



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

**(11) PI 1012702-0 B1**



**(22) Data do Depósito:** 09/03/2010

**(45) Data de Concessão:** 06/07/2021

---

**(54) Título:** DISPOSITIVO PARA APLICAR NICOTINA A UM PACIENTE, MÉTODO DE APLICAÇÃO DE NICOTINA EM UM PACIENTE PELA INALAÇÃO E MÉTODO DE SUBSTITUIÇÃO DO PRODUTO DE TABACO

**(51) Int.Cl.:** A61M 11/00.

**(30) Prioridade Unionista:** 17/03/2009 US 61/160,904.

**(73) Titular(es):** PHILIP MORRIS PRODUCTS S.A..

**(72) Inventor(es):** SETH D. ROSE; JAMES EDWARD TURNER; THANGARAJU MURUGESAN; JED E. ROSE.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2010026614 de 09/03/2010

**(87) Publicação PCT:** WO 2010/107613 de 23/09/2010

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 16/09/2011

**(57) Resumo:** SISTEMA DE GERAÇÃO DE AEROSSOL DE NICOTINA COM BASE EM TABACO. A presente invenção refere-se a dispositivos e métodos para a aplicação de nicotina e/ou outros alcalóides do tabaco, outras plantas e outras fontes naturais. Mais particularmente, a invenção refere-se a dispositivos e métodos para a aplicação de um aerossol de nicotina nos pulmões de um usuário sem a combustão dos materiais da fonte da nicotina.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para  
**"DISPOSITIVO PARA APLICAR NICOTINA A UM PACIENTE,  
MÉTODO DE APLICAÇÃO DE NICOTINA EM UM PACIENTE PELA  
INALAÇÃO E MÉTODO DE SUBSTITUIÇÃO DO PRODUTO DE  
TABACO".**

CAMPO TÉCNICO

[0001] A presente invenção refere-se a dispositivos e métodos para aplicar nicotina e/ou outros alcalóides do tabaco, outras plantas e outras fontes naturais. Mais particularmente, a invenção refere-se a dispositivos e métodos para aplicar um aerossol de nicotina nos pulmões de um usuário sem a combustão dos materiais da fonte de nicotina.

ANTECEDENTES DA TÉCNICA

[0002] Sistemas de aplicação de droga pulmonar têm sido usados por décadas para aplicar medicamentos para o tratamento de distúrbios respiratórios. O princípio por trás da aplicação do fármaco pulmonar é a aerossolização dos compostos do fármaco a ser aplicado nos bronquíolos e alvéolos. Apesar de encarar desafios como otimização do tamanho da partícula e degradação, várias companhias desenvolveram tecnologias para aplicar tratamentos para diabetes, enxaqueca, osteoporose e câncer.

[0003] Muitos estudos pré-clínicos e clínicos demonstraram que a aplicação pulmonar de medicamentos é um método eficiente para o tratamento de ambas as doenças respiratórias e sistêmicas. As muitas vantagens da aplicação pulmonar são bem conhecidas e incluem o acesso rápido, administração pelo próprio paciente, efeitos colaterais reduzidos, a facilidade de aplicação pela inalação e a eliminação de agulhas.

[0004] Foi relatado que a fim de aplicar um pó diretamente nas regiões respiratórias inferiores, o pó deve geralmente ter um tamanho de partícula menor do que 5  $\mu\text{m}$ . Ademais, foi verificado que os pós na

faixa de 5-10  $\mu\text{m}$  não penetram tão profundamente e ao contrário tendem a estimular as regiões do trato respiratório superior.

[0005] A despeito das aplicações medicinais precedentes, métodos para a aplicação de nicotina, diferentes das alternativas de combustão tradicionais, não se desviaram significativamente da aplicação através das rotas tradicionais transdérmicas e orais incluindo a aplicação pulmonar através da inalação.

[0006] A nicotina pode ser mais facilmente adquirida e armazenada como tabaco (ou outro material de planta) do que em uma forma purificada (por exemplo, base de nicotina) e a nicotina nela é preservada em uma forma mais estável. Também, o uso de tabaco como uma fonte de nicotina facilita a aplicação dos odores naturais nela. Além do mais, outros alcalóides naturalmente presentes no tabaco, tal como a nornicotina, podem ser aplicados junto com a nicotina.

[0007] A combustão para liberar a nicotina, entretanto, produz uma mistura complexa de compostos adicionais e partículas na forma de fumaça. O calor próximo da combustão ou condições de alta temperatura (maiores do que 150 graus C) para liberar a nicotina do tabaco exige energia significativa e um sistema de aplicação de calor suficiente em força para prover o alto calor necessário. A nicotina derivada do tabaco em temperaturas próximas da combustão representa uma porção relativamente minoritária dessa disponível com a combustão.

[0008] Assim, existe uma necessidade por novos métodos para preparar aerossóis para a aplicação da nicotina utilizando tabaco ou outros produtos de planta. A presente descrição descreve em parte um método para combinar tal nicotina com um composto para formar partículas compreendendo a nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s) para aplicação em uma corrente gasosa para gerar um aerossol para a aplicação pulmonar.

## DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

### Breve sumário da invenção.

[0009] Em algumas modalidades, a descrição refere-se a um método de aplicação de nicotina em um paciente pela inalação, o método compreendendo as etapas de:

a) primeiro, colocar um veículo gasoso em comunicação com uma fonte de nicotina de produto natural compreendendo a nicotina,

b) segundo, colocar o veículo gasoso em comunicação com uma fonte de um composto para formar partículas compreendendo a nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s) e

c) terceiro, prover o veículo gasoso compreendendo a nicotina para um paciente.

[00010] Em algumas modalidades, a descrição se refere a um método de aplicação de nicotina em um paciente pela inalação, o método compreendendo as etapas de:

a) primeiro, colocar um veículo gasoso em comunicação com uma fonte de um composto para formar partículas compreendendo a nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s),

b) segundo, colocar o veículo gasoso em comunicação com uma fonte de nicotina de produto natural compreendendo a nicotina, e

c) terceiro, prover o veículo gasoso compreendendo a nicotina para um paciente.

[00011] Em algumas modalidades, a descrição refere-se a um método de aplicação de nicotina em um paciente pela inalação, o método compreendendo as etapas de:

a) colocar um primeiro veículo gasoso em comunicação com uma fonte de um composto para formar partículas compreendendo nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s),

b) colocar um segundo veículo gasoso em comunicação com uma fonte de nicotina de produto natural compreendendo a nicotina,

c) combinar o primeiro e o segundo veículos gasosos para formar partículas de nicotina em um veículo gasoso combinado, e

d) prover o veículo gasoso combinado compreendendo as partículas de nicotina para um paciente.

[00012] Em algumas modalidades, a descrição refere-se ao método dos parágrafos , ou , em que a fonte do composto para formar as partículas compreendendo a nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s) compreende uma pluralidade de áreas internas compreendendo dois ou mais compostos precursores.

[00013] Em algumas modalidades, a descrição refere-se ao método do parágrafo em que o composto para formar as partículas compreendendo nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s) compreende cloreto de amônio e os dois ou mais compostos precursores incluem amônia e cloreto de hidrogênio.

[00014] Em algumas modalidades, a descrição refere-se aos métodos de – ou , em que o composto para formar as partículas compreendendo nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s) compreende um ácido.

[00015] Em algumas modalidades, a descrição refere-se ao método de , em que o ácido é um ácido orgânico.

[00016] Em algumas modalidades, a descrição refere-se ao método de , em que o ácido orgânico tem uma maior pressão de vapor do que a base de nicotina em uma dada temperatura.

[00017] Em algumas modalidades, a descrição refere-se ao método de , em que a dada temperatura é 25, 30, 40, 45, 60, 70 ou 100 graus C.

[00018] Em algumas modalidades, a descrição refere-se aos métodos de , ou , em que o ácido é selecionado do grupo consistindo em ácido 3-metil-2-oxovalérico, ácido pirúvico, ácido 2-oxovalérico, ácido 4-metil-2-oxovalérico, ácido 3-metil-2-oxobutanoico, ácido 2-oxo-

octanoico e combinações dos mesmos.

[00019] Em algumas modalidades, a descrição refere-se aos métodos de – ou , em que as partículas de nicotina formadas são menores do que 6 microns no diâmetro aerodinâmico mediano de massa.

[00020] Em algumas modalidades, a descrição refere-se ao método de , em que as partículas são menores do que 1 micron no diâmetro aerodinâmico mediano de massa.

[00021] Em algumas modalidades, a descrição refere-se ao método de , em que pelo menos algumas das partículas ficam entre 0,5 e 5 microns no diâmetro aerodinâmico mediano de massa.

[00022] Em algumas modalidades, a descrição refere-se aos métodos de – ou , ainda compreendendo a etapa de aumentar a temperatura do composto para formar partículas compreendendo a nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s), a fonte do composto para formar as partículas compreendendo nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s), a nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s), a fonte de nicotina de produto natural e/ou o veículo gasoso.

[00023] Em algumas modalidades, a descrição refere-se ao método de , em que a temperatura é aumentada para pelo menos 30 ou pelo menos 60 graus Celsius.

[00024] Em algumas modalidades, a descrição refere-se aos métodos de – ou , em que o veículo gasoso compreende pelo menos 10 microgramas de nicotina em um volume de veículo gasoso provido para o paciente.

[00025] Em algumas modalidades, a descrição refere-se ao método de , em que o volume do veículo gasoso aplicado no paciente é provido como um volume único.

[00026] Em algumas modalidades, a descrição refere-se a um método de cessação de uso do produto de tabaco compreendendo um

ou mais dos métodos de - ou e ainda compreendendo uma aplicação no paciente de uma quantidade terapeuticamente efetiva de nicotina para pelo menos parcialmente substituir a nicotina derivada de um produto de combustão do tabaco (por exemplo, cigarros e charutos).

[00027] Em algumas modalidades, a descrição refere-se a um método de tratamento de uma doença para a qual a nicotina é terapeuticamente benéfica compreendendo um ou mais dos métodos de - ou , em que uma quantidade terapeuticamente efetiva de nicotina é provida para o paciente.

[00028] Em algumas modalidades, a descrição refere-se ao método de , em que a doença é selecionada do grupo consistindo em vício em nicotina, obesidade, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, colite ulcerativa, esclerose múltipla e combinações das mesmas.

[00029] Em algumas modalidades, a descrição refere-se a um método de substituição do produto de tabaco compreendendo aplicar nicotina em um paciente pelos métodos de - ou para substituir a nicotina derivada de um produto de combustão do tabaco (por exemplo, cigarros e charutos).

[00030] Em algumas modalidades, a descrição refere-se a um método de redução do mal do produto de tabaco compreendendo aplicar nicotina a um paciente pelos métodos de - ou para substituir a nicotina derivada de um produto de combustão do tabaco (por exemplo, cigarros e charutos).

[00031] Em algumas modalidades, a descrição refere-se a um dispositivo configurado para ser capaz de executar os métodos de - ou.

[00032] Em algumas modalidades, a descrição refere-se a um dispositivo para aplicar nicotina a um paciente, o dispositivo compreendendo um alojamento, o alojamento compreendendo:

a) uma entrada e uma saída em comunicação entre si e adaptadas de modo que um veículo gasoso pode entrar no alojamento

através da entrada, através do alojamento e para fora do alojamento através da saída, o dispositivo compreendendo da entrada para a saída:

b) uma primeira área interna em comunicação com a entrada, a primeira área interna compreendendo uma fonte do composto para formar partículas compreendendo a nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s) ou uma fonte de nicotina de produto natural,

c) uma segunda área interna em comunicação com a primeira área interna, a segunda área interna compreendendo a outra fonte listada para a etapa b), e

d) opcionalmente, uma terceira área interna em comunicação com a segunda área interna e a saída.

[00033] Em algumas modalidades, a descrição refere-se a um dispositivo para aplicar nicotina em um paciente, o dispositivo compreendendo um alojamento, o alojamento compreendendo:

a) uma entrada e uma saída em comunicação uma com a outra e adaptadas de modo que um veículo gasoso pode entrar no alojamento através da entrada, através do alojamento e para fora do alojamento através da saída, o dispositivo compreendendo da entrada para a saída:

b) uma primeira área interna em comunicação com a entrada, a primeira área interna compreendendo uma fonte do composto para formar partículas compreendendo a nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s),

c) uma segunda área interna em comunicação com a entrada, a segunda área interna compreendendo uma fonte de nicotina de produto natural, e

d) opcionalmente, uma terceira área interna em comunicação com as primeira e segunda áreas internas e a saída.

