệ bột thường được thực hiện với đường kính khí động học trung bình khối lượng (MMAD), một trong số các số đo được áp dụng rộng rãi nhất như bộ mô tả số lượng đơn của sự phân bố kích cỡ hạt khí động học. MMAD là con số có nguồn gốc về mặt thống kê đối với mẫu hạt: bằng cách ví dụ, MMAD là 5 micromet có nghĩa là 50 phần trăm tổng khối lượng mẫu sẽ có mặt trong các hạt có đường kính khí động học nhỏ hơn 5 micromet, và 50 phần trăm còn lại của tổng khối lượng mẫu sẽ có mặt trong các hạt có đường kính khí động học lớn hơn 5 micromet. Trong ngữ cảnh của sáng chế, khi mô tả hệ bột, thuật ngữ “kích cỡ hạt” tốt hơn là chỉ đến MMAD của hệ bột.

MMAD của hệ bột tốt hơn là được đo bằng thiết bị va chạm theo đợt. Các thiết bị va chạm theo đợt là các dụng cụ đã được sử dụng rộng rãi để lấy mẫu và tách các hạt trong không khí để xác định phân loại kích thước khí động học của các hạt sol khí. Trong thực tế, các thiết bị va chạm theo đợt phân tách mẫu đến thành các phân đoạn riêng biệt trên cơ sở quán tính hạt, mà là hàm của kích cỡ hạt, tỷ trọng và vận tốc. Thiết bị va chạm theo đợt thường bao gồm một loạt các giai đoạn, mỗi giai đoạn bao gồm một tấm với sự bố trí vòi phun cụ thể và bề mặt tập hợp. Khi kích thước vòi phun và tổng diện tích vòi phun đều giảm kèm theo số giai đoạn tăng, vận tốc của không khí mang theo mẫu tăng lên khi nó đi qua thiết bị. Ở mỗi giai đoạn, các hạt có đủ quán tính bị vỡ tự do từ dòng không khí chiếm ưu thế để tác động lên bề mặt thu gom. Do đó, ở tốc độ dòng nhất định bất kỳ, mỗi giai đoạn được kết hợp với đường kính cắt, con số mà xác định kích thước của các hạt được thu thập. Với số giai đoạn tăng, vận tốc tăng và vì vậy đường kính cắt

giai đoạn giảm. Do đó, đường kính cắt liên quan đến giai đoạn nhất định là hàm của tốc độ dòng khí được sử dụng để thử nghiệm. Để phản ánh hiệu quả sử dụng, các máy xông khí dung được thử nghiệm thường xuyên ở 15 L/phút và các thiết bị hít bột khô có thể được thử nghiệm ở lưu lượng lên đến 100 L/phút.

Tốt hơn là, trong ngữ cảnh của sáng chế, MMAD của hệ bột được đo bằng thiết bị Next Generation Impactor (NGI) 170 (có sẵn từ Copley Scientific AG). NGI là thiết bị va chạm theo đợt phân loại hạt có độ chính xác và hiệu quả cao có bảy giai đoạn cộng với bộ thu gom Micro-Orifice Collector (MOC). Các đặc điểm và nguyên lý hoạt động của NGI được mô tả, ví dụ, trong tài liệu *Marple et al.*, Journal of Aerosol Medicine – Volume 16, Number 3 (2003). Tốt hơn nữa là, các phép đo được thực hiện ở 20 ± 3 độ C và độ ẩm tương đối là 35 ± 5 phần trăm.

Dạng phối chế bột khô thường chứa ít hơn hoặc bằng khoảng 15 phần trăm ẩm tính theo trọng lượng, tốt hơn là ít hơn hoặc bằng khoảng 10 phần trăm ẩm, thậm chí tốt hơn nữa là ít hơn hoặc bằng khoảng 6 phần trăm ẩm tính theo trọng lượng. Tốt nhất là, dạng phối chế bột khô chứa ít hơn hoặc bằng khoảng 5 phần trăm ẩm tính theo trọng lượng hoặc thậm chí là ít hơn hoặc bằng khoảng 3 phần trăm ẩm tính theo trọng lượng hoặc thậm chí là ít hơn hoặc bằng khoảng 1 phần trăm ẩm tính theo trọng lượng.

Tất cả các trị số được báo cáo theo tỷ lệ phần trăm được giả định là phần trăm theo trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng.

Tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng ở đây có ý nghĩa thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật trừ khi được quy định cụ thể khác. Các định nghĩa được dùng ở đây để làm dễ hiểu một số thuật ngữ được sử dụng thường xuyên ở đây.

Như được sử dụng ở đây, các dạng số ít sẽ gộp cả các phương án có các tham khảo số nhiều, trừ khi có nội dung chỉ định rõ khác.

Như được sử dụng ở đây, “hoặc” thường được sử dụng bao hàm cả nghĩa “và/hoặc” trừ khi có nội dung khác được quy định rõ. Thuật ngữ “và/hoặc” nghĩa là một hoặc tất cả các chi tiết được liệt kê hoặc dạng kết hợp của hai hoặc nhiều chi tiết bất kỳ được liệt kê.

Như được sử dụng ở đây, từ “có”, “bao gồm”, “chứa”, hoặc từ tương tự được sử dụng với nghĩa mở, và thường có nghĩa là “bao gồm nhưng không giới hạn ở đó”. Cần phải hiểu rằng “chủ yếu gồm có”, “gồm có”, và từ tương tự được gộp trong nghĩa “bao gồm,” và từ tương tự.

Các từ “được ưu tiên” và “tốt hơn là” nhằm chỉ các phương án của sáng chế mà có thể mang lại những lợi ích nhất định, trong những trường hợp nhất định. Tuy nhiên, các phương án khác có thể cũng được ưu tiên, trong trường hợp giống hoặc khác. Hơn nữa, sự trích dẫn một hoặc nhiều phương án ưu tiên không có nghĩa là các phương án khác không hữu dụng, và không nhằm loại trừ các phương án khác khỏi phạm vi của sáng chế, bao gồm các yêu cầu bảo hộ.

Thuật ngữ “về cơ bản” được sử dụng ở đây có cùng nghĩa là “đáng kể”, và có thể được hiểu là hiệu chỉnh thuật ngữ liên quan ít nhất là khoảng 90%, ít nhất là khoảng 95%, hoặc ít nhất là khoảng 98%. Thuật ngữ “không về cơ bản” như được sử dụng ở đây có cùng nghĩa với “không đáng kể”, và có thể được hiểu là có nghĩa nghịch đảo với “về cơ bản”, nghĩa là, hiệu chỉnh thuật ngữ liên quan là không lớn hơn 10%, không lớn hơn 5%, hoặc không lớn hơn 2%.

