



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

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

(11) 
1-0020642

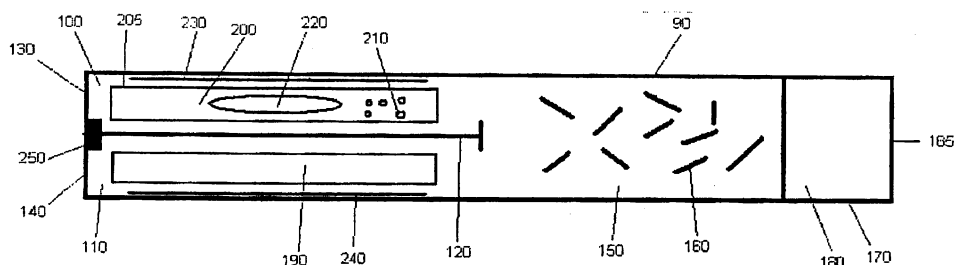
(51)⁷ **A61M 11/00**

(13) **B**

-
- | | |
|--|-------------------------------|
| (21) 1-2011-02641 | (22) 09.03.2010 |
| (86) PCT/US2010/026614 09.03.2010 | (87) WO2010/107613 23.09.2010 |
| (30) 61/160,904 17.03.2009 US | |
| (45) 25.03.2019 372 | (43) 27.08.2012 293 |
| (73) Philip Morris Products SA (CH)
Quai Jeanrenaud 3 Neuchâtel, Switzerland | |
| (72) ROSE, Seth, D. (US), TURNER, James, Edward (US), MURUGESAN, Thangaraju (IN), ROSE, Jed, E. (US) | |
| (74) Công ty TNHH Tư vấn đầu tư và chuyển giao công nghệ (INVESTCONSULT) | |
-

(54) **THIẾT BỊ VÀ PHƯƠNG PHÁP PHÂN PHỐI NICOTIN VÀ/HOẶC (CÁC) ALKALOIT KHÁC**

(57) Sáng chế đề cập đến thiết bị và phương pháp phân phối nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác từ thuốc lá, các thực vật khác và các nguồn tự nhiên khác. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến thiết bị và phương pháp phân phối khí dung của nicotin tới phổi của người sử dụng mà không cần đốt cháy vật liệu chứa nguồn nicotin.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến thiết bị và phương pháp phân phối nicotin và/hoặc (các) alkaloid khác từ thuốc lá, các thực vật khác và các nguồn tự nhiên khác. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến thiết bị và phương pháp phân phối khí dung của nicotin vào phổi của người sử dụng mà không đốt cháy vật liệu chứa nguồn nicotin.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hệ phân phối thuốc vào phổi đã được sử dụng trong nhiều thập kỷ để phân phối được phẩm điều trị các bệnh hô hấp. Nguyên lý phân phối thuốc vào phổi là khí dung hóa các hợp chất thuốc sẽ được phân phối vào tiểu phế quản và phế nang. Mặc dù gặp phải những thách thức như sự tối ưu hóa cỡ hạt và sự thoái biến, nhưng một số công ty vẫn phát triển các công nghệ để phân phối thuốc điều trị bệnh đái tháo đường, chứng đau nửa đầu, chứng loãng xương và bệnh ung thư.

Nhiều nghiên cứu cận lâm sàng và lâm sàng đã chứng minh rằng việc phân phối được phẩm vào phổi là phương pháp hiệu quả để điều trị bệnh hô hấp và bệnh toàn thân. Nhiều ưu điểm của việc phân phối vào phổi đã được thừa nhận và bao gồm sự xâm nhập nhanh, sự tự phân phối của bệnh nhân, giảm các tác dụng phụ, dễ dàng phân phối bằng cách xông hít, và loại bỏ việc sử dụng kim.

Các báo cáo cho thấy rằng để phân phối thuốc bột trực tiếp vào các vùng hô hấp dưới, thuốc bột thường có cỡ hạt nhỏ hơn $5\mu\text{m}$. Ngoài ra, thấy rằng thuốc bột có kích thước cỡ hạt nằm trong khoảng từ $5\text{-}10\mu\text{m}$ không thấm sâu mà thay vào đó có xu hướng kích thích các vùng có bộ phận hô hấp trên.

Bất chấp những cách sử dụng thuốc trước đây, phương pháp phân phối nicotin, ngoài những phương án đốt cháy truyền thống, không đi lệch phương pháp phân phối theo đường qua da và qua miệng truyền thống để bao gồm phương pháp phân phối vào phổi bằng cách xông hít.

Nicotin có thể thu được và được bảo quản một cách dễ dàng hơn như thuốc lá (hoặc các vật liệu thực vật khác) dưới dạng được tinh chế (ví dụ, bazơ nicotin) và nicotin

ở trong đó được bảo quản dưới dạng ổn định hơn. Ngoài ra, sử dụng thuốc lá làm nguồn nicotin tạo điều kiện dễ dàng cho việc phân phối các mùi thơm tự nhiên ở trong đó. Hơn nữa, các alkaloit khác có trong thuốc lá, như nornicotin, có thể được phân phối cùng với nicotin.

Tuy nhiên, đốt cháy để giải phóng nicotin tạo ra một hỗn hợp phức tạp gồm các hợp chất và các hạt bổ sung dưới dạng khói. Nhiệt gần cháy hoặc điều kiện nhiệt độ cao (lớn hơn 150°C) để giải phóng nicotin ra khỏi thuốc lá đòi hỏi năng lượng đáng kể và hệ phân phối nhiệt đủ bền để tạo ra mức nhiệt cao được đòi hỏi. Nicotin được lấy từ thuốc lá ở mức nhiệt độ gần cháy tương ứng với một phần tương đối nhỏ nicotin có khi đốt cháy.

Do đó, cần có các phương pháp mới tạo ra khí dung để phân phối nicotin sử dụng thuốc lá hoặc các sản phẩm thực vật khác. Bản mô tả này mô tả một phần phương pháp kết hợp nicotin này với một hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác để phân phối dòng khí để tạo ra khí dung để phân phối vào phổi.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

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

- a) thứ nhất, đặt chất mang khí thông với nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên chứa nicotin,
- b) thứ hai, đặt chất mang khí thông với nguồn của một hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác, và
- c) thứ ba, cung cấp chất mang khí chứa nicotin tới đối tượng.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp phân phối nicotin tới đối tượng bằng cách xông hít, phương pháp bao gồm các bước ([0011]):

- a) thứ nhất, đặt chất mang khí thông với nguồn của một hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác,
- b) thứ hai, đặt chất mang khí thông với nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên chứa nicotin, và
- c) thứ ba, cung cấp chất mang khí chứa nicotin tới đối tượng.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp phân phối nicotin tới đối tượng bằng cách xông hít, phương pháp bao gồm các bước ([0012]):

- a) đặt chất mang khí thứ nhất thông với nguồn của một hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác,
- b) đặt chất mang khí thứ hai thông với nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên chứa nicotin,
- c) kết hợp chất mang khí thứ nhất với chất mang khí thứ hai để tạo ra các hạt nicotin trong chất mang khí kết hợp, và
- d) cung cấp chất mang khí kết hợp chứa các hạt nicotin tới đối tượng.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp theo các đoạn [0010], [0011] hoặc [0012], trong đó nguồn của hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác bao gồm nhiều bề mặt bên trong chứa hai hoặc nhiều tiền chất ([0013]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp theo đoạn [0013] trong đó hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác bao gồm amoni clorua và hai hoặc nhiều tiền chất bao gồm amoniac và hydro clorua ([0014]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp theo các đoạn [0010]-[0013], hoặc [0014], trong đó hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác bao gồm axit ([0015]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp theo đoạn [0015], trong đó axit là axit hữu cơ ([0016]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp theo đoạn [0016], trong đó axit hữu cơ có áp suất hơi lớn hơn bazơ nicotin ở nhiệt độ đã cho ([0017]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp theo đoạn [0017], trong đó nhiệt độ đã cho là 25, 30, 40, 45, 60, 70 hoặc 100°C ([0018]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp theo các đoạn [0016], [0017], hoặc [0018] trong đó axit được chọn từ nhóm bao 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 tổ hợp của chúng ([0019]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp theo các đoạn [0010]-[0018], hoặc [0019], trong đó các hạt nicotin được tạo ra có đường kính khí động học trung tâm khối nhỏ hơn 6 micrômet ([0020]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp theo đoạn [0020], trong đó các hạt có đường kính khí động học trung tâm khối nhỏ hơn 1 micrômet ([0021]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp theo đoạn [0020], trong đó ít nhất một số hạt có đường kính khí động học trung tâm khối nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5 micrômet ([0022]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp theo các đoạn [0010]-[0021], hoặc [0022], còn bao gồm bước tăng nhiệt độ của hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác, nguồn của hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác, nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác, nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên và/hoặc chất mang khí ([0023]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp theo đoạn [0023], trong đó nhiệt độ được tăng đến ít nhất 30 hoặc ít nhất 60°C ([0024]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp theo các đoạn [0010]-[0023], hoặc [0024], trong đó chất mang khí bao gồm ít nhất 10 microgram nicotin trong khối chất mang khí được cung cấp tới đối tượng ([0025]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp theo đoạn [0025], trong đó khối chất mang khí được phân phối tới đối tượng được cung cấp là khối đơn lẻ ([0026]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ngừng sử dụng sản phẩm thuốc lá bao gồm một hoặc nhiều phương pháp theo đoạn [0010]-[0025], hoặc [0026] và còn bao gồm phân phối tới đối tượng một lượng nicotin có tác dụng trị liệu để ít nhất thay thế một phần nicotin được lấy từ sản phẩm thuốc lá đốt cháy (ví dụ, điều thuốc lá và điều xì gà) ([0027]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh mà nicotin có tác dụng trị liệu bao gồm một hoặc nhiều phương pháp theo các đoạn [0010]-[0025], hoặc [0026], trong đó lượng nicotin có tác dụng trị liệu được cung cấp tới đối tượng ([0028]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp theo đoạn [0028], trong đó bệnh được chọn từ nhóm bao gồm nghiện nicotin, chứng béo phì, bệnh tâm thần, bệnh Parkinson, viêm loét đại tràng, đa xơ cứng và tổ hợp của chúng ([0029]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp thay thế sản phẩm thuốc lá bao gồm phân phối nicotin tới đối tượng bằng phương pháp theo các đoạn [0010]-[0025], hoặc [0026] để thay thế nicotin được lấy từ sản phẩm thuốc lá đốt cháy (ví dụ, điều thuốc lá và điều xì gà) ([0030]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp giảm tác hại của sản phẩm thuốc lá bao gồm phân phối nicotin tới đối tượng bằng phương pháp theo các đoạn [0010]-[0027], hoặc [0028] để thay thế nicotin được lấy từ sản phẩm thuốc lá đốt cháy (ví dụ, điều thuốc lá và điều xì gà) ([0031]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến thiết bị được cấu hình để có khả năng thực hiện phương pháp theo các đoạn [0010]-[0030], hoặc [0031].

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến thiết bị phân phối nicotin tới đối tượng, thiết bị bao gồm thân, thân này bao gồm ([0033]):

- a) đầu vào và đầu ra thông với nhau và được làm thích ứng sao cho chất mang khí có thể đi vào thân qua đầu vào, đi qua thân và đi ra khỏi thân qua đầu ra, thiết bị bao gồm 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 để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác hoặc nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên,
- c) khu vực bên trong thứ hai thông với khu vực bên trong thứ nhất, khu vực bên trong thứ hai chứa nguồn khác được liệt kê ở bước b), và
- d) tùy ý, 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 phân phối nicotin tới đối tượng, thiết bị bao gồm thân, thân này bao gồm ([0034]):

- a) đầu vào và đầu ra thông với nhau và được làm thích ứng sao cho chất mang khí có thể đi vào thân qua đầu vào, đi qua thân và đi ra khỏi thân qua đầu ra, thiết bị bao gồm 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 để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác,
- c) khu vực bên trong thứ hai thông với đầu vào, khu vực bên trong thứ hai chứa nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên, và
- d) tùy ý, khu vực bên trong thứ ba thông với khu vực bên trong thứ nhất và thứ hai và đầu ra.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến thiết bị theo đoạn [0033] hoặc [0034] trong đó một phần chân không ở đầu ra có khả năng hút chất mang khí qua đầu vào, khoang thứ nhất, khoang thứ hai, khoang thứ ba, khi có mặt, và sau đó qua đầu ra ([0035]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến thiết bị theo đoạn [0033], [0034] hoặc [0035] trong đó nguồn hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác bao gồm bộ phận hấp phụ với hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác được hấp phụ trên đó ([0036]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến thiết bị theo đoạn [0036] trong đó bộ phận hấp phụ bao gồm ít nhất một trong số các chất sau: thủy tinh, nhôm, Polyetylen Terephthalat (PET), Polybutylen Terephthalat (PBT), Polytetrafloetylen (PTFE hoặc TEFLON®), Polytetrafloetylen mở rộng (ePTFE) (ePTFE được mô tả, ví dụ, trong Patent Mỹ số 4,830,643), và BAREX® ([0037]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến thiết bị theo đoạn [0033]-[0036], hoặc [0037], còn bao gồm khoang thứ nhất thông với nguồn hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác, khoang thứ nhất chứa hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác ([0038]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến thiết bị theo đoạn [0033]-[0037], hoặc [0038], bao gồm khu vực bên trong thứ ba, khu vực bên trong thứ ba này tùy ý chứa bộ phận chảy rỗng chất mang khí và/hoặc bộ phận nguồn bổ sung ([0039]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến thiết bị theo đoạn [0033]-[0038], hoặc [0039], còn bao gồm chi tiết khu vực bên trong thông với đầu ra tùy ý bao gồm chất tinh chế ([0040]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến thiết bị theo đoạn [0040], trong đó chất tinh chế bao gồm chì than được hoạt hóa ([0041]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến thiết bị theo đoạn [0039], [0040], hoặc [0041], trong đó bộ phận khu vực bên trong thứ ba bao gồm chất tạo mùi thơm ([0042]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến thiết bị theo đoạn [0039] hoặc [0042], trong đó bộ phận khu vực bên trong thứ ba bao gồm một dược phẩm ([0043]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến thiết bị theo đoạn [0043], trong đó dược phẩm bao gồm nicotin ([0044]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến thiết bị theo đoạn [0033]-[0043], hoặc [0044], trong đó thân mô phỏng sản phẩm hút thuốc lá ([0045]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến thiết bị theo đoạn [0045], trong đó sản phẩm hút thuốc lá là điều thuốc lá ([0046]).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp hoặc thiết bị bất kỳ theo đoạn [0010]-[0045], hoặc [0046] trong đó nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên được xử lý để tăng giải phóng nicotin dễ bay hơi và/hoặc (các) alkaloit khác, ra khỏi nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên, bằng một hoặc nhiều bước sau đây ([0047]):

- Làm nhỏ nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên như cắt, chặt hoặc nghiền.
- Làm tăng độ pH của nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên lên trên độ pH trung hòa, như trên độ pH 8,0, trên độ pH 9,0 hoặc trên độ pH 10,0.

