



- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁷ C07F 9/53; A61P 25/24; A61K 31/662; (13) B
A61P 17/00



1-0043332

-
- (21) 1-2016-01851 (22) 22/10/2013
(86) PCT/GB2013/052750 22/10/2013 (87) WO 2015/059432 A1 30/04/2015
(45) 25/02/2025 443 (43) 25/10/2016 343A
(73) IVIEW Therapeutics, Inc. (US)
5 Cedarbrook Drive, Suite 2, Cranbury, NJ 08512, United States of America
(72) WEI, EDWARD TAK (US).
(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ ALNGUYEN (ALNGUYEN IP CO.,LTD.)
-

- (54) HỢP CHẤT DI-ISOPROPYL-PHOSPHINOYL-ALKAN (DAPA) DÙNG ĐỂ ĐIỀU
TRỊ CẢM GIÁC KHÓ CHỊU VÀ THUỐC CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2016-01851

(57) Sáng chế nói chung đề cập đến lĩnh vực các hợp chất điều trị. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến một số hợp chất di-isopropyl-phosphinoyl-alkan (cụ thể là DIPA-1-6, DIPA-1-7, DIPA-1-8, và DIPA-1-9, được gọi chung là “các hợp chất DIPA”) là các chất hữu dụng, ví dụ, trong điều trị các rối loạn (chẳng hạn, các bệnh) bao gồm: cảm giác khó chịu (chẳng hạn, gây ra do bị kích ứng, ngứa, hoặc đau); loạn cảm giác trên da; viêm da; vảy nến; khó chịu trong mắt; khó chịu do nhiệt; căng thẳng do nhiệt; bốc hỏa và/hoặc đổ mồ hôi đêm (các triệu chứng vận mạch) ở phụ nữ sau mãn kinh; giảm nhiệt sau phẫu thuật; run sau gây mê; mệt; mệt mỏi; trầm cảm; rối loạn chức năng nhận thức; và nhằm tăng cường chức năng nhận thức. Sáng chế cũng đề cập đến các chế phẩm dược chứa các hợp chất này, và việc sử dụng các hợp chất và các chế phẩm này, ví dụ, trong ^{trị liệu}

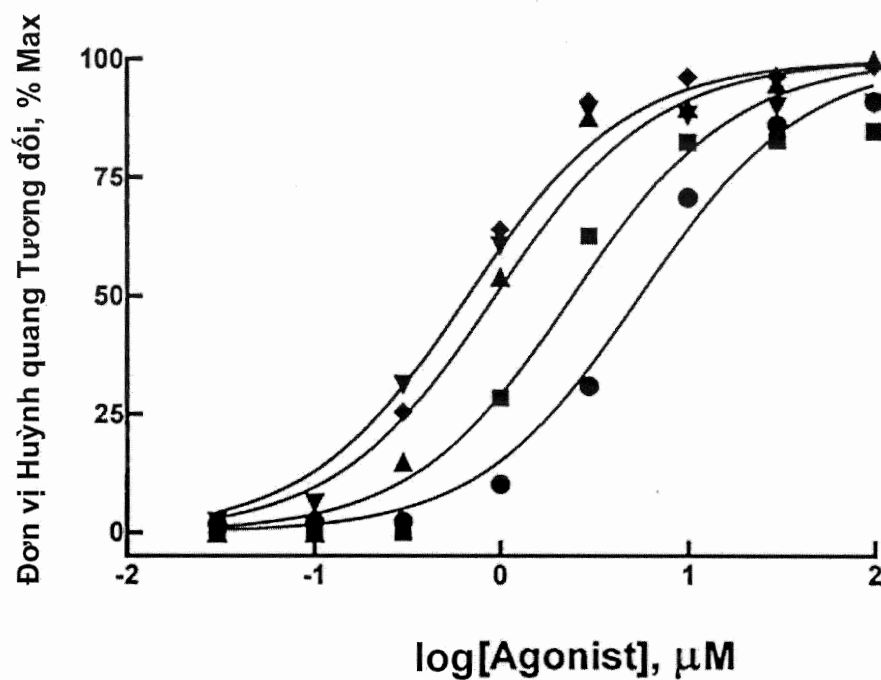


FIG.2

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế nói chung đề cập đến lĩnh vực các hợp chất điều trị. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến một số di-isopropyl-phosphinoyl-alkan, cụ thể như được mô tả trong bản mô tả này (DIPA-1-6, DIPA-1-7, DIPA-1-8, và DIPA-1-9, được gọi chung trong bản mô tả này là “các hợp chất DIPA”) là các chất hữu dụng, ví dụ, trong điều trị các rối loạn (chẳng hạn, các bệnh) bao gồm: cảm giác khó chịu (chẳng hạn, gây ra do bị kích ứng, ngứa, hoặc đau); loạn cảm giác trên da; viêm da; vảy nến; khó chịu trong mắt; khó chịu do nhiệt; căng thẳng do nhiệt; bốc hỏa và/hoặc đổ mồ hôi đêm (các triệu chứng vận mạch) ở phụ nữ sau mãn kinh; giảm nhiệt sau phẫu thuật; run sau gây mê; mệt; mệt mỏi; trầm cảm; rối loạn chức năng nhận thức; và nhằm tăng cường chức năng nhận thức. Sáng chế cũng đề cập đến các chế phẩm được chứa các hợp chất này, và việc sử dụng các hợp chất và các chế phẩm này, ví dụ, trong điều trị.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong toàn bộ bản mô tả này, bao gồm cả các điểm yêu cầu bảo hộ, trừ khi có yêu cầu khác, từ “bao gồm” và các biến thể về ngữ pháp của nó sẽ được hiểu hàm ý bao gồm số nguyên hoặc bước hoặc nhóm các số nguyên hoặc các bước được nêu nhưng không loại trừ bất kỳ số nguyên hoặc bước hoặc nhóm các số nguyên hoặc các bước nào.

Cần lưu ý rằng, như được sử dụng trong phần mô tả và trong các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo, các danh từ số ít cũng bao gồm cả nghĩa số nhiều trừ khi có chỉ định khác rõ ràng. Do đó, ví dụ, cụm từ “chất mang được dụng” bao gồm cả các hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều chất mang, và các trường hợp tương tự khác.

Các khoảng phạm vi thường được trình bày trong bản mô tả này là từ “khoảng” một giá trị cụ thể, và/hoặc đến “khoảng” một giá trị cụ thể khác. Khi một khoảng như vậy được nêu, một phương án nữa bao gồm từ một giá trị cụ thể này và/hoặc đến một giá trị cụ thể khác nữa. Tương tự, khi các giá trị được thể hiện ở dạng xấp xỉ, bằng cách sử dụng từ “khoảng” đặt ở trước thì cần hiểu rằng giá trị cụ thể này tạo nên một phương án nữa.

