



(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) 
1-0020480

(51)⁷ **A61K 9/14**

(13) **B**

-
- | | |
|--|-------------------------------|
| (21) 1-2012-01026 | (22) 31.08.2010 |
| (86) PCT/US2010/047271 31.08.2010 | (87) WO2011/034723 24.03.2011 |
| (30) 61/242,863 16.09.2009 US | |
| 61/243,087 16.09.2009 US | |
| (45) 25.02.2019 371 | (43) 25.01.2013 298 |
| (73) PHILIP MORRIS PRODUCTS S.A. (CH) | |
| Quai Jeanrenaud 3, CH-2000 Neuchatel, Switzerland | |
| (72) ROSE, Jed, E. (US), ROSE, Seth, D. (US), TURNER, James, Edward. (US), | |
| MURUGESAN, Thangaraju. (IN) | |
| (74) Công ty TNHH Tư vấn đầu tư và chuyển giao công nghệ (INVESTCONSULT) | |
-

(54) **THIẾT BỊ PHÂN PHỐI NICOTIN**

(57) Sáng chế đề cập đến thiết bị được cải tiến để tăng cường nồng độ nicotin trong chất mang khí. Thiết bị được làm thích ứng để phân phối nicotin cho hiệu quả điều trị ở nhiều bệnh khác nhau, cụ thể là nicotin cho mục đích ngừng/thay thế và giảm tác hại của việc dùng các sản phẩm thuốc lá.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến thiết bị và phương pháp để phân phối thuốc đến người sử dụng. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến thiết bị và phương pháp để phân phối khí dung chứa thuốc vào phổi người sử dụng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các hệ phân phối thuốc vào phổi đã được sử dụng nhiều thập kỷ này để phân phối các loại thuốc để điều trị các chứng rối loạn về đường hô hấp. Nguyên tắc đằng sau việc phân phối thuốc vào phổi là sự khí dung hóa của các hợp chất thuốc được phân phối vào tiểu phế quản và phế nang. Mặc dù đối mặt với nhiều thách thức như việc tối ưu hóa cỡ hạt và thoái biến, một số công ty đã phát triển các công nghệ để điều trị cho bệnh đái tháo đường, đau nửa đầu, chứng loãng xương và bệnh ung thư.

Các hệ phân phối thuốc có sẵn bao gồm dụng cụ xông định liều (MDI), dụng cụ xông dạng bột khô (DPI), và dụng cụ xông khí dung. Dụng cụ xông định liều (MDI) là một trong những loại được đưa ra giới thiệu ở Mỹ vào khoảng giữa thập kỷ 50. Dụng cụ xông định liều dựa trên hydrofluoroalkan (được nén) được đưa ra giới thiệu ở Mỹ vào năm 1995. Mặc dù, dụng cụ xông dạng bột khô (DPI) được đưa ra giới thiệu vào những năm 1970, việc sử dụng đã bị hạn chế do ưu thế vượt trội của dụng cụ xông định liều (MDI). Dụng cụ xông khí dung thường được sử dụng môi trường bệnh viện. Các tiến bộ công nghệ trong thị trường công nghệ phân phối thuốc vào phổi đang diễn ra ở các loại dụng cụ xông định liều không có thành phần CFC (chlorofluorocarbon), dụng cụ xông dạng bột khô, và dụng cụ xông trên cơ sở chất lỏng (LBI).

Nhiều nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng đã cho thấy việc phân phối thuốc vào phổi là một phương pháp hiệu quả để điều trị cả hai bệnh đường hô hấp và bệnh toàn thân. Nhiều ưu điểm của việc phân phối thuốc vào phổi đã được ghi nhận rõ và bao gồm sự xâm nhập nhanh chóng, bệnh nhân có thể tự dùng thuốc, các tác dụng phụ giảm đi, dừng việc dùng thuốc bằng cách xông hít, và loại bỏ sử dụng kim tiêm.

Hơn nữa, các phương pháp để dùng hầu hết các loại thuốc cơ bản đã không xa rời phương pháp phân phối thông qua các con đường truyền thống vào tĩnh mạch/vào cơ

hoặc đường uống để bao gồm việc phân phối vào phổi qua đường xông. Việc sử dụng phân phối thuốc vào phổi đã bị giới hạn chủ yếu ở việc dùng thuốc để điều trị bệnh hen xuyên.

Đã được báo cáo rằng để phân phối bột trực tiếp vào vùng hô hấp dưới, bột cần thường phải có kích cỡ hạt ít hơn 5 μ m. Hơn nữa, bột nằm trong khoảng 5-10 μ m được thấy là không thấm thấu sâu và thay vào đó có xu hướng kích thích vùng đường hô hấp trên.

Khi sản xuất chế phẩm chứa được chất dùng cho dụng cụ xông dạng bột khô (DPI), thuốc trước hết cần phải được nghiền mịn để đạt được kích cỡ chấp nhận được để phân phối vào phổi. Bước tán thành bột mịn này có thể gây rắc rối trong khi sản xuất. Ví dụ, nhiệt lượng sinh ra trong quá trình nghiền bột có thể làm thoái chất của thuốc. Ngoài ra, kim loại có thể xước cối nghiền và làm bẩn thuốc. Hơn nữa, do kích cỡ nhỏ của hạt, chế phẩm dạng bột khô có xu hướng vón cục, đặc biệt với sự có mặt của hơi ẩm.

Việc kết tụ lại dẫn đến khả năng chảy thấp của các hạt mà làm giảm bớt tính hiệu quả của chế phẩm dạng bột khô. Kết quả là, việc giám sát chặt chẽ cần thiết trong quá trình nghiền, pha trộn, rót bột, bốc thuốc và thậm chí việc dùng thuốc để đảm bảo là khí dụng dạng bột khô được phân phối đúng cách.

Do đó, xuất hiện nhu cầu về các phương pháp mới để tạo ra khí dung để phân phối thuốc. Sáng chế mô tả phần nào phương pháp để kết hợp nicotin hoặc các thuốc khác với một hợp chất tăng cường phân phối trong một dòng khí để tạo ra khí dung để phân phối vào phổi, mà không cần phải có các tá dược hoặc chất phụ trợ khác bao gồm cả dung môi.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp phân phối nicotin vào đối tượng bằng cách xông hít, phương pháp gồm các bước ([0010]):

- a) thứ nhất đặt chất mang khí chứa hợp chất tăng cường phân phối thông với nguồn cung cấp nicotin chứa nicotin, và
- b) thứ hai cung cấp chất mang khí chứa nicotin cho đối tượng.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ở đoạn [0010], ngoài ra còn gồm bước đặt chất mang khí thông với nguồn hợp chất tăng cường phân phối chứa hợp chất tăng cường phân phối ([0011]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ở đoạn [0011], trong đó bước đặt chất mang khí thông với nguồn hợp chất tăng cường phân phối trước bước đặt chất mang khí chứa hợp chất tăng cường phân phối thông với nguồn nicotin ([0012]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ở đoạn [0010], [0011], hoặc [0012], trong đó nguồn hợp chất tăng cường phân phối bao gồm nhiều khoang chứa hai hoặc nhiều tiền chất ([0013]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ở đoạn [0013], trong đó hợp chất tăng cường phân phối gồm amoni clorua và hai hoặc nhiều hợp chất tiền chất gồm amoniac và hydroclorua ([0014]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến các phương pháp ở các đoạn [0010]-[0013], hoặc [0014], trong đó nồng độ nicotin trong chất mang khí được tăng lên so với nồng độ nicotin mà được chứa trong chất mang khí mà không có hợp chất tăng cường phân phối ([0015]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến các phương pháp ở các đoạn [0010] - [0014], hoặc [0015], trong đó hợp chất tăng cường phân phối gồm một axit ([0016]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ở đoạn [0016], trong đó axit là axit hữu cơ ([0017]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ở đoạn [0017], trong đó axit hữu cơ có áp suất bốc hơi lớn hơn bazơ nicotin ở nhiệt độ cho trước ([0018]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ở đoạn [0018], trong đó nhiệt độ cho trước là 25, 30, 40, 45, 70 hoặc 100 độ C ([0019]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến các phương pháp ở đoạn [0016]-[0018], hoặc [0019] trong đó axit được chọn từ nhóm chứa axit 3-metyl-2-oxovaleric, axit pyruvic, axit 2-oxovaleric, axit 4-metyl-2-oxovaleric, axit 3-metyl-2-oxobutanoic,

axit 2-oxooctanoic, axit propionic, axit formic, axit axetic và các tổ hợp của chúng. Tổ hợp cụ thể được hiểu là axit propionic, axit formic, và axit axetic, tốt hơn là với tỉ lệ 2:1 giữa axit axetic và axit formic ([0020]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến các phương pháp ở các đoạn [0010]-[0019], hoặc [0020], trong đó hợp chất tăng cường phân phối tương tác với nicotin để tạo thành các hạt ([0021]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ở đoạn [0021], trong đó các hạt nhỏ hơn 6 micrômet theo tiêu chuẩn đường kính động lực học trung bình khối ([0022]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ở đoạn [0021], trong đó các hạt nhỏ hơn 1 micrômet theo tiêu chuẩn đường kính động lực học trung bình khối ([0023]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ở đoạn [0021], trong đó ít nhất một số hạt nằm trong khoảng từ 0.5 đến 5micrômet theo tiêu chuẩn đường kính động lực học trung bình khối ([0024]).

[0025] Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến các phương pháp ở các đoạn [0010]-[0023], hoặc [0024], còn bao gồm bước làm tăng nhiệt độ của hợp chất tăng cường phân phối, nguồn hợp chất tăng cường phân phối, nicotin, nguồn nicotin và/hoặc chất mang khí ([0025]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ở đoạn [0025], trong đó nhiệt độ được tăng lên ít nhất 30 độ C ([0026]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến các phương pháp ở đoạn [0010]-[0025], hoặc [0026], trong đó chất mang chứa ít nhất 20 microgram nicotin trong khối chất mang khí được cung cấp cho đối tượng ([0027]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ở đoạn [0027], trong đó khối lượng chất mang khí được phân phối cho đối tượng được đề xuất là khối riêng lẻ ([0028]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp thay thế sản phẩm thuốc lá bao gồm việc phân phối nicotin cho đối tượng bằng các phương pháp ở đoạn [0010]-[0027], hoặc [0028] để thay thế nicotin tiết ra từ sản phẩm thuốc lá ([0029]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp làm giảm tác hại của thuốc lá bao gồm việc phân phối nicotin cho đối tượng bằng các phương pháp ở đoạn [0010]-[0027], hoặc [0028] ít nhất để thay thế nicotin có nguồn gốc từ sản phẩm thuốc lá ([0030]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến thiết bị có kết cấu có thể thực hiện được các phương pháp ở đoạn [0010]-[0029], hoặc [0030].

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến thiết bị để phân phối nicotin cho đối tượng, thiết bị gồm một khoang chứa, khoang chứa gồm ([0032]):

- a) một đầu vào và một đầu ra thông với nhau và được lắp vào sao cho chất mang khí có thể đi qua vào trong khoang chứa thông qua đầu vào, thông qua khoang chứa và ra khỏi khoang chứa qua đầu ra, thiết bị này bao gồm loạt chi tiết từ đầu vào đến đầu ra:
- b) một khu vực bên trong thứ nhất thông với đầu vào, khu vực bên trong thứ nhất chứa nguồn hợp chất tăng cường phân phối,
- c) một khu vực bên trong thứ hai thông với khu vực bên trong thứ nhất, khu vực bên trong thứ hai chứa nguồn nicotin, và
- d) tùy ý, một khu vực bên trong thứ ba thông với khu vực bên trong thứ hai và đầu ra.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến thiết bị ở đoạn [0032] trong đó chân không một phần ở đầu ra có khả năng kéo chất mang khí đi qua đầu vào, khoang thứ nhất, khoang thứ hai, khoang thứ ba, khi xuất hiện, và sau đó đi qua đầu ra ([0033]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến thiết bị ở đoạn [0032] hoặc [0033] trong đó nguồn hợp chất tăng cường phân phối gồm bộ phận hấp phụ với hợp chất tăng

cường phân phối được hấp phụ ở đó và/hoặc trong đó nguồn nicotin gồm bộ phận hấp phụ với nicotin được hấp phụ ở đó ([0034]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến thiết bị ở đoạn [0034] trong đó, bộ phận hấp phụ hoặc các bộ phận hấp phụ gồm ít nhất một trong số kính, nhôm, polyetylen terephthalat (PET), polybutylen terephthalat (PBT), polytetrafluoroetylen (PTFE hoặc TEFLON®), polytetrafluoroetylen mở rộng (ePTFE) (ePTFE được mô tả ví dụ trong bằng sang chế số 4,830,643), và BAREX® ([0035]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến các thiết bị ở đoạn [0032]-[0034], hoặc [0035], còn gồm ít nhất một bình chứa thứ nhất thông với khu vực bên trong thứ nhất, bình chứa thứ nhất gồm hợp chất tăng cường phân phối ([0036]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến các thiết bị ở đoạn [0033]-[0035], hoặc [0036], còn gồm ít nhất bình chứa thứ hai thông với khu vực bên trong thứ hai, khu vực bên trong thứ hai chứa nicotin ([0037]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến các ở các đoạn [0033]-[0036], hoặc [0037], gồm khu vực bên trong thứ ba, khu vực bên trong thứ ba gồm bộ phận khu vực bên trong thứ ba ([0038]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến thiết bị ở đoạn [0038], trong đó bộ phận khu vực bên trong thứ ba gồm chất tinh lọc ([0039]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến thiết bị ở đoạn [0039], trong đó chất tinh lọc chứa than hoạt tính ([0040]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến các thiết bị ở đoạn [0038], [0039], hoặc [0040], trong đó bộ phận khu vực bên trong thứ ba chứa chất tạo mùi ([0041]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến các thiết bị ở đoạn [0038]-[0040], hoặc [0041], trong đó bộ phận khu vực bên trong thứ ba chứa một loại thuốc ([0042]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến các thiết bị ở đoạn [0042], trong đó thuốc chứa nicotin ([0043]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến các thiết bị ở đoạn [0033]-[0042], hoặc [0043], trong đó vỏ mô phỏng sản phẩm hút thuốc lá ([0044]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến thiết bị ở đoạn [0044], trong đó sản phẩm hút thuốc lá là điều thuốc ([0045]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến các thiết bị ở đoạn [0032]-[0042], hoặc [0043], trong đó vỏ mô phỏng dụng cụ xông được chất ([0046]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến thiết bị ở đoạn [0046], trong đó dụng cụ xông được chất mô phỏng được chọn từ nhóm gồm dụng cụ xông định liều, dụng cụ xông dạng bột khô, và dụng cụ xông khí dung, và dụng cụ xông trên cơ sở chất lỏng.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp làm tăng nồng độ nicotin trong chất mang khí gồm bước đặt chất mang khí có chứa hợp chất tăng cường phân phối thông với nguồn nicotin có chứa nicotin ([0048]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ở đoạn [0048], còn gồm bước đặt chất mang khí thông với nguồn hợp chất tăng cường phân phối chứa hợp chất tăng cường phân phối ([0049]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ở đoạn [0049], trong đó bước đặt chất mang khí thông với nguồn hợp chất tăng cường phân phối trước bước đặt chất mang khí chứa hợp chất tăng cường phân phối thông với nguồn nicotin ([0050]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ở đoạn [0049], [0049], hoặc [0050], trong đó nguồn hợp chất tăng cường phân phối chứa một số khoang gồm hai hoặc nhiều tiền chất ([0051]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ở đoạn [0051], trong đó hợp chất tăng cường phân phối gồm amoni clorua và hai hoặc nhiều tiền chất gồm amoniac và hydroclorua ([0052]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ở đoạn [0048]-[0051], hoặc [0052], trong đó nồng độ nicotin trong chất mang khí được tăng lên so với nồng độ

nicotin mà sẽ được chứa trong chất mang khí mà không có hợp chất tăng cường phân phối ([0053]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ở đoạn [0048]-[0052], hoặc [0053], trong đó hợp chất tăng cường phân phối gồm một axit ([0054]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ở đoạn [0054], trong đó axit là axit hữu cơ ([0055]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ở đoạn [0055], trong đó axit hữu cơ có áp suất bay hơi lớn hơn nicotin ở nhiệt độ định trước ([0056]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ở đoạn [0056], trong đó nhiệt độ định trước là 25, 30, 40, 45, 70 hoặc 100 độ C ([0057]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ở đoạn [0054], trong đó axit được chọn từ nhóm gồm axit 3-metyl-2-oxovaleric, axit pyruvic, axit 2-oxovaleric, axit 4-metyl-2-oxovaleric, axit 3-metyl-2-oxobutanoic, axit 2-oxooctanoic, axit propionic, axit formic, axit axetic và các tổ hợp của chúng. Một dạng kết hợp cụ thể được hiểu là axit propionic, axit formic, và axit axetic, tốt hơn là với tỉ lệ 2:1 giữa axit axetic và axit formic ([0058]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ở đoạn [0048]-[0057], hoặc [0058], trong đó hợp chất tăng cường phân phối phản ứng với nicotin để tạo thành các hạt ([0059]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ở đoạn [0059], trong đó một số hoặc tất cả các hạt nhỏ hơn 6 micrômet theo tiêu chuẩn đường kính động lực học trung bình khối ([0060]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ở đoạn [0059], trong đó một số hoặc tất cả các hạt nhỏ hơn 1 micrômet theo tiêu chuẩn đường kính động lực học trung bình khối ([0061]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ở đoạn [0059], trong đó ít nhất một số hạt nằm trong khoảng 0,5 và 5 micrômet theo tiêu chuẩn đường kính động lực học trung bình khối ([0062]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ở đoạn [0048]-[0061], hoặc [0062], còn gồm bước làm tăng nhiệt độ của hợp chất tăng cường phân phối, nguồn hợp chất tăng cường phân phối, nicotin, nguồn nicotin và/hoặc chất mang khí ([0063]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ở đoạn [0063], trong đó nhiệt độ được tăng lên đến ít nhất 30 độ C ([0064]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ở đoạn [0064], trong đó nhiệt độ được làm tăng lên bằng nhiều bước làm nóng ([0065]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến nicotin dùng cho việc ngừng sử dụng sản phẩm thuốc lá, nicotin được phân phối bằng phương pháp ở đoạn [0048]-[0064], hoặc [0065], còn gồm bước cung cấp chất mang khí cho đối tượng sau bước đặt chất mang khí chứa hợp chất tăng cường phân phối thông với nguồn nicotin ([0066]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến nicotin ở đoạn [0066], trong đó chất mang khí gồm ít nhất 20microgram nicotin trong khối chất mang khí cung cấp cho đối tượng ([0067]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến nicotin ở đoạn [0067], trong đó khối chất mang khí được phân phối cho đối tượng ở dạng khối đơn lẻ ([0068]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến nicotin nhằm làm giảm tác hại của thuốc lá, nicotin được phân phối bằng các phương pháp ở đoạn [0048]-[0064], hoặc [0068] còn gồm bước cung cấp chất mang khí cho đối tượng sau bước đặt chất mang khí chứa hợp chất tăng cường phân phối thông với nguồn nicotin ([0069]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến nicotin ở đoạn [0069], trong đó chất mang khí chứa ít nhất 20 microgram nicotin trong khối chất mang khí được cung cấp cho đối tượng ([0070]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến nicotin ở đoạn [0070], trong đó khối chất mang khí được phân phối cho đối tượng được cung cấp ở dạng khối đơn ([0071]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến nicotin nhằm thay thế sản phẩm thuốc lá, nicotin được phân phối bằng các phương pháp ở đoạn [0048]-[0064], hoặc [0065] còn gồm bước cung cấp chất mang khí cho đối tượng sau bước đặt chất mang khí chứa hợp chất tăng cường phân phối thông với nguồn nicotin ([0072]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến nicotin ở đoạn [0072], trong đó chất mang khí chứa ít nhất 20 microgram nicotin trong khối chất mang khí được cung cấp cho đối tượng ([0073]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến nicotin ở đoạn [0073], trong đó khối chất mang khí được phân phối cho đối tượng được cung cấp ở dạng khối đơn ([0074]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến nicotin để điều trị bệnh được chọn từ nhóm gồm bệnh nghiện nicotin, bệnh béo phì, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh viêm ruột kết gây loét, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh suy nhược, bệnh tâm thần phân liệt, kiểm soát đau đốn, bệnh rối loạn sự chú ý và các tổ hợp của chúng, nicotin được phân phối bằng phương pháp ở đoạn [0048]-[0064], hoặc [0065], còn gồm bước cung cấp chất mang khí cho đối tượng sau bước đặt chất mang khí chứa hợp chất tăng cường phân phối thông với nguồn nicotin ([0075]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến thiết bị được thiết kế có khả năng thực hiện a) phương pháp ở đoạn [0048]-[0064], hoặc [0065]; và/hoặc b) được thiết kế có khả năng phân phối nicotin ở đoạn [0069]-[0077], hoặc [0078] ([0076]).

Theo một số phương án, sáng chế mô tả việc sử dụng nicotin để sản xuất thuốc để phân phối theo phương pháp ở đoạn [0048]-[0064], hoặc [0065] ([0077]).

Theo một số phương án, sáng chế mô tả việc sử dụng nicotin để sản xuất thuốc để ngừng sử dụng thuốc lá để phân phối theo phương pháp ở đoạn [0048]-[0064], hoặc [0065] ([0078]).

[0079] Theo một số phương án, sáng chế đề mô tả việc sử dụng nicotin để sản xuất thuốc để làm giảm tác hại của thuốc lá để phân phối theo phương pháp ở đoạn [0048]-[0064], hoặc [0065] ([0079]).

Nguồn nicotin được cải tiến

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ở đoạn [0010]-[0029], hoặc [0030]; [0048]-[0064], hoặc [0065]; [0066]-[0077], hoặc [0075]; hoặc thiết bị được liệt kê để thực hiện phương pháp, trong đó nguồn nicotin gồm nicotin và hợp chất tạo thành điện phân, cả hai ở dạng dung dịch nước ([0081]).

Theo một số phương án, hợp chất tạo thành chất điện giải theo phương pháp ở đoạn [0110] là hydroxit kim loại kiềm, hoặc oxit kim loại kiềm; hoặc oxit kim loại kiềm thổ; hoặc muối (bao gồm các bazơ) được chọn từ nhóm gồm các hợp chất được liệt kê ở Bảng 11 ở đoạn [0345] như là các natri hydroxit bazơ (NaOH), canxi hydroxit ($\text{Ca}(\text{OH})_2$), và kali hydroxit (KOH) và các tổ hợp của chúng ([0082]).

Theo một số phương án, nicotin theo phương pháp ở đoạn [0081] hoặc [0082] được chọn từ nhóm gồm các bazơ nicotin và muối nicotin như là nicotin-HCl, nicotin-bitartrat, nicotin-ditartrat và các tổ hợp của chúng ([0083]).

Theo một số phương án, nicotin theo phương pháp ở đoạn [0081], [0082] hoặc [0083] được chọn từ nhóm gồm bazơ nicotin và nicotin bitartrat và các tổ hợp của chúng và hợp chất tạo thành chất điện giải được chọn từ nhóm gồm natri hydroxit (NaOH), canxi hydroxit ($\text{Ca}(\text{OH})_2$), và kali hydroxit (KOH) và các tổ hợp của chúng ([0084]).

Theo một số phương án, nicotin theo phương pháp ở đoạn [0081], [0082] hoặc [0083] được chọn từ nhóm gồm bazơ nicotin và nicotin bitartrat và các tổ hợp của chúng và hợp chất tạo thành chất điện giải gồm KOH ([0085]).

Theo một số phương án về phương pháp ở đoạn [0081]-[0084] hoặc [0085], độ pH của dung dịch nước bằng hoặc lớn hơn 9,0 như là bằng hoặc lớn hơn độ pH 10, 11, 12, 13 hoặc 14 ([00846]).

Trong các phương án về các phương pháp ở đoạn [0081]-[0085] hoặc [0086], trong đó hợp chất tạo thành chất điện giải là KOH, tỉ lệ giữa KOH và bazơ nicotin (hoặc

tương đương bazo) là 10:40, 10:60, 10:80 hoặc 10:100 với tỉ lệ 10:60 được ưu tiên. Những điểm này cũng tạo nên các ranh giới của các khoảng minh họa khác nhau theo sáng chế như là khoảng từ 10:40 đến 10:100 ([00847]).

Theo một số phương án về phương pháp ở đoạn [0081]-[0084] hoặc [0085], phương pháp còn gồm bước pha trộn hợp chất tạo thành chất điện giải với nicotin trong dung dịch nước ([0088]).

Theo một số phương án về phương pháp ở đoạn [0088], hợp chất tạo thành chất điện giải là tỏa nhiệt khi được hòa tan vào dung dịch nước, và tốt hơn là được cho vào với một lượng vừa đủ để tăng nhiệt độ của dung dịch nước của nicotin, như là đến khoảng 80°C hoặc cao hơn ([0089]).

Phần nêu trên đã chỉ ra khá rộng các đặc điểm và ưu thế kỹ thuật của sáng chế sao cho phần mô tả chi tiết của sáng chế sau đây có thể được hiểu rõ hơn. Các đặc điểm và ưu điểm khác của sáng chế sẽ được mô tả dưới đây mà tạo thành đối tượng của yêu cầu bảo hộ của sáng chế. Chúng ta nên được công nhận bởi các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này rằng các khái niệm và phương án cụ thể được bộc lộ có thể sẵn sàng được sử dụng là cơ sở cho việc sửa đổi hoặc thiết kế các cấu trúc khác để thực hiện các mục đích giống nhau của sáng chế. Chúng ta cũng nên được thừa nhận bởi các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật rằng việc giải thích tương đương không xuất phát từ phạm vi của sáng chế như đề cập ở trên trong phần yêu cầu bảo hộ đi kèm. Các điểm mới mà được cho là đặc tính của sáng chế, về cả tổ chức và phương pháp hoạt động, cùng với các mục đích và ưu điểm khác có thể được hiểu rõ hơn từ phần mô tả sau khi xem xét cùng với các hình vẽ đi kèm. Cần phải hiểu chính xác rằng, tuy nhiên, mỗi hình vẽ là nhằm mục đích minh họa và mô tả và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Để hiểu rõ hoàn toàn về sáng chế, tham chiếu đến phần mô tả dưới đây khi đi kèm với các hình vẽ đi kèm, trong đó:

Fig.1 là hình vẽ phối cảnh phần bên ngoài của thiết bị phân phối được minh họa mô phỏng điều thuốc lá;

Fig.2 là hình vẽ phối cảnh phần bên trong của thiết bị phân phối được minh họa mô phỏng điều thuốc lá;

Fig.3 là hình vẽ phối cảnh của thiết bị phân phối đang được sử dụng được minh họa từ Fig.1 và Fig.2;

Fig.4 là hình vẽ phối cảnh của các phụ kiện của thiết bị phân phối được minh họa cho thấy các giai đoạn lắp ráp và cấu hình cuối cùng của các bộ phận cho việc sử dụng thiết bị;

Fig.5 là hình vẽ phối cảnh của nhiều yếu tố nguồn khác nhau để cung cấp nicotine hoặc thuốc khác và hợp chất tăng cường phân phối;

Fig.6 là hình vẽ mặt cắt của các phụ kiện của thiết bị phân phối được minh họa cho thấy các phần có thể sử dụng và có thể bỏ đi;

Fig.7 là hình vẽ mặt cắt của các phụ kiện của thiết bị phân phối được minh họa có thể sử dụng cho thấy thiết bị và bộ nạp để cung cấp nicotine và các thuốc khác và hợp chất tăng cường phân phối;

Fig.8 là hình vẽ mặt cắt của thiết bị phân phối được minh họa có thể sử dụng cho thấy thiết bị và hình chiếu bộ nạp để cung cấp nicotine và các thuốc khác và hợp chất tăng cường phân phối; và

Fig.9 là hình vẽ mặt cắt của thiết bị phân phối được minh họa có thể sử dụng cho thấy thiết bị và bộ nạp; 9A cho thấy duy nhất bộ nạp, 9B cho thấy thiết bị phân phối được đặt trong bộ nạp và 9C cho thấy thiết bị phân phối sau khi nén bơm đo liều lượng của bộ nạp để tái cung cấp nicotine hoặc thuốc khác và hợp chất tăng cường phân phối ;

Fig.10A là hình vẽ mặt cắt của thiết bị phân phối được minh họa với bộ phận làm nóng trong đó như chỉ dẫn ở hình vẽ phối cảnh là một bộ phận tách rời; 10B là thiết bị phân phối được minh họa có bộ đốt nóng bên ngoài mà thiết bị phân phối được đặt vào trong đó để kiểm soát nhiệt độ của thiết bị và/hoặc các bộ phận cấu thành;

Fig.11 là hình vẽ mặt cắt của thiết bị được minh họa mô phỏng dụng cụ xông định liều thường được sử dụng để phân phối được chất đối với các loại thuốc xông;

Fig.12 là hình vẽ mặt cắt của thiết bị được minh họa mô phỏng dụng cụ xông định liều thường được sử dụng để phân phối dược chất đối với các loại thuốc xông;

Fig.13 là hình vẽ mặt cắt của thiết bị được minh họa mô phỏng dụng cụ xông định liều thường được sử dụng để phân phối dược chất đối với các loại thuốc xông;

Fig.14 là hình vẽ mặt cắt của thiết bị được minh họa mô phỏng dụng cụ xông định liều thường được sử dụng để phân phối dược chất đối với các loại thuốc xông;

Fig.15 là hình vẽ mặt cắt của thiết bị được minh họa mô phỏng dụng cụ xông định liều thường được sử dụng để phân phối dược chất đối với các loại thuốc xông;

Mô tả chi tiết sáng chế

“Hạt” như được sử dụng trong bản mô tả này có thể đề cập đến giọt nhỏ chất lỏng, hạt chất rắn hoặc dạng kết hợp của cả hai như là giọt nhỏ chất lỏng được cấu tạo hạt nhân bởi hạt chất rắn.