- Trộn hoặc đồng nhất hóa nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên để điều chế huyền phù hóa lỏng, tùy ý được lọc để loại bỏ một vài đến toàn bộ chất dạng hạt có thể nhìn thấy.
- Bổ sung nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên với bazơ nicotin.
- Xử lý nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên với các enzym hoặc chất tẩy rửa để tách xenluloza chứa trong đó ra để làm cho nicotin được giải phóng hữu hiệu hơn thông qua bay hơi hoặc các phương pháp khác.
- Sử dụng rây phân tử hoặc các chất khử nước khác để giảm lượng nước của nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên để tăng nồng độ nicotin tương ứng.
- Sử dụng dung dịch có hàm lượng muối cao (ví dụ, dung dịch NaCl bão hòa hoặc nước muối) để chiết xuất nicotin và các alkaloit khác. Theo các phương án cụ thể, dung dịch có hàm lượng muối cao được tiếp xúc với nguồn nicotin (ví dụ, lá thuốc lá) ở nhiệt độ $\geq 25^{\circ}\text{C}$ và/hoặc độ pH $\geq 7,0$ để tăng lượng nicotin được chiết xuất. Xem "Nicotine Extraction Preliminary Study of Methods for High Nicotine Leaf Extraction" <http://tobaccodocuments.org/lor/89651655-1665.html>. Theo các phương án khác, nicotin và dung dịch có hàm lượng muối cao có thể được lọc bazơ và/hoặc được đốt nóng để cô đặc nicotin được chiết xuất vào pha riêng biệt để tăng cường bay hơi. Xử lý lần thứ nhất ở nhiệt độ $\geq 25^{\circ}\text{C}$ và/hoặc độ pH $\geq 7,0$ có thể được tiếp theo bởi xử lý lần thứ hai để lọc phần chiết bazơ thu được và/hoặc được đốt nóng.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp hoặc thiết bị bất kỳ theo đoạn [0010]-[0045], hoặc [0047], trong đó nhiệt độ của một hoặc nhiều a) nguồn nicotin, b) nguồn hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác và/hoặc c) chất mang khí, ở dưới mức 150°C , tốt hơn là dưới 100°C như 25, 30, 40, 45, 60, 70 hoặc $80 \pm 5^{\circ}\text{C}$.

Các phần nêu trên đã chỉ ra khá rộng các đặc điểm và ưu điểm về kỹ thuật của sáng chế để phần mô tả chi tiết sau đây của sáng chế có thể được hiểu một cách rõ ràng hơn. Các đặc điểm và ưu điểm khác của sáng chế sẽ được mô tả dưới đây tạo ra đối tượng yêu cầu bảo hộ của sáng chế. Chuyên gia trong lĩnh vực cần phải hiểu rằng khái niệm và phương án cụ thể được bộc lộ có thể được dùng làm cơ sở cho việc thay đổi hoặc phác họa các cấu trúc khác thực hiện cùng một mục đích của sáng chế. Chuyên gia trong lĩnh

vực cũng nhận thấy rằng các cấu trúc tương đương này không đi trệch phạm vi của sáng chế như được nêu ở phần yêu cầu bảo hộ đi kèm. Các đặc điểm mới được cho là đặc trưng của sáng chế, cả về cấu tạo và phương pháp vận hành, cùng với các mục đích và ưu điểm khác sẽ được hiểu một cách rõ ràng hơn nhờ phần mô tả sau đây khi được xem xét với các hình vẽ đi kèm. Tuy nhiên, nên hiểu rằng mỗi một hình vẽ được đưa ra chỉ nhằm mục đích minh họa và mô tả và không nhằm mục đích giới hạn sáng chế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Để hiểu sáng chế một cách đầy đủ hơn, tham chiếu phần mô tả sau đây kết hợp với các hình vẽ đi kèm, trong đó:

Fig.1 là hình chiếu bằng của thiết bị phân phối được lấy làm ví dụ;

Fig.2A - Fig.2C là một tập hợp các phác họa được đơn giản hóa của thiết bị thử nghiệm được sử dụng trong một số ví dụ vận hành; Fig.2A, Các bộ phận của thiết bị khí dung được thu nhỏ, được sử dụng trong các ví dụ vận hành: 1. Ống Teflon (đường kính trong 8mm và dài 10cm), 2. Vòng đệm Teflon (đường kính ngoài 7mm), 3. Bộ lọc cuộn bằng thép không gỉ (đường kính trong 4mm và dài 6cm), 4. Nút chứa chất làm sạch không khí, 5. Ống Teflon (đường kính ngoài 7mm); Fig.2B, Các bộ phận trong thiết bị đã được lắp ráp: 10. Thân bên ngoài chứa nguồn axit pyruvic và thuốc lá, 20. Nguồn thuốc lá, 30. Nguồn axit pyruvic; Fig.2C, Thiết bị phân phối nicotin, thiết kế nối tiếp, đã được lắp ráp: 20. Hỗn hợp thuốc lá được làm ẩm được đóng gói bên trong giữa bộ lọc cuộn bằng thép không gỉ và thân bên ngoài Teflon, 30. Axit pyruvic trong nút chứa chất làm sạch không khí, 60. Khoảng cách giữa nguồn axit pyruvic và nguồn thuốc lá (2cm), 40. Đầu dẫn khí vào, 50. Đầu ra của khí dung thuốc lá;

Fig.3 là biểu đồ sắc ký tổng ion của phần chiết khí dung của thuốc lá;

Fig.4 là biểu đồ sắc ký tổng ion của phần chiết điều thuốc lá Ruyan;

Fig.5 là biểu đồ sắc ký tổng ion của phần chiết điều xì gà Ruyan;

Fig.6 là biểu đồ sắc ký tổng ion của phần chiết điều thuốc lá Accord; và

Fig.7 là biểu đồ sắc ký tổng ion của phần chiết điều thuốc lá Marlboro.

Mô tả chi tiết sáng chế

"Hạt" như được sử dụng trong bản mô tả này có thể đề cập đến giọt chất lỏng nhỏ, hạt dạng rắn hoặc kết hợp giữa chúng, như giọt chất lỏng nhỏ được cấu tạo hạt nhân bằng hạt dạng rắn.

"Lượng có tác dụng trị liệu" như được sử dụng trong bản mô tả này có thể đề cập đến nồng độ hoặc lượng nicotin đạt được tác dụng trị liệu ở một đối tượng, nói chung là đối tượng là con người. Đối tượng này có sự tiến triển về bệnh hoặc điều kiện xác định về y tế. Sự tiến triển này là sự giảm hoặc sự chữa các triệu chứng liên quan đến bệnh. Sự tiến triển này là hiệu quả cải thiện có thể quan sát thấy hoặc có thể đo được. Do đó, chuyên gia trong lĩnh vực nhận thấy rằng việc điều trị có thể cải thiện điều kiện bệnh, nhưng có thể không phải là phương thức chữa bệnh hoàn toàn. Tác dụng trị liệu theo một số phương án có thể bao gồm việc giảm hoặc loại bỏ sự thèm muốn nicotin ở đối tượng nghiện nicotin hoặc ở đối tượng có các triệu chứng cai sử dụng nicotin.

Các phương pháp được mô tả ở đây đề cập đến một phát hiện đáng kinh ngạc liên quan đến liều lượng nicotin đạt được từ các thiết bị phân phối nicotin sử dụng thuốc lá làm nguồn nicotin. Các tác giả sáng chế bất ngờ nhận ra các phương pháp tăng liều lượng nicotin được phân phối đến đối tượng trên tỷ trọng thuốc lá. Tầm quan trọng của phát hiện này là cải thiện khả năng thay thế phân phối nicotin mà đối tượng trải qua trong khi hút thuốc lá và các sản phẩm đốt cháy thuốc lá tương tự. Với các đặc trưng phân phối nicotin được cải thiện, đối tượng sử dụng các phương pháp được mô tả ở đây sẽ được cung cấp liệu pháp thay thế nicotin tốt hơn trong khi vẫn nỗ lực dừng hút thuốc, giảm và/hoặc thay thế tác hại. Các phát hiện này cũng có thể được áp dụng với các alkaloid khác từ thuốc lá, cũng như nicotin và các alkaloid khác từ các thực vật khác và các nguồn tự nhiên khác.

Theo một số phương án, các phương pháp này bao gồm bước làm cho chất mang khí thông với nguồn nicotin và/hoặc (các) alkaloid khác. Sau đó, chất mang khí theo các phương án này được kết hợp với hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloid khác có khả năng cải thiện sự tạo ra hạt có kích cỡ thích hợp cho việc phân phối vào phổi. Theo một số phương án, hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloid khác có khả năng phản ứng với bazơ nicotin để tạo ra muối. Theo các phương án cụ thể, hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloid khác có khả năng

phản ứng với bazơ nicotin để tạo ra các hạt muối. Theo các phương án được ưu tiên, các hạt này có đường kính khí động học trung tâm khối nhỏ hơn 6 micrômet, tốt hơn là nhỏ hơn 1 micrômet. (Để xác định đường kính khí động học trung tâm khối, xem 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 chiếu cho tài liệu này).

Chất mang khí và nguồn chứa nó

Chất mang khí có thể là loại khí bất kỳ có khả năng chứa hơi nicotin, bao gồm hơi bazơ nicotin, và hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác. Chuyên gia trong lĩnh vực sẽ có thể dễ dàng chọn lọc chất mang khí thích hợp phụ thuộc vào mục đích sử dụng, loại nicotin và các hợp chất cụ thể để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác. Theo các phương án được ưu tiên, chất mang khí về cơ bản là trơ về loại nicotin và/hoặc hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác, ít nhất là trong khoảng thời gian được dự tính để phân phối tới đối tượng. Theo một số phương án, chất mang khí là không khí xung quanh. Theo các phương án khác, chất mang khí là khí về cơ bản là tinh khiết như cacbon dioxit hoặc khí nitơ, hoặc hỗn hợp của các loại khí này. Theo các phương án này, chất mang khí được cung cấp từ khoang 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, trong các phương án sử dụng các thiết bị hít liều lượng được đo, chất mang khí có thể bao gồm hydroflocacbon, các hydroflocacbon này bao gồm hydrofloalkan (HFA) làm chất đẩy. Theo một số các phương án này, HFA là một hoặc nhiều HFA 134a và HFA 227.

Hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác.

Các hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác là các hợp chất có khả năng làm tăng nồng độ tổng thể của các hạt nicotin trong hoặc 1) chất mang khí được nạp hơi nicotin hoặc 2) chất mang khí được nạp hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác và sau đó được đặt thông với nguồn nicotin. Nicotin có áp suất hơi 0,04mmHg ở 25°C. Các hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác có áp suất hơi lớn hơn nicotin ở nhiệt độ xác định được đặc biệt ưu tiên nếu nhiệt độ xung quanh được sử dụng. Các ví dụ không giới hạn bao gồm axit vô cơ

như axit clohydric, axit bromhydric, hoặc axit sulfuric, và axit hữu cơ bao gồm axit béo no và chưa no, axit vòng béo no và chưa no, axit thơm (bao gồm dị vòng thơm), axit polycarboxylic, axit hydroxy, axit alkoxy, axit keto, và axit oxo, thioaxit, axit amin, và mỗi một axit nêu trên tùy ý được thế với một hoặc nhiều nguyên tử dị loại, bao gồm nhưng không giới hạn ở halogen. Theo một số phương án, hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác là axit carboxylic. Theo một số các phương án này, axit carboxylic nằm trong nhóm "axit 2-oxo." Theo một số các phương án này, axit carboxylic nằm trong nhóm axit α -keto được biết đến là "axit 2-keto." Theo một số các phương án này, axit này được chọn từ nhóm bao 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 tổ hợp của chúng. Theo một số phương án, hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác tạo ra các hạt rắn, ví dụ hạt muối. Các phương án bao gồm các hạt muối chứa nicotin này có ưu điểm là được trung hòa sao cho tránh được mùi hăng cay, khó chịu của bazơ nicotin. Theo các phương án khác, hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác tạo ra khí dung dạng giọt chất lỏng.

Theo cách khác, hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác tạo ra khí dung dạng hạt, các hạt này có thể, ví dụ, hấp phụ hoặc hút thu bazơ nicotin. Theo các phương án cụ thể, khí dung dạng hạt bao gồm các hạt muối amoni clorua. Trong các phương án bao gồm phương án tạo ra hạt nicotin hoặc phương án hấp phụ/hút thu nicotin lên trên hạt, tốt hơn là, các hạt được tạo ra có kích cỡ nhỏ hơn 6 micrômet, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 5 micrômet hoặc nhỏ hơn 1 micrômet.

Nguồn nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác

Bất kỳ một vật liệu tự nhiên nào có lượng nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác có thể thích hợp để sử dụng làm nguồn nicotin. Vật liệu từ thực vật, cụ thể là thuốc lá, được ưu tiên. Bằng cách đưa ra ví dụ, thảo luận sau đây sẽ đề cập cụ thể đến nicotin từ thuốc lá.