[00034] Em algumas modalidades, a descrição refere-se ao dispositivo de ou , em que um vácuo parcial na saída é capaz de puxar

o veículo gasoso através da entrada, do primeiro compartimento, do segundo compartimento, do terceiro compartimento, quando presente, e depois através da saída.

[00035] Em algumas modalidades, a descrição refere-se ao dispositivo de , ou , em que a fonte do composto para formar as partículas compreendendo a nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s) compreende um elemento de adsorção com o composto para formar partículas compreendendo a nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s) adsorvidos nele.

[00036] Em algumas modalidades, a descrição refere-se ao dispositivo de , em que o elemento ou elementos de adsorção compreendem pelo menos um de vidro, alumínio, tereftalato de polietileno (PET), tereftalato de polibutileno (PBT), politetrafluoroetileno (PTFE ou TEFLON®), politetrafluoroetileno expandido (ePTFE) (ePTFE é descrito, por exemplo, na Patente dos U.S. Nº 4.830.643) e BAREX®.

[00037] Em algumas modalidades, a descrição refere-se aos dispositivos de - ou , ainda compreendendo um primeiro reservatório em comunicação com a fonte do composto para formar partículas compreendendo a nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s), o primeiro reservatório compreendendo o composto para formar partículas compreendendo a nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s).

[00038] Em algumas modalidades, a descrição refere-se aos dispositivos de - ou , compreendendo a terceira área interna, a terceira área interna opcionalmente compreendendo um elemento de turbulência do veículo gasoso e/ou um elemento de fonte adicional.

[00039] Em algumas modalidades, a descrição refere-se ao dispositivo de - ou , ainda compreendendo um elemento de área interna em comunicação com a saída opcionalmente compreendendo um agente purificador.

[00040] Em algumas modalidades, a descrição refere-se ao

dispositivo de , em que o agente purificador compreende carvão ativado.

[00041] Em algumas modalidades, a descrição refere-se aos dispositivos de , ou , em que o elemento da terceira área interna compreende um agente aromatizante.

[00042] Em algumas modalidades, a descrição refere-se aos dispositivos de ou , onde o terceiro elemento da área interna compreende um medicamento.

[00043] Em algumas modalidades, a descrição refere-se ao dispositivo de , em que o medicamento compreende nicotina.

[00044] Em algumas modalidades, a descrição refere-se aos dispositivos de - ou , em que o alojamento simula um produto de fumo do tabaco.

[00045] Em algumas modalidades, a descrição refere-se ao dispositivo de , em que o produto de fumo do tabaco é um cigarro.

[00046] Em algumas modalidades, a descrição refere-se a qualquer um dos métodos ou dispositivos de - ou , em que a fonte de nicotina de produto natural foi tratada para aumentar a liberação da nicotina volátil e/ou outro(s) alcalóide(s), da fonte de nicotina de produto natural, por um ou mais dos seguintes:

- Miniaturização da fonte de nicotina de produto natural, tais como corte, retalhamento ou trituração.

- Elevação do pH da fonte de nicotina de produto natural acima do pH neutro, tal como acima do pH 8,0, acima do pH 9,0 ou acima do pH 10,0.

- Mistura ou homogeneização da fonte de nicotina de produto natural para produzir uma suspensão liquefeita, opcionalmente purificada para remover um pouco de toda a matéria particulada visível.

- Complementação da fonte de nicotina de produto natural com base de nicotina.

- Tratamento da fonte de nicotina de produto natural com

enzimas ou detergentes para romper a celulose contida nela a fim de tornar a nicotina mais disponível para liberação através da volatilização ou outro meio.

- Uso de peneiras moleculares ou outros dessecantes para reduzir o conteúdo de água da fonte de nicotina de produto natural a fim de aumentar a concentração relativa da nicotina.

- Uso de solução com alto conteúdo de sal (por exemplo, solução de NaCl saturada ou salmoura) para extrair a nicotina e outros alcalóides. Nas modalidades particulares, a solução com muito sal é colocada em contato com a fonte de nicotina (por exemplo, folha de tabaco) a  $\geq 25$  graus C e/ou pH 7,0 para aumentar a quantidade de nicotina extraída. Vide "Nicotine Extraction Preliminary Study of Methods for High Nicotine Leaf Extraction" <http://tobaccodocuments.org/lor/89651655-1665.html>. Em outras modalidades, a nicotina e a solução com alto conteúdo de sal podem ser tornadas básicas e/ou aquecidas para concentrar a nicotina extraída em uma fase separada para volatilização aumentada. O primeiro tratamento a  $\geq 25$  graus C e/ou pH 7,0 pode ser seguido pelo segundo tratamento para tornar o extrato resultante básico e/ou aquecido.

[00047] Em algumas modalidades, a descrição refere-se a qualquer um dos métodos ou dispositivos de - ou , em que a temperatura de um ou mais de a) a fonte de nicotina, b) a fonte do composto para formar as partículas compreendendo a nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s) e/ou c) o veículo gasoso, fica abaixo de 150 graus C, de preferência abaixo de 100 graus C, tais como 25, 30, 40, 45, 60, 70 ou  $80 \pm 5$  graus C.

[00048] O precedente esboçou muito amplamente os aspectos e vantagens técnicas da presente invenção a fim de que a descrição detalhada da invenção que segue possa ser mais bem entendida. Aspectos e vantagens adicionais da invenção serão descritos a seguir que formam o assunto das reivindicações da invenção. Deve ser

verificado por aqueles versados na técnica que o conceito e a modalidade específica descrita podem ser prontamente utilizados como uma base para modificar ou projetar outras estruturas para a execução das mesmas finalidades da presente invenção. Também deve ser verificado por aqueles versados na técnica que tais construções equivalentes não se afastam do espírito e do escopo da invenção como apresentados nas reivindicações anexas. Os novos aspectos que são julgados como característicos da invenção, tanto quanto a sua organização quanto ao método de operação, junto com objetivos e vantagens adicionais serão mais bem entendidos a partir da descrição seguinte quando considerada em conjunto com as figuras acompanhantes. É para ser expressamente entendido, entretanto, que cada uma das figuras é provida com a finalidade de ilustração e descrição somente e não é planejada como uma definição dos limites da presente invenção.

#### BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[00049] Para um entendimento mais completo da presente invenção, é feita referência agora às descrições seguintes observadas em conjunto com o desenho acompanhante, no qual:

a figura 1 é uma vista plana de um dispositivo de aplicação exemplar,

as figuras 2A-C são um conjunto de esquemáticos simplificados do dispositivo experimental utilizado em alguns dos exemplos de trabalho; figura 2A, componentes para o dispositivo aerossol miniaturizado usado nos exemplos de trabalho: 1. Tubo de Teflon (8 mm de DI e 10 cm de comprimento), 2. Arruela de Teflon (7 mm de DE), 3. Tela de aço inoxidável enrolada (4 mm de DI e 6 cm de comprimento), 4. Naco do purificador de ar. 5. Tubo de Teflon (7 mm de DE); figura 2B, componentes no dispositivo montado: 10. Alojamento externo para o ácido pirúvico e fontes de tabaco, 20. Fonte de tabaco,

30. Fonte do ácido pirúvico; figura 2C, montado, projeto sequencial, dispositivo de aplicação de nicotina: 20. Mistura de tabaco umedecida acondicionada no meio da tela de aço inoxidável enrolada e alojamento externo de Teflon, 30. Ácido pirúvico em naco do purificador de ar, 60. Vão entre a fonte do ácido pirúvico e fonte do tabaco (2 cm), 40. Entrada de ar, 50. Saída para aerossol de tabaco.

[00050] A figura 3 ilustra a cromatografia de íon total do extrato do aerossol de tabaco.

[00051] A figura 4 ilustra a cromatografia de íon total do extrato do cigarro Ruyan.

[00052] A figura 5 ilustra a cromatografia de íon total do extrato do charuto Ruyan.

[00053] A figura 6 ilustra a cromatografia de íon total do extrato do cigarro Accord.

[00054] A figura 7 ilustra a cromatografia de íon total do extrato do cigarro Marlboro.

#### Descrição detalhada

[00055] "Partícula", como usado aqui, pode se referir a uma gotícula de líquido, um particulado sólido ou uma combinação de ambos, tal como uma gotícula de líquido nucleada por um particulado sólido.

[00056] "Quantidade terapeuticamente efetiva", como usado aqui, pode se referir a uma concentração ou quantidade de nicotina que atinge um efeito terapêutico em um paciente, geralmente um paciente humano. O paciente tem uma melhora em uma doença ou condição definida no sentido médico. A melhora é qualquer alívio ou minoração dos sintomas associados com a doença. A melhora é um resultado observável ou mensurável da melhoria. Assim, um versado na técnica verifica que um tratamento pode melhorar a condição da doença, mas pode não ser uma cura completa para a doença. O efeito terapêutico em algumas modalidades pode incluir a redução ou a eliminação da

ânsia da nicotina em um paciente sofrendo de vício de nicotina ou em um paciente experimentando os sintomas de retirada do uso da nicotina.

[00057] Os métodos descritos aqui se referem a uma descoberta surpreendente quanto à dose de nicotina obtida dos dispositivos de aplicação de nicotina utilizando tabaco como uma fonte de nicotina. Os inventores identificaram inesperadamente métodos para aumentar a dose da nicotina aplicada em um paciente por unidade de peso do tabaco. A importância dessa descoberta situa-se em uma capacidade melhorada de substituir a experiência dos pacientes com aplicação de nicotina enquanto fumando cigarros e produtos de combustão de tabaco similares. Com perfis melhorados de aplicação de nicotina, os pacientes que aplicam os métodos descritos aqui serão munidos com terapia de substituição de nicotina superior durante tentativas para parar de fumar, redução e/ou substituição do mal. Essas descobertas podem ser ainda aplicadas em outros alcalóides do tabaco, bem como nicotina e outros alcalóides de outras plantas e outras fontes naturais.

[00058] Em algumas modalidades, os métodos envolvem a etapa de colocar um veículo gasoso em comunicação com uma fonte de nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s). O veículo gasoso nessas modalidades é então combinado com um composto para formar partículas compreendendo a nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s) capazes de melhorar a formação da partícula de um tamanho adequado para a aplicação pulmonar. Em algumas modalidades, o composto para formar as partículas compreendendo a nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s) é capaz de reagir com a base de nicotina para formar um sal. Nas modalidades particulares, o composto para formar as partículas compreendendo a nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s) é capaz de reagir com a base de nicotina para formar partículas de sal. Nas modalidades preferidas, as partículas são menores do que 6 micrômetros, mais preferivelmente menores do que 1 micrômetro, no diâmetro

aerodinâmico mediano de massa. (Para determinações do diâmetro aerodinâmico mediano de massa, vide Katz IM, Schroeter JD, Martonen TB, Factors affecting the deposition of aerosolized insulin, *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 3 (3), 2001, pp 387-397, incorporado por referência para esse ensinamento).

#### Veículo gasoso e fonte do mesmo

[00059] O veículo gasoso pode ser qualquer gás capaz de conter o vapor de nicotina, incluindo vapor de base de nicotina e o composto para formar partículas compreendendo nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s). Um versado na técnica prontamente será capaz de selecionar um veículo gasoso apropriado com base no uso planejado, forma da nicotina e compostos específicos para formar partículas compreendendo a nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s). Nas modalidades preferidas, o veículo gasoso é substancialmente inerte com relação à forma da nicotina e/ou o composto para formar partículas compreendendo a nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s), pelo menos pelo período de tempo considerado para aplicação em um paciente. Em algumas modalidades, o veículo gasoso é o ar ambiente. Em outras modalidades, o veículo gasoso é um gás substancialmente puro, tal como dióxido de carbono ou gás nitrogênio ou uma mistura de tais gases. Em tais modalidades, o veículo gasoso é suprido de um recipiente projetado para manter e aplicar o veículo gasoso em uma maneira para efetuar os métodos descritos aqui. Por exemplo, nas modalidades usando dispositivos inaladores de dose medida, o veículo gasoso pode compreender hidrofluorocarbonos, que incluem hidrofluoroalcanos (HFAs) como propelentes. Em algumas dessas modalidades, os HFAs são um ou mais de HFA 134a e HFA 227.