Bản mô tả này bao gồm các thông tin có thể hữu dụng để hiểu sáng chế. Nhưng không có nghĩa là mọi thông tin được đưa ra ở đây đều là tình trạng kỹ thuật của hoặc liên quan đến sáng chế, hoặc mọi tài liệu công bố được đề cập cụ thể hoặc ngụ ý này đều là tình trạng kỹ thuật của sáng chế.

Hóa chất làm mát

Không khí từ quạt hoặc máy điều hòa thổi trên mặt có thể làm giảm mệt mỏi và làm tăng sự tỉnh táo. Một chiếc khăn ướt được đắp lên trán có thể làm giảm cảm giác khó chịu do bị sốt hoặc đau đầu. Các phương pháp này đạt được hiệu quả bằng cách hạ nhiệt độ của các mô và kích hoạt các tín hiệu đến não với thông báo rằng môi trường bên ngoài mát.

Một chất hóa học tạo ra các cảm giác làm mát/lạnh trên bề mặt da mà không làm thay đổi nhiệt độ của cơ có thể đạt được các mục đích giống như vậy. Thuật ngữ “hóa chất làm mát” có thể mơ hồ vì, ví dụ, các chất hóa học như etanol hoặc etyl clorua được bôi vào da tạo cảm giác mát do chúng bay hơi và làm giảm nhiệt độ của mô.

Tác giả sáng chế đã xác định được các hợp chất khi được bôi vào da, có thể tạo ra các cảm giác nhiệt mà không cần làm giảm nhiệt ở mô (tham khảo, chẳng hạn, Wei 2012). Các hiệu quả này có thể nhận thấy được ở liều dùng ít hơn 5mg, và mức độ mát lạnh rất rõ ràng đạt được trên da là khác thường và chưa từng được thấy trước đây.

Đã biết trong một số trường hợp nhiệt độ môi trường dưới 21,1°C (70°F) là tốt nhất để thực hiện điều này, và nhiệt độ tốt nhất là nằm trong khoảng từ 18,3 đến 20°C (65 đến 68°F) (tham khảo, chẳng hạn, Dawson và các đồng tác giả, 2009). Thực nghiệm cho thấy, thực hiện ở nhiệt độ môi trường 20°C có thể cho kết quả tốt hơn ở nhiệt độ 23°C (tham khảo, chẳng hạn, Tham và Willem, 2010). Do đó, một môi trường mát tối ưu làm giảm mệt mỏi và cải thiện năng suất công việc. Bằng cách đặt hiệu ứng làm mát lên bề mặt da xung quanh mắt và mí mắt, tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng sự tỉnh táo và hiệu quả tăng cường này có thể được tập trung và nâng cao.

Da mặt và ổ mắt đặc biệt nhạy cảm với thông tin về nhiệt độ và việc nhiệt độ môi trường giảm xuống dưới 15 đến 18°C sẽ kích hoạt cấu trúc của não và các cách để đánh thức/cảnh giác. Tác giả sáng chế đề xuất rằng ứng dụng của chất tạo cảm giác mà gọi nên cảm giác “làm mát động” sẽ đánh thức cơ thể và chống được mệt mỏi. Sự thay đổi này trong tâm trí là cơ sở của hiệu quả chống mệt mỏi sinh ra theo cơ chế hóa học. Chiến lược này dựa trên tác dụng của chất tạo cảm giác cục bộ trên da, mà không phải là tác dụng của sản phẩm cho mắt.

Cảm thấy mệt, rã rời, mệt lử là một trải nghiệm bất tiện thường gặp và được coi là có thể giải quyết được bằng một giấc ngủ ngắn, uống một tách cà phê, hoặc ngừng hoạt động gây ra mệt mỏi. Tuy nhiên, trong nhiều rối loạn mệt là một triệu chứng không đặc hiệu với các hậu quả nghiêm trọng.

Mệt, và giảm khả năng hoạt động do mệt gây ra, được Cục Hàng không Liên bang (Hoa Kỳ) định nghĩa như sau: “Mệt là tình trạng được đặc trưng bởi sự tăng cảm giác khó chịu cùng với sự giảm khả năng làm việc, giảm hiệu quả hoàn thành công việc, mất năng lực hoặc khả năng làm việc, mất năng lực hoặc khả năng đáp ứng lại các kích thích, và thường đi kèm với cảm giác mệt nhọc/mệt mỏi” (tham khảo, chẳng hạn, Salazar, 2013).

Các trường hợp gây ra mệt bao gồm: lo âu, chán nản, trầm cảm, rối loạn nhịp ngày đêm hoặc giấc ngủ, quá gắng sức, hoạt động trí não quá mức, điều trị ung thư, bệnh mãn tính, và căng thẳng do nhiệt (tham khảo, chẳng hạn, Salazar, 2013; Stasi và các đồng tác giả, 2003). Định nghĩa về mệt do Viện Ung thư Quốc gia đưa ra là tình trạng với các dấu hiệu quá mệt mỏi và không có khả năng hoạt động do thiếu sinh lực. Mệt có thể cấp tính hoặc mãn tính (khi mệt kéo dài hơn một tháng), và, phụ thuộc vào các triệu chứng kèm theo, mức độ nghiêm trọng, và thời gian kéo dài, còn có thể được phân loại là nhẹ, trung bình, hoặc nặng. Mệt là một cảm giác mang tính chủ quan và triệu chứng chủ yếu của nó là sự phản nản về mệt mỏi. Tham khảo, chẳng hạn, Viện Ung thư Quốc gia, 2013.

Các thuốc như cafein, amphetamin, metylphenidat, nicotin, donepezil, và modafinil đang được sử dụng để điều trị mệt. Các hợp chất này tác động theo cơ chế hóa học lên não. Nghĩa là, các thuốc đòi hỏi có sự thâm nhập của hoạt chất vào máu, và từ đó vào hệ thần kinh trung ương, tác động lên các enzym hoặc các thụ thể. Các thuốc như amphetamin và nicotin có khả năng gây nghiện. Thậm chí cafein có thể kích thích quá mức hệ thần kinh và gây ra tình trạng tim đập nhanh, hưng phấn, chịu đựng, và thụ động. Do vậy, cần có các phương pháp thay thế khác để điều trị mệt mỏi.