Sáng chế được xác định theo các điểm yêu cầu bảo hộ. Tuy nhiên, dưới đây đề xuất danh sách không đầy đủ của các ví dụ không giới hạn. Bất kỳ một hoặc nhiều đặc điểm của các ví dụ này có thể được kết hợp với bất kỳ một hoặc nhiều đặc điểm của ví dụ, phương án, hoặc khía cạnh khác được mô tả ở đây.

Ví dụ Ex1. Bột có thể hít bao gồm các hạt bột khô tinh thể. Các hạt bột khô tinh thể bao gồm muối rắn của alkaloit và rượu đường.

Ví dụ Ex2. Bột có thể hít theo Ex1, trong đó rượu đường là mannitol, erythritol, myo-inositol, adonitol, xylitol, hoặc kết hợp của chúng.

Ví dụ Ex3. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó rượu đường là mannitol, erythritol, myo-inositol, hoặc kết hợp của chúng.

Ví dụ Ex4. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó rượu đường là mannitol.

Ví dụ Ex5. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó rượu đường là erythritol.

Ví dụ Ex6. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó rượu đường là myo-inositol.

Ví dụ Ex7. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó muối rắn của alkaloit là muối nicotin.

Ví dụ Ex8. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó muối rắn của alkaloit bao gồm nicotin bitartrat, nicotin aspartat, nicotin malat, hoặc nicotin glutarat.

Ví dụ Ex9. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó muối rắn của alkaloit là nicotin bitartrat.

Ví dụ Ex10. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó muối rắn của alkaloit là nicotin aspartat.

Ví dụ Ex11. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó muối rắn của alkaloit là nicotin glutarat.

Ví dụ Ex12. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó muối rắn của alkaloit là nicotin malat.

Ví dụ Ex13. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó muối rắn của alkaloit bao gồm muối anatabin.

Ví dụ Ex14. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó muối rắn của alkaloit là anatabin glutarat.

Ví dụ Ex15. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó muối rắn của alkaloit là anabasin.

Ví dụ Ex16. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó các hạt bột khô tinh thể bao gồm muối rắn của alkaloit, rượu đường, và axit amin.

Ví dụ Ex17. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó các hạt bột khô tinh thể bao gồm muối rắn của alkaloit, rượu đường, và leuxin.

Ví dụ Ex18. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó các hạt bột khô tinh thể bao gồm nicotin bitartrat, nicotin aspartat, nicotin malat, hoặc nicotin glutarat, rượu đường, và leuxin.

Ví dụ Ex19. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó các hạt bột khô tinh thể bao gồm nicotin bitartrat, nicotin aspartat, nicotin malat, hoặc nicotin glutarat, mannitol, và leuxin.

Ví dụ Ex20. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó các hạt bột khô tinh thể bao gồm nicotin bitartrat, nicotin aspartat, nicotin malat, hoặc nicotin glutarat, erythritol, và leuxin.

Ví dụ Ex21. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó các hạt bột khô tinh thể bao gồm nicotin bitartrat, nicotin aspartat, nicotin malat, hoặc nicotin glutarat, myo-inositol, và leuxin.

Ví dụ Ex22. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó các hạt bột khô tinh thể bao gồm nicotin bitartrat, mannitol, và leuxin, và ít nhất là mỗi hạt bột khô tinh thể được chọn bao gồm nền mannitol và nicotin bitartrat được phân tán trong nền mannitol.

Ví dụ Ex23. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó các hạt bột khô tinh thể bao gồm nicotin bitartrat, erythritol, và leuxin, và ít nhất là mỗi hạt bột khô tinh thể được chọn bao gồm nền erythritol và nicotin bitartrat được phân tán trong nền erythritol.

Ví dụ Ex24. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó các hạt bột khô tinh thể bao gồm nicotin bitartrat, myo-inositol, và leuxin, và ít nhất là mỗi hạt bột khô tinh thể được chọn bao gồm nền myo-inositol và nicotin bitartrat được phân tán trong nền myo-inositol.

Ví dụ Ex25. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó các hạt bột khô tinh thể bao gồm nicotin aspartat, mannitol, và leuxin, và ít nhất là mỗi hạt bột khô tinh thể được chọn bao gồm nền mannitol và nicotin aspartat được phân tán trong nền mannitol.

Ví dụ Ex26. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó các hạt bột khô tinh thể bao gồm nicotin aspartat, erythritol, và leuxin, và ít nhất là mỗi hạt bột khô tinh thể được chọn bao gồm nền erythritol và nicotin aspartat được phân tán trong nền erythritol.

Ví dụ Ex27. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó các hạt bột khô tinh thể bao gồm nicotin aspartat, myo-inositol, và leuxin, và ít nhất là mỗi hạt bột khô tinh thể được chọn bao gồm nền myo-inositol và nicotin aspartat được phân tán trong nền myo-inositol.

Ví dụ Ex28. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó các hạt bột khô tinh thể bao gồm nicotin glutarat, mannitol, và leuxin, và ít nhất là mỗi hạt bột khô tinh thể được chọn bao gồm nền mannitol và nicotin glutarat được phân tán trong nền mannitol.

Ví dụ Ex29. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó các hạt bột khô tinh thể bao gồm nicotin glutarat, erythritol, và leuxin, và ít nhất là mỗi hạt bột khô tinh thể được chọn bao gồm nền erythritol và nicotin glutarat được phân tán trong nền erythritol.

Ví dụ Ex30. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó các hạt bột khô tinh thể bao gồm nicotin glutarat, myo-inositol, và leuxin, và ít nhất là mỗi hạt bột khô tinh thể được chọn bao gồm nền myo-inositol và nicotin glutarat được phân tán trong nền myo-inositol.

Ví dụ Ex31. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó các hạt bột khô tinh thể bao gồm nicotin malat, mannitol, và leuxin, và ít nhất là mỗi hạt bột khô tinh thể được chọn bao gồm nền mannitol và nicotin malat được phân tán trong nền mannitol.

Ví dụ Ex32. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó các hạt bột khô tinh thể bao gồm nicotin malat, erythritol, và leuxin, và ít nhất là mỗi hạt bột khô tinh thể được chọn bao gồm nền erythritol và nicotin malat được phân tán trong nền erythritol.