[00060] Compostos para a formação de partículas compreendendo a nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s)

[00061] Os compostos para a formação de partículas

compreendendo a nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s) são esses compostos capazes de aumentar a concentração total das partículas de nicotina em 1) um veículo gasoso carregado com o vapor de nicotina ou 2) um veículo gasoso carregado com o composto para formar partículas compreendendo a nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s) e depois colocados em comunicação com uma fonte de nicotina. A nicotina tem uma pressão de vapor de 0,04 mm Hg a 25°C. Os compostos para formar partículas compreendendo a nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s) tendo uma pressão de vapor maior do que a nicotina em uma dada temperatura são preferidos particularmente se temperaturas ambientes são usadas. Exemplos não limitadores incluem ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, bromídrico ou sulfúrico e ácidos orgânicos incluindo ácidos alifáticos saturados e insaturados, ácidos alicíclicos saturados e insaturados, ácidos aromáticos (incluindo aromático heterocíclico), ácidos policarboxílicos, hidróxi, alcóxi, ceto e oxoácidos, tioácidos, aminoácidos e cada um dos precedentes opcionalmente substituído com um ou mais heteroátomos incluindo, mas não limitados a halogêneos. Em algumas modalidades, o composto para formar partículas compreendendo a nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s) é um ácido carboxílico. Em algumas dessas modalidades, o ácido carboxílico está na classe chamada "2-oxoácidos". Em algumas dessas modalidades, o ácido carboxílico está na classe dos  $\alpha$ -ceto ácidos conhecidos como "2-cetoácidos". Em algumas dessas modalidades, o ácido é selecionado do grupo consistindo em ácido 3-metil-2-oxovalérico, ácido pirúvico, ácido 2-oxovalérico, ácido 4-metil-2-oxovalérico, ácido 3-metil-2-oxobutanoico, ácido 2-oxo-octanoico e combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, o composto para formar partículas compreendendo a nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s) forma partículas sólidas, por exemplo, partículas de sal. Modalidades compreendendo tais partículas de sal de nicotina têm a vantagem de

serem neutralizadas, tal que o sabor amargo e azedo da base de nicotina é evitado. Em outras modalidades, o composto para formar partículas compreendendo nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s) forma um aerossol de gotícula líquida.

[00062] Alternativamente, o composto para a formação de partículas compreendendo nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s) forma um aerossol particulado, cujas partículas podem adsorver ou absorver, por exemplo, a base de nicotina. Em modalidades particulares, o aerossol particulado inclui partículas de sal de cloreto de amônio. Nas modalidades compreendendo a formação da partícula de nicotina ou a adsorção/absorção da nicotina sobre partículas, as partículas formadas são preferivelmente menores do que 6 microns, mais preferivelmente menores do que 5 microns ou menores do que 1 micron em tamanho.

#### Fontes de nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s)

[00063] Quaisquer materiais naturais tendo conteúdo de nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s) podem ser adequados para uso como uma fonte de nicotina. Materiais de planta, em particular tabaco, são preferidos. Por meio de exemplo, a discussão subsequente tratará a nicotina do tabaco especificamente.

[00064] A fim de volatilizar uma quantidade suficiente do vapor de nicotina do tabaco, vários parâmetros podem ser ajustados, incluindo: a) a temperatura da corrente do ar que entra no tabaco, b) a concentração de nicotina do tabaco e/ou c) a adição de outras substâncias alcalinas (preferivelmente não voláteis) (por exemplo, óxido de cálcio ou hidróxido de cálcio ou hidróxido de sódio ou bicarbonato de sódio ou hidróxido de potássio ou carbonato de potássio) ao tabaco (como em uma solução aquosa) para estimular a liberação do vapor de nicotina, d) a digestão da planta com outros agentes, por exemplo, antes da alcalinização, pode ser executada para otimizar o rendimento da nicotina.

[00065] Fonte do composto para a formação de partículas compreendendo nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s)

[00066] Em algumas modalidades dos métodos, o veículo gasoso é provido précombinado com o composto para a formação de partículas compreendendo nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s). Outras modalidades dos métodos descritos aqui incluem uma etapa de carregamento de um veículo gasoso com um composto para a formação de partículas compreendendo nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s) antes de ou simultaneamente com a passagem do veículo gasoso sobre a fonte de nicotina. Alternativamente, o veículo gasoso pode ser primeiro carregado com o gás ou vapor de nicotina e depois combinado com o composto para formar partículas compreendendo nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s). Uma disposição sequencial, tal como essas, tem uma vantagem em termos de minimização do volume de ar total inalado por baforada, tendendo a maximizar a concentração da nicotina. Alternativamente, uma disposição paralela pode ser usada em que o veículo gasoso é carregado com nicotina e o composto para formar partículas compreendendo nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s) separadamente e os dois combinados para formar um veículo gasoso com partículas de nicotina. Uma disposição paralela pode evitar impedimentos potenciais (por exemplo, orifícios restritivos) ao fluxo das partículas de aerossol através do dispositivo. Uma disposição paralela também pode, em algumas modalidades, aliviar o declínio no rendimento da nicotina através das baforadas que é algumas vezes observado com uma disposição sequencial.

[00067] Nas modalidades abrangendo uma etapa de carregamento do veículo gasoso (com ou sem nicotina) com um composto para a formação de partículas compreendendo nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s), o composto para a formação de partículas compreendendo nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s) é geralmente provido na forma de uma

fonte do composto para a formação de partículas compreendendo nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s). O veículo gasoso nessas modalidades é geralmente colocado em comunicação direta com a fonte, tal que o composto para a formação de partículas compreendendo nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s) pode entrar no veículo gasoso proveniente da fonte. Em outras modalidades, o composto para a formação de partículas compreendendo nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s) e a nicotina são combinados com um veículo gasoso separadamente e depois os dois combinados para formar partículas de nicotina no veículo gasoso. Em algumas modalidades, fontes do composto para a formação de partículas compreendendo nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s) compreendem elementos fonte contendo materiais que adsorvem ou absorvem o composto para formar partículas compreendendo nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s). Materiais do elemento fonte geralmente serão inertes com relação ao composto para formar partículas compreendendo nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s). Em algumas modalidades, o composto para a formação de partículas compreendendo nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s) é um ácido como descrito acima. Exemplos não limitadores dos materiais do elemento de adsorção para tais modalidades incluem vidro, aço inoxidável, alumínio, PET, PBT, PTFE, ePTFE e BAREX®. Exemplos não limitadores de materiais do elemento de absorção para tais modalidades incluem PE e PP.

[00068] Uma fonte do composto para a formação de partículas compreendendo nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s) pode ser, ou estar em comunicação com, em algumas modalidades, um reservatório do composto para a formação de partículas compreendendo nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s). Em algumas modalidades, o reservatório contém um volume de composto para a formação de partículas compreendendo nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s) na forma líquida com o reservatório

de líquido em comunicação com um elemento fonte de adsorção ou absorção. Em outras modalidades, o reservatório de nicotina é ou forma parte do elemento fonte. Um exemplo não limitador de tal combinação de fonte e reservatório seria um material (por exemplo, PE ou PP) saturado com uma solução de um composto para formar partículas compreendendo nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s). Nas modalidades particulares, o reservatório provê solução suficiente para possibilitar que um dispositivo de aplicação proveja doses terapeuticamente efetivas de nicotina através de um espaço de tempo desejado. Exemplos não limitadores seriam dispositivos capazes de aplicar composto suficiente para formar partículas compreendendo nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s) para possibilitar a aplicação de 0-100 microgramas de nicotina por 35 centímetros cúbicos de volume de baforada ("puff") do veículo gasoso para um número desejado de baforadas por dia (por exemplo, 200) sobre um número desejado de dias (por exemplo, 1-7 dias). Em certas modalidades, a quantidade de nicotina aplicada fica entre 10 e 110, 20 e 100, 50 e 100 ou 40 e 60 microgramas de nicotina por volume de 35 centímetros cúbicos de "baforada". Modalidades aplicando 0 micrograma de nicotina são geralmente planejadas para serem os pontos finais de um programa de cessação de nicotina gradual.

#### Temperatura

[00069] Em algumas modalidades dos métodos, o método envolve uma etapa de aumento da temperatura de um ou mais do veículo gasoso, do tabaco ou outro produto de planta usado como a fonte de nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s) e o composto para formar as partículas compreendendo nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s). Tais etapas de controle de temperatura são geralmente usadas para regular ou para aumentar mais a quantidade de aplicação de nicotina. Em algumas modalidades, o aumento na temperatura é usado somente se

fosse esperado que os níveis de nicotina aplicados geralmente caíssem de outra forma abaixo de um mínimo desejado. Em algumas modalidades, isso pode ser mais do que 20 microgramas, de preferência mais do que 30 microgramas e mais preferivelmente mais do que 40 microgramas de nicotina por 35 cc de volume de baforada. Por exemplo, uma concentração comum de aplicação alvo é 40-50 microgramas de nicotina por 35 centímetros cúbicos de volume de "baforada" quando medido por uma técnica bem conhecida no campo de aplicação de nicotina. Vide "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 número 7. Dr. R. Shopland (Ed.). Darby, PA: Diane Publishing Co, 1996". Em algumas modalidades, geralmente uma temperatura mais baixa é usada primeiro com a temperatura aumentando através do tempo para sustentar uma concentração desejada de aplicação de nicotina de uma fonte de nicotina. Em outras modalidades, uma temperatura constante é mantida durante o uso. Em algumas modalidades, a temperatura é elevada para um máximo de 100 graus C, um máximo de 70 graus C, um máximo de 80 graus C, ou a temperatura é elevada para  $80 \pm 5$  graus C. Por exemplo, o veículo gasoso ou os materiais de planta podem ser aquecidos para 60 graus C para facilitar a liberação sustentada da nicotina e a aplicação através de múltiplas baforadas em uma faixa de concentração de nicotina desejada (por exemplo, 20-50 microgramas por baforada). O controle de temperatura pode ser efetuado, em algumas modalidades, por um elemento de controle de temperatura. Tais elementos podem ser qualquer mecanismo conhecido capaz de atingir a temperatura alvo desejada para o veículo gasoso, a nicotina e/ou o(s) composto(s) para formar as partículas compreendendo nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s).

[00070] Em modalidades particulares, a mesma técnica usada para

alcalinizar a fonte de nicotina (por exemplo, tabaco) com o óxido de cálcio ou hidróxido de cálcio ou hidróxido de sódio ou bicarbonato de sódio ou carbonato de potássio ou hidróxido de potássio, dessa forma aumentando a formação do vapor da nicotina, pode também ser usada para aquecer o tabaco, ainda aumentando a liberação da nicotina. Por exemplo, hidróxido de sódio, quando dissolvida em água, libera calor por uma reação exotérmica.

[00071] A presente descrição provê métodos para aplicar nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s) de fontes de nicotina de produto natural, tal como tabaco, em temperaturas abaixo de 150 graus C. Essas modalidades de temperatura relativamente baixa em geral têm a vantagem de reduzir a complexidade dos compostos liberados da fonte de nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s). Por exemplo, nitrosaminas específicas do tabaco, tais como 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona (NNK) e N'-nitrosonornicotina (NNN) são carcinógenos suspeitos. Vide "Hecht, SS; Hoffmann, D. Tobacco-specific nitrosamines, an important group of carcinogens in tobacco and tobacco smoke. Carcinogenesis. 1988; 9:875-884". Esses compostos têm pontos de ebulição conhecidos acima de 150 graus C. Vide "Some Tobacco-specific N-Nitrosamines, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human, IARC Monographs, volume 89 (2007); ISBN-13 9789283212898". Modalidades de baixa temperatura da presente invenção operando abaixo de 150 graus C, preferivelmente abaixo de 100 graus C, tal como a  $80 \pm 5$  graus C, são capazes pela primeira vez de produzir vapor de nicotina suficiente do tabaco para aplicar doses terapeuticamente efetivas de nicotina por 35 centímetros cúbicos de volume de "baforada" enquanto evitando a volatilização aumentada das nitrosaminas específicas do tabaco que ocorre acima do seu ponto de ebulição (por exemplo, acima de 150 graus C). A importância das modalidades de baixa temperatura para reduzir o

número de compostos liberado é demonstrada no experimento 10 abaixo. Uma modalidade de baixa temperatura é testada para a liberação do composto de nitrogênio. A modalidade de baixa temperatura é comparada com um cigarro comercial típico. Como é mostrado e bem conhecido, a fumaça do cigarro contém uma mistura complexa de compostos contendo nitrogênio, tal como as nitrosaminas específicas do tabaco discutidas acima. A modalidade de baixa temperatura testada libera nicotina enquanto virtualmente eliminando a liberação dos outros compostos contendo nitrogênio observados na fumaça do cigarro. A importância da baixa temperatura é ainda demonstrada pela comparação com o sistema Accord de alta temperatura, sem combustão. Accord usa um aquecedor elétrico para elevar a temperatura do tabaco para aproximadamente 950 graus F (510 graus 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. Essa temperatura fica bem abaixo do ponto de combustão para o tabaco (aproximadamente 898,89°C (1650°F)). Como alguém preveria a partir da discussão acima quanto às nitrosaminas específicas do tabaco, o sistema Accord ainda aplica uma combinação complexa de compostos nitrogenosos (embora claramente menos do que esse observado na fumaça do tabaco). Comparado com o sistema Accord, as modalidades de baixa temperatura descritas aqui representam um avanço evidente para reduzir a complexidade dos compostos nitrogenosos liberados conjuntamente em um sistema de aplicação de nicotina baseado em tabaco. Essas modalidades também têm a vantagem de reduzir ou eliminar a corrente secundária e/ou a fumaça intermediária.