Một tác dụng nữa được thấy ở hợp chất được mô tả ở đây là khả năng chấn áp cảm giác khó chịu trên da hóa sừng bị kích ứng, ngứa hoặc đau. Tác dụng này trên da được áp dụng trong điều trị các rối loạn về da, đặc biệt đối với các trường hợp bị kích ứng, ngứa, và đau.

Các Oxit Phosphin đã biết

RowSELL và các đồng tác giả, 1978, mô tả khoảng mà các oxit phosphin có tác dụng làm mát sinh lý trên da và trên các màng nhầy cơ thể, cụ thể như mũi, miệng, họng và đường tiêu hóa. Tham khảo, chẳng hạn, bảng trong các cột 3 và 4 của tài liệu này. Mười (10) trong số các hợp chất được nêu trong đó (xem bảng dưới đây) có một nhóm isopropyl (được ghi là iso-C₃H₇). Không có hợp chất nào là DIPA-1-6, DIPA-1-7, DIPA-1-8, hoặc DIPA-1-9. Thật vậy, không có hợp chất nào có hai nhóm isopropyl.

Các hợp chất trong tài liệu của Rowsell và các đồng tác giả, 1978 $P(=O)R^1R^2R^3$			
#	R^1	R^2	R^3
2	n-C ₇ H ₁₅	iso-C ₃ H ₇	sec-C ₄ H ₉
3	n-C ₈ H ₁₇	iso-C ₃ H ₇	sec-C ₄ H ₉
7	n-C ₆ H ₁₃	iso-C ₃ H ₇	sec-C ₄ H ₉
8	n-C ₆ H ₁₃	iso-C ₃ H ₇	xyclo-C ₅ H ₉
11	n-C ₇ H ₁₅	iso-C ₃ H ₇	xyclo-C ₅ H ₉
12	n-C ₆ H ₁₃	iso-C ₃ H ₇	iso-C ₅ H ₁₁
15	n-C ₇ H ₁₅	iso-C ₃ H ₇	iso-C ₅ H ₁₁
26	n-C ₆ H ₁₃	iso-C ₃ H ₇	n-C ₆ H ₁₃
30	n-C ₈ H ₁₇	iso-C ₃ H ₇	xyclo-C ₅ H ₉
47	iso-C ₃ H ₇	n-C ₄ H ₉	(n-C ₄ H ₉)(C ₂ H ₅)CHCH ₂

Wei, 2005, mô tả việc sử dụng một số oxit phosphin nhất định và việc điều trị cảm giác khó chịu ở mắt bằng cách dùng thuốc nhỏ mắt có chứa các hợp chất. Tham khảo, chẳng hạn, Bảng 1 trong trang 4 tài liệu này. Năm (5) trong số các hợp chất được nêu trong đó (xem bảng dưới đây) có một nhóm isopropyl (được ghi là iso-C₃H₇). Không có hợp chất nào là DIPA-1-6, DIPA-1-7, DIPA-1-8, hoặc DIPA-1-9. Thật vậy, không có hợp chất nào có hai nhóm isopropyl.

Các hợp chất trong Wei, 2005 $P(=O)R^1R^2R^3$			
#	R^1	R^2	R^3
14	n-C ₆ H ₁₄	iso-C ₅ H ₁₁	iso-C ₃ H ₇
15	n-C ₇ H ₁₅	iso-C ₅ H ₁₁	iso-C ₃ H ₇
17	n-C ₆ H ₁₄	iso-C ₃ H ₇	sec-C ₄ H ₉
18	n-C ₇ H ₁₅	iso-C ₃ H ₇	sec-C ₄ H ₉
19	n-C ₈ H ₁₇	iso-C ₃ H ₇	sec-C ₄ H ₉

Cho đến nay, chưa có chế phẩm nào chứa, hoặc đánh giá nào về DIPA-1-6, DIPA-1-7, DIPA-1-8, hoặc DIPA-1-9 được báo cáo.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 là hình minh họa một đầu người, chỉ ra các vị trí thử nghiệm trên mặt: (a) dưới ổ mắt, (b) má, (c) gò má, (d) mang tai-cơ nhai má, (e) trán, và (f) quanh ổ mắt. Lấy từ tài liệu của Pilsl và các đồng tác giả, 2012.

FIG. 2 là đồ thị đáp ứng (Đơn vị Huỳnh quang Tương đối; %Max) là hàm logarit của nồng độ hợp chất thử nghiệm (ký hiệu là “Agonist”), đơn vị đo là μM , với mỗi hợp chất: 1-5 (tròn), DIPA-1-6 (vuông), DIPA-1-7 (tam giác ngược), DIPA-1-8 (kim cương), hoặc DIPA-1-9 (tam giác đỉnh hướng lên trên).

FIG. 3 thể hiện các vết biểu đồ minh họa, trong vết thứ nhất (“Dạng Hoang dã”), ức chế sự khử cực gây ra bởi capsaixin của thần kinh phế vị của chuột đã được cô lập bằng DIPA-1-7, được trộn kỹ với nồng độ 1mg/mL , và, trong vết thứ hai (“TRPM8 KO”), hầu như không có sự ức chế ở thần kinh phế vị của chuột đã bị lấy TRPM8 KO bằng DIPA-1-7, được trộn kỹ với nồng độ 1mg/mL .

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến một số di-isopropyl-phosphinoyl-alkan cụ thể được mô tả ở đây (được gọi chung trong bản mô tả này là “các hợp chất DIPA”).

Một khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến chế phẩm (chẳng hạn, chế phẩm dược) chứa hợp chất DIPA, như được mô tả ở đây, và chất mang hoặc chất pha loãng được dùng.

Một khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến phương pháp bào chế chế phẩm (chẳng hạn, chế phẩm dược) bao gồm bước trộn hợp chất DIPA, như được mô tả ở đây, với chất mang hoặc chất pha loãng được dùng.

Một khía cạnh khác nữa của sáng chế đề cập đến hợp chất DIPA, như được mô tả ở đây, để áp dụng tại chỗ điều trị cho người hoặc động vật, ví dụ, để sử dụng trong phương pháp điều trị rối loạn (chẳng hạn, bệnh) như được mô tả ở đây.

Một khía cạnh khác nữa của sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất DIPA, như được mô tả ở đây, trong sản xuất thuốc cho điều trị, ví dụ, điều trị rối loạn (chẳng hạn, bệnh) như được mô tả ở đây.