Để làm bay hơi lượng vừa đủ của hơi nicotin từ thuốc lá, một số tham biến có thể được điều chỉnh, bao gồm: a) nhiệt độ của dòng khí đi vào thuốc lá; b) nồng độ nicotin của thuốc lá; và/hoặc c) việc bổ sung các chất kiềm (tốt hơn là không bay hơi) (ví dụ, canxi oxit hoặc canxi hydroxit hoặc natri hydroxit hoặc natri bicacbonat hoặc kali hydroxit hoặc kali cacbonat) vào thuốc lá (như trong dung dịch nước) để thúc đẩy giải

phóng hơi nicotin; d) sự đồng hóa thực vật với các chất khác, ví dụ, trước khi kiềm hóa, có thể được thực hiện để tối ưu hóa hiệu suất nicotin.

Nguồn hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác

Theo một số phương án về phương pháp, chất mang khí được đề xuất liên kết trước với hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác. Các phương án khác về phương pháp được mô tả trong tài liệu này bao gồm bước nạp hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác vào chất mang khí trước khi hoặc đồng thời với sự đi qua của chất mang khí bên trên nguồn nicotin. Theo một cách khác, đầu tiên chất mang khí có thể được nạp khí hoặc hơi nicotin và sau đó được kết hợp với hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác. Việc bố trí nối tiếp như vậy có ưu điểm làm giảm thiểu tổng lưu lượng khí hít vào trên một hơi thở, có xu hướng làm tăng tối đa nồng độ nicotin. Theo một cách khác, việc bố trí song song có thể được sử dụng trong đó chất mang khí được nạp nicotin và hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác một cách riêng rẽ và hai chất này được kết hợp để tạo ra chất mang khí với các hạt nicotin. Việc bố trí song song có thể tránh các vật chướng ngại (ví dụ, lỗ giới hạn) tới dòng hạt khí dung đi qua thiết bị. Việc bố trí song song theo một số phương án cũng có thể giảm bớt việc giảm hiệu suất nicotin trên hơi thở thỉnh thoảng được quan sát thấy ở việc bố trí nối tiếp.

Trong các phương án bao gồm bước nạp chất mang khí (có hoặc không có nicotin) với hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác, hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác thường được đề xuất dưới dạng nguồn của hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác. Chất mang khí theo các phương án này thường được đặt thông trực tiếp với nguồn này sao cho hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác có thể đi vào chất mang khí từ nguồn này. Theo các phương án khác, hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác và nicotin được kết hợp với chất mang khí một cách riêng rẽ và sau đó hai chất này được kết hợp để tạo ra các hạt nicotin trong chất mang khí. Theo một số phương án, nguồn của hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác bao gồm các bộ phận nguồn chứa vật liệu hấp phụ hoặc hút thu hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác. Vật liệu bộ phận nguồn thường sẽ là trợ với hợp

chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác. Theo một số phương án, hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác là axit được mô tả nêu trên. Các ví dụ về vật liệu bộ phận hút thu không nhằm giới hạn cho các phương án này bao gồm thủy tinh, thép không gỉ, nhôm, PET, PBT, PTFE, ePTFE, và BAREX®. Các ví dụ về vật liệu bộ phận hấp phụ không nhằm giới hạn cho các phương án này bao gồm PE và PP.

Nguồn hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác theo một số phương án có thể là, hoặc thông với, khoang chứa hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác. Theo một số phương án, khoang này chứa lượng hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác dưới dạng lỏng với khoang chứa chất lỏng thông với bộ phận nguồn hấp phụ hoặc hút thu. Theo các phương án khác, khoang nicotin là hoặc tạo ra một phần bộ phận nguồn. Ví dụ về nguồn và khoang kết hợp không nhằm giới hạn sẽ là một vật liệu (ví dụ, PE hoặc PP) được bão hòa với dung dịch của hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác. Theo các phương án cụ thể, khoang này cung cấp đủ dung dịch để thiết bị phân phối có thể cung cấp các liều lượng nicotin có tác dụng trị liệu trên một khung thời gian mong muốn. Các ví dụ không giới hạn sẽ là các thiết bị có khả năng phân phối đủ hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác để có thể phân phối từ 0-100 microgram nicotin trên một “hoi” thể tích 35cm³ của chất mang khí cho một số hơi mong muốn trên một ngày (ví dụ, 200) trên một số ngày mong muốn (ví dụ, từ 1-7 ngày). Trong các phương án xác định, lượng nicotin được phân phối nằm trong khoảng từ 10 đến 110, 20 đến 100, 50 đến 100, hoặc 40 đến 60 microgram nicotin trên một “hoi” thể tích 35cm³. Các phương án phân phối 0 microgram nicotin thường được định hướng là các điểm cuối của chương trình cai nicotin dần dần.

Nhiệt độ

Theo một số phương án về phương pháp, phương pháp bao gồm bước tăng nhiệt độ của một hoặc nhiều chất mang khí, thuốc lá hoặc sản phẩm thực vật khác được sử dụng làm nguồn nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác và hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác. Các bước điều chỉnh nhiệt độ này thường được sử dụng để điều chỉnh hoặc để tăng thêm lượng phân phối nicotin. Theo một số phương án, việc tăng nhiệt độ chỉ được sử dụng nếu mức nicotin được phân phối giảm xuống mức tối thiểu như mong muốn. Theo một số phương án, mức tối thiểu này có thể là lớn hơn 20

microgram, tốt hơn là lớn hơn 30 microgram, và tốt hơn nữa là lớn hơn 40 microgram nicotin trên một hơi có thể tích là 35cc. Ví dụ, nồng độ phân phối đích thông thường là 40-50 microgram nicotin trên “một hơi” có thể tích là 35cm³ như đo được bởi một phương pháp đã biết trong lĩnh vực phân phối nicotin. Tham khảo tài liệu The FTC Cigarette Test Method for Determining Tar, Nicotine and Carbon Monoxide Yield of U.S. Cigarettes: Report of the NCI Ad Hoc Committee. Smoking and Tobacco Control Monograph #7. Dr. R. Shopland (Ed.). Darby, PA: Diane Publishing Co, 1996. Theo một số phương án, thông thường nhiệt độ thấp được sử dụng đầu tiên và nhiệt độ sẽ tăng dần theo thời gian để duy trì nồng độ phân phối nicotin mong muốn từ nguồn nicotin. Theo các phương án khác, nhiệt độ ổn định được duy trì trong suốt quá trình sử dụng. Theo một số phương án, nhiệt độ được tăng lên mức tối đa là 100°C, 70°C, 80°C, hoặc nhiệt độ được tăng lên đến 80±5°C. Ví dụ, chất mang khí hoặc vật liệu thực vật có thể được đốt nóng đến 60°C để tạo điều kiện thuận lợi cho việc giải phóng và phân phối nicotin được duy trì trên nhiều hơi trong khoảng nồng độ nicotin mong muốn (ví dụ, 20-50 microgram trên một hơi). Theo một số phương án, việc điều chỉnh nhiệt độ có thể được thực hiện bằng bộ phận điều chỉnh nhiệt độ. Các bộ phận này có thể là bất kỳ thiết bị đã biết nào có khả năng đạt được nhiệt độ đích mong muốn cho chất mang khí, nicotin và/hoặc hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác.

Theo các phương án cụ thể, phương pháp tương tự được sử dụng để kiểm hóa nguồn nicotin (ví dụ, thuốc lá) với canxi oxit hoặc canxi hydroxit hoặc natri hydroxit hoặc natri bicacbonat hoặc kali cacbonat hoặc kali hydroxit, nhờ đó làm tăng việc tạo ra hơi nicotin, cũng có thể được sử dụng để đốt nóng thuốc lá, cũng làm tăng việc giải phóng nicotin. Ví dụ, natri hydroxit, khi được hòa tan trong nước, giải phóng nhiệt bằng phản ứng phát nhiệt.

Sáng chế đề xuất phương pháp phân phối nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác từ nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên như thuốc lá ở nhiệt độ dưới 150°C. Các phương án ở nhiệt độ tương đối thấp này nói chung có ưu điểm làm giảm sự phức tạp của các hợp chất được giải phóng từ nguồn nicotin và/hoặc (các) alkaloit khác. Ví dụ, các nitrosamin đặc thù của thuốc lá, như 4-(metylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanon (NNK) và N'-nitrosonornicotin (NNN), được nghi là chất gây ung thư. Tham khảo tài liệu Hecht, SS; Hoffmann, D. Tobacco-specific nitrosamines, nhóm chất gây ung thư quan trọng trong

thuốc lá và khói thuốc lá. Carcinogenesis. 1988; 9:875-884. Các hợp chất này được biết đến là có điểm sôi trên 150°C. Tham khảo Some Tobacco-specific N-Nitrosamines, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human, IARC Monographs, Volume 89 (2007); ISBN-13 9789283212898. Các phương án có nhiệt độ thấp theo sáng chế hoạt động dưới 150°C, tốt hơn là dưới 100°C như ở nhiệt độ 80 ± 5°C, lần đầu tiên có thể vừa tạo ra đủ hơi nicotin từ thuốc lá để phân phối các liều lượng nicotin có tác dụng trị liệu trên “hơi” có thể tích 35cm³ trong khi vừa tránh tăng bay hơi các nitrosamine đặc thù của thuốc lá xảy ra trên điểm sôi của chúng (ví dụ, trên 150°C). Tầm quan trọng của các phương án có nhiệt độ thấp trong việc giảm số lượng hợp chất được giải phóng được chứng minh ở Thử nghiệm 10 dưới đây. Một phương án có nhiệt độ thấp được thử nghiệm về giải phóng hợp chất nitơ. Phương án có nhiệt độ thấp này được so sánh với thuốc lá điển hình. Như được thể hiện và được biết đến, khói thuốc lá chứa hỗn hợp phức tạp của nitơ chứa các hợp chất như các nitrosamin đặc thù của thuốc lá nêu trên. Phương án có nhiệt độ thấp được thử nghiệm phân phối nicotin trong khi gần như là loại trừ giải phóng nitơ khác chứa các hợp chất được thấy trong khói thuốc lá. Tầm quan trọng của nhiệt độ thấp còn được chứng minh bằng cách so sánh với nhiệt độ cao, hệ thống Accord không cháy. Accord sử dụng thiết bị sưởi điện để tăng nhiệt độ của thuốc lá lên xấp xỉ 950°F (510°C). Holzman, D. "Safe Cigarette Alternatives? Industry Critics Say "Not Yet"" Journal of the National Cancer Institute 1999 91(6):502-504; doi:10.1093/jnci/91.6.502. Nhiệt độ này ở dưới điểm cháy của thuốc lá (xấp xỉ 1650°F). Như một người sẽ dự đoán từ phần nêu trên về các nitrosamin đặc thù của thuốc lá, hệ thống Accord vẫn phân phối sự kết hợp phức tạp của các hợp chất nitơ (mặc dù ít thấy rõ hơn trong khói thuốc lá). Được so sánh với hệ thống Accord, các phương án có nhiệt độ thấp được mô tả trong tài liệu này thể hiện một bước tiến rõ ràng trong việc giảm sự phức tạp của các hợp chất nitơ cùng được giải phóng trong hệ phân phối nicotin chứa thuốc lá. Các phương án này cũng có ưu điểm làm giảm hoặc loại trừ khói dòng bên và/hoặc đã sử dụng.

Thiết bị

Các phương pháp được mô tả trong tài liệu này thường được thực hiện sử dụng các thiết bị phân phối được làm thích ứng cụ thể được cấu hình để thực hiện các phương pháp được mô tả trong tài liệu này trong suốt quá trình vận hành thiết bị. Chuyên gia trong lĩnh vực sẽ có thể thiết kế và sản xuất các loại thiết bị phân phối khác nhau sử dụng

hướng dẫn nêu trên. Tuy nhiên, các tác giả sáng chế đề xuất trong tài liệu này một số cấu hình thiết bị phân phối để minh họa thêm các phương pháp trong tài liệu này và ứng dụng thực tế của chúng bằng các ví dụ cụ thể. Chất mang khí được phân phối tới người sử dụng thiết bị có thể bao gồm liều lượng nicotin có tác dụng trị liệu việc dừng hút, giảm và/hoặc thay thế tác hại. Các phương án về thiết bị phân phối được ưu tiên là hệ phân phối vào phổi. Các hệ phân phối vào phổi có khả năng phân phối liều lượng ổn định với tính biến thiên cỡ hạt thích hợp và cỡ hạt bé, vào sâu trong phổi. Các phương pháp phân phối thuốc không xâm lấn khác nhau có sẵn, bao gồm tiêm mũi, tiêm qua da, tiêm miệng và tiêm không cần kim tiêm, phân phối vào phổi đem lại cơ hội duy nhất cho việc định phân liều lượng chính xác, hấp thụ nhanh, và khả dụng sinh học cao để phân phối các trị liệu mới và cải thiện phân phối các hợp chất sẵn có.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Kiểm tra thiết kế thử nghiệm thích hợp đối với việc tạo ra khí dung nicotin trên cơ sở thuốc lá

Một vài thiết kế thử nghiệm được thử nghiệm như được mô tả dưới đây để đánh giá sự tạo ra các hạt khí dung bằng cách cho hơi axit phản ứng ngay lập tức với hơi bazơ.

Ví dụ thử nghiệm # 1: Axit pyruvic trên bột thuốc lá được bổ sung bazơ nicotin

Mục đích: Thử nghiệm này được thiết kế để kiểm tra việc phân phối nicotin dưới dạng khí dung khi hơi axit pyruvic đi qua hỗn hợp thuốc lá được bổ sung bazơ nicotin ở 20% trọng lượng/trọng lượng thuốc lá khô.

Vật liệu và phương pháp:

Hỗn hợp thuốc lá: Thuốc lá từ 2 điếu thuốc lá Marlboro Lights được giã thành bột trong cối giã và giã bằng chày để tạo ra bột thuốc lá thô và được chuyển vào ống thử nghiệm cánh bên. Trọng lượng của bột là 1,34g và khoảng 268µl bazơ nicotin (20% trọng lượng/trọng lượng bột khô) được thêm vào bột. Bột được trộn kỹ (sử dụng que trộn) với bazơ nicotin được thêm vào. Thể tích của bazơ nicotin là nhỏ khi so sánh với khối lượng bột, và do đó bột không được làm bão hòa với nicotin.