Ví dụ Ex33. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó các hạt bột khô tinh thể bao gồm nicotin malat, myo-inositol, và leuxin, và ít nhất là mỗi hạt bột khô tinh thể được chọn bao gồm nền myo-inositol và nicotin malat được phân tán trong nền myo-inositol.

Ví dụ Ex34. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó các hạt bột khô tinh thể bao gồm khoảng 60% trọng lượng hoặc nhiều hơn là rượu đường, và 10% hoặc nhiều hơn là axit amin và từ khoảng 1% đến khoảng 10% trọng lượng là muối alkaloit rắn.

Ví dụ Ex35. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó các hạt bột khô tinh thể bao gồm khoảng 60% trọng lượng hoặc nhiều hơn là rượu đường, và 10% hoặc nhiều hơn là axit amin và từ khoảng 1% đến khoảng 10% trọng lượng là muối alkaloit rắn, và ít nhất là mỗi hạt bột khô tinh thể được chọn bao gồm nền rượu đường và muối rắn của alkaloit được phân tán trong nền rượu đường.

Ví dụ Ex36. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó các hạt bột khô tinh thể bao gồm từ 70% đến 80% là erythritol, từ 15% đến 25% là leuxin, và từ 1% đến 10% là nicotin bitartrat, và ít nhất là mỗi hạt bột khô tinh thể được chọn bao gồm nền erythritol và nicotin bitartrat được phân tán trong nền erythritol.

Ví dụ Ex37. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó các hạt bột khô tinh thể bao gồm từ 70% đến 80% là erythritol, từ 15% đến 25% là leuxin, và từ 1% đến 10% là nicotin aspartat, và ít nhất là mỗi hạt bột khô tinh thể được chọn bao gồm nền erythritol và nicotin aspartat được phân tán trong nền erythritol.

Ví dụ Ex38. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó các hạt bột khô tinh thể bao gồm từ 70% đến 80% là erythritol, từ 15% đến 25% là leuxin, và từ 1% đến 10% là nicotin glutarat, và ít nhất là mỗi hạt bột khô tinh thể được chọn bao gồm nền erythritol và nicotin glutarat được phân tán trong nền erythritol.

Ví dụ Ex39. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó các hạt bột khô tinh thể bao gồm từ 70% đến 80% là erythritol, từ 15% đến 25% là leuxin, và từ 1% đến 10% là nicotin malat, và ít nhất là mỗi hạt bột khô tinh thể được chọn bao gồm nền erythritol và nicotin malat được phân tán trong nền erythritol.

Ví dụ Ex40. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó các hạt bột khô tinh thể bao gồm từ 70% đến 80% là myo-inositol, từ 15% đến 25% là leuxin, và từ 1% đến 10% là nicotin bitartrat, và ít nhất là mỗi hạt bột khô tinh thể được chọn bao gồm nền myo-inositol và nicotin bitartrat được phân tán trong nền myo-inositol.

Ví dụ Ex41. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó các hạt bột khô tinh thể bao gồm từ 70% đến 80% là myo-inositol, từ 15% đến 25% là leuxin, và từ 1% đến 10% là nicotin aspartat, và ít nhất là mỗi hạt bột khô tinh thể được chọn bao gồm nền myo-inositol và nicotin aspartat được phân tán trong nền myo-inositol.

Ví dụ Ex42. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó các hạt bột khô tinh thể bao gồm từ 70% đến 80% là myo-inositol, từ 15% đến 25% là leuxin, và từ 1% đến 10% là nicotin glutarat, và ít nhất là mỗi hạt bột khô tinh thể được chọn bao gồm nền myo-inositol và nicotin glutarat được phân tán trong nền myo-inositol.

Ví dụ Ex43. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó các hạt bột khô tinh thể bao gồm từ 70% đến 80% là myo-inositol, từ 15% đến 25% là leuxin, và từ 1% đến 10% là nicotin malat, và ít nhất là mỗi hạt bột khô tinh thể được chọn bao gồm nền myo-inositol và nicotin malat được phân tán trong nền myo-inositol.

Ví dụ Ex44. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó các hạt bột khô tinh thể bao gồm từ 70% đến 80% là mannitol, từ 15% đến 25% là leuxin, và từ 1% đến 10% là nicotin bitartrat, và ít nhất là mỗi hạt bột khô tinh thể được chọn bao gồm nền mannitol và nicotin bitartrat được phân tán trong nền mannitol.

Ví dụ Ex45. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó các hạt bột khô tinh thể bao gồm từ 70% đến 80% là mannitol, từ 15% đến 25% là leuxin, và từ 1% đến 10% là nicotin aspartat, và ít nhất là mỗi hạt bột khô tinh thể được chọn bao gồm nền mannitol và nicotin aspartat được phân tán trong nền mannitol.

Ví dụ Ex46. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó các hạt bột khô tinh thể bao gồm từ 70% đến 80% là mannitol, từ 15% đến 25% là leuxin, và từ 1% đến 10% là nicotin malat, và ít nhất là mỗi hạt bột khô tinh thể được chọn bao gồm nền mannitol và nicotin malat được phân tán trong nền mannitol.

Ví dụ Ex46. Bột có thể hít theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó các hạt bột khô tinh thể bao gồm từ 70% đến 80% là mannitol, từ 15% đến 25% là leuxin, và từ 1% đến 10% là nicotin malat, và ít nhất là mỗi hạt bột khô tinh thể được chọn bao gồm nền mannitol và nicotin malat được phân tán trong nền mannitol.

Ví dụ Ex47. Bột có thể hút theo ví dụ bất kỳ đã nêu, trong đó các hạt bột khô tinh thể có độ hút ẩm là 5% hoặc thấp hơn, hoặc 4% hoặc thấp hơn, hoặc 3% hoặc thấp hơn, hoặc 2% hoặc thấp hơn.

Ví dụ Ex48. Hệ bột có thể hút bao gồm quần thể hạt bột khô tinh thể thứ nhất của bột theo một hoặc nhiều ví dụ đã nêu và quần thể hạt thứ hai có kích cỡ hạt lớn hơn quần thể hạt thứ nhất.