Một khía cạnh khác nữa của sáng chế đề cập đến bộ sản phẩm bao gồm (a) hợp chất DIPA, như được mô tả ở đây, tốt hơn là ở dạng chế phẩm dược và trong đồ chứa thích hợp và/hoặc với bao gói thích hợp; và (b) hướng dẫn sử dụng, ví dụ, ở dạng văn bản về cách sử dụng hợp chất này.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng, các đặc tính kỹ thuật và các phương án ưu tiên của một khía cạnh của sáng chế cũng sẽ liên quan đến các khía cạnh khác của sáng chế.

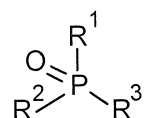
Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến một số hợp chất cụ thể (là các hợp chất DIPA được mô tả ở đây) mà khi được cho tiếp xúc với bề mặt da, đặc biệt là vùng da quanh ổ mắt và má, sẽ tạo ra cảm giác “làm mát động” trong ít nhất vài giờ. Các hợp

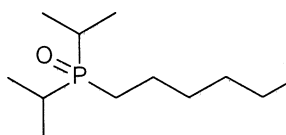
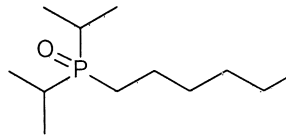
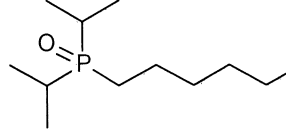
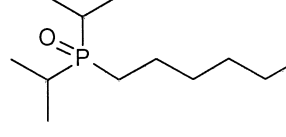
chất DIPA này có thể được sử dụng để chống lại sự mệt mỏi và làm tăng chức năng nhận thức. Các hợp chất DIPA này được dùng tại chỗ, và các hiệu quả tạo cảm giác mát đạt được mà không có sự can thiệp vào não theo cơ chế hóa học. Cảm giác làm mát động này có thể được lặp lại nhiều lần với hiệu quả không suy giảm đáng kể và có thể duy trì được suốt cả ngày. Các cảm giác này trên bề mặt da không cản trở khả năng người bệnh chìm vào giấc ngủ. Các hợp chất DIPA này có các ứng dụng trong điều trị các cảm giác khó chịu trên da, đặc biệt là da bị kích ứng, ngứa, và đau. Các hợp chất DIPA này cũng có thể đặc biệt hữu dụng chống mệt mỏi do căng thẳng do nhiệt, bệnh mãn tính, hoặc nâng cao hiệu suất làm việc. Các hợp chất DIPA này còn có thể được sử dụng để chống lại chứng bốc hỏa và “đổ mồ hôi đêm” (các triệu chứng vận mạch) thường gặp ở phụ nữ sau mãn kinh.

Các hợp chất DIPA

Các hợp chất của sáng chế là các oxit phosphin (có công thức tổng quát sau), và cụ thể hơn, là các di-alkyl-phosphinoyl-alkan (trong đó mỗi R^1 , R^2 , và R^3 là một nhóm alkyl).



Cụ thể hơn, các hợp chất của sáng chế là các hợp chất sau (được gọi chung trong bản mô tả này là “các hợp chất DIPA”):

Mã	Tên hóa học	Công thức/ Khối lượng	Cấu trúc hóa học
DIPA-1-6	1-di(isopropyl)-phosphinoyl-hexan	$C_{12}H_{27}OP$ 218,32	
DIPA-1-7	1-di(isopropyl)-phosphinoyl-heptan	$C_{13}H_{29}OP$ 232,34	
DIPA-1-8	1-di(isopropyl) phosphinoyl-octan	$C_{14}H_{31}OP$ 246,37	
DIPA-1-9	1-di(isopropyl) phosphinoyl-nonan	$C_{15}H_{33}OP$ 260,40	

DIPA-1-7 là chất lỏng không màu với mật độ khoảng 0,85g/cm³. Nó dễ dàng hòa tan trong nước hoặc nước muối ở nồng độ lên đến 20mg/mL. Khi bôi chất này lên bề mặt da như một dung dịch nước ở nồng độ 1-10mg/mL sẽ hơi

có sự kích ứng nhẹ. Bôi da quanh ổ mắt, dưới ổ mắt, hoặc má bằng dung dịch có nồng độ 1-10mg/mL tạo ra cảm giác “làm mát động”, xuất hiện trong vòng một phút sau khi bôi. Sau khi bôi dung dịch một lần duy nhất với nồng độ 1-10mg/mL, cảm giác mát chống được một mỗi trong năm giờ hoặc lâu hơn.

Các tác dụng tạo cảm giác của DIPA-1-7 và DIPA-1-8 là đặc hiệu đáng kinh ngạc và không được thấy ở các chất có cấu trúc tương tự. DIPA-1-8 có tác dụng lâu hơn DIPA-1-7, nhưng lại có mức độ tạo mát động thấp hơn. Cả DIPA-1-7 và DIPA-1-8 (và cụ thể là DIPA-1-7) đều đặc biệt hữu dụng cho điều trị các rối loạn cảm giác trên da (chẳng hạn, kích ứng da, ngứa da, hoặc đau da), khó chịu trong mắt, khó chịu do nhiệt, và căng thẳng do nhiệt.

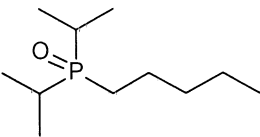
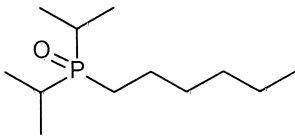
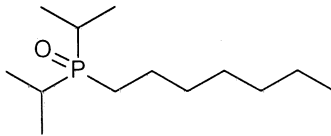
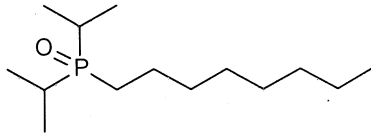
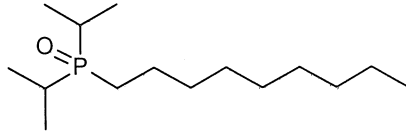
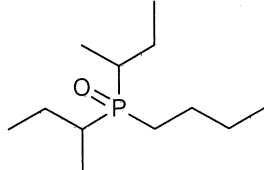
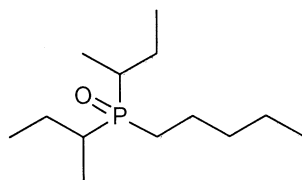
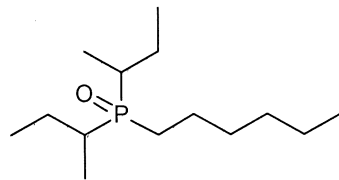
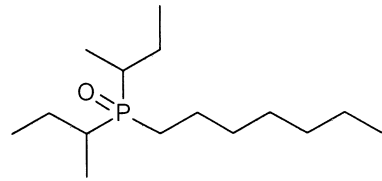
DIPA-1-9 gây kích ứng ít nhất, và do vậy đặc biệt hữu dụng để điều trị chứng khó chịu trong mắt, thậm chí có thể dùng làm thuốc nhỏ mắt.