“Lượng có hiệu quả điều trị bệnh” như được sử dụng trong bản mô tả này có thể đề cập đến một nồng độ hoặc lượng nicotin hoặc thuốc khác mà đạt được hiệu quả liệu pháp ở đối tượng, thông thường là ở con người. Đối tượng có sự cải thiện về bệnh hoặc tình trạng bệnh lý được xác định. Sự cải thiện này là sự cải thiện hoặc bổ sung của các triệu chứng đi kèm với căn bệnh. Sự cải thiện này là sự cải thiện có thể quan sát được hoặc đo lường được. Do đó, một trong những chuyên gia trong lĩnh vực này nhận thấy rằng việc điều trị có thể cải thiện được tình trạng bệnh lý, nhưng không thể là sự chữa khỏi hoàn toàn căn bệnh. Hiệu quả liệu pháp theo một số phương án có thể bao gồm việc giảm đi hoặc loại bỏ hoàn toàn việc thèm muốn nicotin ở đối tượng đang bị bệnh nghiện nicotin hoặc ở đối tượng đang trải qua các triệu chứng cai nghiện dùng nicotin

“Hợp chất tạo thành chất điện giải” như được sử dụng trong bản mô tả này có thể đề cập đến chất trung tính hoặc có ion mà phân ly thành nhiều ion vào dung dịch.

Để hỗ trợ việc hiểu rõ các khái niệm của sáng chế, các phương án sẽ được mô tả ở đây với tham chiếu các thiết bị và phương pháp để phân phối nicotin. Các chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ công nhận rằng các thuốc được liệt kê ở đoạn [0114] có thể được sử dụng thay thế hoặc bổ sung cho nicotin theo các hiểu biết ở đây.

Các phương pháp được mô tả ở đây liên quan đến việc phát hiện gây bất ngờ về liều lượng nicotine thu được từ thiết bị phân phối nicotine. Các tác giả sáng chế đã bất ngờ xác định ra các phương pháp để làm tăng liều lượng nicotine được phân phối cho đối tượng bằng cách hít vào. Tầm quan trọng của phát hiện này nằm ở khả năng được cải thiện để thay thế cho việc phân phối nicotine mà đối tượng phải trải qua trong khi đang hút thuốc lá hoặc sản phẩm thuốc lá tương tự. Với tiêu sử phân phối nicotine được cải thiện, các đối tượng áp dụng các phương pháp được mô tả ở đây sẽ được dùng liệu pháp thay thế nicotine tiêu chuẩn cao trong khi đang cố gắng bỏ, làm giảm tác hại và/hoặc thay thế hút thuốc lá. Với vấn đề hút thuốc lá trên toàn cầu đang tiếp tục gia tăng liên quan đến các vấn đề về sức khỏe, các phương pháp được mô tả ở đây nhằm vào nhu cầu cấp thiết phải có một nỗ lực y học để hỗ trợ người hút thuốc bỏ thuốc thành công.

Với mong muốn bị giới hạn bởi học thuyết, chúng ta cho rằng việc cho hơi nước của chất dễ bay hơi thứ nhất (đó là, hợp chất tăng cường phân phối) đi qua nguồn nicotine dẫn đến việc hình thành các hạt ở trạng thái lỏng hoặc rắn, mà sau đó cho phép một hoặc nhiều nicotine bay hơi và kết hợp với chất thứ nhất, tạo ra các hạt khác. Lượng hình thành hạt (khối lượng được phân phối) ở một nhiệt độ định trước sẽ lớn hơn lượng được tạo thành khi hơi nicotine được cho đi qua chất bay hơi thứ hai. Tương tự, lượng hình thành hạt ở nhiệt độ định trước sẽ lớn hơn lượng được tạo thành khi hơi của hai chất được kết hợp ở thiết bị trộn song song (như được bộc lộ ở tình trạng kỹ thuật trước đó), do lượng hình thành hạt bị hạn chế do khả năng bay hơi của chất ít bay hơi và do sự pha loãng của hoạt chất bằng cách pha trộn với khối khí chứa chất khác. Cũng vậy, việc cho phép đi qua liên tiếp của một chất đối với chất thứ hai có thể cho phép sự kết hợp hiệu quả hơn của hai chất so với việc trộn lẫn song song như ở tình trạng kỹ thuật trước đó. Khả năng khác là việc phản ứng giữ chất thứ nhất và chất thứ hai là quá trình tỏa nhiệt. Nói cách khác, năng lượng được thoát ra ở dạng hơi nóng do phản ứng tỏa nhiệt. Với mong muốn bị giới hạn bởi học thuyết, chúng ta cho rằng nhiệt được tỏa ra có thể tăng cường khả năng bốc hơi của nicotine.

Theo một số phương án, các phương pháp bao gồm bước đưa chất mang khí thông với nguồn nicotine. Chất mang khí ở các phương án này chứa hợp chất tăng cường phân phối có khả năng làm gia tăng lượng nicotine ở chất mang khí, tương ứng với lượng nicotine mà có thể ở trong chất mang khí thiếu hợp chất tăng cường phân phối. Theo một

số phương án, hợp chất tăng cường phân phối có khả năng phản ứng với bazơ nicotin hoặc thuốc khác để tạo thành muối. Theo các phương án cụ thể, hợp chất tăng cường phân phối có khả năng phản ứng với bazơ nicotin để tạo thành các hạt muối. Theo các phương án ưu tiên, các hạt nhỏ hơn 6 micromet, tốt hơn là nhỏ hơn 1 micromet, theo tiêu chuẩn đường kính động lực học trung bình khối. (Đối với việc xác định tiêu chuẩn đường kính động lực học trung bình khối, xem tài liệu Katz IM, Schroeter JD, Martonen TB, Factors affecting the deposition of aerosolized insulin, Diabetes technology & Therapeutics, vol. 3 (3), 2001, pp 387-397, được kết hợp để tham khảo).

Các phương pháp được bộc lộ ở đây có thể được thích ứng để sử dụng với nhiều loại thuốc khác có đặc tính sinh học và/hoặc hóa học giống nhau với nicotin. Các hợp chất sau là các bazơ của nitor béo hoặc thơm, no hoặc không no (nitor chứa ion hydro hoặc các hợp chất chấp nhận axit Lewis) trong đó nguyên tử nitor có mặt ở vòng khác vòng hoặc chuỗi không vòng (thay thế). Ngoài ra, các hợp chất đã được chọn dựa trên điểm nóng chảy (dưới 150°C) hoặc điểm đun sôi (dưới 300°C) mà được mong muốn là hỗ trợ quá trình bay hơi:

Các loại thuốc khác ngoài nicotin	16.	Isoarecolin	Các thành phần của khói thuốc
1. 7-Hydroxymitragynin	17.	Levorphanol	lá:
2. Amphetamin	18.	Lobelin	32. 1,2,3,4-
3. Arecolin	19.	Mescaline	Tetrahydroisoquinolin
4. Atropin	20.	Mesembrin	33. Anabasin
5. Bupropion	21.	Mitragynin	34. Anatabin
6. Cathin (D-norpseudoephedrin)	22.	Muscarin	35. Cotinin
7. Cathinon (β -ketoamphetamin)	23.	Parahydroxyamphetamin	36. Myosmin
8. Chlorpheniramin	24.	Procain	37. Nicotrin
9. Dibucain	25.	Pseudoephedrin	38. Norcotinin
10. Dimemorphan	26.	Pyrilamin	39. Nornicotin
11. Dimethyltryptamin	27.	Racloprid	Các thuốc chống bệnh hen
12. Diphenhydramin	28.	Ritodrin	xuyễn
13. Ephedrin	29.	Scopolamin	40. Orciprenalin
14. Hordenin	30.	Sparteine (Lupinidin)	41. Propranolol
15. Hyoscyamin	31.	Ticlopidin	42. Terbutalin
			Các thuốc chống bệnh viêm
			họng

- | | | |
|--------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| 43. Nicorandil | 50. (±)-2-(3-Pyridinyl)- | 58. 5-methoxy-α- |
| 44. Oxprenolol | 1-azabicyclo[2.2.2]octan | metyltryptamin |
| 45. Verapamil | (RJR-2429) | 59. Alpha-metyltryptamin |
| Các thuốc chống chứng rối loạn | B. Chất đối kháng của | 60. Iproclozit |
| nhịp tim | nicotin: | 61. Iproniazit |
| 46. Lidocain | 51. Metyllycacotinin | 62. Isocarboxazit |
| Chất tiếp nhận nicotin | 52. Mecamylamin | 63. Linezolid |
| A. Chất kích động có liên quan | C. Các chất ức chế axetyl | 64. Meclobemit |
| nicotin | cholinesteraza | 65. N,N-Dimetyltryptamin |
| 47. Epibatidin | 53. Galantamin | 66. Phenelzin |
| 48. 5-(2R)-azetidinylmetoxy)- | 54. Pyridostigmin | 67. Phenyl ethylamin |
| 2-chloropyridin (ABT-594) | 55. Physostigmin | 68. Toloxaton |
| 49. (S)-3-metyl-5-(1-metyl-2- | 56. Tacrin | 69. Tranlycypromin |
| pyrrolidiny)isoxazol (ABT 418) | Chất ức chế MAO | 70. Tryptamin |
| | 57. 5-Methoxy-N,N- | |
| | dimetyltryptamin | |

Chất mang khí và nguồn của nó

Chất mang khí có thể là khí có khả năng chứa bazo nicotin và hợp chất tăng cường phân phối. Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ sẵn sàng có thể lựa chọn một chất mang khí thích hợp dựa trên việc sử dụng dự định, dạng nicotin và (các) hợp chất tăng cường phân phối cụ thể. Theo các phương án ưu tiên, chất mang khí hầu như là trợ xét về dạng của nicotin và/hoặc hợp chất tăng cường phân phối được mang, ít nhất cho khoảng thời gian dự tính cho việc phân phối cho đối tượng. Theo một số phương án, chất mang khí là khí xung quanh. Theo các phương án khác, chất mang khí hầu như là khí tinh khiết như là cacbon dioxid hoặc khí nitơ, hoặc dạng pha trộn của các khí này. Theo các phương án, chất mang khí được cung cấp từ bình chứa được thiết kế để giữ và phân phối chất mang khí theo cách để thực hiện các phương pháp được mô tả ở đây. Ví dụ, theo các phương án sử dụng thiết bị ống hít định liều, chất mang khí có thể gồm hydrofluorocarbon, mà gồm hydrofluoroalkan (HFAs) là chất đẩy. Theo một số phương án, HFA, là một hoặc nhiều HFA 134a và HFA 227.

Các hợp chất tăng cường phân phối

Các hợp chất tăng cường phân phối là các hợp chất có khả năng làm tăng nồng độ tổng của nicotin trong chất mang khí khi chất mang khí được đặt nối thông với nguồn nicotin. Nicotin có áp suất bay hơi là 0,04mmHg ở nhiệt độ 25°C. Các hợp chất tăng cường phân phối có áp suất bay hơi lớn hơn nicotin ở nhiệt độ cho trước được ưu tiên nếu nhiệt độ môi trường xung quanh được sử dụng. Các ví dụ không giới hạn gồm các axit vô cơ như là axit clohydric, bromhydric, hoặc sulfuric, và các axit hữu cơ gồm các axit béo no và không no, các axit vòng béo no và không no, các axit thơm (gồm axit thơm dị vòng), axit polycarboxylic, hydroxy, alkoxy, keto, và oxo axit, thioaxit, axit amin, và mỗi loại trên tùy ý được thay thế với một trong các nguyên tử khác loại, bao gồm nhưng không giới hạn ở các halogen. Theo một số phương án, hợp chất tăng cường phân phối là axit carboxylic. Theo các phương án này, axit carboxylic thuộc loại được gọi là “axit 2-oxo”. Theo một số phương án, axit carboxylic thuộc loại này là axit α -keto được biết là “axit 2-keto”. Theo một số phương án, axit được chọn từ nhóm gồm axit 3-metyl-2-oxovaleric, axit pyruvic, axit 2-oxovaleric, axit 4-metyl-2-oxovaleric, axit 3-metyl-2-oxobutanoic, axit 2-oxooctanoic và các tổ hợp của chúng. Theo một số phương án, hợp chất tăng cường phân phối tạo nên các hạt rắn, ví dụ hạt muối. Theo các phương án khác, hợp chất tăng cường phân phối tạo nên khí dung giọt nhỏ dạng lỏng.

Nói cách khác, hợp chất tăng cường phân phối tạo nên khí dung dạng hạt, các hạt có thể ví dụ, hấp phụ hoặc hấp thụ bazơ nicotin. Theo các phương án cụ thể, khí dung dạng hạt có thể gồm các hạt muối amoni clorua. Theo các phương án gồm việc hình thành hạt nicotin hoặc việc hấp phụ/hấp thụ nicotin lên các hạt mà các hạt được tạo thành tốt hơn là có kích thước nhỏ hơn 6 micrômet, tốt hơn là nhỏ hơn 5 micrômet hoặc nhỏ hơn 1 micrômet.

Các nguồn nicotin (hoặc các thuốc khác)

Các phương án về sử dụng nguồn nicotin gồm bất kỳ hóa chất nào có khả năng cung cấp một dạng dễ bay hơi của nicotin như là bazơ nicotin hoặc muối nicotin (ví dụ, nicotin-HCl, -bitartrat, -ditartrat). Mặc dù nhiều hơn một dạng nicotin có thể được sử dụng, loại nicotin bazơ tự do được ưu tiên hơn. Nguồn nicotin có thể gồm nhiều hợp chất khác như là chất chống oxy hóa (ví dụ., BHA, BHT, và ascorbat) để ổn định hóa nicotin.

Theo một số phương án, nicotin được hấp phụ lên bộ phận để cung ứng nguồn nicotin. Nicotin được hấp phụ được giữ trên bề mặt của vật liệu trơ tương đối. Các ví dụ không giới hạn về vật liệu bộ phận hấp phụ gồm kính, thép không rỉ, nhôm, PET, PBT, PTFE, ePTFE, và BAREX[®]. Hấp phụ là một quy trình mà xảy ra khi khí, chất lỏng, chất tan thể rắn tích tụ trên bề mặt của một chất rắn hoặc, hiếm hơn, một chất lỏng (hấp phụ), tạo nên một lớp màng phân tử hoặc nguyên tử (chất bị hấp phụ). Sự hấp phụ vật lý về cơ bản là kết quả của lực van der Waals và lực tĩnh điện giữa các phân tử chất bị hấp phụ và nguyên tử chất bị hấp phụ mà bao gồm bề mặt bị hút bám. Các chất bị hấp phụ được đặc trưng bởi các đặc tính bề mặt như là diện tích bề mặt và tính phân cực bề mặt.

Một diện tích bề mặt lớn đặc trưng tốt hơn là tạo ra khả năng hấp phụ lớn, nhưng việc tạo ra diện tích bề mặt nội bộ lớn với khối hạn chế không thể tránh được việc làm gia tăng đến một số lượng lớn các lỗ kích thước nhỏ giữa các bề mặt hấp phụ. Kích thước của các lỗ siêu vi quyết định khả năng xâm nhập của các phân tử bị hấp phụ vào bề mặt hấp phụ nội bộ, do đó sự phân bố kích thước lỗ của lỗ siêu vi là một đặc tính quan trọng khác mà tạo đặc trưng cho khả năng hấp phụ của chất hấp phụ. Tính phân cực bề mặt tương đương với ái lực với các chất phân cực như là nước hoặc rượu. Các chất hấp phụ phân cực do đó được gọi là "có thể hút nước" và aluminosilicat như là zeolit, nhôm oxit xốp xốpng, silica gel hoặc nhôm oxit – silic oxit là các ví dụ về chất hấp phụ thuộc loại này. Mặt khác, các chất hấp phụ không phân cực thường là "tính không ưa nước." Chất hấp phụ có carbon, chất hấp phụ polyme và silicalit về cơ bản là các chất hấp phụ không phân cực. Những chất hấp phụ này có ái lực lớn hơn với dầu hoặc hydrocacbon so với nước. Theo một số phương án, bề mặt hấp phụ cũng hút các vật liệu bị hấp phụ bởi hành động mao dẫn, khi chất bị hấp phụ ở dạng lỏng. Việc hút xảy ra khi lực liên kết phân tử kết dính giữa chất lỏng và bề mặt hấp phụ mạnh hơn lực liên kết phân tử dính liền bên trong chất lỏng. Hiệu ứng này tạo ra mặt khum của chất lỏng hình chảo để tạo thành trong khi chất này đang chạm vào một bề mặt hấp phụ thẳng đứng. Các bề mặt hấp phụ có thể được lựa chọn hoặc thiết kế để hút lên các chất lỏng ưa nước hoặc không ưa nước.

Theo các phương án khác, nguồn bộ phận nicotin có thể gồm vật liệu hấp phụ (hoặc xốp hoặc không xốp). Các ví dụ không giới hạn của các vật liệu bộ phận nguồn nicotin gồm polyetylen (PE) và polypropylen (PP).

Nguồn nicotin có thể theo một số phương án là hoặc thông với bình chứa nicotin. Theo một số phương án, bình chứa chứa lượng nicotin ở dạng lỏng với bình chứa dạng lỏng thông với bộ phận nguồn hấp phụ hoặc hấp thu. Theo các phương án khác, bình chứa nicotin là hoặc tạo thành bộ phận nguồn nicotin. Ví dụ không giới hạn về nguồn kết hợp này và bình chứa sẽ là một vật liệu (ví dụ., PE hoặc PP) bão hòa với dung dịch nicotin. Theo các phương án cụ thể, bình chứa cung cấp dung dịch nicotin vừa đủ để làm cho thiết bị phân phối có thể cung cấp các liều lượng có hiệu quả điều trị bệnh nicotin trong khoảng thời gian mong muốn. Các ví dụ không giới hạn sẽ là các thiết bị có khả năng phân phối 0-100 microgram nicotin mỗi lần hít có lượng 35cm^3 của chất mang khí đối với số lần hít mong muốn mỗi ngày (ví dụ, 200) theo số ngày mong muốn (ví dụ, 1-7 ngày). Theo các phương án nhất định, lượng nicotin được phân phối nằm trong khoảng 10 và 110, 20 và 100, 50 và 100, hoặc 40 và 60 microgram nicotin mỗi lần hít có lượng 35cm^3 .

Các thuốc khác được liệt kê ở đoạn [0114] có thể được sử dụng thay thế hoặc ngoài nicotin để tạo ra các nguồn thuốc khác nhau sử dụng các nguyên tắc giống nhau áp dụng cho bazơ nicotin như các dạng ví dụ nêu trên.

Nguồn nicotin được cải thiện

Theo các phương án của người tiền nhiệm về ứng dụng cải thiện này trong đó nicotin là một dược phẩm, việc phân phối nicotin được giảm đi đến mức thấp không mong muốn sau hàng loạt hơi thuốc trong khi các lượng nicotin đáng kể vẫn còn ở các thiết bị trước đó. Việc giảm profin về phân phối nicotin bị phản đối do việc sử dụng thêm nhiều nicotin. Tuy nhiên, lượng nicotin lớn hơn để lại một lượng cặn nicotin thậm chí lớn hơn ở nguồn nicotin, sau khi việc phân phối khí dung giảm xuống dưới mức độ hiệu quả. Trong khi các thiết bị được nêu ở phần tình trạng kỹ thuật vẫn hoạt động tốt để phân phối nicotin để tạo ra hiệu quả liệu pháp, những hạn chế này, a) lượng nicotin yêu cầu và b) dạng nicotin còn dư lại sau khi sử dụng, gây ra vấn đề trong việc thiết kế một thiết bị khí

dunghiệu quả cho sản xuất hàng loạt. Ví dụ, lượng nicotin còn dư đáng kể ở thiết bị có thể gây ra vấn đề được chấp thuận về mặt quy định ở một số nước.

Mỗi ứng dụng của người tiền nhiệm, một phương pháp làm tăng hiệu quả của việc sử dụng nicotin và mở rộng phạm vi phân phối hiệu quả với nhiều hơi thuốc mỗi đơn vị hàm lượng nicotin để hấp thụ nhiệt. Khi chúng ta sử dụng nhiệt cho bazơ nicotin, việc phân phối nicotin được tăng lên đáng kể và cả số hơi thuốc có mức độ phân phối nicotin được tăng lên. Do đó, chúng ta kết luận rằng việc sử dụng nhiệt đối với bazơ nicotin là hữu ích để tăng cường việc phân phối khí dung nicotin và cũng giúp giảm bớt tỉ lệ của nồng độ nicotin giảm theo mỗi hơi thuốc theo thời gian. Tuy nhiên, mục đích của chúng ta là tránh sử dụng các bộ phận nhiệt ở thiết bị để tăng cường việc phân phối nicotin bởi vì công nghệ sẽ tăng chi phí sản xuất mà cuối cùng là tác động vào người tiêu dùng và cũng có thể làm cho con đường đến với việc phê chuẩn về mặt quy định trở nên khó khăn hơn.

Do vậy chúng ta tìm kiếm một số giải pháp thay thế đối với việc đốt nóng để làm tăng hiệu quả của việc phân phối và để giảm lượng nicotin còn dư lại ở thiết bị sau khi sử dụng đã hoàn tất. Trong khi thử nghiệm với các nguồn nicotin, chúng tôi tình cờ phát hiện ra rằng việc bổ sung hợp chất tạo thành chất điện giải vào muối nicotin hoặc bazơ nicotin trong dung dịch nước/nicotin mang lại sự cải thiện đáng kể ở cả việc phân phối và lượng nicotin dư lại giảm xuống cân đối với dung dịch nicotin chứa nước không có hợp chất tạo thành chất điện giải và so với bazơ nicotin mà không có hợp chất tạo thành chất điện giải được thêm vào. Hợp chất tạo thành chất điện giải được minh họa có thể được tìm thấy ở bảng 11 dưới đây và gồm các bazơ mạnh như là natri hydroxit (NaOH) và kali hydroxit (KOH), với KOH được đặc biệt ưu tiên. Các dạng ưu tiên của nicotin để sử dụng ở nguồn cải tiến là bazơ nicotin và/hoặc nicotin bitartrat. Một dạng kết hợp được đặc biệt ưu tiên là bazơ nicotin và KOH trong nước. Các chế phẩm được cải tiến gồm nicotin với hợp chất tạo thành chất điện giải hoàn toàn phù hợp với các thiết bị và chất tổng hợp của các ứng dụng tiền nhiệm. Các cải tiến đáng kể và bất ngờ được thấy với các nguồn nicotin được cải biến được thể hiện ở các thí nghiệm cải tiến bổ sung #1-6 và Mô hình #1-3 dưới đây.

Các nguồn hợp chất tăng cường phân phối

Theo một số phương án về các phương pháp, chất mang khí được cung cấp tiền kết hợp với hợp chất tăng cường phân phối. Các phương án khác về các phương pháp được mô tả ở đây gồm bước đổ chất mang khí với hợp chất tăng cường phân phối trước hoặc đồng thời với việc cho chất mang khí đi qua nguồn nicotin. Theo các phương án bao gồm bước đổ chất mang khí với hợp chất tăng cường phân phối, hợp chất tăng cường phân phối thường được cung cấp ở dạng của nguồn hợp chất tăng cường phân phối. Chất mang khí ở các phương án thường được cho nối thông với nguồn hợp chất tăng cường phân phối do đó hợp chất tăng cường phân phối có thể đi vào chất mang khí từ nguồn hợp chất tăng cường phân phối. Theo một số phương án, nguồn hợp chất tăng cường phân phối gồm bộ phận nguồn hợp chất tăng cường phân phối chứa các vật liệu mà hấp phụ hoặc hấp thụ hợp chất tăng cường phân phối. Vật liệu bộ phận nguồn hợp chất tăng cường phân phối thường sẽ là trơ so với hợp chất tăng cường phân phối. Theo một số phương án, hợp chất tăng cường phân phối là một axit như được mô tả ở trên. Các ví dụ không hạn chế về vật liệu bộ phận hấp phụ đối với các phương án gồm kính, thép không gỉ, nhôm, PET, PBT, PTFE, ePTFE, và BAREX[®]. Các ví dụ không giới hạn về vật liệu bộ phận hấp thụ đối với các phương án gồm PE và PP.

Nguồn hợp chất tăng cường phân phối có thể theo một số phương án là hoặc thông với bình chứa hợp chất tăng cường phân phối. Theo một số phương án, bình chứa chứa khối hợp chất tăng cường phân phối ở dạng lỏng với bình chứa chất lỏng nối thông với bộ phận nguồn hợp chất tăng cường phân phối hấp phụ hoặc hấp thụ. Theo các phương án khác, bình chứa nicotin là hoặc tạo thành một phần của bộ phận nguồn hợp chất tăng cường phân phối. Ví dụ không hạn chế về nguồn kết hợp và bình chứa sẽ là một vật liệu (ví dụ, PE hoặc PP) bão hòa với dung dịch hợp chất tăng cường phân phối. Theo các phương án cụ thể, bình chứa cung cấp đủ dung dịch hợp chất tăng cường phân phối để làm cho thiết bị phân phối cung cấp các liều nicotin có hiệu quả liệu pháp theo khung thời gian mong muốn. Các ví dụ không hạn chế là các thiết bị có khả năng phân phối đi đủ hợp chất tăng cường phân phối để làm cho có thể phân phối đi được 0-100 microgram nicotin cứ mỗi khối hơi thuốc 35cm³ của chất mang khí cho số hơi thuốc mong muốn mỗi ngày (ví dụ 200) trong số ngày mong muốn (ví dụ 1-7 ngày). Theo các phương án nhất định, lượng nicotin được phân phối nằm trong khoảng 10 và 110, 20 và 100, 50 và 100, hoặc 40 và 60

microgram nicotin cứ mỗi khối hơi thuốc 35cm³. Các phương án phân phối đi 0 microgram nicotin thường là điểm cuối của chương trình cai thuốc lá, dựa trên việc giảm dần lượng nicotin.