#### Dispositivos

[00072] Os métodos descritos aqui são geralmente executados usando dispositivos de aplicação especialmente adaptados

configurados para executar os métodos descritos aqui durante a operação do dispositivo. Um versado na técnica será capaz de projetar e produzir uma variedade de dispositivos de aplicação usando a orientação precedente. Os inventores, entretanto, fornecem aqui várias configurações do dispositivo de aplicação para ilustrar mais os métodos aqui e sua aplicação prática por meio de exemplos específicos. O veículo gasoso aplicado em um usuário do dispositivo pode incluir uma dose terapeuticamente efetiva de nicotina para cessação do fumo, redução e/ou substituição do mal. Modalidades preferidas do dispositivo de aplicação são os sistemas de aplicação pulmonar. Os sistemas de aplicação pulmonar têm a capacidade de aplicar doses consistentes com tamanho de partícula adequado e baixa variabilidade do tamanho da partícula, no pulmão profundo. Das várias tecnologias de aplicação de fármaco não invasivas, incluindo nasal, transdérmica, bucal e as injeções sem agulha, a aplicação pulmonar oferece potencial único para titulação de dose precisa, rápida absorção e alta biodisponibilidade para aplicar novos terapêuticos e melhorar a aplicação de compostos existentes.

#### MODOS PARA EXECUÇÃO DA INVENÇÃO

#### TRIAGEM PARA UM PROJETO EXPERIMENTAL ADEQUADO PARA A FORMAÇÃO DO AEROSSOL DE NICOTINA BASEADO EM TABACO

[00073] Vários projetos experimentais foram testados como descrito abaixo para avaliar a geração das partículas de aerossol permitindo que o vapor ácido reaja instantaneamente com o vapor básico.

#### EXPERIMENTO NÚMERO 1: ÁCIDO PIRÚVICO SOBRE O PÓ DE TABACO COMPLEMENTADO COM A BASE DE NICOTINA

[00074] Objetivo: os experimentos atuais foram projetados para investigar a aplicação da nicotina na forma de aerossol quando o vapor do ácido pirúvico passou sobre a mistura de tabaco que foi

complementada com a base de nicotina em 20% p/p do peso seco do tabaco

[00075] Materiais e métodos:

[00076] Mistura de tabaco: tabaco de 2 cigarros Marlboro Lights foi triturado em pilão e almofariz para produzir um pó grosso de tabaco e foi transferido para um tubo de teste de braço lateral. O peso do pó era 1,34 g e aproximadamente 268 µL de base de nicotina (20% com relação ao peso do pó seco) foram adicionados ao pó. O pó foi misturado completamente (usando espátula) com a base de nicotina adicionada. O volume da base de nicotina era pequeno quando comparado com a massa do pó, e assim o pó não ficou saturado com a nicotina.

[00077] Ácido pirúvico: aproximadamente 2 mL de ácido pirúvico foram medidos em um tubo de teste de vidro de braço lateral para cada experimento e o fluxo de ar foi introduzido através de uma pipeta Pasteur.

[00078] Procedimento de teste: dois tubos idênticos de vidro de braço lateral (tubos A e B) foram usados para esse experimento. O tubo A tinha aproximadamente 2 mL de ácido pirúvico e o tubo B tinha uma mistura de tabaco (pó de tabaco complementado com 20% p/p de base de nicotina). Os vapores do ácido pirúvico (do tubo A) foram passados sobre a mistura de tabaco (tubo B) e a saída do tubo B foi conectada em um filtro Cambridge para coletar o produto da reação puxando um volume de 35cc de ar em uma duração de 2 segundos (intervalo de 5 segundos) por 10 vezes (10 baforadas) ou 20 vezes (20 baforadas) usando uma bomba de seringa automática. A formação do vapor no tubo A foi aumentada soprando ar através de uma pipeta de vidro presa a ele.

[00079] Resultados:

[00080] Uma formação de nuvem densa foi observada com a passagem do vapor do ácido pirúvico sobre a mistura de pó de tabaco

complementada com 20% p/p de base de nicotina. As quantidades médias de nicotina aplicada em cada qual das 10 baforadas de 35cc de volume são fornecidas na tabela 1.

Tabela 1. Vapor de ácido pirúvico passado sobre pó de tabaco complementado com 20% de base de nicotina em temperatura ambiente

| ID da amostra                                                                                                                                                                 | Nicotina( $\mu$ g)/ baforada |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Ácido pirúvico sobre pó de tabaco complementado com 20% p/p de nicotina -1                                                                                                    | 24,88                        |
| Ácido pirúvico sobre pó de tabaco complementado com 20% p/p de nicotina -2                                                                                                    | 4,92                         |
| Ácido pirúvico sobre pó de tabaco complementado com 20% p/p de nicotina -3                                                                                                    | 3,65                         |
| Ácido pirúvico sobre pó de tabaco complementado com 20% p/p de nicotina -4                                                                                                    | 4,01                         |
| Ácido pirúvico sobre pó de tabaco complementado com 20% p/p de nicotina -5                                                                                                    | 0,91                         |
| Média (em 50 baforadas) Nicotina/baforada = <b>7,67</b>                                                                                                                       |                              |
| Aproximadamente 2 mL da solução saturada de carbonato de potássio adicionados no tubo de vidro de braço lateral que continha o pó de tabaco e 268 $\mu$ L de base de nicotina |                              |
| Ácido pirúvico sobre mistura de tabaco alcalino complementado com 20% p/p de nicotina -1                                                                                      | 14,13                        |
| Ácido pirúvico sobre mistura de tabaco alcalino complementado com 20% p/p de nicotina -2                                                                                      | 12,20                        |
| Ácido pirúvico sobre mistura de tabaco alcalino complementado com 20% p/p de nicotina -3                                                                                      | 12,93                        |
| Ácido pirúvico sobre mistura de tabaco alcalino complementado com 20% p/p de nicotina -4                                                                                      | 12,26                        |
| Ácido pirúvico sobre mistura de tabaco alcalino complementado com 20% p/p de nicotina -5                                                                                      | 21,41                        |
| Média (em 50 baforadas) Nicotina/baforada = <b>14,59</b>                                                                                                                      |                              |

[00081] Discussão:

[00082] A aplicação de nicotina nas primeiras 10 baforadas (média de 24,88  $\mu$ g//baforada) com uma formação de nuvem visível densa observada durante o experimento sugere que o uso de pó de tabaco complementado com 20% p/p de base de nicotina é uma estratégia

bem-sucedida para obter a aplicação almejada (mínimo de 10 µg/baforada) de nicotina na forma aerossol. Entretanto, existiu um fenômeno de declínio dramático observado dos números de baforada 11 a 50, embora existisse uma quantidade significativa de nicotina no tubo de teste (268 mg de nicotina). O declínio pode ter sido devido ao volume insuficiente da base de nicotina (razão de líquido para pó) para revestir/umedecer toda a quantidade do pó de tabaco que levou à distribuição imprópria. A fim de tornar a quantidade adicionada da base de nicotina disponível na superfície para formar um aerossol com vapor do ácido pirúvico, adiciona-se aproximadamente 2 mL de uma solução saturada de carbonato de potássio no tubo de teste de vidro que tinha o pó de tabaco complementado com 20% p/p de nicotina e coletamos 50 baforadas. A aplicação de nicotina foi constante sem qualquer declínio dramático e também a aplicação média da nicotina aumentou duas vezes (aproximadamente 14 vs 7 µg/baforada). Os dados indicam que o pó de tabaco deve ser umedecido ou molhado com um meio alcalino para a aplicação sustentada da nicotina com ácido pirúvico.

#### EXPERIMENTO NÚMERO 2: ÁCIDO PIRÚVICO SOBRE MISTURA ALCALINA DE TABACO COMPLEMENTADO COM 20% DE BASE DE NICOTINA

[00083] Objetivo:

[00084] Os experimentos atuais foram projetados para investigar a aplicação da nicotina na forma aerossol quando o vapor de ácido pirúvico passa sobre a mistura de tabaco que foi complementada com base de nicotina em 20% p/p do peso seco do tabaco e alcalinizada com solução saturada de cal (óxido de cálcio).

[00085] Materiais e métodos:

[00086] Mistura de tabaco: aproximadamente 1,5 g de tabaco de cigarros Marlboro Lights foram triturados e misturados com 300 µL de base de nicotina (20% p/p do pó de tabaco). Depois de esperar por 10

minutos, a mistura foi então transferida para um tubo de teste de vidro de braço lateral e tratada com 5 mL de solução saturada de óxido de cálcio. Foi permitido que a mistura assentasse por 2 horas em temperatura ambiente e o pH foi medido. O pH da mistura de tabaco complementada com nicotina foi 11,91.

[00087] Ácido pirúvico: aproximadamente 2 mL de ácido pirúvico foram medidos em um tubo de teste de vidro de braço lateral para cada experimento e o fluxo de ar foi introduzido através de uma pipeta Pasteur.

[00088] Procedimento de teste: o método descrito no experimento número1 foi seguido aqui, exceto que o tubo B continha 1,5 g de pó de tabaco de cigarros, 300 µL de base de nicotina e 5 mL de uma solução saturada de óxido de cálcio.

[00089] Resultados:

[00090] A formação visível da partícula de nicotina foi observada e as quantidades médias da nicotina aplicada em cada qual de 10 baforadas de 35cc de volume são fornecidas na tabela 2.

Tabela 2. Vapor do ácido pirúvico passado sobre a mistura de tabaco alcalino complementada com 20% de base de nicotina em temperatura ambiente

| ID da amostra                                                                            | Nicotina(µg)/ baforada |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Ácido pirúvico sobre mistura de tabaco alcalino complementado com 20% p/p de nicotina -1 | 27,83                  |
| Ácido pirúvico sobre mistura de tabaco alcalino complementado com 20% p/p de nicotina -2 | 28,78                  |
| Ácido pirúvico sobre mistura de tabaco alcalino complementado com 20% p/p de nicotina -3 | 16,90                  |
| Ácido pirúvico sobre mistura de tabaco alcalino complementado com 20% p/p de nicotina -4 | 25,37                  |
| Ácido pirúvico sobre mistura de tabaco alcalino complementado com 20% p/p de nicotina -5 | 14,31                  |
| Média (em 50 baforadas) Nicotina/baforada = <b>22,64</b>                                 |                        |

[00091] Discussão:

[00092] Os dados sobre a aplicação da nicotina demonstraram

claramente que a aplicação da nicotina foi aumentada quando o pó de tabaco complementado com 20% de nicotina foi molhado com uma solução saturada de óxido de cálcio. O pH mais alto provavelmente favoreceu a formação maior do aerossol de nicotina. Além disso, a aplicação da nicotina foi consistente com variabilidade aceitável para pelo menos 50 baforadas.

EXPERIMENTO número 3: ÁCIDO PIRÚVICO SOBRE MISTURAS ALCALINAS DE TABACO COMPLEMENTADO COM 10% DE BASE DE NICOTINA

[00093] Objetivo:

[00094] A reação entre a água e os péletes de hidróxido de sódio é exotérmica e, portanto, supõe-se que a temperatura aumentada devido à reação exotérmica aumentaria a aplicação de nicotina. Portanto, objetiva-se tirar vantagem do calor gerado (*in situ*) pela reação exotérmica para melhorar a aplicação de aerossol da nicotina. Como um experimento preliminar, começa-se com 10% p/p de base de nicotina adicionados ao pó de tabaco.

[00095] Materiais e método:

[00096] Mistura de tabaco: aproximadamente 750 mg de tabaco de um cigarro Marlboro Lights foram triturados para um pó grosso e misturados com 10% de base de nicotina (75 µL). Aproximadamente 2 gm de péletes de hidróxido de sódio foram triturados (pó grosso) e misturados com o pó de tabaco em um tubo de teste de vidro de braço lateral. Depois, 3 mL de água foram adicionados no tubo de teste de braço lateral e a temperatura e o pH foram medidos como 60°C e 8,7, respectivamente.

[00097] Ácido pirúvico: aproximadamente 2 mL de ácido pirúvico foram medidos em um tubo de teste de vidro de braço lateral para cada experimento e o fluxo de ar foi introduzido através de uma pipeta Pasteur.