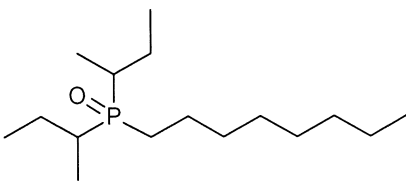
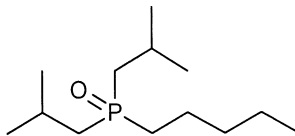
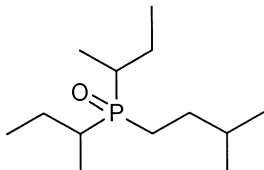
DIPA-1-6 không có tác dụng lâu bằng DIPA-1-7, nhưng lại thẩm thấu được qua da dễ dàng hơn, và do đó đặc biệt hữu dụng cho điều trị hệ thống (tác dụng toàn thân), chẳng hạn, trong điều trị bốc hỏa và/hoặc đổ mồ hôi đêm (các triệu chứng vận mạch) ở phụ nữ sau mãn kinh.

Tổng hợp Hóa học

Các hợp chất DIPA này được điều chế bằng phương pháp chung sau: 100mL (23,7g, ~200mmol) isopropyl magie clorua (hoặc sec-butyl magie clorua trong trường hợp là các dẫn xuất di-sec-butyl) mua được từ nhà sản xuất Acros, là dung dịch 25% trong tetrahydrofuran (THF) và được đựng trong bình thót cổ 500mL chứa nitor (có thanh khuấy). Thêm nhỏ giọt dung dịch diethylphosphit trong THF (từ nhà cung cấp Aldrich, D99234; 8,25g, 60,6mmol trong 50mL). Sau khoảng 30 phút, làm nóng hỗn hợp phản ứng đến sôi. Khuấy hỗn hợp phản ứng thêm 30 phút, sau đó thêm nhỏ giọt lượng thích hợp dung dịch n-alkyl iodua trong THF (từ nhà cung cấp TCI; 60mmol trong 20mL). Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước, rồi chuyển sang phễu tách, axit hóa bằng axit axetic (~10mL), và chiết hai lần bằng ete. Rửa lớp ete bằng nước và cho bay hơi (RotaVap Buchi, nhiệt độ bể 40°C). Chung cất dầu màu nâu sáng trong điều kiện chân không cao. Thành phẩm, được xác định khối lượng bằng phổ khối, là chất lỏng trong suốt, không màu hoặc hơi vàng nhạt.

Các hợp chất sau được điều chế bằng cùng phương pháp:

Mã	Tên hóa học	Cấu trúc hóa học
1-5	1-di(isopropyl)-phosphinoyl-pentan	
DIPA-1-6	1-di(isopropyl)-phosphinoyl-hexan	
DIPA-1-7	1-di(isopropyl)-phosphinoyl-heptan	
DIPA-1-8	1-di(isopropyl) phosphinoyl-octan	
DIPA-1-9	1-di(isopropyl) phosphinoyl-nonan	
2-4	1-di(sec-butyl) phosphinoyl-butan	
2-5	1-di(sec-butyl) phosphinoyl-pentan	
2-6	1-di(sec-butyl) phosphinoyl-hexan	
2-7	1-di(sec-butyl) phosphinoyl-heptan	

Mã	Tên hóa học	Cấu trúc hóa học
2-8	1-di(sec-butyl) phosphinoyl-octan	
3-1	1-di(iso-butyl) phosphinoyl-pentan	
3-2	1-di(sec-butyl) phosphinoyl-3-metyl- butan	

Các chế phẩm

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến chế phẩm (chẳng hạn, chế phẩm được) chứa hợp chất DIPA, như được mô tả ở đây, và chất mang, chất pha loãng, hoặc tá dược được dùng.

Một khía cạnh khác nữa của sáng chế đề cập đến phương pháp bào chế chế phẩm (chẳng hạn, chế phẩm được) bao gồm trộn hợp chất DIPA, như được mô tả ở đây, và chất mang, chất pha loãng, hoặc tá dược được dùng.

Theo một phương án, chế phẩm này bao gồm hợp chất DIPA với nồng độ 0,005-2,0% khối lượng/thể tích.

Theo một phương án, chế phẩm này là chế phẩm dạng lỏng hoặc bán lỏng (lotion, kem, hoặc thuốc mỡ), và chứa hợp chất DIPA với nồng độ 0,5-20mg/mL.

Theo một phương án, chế phẩm này là chế phẩm dạng lỏng, và chứa hợp chất DIPA với nồng độ 1-5mg/mL.

Theo một phương án, chế phẩm này là chế phẩm dạng lỏng, và chứa hợp chất DIPA với nồng độ 5-10mg/mL.

Theo một phương án, chế phẩm này là chế phẩm dạng lỏng, và chứa hợp chất DIPA với nồng độ 10-20mg/mL.

Chế phẩm này có thể được cung cấp với bao gói thích hợp và/hoặc trong đồ chứa thích hợp.

Ví dụ, chế phẩm này có thể được cung cấp ở dạng miếng gạc, khăn, tệp khăn dính, hoặc khăn ướt (chẳng hạn, được đóng kín thích hợp trong gói) mang hợp chất DIPA hoặc chế phẩm chứa hợp chất DIPA.

Tương tự, chế phẩm này có thể được cung cấp ở dạng cao dán, chẳng hạn, cao dán giải phóng hoạt chất có kiểm soát, chẳng hạn, thích hợp để dán lên da, chẳng hạn, chỗ phân da trên hốc lõm trên xương đòn hoặc cơ cổ.

Tương tự, chế phẩm này có thể được cung cấp ở dạng khí dung được xịt ra từ đồ chứa được nén khí.

Tương tự, chế phẩm này có thể được cung cấp ở dạng trong bình xịt bằng tay (chẳng hạn, có lỗ nhỏ thích hợp) được liên kết với nơi chứa hợp chất DIPA hoặc chế phẩm chứa hợp chất DIPA, ví dụ, có khả năng xịt ra một dung tích đơn vị (chẳng hạn, là 0,05 đến 0,15mL), ví dụ, lên bề mặt da.

Áp dụng tại chỗ cho điều trị

Một khía cạnh khác nữa của sáng chế đề cập đến hợp chất DIPA, như được mô tả ở đây, để áp dụng tại chỗ cho điều trị cho người hoặc động vật bằng trị liệu, ví dụ, để sử dụng trong phương pháp điều trị rối loạn (chẳng hạn, bệnh) như được mô tả ở đây.