Nhiệt độ

Theo một số phương án về các phương pháp, phương pháp bao gồm bước tăng nhiệt độ của một hoặc nhiều chất mang khí, nguồn nicotin và/hoặc nguồn chất tăng cường (khi xuất hiện). Các bước điều chỉnh nhiệt độ thường được sử dụng để điều chỉnh hoặc tăng cường hơn nữa lượng phân phối nicotin. Theo một số phương án, việc tăng nhiệt độ chỉ được sử dụng nếu mức nicotin được phân phối thường nếu không sẽ bị giảm dưới mức tối thiểu mong muốn. Theo một số phương án có thể có nhiều hơn 20 microgram, tốt hơn là nhiều hơn 30 microgram, và tốt hơn nữa là nhiều hơn 40 microgram nicotin mỗi lần hít khối 35cc. Ví dụ nồng độ phân phối mong muốn đạt được thông thường là 40-50 microgram nicotin mỗi lần hít khối 35cm³ như được đo lường bằng kỹ thuật rộng rãi trong lĩnh vực phân phối nicotin. Xem tài liệu The FTC Cigarette Test Method for Determining Tar, Nicotin and Carbon Monoxide Yield of U.S. Cigarettes: Report of the NCI Ad Hoc Committee. Smoking and Tobacco Control Monograph #7. Dr. R. Shopland (Ed.). Darby, PA: Diane Publishing Co, 1996. Theo một số phương án, thông thường nhiệt độ thấp hơn được sử dụng trước hết với nhiệt độ tăng lên theo thời gian để duy trì nồng độ phân phối nicotin mong muốn từ nguồn nicotin. Theo các phương án khác nhiệt độ không đổi được duy trì trong quá trình sử dụng. Theo một số phương án, nhiệt độ được tăng lên đối mức tối đa 100°C, tối đa 70°C, nhiệt độ được tăng lên đến 40±5 °C. Ví dụ, axit pyruvic với tư cách là hợp chất tăng cường phân phối có thể được đun nóng đến 40°C để tạo điều kiện cho việc phân phối nicotin ổn định trong nhiều lần hít với khoảng nồng độ mong muốn (ví dụ. 20-50 microgram mỗi lần hít). Việc kiểm soát nhiệt độ có thể theo một số phương án bị ảnh hưởng bởi yếu tố điều chỉnh nhiệt độ. Những yếu tố này có thể là cơ chế đã biết bất kỳ có khả năng đạt được nhiệt độ đích mong muốn đối với chất mang khí, nicotin và/hoặc (các) hợp chất tăng cường phân phối. Các ví dụ cụ thể về yếu tố kiểm soát được minh họa ở dưới đây ở các thiết bị được minh họa được đề cập. Nói cách khác, hơi nóng hóa chất tỏa nhiệt có thể được sử dụng để tăng cường việc phân phối nicotin. Ví dụ, các hợp chất

bazơ có thể trộn lẫn với nicotin và/hoặc nước tại thời điểm hình thành khí dung để tạo ra nhiệt tản và bằng cách đó tăng hiệu quả của việc sử dụng nicotin và duy trì việc phân phối nicotin theo số lần hít tăng dần tương ứng với việc hình thành khí dung ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng tỏa nhiệt có thể tách rời khỏi nguồn nicotin ví dụ hỗn hợp nước-KOH để sản xuất chỉ nhiệt lượng để làm tăng nhiệt độ. Bazơ có thể được trộn lẫn với nicotin từ nguồn nicotin, với hoặc không với nước nhưng tốt hơn là với nước, để tạo thành cả nhiệt lượng và ngoài ra tăng cường việc phân phối nicotin như được thảo luận đối với nguồn nicotin được cải thiện. Trong một trong hai trường hợp, hơi nóng tỏa nhiệt có thể được dùng để làm tăng nhiệt độ của cấu kiện bất kỳ của thiết bị phân phối, như là một hoặc nhiều chất mang khí, nguồn nicotin và/hoặc nguồn chất tăng cường (khi có mặt); và các thành phần khác như hợp chất tạo màu để làm cho nicotin/chất mang khí dễ chịu hơn để xông.

Các thiết bị

Các phương pháp được mô tả ở đây thường được thực hiện sử dụng các thiết bị phân phối được thích ứng đặc biệt có cấu hình để thực hiện các phương pháp được mô tả ở đây trong quá trình điều khiển thiết bị. Một trong các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật có thể thiết kế và sản xuất hàng loạt thiết bị phân phối sử dụng phần hướng dẫn nói trên. Tuy nhiên, tác giả sáng chế đưa ra đây một số cấu hình thiết bị phân phối để nhằm minh họa thêm các phương pháp và ứng dụng thực tế bởi các ví dụ cụ thể. Chất mang khí được phân phối cho người sử dụng thiết bị có thể gồm một liều lượng nicotin có tác dụng liệu pháp để nhằm ngừng hút thuốc, giảm tác hại và/hoặc thay thế thói quen hút thuốc. Các phương án thiết bị phân phối được ưu tiên là các hệ phân phối vào phổi. Hệ phân phối vào phổi có khả năng phân phối các liều cố định với khả năng biến đổi kích cỡ hạt thích hợp và kích cỡ hạt thấp, vào sâu trong phổi. Các ưu điểm của việc phân phối thuốc vào phổi không bị hạn chế ở việc định liều không dùng kim tiêm và sự cải tiến kèm theo ở việc chấp thuận và tuân thủ của bệnh nhân. Trong những công nghệ phân phối thuốc không xâm lấn sẵn có, bao gồm qua mũi, qua da, qua miệng, và tiêm không dùng kim tiêm, việc phân phối vào phổi mang đến tiềm năng duy nhất để có sự chuẩn độ liều chính xác, sự hấp

thụ nhanh chóng, và tính có lợi về mặt sinh học để mang đến những phép chữa bệnh mới lạ và cải thiện việc phân phối các hợp chất hiện tại.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sàng lọc cho một thiết bị thử nghiệm thích hợp để hình thành khí dung nicotin

Một số thiết kế thử nghiệm được kiểm tra như được mô tả dưới đây để đánh giá việc hình thành các hạt khí dung bằng cách cho hơi axit phản ứng tức thì với hơi bazơ.

Thí nghiệm #1: Axit clohydric và amoniac được sử dụng để tạo ra hỗn hợp hơi nước trong một ống hình chữ “Y” và sau đó cho đi qua bazơ không chứa nicotin.

Mục đích:

Mục đích là đánh giá tính hiệu quả của hệ axit/bazơ mạnh về mặt hóa học để tạo ra khí dung có đặc tính đầy đủ để khí dung hóa bazơ tự do.

Thiết kế thử nghiệm:

Thiết kế thử nghiệm gồm hai ống nghiệm thủy tinh giống nhau (Ống A chứa 5ml axit clohydric (HCl) và ống B chứa 5 ml amoniac (NH₃)) được nối qua ống hình chữ “Y” được thiết kế để cho phép hơi nước từ hai ống nghiệm được trộn lẫn ngay tức thì ở trong lòng ống hình chữ “Y” và sau đó được cho đi qua bazơ không có nicotin sử dụng thiết bị khối lần hít được kiểm soát – CPAV (40cc không khí trong khoảng thời gian 2 giây (ngắt quãng 3 giây) cho khoảng 100 lần (100 lần hít)). Hỗn hợp hơi nước HCl và NH₃ tạo ra một đám mây màu trắng, dày đặc và có thể nhìn rõ.

Kết quả:

Bảng 1. Lượng nicotin thu được sau khi cho HCl và NH₃ đi qua nicotin

Đặc tính mẫu	Nicotin(μg)/mẫu	Nicotin(μg)/lần hít
HCl và NH ₃	0	0
Nicotin, HCl và NH ₃	3796.2	37.9

Chỉ có nicotin	1291.9	12.9
----------------	--------	------

Thảo luận:

Việc sử dụng axit clohydric, amoniac và nicotin dẫn đến việc phân phối đáng kể nicotin đối với chỉ duy nhất nicotin, như chỉ dẫn ở bảng 1. Tuy nhiên, do tính phản ứng hóa học và bản chất ăn mòn của axit và bazơ được lựa chọn cho thử nghiệm này, các thành phần thay thế được đánh giá là dễ tuân theo nhu cầu sử dụng của con người như là các dạng thay thế của axit không ăn mòn, bao gồm các axit hữu cơ dễ bay hơi và khả năng bay hơi thấp (ví dụ., axit béo).

Thử nghiệm # 2: Sàng lọc tìm ứng cử viên axit thích hợp để sử dụng trong sự phát triển của việc chuẩn bị phân phối khí dung bazơ nicotin qua axit

Mục đích:

Mục đích của thử nghiệm là nhằm đánh giá hàng loạt ứng cử viên axit để xem khả năng trộn lẫn bazơ không chứa nicotin để tạo thành khí dung thích hợp cho việc phân phối vào phổi. Các ứng cử viên cao cấp mà tạo thành các khí dung chứa lượng lớn bazơ không nicotin được ghi nhận là $\mu\text{g/lần}$ hít được chọn để đánh giá thêm. Các axit carboxylic dễ bay hơi được chọn như là sự lựa chọn của axit hữu cơ do khả năng bay hơi tương đối cao và do thực tế là chúng là các thành phần của thuốc lá và sản phẩm thương mại khác để con người tiêu dùng như là chất bổ sung thực phẩm, chất tạo mùi, và chất tạo ngọt.

Thiết kế thử nghiệm:

Hai khoang kính hình chữ nhật giống hệt nhau có kích thước 4cm x 2cm x 1cm mỗi khoang có hai cổng đầu vào/đầu vào kéo dài ra ngoài đi qua phần đỉnh của khoang trước khi xoay một góc 90° khỏi tâm của khoang. Những cổng này được định vị ở các cạnh đối diện và gần gờ của các khoang. Về bên trong, những cổng này gồm ống thủy tinh rỗng mà kéo dài đến gần đáy của khoang. Mục đích của những cổng này là nhằm tạo ra một lối đi được kiểm soát cho việc di chuyển không khí đi qua một lượng bazơ không chứa nicotin (khoang "B") hoặc axit ứng cử viên (khoang "A"). Đối với thử nghiệm này, khoang B

được bơm đầy 200 μ L bazơ không chứa nicotin và khoang A được bơm đầy 200 μ L axit pyruvic. Các khối bazơ không nicotin và axit pyruvic được cho vào bằng ống hút Eppendorf. Bazơ không chứa nicotin nguyên chất và axit pyruvic nguyên chất được bảo quản ở nhiệt độ 4°C và trong khí nitơ. Khối tác dụng của bazơ không chứa nicotin và axit pyruvic được bảo quản ở điều kiện tủ lạnh nhưng không trong khí nitơ. Khối tác dụng được đưa đến nhiệt độ trong phòng trước khi được chuyển sang các khoang. Que thăm nhiệt độ được sử dụng để thăm định xem các khối tác dụng đã đạt đến nhiệt độ trong phòng. Cổng bơm vào được đặt vào trong mỗi khoang và được đặt ở bảng tâm đỉnh và được sử dụng để bơm vào các khoang các chất phản ứng thích hợp. Một khi khối thích hợp được cho vào mỗi khoang, cổng được bịt kín sử dụng chót nhãn hiệu PARAFILM[®] mà được bọc lớp ngoài với băng keo TEFLON[®]. Những khoang này sau đó được nối liên tiếp sử dụng ống nối TEFLON[®], giữ chặt bởi chót PARAFILM[®]. Đầu ra từ khoang B sau đó được nối với hệ ống TYGON[®] đến khoang lọc chứa bộ lọc Cambridge (đường kính 44mm) được sử dụng để thu sản phẩm sau phản ứng. Xem tài liệu Pillsbury HC, Smoking machine parameters for collection of total particulate matter and gases from low ignition-potential cigarettes. Under contract to the U.S. Consumer Product Safety Commission #CPSC-S-92-5472 I i March 14, 1993. Các cạnh đối diện của khoang lọc được nối với xi lanh 100cc bởi hệ thống ống TYGON[®]. Xi lanh được thêm vào hệ thống tự động làm thành thiết bị thiết bị khối lần hít được kiểm soát – CPAV. Để biết thêm chi tiết về phương pháp học, xem tài liệu Levin ED, Rose JE and Behm F. Controlling puff volume without disrupting smoking topography. Behavior Research Phương pháp Instruments & Computers, 21:383-386, 1989, những hướng dẫn này được kết hợp tại đây để tham khảo. Thời gian tổng cộng để chuẩn bị bước khởi động từ khi bơm vào khoang thứ nhất đến khi bắt đầu khoảng ngắt nghỉ mẫu được khoảng 5 phút. Thiết bị CPVA được lập trình để đẩy khối 35cc không khí trong thời gian 2 giây (khoảng ngắt quãng 30 giây) cho 20 lần (20 lần hít). Các khoang được bơm đầy được cho ngâm trong bồn nước khoảng một nửa chiều dài và để cho cân bằng ở nhiệt độ 70°C trong 10 phút trước khi cho vào làm mẫu thử.

Trước khi đánh giá các axit ứng cử viên, thử nghiệm đối chứng được thực hiện chỉ khi bazơ không chứa nicotin được giữ lại trong khoang và hơi nicotin được kéo qua bộ lọc Cambridge trong 20 lần (20 lần hít 35cc không khí trong thời gian 2 giây và khoảng nghỉ

giữa các lần hít là 30 giây). Tất cả các mẫu được định lượng bằng sắc ký khí (GC) sử dụng NPD (chất phát hiện nitơ phosphoric).

Kết quả:

Bảng sau đây cho thấy các kết quả về việc sàng lọc axit cũng như thử nghiệm kiểm soát. Kết quả được báo cáo bằng lượng nicotin được đo ở mỗi lần hít.

Bảng 2. Phân phối nicotin của axit đi qua bazơ ở nhiệt độ xấp xỉ 70°C

Đặc tính mẫu	Nicotin(μ g)/lần hít
Đối chứng nicotin	46,12
axit 4-metyl-2-oxovaleric đi qua nicotin	281,39
axit isovaleric đi qua nicotin	25,00
axit caprylic (axit octanoic) đi qua nicotin	29,44
axit 2-oxooctanoic đi qua nicotin	90,48
axit glycolic đi qua nicotin	35,32
axit caproic đi qua nicotin	14,97
axit levulinic đi qua nicotin	39,93
axit 2- oxovaleric đi qua nicotin	297,75
axit propionic đi qua nicotin	09,68
axit pyroligneous đi qua nicotin	32,54
axit 2- mercaptopropionic đi qua nicotin	19,29
axit 4- pentenoic đi qua nicotin	24,92
axit 2-nonenoic đi qua nicotin	39,84
Axit geranic đi qua nicotin	40,54
axit 3-metyl-2- oxovaleric đi qua nicotin	363,89
axit 2-metyl-4-pentenoic đi qua nicotin	26,03
axit 3-xyclohexan-1-carboxylic đi qua nicotin	48,24
axit glyoxylic đi qua nicotin	35,17
axit lactic đi qua nicotin	39,88
axit oleic đi qua nicotin	48,45
axit trimethylpyruvic đi qua nicotin	26,69
axit pyruvic đi qua nicotin	362,28
axit 3-metyl-2-oxobutanoic đi qua nicotin	213,99

Thảo luận:

Kết quả thử nghiệm cho thấy ở xấp xỉ 70°C, axit 3-metyl-2-oxovaleric đi qua nicotin phân phối lượng nicotin lớn nhất (363,89 μ g/lần hít), tiếp theo là axit pyruvic (362,28 μ g/lần hít), axit 2-oxovaleric (297,75 μ g/lần hít), axit 4-metyl-2-oxovaleric

(281,39 μ g/lần hít), axit 3-metyl-2-oxobutanoic (213,99 μ g/lần hít) và axit 2-oxooctanoic 90,48 μ g/lần hít. Những ứng cử viên này được đánh giá trong điều kiện xung quanh như được mô tả trong thí nghiệm sau đây. axit 3-metyl-2-oxovaleric, axit pyruvic, axit 2-oxovaleric, axit 4-metyl-2-oxovaleric, axit 3-metyl-2-oxobutanoic và axit 2-oxooctanoic thể hiện dòng axit carboxylic được gọi là “axit 2-keto” hoặc “axit alpha-keto.”

Thử nghiệm #3: Việc đánh giá ứng cử viên axit dẫn đầu trong nhiệt độ bình thường

Mục đích:

Mục đích của thử nghiệm là nhằm đánh giá cái nào là ứng cử viên axit dẫn đầu được chọn từ thử nghiệm như mô tả ở trên sẽ phân phối lượng nicotin lớn nhất trong điều kiện xung quanh.

Thiết kế thử nghiệm:

Thử nghiệm hiện tại được thực hiện như được mô tả trong thử nghiệm trước đó ngoại trừ việc các khoang thủy tinh không được ngâm chìm trong bồn nước đun nóng, nhưng được làm mẫu ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Các thử nghiệm riêng lẻ được thực hiện sử dụng các ứng cử viên axit được chọn lọc: axit 3-metyl-2-oxovaleric, axit pyruvic, axit 2-oxovaleric, axit 4-metyl-2-oxovaleric, axit 3-metyl-2-oxobutanoic và axit 2-oxooctanoic. Đối với mỗi thử nghiệm một axit khác nhau được đặt trong Khoang A như trong thử nghiệm trước với bazơ không chứa nicotin ở Khoang B. Thử nghiệm đối chứng bazơ không chứa nicotin cũng được thực hiện như ở thử nghiệm trước.

Kết quả:

Bảng sau đây cho thấy các kết quả về việc đánh giá các ứng cử viên axit dẫn đầu dùng làm mẫu trong điều kiện xung quanh. Kết quả được báo cáo bằng lượng nicotin được đo ở mỗi lần hít.

Bảng 3. Việc phân phối nicotin sử dụng các axit được lựa chọn đi qua bazơ (Nhiệt độ môi trường xung quanh)

Đặc tính mẫu	Nicotin(μ g)/lần hít
Đối chứng bazơ nicotin	08,76

3-metyl-axit 2-oxoaleric đi qua nicotin	12,93
axit pyruvic đi qua nicotin	44,68
axit 2-oxoaleric đi qua nicotin	18,96
axit 4-metyl-2-oxoaleric đi qua nicotin	13,63
axit 2-oxooctanoic đi qua nicotin	04,46
axit 3-metyl-2-oxobutanoic đi qua nicotin	18,65

Thảo luận:

Dữ liệu từ nhiệt độ môi trường xung quanh cho thấy axit pyruvic là ứng cử viên xuất sắc để tạo thành khí dung nicotin với mức độ phân phối 44,68 μ g/lần hít.

Thử nghiệm # 4: Đánh giá các ứng cử viên axit dẫn đầu từ các thử nghiệm trước ở nhiệt độ 70°C và nhiệt độ môi trường xung quanh (lần lượt là thử nghiệm 2 và 3) sử dụng các đề cương trong tình trạng kỹ thuật để tạo thành khí dung

Mục đích:

Mục đích của thử nghiệm này là nhằm so sánh cấu hình trong tình trạng kỹ thuật với định hướng liên tục của axit và bazơ để xác định loại này đạt được việc phân phối nicotin cao hơn. Các ứng cử viên axit dẫn đầu mà tạo ra việc phân phối nicotin tương tự ở nhiệt độ ~70°C và một ứng cử viên axit được phân phối lượng nicotin cao nhất ở nhiệt độ môi trường xung quanh (từ Thử nghiệm số #2-3) lần lượt được kiểm nghiệm dưới nhiệt độ 70°C và nhiệt độ môi trường xung quanh.

Thiết kế thử nghiệm:

Theo thử nghiệm này, hai khoang kính hình chữ nhật giống hệt nhau ở Thử nghiệm # 2 được sử dụng. Khoang A chứa 200 μ L axit dẫn đầu và khoang B chứa 200 μ L bazơ không chứa nicotin. Hai khoang này được nối qua ống nối hình chữ “Y” mà sau đó được nối với khoang PTFE giống hệt chứa bộ lọc Cambridge như được mô tả ở trước. Hơi nước từ các ống nghiệm được cho trộn lẫn với nhau ngay lập tức ở ống nối thủy tinh hình chữ “Y” khi kéo ra một lượng khí là 35cc trong khoảng thời gian 2 giây (ngắt quãng 30 giây) cho 20 lần (20 lần hít) sử dụng thiết bị khối hít được kiểm soát (CPVA). Đối với các thử nghiệm nhiệt độ tăng lên, các khoang axit và nicotin được ngâm một nửa chiều dài vào

bồn nước ở nhiệt độ nước xấp xỉ 70°C. Các khoang được cho phép cân bằng trong thời gian 10 phút trước khi cho làm mẫu. Đối với các thử nghiệm nhiệt độ trong phòng, cả hai khoang được đặt ở trên bàn thí nghiệm. Các mẫu thu được được phân tích về nicotin sử dụng sắc ký khí với chất phát hiện nitơ phosphoric.

Kết quả:

Bảng sau cho thấy kết quả của việc đánh giá của các ứng cử viên axit dẫn đầu được làm mẫu ở nhiệt độ cao (xấp xỉ 70°C) và điều kiện xung quanh và sử dụng các hệ thống thuộc tình trạng kỹ thuật; cũng được báo cáo để so sánh là các kết quả sử dụng đề cương liên tiếp axit-đi qua-bazơ (từ Thử nghiệm # 2-3). Kết quả được báo cáo là khối lượng nicotin đo được trong mỗi lần hít.

Bảng 4. Phân phối nicotin sử dụng đề cương hình chữ “Y” (tình trạng kỹ thuật)

Đặc tính mẫu	Nicotin(µg)/lần hít	
	Tình trạng kỹ thuật (ống nối chữ Y)	Thiết kế liên tiếp
Nhiệt độ ~70°C		
axit 3-metyl-2-oxovaleric và nicotin	11,50	363,89
Axit pyruvic và nicotin	23,00	362,28
Nhiệt độ trong phòng		
Axit pyruvic và nicotin	3,26	44,68

Thảo luận:

Dựa trên dữ liệu hiện tại, việc phân phối nicotin ở đề cương tình trạng kỹ thuật thấp hơn đáng kể so với thiết kế liên tiếp và do vậy thiết kế liên tiếp là phương pháp siêu việt để phân phối khí dung nicotin.

Thử nghiệm #5: Hiệu quả của việc sắp xếp tiếp theo của bình chứa axit và bình chứa bazơ để cung cấp môi trường axit trên bazơ trong sự phát triển chùm khí dung với nồng độ nicotin vừa đủ

Mục đích:

Mục đích của thử nghiệm này là nhằm xác định mức độ ảnh hưởng của việc sắp xếp bình chứa axit và bình chứa bazơ liên tiếp cho phép hơi nước axit được đưa vào khoang chứa bazơ không có nicotin và đi qua nicotin để tạo ra đám mây chum với lượng bazơ không có nicotin vừa đủ. Axit pyruvic được lựa chọn để sử dụng trong thử nghiệm này.

Thiết kế thử nghiệm:

Thiết kế thử nghiệm là tương tự như ở Thử nghiệm #2. Thử nghiệm này được chia thành hai phần, A và B. Phần đầu, A, liên quan đến việc đánh giá sử dụng 200 μL mỗi phần đều là bazơ không chứa nicotin và axit pyruvic ở hai khoang riêng biệt thu được ở 3 mẫu (20 lần hít mỗi mẫu). Phần thứ hai của thử nghiệm (phần B) liên quan đến việc so sánh hệ thống nói trên được thử nghiệm ở điều kiện bình thường và 40°C để đánh giá hiệu quả của nhiệt lượng ôn hòa lên sự hình thành khí dung và phân phối nicotin.

Kết quả (phần A):

Các bảng sau cho thấy kết quả của thử nghiệm axit pyruvic đi qua bazơ không chứa nicotin trong điều kiện bình thường (phần A). Kết quả được báo cáo bằng tổng khối lượng nicotin và lượng nicotin đo được ở mỗi lần hít.

Bảng 5. Sự phân phối nicotin của axit đi qua bazơ

Đặc tính mẫu	Tổng lượng nicotin (μg)/mẫu	Nicotin (μg)/lần hít
Axit pyruvic đi qua bazơ không chứa nicotin -1	782,16	39,11
Axit pyruvic đi qua bazơ không chứa nicotin -2	623,02	31,15
Axit pyruvic đi qua bazơ không chứa nicotin -3	533,73	26,69
	Giá trị trung bình (Hệ số biến thiên (CV))	32,31 (19,5%)

Thảo luận (phần A):

Những kết quả này cho thấy có sự giảm xuống tổng thể về lượng nicotin thu được từ mẫu thứ nhất đến mẫu cuối cùng, khoảng 32%.

Kết quả (phần B)

Các bảng sau cho thấy kết quả của thử nghiệm axit pyruvic đi qua bazơ không chứa nicotin ở nhiệt độ 40°C. Kết quả được báo cáo bằng tổng khối lượng nicotin và lượng nicotin đo được ở mỗi lần hít.

Bảng 6. Sự phân phối nicotin của axit đi qua bazơ ở nhiệt độ 40°C

Đặc tính mẫu	Tổng lượng nicotin (µg)/mẫu	Nicotin (µg)/lần hít
Axit pyruvic đi qua bazơ không chứa nicotin -1	2341,09	117,05
Axit pyruvic đi qua bazơ không chứa nicotin -2	2141,20	107,06
Axit pyruvic đi qua bazơ không chứa nicotin -3	2137,92	106,90
	Giá trị trung bình (CV)	110,337 (5.3%)

Thảo luận (phần B):

Việc tăng gấp 3 đến 4 lần về khối lượng nicotin/lần hít được quan sát ở điều kiện đốt nóng khi so với điều kiện bình thường. Ngoài ra, hệ số biến thiên được cải thiện đáng kể khoảng 5% thể hiện việc kiểm soát tốt về động lực phân phối. Hơn nữa, không có sự giảm sút đáng kể ở việc phân phối nicotin theo các lần hít.

Thử nghiệm #6: Khảo sát sự hình thành khí dung nicotin và phân phối bằng cách sử dụng bộ thiết lập liên tiếp với axit pyruvic trong thiết bị có kích thước bằng điều thuốc/thu nhỏ (dài 8cm và 8mm ID)

Vật liệu và phương pháp

Các vật liệu khuôn được sử dụng:

Các mẫu bằng bắc làm thơm không khí được làm bằng hỗn hợp sợi PE và PP (được bán dưới nhãn sợi X-40495 của công ty Porex Technologies) được sử dụng làm khuôn khi axit pyruvic được nạp vào và Màng y tế GORE™ (cỡ lỗ là 0,2 micrômet) gồm một màng

y tế được kéo dài với phần hỗ trợ màng không dệt PET (được bán dưới nhãn SMPL-MMT314 của Công ty W.L. Gore & Associates, Inc.) được sử dụng như một khuôn để nạp bazơ không chứa nicotin. Tấm màng được cuộn vào một cơ cấu bằng nhôm để tạo ra lớp tường bên trong bằng polyester và lớp tường bên ngoài bằng TEFLON® có kích thước xấp xỉ đường kính bên trong ID 1,5mm và được cắt thành các đoạn dài 4cm.