Ví dụ Ex49. Hệ bột có thể hút theo Ex48, trong đó quần thể các hạt bột khô tinh thể thứ nhất có kích cỡ hạt nằm trong khoảng từ 1 micromet đến 5 micromet và quần thể hạt thứ hai có kích cỡ hạt nằm trong khoảng từ 20 micromet đến 200 micromet.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Bây giờ, các ví dụ sẽ được mô tả tiếp có sự tham chiếu đến các hình vẽ trong đó:

Fig.1 là đồ thị nhiễu xạ bột tia-X ($\text{CuK}\alpha$) của chất đa hình được ưu tiên của anatabin glutarat.

Fig.2 là sơ đồ tổng quát của vật dụng hút minh họa.

Fig.3 là đồ thị nhiễu xạ tia X bột đối với chế phẩm bột trihaloza vô định hình theo ví dụ so sánh được mô tả dưới đây.

Fig.4 là đồ thị nhiễu xạ tia X bột đối với chế phẩm bột myo-inositol tinh thể Mẫu B được mô tả dưới đây.

Fig.5 là đồ thị nhiễu xạ tia X bột đối với chế phẩm bột erythritol tinh thể Mẫu C được mô tả dưới đây.

Fig.6 là đồ thị nhiễu xạ tia X bột đối với chế phẩm bột donitol tinh thể Mẫu D được mô tả dưới đây.

Fig.7 là đồ thị nhiễu xạ tia X bột đối với chế phẩm bột mannitol tinh thể Mẫu A được mô tả dưới đây.

Fig.8 là đồ thị nhiễu xạ tia X bột đối với chế phẩm bột xylitol tinh thể Mẫu E được mô tả dưới đây.

Fig.9 là đồ thị của dữ liệu thử nghiệm độ hút ẩm được mô tả trong các ví dụ bên dưới.

Mô tả chi tiết sáng chế

Vật dụng hít minh họa 10 trên Fig.2 bao gồm thân hình trụ dài kéo dài từ đầu phần đặt vào miệng 11 đến đầu xa 12. Khoảng chứa viên nang 20 được xác định trong thân hình trụ dài. Viên nang 30 được chứa trong khoảng chứa viên nang 20. Các hạt bột khô dạng tinh thể được mô tả ở đây có thể được chứa bên trong viên nang 30. Viên nang 30 có thể được chọc thủng để tạo ra lỗ hổng xuyên qua thân của viên nang 30 và không khí hít có thể đi qua vật dụng hít 10 để giải phóng các hạt bột khô tinh thể từ viên nang 30 đã được chọc thủng và đi vào dòng khí hít và đi ra khỏi đầu phần đặt vào miệng 11.

Các hình vẽ dạng sơ đồ không nhất thiết phải theo tỉ lệ và được trình bày cho mục đích minh họa và không giới hạn ở đó. Các hình vẽ chỉ ra một hoặc nhiều khía cạnh được mô tả trong sáng chế này. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng các khía cạnh khác không được mô tả trong hình vẽ vẫn nằm trong phạm vi và tinh thần của sáng chế này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Hỗn hợp dạng lỏng thứ nhất được tạo ra bằng cách kết hợp 2,5% nicotin dạng bazơ tự do, 20% leuxin, 73,4% mannitol, 4,1% axit aspartic trong nước. Hỗn hợp lỏng thứ nhất được cấp vào máy sấy phun (Buchi B-290) hoạt động với bộ điều kiện thứ nhất (1,0 bar, 50°C và tốc độ nạp 2,5 g/phút) và bộ điều kiện thứ hai (3,0 bar, 50°C và tốc độ nạp 2,5 g/phút) để tạo ra các hạt bột khô tinh thể.

Các hạt bột khô tinh thể được tạo ra từ bộ điều kiện thứ nhất tạo ra bột màu trắng chảy tự do, mịn. Bột này có sự phân bố kích cỡ hạt là: $X_{10}=1,78$ micromet, $X_{50}=7,13$ micromet, $X_{90}=14,56$ micromet, và $VMD=7,82$ micromet. Các hạt bột khô tinh thể này sau đó được micron hóa đồng thời (máy nghiền sử dụng năng lượng chất lỏng) với leuxin ở tỷ lệ 85:15 (các hạt bột khô tinh thể: leuxin). Bột được micron hóa đồng thời này có

sự phân bố kích cỡ hạt là: $X_{10}=0,64$ micromet, $X_{50}=1,29$ micromet, $X_{90}=2,81$ micromet, và $VMD=1,54$ micromet.

Các hạt bột khô tinh thể được tạo ra từ bộ điều kiện thứ hai tạo ra bột màu trắng chảy tự do, mịn. Bột này có sự phân bố kích cỡ hạt là: $X_{10}=1,10$ micromet, $X_{50}=2,88$ micromet, $X_{90}=6,13$ micromet, và $VMD=3,37$ micromet.

Các hạt bột khô tinh thể bổ sung được tạo ra (sử dụng các chế phẩm được liệt kê trong Bảng 1 dưới đây) sử dụng bộ điều kiện thứ hai sấy phun được mô tả ở trên. Tất cả các mẫu và các ví dụ so sánh có sự phân bố kích cỡ hạt là: $X_{50}=2-4$ micromet, và $X_{90}=5-6$ micromet.

Bảng 1

Mẫu	Nicotin %	Axit aspartic %	Leuxin %	Đường hoặc rượu đường %
A	2,5	4,1	20	73,4 – Mannitol $T_g=13^{\circ}\text{C}$
B	2,5	4,1	20	73,4 – Myo-Inositol $T_g<50^{\circ}\text{C}$
C	2,5	4,1	20	73,4 – Erythritol $T_g=-44^{\circ}\text{C}$
D	2,5	4,1	20	73,4 – Adonitol $T_g=-21^{\circ}\text{C}$
E	2,5	4,1	20	73,4 – Xylitol $T_g=-29^{\circ}\text{C}$

Mẫu so sánh “Comp Ex” được tạo ra bằng cách sử dụng hỗn hợp đường trehaloza vô định hình ($T_g=106^{\circ}\text{C}$ và độ hòa tan 69g/100 ml nước ở 25°C) sử dụng hỗn hợp lỏng so sánh được tạo ra bằng cách kết hợp 2,5% nicotin dạng bazơ tự do, 10% leuxin, 86,25% trehaloza, 1,25% axit lactic trong nước. Hỗn hợp lỏng so sánh được đưa vào máy sấy phun (Buchi B-290) hoạt động với bộ điều kiện thứ nhất (5,5 bar, 70°C và tốc độ nạp 3 g/phút) để tạo ra các hạt bột khô vô định hình.