Sử dụng trong sản xuất thuốc

Một khía cạnh khác nữa của sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất DIPA, như được mô tả ở đây, trong sản xuất thuốc, ví dụ, để sử dụng trong phương pháp điều trị, ví dụ, để sử dụng trong phương pháp điều trị rối loạn (chẳng hạn, bệnh) như được mô tả ở đây.

Theo một phương án, thuốc này có chứa hợp chất DIPA.

Các rối loạn được điều trị

Theo một phương án (chẳng hạn, về sử dụng trong các phương pháp trị liệu, về sử dụng trong sản xuất thuốc, về các phương pháp điều trị), điều trị được đề cập là điều trị: cảm giác khó chịu (chẳng hạn, gây ra do bị kích ứng, ngứa, hoặc đau); loạn cảm giác trên da; viêm da; vảy nến; khó chịu trong mắt; khó chịu do nhiệt; căng thẳng do nhiệt; bốc hỏa và/hoặc đổ mồ hôi đêm (các triệu chứng vận mạch) ở phụ nữ sau mãn kinh; giảm nhiệt sau phẫu thuật; run sau gây mê; mệt; mệt mỏi; trầm cảm; rối loạn chức năng nhận thức; và nhằm tăng cường chức năng nhận thức.

Các rối loạn được điều trị - Cảm giác khó chịu v.v.

Theo một phương án (chẳng hạn, về sử dụng trong các phương pháp trị liệu, về sử dụng trong sản xuất thuốc, về các phương pháp điều trị), điều trị được đề cập là điều trị cảm giác khó chịu.

Thuật ngữ “cảm giác khó chịu”, như được sử dụng ở đây, đề cập đến sự kích ứng, ngứa, đau, hoặc các loạn cảm giác khác (các cảm giác không bình thường; như cảm giác bỏng, hoặc cảm giác tiếp xúc với cơ thể lạ, hoặc cảm giác tê buồn và cảm giác kim châm) từ bề mặt da trên cơ thể. Thuật ngữ này nhằm chỉ sự kích hoạt các thể nhận cảm giác đau ở các đầu dây thần kinh cảm giác của cơ thể. Các thể nhận cảm giác đau bị kích ứng, ví dụ, bởi nhiệt độ cao hoặc thấp, chèn ép cơ học, các chất hóa học (chẳng hạn, capsaixin, chất có tính axit, các chất ô nhiễm, v.v.), chấn thương, viêm nhiễm, và các trung gian gây

viêm. Một hợp chất, như DIPA-1-7, làm giảm cảm giác khó chịu, có thể được gọi là chất chống đau.

Theo một phương án, cảm giác khó chịu được nói đến là sự kích ứng, ngứa, hoặc đau.

Theo một phương án, cảm giác khó chịu được nói đến gây ra bởi sự loạn cảm giác trên da.

Theo một phương án, loạn cảm giác trên da được nói đến là kích ứng da, ngứa da, hoặc đau da.

Theo một phương án, cảm giác khó chịu được nói đến gây ra bởi viêm da.

Theo một phương án, cảm giác khó chịu được nói đến gây ra bởi viêm da dị ứng.

Theo một phương án, cảm giác khó chịu được nói đến gây ra bởi viêm da dị ứng lông chó.

Theo một phương án, cảm giác khó chịu được nói đến gây ra bởi vảy nến.

Theo một phương án, điều trị được nói đến là điều trị loạn cảm giác trên da.

Theo một phương án, loạn cảm giác trên da được nói đến là kích ứng da, ngứa da, hoặc đau da.

Theo một phương án, điều trị được đề cập là điều trị viêm da.

Theo một phương án, điều trị được đề cập là điều trị viêm da dị ứng. Theo một phương án, điều trị được đề cập là điều trị viêm da dị ứng lông chó.

Theo một phương án, điều trị được đề cập là điều trị vảy nến.

Theo một phương án, điều trị được đề cập là điều trị chứng khó chịu trong mắt.

Theo một phương án, khó chịu trong mắt được nói đến gây ra bởi sự căng mắt; mỏi mắt; phẫu thuật mắt; chất kích thích trong không khí hoặc chất ô nhiễm tương tác với bề mặt mắt; đeo kính áp tròng lâu; tiếp xúc lâu với ánh nắng mặt trời; viêm kết mạc; hoặc hội chứng khô mắt.

Theo một phương án, điều trị được đề cập là điều trị chứng khó chịu do nhiệt.

Theo một phương án, điều trị được đề cập là điều trị chứng khó chịu do nhiệt với mục đích cải thiện thành tích thể thao.

Theo một phương án, điều trị được đề cập là điều trị căng thẳng do nhiệt.

Theo một phương án, điều trị được đề cập là điều trị bốc hỏa và/hoặc đổ mồ hôi đêm (các triệu chứng vận mạch) ở phụ nữ sau mãn kinh.

Theo một phương án, điều trị được đề cập là điều trị giảm nhiệt sau phẫu thuật hoặc run sau gây mê.

Theo một phương án, điều trị được nói đến là điều trị mang đến cảm giác tươi mát cho da ở người.

Các rối loạn được điều trị - Mệt v.v.

Theo một phương án (chẳng hạn, để áp dụng tại chỗ cho điều trị, về sử dụng trong sản xuất thuốc), điều trị được đề cập là điều trị mệt, mệt mỏi, hoặc trầm cảm.

Theo một phương án, điều trị được đề cập là điều trị mệt.

Theo một phương án, mệt được đề cập ở đây là mệt gây ra bởi bệnh mãn tính, tuổi già, rối loạn chức năng thần kinh, hoặc rối loạn chức năng tâm lý.

Theo một phương án, mệt được đề cập ở đây là mệt gây ra bởi ung thư hoặc điều trị ung thư.

Theo một phương án, mệt được đề cập ở đây là mệt gây ra bởi lo âu, trầm cảm, căng thẳng do nhiệt, rối loạn chức năng nhận thức, gắng sức quá mức về thể chất, hoặc gắng sức quá mức về tinh thần.

Theo một phương án, mệt được đề cập ở đây là mệt liên quan đến sự giảm khả năng suy nghĩ, tập trung, học tập, hoặc làm việc.

Các rối loạn được điều trị - Rối loạn chức năng nhận thức v.v.

Theo một phương án (chẳng hạn, để áp dụng tại chỗ cho điều trị, về sử dụng trong sản xuất thuốc), điều trị được đề cập là điều trị rối loạn chức năng nhận thức.