[00098] Procedimento de teste: o método descrito no experimento número1 foi seguido aqui, exceto que o tubo B continha 750 mg de tabaco pulverizado de um cigarro, 75 µL de base de nicotina e 3 mL de água destilada.

[00099] Resultados:

[000100] A formação de partícula visível foi observada e a quantidade média de nicotina aplicada em cada qual de 10 baforadas de 35cc de volume é fornecida na tabela 3.

Tabela 3. Vapor de ácido pirúvico passado sobre as misturas de tabaco alcalino complementado com 10% de base de nicotina em temperatura ambiente.

| ID da amostra                                                                            | Nicotina (µg) /<br>baforada |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Ácido pirúvico sobre mistura de tabaco alcalino complementado com 10% p/p de nicotina -1 | 19,35                       |
| Ácido pirúvico sobre mistura de tabaco alcalino complementado com 10% p/p de nicotina -2 | 19,24                       |
| Ácido pirúvico sobre mistura de tabaco alcalino complementado com 10% p/p de nicotina -3 | 17,86                       |
| Ácido pirúvico sobre mistura de tabaco alcalino complementado com 10% p/p de nicotina -4 | 14,75                       |
| Ácido pirúvico sobre mistura de tabaco alcalino complementado com 10% p/p de nicotina -5 | 12,06                       |
| Média (em 50 baforadas) Nicotina/baforada = <b>16,65</b>                                 |                             |

[000101] Discussão:

[000102] Os dados sobre a aplicação da nicotina demonstraram que a reação exotérmica aumentou a aplicação da nicotina, permitindo uma redução na complementação da nicotina do tabaco de 20% para 10%. Em outras palavras, a complementação com 10% de nicotina do tabaco em combinação com o calor (da reação exotérmica) produziu uma aplicação de nicotina similar a essa do tabaco complementado com 20% de nicotina em temperatura ambiente. Os resultados atuais são muito encorajadores já que foi relatado que algumas espécies de tabaco contêm de 8 a 10% de nicotina na folha. Portanto, deve ser possível

obter a formação do aerossol da nicotina usando as folhas do tabaco natural no lugar do tabaco complementado com 10% de nicotina. O padrão linear de declínio no experimento atual pode estar correlacionado com a temperatura diminuída (aplicação dependente da temperatura) da mistura de tabaco. Esse declínio poderia ser compensado, supõe-se, mantendo a temperatura por todo o experimento.

#### EXPERIMENTO NÚMERO 4: ÁCIDO PIRÚVICO SOBRE TABACO ALCALINIZADO AQUECIDO COMPLEMENTADO COM 10% DE BASE DE NICOTINA

[000103] Objetivo:

[000104] Projetou-se esse experimento para investigar o efeito da temperatura na aplicação da nicotina. Nesse experimento, um banho de água serviu como uma fonte de aquecimento para aquecer a mistura de tabaco que tinha sido complementada com 10% p/p de base de nicotina.

[000105] Materiais e método:

[000106] Mistura de tabaco: Aproximadamente 750 mg de tabaco dos cigarros Marlboro Lights foram triturados para um pó grosso e misturados com 10% de base de nicotina (75 µL). Aproximadamente 2 gm de péletes de hidróxido de sódio foram triturados (pó grosso) e misturados com o pó de tabaco em um tubo de teste de vidro de braço lateral. Depois, 3 mL de água foram adicionados no tubo de teste de braço lateral e a temperatura foi medida para ser 60°C. O pH da mistura de tabaco complementada com nicotina foi 8,7.

[000107] Ácido pirúvico: aproximadamente 2 mL de ácido pirúvico foram medidos em um tubo de teste de vidro de braço lateral para cada experimento e o fluxo de ar foi introduzido através de uma pipeta Pasteur.

[000108] Procedimento de teste: o método descrito no experimento número 1 foi seguido aqui, exceto que o tubo B continha 750mg de

tabaco pulverizado de um cigarro, 75 µL de base de nicotina e 3 mL de água destilada e o tubo de teste de vidro de braço lateral foi imerso em um banho de água. A temperatura do banho de água variou de 88 a 96,2 °C para o experimento.

[000109] Resultados:

[000110] A formação visível da partícula de nicotina foi observada. Os resultados experimentais nas quantidades médias da nicotina aplicada em cada qual de 10 baforadas de 35cc de volume são fornecidos na tabela 4.

Tabela 4. Vapor de ácido pirúvico passado sobre a mistura de tabaco complementado com 10% de base de nicotina aquecida

| ID da amostra                                                                                    | Nicotina (µg) /<br>baforada | Temperatura<br>(°C) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Ácido pirúvico sobre mistura de tabaco alcalino complementado com 10% p/p de nicotina aquecida-1 | 88,52                       | 88,5                |
| Ácido pirúvico sobre mistura de tabaco alcalino complementado com 10% p/p de nicotina aquecida-2 | 65,69                       | 88,8                |
| Ácido pirúvico sobre mistura de tabaco alcalino complementado com 10% p/p de nicotina aquecida-3 | 71,79                       | 90,0                |
| Ácido pirúvico sobre mistura de tabaco alcalino complementado com 10% p/p de nicotina aquecida-4 | 64,15                       | 92,8                |
| Ácido pirúvico sobre mistura de tabaco alcalino complementado com 10% p/p de nicotina aquecida-5 | 54,88                       | 96,2                |
| Média (em 50 baforadas) Nicotina/baforada = <b>69,00</b>                                         |                             |                     |

[000111] Discussão:

[000112] Os dados sobre a aplicação de nicotina exibiram que o calor aumentou a aplicação da nicotina dramaticamente. Embora exista alguma variabilidade na aplicação da nicotina, não existe padrão linear de declínio. Portanto, é seguro concluir que a aplicação do calor no tabaco complementado com nicotina aumentou a aplicação aerossol da

nicotina significativamente e também ajudou a diminuir o declínio.

EXPERIMENTO número 5: ÁCIDO PIRÚVICO SOBRE TABACO  
ALCALINIZADO AQUECIDO COMPLEMENTADO COM 5% DE BASE  
DE NICOTINA

[000113] Objetivo:

[000114] Esse experimento foi projetado para investigar o efeito da temperatura na aplicação da nicotina quando o vapor de ácido pirúvico passa sobre o tabaco que foi complementado com 5% p/p de base de nicotina.

[000115] Materiais e método:

[000116] Mistura de tabaco: aproximadamente 750 mg de tabaco de um cigarro Marlboro Lights foram triturados para um pó grosso e misturados com 5% de base de nicotina (37,5 µL). Aproximadamente 2 gm de péletes de hidróxido de sódio foram triturados (pó grosso) e misturados com o pó de tabaco em um tubo de teste de vidro de braço lateral. Depois, 3 mL de água foram adicionados no tubo de teste de braço lateral e a temperatura foi medida para ser 80°C. O pH da mistura de tabaco complementada com nicotina foi 8,7.

[000117] Ácido pirúvico: aproximadamente 2 mL de ácido pirúvico foram medidos em um tubo de teste de vidro de braço lateral para cada experimento e o fluxo de ar foi introduzido através de uma pipeta Pasteur.

[000118] Procedimento de teste: o método descrito no experimento número 1 foi seguido aqui, exceto que o tubo B continha 750 mg de tabaco pulverizado de um cigarro, 37,5 µL de base de nicotina e 3 mL de água destilada e o tubo de teste de vidro de braço lateral foi imerso em um banho de água. A temperatura do banho de água variou de 87,2 a 88,5°C para o experimento.

[000119] Resultados:

[000120] A formação visível da partícula de nicotina foi observada. Os

resultados experimentais sobre as quantidades médias de nicotina aplicada em cada qual de 10 baforadas de 35cc de volume são fornecidos na tabela 5.

Tabela 5. Vapor de ácido pirúvico passado sobre a mistura de tabaco alcalino complementado com 5% de base de nicotina aquecida

| ID da amostra                                                                                     | Nicotina ( $\mu\text{g}$ ) /<br>baforada | Temperatura<br>( $^{\circ}\text{C}$ ) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------|
| Ácido pirúvico sobre mistura de tabaco alcalino complementado com 5% p/p de nicotina aquecida - 1 | 71,02                                    | 88,5                                  |
| Ácido pirúvico sobre mistura de tabaco alcalino complementado com 5% p/p de nicotina aquecida -2  | 81,60                                    | 87,9                                  |
| Ácido pirúvico sobre mistura de tabaco alcalino complementado com 5% p/p de nicotina aquecida -3  | 64,19                                    | 87,2                                  |
| Ácido pirúvico sobre mistura de tabaco alcalino complementado com 5% p/p de nicotina aquecida -4  | 62,84                                    | 87,2                                  |
| Ácido pirúvico sobre mistura de tabaco alcalino complementado com 5% p/p de nicotina aquecida -5  | 59,94                                    | 87,4                                  |
| Ácido pirúvico sobre mistura de tabaco alcalino complementado com 5% p/p de nicotina aquecida -6  | 73,54                                    | 87,5                                  |
| Média (em 60 baforadas) Nicotina/baforada = <b>68,86</b>                                          |                                          |                                       |

[000121] Discussão:

[000122] Os dados sobre a aplicação da nicotina exibiram que o calor aumentou a aplicação da nicotina dramaticamente. A quantidade média da aplicação aerossol de nicotina no experimento atual (com complementação de 5% de base de nicotina) é comparável ao tabaco complementado com 10% de nicotina. Embora exista alguma variabilidade na aplicação da nicotina, não existe padrão linear de declínio. Portanto, a aplicação do calor no tabaco complementado com nicotina aumentou a aplicação aerossol da nicotina significativamente e também ajudou a diminuir o declínio. Além do que, é possível atingir

maior aplicação aerossol de nicotina mesmo com a complementação de 5% da base de nicotina. Isso é um resultado importante já que foi relatado que muitas das espécies de tabaco têm aproximadamente 5% de nicotina nas suas folhas.

#### EXPERIMENTO número 6: ÁCIDO PIRÚVICO SOBRE TABACO ALCALINIZADO AQUECIDO

[000123] Objetivo:

[000124] Os resultados experimentais prévios (experimento número 5) demonstraram que a aplicação aerossol da nicotina foi substancialmente aumentada mesmo em 5% p/p de complementação de base de nicotina. Portanto, foi decidido conduzir o experimento atual usando pó de tabaco sem qualquer complementação da base de nicotina para ver se existe qualquer formação significativa de aerossol de nicotina.

[000125] Materiais e métodos:

[000126] Mistura de tabaco: aproximadamente 750 mg de tabaco de um cigarro Marlboro Lights foram triturados para um pó grosso e misturados com aproximadamente 2 gm de pó de hidróxido de sódio em um tubo de teste de vidro de braço lateral. Depois, 3 mL de água foram adicionados na mistura de tabaco e hidróxido de sódio (a temperatura da reação exotérmica entre o hidróxido de sódio e a água foi medida como 80°C). O pH da mistura de tabaco foi 8,4.

[000127] Ácido pirúvico: aproximadamente 2 mL de ácido pirúvico foram medidos em um tubo de teste de vidro de braço lateral para cada experimento e o fluxo de ar foi introduzido através de uma pipeta Pasteur.

[000128] Procedimento de teste: o método descrito no experimento número 1 foi seguido aqui, exceto que o tubo B continha 750 mg de tabaco pulverizado do cigarro e 2 g de hidróxido de sódio e 3 mL de água destilada; e o tubo de teste de vidro de braço lateral foi imerso em

um banho de água. A temperatura do banho de água variou de 85,5 a 88,5°C para o experimento.

[000129] Resultados:

[000130] A formação visível da partícula de nicotina foi observada. Os resultados experimentais das quantidades médias da nicotina aplicada em cada qual de 10 baforadas de 35cc de volume são fornecidos na tabela 6.

Tabela 6. Vapor do ácido pirúvico passado sobre a mistura de tabaco aquecido no pH de 8,4

| ID da amostra                                            | Nicotina (µg) /<br>baforada | Temperatura<br>(°C) |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Ácido pirúvico sobre a mistura de tabaco aquecido -1.    | 40,73                       | 85,5                |
| Ácido pirúvico sobre a mistura de tabaco aquecido -2     | 36,49                       | 88,5                |
| Ácido pirúvico sobre a mistura de tabaco aquecido -3     | 34,55                       | 88,4                |
| Ácido pirúvico sobre a mistura de tabaco aquecido -4     | 40,64                       | 88,1                |
| Ácido pirúvico sobre a mistura de tabaco aquecido -5     | 39,87                       | 88,4                |
| Ácido pirúvico sobre a mistura de tabaco aquecido -6     | 39,66                       | 88,5                |
| Média (em 60 baforadas) Nicotina/baforada = <b>38,66</b> |                             |                     |

[000131] Discussão:

[000132] A aplicação do aerossol da nicotina em quantidade média no experimento atual (sem complementação com base de nicotina) é muito significativa e não existe padrão linear de declínio na aplicação de nicotina acima de 60 baforadas. Parece provavelmente que o calor está servindo para aumentar a evaporação da nicotina e também ajudando a diminuir o declínio da aplicação da nicotina (que foi observada nas condições experimentais com temperatura ambiente).