Thiết kế thử nghiệm:

Một miếng bắc làm thơm không khí được nạp vào 180 μ L axit pyruvic (bộ phận nguồn axit pyruvic) và các vách bên trong (cạnh polyeste) gồm 3 đoạn dài 4cm và đường kính bên trong 1.5mm được cuộn vào màng y tế được phủ lớp bazơ không chứa nicotin 90 μ L (3x30 μ L). Chất làm thơm không khí với axit pyruvic được nạp được đưa vào tận đáy trong của ống nghiệm TEFLON® dài 9cm và có đường kính bên trong 8mm và 3 miếng màng y tế với bazơ không chứa nicotin được lồng chặt vào vòng đệm TEFLON® mà gồm 3 lỗ (bộ phận nguồn nicotin). Bộ phận nguồn nicotin được đưa vào trong ống nghiệm TEFLON® dài 9cm, đường kính bên trong 8mm với bộ phận nguồn axit pyruvic tạo ra một khoảng cách giữa nguồn bộ phận axit pyruvic và bộ phận nguồn nicotin dài 2cm. Việc bố trí các bộ phận nguồn theo cách sao cho khối khí đo được (35cc trong khoảng thời gian 2giây và ngắt quãng 30 giây trong 20 lần) được kéo bằng bơm xi lanh tự động đầu tiên đi qua bộ phận nguồn axit pyruvic và sau đó đi qua bộ phận nguồn nicotin để tạo thành khí dung. Đầu xa của thiết bị được nối với thiết bị dung lượng hít thở được kiểm soát (CPVA) chứa bộ lọc Cambridge (để thu sản phẩm khí dung). Đối với thử nghiệm nhiệt độ tăng cao (40°C), thiết bị dài 9cm (mà có cả bộ phận nguồn axit pyruvic và nguồn nicotin) hoàn toàn được ngâm trong bồn nước và được cân bằng trong 10 phút trước khi cho ra làm mẫu. Thử nghiệm trong điều kiện bình thường được thực hiện bằng cách đặt các khoang này ở giá phòng thí nghiệm.

Kết quả:

Các mẫu thử được phân tích xem hàm lượng nicotin và được báo cáo ở bảng 7 và bảng 8.

Bảng 7. Việc phân phối nicotin ở Thử nghiệm thiết bị được thu nhỏ ~40°

Đặc tính mẫu thử	Nicotin (μg /lần hít)
Axit pyruvic trong bắc làm thơm phòng đi qua nicotin ở các miếng 3 lớp của màng y tế	103.58

Bảng 8. Việc phân phối nicotin ở thử nghiệm thiết bị thu nhỏ ở nhiệt độ bình thường

Đặc tính mẫu thử	Nicotin (μg /lần hít)
Axit pyruvic trong bắc làm thơm phòng đi qua nicotin ở các miếng 3 lớp của màng y tế	29.20

Thảo luận:

Dữ liệu cho thấy khi cả axit và bazơ được nạp vào một khuôn, trong trường hợp này, bắc làm thơm phòng cho axit và màng y tế dùng cho bazơ không chứa nicotin, việc phân phối nicotin có thể so sánh được được sử dụng như với thiết bị thử nghiệm trước đó như sử dụng ở Thử nghiệm 5. Ngoài ra, điều kiện $\sim 40^{\circ}\text{C}$ cho thấy lượng phân phối nicotin cao hơn đáng kể (xấp xỉ gấp 3 lần) khi so sánh với điều kiện bình thường.

Các thử nghiệm cải tiến

Thử nghiệm # 1: Sàng lọc chất hóa học thích hợp đối với nicotin để cải thiện hiệu quả tạo thành khí dung với axit pyruvic

Mục đích:

Thử nghiệm này được thực hiện để xác định chất hóa học thích hợp đối với nicotin để tạo thành khí dung hiệu quả với hơi axit pyruvic.

Vật liệu và phương pháp:

Dung dịch nicotin bitartrat: Bazơ nicotin được chuẩn bị theo các quy trình sau đây:

Khoảng 16mg nicotin bitartrat (tương đương với 5mg bazơ nicotin) được trộn với 200mg hạt natri hydroxit trong ống nghiệm có tay cầm bên cạnh và 1mL nước cất được cho vào và lắc xoáy tròn [NaOH Bazơ nicotin].

Khoảng 16mg nicotin bitartrat (tương đương với 5mg bazơ nicotin) được trộn với 200mg canxi hydroxit trong ống nghiệm có tay cầm bên cạnh và 1mL nước cất được cho vào và lắc xoáy tròn [$\text{Ca}(\text{OH})_2$ Bazơ nicotin].

Khoảng 16mg nicotin bitartrat (tương đương với 5mg bazơ nicotin) được trộn với 200mg kali hydroxit trong ống nghiệm có tay cầm bên cạnh và 1mL nước cất được cho vào và lắc xoáy tròn [KOH Bazơ nicotin].

Khoảng 16mg nicotin bitartrat (tương đương với 5mg bazơ nicotin) trong ống nghiệm có tay cầm bên cạnh được hòa tan trong 1mL nước cất và được đun nóng đến 75-80°C (nhiệt độ để phù hợp với điều kiện tỏa nhiệt) [Đối chứng đối với thử nghiệm tỏa nhiệt]

Khoảng 16mg nicotin bitartrat (tương đương với 5mg bazơ nicotin) trong ống nghiệm có tay cầm bên cạnh được hòa tan trong 1mL nước cất [Đối chứng đối với thử nghiệm nhiệt độ bình thường]

Axit pyruvic: Khoảng 1 mL axit pyruvic được đo trong ống nghiệm thủy tinh có tay cầm bên cạnh cho mỗi thử nghiệm và luồng khí được đưa đi qua ống hút Pasteur.

Quy trình thử nghiệm: Hai ống thủy tinh có tay cầm bên cạnh giống hệt nhau (Ống A và B) được sử dụng cho thử nghiệm này. Ống A chứa khoảng 1ml axit pyruvic và Ống B chứa nicotin được kiềm hóa. Nicotin với bazơ và nicotin riêng lẻ (đối chứng) trong một ống nghiệm có tay cầm bên cạnh độc lập được ngay lập tức nối với nguồn axit pyruvic (đo nhiệt độ như là chỉ số của quy trình tỏa nhiệt do việc thêm nước vào bazơ được chọn lọc). Đối với các thử nghiệm điều kiện nhiệt độ bình thường, ống nicotin được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng trước khi nối với ống axit pyruvic. Hơi axit pyruvic (từ Ống A) được cho đi qua nicotin được trộn với chất hóa học (Ống B) và đầu ra từ ống B được nối với bộ lọc Cambridge để thu sản phẩm phản ứng kéo dài khối 35cc không khí trong thời gian 2 giây (khoảng ngắt quãng 5 giây) cho 5 lần (5 lần hít), 10 lần (10 lần hít), 20 lần (20 lần hít) hoặc 50 lần (50 lần hít) bằng cách sử dụng bơm xi lanh tự động. Hơi được tạo thành ở Ống A được đưa vào ống B bằng cách cho luồng khí đi qua

ống hút thủy tinh gắn kèm Ống A. Tất cả các mẫu thử được định lượng bởi sắc ký khí (GC) sử dụng NPD (bộ phát hiện nitơ phosphoric).

Kết quả:

Các mẫu thử được phân tích về hàm lượng nicotin và lượng nicotin trung bình được phân phối ở dạng khí dung được hoàn thiện ở Bảng 1A và 1B.

Bảng 1A. Việc phân phối nicotin khi hơi axit pyruvic được cho đi qua hỗn hợp của nicotin bitartrat và dung dịch bazơ trong điều kiện làm nóng tỏa nhiệt

Đặc tính mẫu thử	Nicotin ($\mu\text{g}/\text{lần hít}$) được phân phối ở dạng khí dung khi cho đi qua axit pyruvic:			
	NaOH & Nicotin (trung bình của 20 lần hít) Trong điều kiện hơi nóng tỏa nhiệt	Ca (OH) ₂ & Nicotin (trung bình của 20 lần hít) Trong điều kiện hơi nóng tỏa nhiệt	KOH & Nicotin (trung bình của 20 lần hít) Trong điều kiện hơi nóng tỏa nhiệt	Đối chứng nicotin (trung bình của 20 lần hít) (được đun nóng đến 75-80°C)
1	40,6	1,2	38,7	0,9
2	32,6	0,5	36,1	1,6
3	30,8	0,7	30,2	1,2
4	26,3	0,4	24,5	1,6
5	26,3	0,4	19,5	1,0
Lượng nicotin trung bình (100 lần hít) $\mu\text{g} \pm \text{sai số}$	31,33 $\pm$ 5,86	0,66 $\pm$ 0,35	29,79 $\pm$ 7,94	1,25 $\pm$ 0,35

Bảng 1B. Việc phân phối nicotin khi hơi axit pyruvic được cho đi qua hỗn hợp của nicotin bitartrat và dung dịch bazơ trong điều kiện nhiệt độ bình thường

Đặc tính mẫu	Nicotin ($\mu\text{g}/\text{lần hít}$) được phân phối ở dạng khí dung khi cho đi qua axit pyruvic			
	NaOH &	Ca (OH) ₂	KOH & Nicotin	Đối chứng nicotin

thử	Nicotin (trung bình của 20 lần hít) ở nhiệt độ trong phòng	&Nicotin (trung bình của 20 lần hít) ở nhiệt độ trong phòng	(trung bình của 20 lần hít) ở nhiệt độ trong phòng	(trung bình của 20 lần hít) ở nhiệt độ trong phòng
1	35,2	0,8	34,2	1,1
2	32,8	0,5	35,1	1,2
3	22,8	0,3	29,9	0,2
4	22,3	0,3	25,8	0,2
5	23,2	0,3	22,8	0,1
	Lượng nicotin trung bình (100 lần hít) $\mu\text{g} \pm \text{sai số}$ $27,26 \pm 6,21$	Lượng nicotin trung bình (100 lần hít) $\mu\text{g} \pm \text{sai số}$ $0,43 \pm 0,23$	Lượng nicotin trung bình (100 lần hít) $\mu\text{g} \pm \text{sai số}$ $29,57 \pm 5,29$	Lượng nicotin trung bình (100 lần hít) $\mu\text{g} \pm \text{sai số}$ $0,55 \pm 0,55$

Thảo luận:

Việc phân phối khí dung nicotin thu được từ các thử nghiệm mà được thực hiện bằng cách trộn lẫn 3 loại bazơ khác nhau [NaOH, KOH và Ca(OH)_2] với bazơ nicotin cho thấy một kết quả phân biệt. Hơn nữa, hai điều kiện thử nghiệm (trong điều kiện hơi nóng tỏa nhiệt và điều kiện nhiệt độ bình thường) cũng mang đến kết quả khác nhau so với việc phân phối khí dung nicotin.

Trong điều kiện hơi nóng tỏa nhiệt, lượng phân phối khí dung nicotin trung bình là $31,33\mu\text{g}/\text{lần hít}$ trong bazơ nicotin được trộn với natri hydroxit (NaOH), $0,66\mu\text{g}/\text{lần hít}$ khi bazơ nicotin được trộn với canxi hydroxit [Ca(OH)_2] và $29,79\mu\text{g}/\text{lần hít}$ khi bazơ nicotin được trộn với kali hydroxit (KOH). Thử nghiệm đối chứng được phân phối khoảng $1,25\mu\text{g}/\text{lần hít}$ khí dung nicotin trong điều kiện thử nghiệm giống hệt mà không có chất hóa học (bazơ). Cần lưu ý quan trọng là việc trộn lẫn [Ca(OH)_2] với nước và bazơ nicotin không tạo ra hơi nóng trong khi hai loại bazơ khác (NaOH và KOH) tạo ra hơi nóng. Natri hydroxit và kali hydroxit được biết là các “hydroxit kim loại kiềm” trong khi canxi hydroxit là “hydroxit kim loại kiềm thổ”. Kết quả thử nghiệm hiện tại cho thấy việc phân

phối khí dung nicotin được tăng cường đáng kể khi bazơ nicotin được trộn với các hydroxit kim loại kiềm khi so sánh với hydroxit kim loại kiềm thổ trong các điều kiện thử nghiệm giống nhau.

Khí các thử nghiệm được thực hiện ở nhiệt độ bình thường (trong phòng), công suất phân phối khí dung nicotin trung bình là $27.26\mu\text{g}$ /lần hít khi bazơ nicotin được trộn với natri hydroxit (NaOH), $0.43\mu\text{g}$ /lần hít khi bazơ nicotin được trộn với canxi hydroxit $[\text{Ca}(\text{OH})_2]$ và $29.57\mu\text{g}$ /lần hít khi bazơ nicotin được trộn với kali hydroxit (KOH). Thử nghiệm đối chứng phân phối khoảng $0.55\mu\text{g}$ /lần hít khí dung nicotin trong điều kiện thử nghiệm giống nhau không có bất kỳ bazơ. Thú vị là, ở nhiệt độ trong phòng, việc phân phối đi khí dung nicotin chỉ hơi cao hơn so với bazơ nicotin được trộn với KOH khi so với NaOH.

Việc phân phối nicotin ở thử nghiệm mà sử dụng kali hydroxit (hydroxit kim loại kiềm) chỉ cao hơn một chút so với NaOH. Do vậy, các thử nghiệm sau được thực hiện sử dụng kali hydroxit làm chất ưu tiên.

Thử nghiệm # 2: Axit pyruvic được cho đi qua hỗn hợp nicotin bitartrat và kali hydroxit trong điều kiện hơi nóng tỏa nhiệt

Mục đích:

Trong các thử nghiệm trước đó, chúng ta đã lưu ý là nhiệt thoát ra từ phản ứng tỏa nhiệt đóng vai trò quan trọng trong việc tăng cường phân phối nicotin ban đầu ở dạng khí dung. Khảo sát hiện tại được thực hiện để thử nghiệm độ ổn định của việc tăng cường phân phối nicotin dạng khí dung bởi nhiệt tỏa nhiệt. Nicotin bitartrat được sử dụng như là nguồn của bazơ nicotin cho thử nghiệm này.

Vật liệu và phương pháp:

Dung dịch nicotin bitartrat được kiềm hóa: Hai nồng độ khác nhau của bazơ nicotin được kiềm hóa được chuẩn bị sử dụng các quy trình sau:

Khoảng 250mg muối nicotin bitartrat (tương đương 81 mg bazơ nicotin) được trộn với 500mg viên kali hydroxit trong ống nghiệm có tay cầm bên cạnh và 1mL nước cất được cho vào và trộn kỹ.

[Khoảng 125mg muối nicotin bitartrat (tương đương với 40mg bazơ nicotin) được trộn với 250mg viên kali hydroxit trong ống nghiệm có tay cầm bên cạnh và 1mL nước cất được cho vào và trộn kỹ.

Axit pyruvic: Khoảng 1mL axit pyruvic được cho vào ống nghiệm có tay cầm bên cạnh cho mỗi thử nghiệm và luồng không khí được đưa vào ống hút Pasteur.

Quy trình thử nghiệm: Dung dịch bazơ nicotin được kiểm hóa trong một ống nghiệm có tay cầm bên cạnh độc lập được nối với nguồn axit pyruvic theo phương pháp mô tả trong Thử nghiệm #1.

Kết quả:

Các mẫu được phân tích hàm lượng và lượng nicotin trung bình được phân phối trong mỗi 50 lần hít cho đến 150 lần hít được hoàn thành ở Bảng 2.

Bảng 2. Việc phân phối nicotin khi hơi axit pyruvic được cho đi qua dung dịch nicotin bitartrat được kiểm hóa trong điều kiện hơi nóng tỏa nhiệt

Đặc tính mẫu	Nicotin (μg /lần hít) được phân phối ở dạng khí dung khí:	
	Axit pyruvic được cho đi qua 81mg bazơ nicotin kiểm hóa (Thử nghiệm-A)	Axit pyruvic được cho đi qua 40mg bazơ nicotin kiểm hóa (Thử nghiệm-B)
50 lần hít-1	76,7	57,8
50 lần hít-2	32,4	24,1
50 lần hít-3	24,5	19,2

Thảo luận:

Kết quả cho thấy lượng nicotin được phân phối trong 50 lần hít thứ nhất (76.7 μg /lần hít ở Thử nghiệm-A và 57.8 μg /lần hít ở Thử nghiệm-B) có nghĩa là hơi nóng tỏa ra từ phản ứng tỏa nhiệt, do phản ứng kali hydroxit và nước, tăng cường đáng kể sự hình

thành khí dung nicotin với axit pyruvic trong 50 lần hít thứ nhất; thời gian cần cho 50 lần hít là khoảng 30 phút, trong đó hơi nóng được tạo ra từ phản ứng tỏa nhiệt luôn duy trì nhiệt độ cao. Kết quả thử nghiệm này là nicotin tăng cường trong 50 lần hít đầu tiên. Kết quả này một lần nữa xác nhận rằng việc sử dụng nhiệt trước đây của chúng ta để tăng cường phân phối nicotin và thể hiện rằng cơ chế chọn lọc cho việc đốt nóng này có thể ứng dụng để tăng cường việc phân phối trong một số lần hít cho thấy một lựa chọn có giá trị thực tiễn và thương mại. Với việc cách nhiệt hoàn toàn, nhiệt lượng tỏa ra sẽ hữu ích cho việc tăng cường phân phối đi qua thậm chí nhiều hơn 50 lần hít như nêu ở trên.

Thử nghiệm # 3: Axit pyruvic được cho đi qua hỗn hợp nicotin bitartrat và kali hydroxit

Mục đích: Thử nghiệm này được thiết kế để khảo sát xem việc phân phối nicotin ở dạng khí dung khi hơi axit pyruvic được cho đi qua bazơ nicotin kiềm hóa. Nicotin bitartrat được sử dụng như là nguồn của bazơ nicotin.

Vật liệu và phương pháp:

Dung dịch nicotin Bitartrat được kiềm hóa: Khoảng 500mg muối nicotin bitartrat (tương đương với 162mg bazơ nicotin) được trộn với 1g viên kali hydroxit trong ống nghiệm có tay cầm bên cạnh và 2mL nước cất được cho vào và trộn kỹ.

Axit Pyruvic: Khoảng 1mL axit pyruvic được đo vào trong ống nghiệm có tay cầm bên cạnh cho mỗi thử nghiệm và luồng khí được cho vào đi qua ống hút Pasteur.

Quy trình thử nghiệm:

Dung dịch bazơ nicotin được kiềm hóa trong một ống nghiệm có tay cầm bên cạnh độc lập (bởi vì nhiệt lượng tỏa ra có thể đo được) được nối ngay lập tức với nguồn axit pyruvic theo phương pháp mô tả trong Thử nghiệm #1.

Kết quả:

Các mẫu được phân tích hàm lượng nicotin và lượng nicotin trung bình được phân phối trong mỗi 50 lần hít của khối 35cc được hoàn thiện ở Bảng 3. Kết quả được so sánh

với dữ liệu thu được từ thiết kế thử nghiệm với lượng tương đương (700 μL) axit pyruvic và một lượng lớn hơn đáng kể (700mg) bazơ nicotin không được kiềm hóa.

Bảng 3. Sự phân phối nicotin khi hơi axit pyruvic được cho đi qua dung dịch nicotin bitartrat được kiềm hóa ở nhiệt độ bình thường so với sự phân phối nicotin từ bazơ nicotin không được kiềm hóa.

Đặc tính mẫu	Nicotin ($\mu\text{g}/\text{lần hít}$) được phân phối theo dạng khí dung	
	Axit pyruvic đi qua 162mg nicotin bitartrat được kiềm hóa (mỗi phẩy là trung bình của 50 lần hít)	Axit pyruvic đi qua 700mg bazơ nicotin không kiềm hóa (mỗi phẩy là trung bình của 40 lần hít)
1	91,9	27,93
2	74,9	25,30
3	63,2	22,41
4	54,5	17,38
5	N/A	15,30
Lượng nicotin trung bình (trong 200 lần hít) $\pm$ dung sai	71,12 $\pm$ 16,15	21,66 $\pm$ 5,29

Thảo luận:

Cần phải lưu ý rằng việc phân phối nicotin trong 200 lần hít (trung bình của 71.12 $\mu\text{g}/\text{lần hít}$) của thử nghiệm hiện tại được tăng lên đáng kể (khoảng 3.5 lần) khi so với kết quả thử nghiệm trước đó (giá trị nicotin trung bình là 21.66 $\mu\text{g}/\text{lần hít}$). Quan trọng hơn là, tổng lượng bazơ không chứa nicotin được sử dụng trong thử nghiệm hiện tại là thấp hơn đáng kể (162mg) so với thử nghiệm trước đó (700mg). Một phát hiện quan trọng khác là nicotin được phân phối trong 50 lần hít đầu tiên là cao hơn so với các lần hít sau đó. Chúng ta quan sát thấy khi muối nicotin phản ứng với kali hydroxit và nước, có một năng lượng đáng kể thoát ra ở dạng nhiệt (nhiệt tỏa nhiệt). Nhiệt độ cao (khoảng 80°C) được duy trì trong khoảng 15 đến 20 phút. Do đó, việc phân phối nicotin tăng lên trong 50 lần hít đầu tiên có lẽ là do nhiệt tỏa ra. Quan trọng là, tuy nhiên, việc phân phối nicotin được tăng cường trong các lần hít 100-200 không thể góp phần tạo ra sự phản

ứng tỏa nhiệt tức thời. Đúng hơn là, việc bổ sung thêm các hydroxit kim loại kiềm với nicotin per se (đó là một số tác dụng của việc thêm bazơ vào ngoài sự đun nóng tỏa nhiệt) tỏ ra là nguyên nhân cho việc tăng lên ổn định về lượng khí dung nicotin. Từ dữ liệu thử nghiệm hiện tại, có thể kết luận rằng việc sử dụng một chất từ các hydroxit kim loại kiềm đã giúp giảm lượng bazơ nicotin cần thiết để tạo ra khí dung hiệu quả với việc phân phối khí dung nicotin được tăng cường khi so với thử nghiệm đối chứng (trong đó không có sự có mặt của hydroxit kim loại kiềm).

Những quan sát này dẫn chúng ta tới thực hiện bộ thử nghiệm tiếp theo sử dụng các lượng muối nicotin nhỏ.

Thử nghiệm # 4: Axit pyruvic được cho đi qua lượng nicotin bitartrat giảm trong hỗn hợp kali hydroxit ở nhiệt độ bình thường

Mục đích:

Thử nghiệm này được thiết kế để xác định lượng nicotin bitartrat nhỏ nhất có thể được sử dụng để tạo thành khí dung hiệu quả với hơi axit pyruvic. Vì mục đích này, 3 lượng nicotin bitartrat khác nhau được sử dụng làm nguồn bazơ nicotin để tạo thành khí dung với hơi axit pyruvic. Các mẫu khí dung được thu với sự vắng mặt của nhiệt tỏa ra bằng cách đợi cho các ống nghiệm đạt đến nhiệt độ bình thường.

Vật liệu và phương pháp:

Dung dịch nicotin Bitartrat: Ba nồng độ khác nhau của bazơ nicotin được kiểm hóa cho các thử nghiệm này được chuẩn bị như sau:

Khoảng 32mg muối nicotin bitartrat (tương đương với 10mg bazơ nicotin) được trộn với 100mg viên kali hydroxit trong ống nghiệm có tay cầm bên cạnh và 200 μ L nước cất được cho vào và trộn kỹ.

Khoảng 20mg muối nicotin bitartrat (tương đương 6.5mg bazơ nicotin) được trộn với 100mg viên kali hydroxit trong ống nghiệm có tay cầm bên cạnh và 200 μ L nước cất được cho vào và trộn kỹ.

Khoảng 9mg muối nicotin bitartrat (tương đương 2.9mg bazơ nicotin) được trộn với 100mg viên kali hydroxit trong ống nghiệm có tay cầm bên cạnh và 200 μ L nước cất được cho vào và trộn kỹ.

Các dung dịch trên ở trong các ống nghiệm có tay cầm bên cạnh độc lập được giữ ở nhiệt độ bình thường trong 20 phút để cho phép các ống nghiệm đạt đến nhiệt độ bình thường.

Axit pyruvic: Khoảng 1mL axit pyruvic được đo vào trong ống nghiệm có tay cầm bên cạnh cho mỗi thử nghiệm và luồng khí được cho vào đi qua ống hút Pasteur.

[00263] Quy trình thử nghiệm: Phương pháp được mô tả ở Thử nghiệm #1 như dưới đây.

Kết quả: Các mẫu được phân tích hàm lượng nicotin và lượng nicotin trung bình được phân phối trong mỗi 10 lần hít trong 100 lần hít đầu tiên được hoàn tất ở Bảng 4.

Bảng 4. Việc phân phối nicotin khi hơi axit pyruvic được cho đi qua hỗn hợp của nicotin và dung dịch kali hydroxit có nồng độ thấp hơn ở nhiệt độ bình thường

Đặc tính mẫu	Nicotin (μ g/lần hít) được phân phối ở dạng khí dung (μ g)/lần hít khí		
	Axit pyruvic đi qua 10 mg nicotin trong kali hydroxit	Axit pyruvic đi qua 6,5 mg nicotin trong kali hydroxit	Axit pyruvic đi qua 2,9 mg nicotin trong kali hydroxit
10 lần hít-1	50,5	46,6	46,2
10 lần hít-2	53,5	35,3	33,6
10 lần hít-3	49,5	36,7	27,5
10 lần hít-4	35,9	24,2	26,0
10 lần hít-5	33,8	23,4	21,7
10 lần hít-6	31,2	24,4	21,9
10 lần hít-7	28,3	23,8	19,5
10 lần hít-8	25,7	23,3	17,9
10 lần hít-9	24,1	22,3	17,9
10 lần hít-10	22,9	20,7	18,8

Nicotin trung bình (trong 100 lần hít)±dung sai	35,55±11,57	28,07±8,48	25,10±8,94
---	-------------	------------	------------

Thảo luận:

Kết quả thử nghiệm này cho thấy lượng nicotin trung bình được phân phối trong 100 lần hít đầu tiên khí dung là 35.55 µg/lần hít với lượng nhỏ (10mg) nicotin trong dung dịch kali hydroxit, 28.07 µg/lần hít với lượng nhỏ hơn (6.5mg) nicotin trong dung dịch kali hydroxit, và 25.10µg/lần hít với lượng nhỏ hơn (2.9mg) nicotin trong dung dịch kali hydroxit. Cả 3 thử nghiệm cho thấy sự phân phối khí dung nicotin đáng kể thậm chí ở mức nicotin rất thấp khi so với thử nghiệm trước đó trong đó khoảng 700mg bazơ nicotin được sử dụng (Bảng 3). Tình cờ, việc phân phối nicotin khí dung với lượng nhỏ hơn (2.9mg) của nicotin được kiểm hóa là siêu việt hơn so với thử nghiệm mà sử dụng 700mg bazơ nicotin. Đáng lưu ý là việc bổ sung thêm kali hydroxit vào dung dịch nicotin bitartrat tạo thành khí dung nicotin hiệu quả thậm chí sử dụng lượng nhỏ nicotin.

Có thể kết luận rằng việc kết hợp nicotin bitartrat với kali hydroxit là hữu ích trong việc vượt qua việc suy giảm về phân phối khí dung nicotin trong 100 lần hít đầu tiên thậm chí ở nồng độ thấp hơn đáng kể của bazơ nicotin.

Thử nghiệm # 5: Đánh giá sự cân bằng khối đối với nicotin được phân phối ở dạng khí dung khi axit pyruvic được cho đi qua hỗn hợp nicotin bitartrat và kali hydroxit

Mục đích:

Mục đích cơ bản của thử nghiệm này là khảo sát lượng nicotin được phân phối ở dạng khí dung và để tính toán phần trăm hồi phục của nicotin. Mục đích thứ hai là nhằm xác định tính ổn định của lượng mong muốn khi phân phối nicotin với hai nồng độ khác nhau của các dung dịch nicotin bitartrat và kali hydroxit.

Vật liệu và phương pháp:

Các dung dịch nicotin bitartrat: Hai nồng độ khác nhau của bazơ nicotin được chuẩn bị theo các quy trình sau:

Khoảng 32mg muối nicotin bitartrat (tương đương 10mg bazơ nicotin) được trộn với 100mg viên kali hydroxit trong ống nghiệm có tay cầm bên cạnh và 200 μ L nước cất được cho vào và trộn kỹ.

Khoảng 9mg muối nicotin bitartrat (tương đương 2.9mg bazơ nicotin) được trộn với 100mg viên kali hydroxit trong ống nghiệm có tay cầm bên cạnh và 200 μ L nước cất được cho vào và trộn kỹ.

Các dung dịch trên ở trong các ống nghiệm có tay cầm bên cạnh độc lập được giữ ở nhiệt độ bình thường trong 20 phút để tránh bất kỳ ảnh hưởng nào của nhiệt tỏa ra vào sự hình thành khí dung nicotin.