Axit pyruvic: Khoảng 2ml axit pyruvic được đo vào ống thử nghiệm cánh bên bằng thủy tinh cho mỗi thử nghiệm và dòng khí được đưa vào qua pipet Pasteur.

Quy trình thử nghiệm: Hai ống thủy tinh cánh bên giống nhau (Ống A và Ống B) được sử dụng cho thử nghiệm này. Ống A có khoảng 2ml axit pyruvic và Ống B có hỗn hợp thuốc lá (bột thuốc lá được bổ sung với 20% trọng lượng/trọng lượng bazơ nicotin). Hơi của axit pyruvic (từ Ống A) được cho đi qua hỗn hợp thuốc lá (Ống B) và đầu ra từ ống B được nối với đầu lọc Cambridge để thu sản phẩm phản ứng khi hút một hơi có thể tích khí 35cc trong khoảng thời gian 2 giây (nghỉ 5 giây) cho 10 lần (10 hơi) hoặc 20 lần (20 hơi) bằng cách sử dụng bơm tiêm tự động hóa. Việc tạo ra hơi trong Ống A được tăng cường bằng cách sục khí qua pipet thủy tinh gắn với nó.

Kết quả

Việc tạo ra mây dày đặc được quan sát thấy khi cho hơi axit pyruvic đi qua 20% trọng lượng/trọng lượng bazơ nicotin được bổ sung hỗn hợp bột thuốc lá. Lượng nicotin trung bình được phân phối trong 10 hơi thể tích 35cc được đưa ra trong Bảng 1.

Bảng 1. Hơi của axit pyruvic được cho đi qua 20% bazơ nicotin được bổ sung bột thuốc lá ở nhiệt độ trong phòng

Đường kính trong của mẫu thử	Nicotin(μ g)/hơi
Axit pyruvic qua bột thuốc lá được bổ sung 20% trọng lượng/trọng lượng nicotin -1	24,88
Axit pyruvic qua bột thuốc lá được bổ sung 20% trọng lượng/trọng lượng nicotin -2	4,92
Axit pyruvic qua bột thuốc lá được bổ sung 20% trọng lượng/trọng lượng nicotin -3	3,65
Axit pyruvic qua bột thuốc lá được bổ sung 20% trọng lượng/trọng lượng nicotin -4	4,01
Axit pyruvic qua bột thuốc lá được bổ sung 20% trọng lượng/trọng lượng nicotin -5	0.91
Nicotin trung bình (trong 50 hơi)/hơi = 7,67	
Khoảng 2ml dung dịch được bão hòa của kali cacbonat được thêm vào ống thủy tinh cánh bên chứa bột thuốc lá và 268 μ L bazơ nicotin	

Axit pyruvic qua hỗn hợp thuốc lá kiềm được bổ sung 20% trọng lượng/trọng lượng nicotin -1	14,13
Axit pyruvic qua hỗn hợp thuốc lá kiềm được bổ sung 20% trọng lượng/trọng lượng nicotin -2	12,20
Axit pyruvic qua hỗn hợp thuốc lá kiềm được bổ sung 20% trọng lượng/trọng lượng nicotin -3	12,93
Axit pyruvic qua hỗn hợp thuốc lá kiềm được bổ sung 20% trọng lượng/trọng lượng nicotin -4	12,26
Axit pyruvic qua hỗn hợp thuốc lá kiềm được bổ sung 20% trọng lượng/trọng lượng nicotin -5	21,41
Nicotin trung bình (trong 50 hơi)/hơi = 14,59	

Thảo luận

Việc phân phối nicotin trong 10 hơi đầu tiên (trung bình 24,88 μ g/hơi) với việc tạo ra mây dày đặc có thể thấy rõ được quan sát thấy trong khi thử nghiệm cho thấy rằng việc sử dụng 20% trọng lượng/trọng lượng bazơ nicotin được bổ sung bột thuốc lá là một chiến lược thành công để đạt được việc phân phối nicotin dưới dạng khí dung (tối thiểu 10 μ g/hơi). Tuy nhiên, có hiện tượng giảm mạnh được quan sát thấy từ hơi số 11 đến 50 mặc dù có lượng nicotin đáng kể trong ống thử nghiệm (268mg nicotin). Sự suy giảm có thể là do khối lượng bazơ nicotin không đủ (tỷ lệ chất lỏng với bột) để phủ/làm ẩm toàn bộ lượng bột thuốc lá dẫn đến phân phối sai. Để làm cho lượng bazơ nicotin được thêm vào có trên bề mặt để tạo ra khí dung với hơi axit pyruvic, chúng tôi cho thêm khoảng 2ml dung dịch kali cacbonat bão hòa vào ống thử nghiệm bằng thủy tinh có 20% trọng lượng/trọng lượng nicotin được bổ sung bột thuốc lá và gom lại 50 hơi. Việc phân phối nicotin là ổn định và không có bất kỳ một sự suy giảm mạnh nào và việc phân phối nicotin trung bình tăng hai lần (xấp xỉ 14, trái với 7 μ g/hơi). Số liệu này cho thấy bột thuốc lá nên được làm ẩm hoặc ngâm với môi trường kiềm để phân phối nicotin liên tục với axit pyruvic.

Ví dụ thử nghiệm # 2: axit pyruvic qua hỗn hợp kiềm của thuốc lá được bổ sung 20% bazơ nicotin

Mục đích

Thử nghiệm này được thiết kế để kiểm tra việc phân phối nicotin dưới dạng khí dung khi hơi axit pyruvic đi qua hỗn hợp thuốc lá được bổ sung với bazơ nicotin với trọng lượng 20% trọng lượng/trọng lượng thuốc lá sấy khô và được kiềm hóa với dung dịch vôi bão hòa (canxi oxit).

Vật liệu và phương pháp

Hỗn hợp thuốc lá: Khoảng 1,5g thuốc lá từ điều thuốc lá Marlboro Lights được giã thành bột và được trộn với 300 μ l bazơ nicotin (20% trọng lượng/trọng lượng bột thuốc lá). Sau khi đợi 10 phút, hỗn hợp được chuyển sang ống thử nghiệm cánh bên bằng thủy tinh và được xử lý bằng 5ml dung dịch canxi oxit bão hòa. Hỗn hợp này được đặt ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và đo được độ pH. Độ pH của nicotin được bổ sung hỗn hợp thuốc lá là 11,91.

Axit pyruvic: Khoảng 2ml axit pyruvic được đo vào ống thử nghiệm cánh bên bằng thủy tinh cho mỗi thử nghiệm và dòng khí được đưa qua pipet Pasteur.

Quy trình thử nghiệm: Phương pháp được mô tả trong ví dụ thử nghiệm #1 được tuân thủ ở đây ngoại trừ việc ống B chứa 1,5g bột thuốc lá từ các điều thuốc lá, 300 μ l bazơ nicotin và 5ml dung dịch canxi oxit bão hòa.

Kết quả

Việc tạo ra các hạt nicotin có thể thấy rõ được quan sát thấy và lượng nicotin trung bình được phân phối trong 10 hơi có thể tích 35cc được đưa ra trong Bảng 2.

Bảng 2. Hơi của axit pyruvic được đi qua 20% bazơ nicotin được bổ sung hỗn hợp thuốc lá kiềm ở nhiệt độ trong phòng

Đường kính trong của mẫu thử	Nicotin(μ g)/hơi
Axit pyruvic qua hỗn hợp thuốc lá kiềm được bổ sung 20% trọng lượng/trọng lượng nicotin -1	27,83

Axit pyruvic qua hỗn hợp thuốc lá kiểm được bổ sung 20% trọng lượng/trọng lượng nicotin -2	28,78
Axit pyruvic qua hỗn hợp thuốc lá kiểm được bổ sung 20% trọng lượng/trọng lượng nicotin -3	16,90
Axit pyruvic qua hỗn hợp thuốc lá kiểm được bổ sung 20% trọng lượng/trọng lượng nicotin -4	25,37
Axit pyruvic qua hỗn hợp thuốc lá kiểm được bổ sung 20% trọng lượng/trọng lượng nicotin -5	14,31
Nicotin trung bình (trong 50 hơi)/hơi = 22,64	

Thảo luận

Số liệu về việc phân phối nicotin chứng minh rõ ràng rằng việc phân phối nicotin tăng cường khi bột thuốc lá được bổ sung 20% nicotin được ngâm dung dịch canxi oxit bão hòa. Độ pH cao hơn có vẻ được ưu tiên làm tăng sự tạo thành khí dung nicotin. Ngoài ra, việc phân phối nicotin thích hợp với tính biến thiên có thể được chấp nhận trong ít nhất 50 hơi.

Ví dụ thử nghiệm #3: Axit pyruvic qua hỗn hợp kiềm của thuốc lá được bổ sung với 10% bazơ nicotin

Mục đích

Phản ứng giữa nước và viên natri hydroxit là phản ứng tỏa nhiệt và do đó chúng tôi giả thuyết rằng nhiệt độ tăng là do phản ứng tỏa nhiệt sẽ tăng cường sự phân phối nicotin. Do đó, chúng tôi hướng đến việc tận dụng ưu điểm của nhiệt được tạo ra (tại chỗ) bởi phản ứng tỏa nhiệt để cải thiện việc phân phối khí dung nicotin. Như một thử nghiệm ban đầu, chúng tôi bắt đầu với 10% trọng lượng bazơ nicotin được thêm vào bột thuốc lá.

Vật liệu và phương pháp

Hỗn hợp thuốc lá: Khoảng 750mg thuốc lá từ điều thuốc lá Marlboro Lights được giã thành bột thô và được trộn với 10% bazơ nicotin (75 μ l). Khoảng 2mg viên natri hydroxit được giã thành bột (bột thô) và được trộn với bột thuốc lá trong ống thử nghiệm

cánh bên bằng thủy tinh. Sau đó, 3ml nước được thêm vào ống thử nghiệm cánh bên và nhiệt độ và độ pH đo được lần lượt là 60°C và 8,7.

Axit pyruvic: Khoảng 2ml axit pyruvic được đo vào ống thử nghiệm cánh bên bằng thủy tinh cho mỗi thử nghiệm và dòng khí được đưa qua pipet Pasteur.

Quy trình thử nghiệm: Phương pháp được mô tả trong ví dụ thử nghiệm #1 được tuân thủ ở đây ngoại trừ việc ống B chứa 750mg bột thuốc lá từ điều thuốc lá, 75µl bazơ nicotin và 3ml nước cất.

Kết quả

Sự tạo ra hạt có thể nhìn thấy được được quan sát thấy và lượng nicotin trung bình được phân phối trong 10 hơi có thể tích 35cc được đưa ra trong Bảng 3.

Bảng 3. Hơi axit pyruvic được đi qua 10% bazơ nicotin được bổ sung hỗn hợp thuốc lá kiềm ở nhiệt độ trong phòng

Đường kính trong của mẫu thử	Nicotin(µg)/hơi
Axit pyruvic qua hỗn hợp thuốc lá kiềm được bổ sung 10% trọng lượng/trọng lượng nicotin -1	19,35
Axit pyruvic qua hỗn hợp thuốc lá kiềm được bổ sung 10% trọng lượng/trọng lượng nicotin -2	19,24
Axit pyruvic qua hỗn hợp thuốc lá kiềm được bổ sung 10% trọng lượng/trọng lượng nicotin -3	17,86
Axit pyruvic qua hỗn hợp thuốc lá kiềm được bổ sung 10% trọng lượng/trọng lượng nicotin -4	14,75
Axit pyruvic qua hỗn hợp thuốc lá kiềm được bổ sung 10% trọng lượng/trọng lượng nicotin -5	12,06
Nicotin trung bình (trong 50 hơi)/hơi = 16,65	

Thảo luận

Số liệu về phân phối nicotin chứng minh rằng phản ứng tỏa nhiệt tăng cường phân phối nicotin, cho phép giảm sự bổ sung nicotin của thuốc lá từ 20% xuống 10%. Nói cách khác, việc bổ sung 10% nicotin của thuốc lá kết hợp với nhiệt (từ phản ứng tỏa nhiệt) đạt được việc phân phối nicotin tương đương với việc phân phối nicotin của 20% nicotin được bổ sung thuốc lá ở nhiệt độ trong phòng. Kết quả này là đáng khuyến khích vì một số loại thuốc lá đã báo cáo là chứa từ 8 đến 10% nicotin trong lá. Do đó, có thể tạo ra khí dung nicotin bằng việc sử dụng lá của thuốc lá tự nhiên thay vì thuốc lá được bổ sung 10% nicotin. Mô hình tuyến tính của sự suy giảm trong thử nghiệm này có thể tương quan với việc giảm nhiệt độ (phân phối phụ thuộc nhiệt độ) của hỗn hợp thuốc lá. Chúng tôi giả thuyết sự suy giảm này có thể được bù bằng cách duy trì nhiệt độ trong suốt quá trình thử nghiệm.

Ví dụ thử nghiệm # 4: Axit pyruvic qua thuốc lá kiềm hóa được đốt nóng được bổ sung 10% bazơ nicotin.

Mục đích

Chúng tôi thiết kế thử nghiệm này để kiểm tra ảnh hưởng của nhiệt độ lên việc phân phối nicotin. Trong thử nghiệm này, bể nước có tác dụng như một nguồn cấp nhiệt để đốt nóng hỗn hợp thuốc lá được bổ sung 10% trọng lượng/trọng lượng bazơ nicotin.

Vật liệu và phương pháp

Hỗn hợp thuốc lá: Khoảng 750mg thuốc lá từ điều thuốc lá Marlboro Lights được giã thành bột thô và được trộn với 10% bazơ nicotin (75 μ l). Khoảng 2mg viên natri hydroxit được giã thành bột (bột thô) và được trộn với bột thuốc lá trong ống thử nghiệm cánh bên bằng thủy tinh. Sau đó, 3ml nước được thêm vào ống thử nghiệm cánh bên và nhiệt độ đo được là 60°C. Độ pH của hỗn hợp thuốc lá được bổ sung nicotin là 8,7.

Axit pyruvic: Khoảng 2ml axit pyruvic được đo vào ống thử nghiệm cánh bên bằng thủy tinh cho mỗi thử nghiệm và dòng khí được đi qua pipet Pasteur.