#### EXPERIMENTO número 7: ÁCIDO PIRÚVICO SOBRE TABACO ALCALINIZADO AQUECIDO EM PH 10

[000133] Objetivo:

[000134] O experimento atual foi projetado com base na teoria que a concentração maior de nicotina desprotonada (não ionizada) poderia ser realizada na mistura de tabaco aumentando o pH para 10. Portanto, a nicotina não ionizada facilitaria a formação do aerossol da nicotina com o ácido pirúvico.

[000135] Materiais e métodos:

[000136] Mistura de tabaco: aproximadamente 750 mg de tabaco de um cigarro Marlboro Lights foram triturados para um pó grosso e misturados com aproximadamente 2 gm de hidróxido de sódio em um tubo de teste de vidro de braço lateral. Depois, 3 mL de água foram adicionados na mistura de tabaco e hidróxido de sódio (a temperatura da reação exotérmica entre o hidróxido de sódio e a água foi medida como 80°C). O pH da mistura de tabaco foi ajustado para 10 pela adição da solução saturada de carbonato de potássio e o volume final da mistura de tabaco aumentou para 11 mL.

[000137] Ácido pirúvico: aproximadamente 2 mL de ácido pirúvico foram medidos em um tubo de teste de vidro de braço lateral para cada experimento e o fluxo de ar foi introduzido através de uma pipeta Pasteur.

[000138] Procedimento de teste: o método descrito no experimento número 1 foi seguido aqui, exceto que o tubo B continha aproximadamente 3 mL da mistura de tabaco (pH 10) e o tubo de teste de vidro do braço lateral foi imerso em um banho de água quente onde a temperatura variou de 91,3 a 93,1°C.

[000139] Resultados:

[000140] A formação visível da partícula de nicotina foi observada. Os resultados experimentais das quantidades médias da nicotina aplicada em cada qual de 10 baforadas de 35cc de volume são fornecidos na tabela 7.

Tabela 7. Vapor do ácido pirúvico passado sobre a mistura de tabaco aquecido no pH de 10

| ID da amostra                                            | Nicotina ( $\mu\text{g}$ ) /<br>baforada | Temperatura<br>( $^{\circ}\text{C}$ ) |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------|
| Ácido pirúvico sobre a mistura de tabaco aquecido -1.    | 57,08                                    | 92,4                                  |
| Ácido pirúvico sobre a mistura de tabaco aquecido -2     | 66,42                                    | 93,1                                  |
| Ácido pirúvico sobre a mistura de tabaco aquecido -3     | 65,37                                    | 93,1                                  |
| Ácido pirúvico sobre a mistura de tabaco aquecido -4     | 65,42                                    | 92,5                                  |
| Ácido pirúvico sobre a mistura de tabaco aquecido -5     | 54,33                                    | 91,3                                  |
| Média (em 50 baforadas) Nicotina/baforada = <b>61,76</b> |                                          |                                       |

[000141] Discussão:

[000142] A aplicação de nicotina no experimento atual é significativamente mais alta do que no experimento prévio (onde o pH da mistura de tabaco era de 8,4). É também interessante observar que foi percebido que as aplicações de nicotina foram substanciais mesmo quando uma porção da mistura de tabaco pôde reagir com o vapor do ácido pirúvico. Portanto, o ajuste do pH (preferivelmente pH mais alto) na mistura de tabaco é crítica para tornar a nicotina de tabaco disponível na forma desprotonada ou não ionizada para a reação com ácido para produzir aplicação maior de nicotina no aerossol. É plausível concluir que a combinação de calor e maior pH (usando o hidróxido de sódio e/ou bicarbonato de sódio ou carbonato de potássio ou hidróxido de potássio ou óxido de cálcio ou hidróxido de cálcio) na mistura de tabaco seria uma abordagem apropriada para obter maior formação aerossol da nicotina com o ácido pirúvico.

EXPERIMENTO número 8: INVESTIGAÇÃO DA FORMAÇÃO DO AEROSSOL DE TABACO COM ÁCIDO PIRÚVICO EM UM DISPOSITIVO MINIATURIZADO/DO TAMANHO DO CIGARRO (10 CM DE COMPRIMENTO E 8 MM DE DI)

[000143] Objetivo:

[000144] O experimento atual foi conduzido para projetar um dispositivo do tamanho do cigarro. Portanto, tentou-se transladar o projeto de laboratório em um tamanho e forma apropriados para uso do consumidor.

#### Materiais e métodos

[000145] Materiais de matriz usados:

[000146] Amostras de pavio de purificador de ar (fibra X-40495 de Porex Technologies) foram usadas como uma matriz na qual o ácido pirúvico foi carregado e uma versão enrolada da tela de aço inoxidável (malha 70S/aço, TSI Filtration Technologies, Sanford, NC 27332) com uma dimensão de 4 mm de DI e 6 cm de comprimento foi usada como uma barreira entre a mistura de tabaco alcalinizada umedecida e o fluxo de ar do ácido pirúvico.

[000147] Mistura de tabaco usada:

[000148] Aproximadamente 750 mg de tabaco de um cigarro Marlboro Lights foram triturados para um pó grosso e misturados com aproximadamente 2 g de pó grosso de hidróxido de sódio e umedecidos com 1,5 mL de água destilada em um béquer de vidro.

[000149] Projeto experimental:

[000150] Um pedaço de pavio de purificador de ar foi carregado com 200 µL de ácido pirúvico (elemento fonte do ácido pirúvico). A tela de aço inoxidável enrolada (rolo de aço inoxidável) com arruelas de Teflon em ambas as extremidades foi inserida em um tubo de Teflon de 8 mm de DI e 10 cm de comprimento (alojamento externo). A mistura umedecida de tabaco alcalinizado foi acondicionada entre o alojamento externo e o rolo de aço inoxidável fazendo uma abertura longitudinal de 4 cm de comprimento no alojamento externo de Teflon (elemento fonte do tabaco). A abertura longitudinal foi fechada enrolando fita de Teflon e fita Parafilm, tal que não existiu vazamento. O vão entre o elemento

fonte do ácido pirúvico e o elemento fonte do tabaco era de 2 cm. A disposição dos elementos fonte foi em tal maneira que um volume medido do ar (35cc em duração de 2 segundos e intervalo entre baforadas de 5 segundos por 10 vezes) puxado por uma bomba de seringa automática percorreu primeiro através do elemento fonte do ácido pirúvico e depois através do elemento fonte do tabaco para formar um aerossol. A extremidade proximal do dispositivo foi conectada em uma bomba de seringa automática contendo um filtro Cambridge para coletar os produtos do aerossol. Para o experimento de temperatura elevada (65-75°C), o dispositivo de 6 cm de comprimento (que tinha somente um elemento fonte de tabaco) foi enrolado com uma fita térmica que foi conectada em um termostato. O dispositivo foi aquecido/equilibrado por 3 minutos antes da amostragem.

[000151] Resultados:

[000152] As amostras foram analisadas com relação ao conteúdo de nicotina e relatadas na tabela 8 e tabela 9.

Tabela 8. Aplicação de nicotina em um experimento de dispositivo miniaturizado em temperatura ambiente

| ID da amostra                                                           | Nicotina (µg/baforada) |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Ácido pirúvico no pavio do purificador de ar sobre a fonte de tabaco-1  | 7,16                   |
| Ácido pirúvico no pavio do purificador de ar sobre a fonte de tabaco -2 | 6,57                   |
| Ácido pirúvico no pavio do purificador de ar sobre a fonte de tabaco -3 | 6,41                   |
| Ácido pirúvico no pavio do purificador de ar sobre a fonte de tabaco -4 | 6,43                   |
| <b>Nicotina média (em 40 baforadas)</b>                                 | <b>6,64</b>            |

Tabela 9. Aplicação de nicotina em um experimento de dispositivo miniaturizado em temperatura elevada

| ID da amostra                                                          | Nicotina (µg/baforada) |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Ácido pirúvico no pavio do purificador de ar sobre a fonte de tabaco-1 | 43,04                  |

| ID da amostra                                                           | Nicotina ( $\mu\text{g}$ /baforada) |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Ácido pirúvico no pavio do purificador de ar sobre a fonte de tabaco -2 | 62,69                               |
| Ácido pirúvico no pavio do purificador de ar sobre a fonte de tabaco -3 | 71,31                               |
| Ácido pirúvico no pavio do purificador de ar sobre a fonte de tabaco -4 | 70,47                               |
| <b>Nicotina média (em 40 baforadas)</b>                                 | <b>61,88</b>                        |

[000153] Discussão:

[000154] Os dados indicam que quando ambos o ácido e a base foram carregados sobre uma matriz, nesse caso, purificador de ar para ácido e tela de aço inoxidável enrolada para a fonte de tabaco, uma aplicação comparável de nicotina foi obtida como com o aparelho experimental usado no experimento 7. Além disso, a condição de temperatura elevada (65-75°C) aumentou dramaticamente a aplicação de nicotina (aproximadamente 10 vezes) quando comparado com a aplicação de nicotina em condição ambiente.

EXPERIMENTO NÚMERO 9: DETERMINAÇÃO DO TAMANHO DA PARTÍCULA DAS PARTÍCULAS DE AEROSSOL QUE FORAM GERADAS PELA NICOTINA NAS MISTURAS DE TABACO ALCALINIZADO E ÁCIDO PIRÚVICO PELO USO DO APARELHO DE IMPACTO EM CASCATA

[000155] Aproximadamente 2 mL de ácido pirúvico foram adicionados em um tubo de teste de vidro de braço lateral (tubo de ácido) e aproximadamente 750 mg de pó de tabaco de um cigarro Marlboro Lights e 2 gm de hidróxido de sódio ou hidróxido de cálcio ou pó de hidróxido de potássio em outro tubo de teste de vidro de braço lateral; e aproximadamente 3 mL de água foram adicionados no tubo de teste (tubo de mistura do tabaco). O tubo de ácido foi conectado no tubo da mistura de tabaco em uma maneira sequencial onde o vapor do ácido passou sobre a mistura do tabaco. O tubo da mistura do tabaco conectado em um aparelho de impacto em cascata, que tinha 7 estágios

(como estágio 3, 4, 5, 6, 7, 8 e filtro). A saída do aparelho de impacto em cascata foi conectada em uma base do filtro Cambridge (filtro de reserva) a fim de coletar o produto do aerossol puxando um volume de 35 cc de ar em duração de 2 segundos (em intervalos de 5 segundos) por 100 vezes (100 baforadas) usando uma bomba de seringa automática. Cada estágio do aparelho de impacto em cascata foi avaliado com relação ao conteúdo de nicotina e calculado para o diâmetro aerodinâmico mediano de massa (MMAD) das partículas de aerossol e os resultados são fornecidos na tabela 10.

Tabela 10. Determinação do tamanho da partícula do aerossol de tabaco

| Reagentes                                                                     | Número de estágio do aparelho de impacto em cascata | µg de Nicotina/ amostra | Diâmetro aerodinâmico mediano de massa (MMAD) calculado das partículas de aerossol |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Ácido pirúvico sobre mistura de tabaco alcalinizado (com hidróxido de sódio)  | 3                                                   | 3,2                     | <b>0,55 µm</b>                                                                     |
|                                                                               | 4                                                   | 3,0                     |                                                                                    |
|                                                                               | 5                                                   | 3,0                     |                                                                                    |
|                                                                               | 6                                                   | 2,8                     |                                                                                    |
|                                                                               | 7                                                   | 3,1                     |                                                                                    |
|                                                                               | 8                                                   | 5,0                     |                                                                                    |
|                                                                               | Filtros                                             | 24,1                    |                                                                                    |
| Ácido pirúvico sobre mistura de tabaco alcalinizado (com hidróxido de cálcio) | 3                                                   | 0,0                     | <b>0,64 µm</b>                                                                     |
|                                                                               | 4                                                   | 0,0                     |                                                                                    |
|                                                                               | 5                                                   | 0,0                     |                                                                                    |
|                                                                               | 6                                                   | 0,0                     |                                                                                    |
|                                                                               | 7                                                   | 3,7                     |                                                                                    |
|                                                                               | 8                                                   | 31,0                    |                                                                                    |
|                                                                               | Filtros                                             | 54,3                    |                                                                                    |

|                                                                                             |         |      |                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------|----------------|
| Ácido pirúvico sobre<br>mistura de tabaco<br>alcalinizado (com<br>hidróxido de<br>potássio) | 3       | 0,0  | <b>0,51 µm</b> |
|                                                                                             | 4       | 0,0  |                |
|                                                                                             | 5       | 0,0  |                |
|                                                                                             | 6       | 0,0  |                |
|                                                                                             | 7       | 0,0  |                |
|                                                                                             | 8       | 4,4  |                |
|                                                                                             | Filtros | 45,7 |                |

EXPERIMENTO NÚMERO 10: INVESTIGAÇÃO QUALITATIVA DOS COMPOSTOS QUÍMICOS (COMPOSTOS CONTENDO NITROGÊNIO) NAS AMOSTRAS OBTIDAS DO AEROSSOL DE TABACO, CIGARRO RUYAN E, CHARUTO RUYAN, CIGARRO ACCORD E CIGARRO MARLBORO LIGHTS

[000156] Objetivo:

[000157] O experimento atual foi uma tentativa preliminar para identificar o número de compostos químicos (compostos contendo nitrogênio) no aerossol de tabaco quando comparado com alguns sistemas ou dispositivos de aplicação de nicotina comercialmente disponíveis.