Các phép đo nhiễu xạ tia X bột được thực hiện bằng cách sử dụng máy đo độ khuếch đại PANalytical X'Pert Pro được trang bị nguồn bức xạ $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda=1,5432$ nm, 40 kV, 40 mA) trong hình học Bragg-Bentano sử dụng các giá đỡ mẫu tiêu chuẩn. Sáu lần quét, mỗi lần 30 phút, được thực hiện trên mỗi mẫu. Các hình vẽ từ Fig.3 đến Fig.8 là các mẫu hình hoặc đồ thị thu được của các phép đo nhiễu xạ tia X bột này.

Fig.3 là đồ thị nhiễu xạ tia X bột đối với chế phẩm bột trehaloza theo ví dụ so sánh. Đồ thị này chỉ ra ví dụ so sánh phần lớn là vô định hình.

Fig.4 là đồ thị nhiễu xạ tia X bột đối với chế phẩm bột myo-inositol tinh thể Mẫu B. Đồ thị này chỉ ra Mẫu B là tinh thể.

Fig.5 là đồ thị nhiễu xạ tia X bột đối với chế phẩm bột erythritol tinh thể Mẫu C. Đồ thị này chỉ ra Mẫu C là tinh thể.

Fig.6 là đồ thị nhiễu xạ tia X bột đối với chế phẩm bột adonitol tinh thể Mẫu D. Đồ thị này chỉ ra Mẫu D là tinh thể.

Fig.7 là đồ thị nhiễu xạ tia X bột đối với chế phẩm bột mannitol tinh thể Mẫu A. Đồ thị này chỉ ra Mẫu A là tinh thể.

Fig.8 là đồ thị nhiễu xạ tia X bột đối với chế phẩm bột xylitol tinh thể Mẫu E. Đồ thị này chỉ ra Mẫu E là tinh thể.

Như được minh họa trên Fig.9, mỗi mẫu trong số các mẫu 100 miligam (các mẫu A-E và Comp Ex) được đặt vào trong buồng đo của thiết bị hấp thụ hơi ProUmid Vapor Sorption và được cân bằng ở độ ẩm tương đối 0% và 25 độ C trong 24 giờ 1450 phút). Sau đó nhiệt độ thiết bị được tăng lên đến 30 độ C và độ ẩm tương đối 75%. Các phép đo được thực hiện khoảng mỗi 6 phút.

Mẫu trên cơ sở trehaloza (Comp Ex) thể hiện tốc độ tăng lớn nhất của sự tăng khối lượng (sự hấp thụ ẩm) là trên 7% ở 20 phút và trên 10% ở 30 phút.

Mẫu gốc mannitol (Mẫu A), mẫu gốc myo-inositol (Mẫu B), mẫu gốc erythritol (Mẫu C), mẫu gốc adonitol (Mẫu D), và mẫu gốc xylitol (Mẫu E) tất cả đều thể hiện sự tăng từ 2% trở xuống ở 20 phút và từ 3% trở xuống ở 30 phút. Bảng 2 dưới đây minh họa độ hút ẩm từ 1450 phút đến 1500 phút (khoảng thời gian 50 phút).

Bảng 2 – Tăng % khối lượng theo thời gian

Thời gian (phút)	Comp Ex Trehaloza	Mẫu A Mannitol	Mẫu B Myo-inositol	Mẫu C Erythritol	Mẫu D Adonitol	Mẫu E Xylitol
0	0	0	0	0	0	0
10	2,3	0,8	0,9	1,0	1,2	0,6
20	7	1,6	1,9	1,6	2,0	1,5
30	10	1,9	2,3	1,9	2,9	2,3
40	10	2,1	2,7	2,2	3,6	3,0
50	9,5	2,5	3,5	3,0	5,4	4,8

Tiếp theo, tất cả các mẫu được thử nghiệm sử dụng thử nghiệm tạo sol khí trong các điều kiện nhiệt đới. Khoảng 50 gam mỗi bột mẫu được nạp vào trong viên nang và viên nang được đặt vào thiết bị hít và được chọc thủng. Không khí hít (độ ẩm tương đối 75% và 30 độ C) được đi qua thiết bị hít ở tốc độ hít là 80 ml trên mỗi hai giây trong tổng số 20 hơi hít. Toàn bộ thiết bị hít được cân trước và sau thử nghiệm tạo sol khí để xác định lượng mỗi mẫu được giải phóng từ viên nang. Lượng mục tiêu được ưu tiên được giải phóng là ít nhất 25 gam được thiết lập.

Mẫu A (gốc mannitol) giải phóng 30 gam. Mẫu B (gốc myo-inositol) giải phóng 34 gam. Mẫu C (gốc erythritol) giải phóng 30 gam. Các mẫu này tất cả đều đạt mục tiêu về lượng được giải phóng.

Mẫu D (gốc adonitol) giải phóng 9 gam. Mẫu E (gốc xylitol) giải phóng 14 gam. Các mẫu này không vượt qua mục tiêu lượng khí được giải phóng.

Mẫu so sánh “Comp Ex” (gốc trehalosa) thực sự tăng trọng lượng 0,1 gam, cho thấy nhiều nước được hấp thụ hơn mẫu được giải phóng.

Mặc dù các bột adonitol và xylitol không đạt được trị số giải phóng mục tiêu, chúng vẫn thể hiện sự cải thiện đáng kể so với bột trehalosa vô định hình.

Đối với mục đích của mô tả này và của các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo, ngoại trừ khi được chỉ định theo cách khác, tất cả con số thể hiện các lượng, số lượng, tỷ lệ phần trăm, và v.v., cần được hiểu là được hiệu chỉnh trong tất cả trường hợp bằng thuật ngữ “khoảng”. Ngoài ra, tất cả các khoảng bao gồm các điểm tối đa và tối thiểu được bộc lộ và bao gồm các khoảng ở giữa bất kỳ giữa chúng, mà có thể có hoặc có thể không được liệt kê cụ thể ở đây. Do đó, theo sáng chế, số A được hiểu là $A \pm 2\%$ của A. Theo sáng chế, số A có thể được coi là bao gồm các giá trị bằng số mà nằm trong sai số tiêu chuẩn đối với phép đo của thuộc tính mà số A hiệu chỉnh. Số A, trong một số trường hợp được sử dụng trong các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo, có thể sai lệch theo tỷ lệ phần trăm được liệt kê ở trên với điều kiện là lượng sai lệch của A không ảnh hưởng nghiêm trọng đến (các) đặc trưng cơ bản và mới của sáng chế được yêu cầu bảo hộ. Ngoài ra, tất cả các khoảng bao gồm các điểm tối đa và tối thiểu được bộc lộ và bao gồm