Quy trình thử nghiệm: Phương pháp được mô tả trong ví dụ thử nghiệm #1 được tuân thủ ở đây ngoại trừ việc ống B chứa 750mg thuốc lá bột từ điều thuốc lá, 75 μ l bazơ

nicotin và 3ml nước cất và ống thử nghiệm cánh bên bằng thủy tinh được ngâm vào bể nước. Nhiệt độ của bể nước nằm trong khoảng từ 88 đến 96,2°C cho thử nghiệm này.

Kết quả

Sự tạo ra các hạt nicotin có thể nhìn thấy được quan sát. Kết quả thử nghiệm về lượng nicotin trung bình được phân phối trong 10 hơi có thể tích 35cc được đưa ra trong Bảng 4.

Bảng 4. Hơi chứa axit pyruvic đi qua hỗn hợp thuốc lá được bổ sung 10% bazơ nicotin được gia nhiệt

Đường kính trong của mẫu thử	Nicotin(μ g)/hơi	Nhiệt độ (°C)
Axit pyruvic qua hỗn hợp thuốc lá kiểm được bổ sung 10% trọng lượng/trọng lượng nicotin được đốt nóng - 1	88,52	88,5
Axit pyruvic qua hỗn hợp thuốc lá kiểm được bổ sung 10% trọng lượng/trọng lượng nicotin được đốt nóng - 2	65,69	88,8
Axit pyruvic qua hỗn hợp thuốc lá kiểm được bổ sung 10% trọng lượng/trọng lượng nicotin được đốt nóng - 3	71,79	90,0
Axit pyruvic qua hỗn hợp thuốc lá kiểm được bổ sung 10% trọng lượng/trọng lượng nicotin được đốt nóng - 4	64,15	92,8
Axit pyruvic qua hỗn hợp thuốc lá kiểm được bổ sung 10% trọng lượng/trọng lượng nicotin được đốt nóng - 5	54,88	96,2
Nicotin trung bình (trong 50 hơi)/hơi = 69,00		

Thảo luận

Số liệu về việc phân phối nicotin cho thấy rằng nhiệt làm tăng một cách đột ngột việc phân phối nicotin. Mặc dù có tính biến đổi trong việc phân phối nicotin, nhưng lại không có mô hình tuyến tính của sự suy giảm. Do đó, có thể an toàn để kết luận rằng việc sử dụng nhiệt vào thuốc lá được bổ sung nicotin làm tăng đáng kể việc phân phối khí dung nicotin và cũng giúp giảm bớt sự suy giảm.

Ví dụ thử nghiệm # 5: Axit pyruvic qua thuốc lá kiềm hóa được đốt nóng được bổ sung 5% bazơ nicotin.

Mục đích

Chúng tôi thiết kế thử nghiệm này để kiểm tra tác dụng của nhiệt độ đối với việc phân phối nicotin khi hơi axit pyruvic đi qua thuốc lá được bổ sung 5% trọng lượng/trọng lượng bazơ nicotin.

Vật liệu và phương pháp:

Hỗn hợp thuốc lá: Khoảng 750mg thuốc lá từ điều thuốc lá Marlboro Lights được giã thành bột thô và được trộn với 5% bazơ nicotin (37,5μl). Khoảng 2gm viên natri hydroxit được giã thành bột (bột thô) và được trộn với bột thuốc lá trong ống thử nghiệm cánh bên bằng thủy tinh. Sau đó, 3ml nước được thêm vào ống thử nghiệm cánh bên và nhiệt độ đo được là 80°C. Độ pH của hỗn hợp thuốc lá được bổ sung nicotin là 8,7.

Axit pyruvic: Khoảng 2ml axit pyruvic được đo vào ống thử nghiệm cánh bên bằng thủy tinh cho mỗi thử nghiệm và dòng khí được đưa qua pipet Pasteur.

Quy trình thử nghiệm: Phương pháp được mô tả trong ví dụ thử nghiệm #1 được tuân thủ ở đây ngoại trừ việc ống B chứa 750mg thuốc lá bột từ điều thuốc lá, 37,5μl bazơ nicotin và 3ml nước cất và ống thử nghiệm cánh bên bằng thủy tinh được ngâm vào bể nước. Nhiệt độ bể nước nằm trong khoảng từ 87,2 đến 88,5°C cho thử nghiệm này.

Kết quả

Việc tạo ra hạt nicotin có thể thấy được được quan sát. Kết quả thử nghiệm về lượng nicotin trung bình được phân phối trong 10 hơi có thể tích 35cc được đưa ra trong Bảng 5.

Bảng 5. Hơi axit pyruvic đi qua hỗn hợp thuốc lá kiềm được bổ sung 5% bazơ nicotin được đốt nóng

Đường kính trong của mẫu thử	Nicotin(μ g)/hơi	Nhiệt độ ($^{\circ}$ C)
Axit pyruvic qua hỗn hợp thuốc lá kiềm được bổ sung 5% trọng lượng/trọng lượng nicotin được đốt nóng -1	71,02	88,5
Axit pyruvic qua hỗn hợp thuốc lá kiềm được bổ sung 5% trọng lượng/trọng lượng nicotin được đốt nóng -2	81,60	87,9
Axit pyruvic qua hỗn hợp thuốc lá kiềm được bổ sung 5% trọng lượng/trọng lượng nicotin được đốt nóng -3	64,19	87,2
Axit pyruvic qua hỗn hợp thuốc lá kiềm được bổ sung 5% trọng lượng/trọng lượng nicotin được đốt nóng -4	62,84	87,2
Axit pyruvic qua hỗn hợp thuốc lá kiềm được bổ sung 5% trọng lượng/trọng lượng nicotin được đốt nóng -5	59,94	87,4
Axit pyruvic qua hỗn hợp thuốc lá kiềm được bổ sung 5% trọng lượng/trọng lượng nicotin được đốt nóng -6	73,54	87,5
Nicotin trung bình (trong 60 hơi)/hơi = 68,86		

Thảo luận:

Số liệu về phân phối nicotin cho thấy rằng nhiệt làm tăng đột ngột việc phân phối nicotin. Lượng phân phối khí dung nicotin trung bình trong thử nghiệm này (với việc bổ sung 5% bazơ nicotin) có thể so sánh với thuốc lá được bổ sung 10% nicotin. Mặc dù có sự biến đổi trong việc phân phối nicotin, nhưng không có mô hình tuyến tính của sự suy

giảm. Do đó, việc sử dụng nhiệt với thuốc lá được bổ sung nicotin làm tăng đáng kể việc phân phối khí dung nicotin và cũng giúp giảm bớt sự suy giảm. Hơn nữa, có thể đạt được sự phân phối khí dung nicotin cao hơn, thậm chí với việc bổ sung 5% bazơ nicotin. Đây là một kết quả quan trọng vì nhiều loại thuốc lá báo cáo có khoảng 5% nicotin trong lá.

Ví dụ thử nghiệm # 6: Axit pyruvic qua thuốc lá kiềm hóa được đốt nóng.

Mục đích

Kết quả của thử nghiệm trước (Thử nghiệm #5) chứng minh rằng phân phối khí dung nicotin về cơ bản tăng, thậm chí với việc bổ sung 5% trọng lượng/trọng lượng bazơ nicotin. Do đó, chúng tôi quyết định tiến hành thử nghiệm này sử dụng bột thuốc lá mà không cần bổ sung bất kỳ một lượng bazơ nicotin để quan sát liệu có bất kỳ một sự tạo ra khí dung nicotin đáng kể nào.

Vật liệu và phương pháp:

Hỗn hợp thuốc lá: Khoảng 750mg thuốc lá từ điều thuốc lá Marlboro Lights được giã thành bột thô và được trộn với khoảng 2mg bột natri hydroxit trong ống thử nghiệm cánh bên bằng thủy tinh. Sau đó, 3ml nước được thêm vào thuốc lá và hỗn hợp natri hydroxit (nhiệt độ của phản ứng tỏa nhiệt giữa natri hydroxit và nước đo được là 80°C). Độ pH của hỗn hợp thuốc lá là 8,4.

Axit pyruvic: Khoảng 2ml axit pyruvic được đo vào ống thử nghiệm cánh bên bằng thủy tinh cho mỗi thử nghiệm và dòng khí được đưa qua pipet Pasteur.

Quy trình thử nghiệm: Phương pháp được mô tả trong ví dụ thử nghiệm #1 được tuân thủ ở đây ngoại trừ việc ống B chứa 750mg thuốc lá bột từ điều thuốc lá và 2g natri hydroxit và 3ml nước cất; và ống thử nghiệm cánh bên bằng thủy tinh được ngâm vào bể nước. Nhiệt độ bể nước nằm trong khoảng từ 85,5 đến 88,5°C cho thử nghiệm này.

Kết quả

Sự tạo ra hạt nicotin có thể nhìn thấy được quan sát. Kết quả thử nghiệm về lượng nicotin trung bình được phân phối trong 10 hơi có thể tích 35cc được đưa ra trong Bảng 6.

Bảng 6. Hơi axit pyruvic đi qua hỗn hợp thuốc lá được đốt nóng ở độ pH 8,4

Đường kính trong của mẫu thử	Nicotin(μg)/hơi	Nhiệt độ ($^{\circ}\text{C}$)
Axit pyruvic qua hỗn hợp thuốc lá được đốt nóng -1	40,73	85,5
Axit pyruvic qua hỗn hợp thuốc lá được đốt nóng -2	36,49	88,5
Axit pyruvic qua hỗn hợp thuốc lá được đốt nóng -3	34,55	88,4
Axit pyruvic qua hỗn hợp thuốc lá được đốt nóng -4	40,64	88,1
Axit pyruvic qua hỗn hợp thuốc lá được đốt nóng -5	39,87	88,4
Axit pyruvic qua hỗn hợp thuốc lá được đốt nóng -6	39,66	88,5
Nicotin trung bình (trong 60 hơi)/hơi = 38,66		

Thảo luận:

Việc phân phối khí dung nicotin với lượng trung bình trong thử nghiệm này (không bổ sung bazơ nicotin) là rất quan trọng và không có mô hình tuyến tính của sự suy giảm trong việc phân phối nicotin trên 60 hơi. Có vẻ dường như rằng nhiệt có tác dụng tăng cường bay hơi nicotin và cũng giúp giảm bớt sự suy giảm trong việc phân phối nicotin (được quan sát trong điều kiện thử nghiệm ở nhiệt độ trong phòng).

Ví dụ thử nghiệm # 7: Axit pyruvic qua thuốc lá kiềm hóa được đốt nóng ở độ pH 10.

Mục đích

Chúng tôi thiết kế thử nghiệm này dựa trên lý thuyết rằng nồng độ nicotin không có thêm một proton (không ion hóa) tăng lên có thể đạt được trong hỗn hợp thuốc lá bằng cách tăng độ pH lên 10. Do đó, nicotin không ion hóa sẽ tạo điều kiện thuận lợi cho việc tạo ra khí dung nicotin với axit pyruvic.

Vật liệu và phương pháp

Hỗn hợp thuốc lá: Khoảng 750mg thuốc lá từ điều thuốc lá Marlboro Lights được giã thành bột thô và được trộn với khoảng 2gm bột natri hydroxit trong ống thử nghiệm cánh bên bằng thủy tinh. Sau đó, 3ml nước được thêm vào thuốc lá và hỗn hợp natri

hydroxit (nhiệt độ của phản ứng tỏa nhiệt giữa natri hydroxit và nước đo được là 80°C). Độ pH của hỗn hợp thuốc lá được điều chỉnh lên 10 bằng cách thêm dung dịch kali cacbonat bão hòa và thể tích cuối cùng của hỗn hợp thuốc lá tăng lên 11ml.

Axit pyruvic: Khoảng 2ml axit pyruvic được đo vào ống thử nghiệm cánh bên bằng thủy tinh cho mỗi thử nghiệm và dòng khí được đưa qua pipet Pasteur.

Quy trình thử nghiệm: Phương pháp được mô tả trong ví dụ thử nghiệm #1 được tuân thủ ở đây ngoại trừ việc ống B chứa khoảng 3ml hỗn hợp thuốc lá (pH 10) và ống thử nghiệm cánh bên bằng thủy tinh được ngâm vào bể nước nóng có nhiệt độ nằm trong khoảng từ 91,3 đến 93,1°C.

Kết quả

Việc tạo ra hạt nicotin có thể nhìn thấy được quan sát. Kết quả thử nghiệm về lượng nicotin trung bình được phân phối trong 10 hơi có thể tích 35cc được đưa ra trong Bảng 7.

Bảng 7. Hơi axit pyruvic đi qua hỗn hợp thuốc lá được đốt nóng ở độ pH 10

Đường kính trong của mẫu thử	Nicotin(μ g)/hơi	Nhiệt độ (°C)
Axit pyruvic qua hỗn hợp thuốc lá được đốt nóng -1	57,08	92,4
Axit pyruvic qua hỗn hợp thuốc lá được đốt nóng -2	66,42	93,1
Axit pyruvic qua hỗn hợp thuốc lá được đốt nóng -3	65,37	93,1
Axit pyruvic qua hỗn hợp thuốc lá được đốt nóng -4	65,42	92,5
Axit pyruvic qua hỗn hợp thuốc lá được đốt nóng -5	54,33	91,3
Nicotin trung bình (trong 50 hơi)/hơi = 61,76		

Thảo luận

Phân phối nicotin trong thử nghiệm này cao hơn đáng kể so với thử nghiệm trước (độ pH của hỗn hợp thuốc lá là 8,4). Cũng thú vị để lưu ý rằng việc phân phối nicotin được thấy là quan trọng thậm chí khi một phần hỗn hợp thuốc lá được cho phản ứng với hơi axit pyruvic. Do đó, việc điều chỉnh độ pH (tốt hơn là độ pH cao hơn) trong hỗn hợp thuốc lá có tính quyết định để làm cho nicotin thuốc lá có thể sử dụng được dưới dạng không có thêm một proton hoặc không ion hóa để phản ứng với axit để thu được phân phối nicotin cao hơn trong khí dung. Có vẻ hợp lý để kết luận rằng việc kết hợp nhiệt và tăng độ pH (sử dụng natri hydroxit và/hoặc natri bicacbonat hoặc kali cacbonat hoặc kali hydroxit hoặc canxi oxit hoặc canxi hydroxit) trong hỗn hợp thuốc lá sẽ là cách tiếp cận thích hợp để tăng cường sự tạo ra khí dung nicotin với axit pyruvic.