[000158] Materiais e método:

[000159] Coleta do aerossol de tabaco: o vapor do ácido pirúvico de aproximadamente 2 mL do ácido pirúvico em um tubo de teste de vidro de braço lateral (tubo de ácido) foi passado sobre outro tubo de teste de braço lateral que continha aproximadamente 750 mg de pó de tabaco de um cigarro Marlboro Lights, 2 g de hidróxido de sódio e 3 mL de água. O último tubo foi conectado em uma bomba de seringa automática através de um filtro Cambridge para coletar 10 baforadas (35cc, 2 segundos de duração e 5 segundos de intervalo entre baforadas). O filtro Cambridge foi molhado em 5 mL de metanol e extraído para obter o extrato do aerossol de tabaco.

[000160] Coleta de amostras de produtos comerciais: o cigarro Accord foi inserido em um sistema de aquecimento Accord e o lado do filtro foi conectado em uma bomba de seringa automática. Da mesma forma, o

bocal do cigarro Ruyan e, charuto Ruyan e o filtro de um cigarro Marlboro Lights (depois da combustão) foram conectados na bomba de seringa automática e 10 baforadas foram coletadas (35cc, 2 segundos de duração e 5 segundos de intervalo entre baforadas) em um filtro Cambridge de cada dispositivo. O filtro Cambridge foi molhado em 5 mL de metanol e extraído para obter o extrato do cigarro Accord, o extrato do cigarro Ruyan e, o extrato do charuto Ruyan e o extrato do cigarro Marlboro Lights.

[000161] Instrumentação: aproximadamente 1 µL do extrato do aerossol de tabaco, extrato do cigarro Ruyan e, extrato do charuto Ruyan, extrato do cigarro Accord e extrato do cigarro Marlboro foi injetado individualmente em um sistema de cromatografia do gás (Agilent GC-HP6890 Série com NPD). Os parâmetros para todas as injeções da amostra foram idênticos.

[000162] Resultados:

[000163] As cromatografias de íon totais (TIC) das amostras testadas (extrato do aerossol de tabaco, extrato do cigarro Ruyan e, extrato do charuto Ruyan, extrato do cigarro Accord e extrato do cigarro Marlboro) são apresentadas nas figuras 3, 4, 5, 6 e 7, respectivamente.

[000164] A figura 3 mostra a cromatografia de íon total do extrato do aerossol de tabaco.

[000165] A figura 4 mostra a cromatografia de íon total do extrato do cigarro Ruyan.

[000166] A figura 5 mostra a cromatografia de íon total do extrato do charuto Ruyan.

[000167] A figura 6 mostra a cromatografia de íon total do extrato do cigarro Accord.

[000168] A figura 7 mostra a cromatografia de íon total do extrato do cigarro Marlboro.

[000169] Discussão:

[000170] A ilustração gráfica (eixo geométrico x é o tempo de retenção e eixo geométrico y é o fator de resposta) da cromatografia de íon total (TIC) do extrato do aerossol de tabaco demonstrou claramente que o extrato tem dois picos para os compostos contendo nitrogênio. Embora fosse reconhecido que o pico no tempo de retenção 3,8 é para a nicotina, a substância responsável pelo outro pico no tempo de retenção 6,16 não é identificada. Com base nas TICs qualitativas, é muito claro que o extrato do aerossol de tabaco é o mais puro enquanto o extrato do cigarro Marlboro é a mistura mais complexa dos compostos contendo nitrogênio. Além do que, certos compostos contendo nitrogênio foram associados aos efeitos carcinógenos nos fumantes; o aerossol de tabaco evitará a aplicação desses compostos carcinógenos. A partir desses resultados experimentais, pode ser concluído que o aerossol do tabaco é um sistema de aplicação de nicotina superior com uma quantidade insignificante de outras substâncias químicas contendo nitrogênio quando comparado com a técnica anterior.

#### DISPOSITIVOS EXEMPLARES ADAPTADOS PARA USO COM OS MÉTODOS AQUI CONTIDOS

[000171] Os dispositivos de aplicação de algumas modalidades compreendem um alojamento que simula um artigo de fumo de tabaco. O alojamento pode simular o tamanho, a forma e/ou a configuração de qualquer artigo usado para fumar artigos de tabaco. Exemplos não limitadores de artigos de fumo de acordo com a presente invenção incluem cigarros, charutos, cigarrilhas e cachimbos.

[000172] Os dispositivos de aplicação de algumas modalidades compreendem um alojamento que simula um dispositivo de inalação farmacêutico. O alojamento pode simular o tamanho, a forma e/ou a configuração de qualquer dispositivo farmacêutico usado para inalação. Exemplos não limitadores de dispositivos de inalação farmacêuticos de acordo com a presente invenção incluem inaladores de dose medida,

inaladores de dose medida pressurizados, inaladores de pó seco, nebulizadores e inaladores com base em líquido.

#### Dispositivos exemplares

[000173] A figura 1 é um esquemático simplificado de um dispositivo para uso em um processo de formação de partícula paralelo. A parede exterior do dispositivo 90 pode ser um material isolante flexível, tal como uma folha de alumínio refletiva e/ou material deformável definindo duas paredes concêntricas com uma barreira de ar ou vácuo no meio. Os compartimentos 100 e 110 contêm a fonte de nicotina de produto natural e a fonte do composto para formar as partículas compreendendo nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s), respectivamente. Essas são separadas por uma parede divisória 120. O veículo gasoso entra nos compartimentos 100 e 110 através das aberturas 130 e 140, respectivamente, captura o vapor da nicotina e o composto de formação de partícula e os transporta para dentro da câmara de mistura 150 onde defletores opcionais 160 criam turbulência para a mistura. As partículas de nicotina resultantes então atravessam o compartimento opcional 170 que pode ter um filtro 180 para, por exemplo, remover o composto não reagido para a formação de partículas compreendendo nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s). As partículas compreendendo nicotina então são transportadas pelo veículo gasoso para fora da abertura 185. O elemento 190 é a fonte do composto para formar partículas compreendendo a nicotina. O elemento fonte 190 pode ser, por exemplo, um naco de fibra ePTFE saturado com ácido pirúvico. A fonte de nicotina 200 é, nessa modalidade, um naco de tabaco finamente cortado ou moído mantidos juntos por um revestimento de malha flexível 205 tendo poros de 3-5 micrômetros. Dentro do tabaco estão os compostos de alcalinização pulverizados 210, tal como NaOH nesse exemplo. Também revestida com a fonte de nicotina 200 está uma ampola 220 de água ou uma solução aquosa, tal como água saturada

com NaCl. A ampola 220 é adaptada para romper com a aplicação da pressão para deformar a parede exterior 90 e comprimir o revestimento 205. Isso libera a água que dissolve o composto de alcalinização NaOH 210. Essa reação é geralmente exotérmica e assim contribui o calor para ainda aumentar a liberação da nicotina. O uso da reação química como a fonte de aquecimento geralmente estará em modalidades onde a parede exterior do dispositivo 90 é um material isolante flexível. A temperatura pode também ser opcionalmente controlada por folhas do elemento de aquecimento flexíveis 230 e 240 forrando os compartimentos 100 e 110 e/ou um elemento de aquecimento integral com a parede divisória 120. Os elementos de aquecimento geralmente serão energizados por uma bateria 250. Para o armazenamento a longo prazo (por exemplo, > 90 dias), o dispositivo pode ser adaptado para ser vedado e ou novamente vedável nas aberturas 130, 140 e 185. Em configurações alternativas, os compartimentos 100 e 110 podem ser dispostos em sequência linear, tal que um veículo gasoso atravessa um, depois o outro em sucessão antes de entrar na câmara de mistura 150.

[000174] As figuras 2A-C mostram um dispositivo exemplar tendo uma configuração sequencial com a fonte do composto para formar partículas compreendendo nicotina (ácido pirúvico) além da fonte de nicotina de produto natural (tabaco). Os detalhes desse dispositivo são descritos na discussão do experimento número 8 acima e nos textos da figura.

#### APLICABILIDADE INDUSTRIAL

[000175] Os métodos e dispositivos aqui contidos são úteis para a aplicação terapêutica de nicotina para cessação do fumo, redução e/ou substituição do mal. Além disso, os dispositivos e métodos aqui contidos são úteis como um sistema alternativo de aplicação de nicotina geral no lugar da combustão do tabaco ou de produtos de alta temperatura (acima de 150 graus C).

[000176] Embora a presente invenção e suas vantagens tenham sido descritas em detalhes, deve ser entendido que várias mudanças, substituições e alterações podem ser feitas aqui sem se afastar do espírito e do escopo da invenção como definida pelas reivindicações anexas. Além do mais, o escopo do presente pedido não é planejado para ser limitado às modalidades particulares do processo, máquina, fabricação, composição de matéria, meios, métodos e etapas descritos no relatório descritivo. Como um versado na técnica facilmente verificará a partir da descrição da presente invenção, processos, máquinas, fabricação, composições de matéria, meios, métodos ou etapas, atualmente existentes ou posteriormente a serem desenvolvidos que executam substancialmente a mesma função ou atingem substancialmente o mesmo resultado como as modalidades correspondentes descritas aqui podem ser utilizados de acordo com a presente invenção. Dessa maneira, as reivindicações anexas são planejadas para incluir dentro do seu escopo tais processos, máquinas, fabricação, composições de matéria, meios, métodos ou etapas.

[000177] Todas as referências e outras informações citadas em, ou de outra forma identificadas aqui, são incorporadas com isso por referência nas suas íntegras como se cada uma tivesse sido separadamente assim incorporada.

## REIVINDICAÇÕES

1. Dispositivo para aplicar nicotina a um paciente, o dispositivo compreendendo um alojamento (10), o alojamento (10), **caracterizado pelo fato de que** compreende:

a) uma entrada (40) e uma saída (50) em comunicação entre si e adaptadas de modo que um veículo gasoso pode entrar no alojamento (10) através da entrada (40), através do alojamento (10) e para fora do alojamento (10) através da saída (50), o dispositivo compreendendo da entrada (40) para a saída (50):

b) uma primeira área interna em comunicação com a entrada (40), a primeira área interna compreendendo uma fonte de um composto para formar partículas compreendendo a nicotina ou uma fonte de nicotina de produto natural,

c) uma segunda área interna em comunicação com a primeira área interna, a segunda área interna compreendendo a fonte não selecionada para a etapa b) e

d) opcionalmente, uma terceira área interna em comunicação com a segunda área interna e a saída (50),

em que o fonte de nicotina de produto natural (20) compreende tabaco e uma substância alcalina.

2. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de que** a primeira área interna compreende a fonte do composto para formar partículas compreendendo nicotina (30) e a segunda área interna compreende a fonte de nicotina de produto natural (20).

3. Dispositivo para aplicar nicotina e/ou outro(s) alcalóide(s) em um paciente, o dispositivo compreendendo um alojamento (90), o alojamento (90) **caracterizado pelo fato de que** compreende:

a) uma primeira entrada (140), uma segunda entrada (130) e uma saída (185) em comunicação umas com as outras e adaptadas

de modo que um primeiro veículo gasoso pode entrar no alojamento (90) através da primeira entrada (140), através do alojamento (90) e para fora do alojamento (90) através da saída (185), e um segundo veículo gasoso pode entrar no alojamento (90) através da segunda entrada (130), através do alojamento (90) e para fora do alojamento (90) através da saída (185), o dispositivo compreendendo:

b) uma primeira área interna (110) em comunicação com a primeira entrada (140), a primeira área interna (110) compreendendo uma fonte do composto para formar partículas compreendendo a nicotina (190),

c) uma segunda área interna (100) em comunicação com a segunda entrada (130), a segunda área interna (100) compreendendo uma fonte de nicotina de produto natural (200) e

d) uma terceira área interna (150) em comunicação com as primeira e segunda áreas internas e a saída (185),

em que o fonte de nicotina de produto natural (200) compreende tabaco e uma substância alcalina (210).