Axit pyruvic: Khoảng 1mL axit pyruvic được đo vào trong ống nghiệm có tay cầm bên cạnh cho mỗi thử nghiệm và luồng khí được cho vào đi qua ống hút Pasteur.

Quy trình thử nghiệm: Các dung dịch bazơ nicotin được kiểm hóa trong ống nghiệm có tay cầm bên cạnh độc lập được nối với nguồn axit pyruvic theo phương pháp được mô tả ở Thử nghiệm #1 như dưới đây.

Kết quả:

Các mẫu được phân tích hàm lượng nicotin và lượng nicotin trung bình được phân phối trong mỗi 10 lần hít được hoàn tất ở Bảng 5.

Bảng 5. Việc phân phối nicotin khi hơi axit pyruvic được cho đi qua hỗn hợp của nicotin và dung dịch kali hydroxit

Đặc tính mẫu (10lần hít/mẫu)	Nicotin (μ g/lần hít) được phân phối bằng khí dung sử dụng:	
	Axit pyruvic đi qua 10mg bazơ nicotin được kiểm hóa	Axit pyruvic đi qua 2.9mg bazơ nicotin được kiểm hóa
1	45,5	44,9
2	45,0	37,5
3	44,4	27,7
4	42,4	20,9

5	41,5	23,0
6	36,9	24,2
7	37,4	22,1
8	40,3	25,6
9	36,8	20,0
10	33,2	17,6
11	33,1	13,9
12	29,3	11,0
13	32,2	0,0
14	32,0	0,0
15	30,9	0,0
16	27,5	Không áp dụng
17	31,2	Không áp dụng
18	23,8	Không áp dụng
19	25,5	Không áp dụng
20	27,1	Không áp dụng
21	22,7	Không áp dụng
22	22,6	Không áp dụng
23	20,6	Không áp dụng
24	20,6	Không áp dụng
25	23,0	Không áp dụng
26	24,4	Không áp dụng
27	20,7	Không áp dụng
28	20,9	Không áp dụng
	Nicotin trung bình (trong 280 lần hít) $\mu\text{g} \pm$ dung sai = $31,13 \pm 8,21$	Nicotin trung bình (trong 120 lần hít) $\mu\text{g} \pm$ dung sai = $24,03 \pm 9,43$

	Tổng lượng nicotin được phân phối trong 280 lần hít = 7,9mg	Tổng lượng nicotin được phân phối trong 120 lần hít = 2,88mg
	Độ hồi phục = 79,0%	Độ hồi phục = 99,3%

Thảo luận:

Tổng lượng nicotin được phân phối trong 280 lần hít đầu tiên từ thử nghiệm mà chứa 10mg nicotin trong kali hydroxit là khoảng 7,9mg với lượng nicotin trung bình là 31,13 μ g/lần hít. Tổng cộng nicotin được phân phối (trong 120 lần hít) trong thử nghiệm mà chứa khoảng 2,9mg bazơ nicotin được kiềm hóa là 2,88mg với lượng nicotin trung bình là 24,03 μ g/lần hít. Sự hình thành khí dung và phân phối vẫn còn tồn tại (bằng chứng là ta quan sát thấy có sự phân phối nicotin với hai con số ở lần hít thứ 280th) trong thử nghiệm mà chứa khoảng 10mg bazơ nicotin được kiềm hóa; trong khi sự hình thành khí dung chỉ kéo dài 120 lần hít trong thử nghiệm mà trong đó khoảng 2,9mg bazơ nicotin kiềm hóa được sử dụng. Cần lưu ý rằng sự hồi phục là khoảng 99,3% trong thử nghiệm trong đó 2,88mg bazơ nicotin kiềm hóa được sử dụng và độ hồi phục 79,0% trong đó 10mg bazơ nicotin kiềm hóa được sử dụng. Do đó, kết quả thử nghiệm này đã cho thấy rõ ràng hầu hết nicotin (nhiều hơn 79%) đã được sử dụng hiệu quả để tạo thành khí dung với axit pyruvic. Ngoài ra, kết quả thử nghiệm này cho thấy tính ổn định của việc phân phối khí dung nicotin phụ thuộc vào lượng nicotin trong kali hydroxit được sử dụng.

Thử nghiệm # 6: Khảo sát để phát triển thiết bị thích hợp để tạo ra và phân phối khí dung nicotin pyruvat

Mục đích:

Mục đích của bộ thử nghiệm này là nhằm đưa đề cương thí nghiệm thành một thiết bị có ứng dụng thương mại.

Thiết kế # 1: Axit pyruvic trong ống nghiệm có tay cầm bên cạnh và bazơ nicotin trong ống nghiệm thủy tinh có đường kính bên trong 2mm

Vật liệu và phương pháp

Dung dịch bazơ nicotin: Khoảng 10 μ L (10mg) bazơ nicotin được trộn với 30 μ L dung dịch bão hòa kali hydroxit. Dung dịch được phủ (4x10 μ L) lên bề mặt bên trong của 4 đoạn ống thủy tinh dài 10cm và có đường kính bên trong 2mm và các ống được phủ được cất trong ống Teflon có đường kính bên trong 8mm (đơn vị bazơ nicotin).

Axit pyruvic: Khoảng 1mL axit pyruvic(PA) được đo vào một ống nghiệm có tay cầm bên cạnh cho mỗi thử nghiệm và không khí được đi vào qua ống hút Pasteur (đơn vị axit pyruvic).

Quy trình thử nghiệm: Đơn vị bazơ nicotin được nối với đơn vị axit pyruvic và các mẫu khí dung được thu theo phương pháp mô tả ở Thử nghiệm #1.

Thiết kế # 1: Axit pyruvic trong ống nghiệm có tay cầm bên cạnh và nicotin trong kali hydroxit được phủ trên bề mặt bên trong của ống nghiệm thủy tinh có đường kính bên trong 2mm

Vật liệu và phương pháp

Dung dịch bazơ nicotin:

Khoảng 10 μ L (10mg) bazơ nicotin được trộn với 30 μ L dung dịch bão hòa kali hydroxit (KOH). Dung dịch được phủ (4x10 μ L) lên bề mặt bên trong của 4 đoạn ống nghiệm dài 10cm và đường kính bên trong 2mm và các ống được phủ được giữ trong ống nghiệm Teflon có đường kính bên trong 8mm (đơn vị bazơ nicotin)- Dung dịch 1

Khoảng 20 μ L (20mg) bazơ nicotin được trộn với 20 μ L dung dịch bão hòa kali hydroxit. Dung dịch được phủ (4x10 μ L) lên bề mặt bên trong của 4 đoạn ống nghiệm dài 10cm và đường kính bên trong 2mm và các ống được phủ được giữ trong ống nghiệm Teflon có đường kính bên trong 8mm (đơn vị bazơ nicotin)- Dung dịch 2

Khoảng 30 μ L (30mg) bazơ nicotin được trộn với 10 μ L dung dịch bão hòa kali hydroxit. Dung dịch được phủ (4x10 μ L) lên bề mặt bên trong của 4 đoạn ống nghiệm dài 10cm và đường kính bên trong 2mm và các ống được phủ được giữ trong ống nghiệm Teflon có đường kính bên trong 8mm (đơn vị bazơ nicotin)- Dung dịch 3.

Axit pyruvic: Khoảng 1mL axit pyruvic(PA) được đo vào một ống nghiệm có tay cầm bên cạnh cho mỗi thử nghiệm và không khí được đi vào qua ống hút Pasteur (đơn vị axit pyruvic).

Quy trình thử nghiệm: Đơn vị bazơ nicotin được nối với đơn vị axit pyruvic và các mẫu khí dung được thu theo phương pháp như mô tả ở Thử nghiệm #1 sau khi đợi 20 phút để cho nhiệt tỏa ra từ phản ứng tỏa nhiệt tan biến.

Kết quả:

Các mẫu được phân tích hàm lượng nicotin và lượng trung bình nicotin được phân phối trong mỗi 10 lần hít khí dung được hoàn tất ở Bảng 6.

Bảng 6. Việc phân phối nicotin khi axit pyruvic trong ống nghiệm có tay cầm bên cạnh được cho đi qua bazơ nicotin được kiềm hóa được phủ lên ống nghiệm

Đặc tính mẫu	Nicotin (μg /lần hít) được phân phối ở dạng khí dung sử dụng		
	Dung dịch 1*	Dung dịch 2**	Dung dịch 3***
Axit pyruvic đi qua nicotin ở KOH -1	67,8	62,0	73,4
Axit pyruvic đi qua nicotin ở KOH -2	64,5	58,6	70,0
Axit pyruvic đi qua nicotin ở KOH -3	56,0	57,4	68,2
Axit pyruvic đi qua nicotin ở KOH -4	52,4	54,3	64,8
Axit pyruvic đi qua nicotin ở KOH -5	47,6	47,6	64,2
Axit pyruvic đi qua nicotin ở KOH -6	43,9	48,1	67,3
Axit pyruvic đi qua nicotin ở KOH -7	44,4	40,1	64,8
Axit pyruvic đi qua nicotin ở KOH -8	44,1	35,0	64,4
Axit pyruvic đi qua nicotin ở KOH -9	42,4	36,1	60,2
Axit pyruvic đi qua nicotin ở KOH -10	40,7	32,2	53,8
Nicotin trung bình (trong 100 lần hít) $\mu\text{g} \pm$ dung sai	$50,37 \pm 9,5$	$47,14 \pm 10,8$	$65,10 \pm 5,4$

*10 μ L (10mg) bazơ nicotin được trộn với 30 μ L dung dịch bão hòa kali hydroxit;
 20 μ L (20mg) bazơ nicotin được trộn với 20 μ L dung dịch bão hòa kali hydroxit;*30 μ L (30mg) bazơ nicotin được trộn với 10 μ L dung dịch bão hòa kali hydroxit.

Thiết kế # 2: Axit pyruvic và nicotin trong kali hydroxit được phủ lên bề mặt bên trong của ống nghiệm có đường kính bên trong 2mm

Vật liệu và phương pháp

Dung dịch bazơ nicotin: Khoảng 2,7mg bazơ nicotin được trộn với 20 μ L dung dịch bão hòa kali hydroxit. Dung dịch được phủ lên bề mặt bên trong của 1 ống nghiệm dài 10cm và đường kính bên trong 2mm và ống được phủ được giữ trong ống nghiệm Teflon có đường kính bên trong 8mm (đơn vị bazơ nicotin).

Axit pyruvic: Khoảng 20 μ L axit pyruvic(PA) được phủ lên bề mặt bên trong của 1 ống nghiệm dài 10cm và đường kính bên trong 2mm và ống được phủ được giữ trong ống nghiệm Teflon có đường kính bên trong 8mm (đơn vị bazơ nicotin).

Quy trình thử nghiệm: Đơn vị bazơ nicotin được nối với đơn vị axit pyruvic và các mẫu khí dung được thu theo phương pháp như mô tả ở Thử nghiệm #1 sau khi đợi 20 phút để cho nhiệt tỏa ra từ phản ứng tỏa nhiệt tan biến.

Kết quả:

Các mẫu được phân tích hàm lượng nicotin và lượng trung bình nicotin được phân phối trong mỗi 5 lần hít khí dung được hoàn tất ở Bảng 7. Kết quả được so sánh với dữ liệu thu được từ thử nghiệm tương tự ngoại trừ việc bazơ nicotin không được trộn với dung dịch kali hydroxit

Bảng 7. Việc phân phối nicotin khi axit pyruvic được phủ trong ống nghiệm được cho đi qua nicotin trong kali hydroxit (KOH) được phủ lên ống nghiệm.

Đặc tính mẫu	Nicotin (μ g/lần hít) được phân phối ở dạng khí dung	
	Nicotin với KOH	Nicotin không với KOH
Axit pyruvic đi qua nicotin-1	75,2	29,5

Axit pyruvic đi qua nicotin-2	53,3	30,6
Axit pyruvic đi qua nicotin-3	34,9	25,1
Nicotin trung bình (trong 15lần hít) $\mu\text{g} \pm$ dung sai	$54,48 \pm 20,14$	$28,36 \pm 2,91$

Thiết kế # 3: Axit pyruvic được nạp vào bộ cắm làm thơm mát phòng và nicotin được phủ lên bề mặt bên trong của ống nghiệm thủy tinh có đường kính bên trong 2mm

Vật liệu và phương pháp

Bazơ nicotin: Khoảng 5mg bazơ nicotin được trộn với 15 μL dung dịch bão hòa kali hydroxit. Dung dịch được phủ lên bề mặt bên trong của hai ống nghiệm dài 10cm và đường kính bên trong 2mm (được sắp song song) và hai ống nghiệm trống nữa (không được phủ) có cùng kích cỡ được dùng để làm loãng không khí. Mọi ống nghiệm được chứa trong ống Teflon có đường kính bên trong 8mm (đơn vị bazơ nicotin).

Axit pyruvic: Khoảng 140 μL axit pyruvic (PA) được nạp vào mẫu bắc làm thơm mát phòng được làm bằng hỗn hợp sợi PE và PP (được bán dưới tên sợi X-40495 từ công ty Porex Technologies) và được đưa vào trong ống Teflon có đường kính bên trong 6mm (đơn vị axit pyruvic).

Quy trình thử nghiệm: Đơn vị bazơ nicotin được nối với đơn vị axit pyruvic và các mẫu khí dung được thu theo phương pháp mô tả ở Thử nghiệm #1 sau khi đợi 20 phút cho nhiệt từ phản ứng tỏa nhiệt tan biến.

Kết quả:

Các mẫu được phân tích hàm lượng nicotin và lượng trung bình nicotin được phân phối trong mỗi 10 lần hít khí dung được hoàn tất ở Bảng 8. Kết quả được so sánh với dữ liệu thu được từ thử nghiệm tương tự ngoại trừ việc bazơ nicotin không được kiềm hóa (nicotin không được kiềm hóa).

Bảng 8. Việc phân phối nicotin khi axit pyruvic được nạp vào một bộ làm thơm phòng được cho đi qua nicotin trong kali hydroxit được phủ trong các ống nghiệm thủy tinh

Đặc tính mẫu	Nicotin ($\mu\text{g/lần hít}$) được phân phối ở dạng khí dung	
	Nicotin với KOH	Nicotin không có KOH
Axit pyruvic đi qua nicotin-1	27,5	7,1
Axit pyruvic đi qua nicotin-2	24,3	6,2
Axit pyruvic đi qua nicotin-3	24,5	6,4
Axit pyruvic đi qua nicotin-4	24,6	5,7
Axit pyruvic đi qua nicotin-5	17,8	2,2
Nicotin trung bình (trong 50lần hít) $\mu\text{g} \pm$ dung sai	23,7 $\pm$ 3,58	5,5 $\pm$ 1,92
Thử nghiệm đối chứng		
Không có gì đi qua Nicotin-1	3,2	3,5
Không có gì đi qua Nicotin-2	3,0	3,5
Không có gì đi qua Nicotin-3	3,0	2,1
Không có gì đi qua Nicotin-4	2,6	2,9
Không có gì đi qua Nicotin-5	2,5	2,3
Nicotin trung bình (trong 50lần hít) $\mu\text{g} \pm$ dung sai	2,7 $\pm$ 0,29	2,4 $\pm$ 0,65

Thảo luận: Kết quả của Thử nghiệm 6 minh họa việc sử dụng các cấu kiện thiết bị giống với những gì có thể được sử dụng ở các thiết kế sản phẩm thực tế để phân phối khí dung nicotin cho việc hít vào. Việc tăng lên ổn định về hàm lượng nicotin, độc lập với bất kỳ phản ứng tỏa nhiệt nào, kết quả từ việc sử dụng một hydroxit kim loại kiềm với nicotin, như ở thiết kế #1-3 như mô tả ở trên. Trong mọi trường hợp, việc phân phối cơ bản của nicotin thiếu vắng các yếu tố nhiệt ngoại sinh cho thấy lợi ích của việc sử dụng một hydroxit kim loại kiềm kết hợp với nicotin để tăng hàm lượng nicotin.

Thử nghiệm # 7: Khảo sát để lựa chọn tỷ lệ thích hợp giữa nicotin và kali hydroxit để tạo ra và phân phối khí dung nicotin pyruvat

Mục đích:

Mục đích của thử nghiệm này là để lựa chọn tỉ lệ thích hợp giữa nicotin và kali hydroxit để tạo ra và phân phối lượng ổn định khí dung nicotin pyruvat.

Vật liệu và phương pháp

Dung dịch bazơ nicotin: Khoảng 10 μ L (10mg) bazơ nicotin được trộn với 200 μ L nước mà chứa 10 hoặc 20 hoặc 40 hoặc 60 hoặc 80 hoặc 100 hoặc 200mg kali hydroxit ở ống nghiệm có tay cầm bên cạnh (đơn vị bazơ nicotin). Các đơn vị bazơ nicotin được giữ ở nhiệt độ bình thường trong 1 giờ (để làm nguội sau khi tạo ra nhiệt tỏa nhiệt) trước các thử nghiệm.

Axit pyruvic: Khoảng 1mL axit pyruvic(PA) được đo vào một ống nghiệm có tay cầm bên cạnh cho mỗi thử nghiệm và không khí được đi vào qua ống hút Pasteur (đơn vị axit pyruvic).

Quy trình thử nghiệm: Đơn vị bazơ nicotin được nối với đơn vị axit pyruvic và các mẫu khí dung được thu theo phương pháp như mô tả ở Thử nghiệm #1.

Kết quả:

Các mẫu được phân tích hàm lượng nicotin và lượng trung bình nicotin được phân phối trong mỗi 20 lần hít khí dung được hoàn tất ở Bảng 10.

Bảng 10. Việc phân phối nicotin khi hơi axit pyruvic được cho đi qua tỉ lệ khác nhau giữa kali hydroxit và bazơ nicotin

Đặc tính mẫu	Việc phân phối nicotin trung bình trong 20 lần hít (μ g/lần hít) khi hơi axit pyruvic đi qua nicotin (10 μ L), nước (200 μ L) và						
	10mg KOH	20mg KOH	40mg KOH	60mg KOH	80mg KOH	100mg KOH	200mg KOH
Lần 1 - 20 lần hít	7,2	33,0	41,1	38,3	39,2	43,3	28,1

Lần 2 - 20lần hít	3,1	20,9	38,8	46,6	38,5	31,0	13,5
Lần 3 - 20lần hít	1,9	17,3	36,0	48,7	35,6	25,0	8,4
Lần 4 - 20lần hít	2,0	19,2	38,1	46,7	30,6	22,9	5,4
Lần 5 - 20lần hít	2,0	14,4	37,8	36,8	30,4	22,4	4,4
Nicotin trung bình (trong 100 lần hít) $\mu\text{g}/\text{lần hít} \pm$ dung sai	3,24 $\pm 2,3$	20,97 $\pm 7,2$	38,86 $\pm 1,9$	43,42 $\pm 5,5$	34,85 $\pm 4,2$	28,92 $\pm 8,7$	11,98 $\pm 9,7$

Thảo luận:

Kết quả của Thử nghiệm 7 cho thấy việc phân phối khí dung nicotin với tỉ lệ khác nhau giữa kali hydroxit với bazơ nicotin trong nước. Đáng lưu ý là độ tăng cường ổn định về việc phân phối nicotin đạt được ở tỉ lệ nicotin và kali hydroxit là 10:40, 10:60, 10:80 và 10:100 trong khi tỉ lệ tỏ ra ưu việt hơn ba tỉ lệ kia. Do đó, bằng cách điều chỉnh tỉ lệ giữa nồng độ kali hydroxit và bazơ nicotin, việc phân phối khí dung nicotin được có thể đối chứng đến mức tối ưu nếu cần thiết. Độ pH được đo cao hơn với mỗi lượng kali hydroxit tăng lên. Do đó, nhiều độ kiềm pH ở đây sẽ không tương quan với việc phân phối nicotin.

Việc phân phối nicotin lớn hơn ở nồng độ trung gian của KOH thay vào đó liên quan đến sự xuất hiện của một thể nhũ tương gồm các hạt nhỏ xiu nicotin lơ lửng trong dung dịch nước của KOH. Nồng độ thấp của KOH (ví dụ. 10mg KOH trong 200microlit nước) là không đủ để dẫn đến việc tách pha này. Nồng độ rất cao (ví dụ., 200mg KOH trong 200microlit nước), trong khi tạo ra sự tách pha, không làm ổn định hóa thể nhũ dung dịch nicotin-trong-KOH gồm các hạt nhỏ nicotin bao quanh bởi dung dịch KOH. Thay

vào đó, một lớp nicotin liên tục được tạo thành, có lẽ do độ căng bề mặt gia tăng của dung dịch nước KOH cô đặc cao (PM Dunlap and SR Faris, Surface Tension of Aqueous Solutions of Potassium Hydroxide, Nature 196, 1312-1313, 1962). Không có thể nhũ ổn định, sự gia tăng của hàm lượng nicotin qua nhiều lần hít, không được thấy dưới điều kiện thử nghiệm. Đó là, sự gia tăng của việc phân phối nicotin có thể phụ thuộc vào sự cô lập của axit pyruvic trong dung dịch KOH xung quanh các hạt nhỏ chứa nicotin.

Thử nghiệm # 8: Sàng lọc các chất hóa học bổ sung để tạo ra và phân phối khí dung nicotin pyruvat

Mục đích:

Mục đích của thử nghiệm này là để khai thác một số hóa chất bổ sung (tốt hơn là các hydroxit/oxit kim loại kiềm và hydroxit/oxit kim loại kiềm thổ) và các muối ngoài kali hydroxit để tạo ra và phân phối lượng ổn định khí dung nicotin pyruvat.

Vật liệu và Phương pháp

Dung dịch bazơ nicotin: Khoảng 10 μ L (10mg) bazơ nicotin được trộn với 300 μ L nước mà chứa 100mg bazơ và muối chọn lọc ở ống nghiệm có tay cầm bên cạnh (đơn vị nicotin). Các đơn vị nicotin được giữ ở nhiệt độ bình thường trong 1 giờ (để nguội đi nếu có nhiệt tỏa ra) trước các thử nghiệm. Danh sách các ứng cử viên sau được sàng lọc xem khả năng của chúng để tăng cường việc phân phối khí dung nicotin ổn định.

Các oxit và hydroxit kim loại kiềm

Kali hydroxit (KOH)

Kali butoxit bậc ba [(CH₃)₃COK]

Kali peoxit (KO₂)

Natri hydroxit (NaOH)

Natri butoxit [CH₃(CH₂)₃ONa]

Natri butoxit bậc ba [(CH₃)₃CONa]

Lithi oxit (Li_2O)

Các oxit kim loại kiềm thổ:

Canxi oxit (CaO)

Berili oxit (BeO)

Bari oxit (BaO)

Bari peoxit (BaO_2)

Các muối:

Kali clorua (KCl)

Natri clorua (NaCl)

Natri carbonat (Na_2CO_3)

Natri xitrat [$\text{HOC}(\text{COONa})(\text{CH}_2\text{COONa})_2$]

Amoni sulfat [$(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$]

Axit pyruvic: Khoảng 1mL axit pyruvic (PA) được đo vào một ống nghiệm có tay cầm bên cạnh cho mỗi thử nghiệm và không khí được đi vào qua ống hút Pasteur (đơn vị axit pyruvic).

Quy trình thử nghiệm: Đơn vị bazơ nicotin được nối với đơn vị axit pyruvic và các mẫu khí dung được thu theo phương pháp như mô tả ở Thử nghiệm #1.

Kết quả:

Các mẫu được phân tích hàm lượng nicotin và lượng trung bình nicotin được phân phối trong mỗi 60 lần hít khí dung được hoàn tất ở Bảng 11.

Bảng 11. Việc phân phối nicotin khi hơi axit pyruvic được cho đi qua một số hỗn hợp hydroxit/oxit kim loại kiềm, oxit kim loại kiềm thổ và muối của nicotin ở nhiệt độ bình thường

Đặc tính mẫu	Nicotin trung bình (μg)/lần hít	Độ pH sau thử nghiệm
Hydroxit và oxit kim loại kiềm		
PA đi qua nicotin + kali hydroxit	41,04	14,2
PA đi qua nicotin + natri hydroxit	28,87	11,0
PA đi qua nicotin + lithi oxit	36,01	11,5
Các oxit kim loại kiềm thổ		
PA đi qua nicotin + bari oxit	14,18	13,3
Các muối		
PA đi qua nicotin + kali clorua	16,50	08,9
PA đi qua nicotin + natri clorua	19,20	08,4
PA đi qua nicotin + natri carbonat	13,98	10,8
PA đi qua nicotin + natri xitrat	11,56	08,5
PA đi qua nicotin + amoni sulfat	21,22	05,2
Đối chứng		
PA đi qua nicotin (10 μL) + nước (300 μL)	00,41	08,0
PA đi qua nicotin (10 μL)	25,62	08,0

Thảo luận: Kết quả của Thử nghiệm 8 rõ ràng cho thấy các hydroxit/oxit kim loại kiềm (kali, natri và lithi) là nhóm hiệu quả nhất để tạo ra và phân phối lượng nicotin khí dung ổn định và tăng cao khi so với các oxit kim loại kiềm thổ (beri, canxi và bari). Trong số các hydroxit/oxit kim loại kiềm được thử nghiệm, các hydroxit/oxit kali và lithi được xác nhận là các ứng cử viên siêu việt nhất để thực hiện việc phân phối nicotin ở dạng khí dung.

Hơn nữa, khí dung nicotin được phân phối trong các thử nghiệm trong đó các dung dịch muối được trộn với bazơ nicotin được thấy là mang lại kết quả tốt. Mặc dù thử nghiệm đối chứng (không có nước, muối hoặc các hydroxit/oxit kim loại kiềm và oxit kim loại kiềm thổ) đã phân phối khoảng 25,62 μg /lần hít nicotin ở dạng khí dung, trộn lẫn các dung dịch muối chọn lọc với bazơ nicotin có thể chứng tỏ ưu điểm trong việc tăng cường phân phối nicotin ở dạng khí dung khi so với kết quả thử nghiệm đối chứng, vì hai lý do:

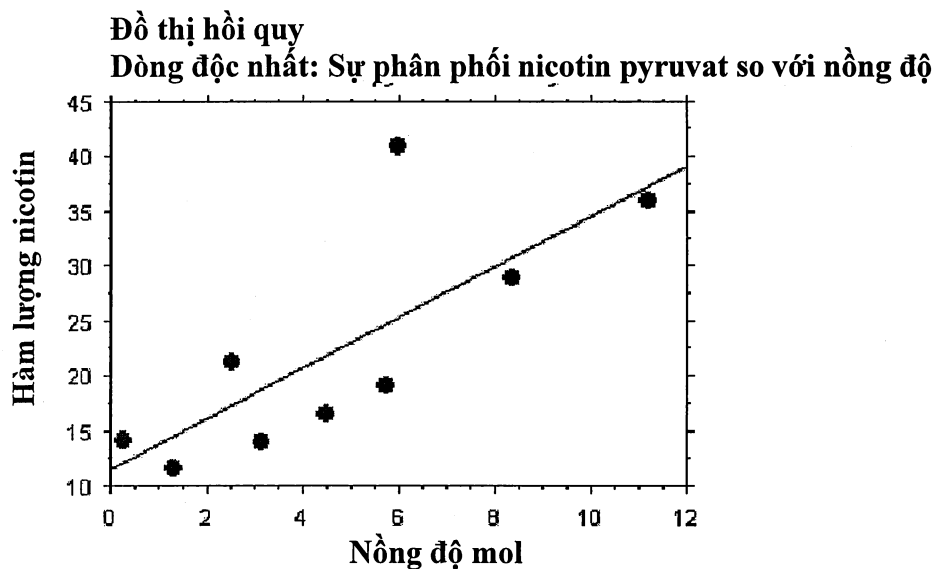
1) Nicotin được biết là để tạo ra một hỗn hợp đẳng phí với nước mà có thể hòa tan vào trong các pha nicotin và nước riêng biệt trong phạm vi nhất định của nồng độ nicotin và nhiệt độ. C.S. Hudson, Zeit. Phys. Chem., 47, 113 (1904). Bằng việc tạo ra sự phân

tách từ dung dịch nước đẳng phí như ở Thử nghiệm #7 trên, việc phân phối nicotin sẽ được tăng cường so với nicotin được pha loãng trong khối nước tương tự; và

2) bằng cách cho phép sử dụng một khối dung dịch lớn hơn với bazơ nicotin nguyên chất, dung dịch có thể được trải rộng trên một diện tích lớn hơn, thúc đẩy sự bay hơi của nicotin hiệu quả hơn.