Ví dụ thử nghiệm # 8: Kiểm tra sự tạo ra khí dung thuốc lá với axit pyruvic trong thiết bị thu nhỏ/có kích cỡ điều thuốc lá (dài 10cm và đường kính trong 8mm).

Mục đích

Thử nghiệm này được tiến hành để thiết kế thiết bị có kích cỡ điều thuốc lá. Do đó, chúng tôi cố gắng chuyển thiết kế trong phòng thí nghiệm sang kích cỡ và hình dạng thích hợp cho việc sử dụng của người tiêu dùng.

Vật liệu và phương pháp

Vật liệu chất nền được sử dụng

Các mẫu bắc chứa chất làm sạch không khí (sợi X-40495 của Porex Technologies) được sử dụng làm chất nền trong đó axit pyruvic được nạp vào và loại tấm chắn được cán bằng thép không gỉ (70 S/mắt lưới thép, TSI Filtration Technologies, Sanford, NC 27332) với kích thước đường kính trong là 4mm và dài 6cm được sử dụng làm lớp ngăn giữa hỗn hợp thuốc lá được làm ẩm, kiềm hóa và dòng khí axit pyruvic.

Hỗn hợp thuốc lá được sử dụng

Khoảng 750mg thuốc lá từ điều thuốc lá Marlboro Lights được giã thành bột thô và được trộn với khoảng 2gm bột thô natri hydroxit và được làm ẩm với 1,5ml nước cất trong cốc thủy tinh.

Thiết kế thử nghiệm

Một mẫu bắc chứa chất làm sạch không khí được nạp với 200 μ l axit pyruvic (bộ phận nguồn axit pyruvic). Tấm chắn được cân bằng thép không gỉ (trục cân bằng thép không gỉ) với vòng đệm Teflon ở cả hai đầu được cài vào ống Teflon có đường kính trong là 8mm và dài 10cm (vỏ bên ngoài). Hỗn hợp thuốc lá được làm ẩm, được kiểm hóa được bọc giữa vỏ ngoài và trục cân bằng thép không gỉ bằng cách làm một cái lỗ theo chiều dọc dài 4cm trên vỏ ngoài Teflon (bộ phận nguồn thuốc lá). Lỗ theo chiều dọc được làm kín bằng cách quấn dây Teflon và dây Parafilm tape sao cho không còn khe hở. Khoảng cách giữa bộ phận nguồn axit pyruvic và bộ phận nguồn thuốc lá là 2cm. Việc bố trí các bộ phận nguồn là theo cách mà thể tích không khí đo được (35cc trong khoảng thời gian 2 giây và nghỉ 5 giây cho 10 lần) được hút bởi bơm tiêm được tự động hóa đầu tiên đi qua bộ phận nguồn axit pyruvic và sau đó đi qua bộ phận nguồn thuốc lá để tạo ra khí dung. Đầu gần gốc của thiết bị được nối với bơm tiêm được tự động hóa chứa bộ lọc Cambridge để gom lại các sản phẩm khí dung. Đối với thử nghiệm có nhiệt độ tăng lên (65-75°C), thiết bị dài 6cm (chỉ có bộ phận nguồn thuốc lá) được quấn dây nhiệt được nối với bộ ổn nhiệt. Thiết bị được đốt nóng/được làm cân bằng trong 3 phút trước khi thử mẫu.

Kết quả

Mẫu thử được phân tích về lượng nicotin và được báo cáo trong Bảng 8 và Bảng 9.

Bảng 8. Phân phối nicotin trong thử nghiệm về thiết bị thu nhỏ ở nhiệt độ xung quanh

Đường kính trong của mẫu thử	Nicotin (μ g/hoi)
Axit pyruvic trong bắc chứa chất làm sạch không khí qua nguồn thuốc lá -1	7,16
Axit pyruvic trong bắc chứa chất làm sạch không khí qua nguồn thuốc lá -2	6,57
Axit pyruvic trong bắc chứa chất làm sạch không khí qua nguồn thuốc lá -3	6,41

Axit pyruvic trong bắc chứa chất làm sạch không khí qua nguồn thuốc lá -4	6,43
Nicotin trung bình (trong 40 hơi)	6,64

Bảng 9. Phân phối nicotin trong thử nghiệm về thiết bị thu nhỏ ở nhiệt độ tăng

Đường kính trong của mẫu thử	Nicotin ($\mu\text{g}/\text{hơi}$)
Axit pyruvic trong bắc chứa chất làm sạch không khí qua nguồn thuốc lá -1	43,04
Axit pyruvic trong bắc chứa chất làm sạch không khí qua nguồn thuốc lá -2	62,69
Axit pyruvic trong bắc chứa chất làm sạch không khí qua nguồn thuốc lá -3	71,31
Axit pyruvic trong bắc chứa chất làm sạch không khí qua nguồn thuốc lá -4	70,47
Nicotin trung bình (trong 40 hơi)	61,88

Thảo luận

Số liệu trên cho thấy rằng khi cả axit và bazơ được nạp lên trên chất nền, trong trường hợp này, chất làm sạch không khí dùng cho axit và tấm chắn được cân bằng thép không gỉ dùng cho nguồn thuốc lá, việc phân phối nicotin có thể so sánh đạt được như với thiết bị thử nghiệm được sử dụng trong ví dụ thử nghiệm 7. Ngoài ra, điều kiện nhiệt độ tăng lên (65-75°C) làm tăng đột ngột việc phân phối nicotin (xấp xỉ 10 lần) khi so sánh với việc phân phối nicotin ở điều kiện xung quanh.

Ví dụ thử nghiệm # 9: Xác định cỡ hạt của hạt khí dung tạo ra bởi nicotin trong hỗn hợp thuốc lá kiềm hóa và axit pyruvic bằng cách sử dụng bộ va chạm theo đợt.

Khoảng 2ml axit pyruvic được thêm vào ống thử nghiệm cánh bên bằng thủy tinh (ống axit) và khoảng 750mg bột thuốc lá từ điều thuốc lá Marlboro Lights và 2gm bột

natri hydroxit hoặc canxi hydroxit hoặc kali hydroxit trong một ống thử nghiệm cánh bên bằng thủy tinh khác; và khoảng 3ml nước được thêm vào ống thử nghiệm (ống hỗn hợp thuốc lá). Ống axit được nối liên tiếp với ống hỗn hợp thuốc lá, tại đây hơi axit đi qua hỗn hợp thuốc lá. Ống hỗn hợp thuốc lá được nối với bộ va chạm theo đợt có 7 giai đoạn (như giai đoạn 3, 4, 5, 6, 7, 8 và bộ lọc). Đầu ra từ bộ va chạm theo đợt được nối với đệm bông lọc Cambridge (bộ lọc dự phòng) để gom lại sản phẩm khí dung khi hút thể tích không khí 35cc trong thời gian 2 giây (nghỉ 5 giây) trong 100 lần (100 hơi) sử dụng bơm hút được tự động hóa. Mỗi giai đoạn của bộ va chạm theo đợt được đánh giá về lượng nicotin và được tính đường kính khí động học trung tâm khối (MMAD) của các hạt khí dung và kết quả được đưa ra trong Bảng 10.

Bảng 10. Xác định cỡ hạt của khí dung thuốc lá

Chất phản ứng	Số giai đoạn của bộ va chạm theo đợt	Nicotin $\mu\text{g}/\text{mẫu thử}$	Đường kính khí động học trung tâm khối được tính toán của các hạt khí dung
Axit pyruvic qua hỗn hợp thuốc lá kiềm hóa (với natri hydroxit)	3	3,2	0,55 μm
	4	3,0	
	5	3,0	
	6	2,8	
	7	3,1	
	8	5,0	
	Bộ lọc	24,1	
Axit pyruvic qua hỗn hợp thuốc lá kiềm hóa (với canxi hydroxit)	3	0,0	0,64 μm
	4	0,0	
	5	0,0	
	6	0,0	

	7	3,7	
	8	31,0	
	Bộ lọc	54,3	
Axit pyruvic qua hỗn hợp thuốc lá kiềm hóa (với kali hydroxit)	3	0,0	0,51 μ m
	4	0,0	
	5	0,0	
	6	0,0	
	7	0,0	
	8	4,4	
	Bộ lọc	45,7	

Ví dụ thử nghiệm # 10: Kiểm tra chất lượng của hóa chất (hợp chất chứa nito) trong các mẫu thử thu được từ khí dung thuốc lá, điều thuốc lá Ruyan, điều xì gà Ruyan, điều thuốc lá Accord và điều thuốc lá Marlboro Lights.

Mục đích

Thử nghiệm này là cố gắng ban đầu để nhận biết số lượng hóa chất (hợp chất chứa nito) trong khí dung thuốc lá khi so sánh với một vài hệ thống hoặc thiết bị phân phối nicotin bán trên thị trường.

Vật liệu và phương pháp:

Thu gom khí dung thuốc lá: Hơi axit pyruvic từ khoảng 2ml axit pyruvic trong ống thử nghiệm cánh bên bằng thủy tinh (ống axit) được đi qua một ống thử nghiệm cánh bên khác chứa khoảng 750mg bột thuốc lá từ điều thuốc lá Marlboro Lights, 2gm natri hydroxit và 3ml nước. Ống sau được nối với bơm tiêm tự động hóa qua bộ lọc Cambridge để gom lại 10 hơi (35cc, trong khoảng thời gian 2 giây và nghỉ 5 giây). Bộ lọc Cambridge được ngâm trong 5ml metanol và được chiết để thu được phần chiết khí dung thuốc lá.

Thu gom mẫu thử từ các sản phẩm trên thị trường: Điều thuốc lá Accord được cài vào hệ thống đốt nóng Accord và cánh của bộ lọc được nối với bơm tiêm tự động hóa.

Cũng như vậy, đầu bút của điều thuốc lá Ruyan, điều xì gà Ruyan và bộ lọc của điều thuốc lá Marlboro Lights (sau khi đốt cháy) được nối với bơm tiêm tự động hóa và 10 hơi được gom lại (35cc, trong khoảng thời gian 2 giây và nghỉ 5 giây) trong bộ lọc Cambridge từ mỗi thiết bị. Bộ lọc Cambridge được ngâm trong 5ml metanol và được chiết để thu được phần chiết của điều thuốc lá Accord, phần chiết của điều thuốc lá Ruyan, phần chiết của điều xì gà Ruyan và phần chiết của điều thuốc lá Marlboro.

Trang thiết bị đo: Khoảng 1 μ l phần chiết khí dung của thuốc lá, phần chiết của điều thuốc lá Ruyan, phần chiết của điều xì gà Ruyan, phần chiết của điều thuốc lá Accord và phần chiết của điều thuốc lá Marlboro được bơm từng cái một vào hệ thống sắc ký khí (Loạt sản phẩm Agilent GC-HP6890 với NPD). Thông số cho tất cả những lần bơm thử là giống nhau.

Kết quả

Biểu đồ sắc ký tổng ion (TIC) của các mẫu thử (phần chiết khí dung của thuốc lá, phần chiết của điều thuốc lá Ruyan, phần chiết của điều xì gà Ruyan, phần chiết của điều thuốc lá Accord và phần chiết của điều thuốc lá Marlboro) được trình bày trong các hình từ Fig.3 đến Fig.7.

Thảo luận

Sự minh họa bằng đồ thị (trục x là thời gian duy trì và trục y là hệ số phản ứng) của biểu đồ sắc ký tổng ion (TIC) của phần chiết khí dung của thuốc lá đã chứng minh rõ ràng phần chiết này có hai đỉnh hợp chất chứa nitơ. Trong khi chúng tôi biết rằng đỉnh ở thời gian duy trì 3,8 là của nicotin, thì chất chịu trách nhiệm ở đỉnh khác ở thời gian duy trì 6,16 không được xác định. Dựa vào TIC định tính, rõ ràng là phần chiết khí dung của thuốc lá là phần chiết tinh khiết nhất trong khi phần chiết điều thuốc lá Marlboro là hỗn hợp phức tạp nhất của các hợp chất chứa nitơ. Ngoài ra, các hợp chất chứa nitơ đã biết được liên kết với tác động gây ung thư ở người hút thuốc; khí dung thuốc lá sẽ tránh phân phối các hợp chất gây ung thư này. Từ các kết quả thử nghiệm này, có thể kết luận rằng khí dung thuốc lá là hệ phân phối nicotin tốt hơn với lượng không đáng kể các hóa chất khác chứa nitơ khi so sánh với tình trạng kỹ thuật.

Thiết bị được lấy làm ví dụ được làm thích ứng để sử dụng với các phương pháp trong tài liệu này

Thiết bị phân phối trong một vài phương án bao gồm vỏ mô phỏng sản phẩm hút thuốc lá. Vỏ này có thể mô phỏng kích thước, hình dạng, và/hoặc cấu hình của bất kỳ sản phẩm nào được sử dụng cho sản phẩm hút thuốc lá. Các ví dụ không mang tính giới hạn về sản phẩm hút thuốc theo sáng chế bao gồm điều thuốc lá, điều xì gà, điều xì gà nhỏ và ống điều.

Thiết bị phân phối theo một vài phương án bao gồm vỏ mô phỏng thiết bị hít được phẩm. Vỏ này có thể mô phỏng kích thước, hình dạng, và/hoặc cấu hình của bất kỳ thiết bị được phẩm nào được sử dụng để hít vào. Các ví dụ không mang tính giới hạn về thiết bị hít được phẩm theo sáng chế bao gồm máy hô hấp liều lượng được đo, máy hô hấp liều lượng được đo và được điều áp, máy hô hấp chứa thuốc bột khô, máy xông khí dung và máy hô hấp chứa chất lỏng.