các khoảng ở giữa bất kỳ giữa chúng, mà có thể có hoặc có thể không được liệt kê cụ thể ở đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Bột có thể hít được bao gồm:
các hạt bột khô tinh thể bao gồm:
muối rắn của alkaloit, trong đó muối của alkaloit là chất rắn ở 25 °C; và
rượu đường bao gồm erythritol, myo-inositol, adonitol, xylitol, hoặc kết hợp của chúng.
2. Bột có thể hít theo điểm 1, trong đó muối rắn của alkaloit bao gồm nicotin bitartrat, nicotin aspartat, nicotin malat, hoặc nicotin glutarat.
3. Bột có thể hít theo điểm 1 hoặc 2, trong đó muối rắn của alkaloit bao gồm anatabin glutarat.
4. Bột có thể hít theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó các hạt bột khô tinh thể còn bao gồm axit amin.
5. Bột có thể hít theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó các hạt bột khô tinh thể bao gồm rượu đường, axit amin và muối rắn của alkaloit, và ít nhất là mỗi hạt bột khô tinh thể được chọn bao gồm nền rượu đường và muối rắn của alkaloit được phân tán trong nền rượu đường.
6. Bột có thể hít theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó rượu đường là erythritol hoặc myo-inositol.
7. Bột có thể hít theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó các hạt bột khô tinh thể bao gồm khoảng 60% trọng lượng hoặc nhiều hơn là rượu đường, và 10% hoặc nhiều hơn là axit amin và từ khoảng 1% đến khoảng 10% trọng lượng là muối rắn của alkaloit, và ít nhất là mỗi hạt bột khô tinh thể bao gồm nền rượu đường và muối rắn của alkaloit được phân tán trong nền rượu đường.
8. Bột có thể hít theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó các hạt bột khô tinh thể bao gồm erythritol hoặc myo-inositol, và leuxin, và nicotin bitartrat, và ít

nhất là mỗi hạt bột khô tinh thể được chọn bao gồm nền erythritol hoặc myo-inositol và nicotin bitartrat được phân tán bên trong nền erythritol hoặc myo-inositol.

9. Bột có thể hít theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó các hạt bột khô tinh thể bao gồm erythritol hoặc myo-inositol, và leuxin, và nicotin aspartat, và ít nhất là mỗi hạt bột khô tinh thể được chọn bao gồm nền erythritol hoặc myo-inositol và nicotin aspartat được phân tán bên trong nền erythritol hoặc myo-inositol.

10. Bột có thể hít theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó các hạt bột khô tinh thể bao gồm erythritol hoặc myo-inositol, và leuxin, và nicotin glutarat, và ít nhất là mỗi hạt bột khô tinh thể được chọn bao gồm nền erythritol hoặc myo-inositol và nicotin glutarat được phân tán bên trong nền erythritol hoặc myo-inositol.

11. Bột có thể hít theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó các hạt bột khô tinh thể bao gồm erythritol hoặc myo-inositol, và leuxin, và nicotin malat, và ít nhất là mỗi hạt bột khô tinh thể được chọn bao gồm nền erythritol hoặc myo-inositol và nicotin malat được phân tán bên trong nền erythritol hoặc myo-inositol.

12. Bột có thể hít theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó các hạt bột khô tinh thể bao gồm từ 70% đến 80% là erythritol, và từ 15% đến 25% là leuxin và từ 1% đến 10% trọng lượng là nicotin bitartrat, nicotin aspartat, nicotin malat, hoặc nicotin glutarat.

13. Hệ bột có thể hít bao gồm quần thể hạt bột khô tinh thể thứ nhất của bột theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-12 và quần thể hạt thứ hai có kích cỡ hạt lớn hơn quần thể hạt thứ nhất.

14. Hệ bột có thể hít theo điểm 13, trong đó quần thể các hạt bột khô tinh thể thứ nhất có kích cỡ hạt là đường kính khí động học trung bình khối lượng (mass median aerodynamic diameter - MMAD) nằm trong khoảng từ 1 micromet đến 5 micromet và quần thể hạt thứ hai có kích cỡ hạt MMAD nằm trong khoảng từ 20 micromet đến 200 micromet.