Không có ý định bị hạn chế bởi bất kỳ học thuyết cụ thể nào về cơ chế, lượng hơi nicotin tăng lên từ các dung dịch nicotin chứa nước với, ví dụ., KCl và KOH như ở trên, có thể thể hiện hiệu quả của chất điện giải “sự tách muối” bazơ nicotin từ dung dịch. Trong ngành hóa chất công nghiệp, điều này sẽ tương ứng về khái niệm với sự chưng cất hiệu ứng muối như là việc sử dụng kali axetat trong việc tách hỗn hợp đẳng phí giữa nước và etanol. Schmit, D., Vogelpohl, A. (1983). Distillation of ethanol-water solutions in the presence of potassium acetate. *Separation Science and Technology*, 18 (6), 547-554. Nói chung, hiệu ứng tách muối này sẽ hiệu quả nhất khi các chất điện giải có độ tan phân kỳ cao trong bazơ nicotin và muối, với độ tan cao trong nước và độ tan thấp trong bazơ nicotin. Công nghệ phát triển trong lĩnh vực sản xuất bioetanol đối với sự chưng cất hiệu ứng muối của etanol từ các hỗn hợp đẳng phí chứa nước mang lại một khung phân tích để đánh giá các muối khác ngoài những loại được thử nghiệm ở đây. R. T. P. Pinto, M. R. Wolf-Maciel, L. Lintomen, Saline extractive distillation process for ethanol purification, *Computers & Chemical Engineering*, Volume 24, Issues 2-7, 15 July 2000, Pages 1689-1694; Mario Llano-Restrepo, Jaime Aguilar-Arias, Modeling and simulation of saline extractive distillation columns for the production of absolute ethanol, *Computers & Chemical Engineering*, Volume 27, Issue 4, 15 April 2003, Pages 527-549.

Chúng tôi thử nghiệm sự phụ thuộc của sự khí dung hóa nicotin vào nồng độ bằng cách tính toán nồng độ mol của dung dịch các chất ở Bảng 11. Biểu đồ dưới đây thể hiện rằng có mối tương quan tốt (hệ số tương quan $r = 0,76$ và giá trị $p = 0,016$). Để so sánh, các hợp chất không tan như là beri oxit hoặc canxi oxit không cải thiện sự phân phối nicotin đi qua dung dịch nước đối chứng (dữ liệu không chỉ rõ). Các hợp chất tạo thành chất điện giải khác được thử nghiệm gồm kali butoxit bậc ba, kali peoxit, natri butoxit, natri butoxit bậc ba, và bari peoxit.



Ngoài hiệu ứng tách muối, sự đốt nóng nhẹ được thiết lập tốt bởi vì dẫn đến sự dịch chuyển thành tình trạng hai pha nicotin và nước. C.S. Hudson, Zeit. Phys. Chem., 47, 113 (1904). Việc tăng đủ về nồng độ ion có thể làm thay đổi nhiệt độ chuyển pha để cần mức độ đốt nóng thấp hơn hoặc thậm chí không đốt nóng tí nào để dẫn đến sự chuyển đổi.

Việc đốt nóng hỗn hợp tách muối ngoài ra còn tương ứng về khái niệm với sự chưng cất hiệu quả muối như đề cập ở trên. Điều này phù hợp với xu hướng chung của việc phân phối nicotin ban đầu cao hơn đối với các bazơ mạnh (KOH, NaOH) và với muối (KCl, NaCl). Do đó, các hợp chất tạo ra chất điện giải mà tỏa nhiệt khi hòa tan trong nước sẽ được ưu tiên hơn trong các phương án nhất định.

Theo các phương án khi hợp chất tăng cường phân phối là một axit như là axit pyruvic, axit có thể theo thời gian hòa tan vào nguồn nicotin và axit hóa nó. Sự axit hóa này được kết hợp với sự phân phối nicotin giảm dần theo thời gian, có lẽ do sự trung hòa của bazơ nicotin (pKa của nicotin được proton hóa là 8,5). Do đó, trong các phương án này, các hợp chất tạo ra chất điện phân được ưu tiên là tỏa nhiệt khi hòa tan trong nước và ngoài ra là các bazơ mạnh (tức là, chúng có độ pH nicotin/nước > 11, 12, 13 hoặc 14). Loại được ưu tiên đặc biệt trong khía cạnh này là KOH.

Các thiết bị được lấy làm ví dụ được làm thích ứng để sử dụng với các phương án nêu trên

Các thiết bị phân phối theo một số phương án gồm vỏ mô phỏng vật dụng hút thuốc lá. Khoang chứa có thể giả vờ về kích cỡ, hình dáng, và/hoặc cấu hình của bất kỳ vật dụng nào được sử dụng cho vật dụng hút thuốc lá. Những ví dụ không hạn chế về vật dụng hút thuốc lá theo sáng chế gồm thuốc lá điếu, xì gà, thuốc lá hờ hai đầu và tẩu hút.

Các thiết bị phân phối theo một số phương án gồm khoang chứa mà giả vờ làm dụng cụ xông được chất. Khoang chứa có thể giả vờ về kích cỡ, hình dáng, và/hoặc cấu hình của bất kỳ thiết bị được chất nào để dùng cho việc hít. Những ví dụ không hạn chế về dụng cụ xông được chất theo sáng chế gồm, dụng cụ xông định liều, dụng cụ xông định liều được nén, dụng cụ xông dạng bột khô, và dụng cụ xông trên cơ sở chất lỏng.

Thiết bị được lấy làm ví dụ 1

Theo chỉ dẫn ở Fig.1, thiết bị để hình thành và phân phối khí dung nicotin cho người sử dụng theo phương án của sáng chế được chỉ dẫn. Cụ thể là, ống hít nicotin 10 có kích cỡ, hình dạng và bề ngoài của một điếu thuốc lá. Ống hít nicotin 10 gồm khoang chứa 12, mà có hình dạng trụ thon dài và rộng. Để cho dòng khí đi qua ống hít 10, khoang chứa 12 gồm đầu vào khí 14 và đầu ra khí 16 nằm đối diện này.

Phần khoang chứa 12 nằm giữa đầu vào khí 14 và đầu ra khí 16 được chia thành ba khoang nhỏ có khả năng giữ chất thứ nhất, chất thứ hai và/hoặc chất thứ ba. Chất thứ nhất, chất thứ hai hoặc chất thứ ba có thể gồm hơi tạo thành thuốc như là nicotin.

Như được minh họa ở Fig.2, ống hít nicotin 10 gồm khoang thứ nhất 18, khoang thứ hai 20, và khoang thứ ba 22. Nicotin, tốt hơn là ở dạng bazơ tự do, có thể đặt ở một trong bất kỳ ba khoang. Ví dụ, nicotin có thể được đặt trong khoang thứ hai 20. Một hợp chất tăng cường phân phối thích hợp, như là axit, được đặt ở khoang thứ nhất 18. Axit thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng. Ví dụ, axit pyruvic có thể được đặt trong khoang thứ nhất 18. Axit pyruvic là chất bay hơi mà có áp suất hơi lớn ở nhiệt độ bình thường. Do đó, bất kỳ khoảng không tự do nào bên trong khoang thứ nhất 18 sẽ được lấp bằng hơi axit pyruvic ở mức độ nào đó, đó là, axit pyruvic thể khí. Mặc dù áp suất hơi của nicotin ít hơn của axit pyruvic, nicotin cũng là một chất bay hơi. Tương tự, bất kỳ khoảng không tự do nào bên trong khoang thứ hai 20 sẽ được lấp bằng hơi nicotin ở mức độ nào đó.

Chúng ta cần phải đánh giá cao việc axit pyruvic được giữ trong khoang thứ nhất 18 trên bộ phận nguồn hợp chất tăng cường phân phối (không chỉ rõ) và nicotin được giữ trong khoang thứ hai 20 trên bộ phận nguồn nicotin (không chỉ rõ). Ngoài ra, chất thứ ba có thể được giữ trên bộ phận nguồn thứ ba (không chỉ rõ) bên trong khoang thứ ba 22. Ngoài ra, một hoặc nhiều bộ phận nguồn lần lượt có thể là trong tổng thể của hoặc một phần của các khoang 18, 20, và 22.

Bộ phận nguồn hợp chất tăng cường phân phối có thể có kích cỡ và hình dáng mà cho phép dòng khí tiếp xúc với hơi axit và đi qua khoang thứ nhất 18. Bộ phận nguồn nicotin có thể có kích cỡ và hình dáng mà cho phép dòng khí tiếp xúc với nicotin và đi qua khoang thứ hai 20. Bộ phận nguồn thứ ba có kích cỡ và hình dáng mà cho phép dòng khí tiếp xúc với chất thứ ba và đi qua khoang thứ ba 22.

Bộ phận nguồn hợp chất tăng cường phân phối có thể gồm bất kỳ vật liệu thích hợp nào có khả năng giữ axit trên bề mặt của nó trong khi cho phép hơi axit thoát ra vào môi trường xung quanh. Bộ phận nguồn nicotin có thể gồm bất kỳ vật liệu thích hợp nào có khả năng giữ nicotin trên bề mặt của nó trong khi cho phép hơi nicotin thoát ra vào môi trường xung quanh. Bộ phận nguồn thứ ba có thể gồm bất kỳ vật liệu thích hợp nào có khả năng giữ chất thứ ba. Theo các phương án cụ thể, vật liệu thích hợp giữ chất thứ ba trên bề mặt của nó trong khi cho phép hơi của chất thứ ba thoát ra vào môi trường xung quanh.

Tốt hơn là, vật liệu bộ phận nguồn thích hợp là trơ với bất kỳ chất nào được đặt ở bề mặt của nó. Ngoài ra, vật liệu thích hợp tốt hơn là hấp phụ đối với bất kỳ chất nào được đặt trên bề mặt của nó do vậy mà chất đó bị hấp phụ trên bề mặt của vật liệu. Mặc dù, một vật liệu có cả đặc tính hấp phụ và hấp thụ có thể có thể được sử dụng, vật liệu có khả năng giữ hợp chất tăng cường phân phối, nicotin và/hoặc chất thứ ba mặc dù hấp phụ được ưu tiên hơn. Các ví dụ không giới hạn gồm thủy tinh, nhôm, PET, PBT, PTFE, ePTFE, và BAREX[®], tốt hơn là ở dạng mạng có sợi.

Vật liệu hấp phụ có thể hoạt động qua hành động mao dẫn để liên tục đưa chất đến bề mặt của vật liệu hấp phụ.

Khoang thứ ba 22 có thể chứa chất tinh lọc. Ví dụ, than hoạt tính có thể nằm trong khoang thứ ba 22 sử dụng phương pháp bất kỳ mà cung cấp cho khoang thứ ba 22 khả năng tinh lọc khí. Phương pháp thích hợp đã biết đến rộng rãi trong lĩnh vực này. Ví dụ, than củi có thể đặt trong khoang thứ ba 22 làm chất khử mùi hoặc lõi lọc than.

Khi hoạt động, người sử dụng hít ở đầu vào khí 16 của ống hít nicotin 10, như chỉ dẫn ở Fig.3. Chân không một phần được tạo ra bởi hành động hít kéo dòng khí đi vào khoang chứa 12 đi qua đầu vào khí 14. Dòng khí đi vào khoang thứ nhất 18 và giữ hơi axit bằng cách cho đi qua bộ phận nguồn axit pyruvic được giữ ở khoang thứ nhất 18. Dòng khí mà đi ra khoang thứ nhất 18 và sau đó đi vào khoang thứ hai 20 là dòng khí chứa axit. Dòng khí chứa axit tạo ra dòng các hạt chứa nicotin bằng cách cho đi qua nicotin được giữ bởi bộ phận nguồn nicotin trong khoang thứ hai 20. Dòng hạt chứa nicotin được đi qua khoang thứ ba 22 và thoát ra ngoài qua đầu khí ra 16 đi vào miệng của người sử dụng. Bất kỳ axit không phản ứng nào được loại bỏ khỏi dòng hạt chứa nicotin qua lõi lọc than hoạt tính ở khoang thứ ba 22. Cần đáng giá cao rằng axit pyruvic có thể được giữ ở trên bộ phận thứ nhất ở khoang thứ nhất 18 và/hoặc nicotin có thể được giữ ở trên bộ phận thứ hai ở khoang thứ hai 20. Ngoài ra, chất thứ ba, như là chất tinh lọc hoặc tạo mùi, có thể được giữ ở trên bộ phận thứ ba ở khoang thứ ba 22. Ngoài ra, các bộ phận thứ nhất, thứ hai, và thứ ba lần lượt có thể là trong tổng thể của hoặc một phần của các khoang 18, 20, và 22.

Thiết bị được lấy làm ví dụ 2

Thiết bị được lấy làm ví dụ được minh họa và mô tả theo tham chiếu ở Fig.4-6. Theo Fig.4, các bộ phận của thiết bị được chỉ dẫn ở biểu đồ lắp ráp. Nguồn hợp chất tăng cường phân phối 30 và nguồn nicotin 40 tùy ý được sản xuất và lưu trữ bởi vì cấu kiện độc lập thường có nắp chắn đầu dễ vỡ 35 và 45 nhiệt bịt kín ở các đầu. Hai bộ phận 30 và 40 được đưa vào khoang chứa thứ nhất 50. Khoang chứa thứ nhất 50, nguồn chứa hợp chất tăng cường phân phối 30 và nguồn nicotin 40, do đó được đưa vào khoang chứa thứ hai 100. Các khoang chứa 50 và 100 và các bộ phận 30 và 40 thường nhô ra ống dài bằng nhựa. Cũng được nhét vào khoang chứa thứ hai 100 là bộ phận đốt nóng 95. Bộ phận đốt nóng 95 thường là lá mỏng đốt nóng linh hoạt mà có kết cấu để bọc xung quanh khoang chứa 50 và tiếp xúc với khoang chứa 50 đủ để có khả năng đốt nóng nguồn hợp chất tăng

cường phân phối 30 và/hoặc nguồn nicotin 40 đến nhiệt độ mong muốn (ví dụ 40 độ C). Bộ phận đốt nóng 95 cũng được thích ứng để tiếp xúc với pin 130 để cung cấp năng lượng cho bộ phận lá đốt nóng 95.

Bộ phận lọc 80 được thích ứng để đưa vào bằng cách trượt và khoá then tự động vào khoang chứa thứ hai 100. Bộ phận lọc 80 gồm khoang lọc 75 được thích ứng để chứa lõi lọc 70. Lõi lọc 70 thường là lõi lọc than và có thể chứa một số hợp chất bay hơi khác như là chất tạo mùi thường sử dụng trong thuốc lá. Bộ phận lọc 80 có thể đầu niêm phong dạng lá 150 để bịt kín cấu hình sử dụng trước đã lắp giáp 160.

Bộ phận lọc 80 có kẽ hở 90 mà sắp thẳng hàng với kẽ hở 110 của khoang chứa thứ hai 100. Như được lắp giáp, đầu vào khí 140 được tạo thành. Bộ phận lọc 80 và khoang chứa thứ hai 100 có cấu hình cho phép quay trượt để lựa chọn kích cỡ độ mở của đầu vào khí 140. Đầu vào khí 140 tạo thành khi bộ phận lọc 80 được đưa hoàn toàn vào khoang chứa thứ hai 100 như chỉ dẫn là 170. Việc đưa vào hoàn toàn của bộ phận lọc 80 cũng ép bộ phận thấm thấu 60 đi qua các rào chắn để vỡ 35 và 45 để mở ra các bộ phận này để cho luồng khí thông suốt từ đầu vào 140 đến kẽ hở phân phối hạt 180.

Fig.5 cho thấy các cấu trúc khác nhau đối với nguồn hợp chất tăng cường phân phối 30 và nguồn nicotin 40. Hợp chất tăng cường phân phối theo cấu hình này thường là axit dễ bay hơi mà có thể được giữ bằng cách hấp phụ lên ổ cắm được nung kết 310, bắc PE 320, bó sợi 330, ống mutilumen 340 hoặc 350, vật liệu vải 360 dệt hoặc không dệt PET, PBT, hoặc PETG, hỗn hợp tinh điện PET 370, hoặc đường xoắn ốc quấn quanh vật liệu không dệt 380.

Fig.6 cho thấy một số phương án của thiết bị trong đó thiết bị gồm phần có thể sử dụng lại 210 và phần dùng một lần 200. Theo Fig.1, phần dùng một lần 200 gồm nguồn hợp chất tăng cường phân phối 30 và nguồn nicotin 40, khoang chứa thứ nhất 50, và bộ phận lọc 80. Phần có thể sử dụng lại 210 gồm khoang chứa thứ hai 100, bộ phận đốt nóng 95 và pin 130.

Thiết bị được lấy làm ví dụ 3

Thiết bị được lấy làm ví dụ hoàn toàn có thể sử dụng lại được minh hoạ ở Fig.7. Hai cấu hình khác nhau được minh hoạ trong đó phần 410 và 420 hoặc 430 và 440 có thể gắn kèm theo kiểu đảo ngược. Ví dụ các phần có thể nhô ra bằng nhựa được thích ứng và có kích thước để cho phép việc khoá tự động và tháo rời nhiều lần. Các phần tháo rời 420 hoặc 440 gồm kẽ hở 430 và 440 để thông với nguồn hợp chất tăng cường phân phối 445 và nguồn nicotin 435. Các phần 420 hoặc 440 lắp vào dạng trượt vào bộ phận nạp 450 qua kẽ hở 460. Các bộ phận 470 được bịt bằng giăng tròn để chặn bình chứa khi đang nạp nguồn hợp chất tăng cường phân phối 445 và nguồn nicotin 435. Các kẽ hở nạp 480 và 490 có cấu hình để thông với nguồn hợp chất tăng cường phân phối 445 và nguồn nicotin 435 một khi phần 420 được đặt ở bộ phận nạp 450. Theo một số phương án, lực hấp dẫn truyền lưu lượng từ bình chứa hợp chất tăng cường phân phối 500 và bình chứa nicotin 510 đến nguồn hợp chất tăng cường phân phối 445 và nguồn nicotin 435. Theo một số phương án, lưu lượng từ các bình chứa đến các nguồn một phần là do việc hút của chất lỏng bình chứa bởi bộ phận nguồn. Ví dụ, nguồn hợp chất tăng cường phân phối 445 và nguồn nicotin 435 có thể gồm bộ phận nguồn chứa PET để tạo ra việc hút nhanh chóng và do đó nạp lại các nguồn 445 và 435.

Thiết bị được lấy làm ví dụ 4

Thiết bị được lấy làm ví dụ khác được minh hoạ ở Fig.8 và 9. Thiết bị được lấy làm ví dụ này có thể nạp lại và có cấu hình giả vờ làm gói thuốc lá đặc trưng. Theo Fig.8, thiết bị phân phối 600 có cấu hình để đưa vào bộ phận nạp 610 qua kẽ hở lưu trữ 620 và kẽ hở nạp lại 630. Khi đã hoàn toàn nằm trong phần nạp lại 610 trên bộ phận nạp lại 640, thiết bị 600 được nạp hợp chất tăng cường phân phối và/hoặc nicotin.

Fig.9 cho thấy chi tiết của bộ phận nạp 640I. Theo Fig.9A, injection bộ phận phun vào 650 có hai kẽ hở nạp 660 và 670 thông dòng chảy với các bình chứa 720 và 730 qua bơm kích động định liều 680 và 690 và các ống 700 và 710. Theo Fig.9B, phân phối thiết bị 600 được chỉ dẫn đặt trong phần nạp 640. Bộ phận phun 650 đi qua kẽ hở nạp ở đế của thiết bị phân phối và đi vào thiết bị đó do vậy các kẽ hở 660 và 670 được nối với bộ phận nguồn nicotin 740 và bộ phận nguồn hợp chất tăng cường phân phối 750. Theo Fig.9C, thiết bị phân phối 600 còn được đưa vào phần nạp 640 để kích hoạt các bơm 680 và 690

để phân phối các liều lượng đã đo 770 của nicotin và 760 của hợp chất tăng cường phân phối lần lượt qua các kẽ hở 660 và 670, và đi vào bộ phận nguồn nicotin 740 và bộ phận nguồn hợp chất tăng cường phân phối 750.

Thiết bị được lấy làm ví dụ 5

Thiết bị được lấy làm ví dụ được minh hoạ ở Fig.10. Cấu hình thiết bị này có một bộ phận đốt nóng 850 nằm ngoài thiết bị phân phối 800. Khi đưa thiết bị phân phối 800 vào trong bộ phận đốt nóng 850, công tắc điện 840 tiếp xúc với than chì 825 mà cho phép pin 830 đốt nóng bộ phận đốt nóng dạng lá 860 để kiểm soát nhiệt độ của nguồn hợp chất tăng cường phân phối 870 và nguồn nicotin 880 đến, ví dụ., 40 ± 5 độ C. Một cấu hình khác đặt lá đốt nóng 860 bên trong thiết bị phân phối 800, như chỉ dẫn ở Fig.4.

Thiết bị được lấy làm ví dụ 6

Các thiết bị được lấy làm ví dụ nói trên thường có cấu hình để giả vờ làm điều thuốc và bao thuốc. Các thiết bị phân phối thích hợp để sử dụng với các phương pháp ở đây có cấu hình theo nhiều cách. Một ví dụ được minh hoạ ở Fig.11. Thiết bị được lấy làm ví dụ này giả vờ ống hít đo liều lượng thường sử dụng cho việc phân phối được chất đối với các loại thuốc xông. Thiết bị phân phối 900 gồm khoang chứa thứ nhất 910 và khoang chứa thứ hai 920. Khoang chứa thứ hai 920 có thể trượt ra ngoài (Fig.11A) và vào trong (Fig.11B) để nạp lại hoặc thay thế pin 990. Vị trí này làm cho công tắc điện 1050 và 1060 thông với nhau bằng cách đó cho phép pin 990 đốt nóng bộ phận đốt nóng bằng lá 950 để lần lượt kiểm soát nhiệt độ của nguồn hợp chất tăng cường phân phối 960 và nguồn nicotin 970. Bộ kích hoạt đầu vào khí 930 có cấu hình để trượt bất kỳ đâu từ vị trí ở Fig.11A đến 11B. Năng lượng để đốt nóng bộ phận lá 950 có thể tùy ý tắt hoặc bật sử dụng bộ kích hoạt đầu vào khí 930 hoặc bộ phận đóng ngắt riêng biệt (không chỉ dẫn). Kẽ hở đầu vào khí 940 sau đó có thể được mở ra đến một mức độ lựa chọn bằng cách đó kiểm soát khối khí mỗi lần hít và sau đó lượng nicotin. Đặc tính này tương tự với kẽ hở đầu vào khí có thể điều chỉnh 140 ở Fig.1. Khi hoạt động, không khí được kéo đi qua kẽ hở đầu vào khí 940, đi xuống buồng chứa 1000, đi qua ống dẫn 1010, đi qua nguồn hợp chất tăng cường phân phối 960 ở đó hợp chất tăng cường phân phối được giữ trong dòng khí. Ví dụ,

hơi axit pyruvic có thể toả ra từ bộ phận nguồn PET có axit pyruvic dạng lỏng hấp phụ ở đó. Hơi này được di chuyển bởi dòng khí đi qua ống dẫn 1020 đi vào nguồn nicotin 970. Tại đây, hợp chất tăng cường phân phối tăng nồng độ của nicotin trong dòng khí tương ứng với lượng hơi nicotin mà được chứa trong cùng khối dòng khí với sự vắng mặt của hợp chất tăng cường phân phối. Trong trường hợp axit pyruvic, hạt muối nicotin pyruvat có thể được tạo thành để tăng cường phân phối nicotin cho đối tượng. Việc phân phối ngoài ra còn được tăng cường bằng cách tăng nhiệt độ, ví dụ., của axit pyruvic và nicotin, bởi bộ phận đốt nóng 950 để tăng áp suất hơi của những hợp chất này. Dòng khí chứa nicotin bây giờ di chuyển đi qua ống dẫn 1030, đi qua lõi lọc than củi 980 và đi ra kế hồ hít 1040.

Fig.11C và D minh hoạ phương án của thiết bị xông minh hoạ 900 trong đó một phần của thiết bị có nguồn hợp chất tăng cường phân phối 960 và nguồn nicotin 970 trong một khoang chứa dùng một lần 1050 mà có cấu hình trượt vào và trượt ra khỏi khoang chứa có thể sử dụng lại 1060 để tạo thành thiết bị có hoạt động giống hệt thiết bị 900. Bộ phận khoang chứa pin 1070 có thể tháo rời khỏi bộ phận dùng một lần 1050 và do đó có thể sử dụng lại với phần 1060 và bộ phận thay thế 1050.

Thiết bị được lấy làm ví dụ 7

Fig.12 A-C minh hoạ cấu hình khác của thiết bị xông. Theo cấu hình này, nguồn hợp chất tăng cường phân phối và nguồn nicotin là các diện tích bề mặt thấp và cao của ống ruột trong chia tách 1100. Theo cấu hình sử dụng 12A, nắp đậy không thấm nước 1110 ở vị trí bên trên bình chứa nicotin 1120 và bình chứa hợp chất tăng cường phân phối 1130. Nắp đậy không thấm nước 1110 giảm thất thoát do bay hơi từ các bình chứa và tách các bình chứa một cách cơ học từ ống ruột trong chia tách 1100. Khi sử dụng, khoang chứa bên dưới có thể trượt 1180 được đẩy vào khoang chính 1190 cho đến khi lò xo hãm thứ nhất 1140 bị khoá ở vị trí như chỉ dẫn ở Fig.12B. Việc này đặt các bình chứa 1120 và 1130 song song gần với ống ruột trong chia tách 1100. Như chỉ dẫn ở 9C, khoang chứa bên dưới 1180 còn được đưa vào khoang chính 1190 cho đến khi lò xo hãm thứ hai 1150 được khoá ở vị trí như chỉ dẫn ở 12C. Ở vị trí thứ ba, các bộ phận áp suất 1160 nén ống ruột bên trong chia tách 1100 để áp vào thành 1170 để tiếp xúc với các bình chứa 1120 và

1130. Hành động này đẩy nicotin và hợp chất tăng cường phân phối (ví dụ, axit pyruvic) lên bề mặt bên trong của vách 1170 để nạp lại bề mặt này làm nguồn nicotin và nguồn hợp chất tăng cường phân phối.

Thiết bị được lấy làm ví dụ 8

Fig.13 cho thấy một phương án khác của thiết bị ở Fig.12. Theo phương án này, phần bọc ngoài phía dưới 1250 được nén xuống bằng lò xo hình nón 1230 để ép bình chứa nicotin 1210 và bình chứa hợp chất tăng cường phân phối 1220 qua nắp đáy bình chứa 1200 và tiếp xúc với bề mặt bên trong của ống bên trong hình nón 1240, bằng cách đó phủ lên bề mặt là nicotin và hợp chất tăng cường phân phối (Fig. 13B).