Theo một phương án, điều trị được nói đến là điều trị tăng cường chức năng nhận thức (chẳng hạn, lúc khỏe cũng như lúc ốm).

Theo một phương án, tăng cường chức năng nhận thức được nói đến ở đây là cải thiện sự phối hợp tay-mắt trong thể thao.

Theo một phương án, tăng cường chức năng nhận thức được nói đến ở đây là cải thiện khả năng phán đoán trong các trò chơi hoặc khả năng thực hiện các kỹ năng tư duy.

Các bộ sản phẩm

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến bộ sản phẩm bao gồm (a) hợp chất DIPA như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa hợp chất DIPA như được mô tả ở đây, chẳng hạn, tốt hơn được đóng gói trong đồ chứa thích hợp và/hoặc với bao gói thích hợp; và (b) hướng dẫn sử dụng, chẳng hạn, ở dạng văn bản về cách sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm này.

Dạng văn bản còn có thể bao gồm danh sách các chỉ định mà thành phần hoạt tính là thích hợp cho điều trị.

Dạng văn bản (chẳng hạn, tờ hướng dẫn hoặc nhãn in trên bao bì) có thể bao gồm liều và các hướng dẫn sử dụng, thông tin chi tiết về các công thức của chế phẩm, dược lý lâm sàng, kháng thuốc, dược động học, hấp thụ, sinh khả dụng, và các chống chỉ định.

Đối tượng/Người bệnh

Đối tượng/người bệnh có thể là động vật có vú, ví dụ, thú có túi (chẳng hạn, kangaroo, chuột túi), loài gặm nhấm (chẳng hạn, chuột lang, chuột đồng, chuột cống, chuột nhắt), loài chuột (chẳng hạn, chuột nhắt), bộ thỏ (chẳng hạn, thỏ), bộ chim (chẳng hạn, chim), bộ chó (chẳng hạn, chó), bộ mèo (chẳng hạn, mèo), bộ ngựa (chẳng hạn, ngựa), bộ lợn (chẳng hạn, lợn), bộ cừu (chẳng hạn, cừu), bộ bò (chẳng hạn, bò), động vật linh trưởng, bộ khỉ (chẳng hạn, khỉ hoặc khỉ không đuôi), khỉ (chẳng hạn, khỉ sóc, khỉ đầu chó), khỉ không đuôi (chẳng hạn, khỉ đột, tinh tinh, đười ươi, vượn), hoặc người.

Theo một phương án ưu tiên, đối tượng/người bệnh là người.

Các công thức

Mặc dù hợp chất DIPA có thể được sử dụng riêng một mình, tốt hơn nó nên được trình bày như một công thức dược phẩm (chẳng hạn, chế phẩm, thuốc) chứa ít nhất một hợp chất DIPA, như được mô tả ở đây, cùng với một hoặc nhiều thành phần dược dụng khác, là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất mang, các chất pha loãng, các tá dược, các chất phụ trợ, các chất làm đầy, các chất đệm, các chất bảo quản, các chất chống oxy hóa, các chất làm trơn, các chất ổn định, các chất tăng hòa tan, các chất hoạt diện (chẳng hạn, các chất tạo uớt), các chất bao, các chất tạo màu, các chất tạo hương, và các chất tạo ngọt. Công thức này còn có thể bao gồm các chất hoạt tính khác.

Do đó, sáng chế còn đề xuất các chế phẩm dược, như được mô tả trên, và các phương pháp tạo ra các chế phẩm dược này, như được mô tả trên. Nếu công thức dược bào chế là các đơn vị tách rời (chẳng hạn, miếng gạc, khăn, tệp các khăn dính, khăn uớt, v.v.), mỗi đơn vị chứa một lượng (liều) định trước hợp chất này.

Thuật ngữ “dược dụng,” như được sử dụng ở đây, đề cập đến các hợp chất, các thành phần, các nguyên liệu, các chế phẩm, các dạng liều, v.v., mà trong phạm vi đánh giá y tế tốt là thích hợp cho sử dụng bằng cách tiếp xúc với các mô của đối tượng cần điều trị (chẳng hạn, người) mà không có độc tính, kích thích, gây dị ứng, hoặc các vấn đề hay biến chứng khác quá mức, tương xứng với một tỷ lệ lợi ích/rủi ro chấp nhận được. Mỗi chất mang, chất pha loãng, tá dược, v.v. cũng cần phải là “chấp nhận được” về mặt tương thích với các thành phần khác của công thức.

Các chất mang, chất pha loãng, tá dược v.v. thích hợp có thể thấy trong các tài liệu tiêu chuẩn về dược, ví dụ, Remington's Pharmaceutical Sciences, tái

bản lần thứ 18, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990; và Handbook of Pharmaceutical Excipients, tái bản lần thứ 5, 2005.

Các công thức này có thể được bào chế bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực bào chế dược phẩm. Các phương pháp như vậy bao gồm bước đưa hợp chất kết hợp với chất mang tạo nên một hoặc nhiều thành phần. Nói chung, các công thức này được bào chế bằng cách trộn đều và kỹ hợp chất với các chất mang (chẳng hạn, các chất mang lỏng, các chất mang rắn được chia thành các hạt nhỏ, mịn, v.v.), và sau đó tạo hình sản phẩm, nếu cần.

Các công thức này có thể thích hợp ở dạng lỏng, dung dịch (chẳng hạn, trong nước, không nước), huyền phù (chẳng hạn, trong nước, không nước), nhũ tương (chẳng hạn, dầu trong nước, nước trong dầu), cồn ngọt, xirô, thuốc tê, nước xúc miệng, giọt nhỏ từ lọ, viên (bao gồm, chẳng hạn, viên bao màng), hạt, bột, viên ngậm, kẹo, viên nang (bao gồm, chẳng hạn, viên nang gelatin cứng và mềm), viên tròn, viên nhộng, dạng ống ampun, thuốc chứa ống to, thuốc đạn, vòng đặt, cồn thuốc, gel, bột nhão, thuốc mỡ, kem, lotion, tinh dầu, bột, xịt, hơi sương, hoặc khí dung.

Ngoài ra, hợp chất DIPA còn có thể được sử dụng làm chất phụ trợ trong công thức dược phẩm hoặc công thức mỹ phẩm.