Thiết bị được lấy làm ví dụ

Fig.1 là biểu đồ đơn giản hóa của thiết bị được sử dụng trong quy trình tạo ra hạt tương đương. Thành ngoài của thiết bị 90 có thể là vật liệu dẻo, cách điện như lá nhôm phản chiếu và/hoặc vật liệu có thể biến dạng xác định hai thành đồng tâm với vách ngăn không khí hoặc chân không ở giữa. Khoảng 100 và 110 chứa nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên và nguồn hợp chất để lần lượt tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloid khác. Các khoang này được ngăn bởi vách ngăn 120. Chất mang khí lần lượt đi vào khoang 100 và 110 qua kẽ hở 130 và 140, đón hơi nicotin và hợp chất tạo ra hạt, và vận chuyển chúng vào buồng trộn 150, ở đây các tấm chắn tùy ý 160 tạo sự chảy rối cho việc trộn. Sau đó, các hạt nicotin thu được đi qua khoang tùy ý 170 có bộ lọc 180 để, ví dụ, loại bỏ hợp chất không được phản ứng để tạo ra các hạt chứa nicotin và/hoặc (các) alkaloid khác. Sau đó, hạt chứa nicotin được vận chuyển ra ngoài kẽ hở 185 bởi chất mang khí. Bộ phận 190 là nguồn hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin. Ví dụ, bộ phận nguồn 190 có thể là nút làm bằng sợi ePTFE được trung hòa với axit pyruvic. Nguồn nicotin 200 trong phương án này là nút thuốc lá được cắt nhỏ hoặc nghiền mịn được giữ bằng vỏ dẻo, có mắt lưới 205 có lỗ từ 3-5 micrômet. Trong thuốc lá là các hợp chất kiềm hóa dạng bột 210 như NaOH trong ví dụ này. Cũng được bọc với nguồn nicotin 200 là bóng 220 của nước hoặc dung dịch nước như nước được trung hòa với NaCl. Bóng 220

được làm thích ứng để làm thùng khi dùng áp lực để làm biến dạng thành ngoài 90 và nén vỏ 205. Điều này làm giải phóng nước hòa tan hợp chất kiềm hóa NaOH 210. Phản ứng này thường là phản ứng tỏa nhiệt và do đó cung cấp thêm nhiệt để tăng thêm việc giải phóng nicotin. Sử dụng phản ứng hóa học làm nguồn đốt nóng thường sẽ là ở các phương án mà ở đó thành ngoài của thiết bị 90 là vật liệu dẻo, cách nhiệt. Nhiệt độ cũng có thể tùy ý được điều khiển bằng các tấm dẻo của bộ phận đốt nóng 230 và 240 lót khoang 100 và 110 và/hoặc bộ phận đốt nóng nguyên khối với vách ngăn 120. Thông thường, bộ phận đốt nóng được cấp nguồn bởi bộ pin 250. Để bảo quản trong thời gian dài (ví dụ, > 90 ngày), thiết bị có thể được làm thích ứng để được bật kín và/hoặc có thể bật kín lại ở các kẽ hở 130, 140 và 185. Trong các cấu hình thay thế, khoang 100 và 110 có thể được bố trí nối tiếp thẳng hàng sao cho chất mang khí đi qua một khoang, sau đó đi qua khoang bên cạnh một cách nối tiếp trước khi đi vào buồng trộn 150.

Fig.2A-Fig.2C thể hiện thiết bị được lấy làm ví dụ có cấu hình dây với nguồn hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin (axit pyruvic), sau đó là nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên (thuốc lá). Chi tiết về thiết bị này được bộc lộ trong thảo luận của Thử nghiệm #8 nêu trên và trong các ký tự của Fig.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Phương pháp và thiết bị trong tài liệu này có ích trong việc phân phối nicotin có tác dụng trị liệu dùng hút, giảm và/hoặc thay thế tác hại. Ngoài ra, thiết bị và phương pháp trong tài liệu này có ích như là một hệ phân phối nicotin thay thế, thông thường thay thế các sản phẩm đốt cháy thuốc lá hoặc nhiệt độ cao (trên 150°C).

Mặc dù sáng chế và các ưu điểm của sáng chế đã được mô tả chi tiết, cần phải hiểu rằng có thể thực hiện thay đổi, thay thế và sửa đổi nhưng không đi chệch phạm vi của sáng chế như được xác định trong phần yêu cầu bảo hộ đính kèm. Hơn nữa, phạm vi của sáng chế không định hướng giới hạn ở các phương án cụ thể về quy trình, máy móc, sản xuất, chế phẩm đang bàn đến, cách thức, phương pháp và các bước được mô tả trong bản mô tả. Do một người có trình độ bình thường trong lĩnh vực sẽ nhận thức từ phần bộc lộ của sáng chế, các quy trình, máy móc, sản xuất, chế phẩm đang bàn đến, cách thức, phương pháp, hoặc các bước, tồn tại sẵn hoặc sau đó được phát triển, về cơ bản thực hiện cùng một chức năng hoặc về cơ bản đạt được cùng một kết quả như phương án tương ứng

được mô tả trong tài liệu này có thể được dùng theo sáng chế. Theo đó, phần yêu cầu bảo hộ đi kèm được định hướng để bao gồm trong phạm vi của phần yêu cầu bảo hộ các quy trình, máy móc, sản xuất, chế phẩm đang bàn đến, cách thức, phương pháp, hoặc các bước này.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Thiết bị phân phối nicotin tới đối tượng, thiết bị này bao gồm vỏ, vỏ này bao gồm:

a) đầu vào và đầu ra thông với nhau và được làm thích ứng sao cho chất mang khí có thể đi vào vỏ qua đầu vào, qua vỏ và đi ra ngoài vỏ qua đầu ra, thiết bị bao gồm từ đầu vào đến đầu ra;

b) khu vực bên trong thứ nhất thông với đầu vào, khu vực bên trong thứ nhất bao gồm nguồn hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin; và

c) khu vực bên trong thứ hai thông với khu vực bên trong thứ nhất, khu vực bên trong thứ hai bao gồm nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên;

trong đó hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin bao gồm axit hữu cơ và trong đó nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên bao gồm cả thuốc lá và chất kiềm.

2. Thiết bị phân phối nicotin tới đối tượng, thiết bị này bao gồm vỏ, vỏ này bao gồm:

a) đầu vào và đầu ra thông với nhau và được làm thích ứng sao cho chất mang khí có thể đi vào vỏ qua đầu vào, qua vỏ và đi ra ngoài vỏ qua đầu ra, thiết bị bao gồm từ đầu vào đến đầu ra;

b) khu vực bên trong thứ nhất thông với đầu vào, khu vực bên trong thứ nhất bao gồm nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên; và

c) khu vực bên trong thứ hai thông với khu vực bên trong thứ nhất, khu vực bên trong thứ hai bao gồm nguồn hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin;

trong đó nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên bao gồm cả thuốc lá và chất kiềm và trong đó hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin bao gồm axit hữu cơ.

3. Thiết bị theo điểm 1 hoặc 2, trong đó nguồn nicotin là vật liệu tự nhiên bất kỳ có hàm lượng nicotin, bao gồm vật liệu từ thực vật và nguồn tự nhiên khác.

4. Thiết bị theo điểm 1 hoặc 2, trong đó nguồn hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin bao gồm bộ phận hấp phụ với hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin được hấp phụ trên đó.

5. Thiết bị theo điểm 1 hoặc 2, trong đó chất kiềm được chọn từ nhóm bao gồm canxi oxit, canxi hydroxit, natri hydroxit, natri bicacbonat, kali hydroxit và kali cacbonat.
6. Thiết bị theo điểm 1 hoặc 2, còn bao gồm khoang thứ nhất thông với nguồn hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin, khoang thứ nhất bao gồm hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin.
7. Thiết bị theo điểm 1 hoặc 2, trong đó axit là axit 2-keto.
8. Thiết bị theo điểm 7, trong đó axit được chọn từ nhóm bao gồm axit 3-metyl-2-oxoaleric, axit pyruvic, axit 2-oxoaleric, axit 4-metyl-2-oxoaleric, axit 3-metyl-2-oxobutanoic, axit 2-oxooctanoic và tổ hợp của chúng
9. Thiết bị theo điểm 1 hoặc 2, trong đó vỏ mô phỏng sản phẩm thuốc lá.
10. Thiết bị theo điểm 1 hoặc 2, còn bao gồm khu vực bên trong thứ ba thông với khu vực bên trong thứ hai và đầu ra.
11. Thiết bị theo điểm 10, trong đó khu vực bên trong thứ ba tùy ý bao gồm bộ phận làm chảy rớt chất mang khí và/hoặc bộ phận nguồn bổ sung.
12. Thiết bị theo điểm 1 hoặc 2, còn bao gồm khu vực bên trong thông với đầu ra.
13. Thiết bị theo điểm 12, trong đó khu vực bên trong thông với đầu ra chứa chất làm sạch.
14. Thiết bị theo điểm 10, trong đó bộ phận khu vực bên trong thứ ba chứa chất tạo mùi thơm.
15. Thiết bị theo điểm 1 hoặc 2, trong đó nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên được đốt nóng.
16. Thiết bị theo điểm 1 hoặc 2, trong đó nhiệt độ của một hoặc nhiều a) nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên, b) nguồn hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin, và/hoặc c) chất mang khí là dưới 150°C.

17. Thiết bị theo điểm 1 hoặc 2, trong đó nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên được xử lý để làm tăng giải phóng nicotin dễ bay hơi ra khỏi nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên, bằng một hoặc nhiều bước sau đây:

- a) làm nhỏ nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên;
- b) làm tăng độ pH của nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên lên trên mức pH trung tính;
- c) trộn hoặc đồng nhất hóa nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên để sản xuất huyền phù hóa lỏng, làm sạch tùy ý để loại bỏ từ một số đến tất cả các chất dạng hạt có thể nhìn thấy;
- d) bổ sung bazơ nicotin vào nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên;
- e) xử lý nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên với enzym hoặc chất tẩy rửa để phân nhỏ xenluloza chứa trong đó để làm cho nicotin dễ giải phóng hơn bằng cách bay hơi hoặc các cách thức khác;
- f) sử dụng rây phân tử hoặc các chất làm khô khác để giảm lượng nước của nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên để tăng nồng độ tương ứng của nicotin; và/hoặc
- g) sử dụng dung dịch có hàm lượng muối cao để chiết xuất nicotin.

18. Phương pháp phân phối nicotin tới đối tượng bằng cách xông hít, phương pháp bao gồm các bước:

- a) thứ nhất, đặt chất mang khí thông với nguồn của hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin;
 - b) thứ hai, đặt chất mang khí thông với nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên; và
 - c) thứ ba, cung cấp chất mang khí chứa nicotin tới đối tượng;
- trong đó hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin bao gồm axit hữu cơ và trong đó nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên bao gồm cả thuốc lá và chất kiềm.

19. Phương pháp phân phối nicotin tới đối tượng bằng cách xông hít, phương pháp bao gồm các bước:

- a) thứ nhất, đặt chất mang khí thông với nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên;

b) thứ hai, đặt chất mang khí thông với, và nguồn của hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin; và

c) thứ ba, cung cấp chất mang khí bao gồm nicotin tới đối tượng;

trong đó nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên bao gồm cả thuốc lá và chất kiềm và trong đó hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin bao gồm axit hữu cơ.

20. Phương pháp theo điểm 18 hoặc 19, bao gồm việc bổ sung bazơ nicotin vào nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên.

21. Phương pháp theo điểm 18 hoặc 19, trong đó các hạt nicotin được tạo ra có đường kính khí động học trung tâm khối nhỏ hơn 6 micrômet.

22. Phương pháp theo điểm 18 hoặc 19, còn bao gồm bước tăng nhiệt độ của một hoặc nhiều a) nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên, b) nguồn hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin, và/hoặc c) chất mang khí.

23. Phương pháp theo điểm 18 hoặc 19, trong đó nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên được xử lý để tăng giải phóng nicotin dễ bay hơi ra khỏi nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên, bằng một hoặc nhiều bước sau đây:

a) làm nhỏ nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên;

b) làm tăng độ pH của nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên lên trên mức pH trung tính;

c) trộn hoặc làm đồng nhất hóa nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên để sản xuất huyền phù hóa lỏng, làm sạch tùy ý để loại bỏ từ một số đến tất cả các chất dạng hạt có thể nhìn thấy;

d) bổ sung bazơ nicotin vào nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên;

e) xử lý nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên với enzym hoặc chất tẩy rửa để phân nhỏ xenluloza chứa trong đó để làm cho nicotin dễ giải phóng hơn bằng cách bay hơi hoặc các cách thức khác;

f) sử dụng rây phân tử hoặc các chất làm khô khác để giảm lượng nước của nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên để tăng nồng độ tương ứng của nicotin; và/hoặc

g) sử dụng dung dịch có lượng muối cao để chiết xuất nicotin.

24. Phương pháp phân phối nicotin tới đối tượng bằng cách xông hít, phương pháp bao gồm các bước:

a) đặt chất mang khí thứ nhất thông với nguồn của hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin;

b) đặt chất mang khí thứ hai thông với nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên; và

c) kết hợp chất mang khí thứ nhất và thứ hai để tạo ra các hạt nicotin trong chất mang khí được kết hợp; và

d) cung cấp chất mang khí bao gồm các hạt nicotin tới đối tượng;

trong đó hợp chất để tạo ra các hạt chứa nicotin bao gồm axit hữu cơ và trong đó nguồn nicotin từ sản phẩm tự nhiên bao gồm cả thuốc lá và chất kiềm.