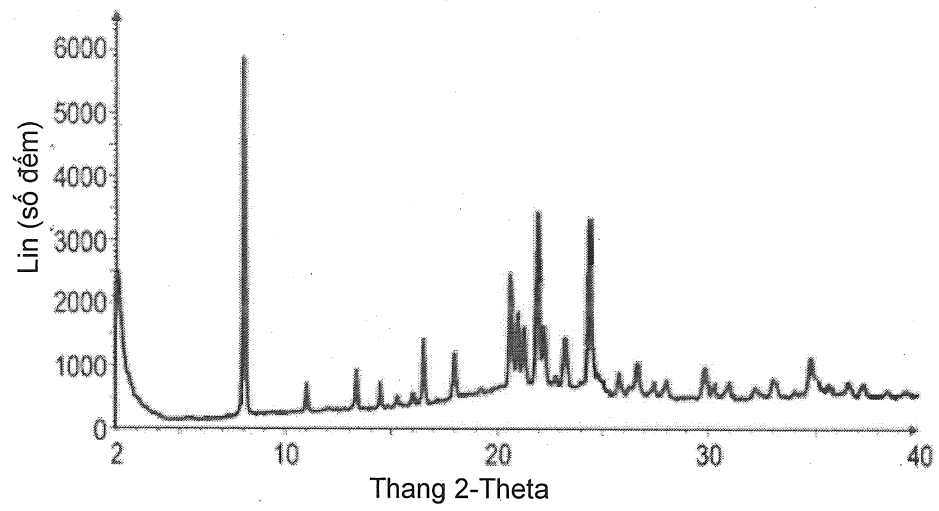


Fig.1

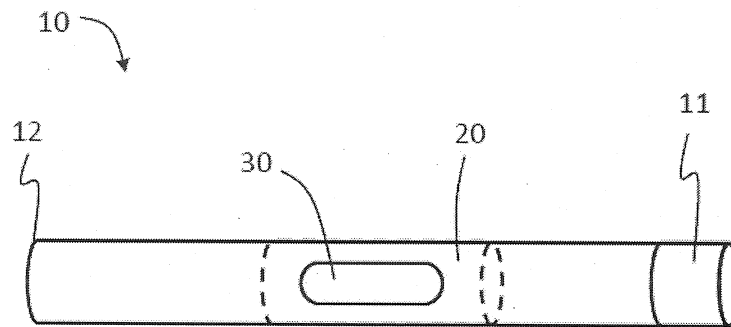


Fig.2

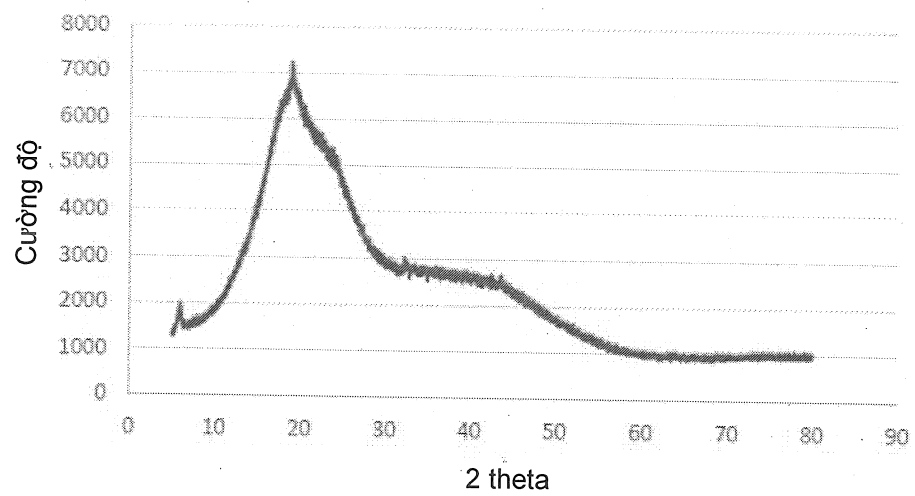


Fig.3

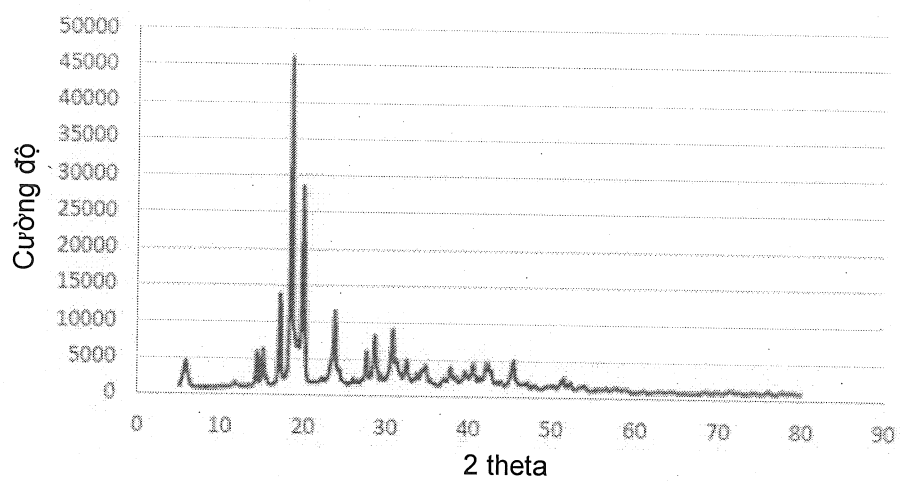


Fig.4

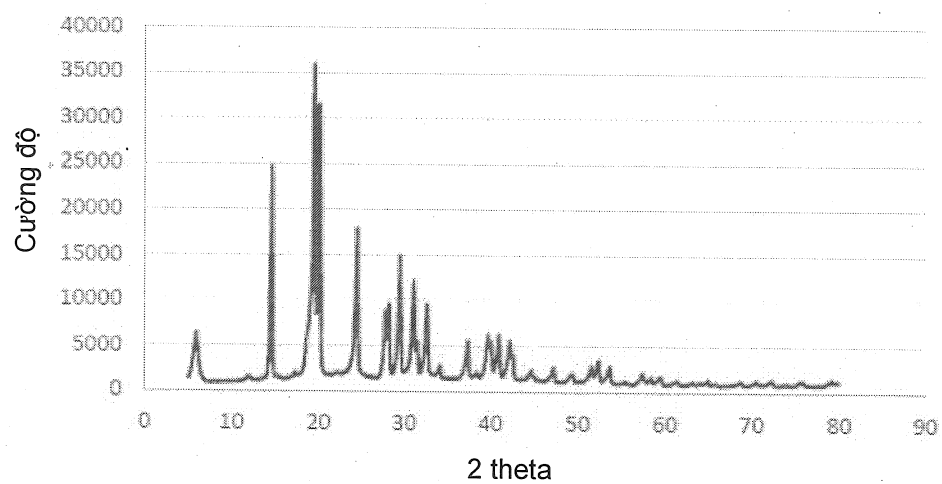