Thiết bị được lấy làm ví dụ 9

Fig.14 cho thấy một phương án khác của thiết bị ở Fig.12. Theo phương án này, phần bọc ngoài 1300 nằm kề với các bộ phận chuyển động là công tắc 1310 và nhiều bộ phận bên trong được nêu ra. Công tắc 1310 được nối với bộ phận tựa nguồn 1330 bởi thanh nối 1320. Khi công tắc 1310 được di chuyển lên, bộ phận mặt tựa cứng 1330 di chuyển dọc theo cột 1360. Ở vị trí nạp, bộ phận bình chứa 1340 và 1350 tiếp xúc với bộ phận có thể biến dạng 1370 mà cũng tiếp xúc với bộ phận mặt tựa cứng 1330. Bộ phận mặt tựa cứng 1330 được đo kích thước để ép các bộ phận 1370 tiếp xúc với bộ phận bình chứa 1340 và 1350 ở phần cuối cùng của cử động trượt (Fig.14B). Hành động này lần lượt phủ lên phần trên của bộ phận biến dạng 1370, ví dụ., lớp dung dịch bazơ nicotin từ bình chứa 1350 và phần dưới của bộ phận biến dạng 1370 với axit pyruvic từ 1340 để tạo ra nguồn nicotin và nguồn hợp chất tăng cường phân phối. Bề mặt đỉnh của bình chứa 1350 có thể được phủ bởi vật liệu không thấm nước để hạn chế lượng bay hơi của thuốc và hợp chất tăng cường phân phối từ các bình chứa khi ở vị trí hoạt động (Fig.14A). Nắp tròn bằng vật liệu dẻo không thấm nước, có thể kéo dài từ bộ phận 1320 hoặc 1330 để đóng lại khối bên dưới bình chứa 1350 và ngoài ra hạn chế sự bay hơi. Ở vị trí nạp (Fig.14B) nắp sẽ bị đẩy xuống và ra khỏi bình chứa bởi bộ phận biến dạng 1370.

Thiết bị được lấy làm ví dụ 10

Fig.15 cho thấy một cấu hình thiết bị phân phối khác. Fig.15A cho thấy thiết bị 1400 ở trạng thái sử dụng. Không khí đi vào từ đầu vào 1410 đi qua nguồn hợp chất tăng cường phân phối 1500, nguồn nicotin 1490 và đi qua đầu ra 1415. Nicotin và hợp chất tăng cường phân phối được phủ lên các vách cạnh của mỗi loại nguồn. Để nạp thêm các nguồn, bình chứa hợp chất tăng cường phân phối 1430 và bình chứa nicotin 1420 được cung cấp. Công tắc 1460 có thể được khởi động bằng ngón tay cái của người sử dụng để nạp nguồn. Khi kích hoạt bằng công tắc 1460, đế 1510 được đẩy đi dọc theo thanh dẫn 1470 về phía nguồn hợp chất tăng cường phân phối 1500 và nguồn nicotin 1490. Như chỉ dẫn ở Fig.15B, khi tiếp xúc với nguồn hợp chất tăng cường phân phối 1500, nguồn nicotin 1490 và bộ phận chặn phía trên 1480, các nắp đẩy không thấm nước 1440 và 1450 nén các bình chứa để ép hợp chất tăng cường phân phối và nicotin đi ra lên các bề mặt của nguồn 1490 và 1500. Các bình chứa trong thiết bị này có thể làm vật liệu hấp phụ hoặc hấp thụ có thể biến dạng có khả năng giữ nicotin và các dung dịch tăng cường phân phối. Các bình chứa thông thường sẽ được đẩy ngược lại cột dẫn 1470 một cách tự động sau khi nạp nguồn, do đó làm cho thiết bị hoạt động thuận tiện như thiết bị “một cú đúp”. Sự di chuyển của các bình chứa có thể thực hiện bằng bất kỳ phương tiện thuận lợi nào. Ví dụ, dây động 1520 có thể nằm ở một đường khía ở cột dẫn 1470. Dây động 1520 có thể được gắn với đế 1510 và di chuyển đi lên và đi xuống cột dẫn 1470 bởi bộ phận quay bằng motor (không chỉ rõ). Theo một số phiên bản của cấu hình thiết bị này, phần bên ngoài trên đỉnh của thiết bị 1400 có thể bị quay để xác định kích cỡ của đầu vào 1410 tương tự với bộ phận 140 như chỉ dẫn ở Fig.4.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Các phương pháp và thiết bị được sử dụng ở đây rất hữu ích cho việc phân phối theo liều pháp của nicotin để ngừng, giảm tác hại và/hoặc thay thế việc hút thuốc. Hơn nữa, các thiết bị và phương pháp ở đây rất hữu ích như là một lựa chọn của hệ phân phối nicotin nói chung để thay thế sản phẩm có liên quan đến thuốc lá. Các phương pháp và thiết bị ở đây còn hữu ích cho việc phân phối các loại thuốc khác như được mô tả ở đây.

Mặc dù sáng chế và các ưu điểm đã được mô tả chi tiết, chúng ta cần phải hiểu rằng mọi thay đổi, thay thế và biến đổi có thể được thực hiện mà không xuất phát từ phạm vi

của sáng chế như được xác định ở phần mô tả đi kèm. Hơn nữa, phạm vi của sáng chế không chỉ giới hạn ở các phương án cụ thể về quy trình, máy móc, sản xuất, thành phần, phương tiện, phương pháp và các bước được mô tả trong phần mô tả. Với tư cách là người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu rõ từ phần bộc lộ của sáng chế, quy trình, máy móc, sản xuất, thành phần, phương tiện, phương pháp, hoặc các bước, đang tồn tại hoặc sau đó được phát triển để thực hiện cơ bản cùng chức năng hoặc đạt được về cơ bản kết quả tương tự như các phương án tương ứng mô tả ở đây có thể được sử dụng theo sáng chế. Theo đó, các yêu cầu bảo hộ đi kèm dự định là bao gồm trong phạm vi của nó các quy trình, máy móc, sản xuất, thành phần, phương tiện, phương pháp, hoặc các bước.

Mọi tham chiếu và các thông tin khác được trích dẫn, hoặc nếu không được xác định trong bản mô tả này, ở đây được kết hợp để tham chiếu trong toàn bộ như thể mỗi tài liệu được tách riêng để tham chiếu. Đơn sáng chế Mỹ một phần số 60/909,302 nộp ngày 30/3/2007; Đơn sáng chế Mỹ một phần số 61/160,904, nộp ngày 17/3/2009; và PCT/US08/58122 nộp ngày 25/3/2008.

Yêu cầu bảo hộ

1. Thiết bị để phân phối nicotin cho đối tượng, thiết bị gồm một khoang chứa, khoang chứa gồm:
 - a) đầu vào và đầu ra thông với nhau và được lắp vào sao cho chất mang khí có thể đi qua vào trong khoang chứa thông qua đầu vào, qua khoang chứa và ra khỏi khoang chứa qua đầu ra, thiết bị gồm một loạt các chi tiết từ đầu vào đến đầu ra:
 - b) khu vực bên trong thứ nhất thông với đầu vào, khu vực bên trong thứ nhất chứa nguồn hợp chất tăng cường phân phối,
 - c) khu vực bên trong thứ hai thông với khu vực bên trong thứ nhất, khu vực bên trong thứ hai chứa nguồn nicotin và hợp chất tạo thành chất điện giải, cả hai ở dạng dung dịch, và
 - d) tùy ý, khu vực bên trong thứ ba thông với khu vực bên trong thứ hai, trong đó hợp chất tăng cường phân phối là axit vô cơ hoặc axit cacboxylic, và hợp chất tạo thành chất điện giải là hydroxit kim loại kiềm, oxit kim loại kiềm, oxit kim loại kiềm thổ, hydroxit kim loại kiềm thổ, hoặc tổ hợp của chúng.
2. Thiết bị theo điểm 1, trong đó hợp chất tạo thành chất điện giải được chọn từ nhóm gồm các natri hydroxit, canxi hydroxit, kali hydroxit, lithi oxit, bari oxit hoặc tổ hợp của chúng.
3. Thiết bị theo điểm 1, trong đó nicotin được chọn từ bazơ nicotin và muối nicotin, và tổ hợp của chúng.
4. Thiết bị theo điểm 3, trong đó muối nicotin được chọn từ nhóm gồm nicotin-HCl, nicotin-bitartrat, hoặc nicotin-ditartrat.
5. Thiết bị theo điểm 1, 2, hoặc 3, trong đó nicotin được chọn từ bazơ nicotin, nicotin bitartrat và các tổ hợp của chúng; và trong đó hợp chất tạo thành chất điện giải được chọn từ nhóm gồm NaOH, $\text{Ca}(\text{OH})_2$, KOH và các tổ hợp của chúng.
6. Thiết bị theo điểm 1, 2, hoặc 3, trong đó nicotin được chọn từ bazơ nicotin, nicotin bitartrat và các tổ hợp của chúng và hợp chất tạo thành chất điện giải gồm KOH.

7. Thiết bị theo điểm 1, 2, hoặc 3, trong đó độ pH của dung dịch nước bằng hoặc lớn hơn 9,0.

8. Thiết bị theo điểm 6, trong đó tỉ lệ KOH với bazơ nicotin (hoặc tương đương bazơ) từ 10:40 đến 10:100.

9. Thiết bị theo điểm 1, trong đó axit là axit 2-keto.

10. Thiết bị theo điểm 1, trong đó axit được chọn từ nhóm gồm axit 3-metyl-2-oxovaleric, axit pyruvic, axit 2-oxovaleric, axit 4-metyl-2-oxovaleric, axit 3-metyl-2-oxobutanoic, axit 2-oxooctanoic và các tổ hợp của chúng.

11. Thiết bị để phân phối nicotin cho đối tượng, thiết bị bao gồm một khoang chứa, khoang chứa này bao gồm:

a) đầu vào và đầu ra thông với nhau và được lắp vào sao cho chất mang khí có thể đi vào trong khoang chứa thông qua đầu vào, qua khoang chứa và ra khỏi khoang chứa qua đầu ra, thiết bị gồm một loạt từ đầu vào đến đầu ra,

b) khu vực bên trong thứ nhất thông với đầu vào, khu vực bên trong thứ nhất chứa nguồn hợp chất tăng cường phân phối,

c) khu vực bên trong thứ hai thông với khu vực bên trong thứ nhất, khu vực bên trong thứ hai chứa nguồn nicotin,

i) nguồn nicotin gồm nicotin và hợp chất tạo thành chất điện giải, cả hai ở dạng dung dịch, và

d) tùy ý, khu vực bên trong thứ ba thông với khu vực bên trong thứ hai và đầu ra, trong đó nguồn hợp chất tăng cường phân phối là axit 2-keto carboxylic và hợp chất tạo thành chất điện giải là hydroxit kim loại kiềm, oxit kim loại kiềm, oxit kim loại kiềm thổ, hydroxit kim loại kiềm thổ, hoặc tổ hợp của chúng.

12. Thiết bị theo điểm 11, trong đó hợp chất tạo thành chất điện giải được chọn từ nhóm bao gồm natri hydroxit, canxi hydroxit, kali hydroxit, lithi oxit, bari oxit và các tổ hợp của chúng.

13. Thiết bị theo điểm 11 hoặc 12, trong đó nicotin được chọn từ bazơ nicotin, muối nicotin, và các tổ hợp của chúng.
14. Thiết bị theo điểm 13, trong đó muối nicotin là nicotin-HCl, nicotin-bitartrat, hoặc nicotin-ditartrat.
15. Thiết bị theo điểm 11 hoặc 12, trong đó nicotin được chọn từ bazơ nicotin, nicotin bitartrat và các tổ hợp của chúng; và trong đó hợp chất tạo thành chất điện giải được chọn từ nhóm bao gồm natri hydroxit, canxi hydroxit, kali hydroxit, lithi oxit, bari oxit và các tổ hợp của chúng.
16. Thiết bị theo điểm 11 hoặc 12, trong đó nicotin được chọn từ bazơ nicotin, nicotin bitartrat và các tổ hợp của chúng và hợp chất tạo thành chất điện giải gồm kali hydroxit.
17. Thiết bị theo điểm 11 hoặc 12, trong đó trong đó độ pH của dung dịch nước là bằng hoặc lớn hơn 9,0.
18. Thiết bị theo điểm 17, trong đó tỉ lệ của KOH với bazơ nicotin (hoặc tương đương bazơ) là từ 10:40 đến 10:100.

1/13

FIG. 1

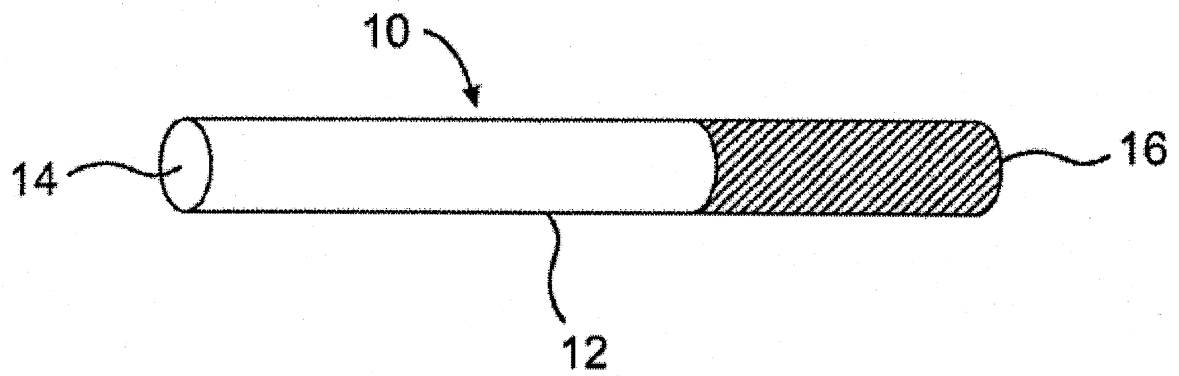


FIG. 2

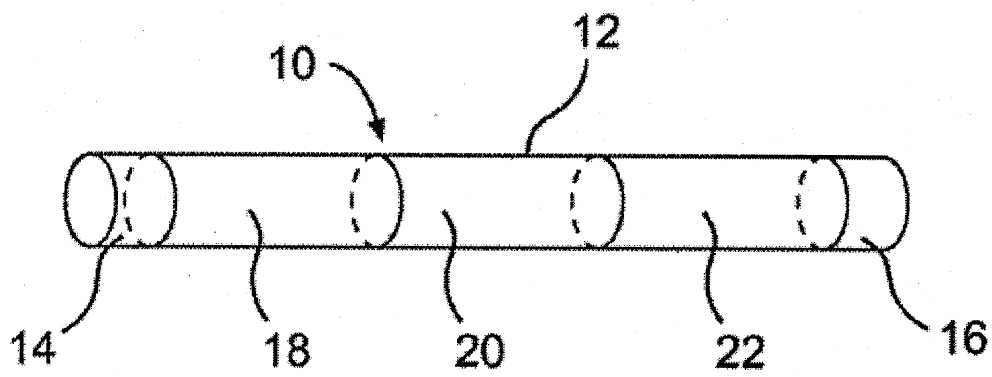


FIG. 3

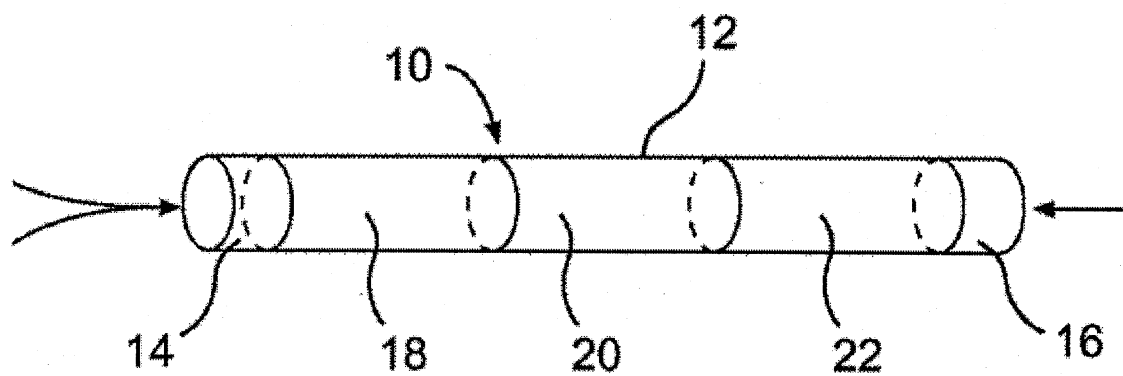
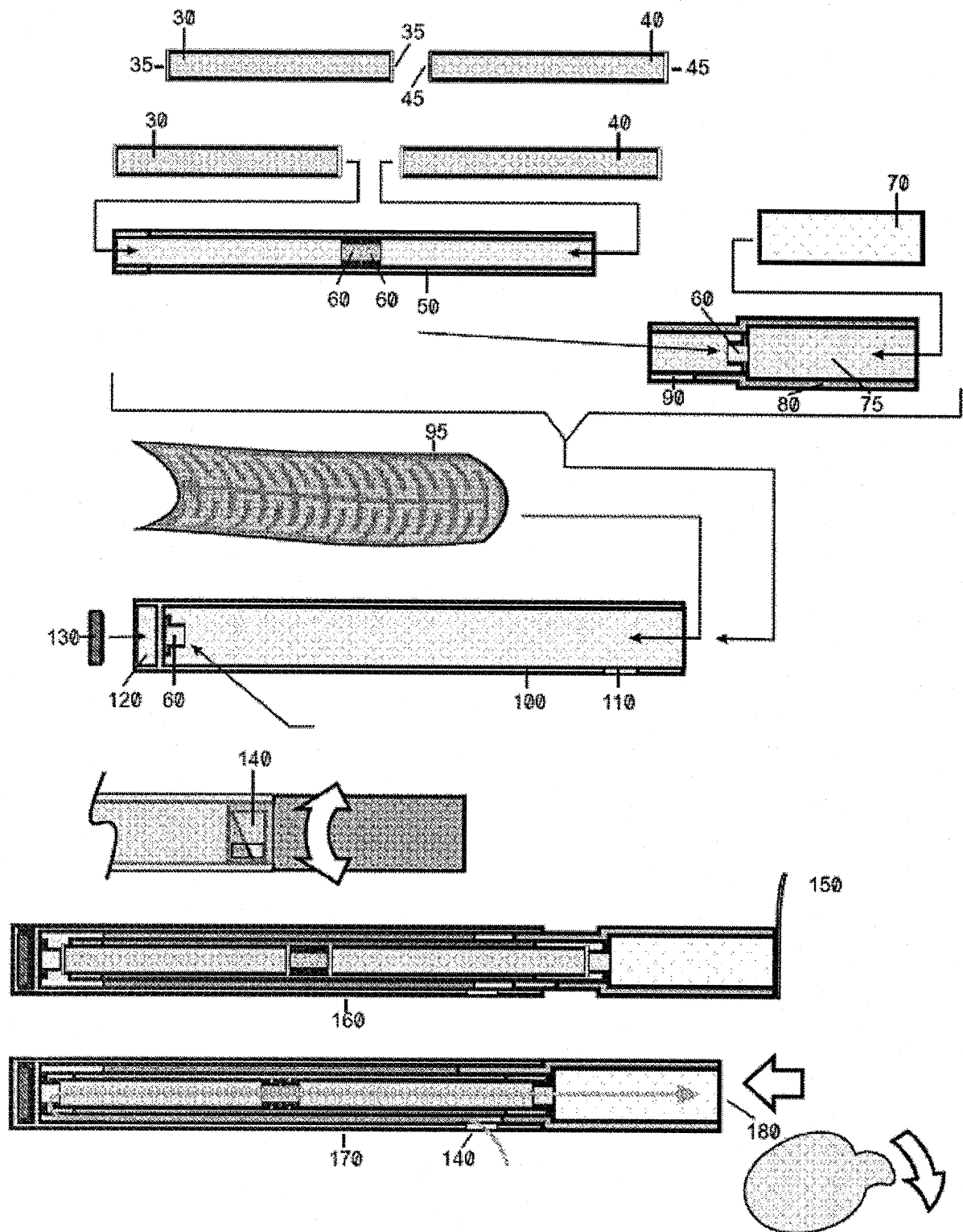
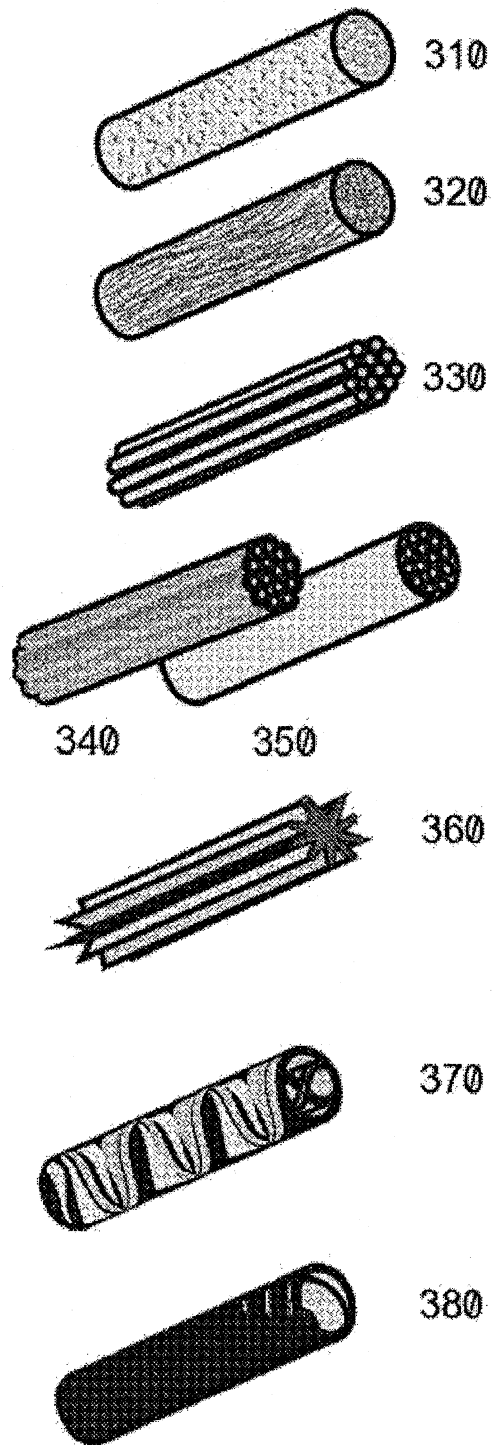


FIG. 4



3/13

FIG. 5



4/13

FIG. 6

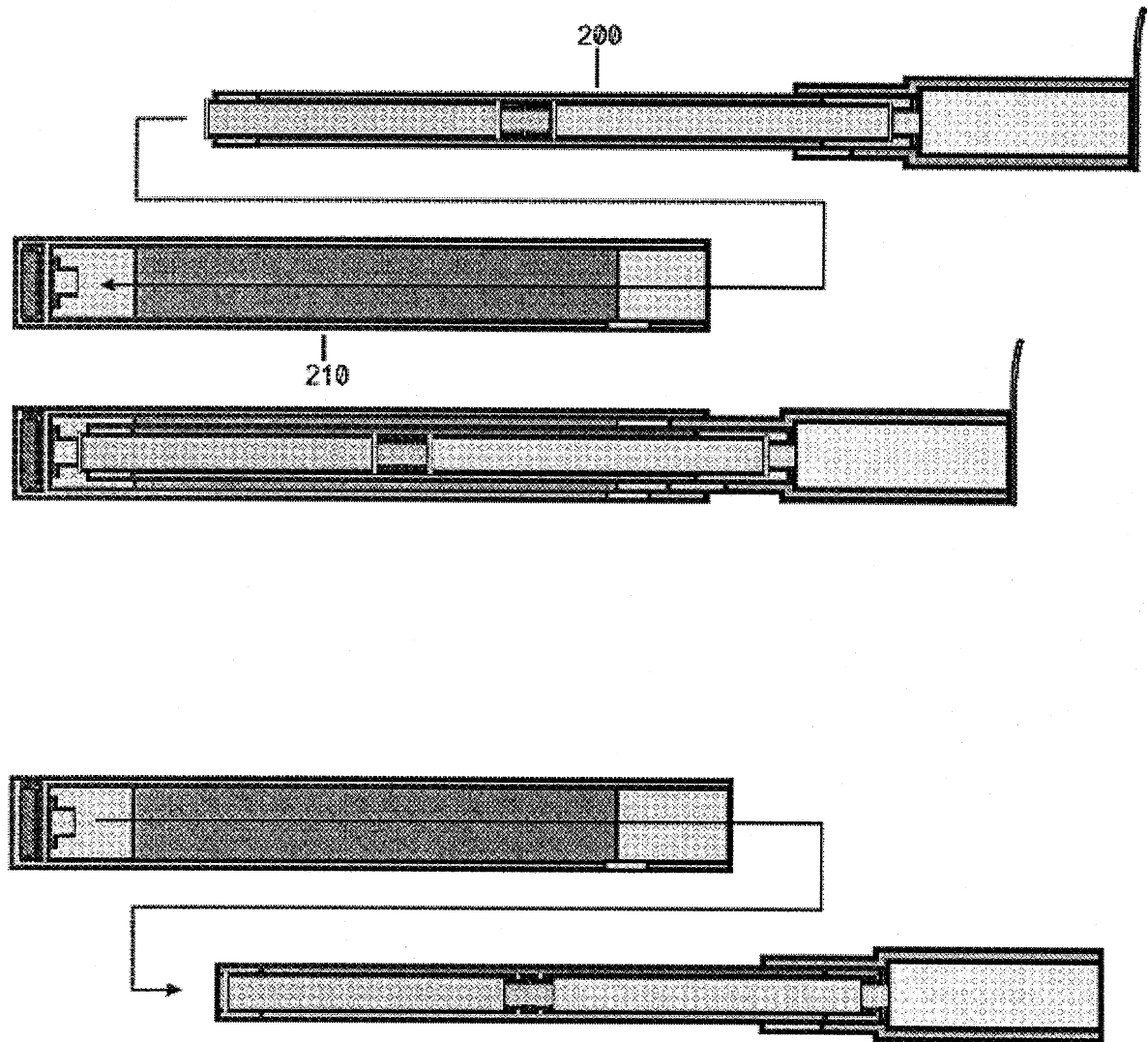
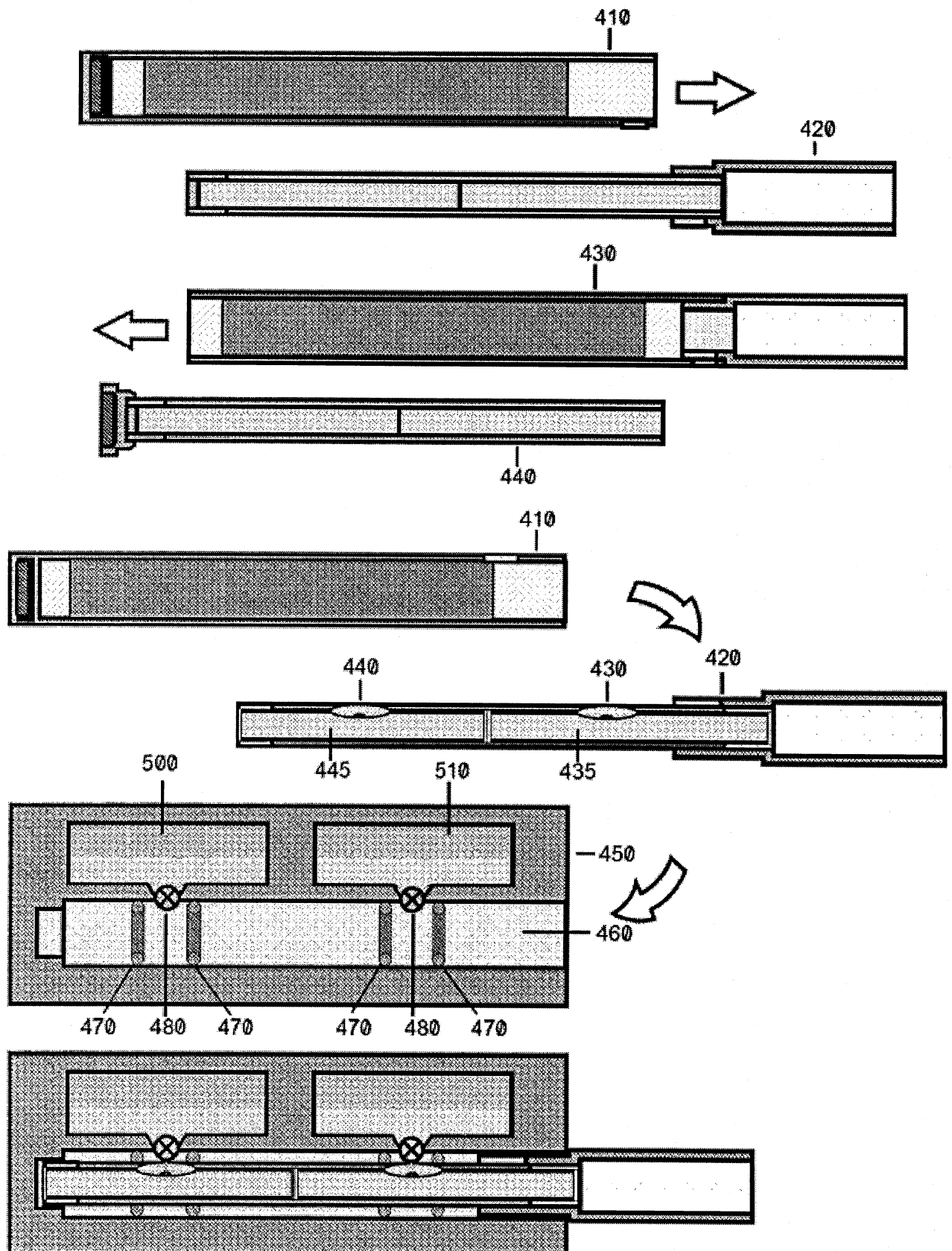