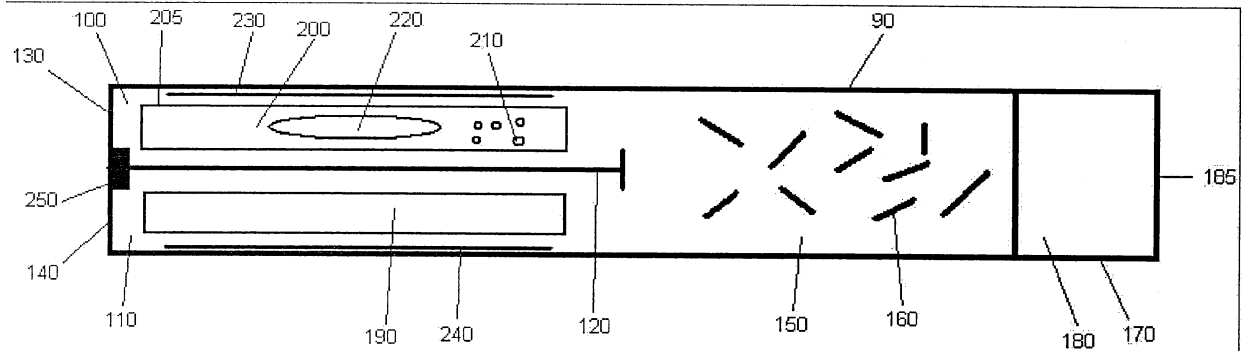


FIG. 1

FIG. 2A

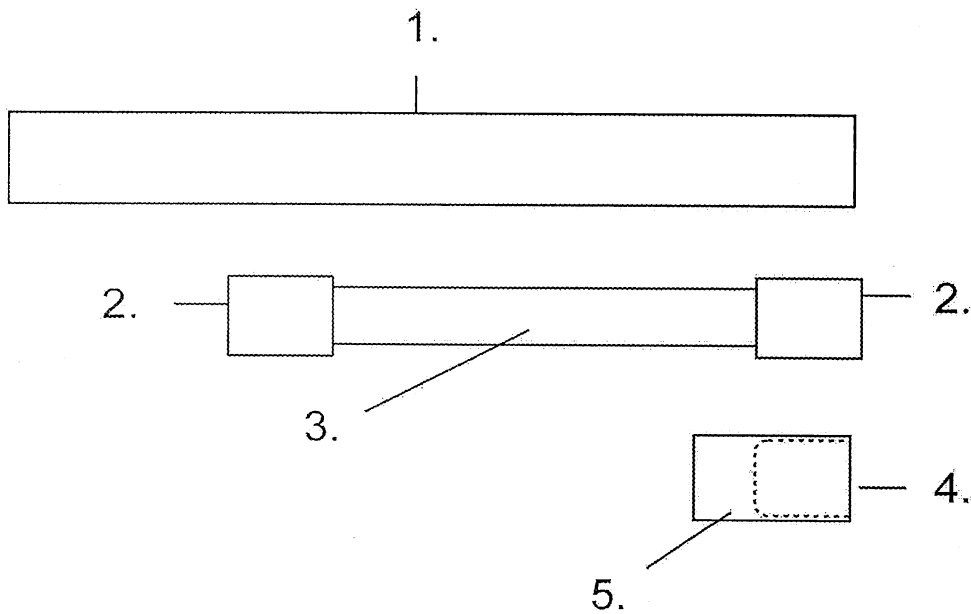


Fig. 2B

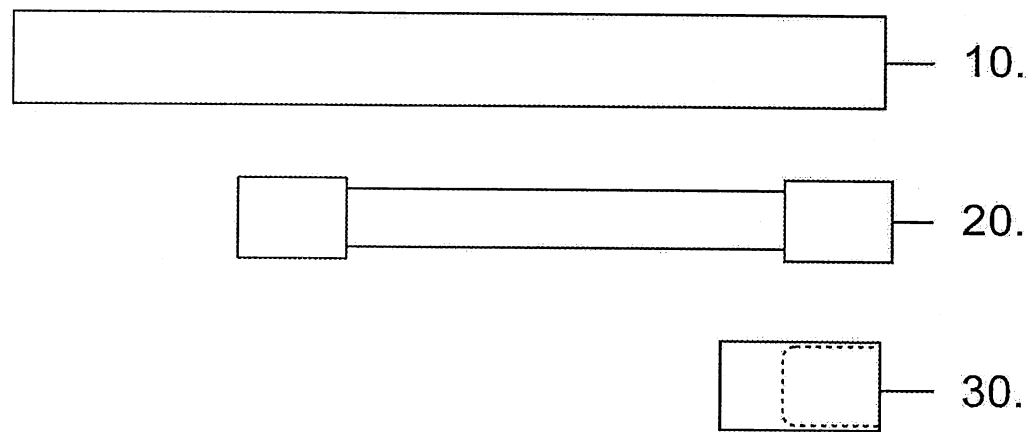


Fig. 2C

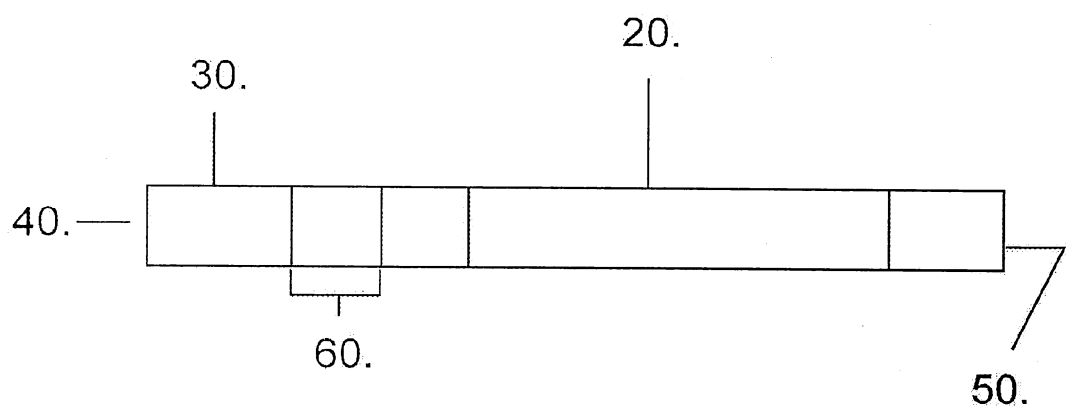


Fig.3

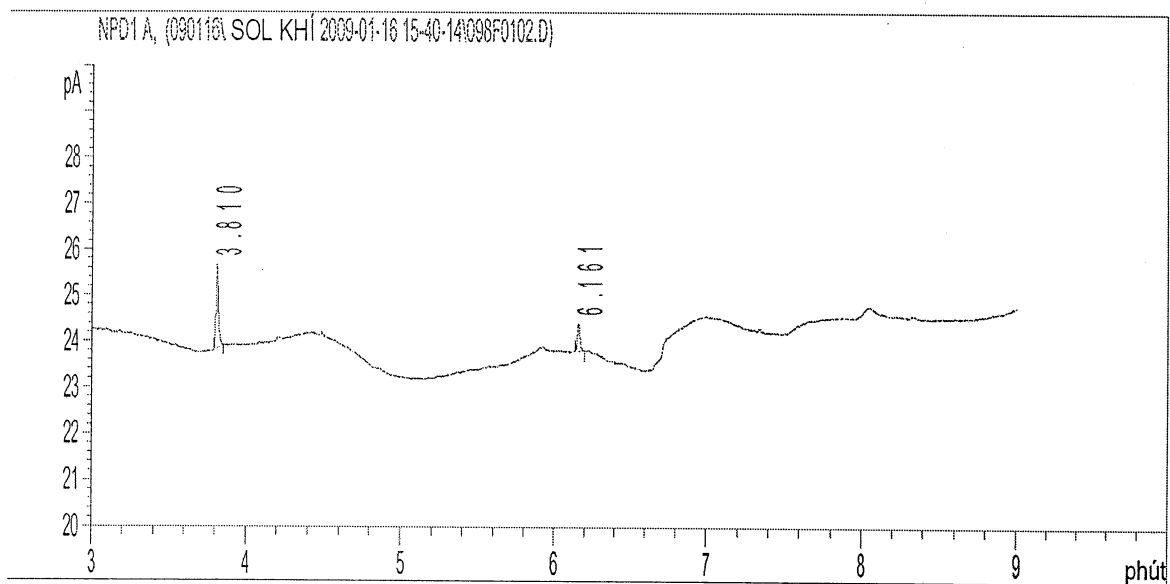


Fig.4

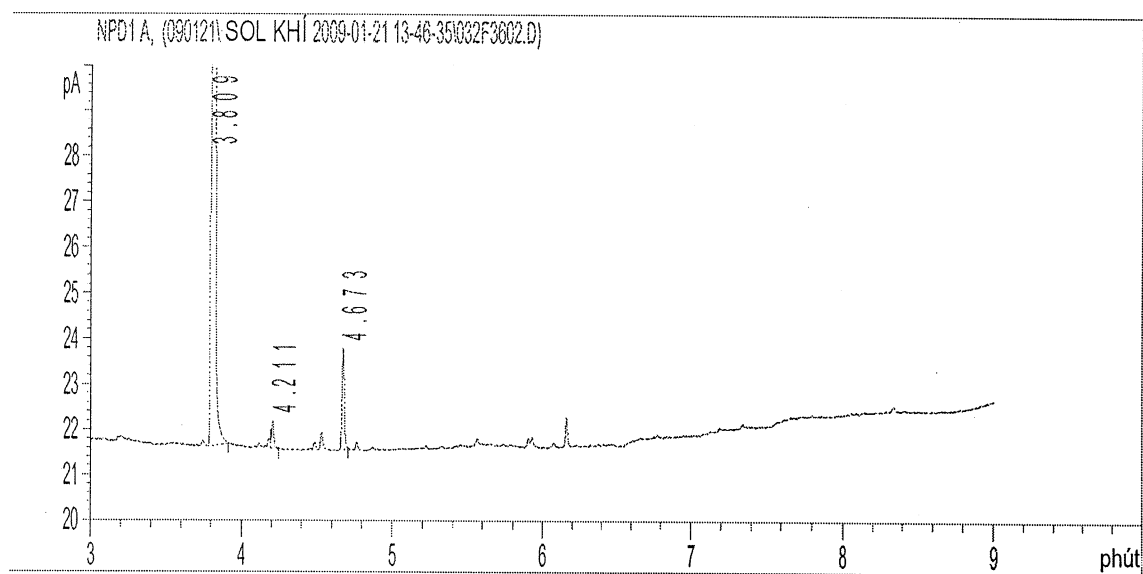


Fig.5

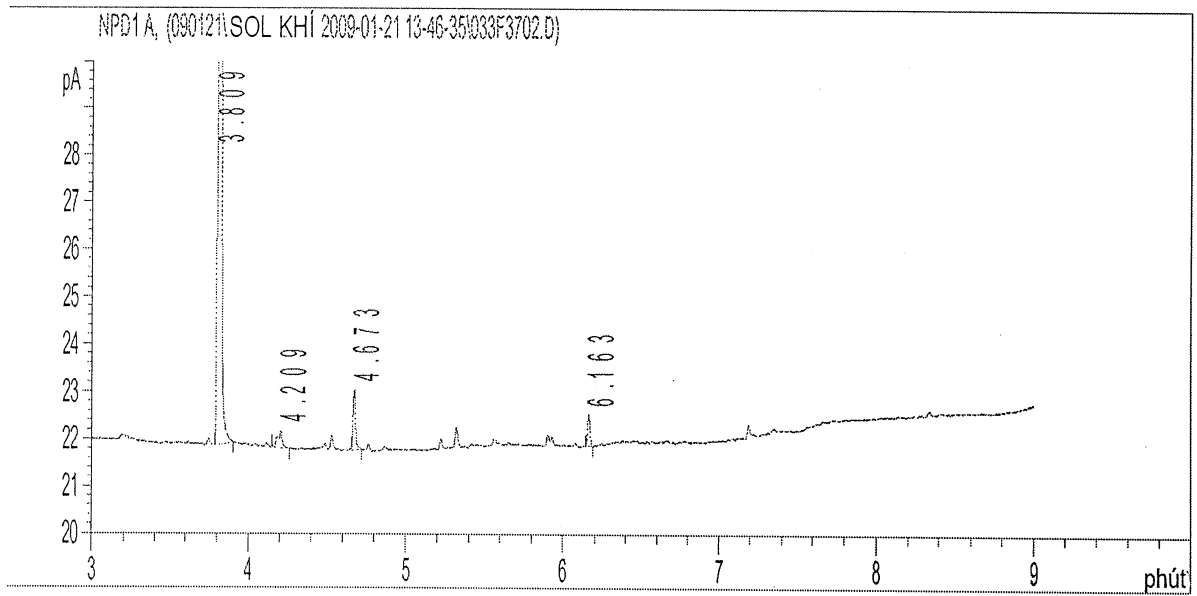


Fig.6

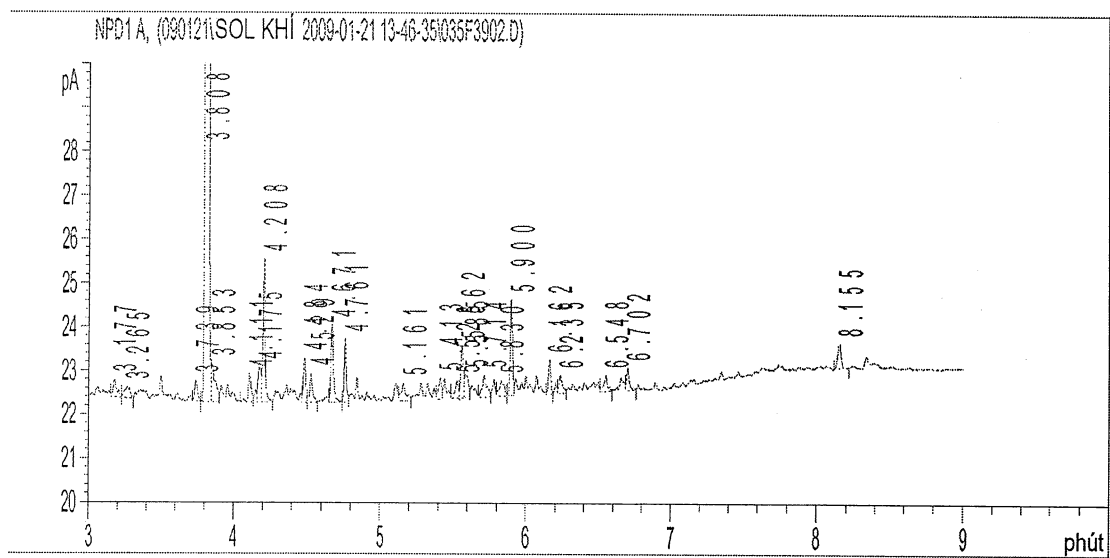


Fig.7