4. Dispositivo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado pelo fato de que** a fonte da nicotina é qualquer material natural tendo conteúdo de nicotina, incluindo materiais de planta e outras fontes naturais.

5. Dispositivo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado pelo fato de que** a fonte do composto para formar as partículas compreendendo a nicotina (30, 190) compreende um elemento de adsorção com o composto para formar partículas compreendendo a nicotina adsorvidos nele.

6. Dispositivo, de acordo com a reivindicação qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado pelo fato de que** a substância alcalina é selecionada do grupo consistindo em óxido de cálcio, hidróxido de cálcio, hidróxido de sódio, bicarbonato de sódio, hidróxido

de potássio e carbonato de potássio.

7. Dispositivo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado pelo fato de que** ainda compreendendo um primeiro reservatório em comunicação com a fonte do composto para formar partículas compreendendo a nicotina (30, 190), o primeiro reservatório compreendendo o composto para formar partículas compreendendo a nicotina.

8. Dispositivo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizado pelo fato de que** a fonte do composto para formar as partículas compreendendo a nicotina (30, 190) compreende uma pluralidade de áreas internas compreendendo dois ou mais compostos precursores.

9. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado pelo fato de que** o composto para formar as partículas compreendendo nicotina compreende cloreto de amônio e os dois ou mais compostos precursores incluem amônia e ácido clorídrico.

10. Dispositivo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizado pelo fato de que** o composto para formar as partículas compreendendo nicotina compreende um ácido.

11. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado pelo fato de que** o ácido é um ácido orgânico.

12. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado pelo fato de que** o ácido é um ácido 2-ceto.

13. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado pelo fato de que** o ácido é selecionado do grupo consistindo em ácido 3-metil-2-oxovalérico, ácido pirúvico, ácido 2-oxovalérico, ácido 4-metil-2-oxovalérico, ácido 3-metil-2-oxobutanoico, ácido 2-oxo-octanoico e combinações dos mesmos.

14. Dispositivo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **caracterizado pelo fato de que** o alojamento

(10) simula um produto de tabaco.

15. Dispositivo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, **caracterizado pelo fato de que** compreende a terceira área interna (150), a terceira área interna (150) compreendendo opcionalmente um elemento de turbulência do veículo gasoso (160) e/ou um elemento fonte adicional.

16. Dispositivo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, **caracterizado pelo fato de que** ainda compreende um elemento de área interna (170) em comunicação com a saída (50, 185) opcionalmente compreendendo um agente purificador.

17. Dispositivo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, **caracterizado pelo fato de que** o terceiro elemento de área interna compreende um agente aromatizante.

18. Dispositivo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, **caracterizado pelo fato de que** a fonte de nicotina de produto natural (20, 200) é aquecida.

19. Dispositivo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, **caracterizado pelo fato de que** a temperatura de um ou mais de a) a fonte da nicotina de produto natural (20, 200), b) a fonte do composto para formar partículas compreendendo nicotina (30, 190) e/ou c) o veículo gasoso fica abaixo de 150 graus c, de preferência abaixo de 100 graus C.

20. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, **caracterizado pelo fato de que** a fonte de nicotina de produto natural (20, 200) foi tratada para aumentar a liberação da nicotina volátil, da fonte de nicotina de produto natural (20, 200), por um ou mais dos seguintes:

a) miniaturização da fonte de nicotina de produto natural (20, 200), tais como corte, retalhamento ou trituração,

b) elevação do pH da fonte de nicotina de produto natural

(20, 200) acima do pH neutro,

c) mistura ou homogeneização da fonte de nicotina de produto natural (20, 200) para produzir uma suspensão liquefeita, opcionalmente purificada para remover um pouco a toda a matéria particulada visível,

d) complementação da fonte de nicotina de produto natural (20, 200) com base de nicotina,

e) tratamento da fonte de nicotina de produto natural (20, 200) com enzimas ou detergentes para romper a celulose contida nela a fim de tornar a nicotina mais disponível para liberação através da volatilização ou outro meio,

f) uso de peneiras moleculares ou outros dessecantes para reduzir o conteúdo de água da fonte de nicotina de produto natural (20, 200) a fim de aumentar a concentração relativa da nicotina e/ou

g) uso de solução com alto conteúdo de sal para extrair a nicotina.

21. Método de aplicação de nicotina em um paciente pela inalação, **caracterizado pelo fato de que** o método compreende as etapas de:

a) primeiro, colocar um veículo gasoso em comunicação com uma fonte de um composto para formar partículas compreendendo nicotina (30) ou uma fonte de uma fonte de nicotina de produto natural (20),

b) segundo, colocar o veículo gasoso em comunicação com a fonte não selecionada para a etapa a) e

c) terceiro, prover o veículo gasoso compreendendo a nicotina para um paciente,

em que o fonte de nicotina de produto natural (20) compreende tabaco e uma substância alcalina.

22. Método, de acordo com a reivindicação 21,

**caracterizado pelo fato de que** compreende as etapas de:

a) primeiro, colocar o veículo gasoso em comunicação com a fonte do composto para formar partículas compreendendo a fonte de nicotina (30),

b) segundo, colocar o veículo gasoso em comunicação com a fonte de nicotina de produto natural (20), e

c) terceiro, prover o veículo gasoso compreendendo a nicotina para um paciente.

23. Método de aplicação de nicotina em um paciente pela inalação, **caracterizado pelo fato de que** o método compreende as etapas de:

a) colocar um primeiro veículo gasoso em comunicação com uma fonte de um composto para formar partículas compreendendo nicotina (190),

b) colocar um segundo veículo gasoso em comunicação com uma fonte de nicotina de produto natural (200),

c) combinar os primeiro e segundo veículos gasosos para formar partículas de nicotina em um veículo gasoso combinado e

d) prover o veículo gasoso combinado compreendendo as partículas de nicotina para um paciente,

em que o fonte de nicotina de produto natural (200) compreende tabaco e uma substância alcalina.

24. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 23, **caracterizado pelo fato de que** as partículas de nicotina formadas são menores do que 6 microns no diâmetro aerodinâmico mediano de massa.

25. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 24, **caracterizado pelo fato de que** ainda compreendendo a etapa de aumentar a temperatura de um ou mais de a) a fonte de nicotina de produto natural (20, 200), b) a fonte do

composto para formar partículas compreendendo a nicotina (30, 190) e/ou c) o veículo gasoso.

26. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 25, **caracterizado pelo fato de que** a fonte de nicotina de produto natural (20, 200) foi tratada para aumentar a liberação da nicotina da fonte de nicotina de produto natural (20, 200), por um ou mais dos seguintes:

a) miniaturização da fonte de nicotina de produto natural (20, 200), tais como corte, retalhamento ou trituração,

b) elevação do pH da fonte de nicotina de produto natural acima do pH neutro,

c) mistura ou homogeneização da fonte de nicotina de produto natural (20, 200) para produzir uma suspensão liquefeita, opcionalmente purificada para remover um pouco a toda a matéria particulada visível,

d) complementação da fonte de nicotina de produto natural (20, 200) com base de nicotina,

e) tratamento da fonte de nicotina de produto natural (20, 200) com enzimas ou detergentes para romper a celulose contida nela a fim de tornar a nicotina mais disponível para liberação através da volatilização ou outro meio,

f) uso de peneiras moleculares ou outros dessecantes para reduzir o conteúdo de água da fonte de nicotina de produto natural (20, 200) a fim de aumentar a concentração relativa da nicotina; e/ou

g) uso de solução com alto conteúdo de sal para extrair a nicotina.

27. Método, de acordo com as reivindicações 21 a 26, **caracterizado pelo fato de que** compreende complementar a fonte de nicotina de produto natural (20, 200) com base de nicotina.

28. Método de substituição do produto de tabaco,

**caracterizado pelo fato de que** compreende aplicar nicotina em um paciente por um método como definido em qualquer uma das reivindicações 21 a 27.

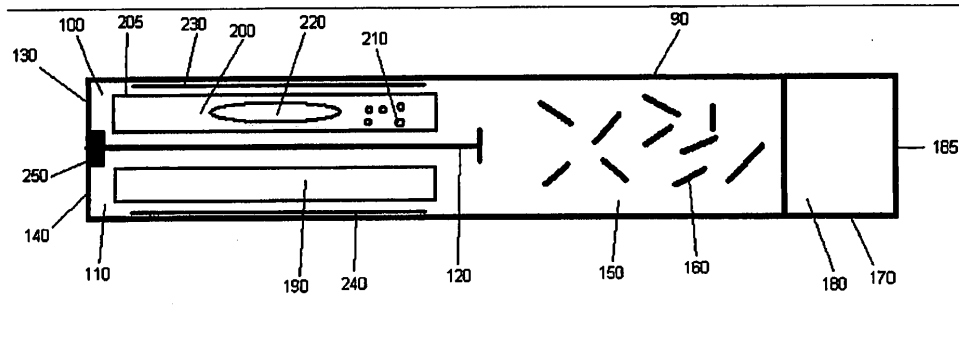


FIG. 1

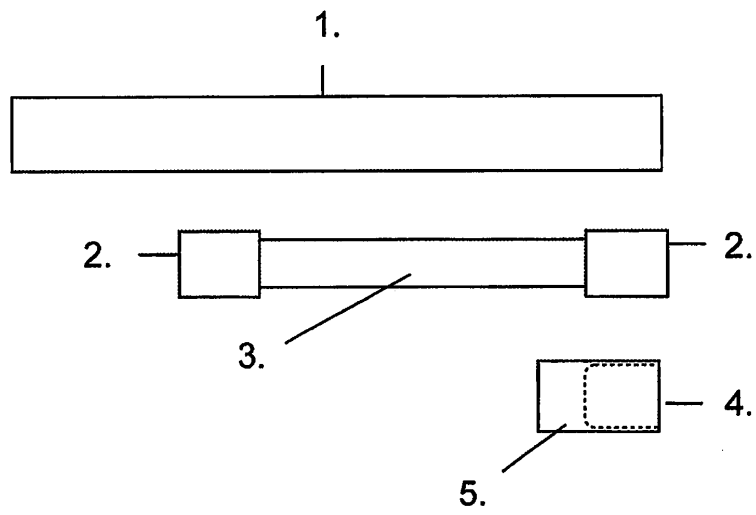


FIG. 2A

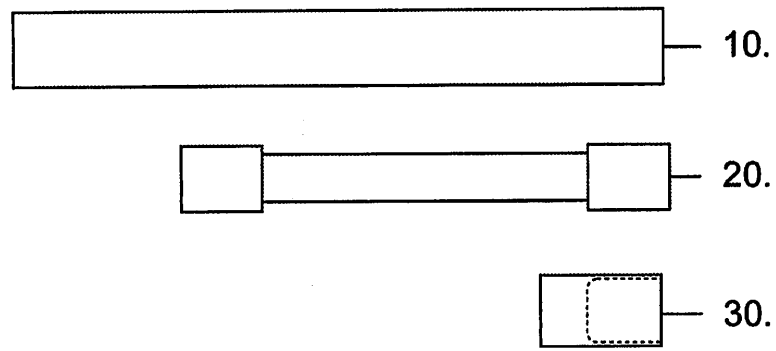


FIG. 2B

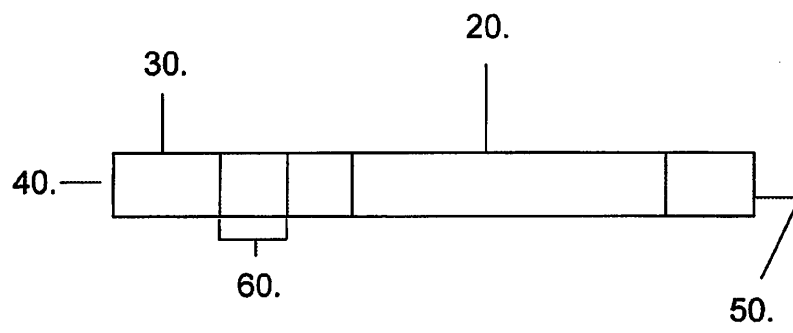


FIG. 2C