Fig.5

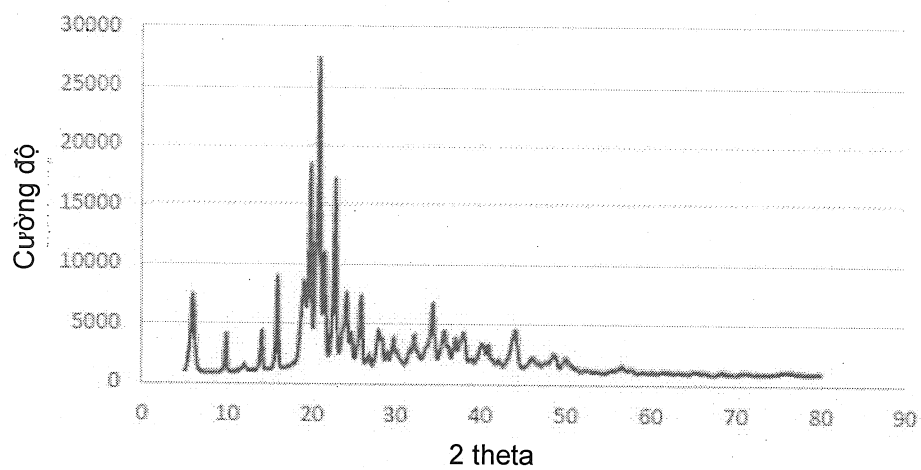


Fig.6

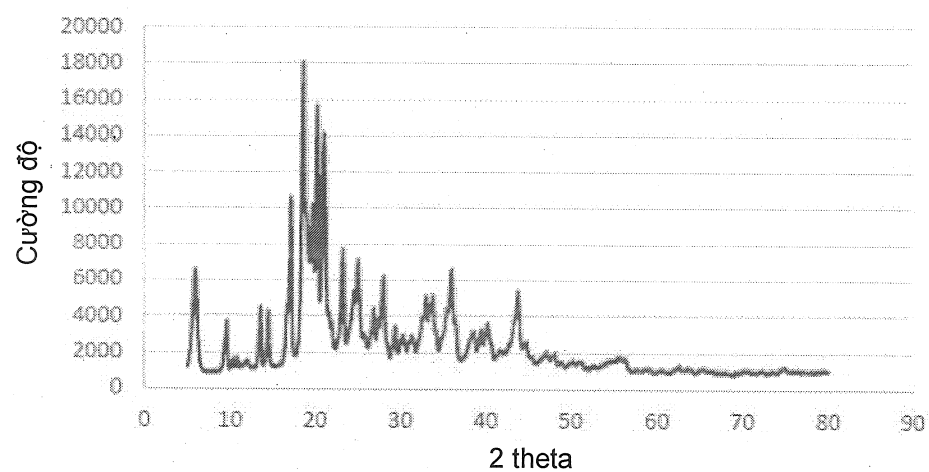


Fig.7

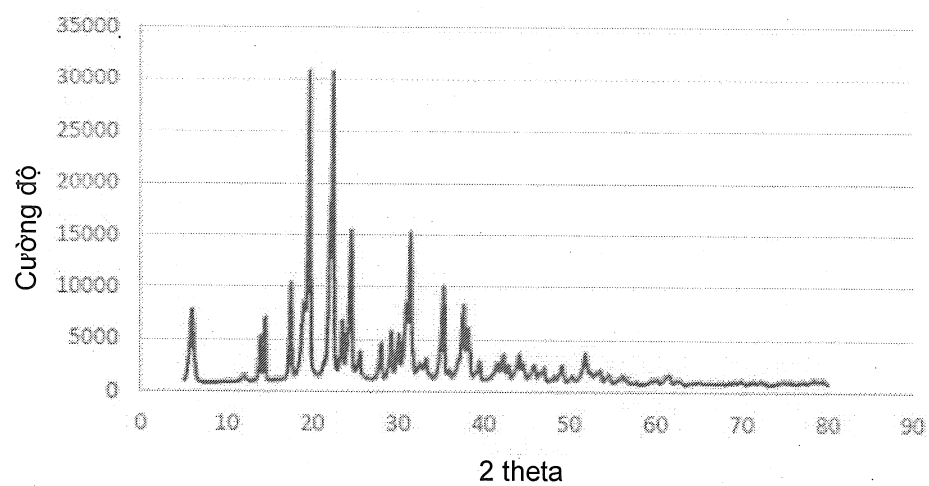


Fig.8

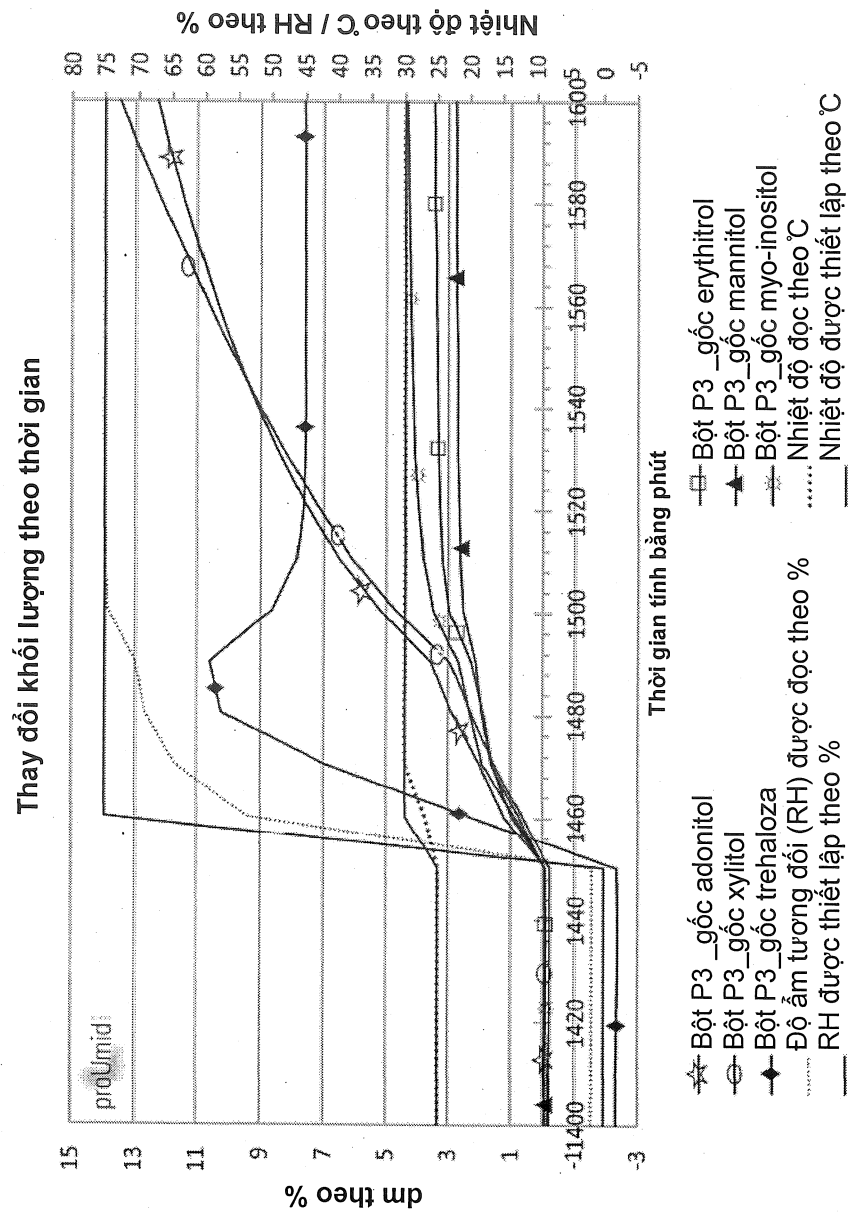


Fig.9