FIG. 7



6/13

FIG. 8

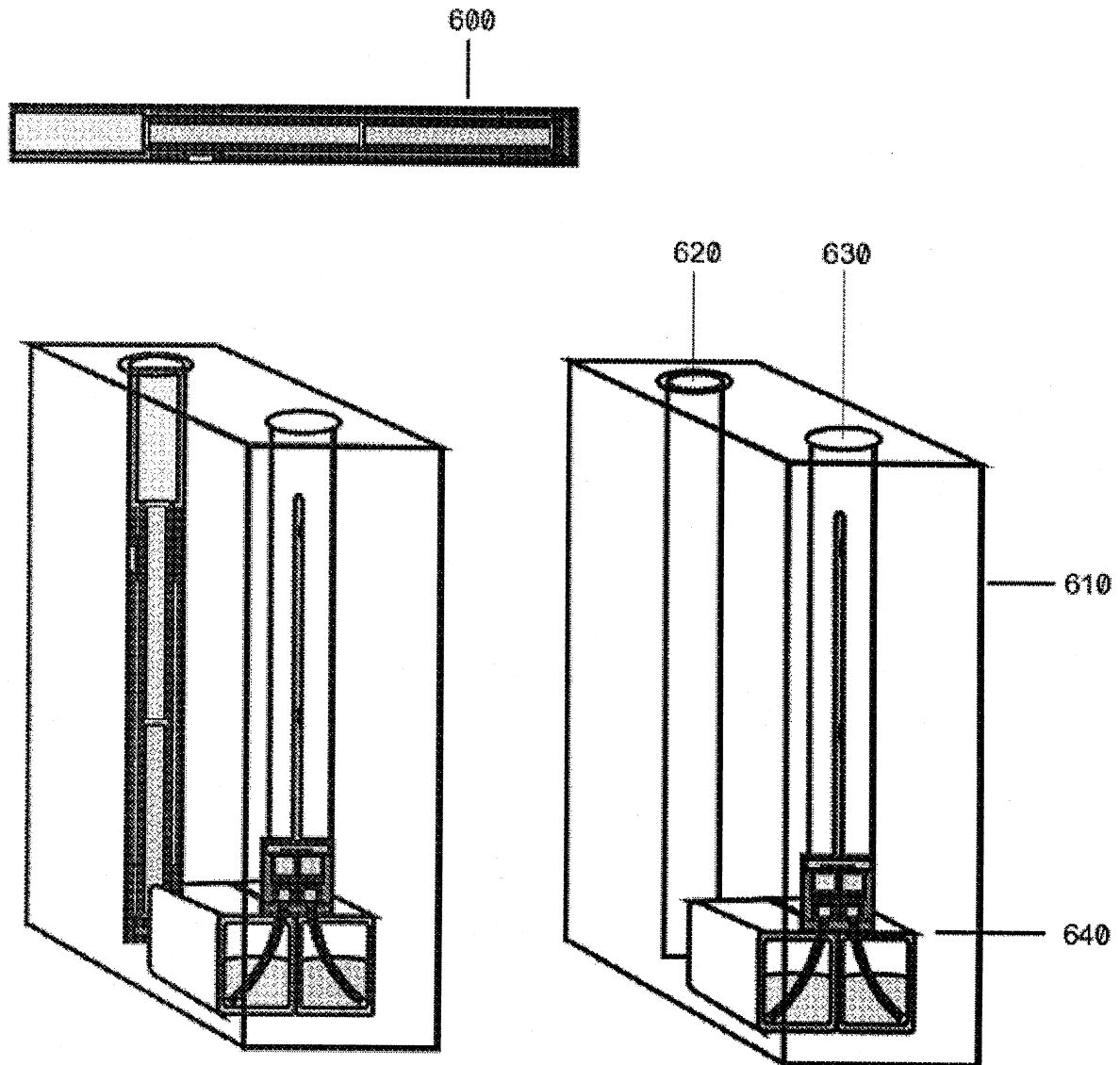
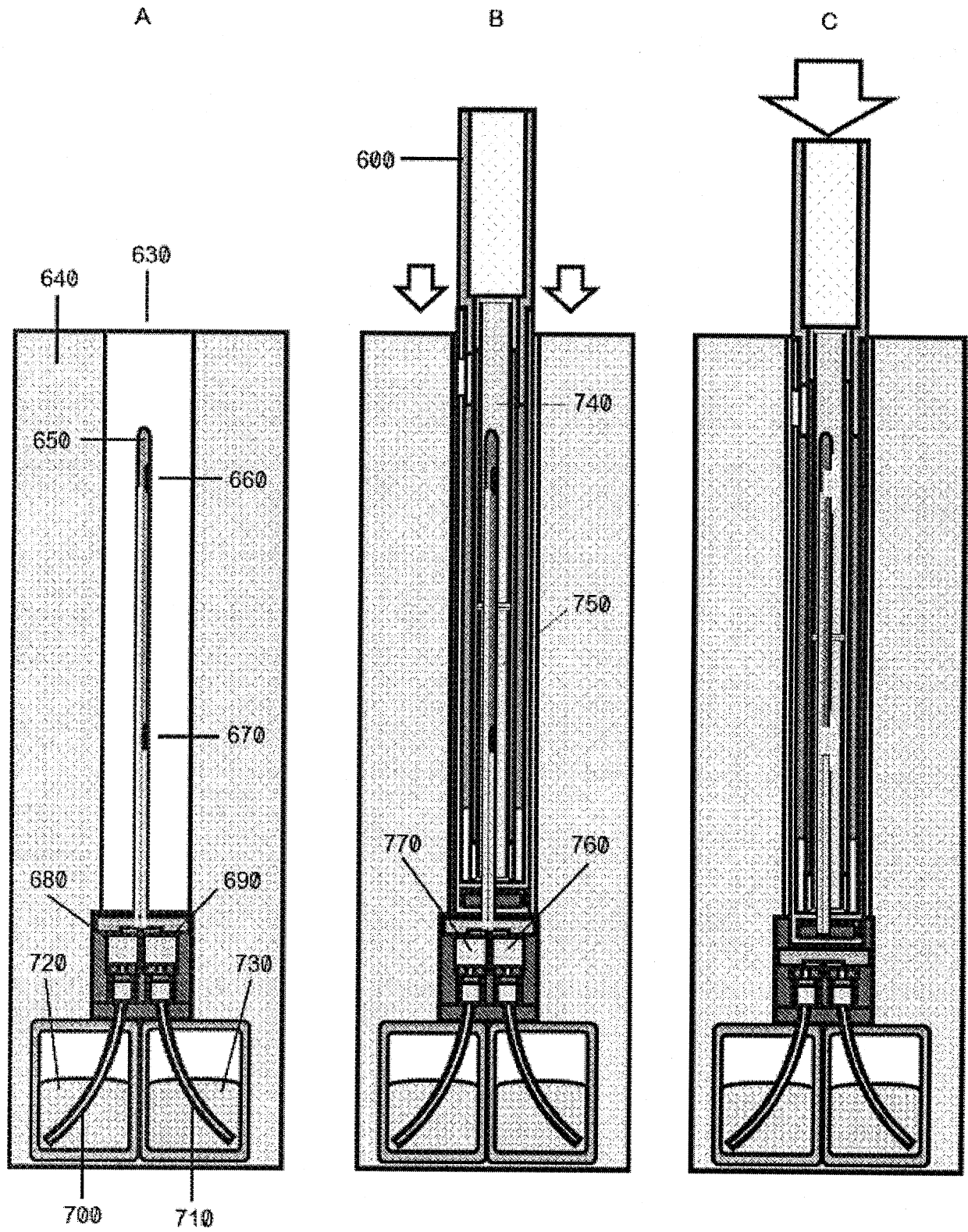


FIG. 9



8/13

FIG. 10

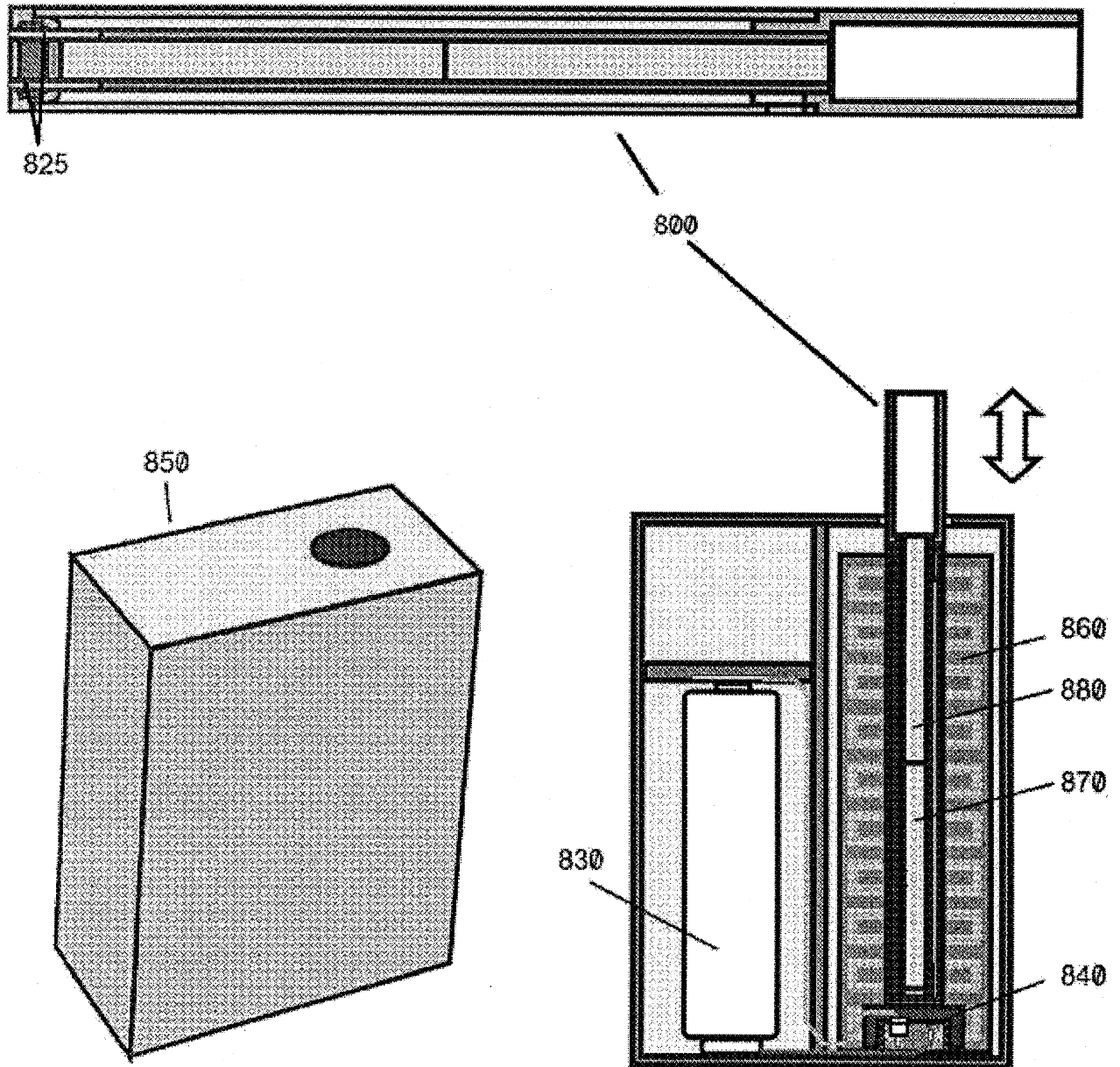


FIG. 11

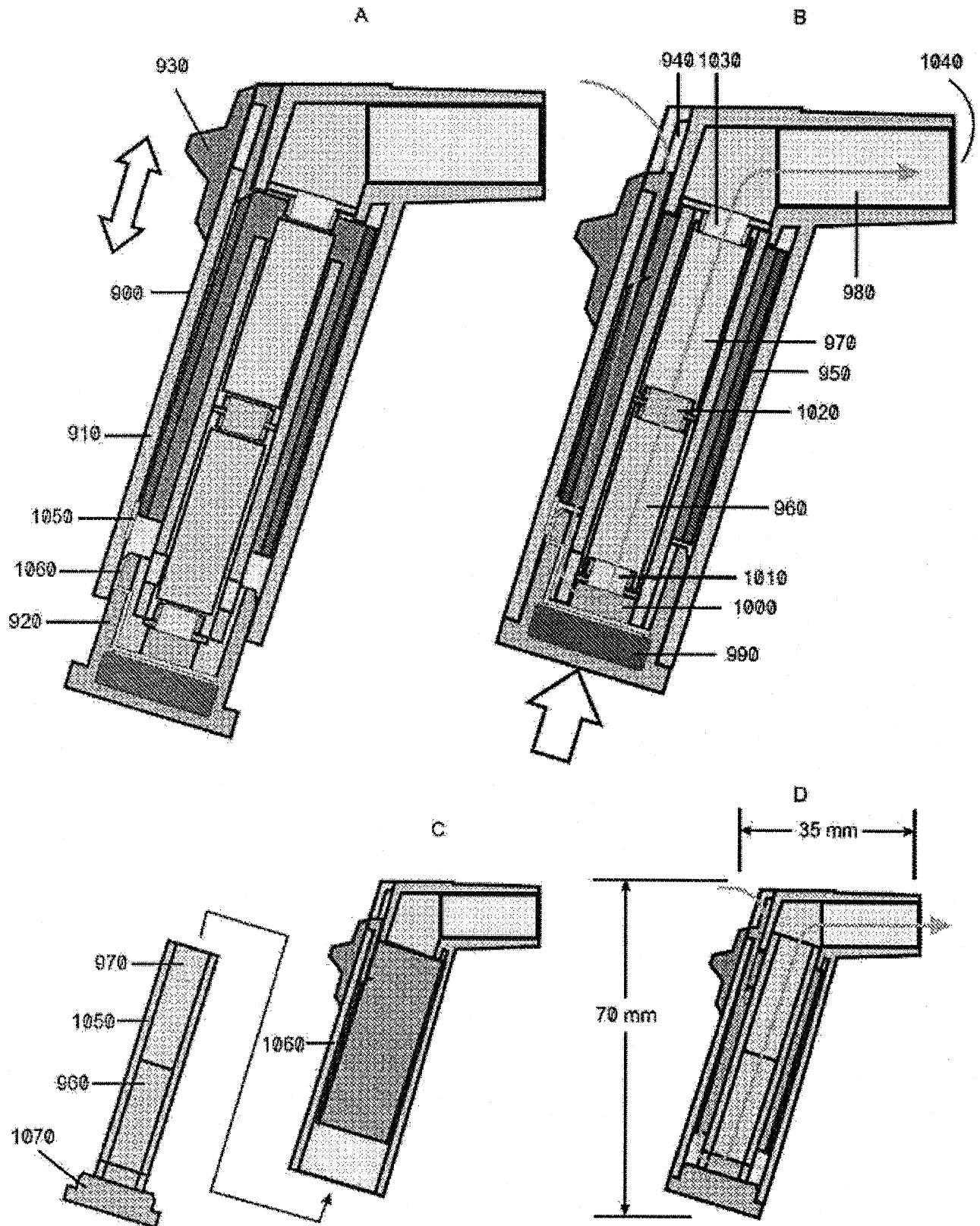


FIG. 12

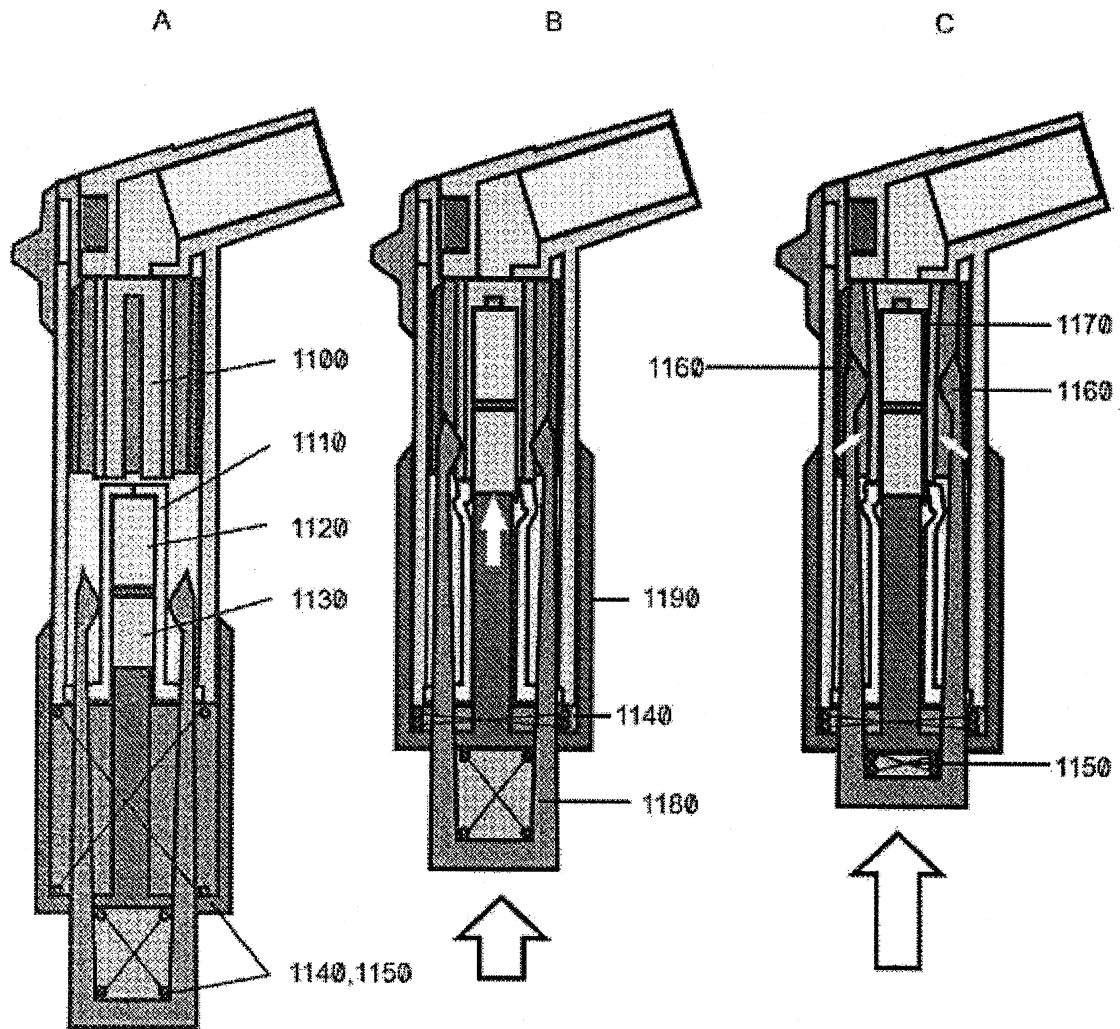
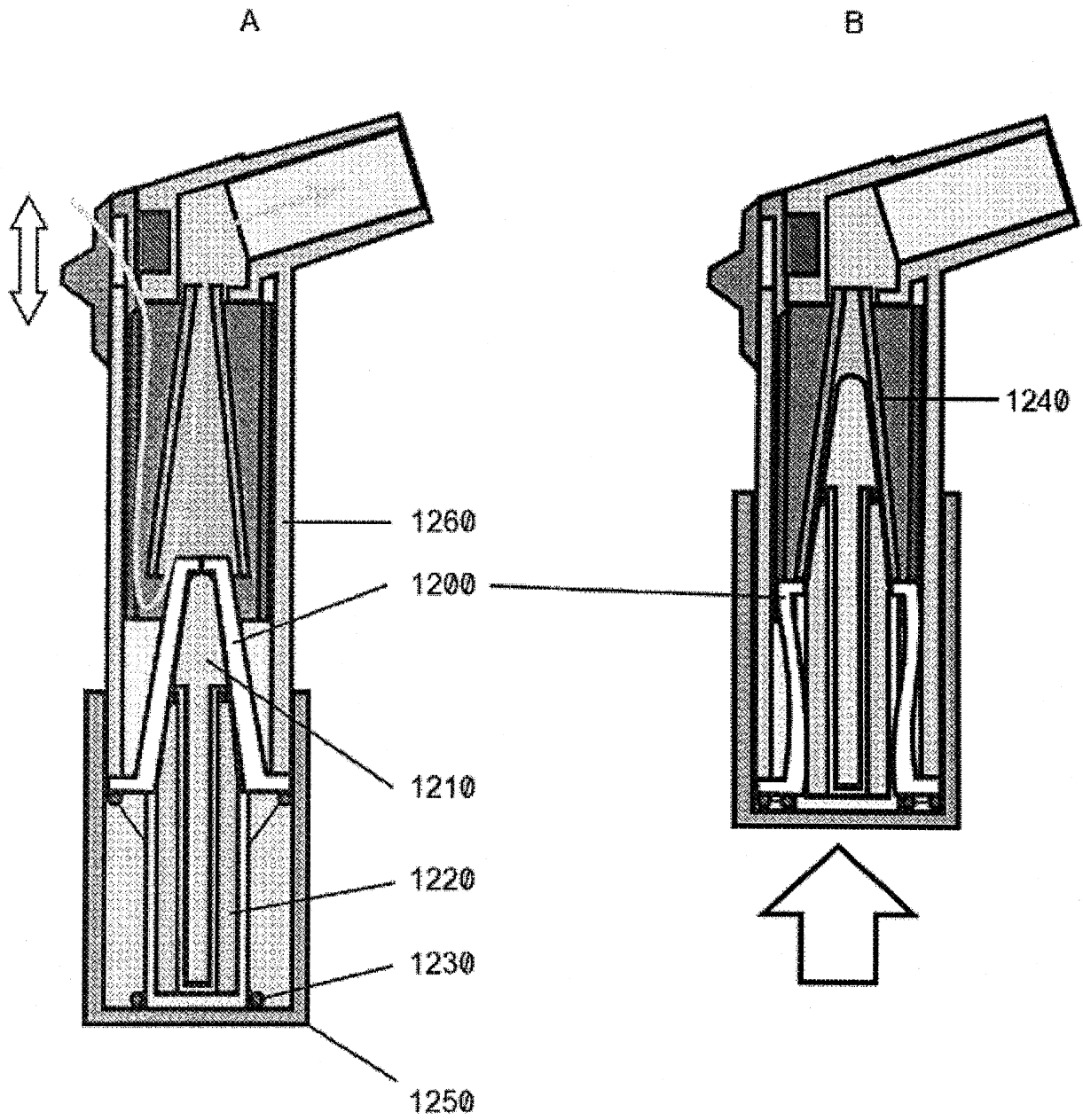


FIG. 13



12/13

FIG. 14

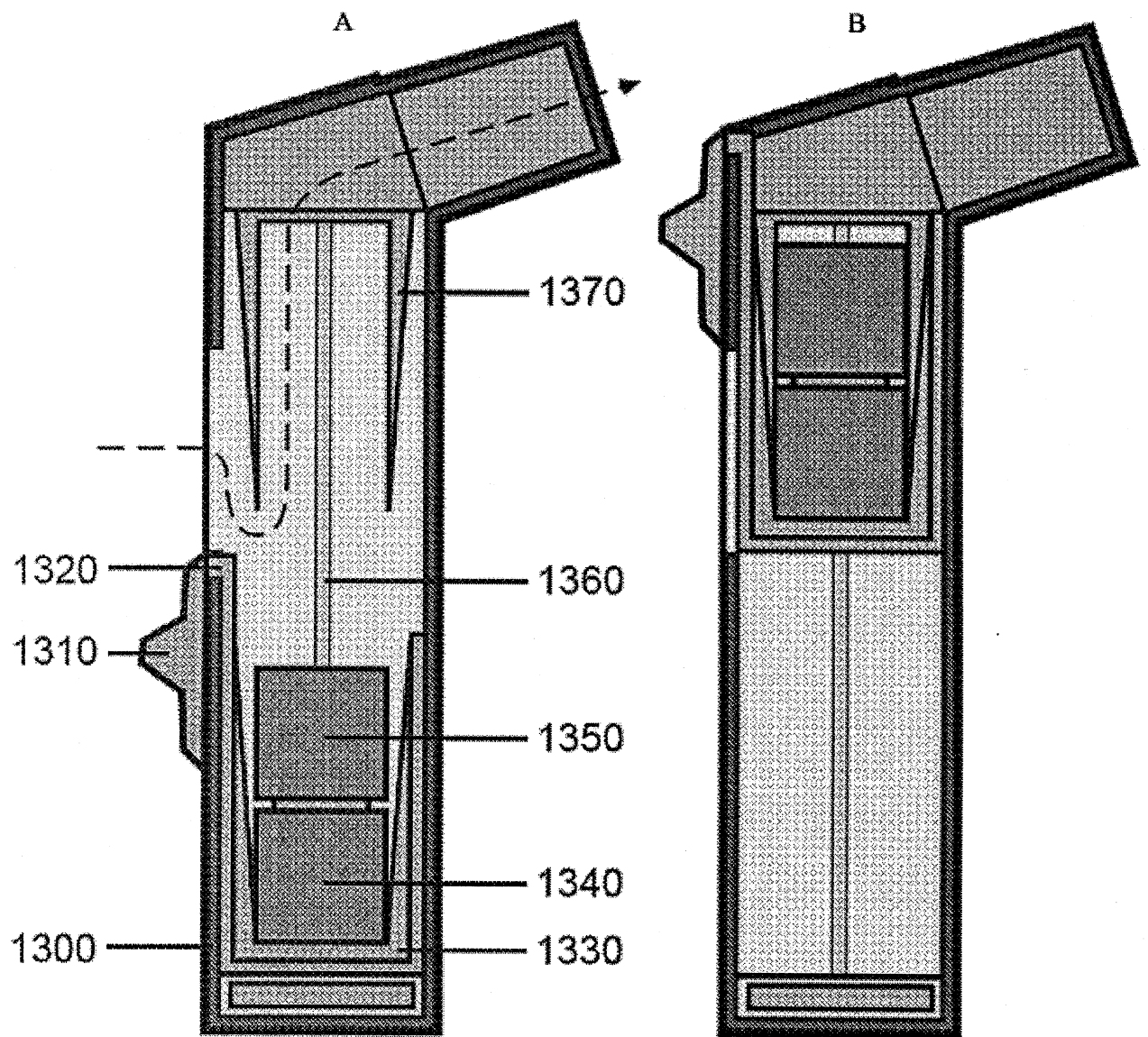


FIG. 15