Liều

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đều hiểu rằng các liều thích hợp của các hợp chất DIPA này, và các chế phẩm chứa các hợp chất DIPA này, có thể thay đổi tùy theo từng người bệnh. Việc xác định liều tối ưu nói chung sẽ bao gồm việc cân bằng mức độ hiệu quả điều trị so với bất kỳ rủi ro hoặc các tác dụng phụ có hại nào. Mức liều được chọn sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hoạt tính của hợp chất DIPA cụ thể, đường dùng, thời điểm dùng, thời gian điều trị, các chất/thuốc khác, các hợp chất, và/hoặc các nguyên liệu được sử dụng kết hợp, mức độ nghiêm trọng của rối loạn, và loài, giới tính, tuổi, khối lượng, điều kiện, sức khỏe nói chung, và lịch sử y tế trước đó của người bệnh. Lượng hợp chất DIPA và đường dùng cuối cùng sẽ phụ thuộc vào quyết định thận trọng của bác sĩ, dược sĩ, bác sĩ thú y, hoặc thầy thuốc lâm sàng, dù nói chung liều sẽ được lựa chọn để đạt được các hàm lượng cục bộ tại vị trí tác động tạo ra hiệu quả mong muốn mà không gây ra các tác dụng phụ có hại đáng kể.

Việc sử dụng thuốc có thể được thực hiện bằng một liều, liên tục hoặc ngắt quãng (chẳng hạn, theo các liều được chia nhỏ ở các thời điểm cách quãng thích hợp) trong suốt quá trình điều trị. Các phương pháp xác định phương thức và liều dùng hiệu quả nhất là đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này và sẽ thay đổi với công thức được dùng cho trị liệu, mục đích trị liệu, (các) tế bào đích được điều trị, và đối tượng được điều trị. Có thể điều trị một hoặc nhiều lần với mức liều và dạng liều được chỉ định bởi bác sĩ điều trị, bác sĩ thú y, hoặc thầy thuốc lâm sàng.

Đích truyền thuốc

Bằng thử nghiệm, phát hiện ra rằng các đích tốt nhất cho việc truyền cục bộ hoạt chất để chống lại sự mệt mỏi và đạt được hiệu quả cảm giác tốt nhất được đặt trên các vùng tiếp nhận quanh mắt và hàm trên có dây thần kinh sinh ba. Các vị trí được ưu tiên trên mặt là quanh ổ mắt $\geq$ gò má = dưới ổ mắt, được ký hiệu (f), (c), và (a), tương ứng, trong FIG. 1. Vị trí quanh ổ mắt được ký hiệu (f) bao gồm da vùng mi mắt và lông mi.

FIG. 1 là hình minh họa một đầu người, chỉ ra các vị trí thử nghiệm trên mặt: (a) dưới ổ mắt, (b) má, (c) gò má, (d) mang tai-cơ nhai má, (e) trán, và (f) quanh ổ mắt. Lấy từ tài liệu của Pilsł và các đồng tác giả, 2012.

Để chống lại sự mệt mỏi hoặc căng thẳng do nhiệt, thành phần hoạt tính tốt hơn được đưa vào các vùng (a), (c), hoặc (f). Theo cách khác, nếu chất làm mát này được dùng cho triệu chứng bốc hỏa và/hoặc đổ mồ hôi đêm (các triệu chứng vận mạch) ở phụ nữ sau mãn kinh, nó còn có thể được bôi vào da phía trên hốc lõm trên xương đòn hoặc ngực. Để làm giảm cảm giác khó chịu trên da, chất làm mát này có thể được bôi trực tiếp vào các vị trí chân thương và/hoặc viêm nhiễm.

Các vị trí tiếp theo là da trên xương trán và da đầu (được ký hiệu (e)), nhưng cần nồng độ chất làm mát cao hơn cho (e). Các vị trí da khác, là má, mang tai-hàm má, xung quanh tai, và cằm, kém nhạy cảm, và các vị trí như nhân trung, mũi, vùng thùy thái dương, và cổ là những vị trí không thuận tiện để đưa chất làm mát vào. Trong thực tế, chất làm mát này có thể được xịt hoặc được áp (chẳng hạn, bằng miếng gạc hoặc tệp khăn dính hoặc lotion, kem hoặc thuốc mỡ) lên phần da của ổ mắt, xương gò má (gò má), hoặc lên phần da ở dưới mắt, giữa xương gò má và mũi. Các vùng tiếp nhận quan trọng là từ các vùng nhỏ có dây thần kinh sinh ba, như thần kinh mặt gò má thuộc thần kinh cơ hàm (V2) và các nhánh dây thần kinh trên ổ mắt và thần kinh ròng rọc trên của dây thần kinh trán (V1).

Một đặc tính khác thường của DIPA-1-7 và DIPA-1-8 là chúng lưu lại một nguồn dự trữ trên da sau khi được dùng, nhờ đó mà sau khi các cảm giác ban đầu đã hết, cảm giác làm mát động lại quay lại khi da được làm ấm lại. Đặc tính này đặc biệt có ích cho việc sử dụng DIPA-1-7 và DIPA-1-8 trong các điều kiện nhiệt độ môi trường cao. Khi cái nóng khiến chảy mồ hôi, mồ hôi hòa tan lại DIPA-1-7 và DIPA-1-8 và làm tăng và kéo dài tác dụng cảm giác. Cơ chế phản hồi tự điều tiết này khiến cho tác dụng của DIPA-1-7 và DIPA-1-8 được mạnh mẽ, hiệu quả và kéo dài hơn.

Các phương pháp truyền thuốc

Việc truyền các hợp chất DIPA này có thể đạt được với hợp chất được hòa tan trong vật vận chuyển rắn hoặc bán rắn, chẳng hạn, kem hoặc thuốc mỡ, hoặc vật vận chuyển lỏng, chẳng hạn, trong dung dịch, lotion, gạc miếng, khăn ướt, hoặc sương khí dung.

Đối với vật vận chuyển rắn hoặc bán rắn, nồng độ ưu tiên của hợp chất DIPA là 0,01 đến 2,0% khối lượng/thể tích. Trừ khi có chỉ định khác, khối lượng/thể tích được đo theo đơn vị g/cm³, và vì thế 0,01% khối lượng/thể tích có nghĩa là 0,1mg (0,0001g) hợp chất DIPA trong 1 cm³ chế phẩm; và 2% khối lượng/thể tích có nghĩa là 20mg (0,02g) hợp chất DIPA trong 1 cm³ chế phẩm.

Đối với vật vận chuyển dạng lỏng, thể tích ưu tiên là từ 0,05 đến 0,15mL. Với thể tích này, lượng thuốc sử dụng ví dụ ở dạng xịt, không gây ướt quá hoặc tồn dư thuốc ở vị trí dùng thuốc.

Đối với vật vận chuyển dạng lỏng, nồng độ ưu tiên của hợp chất DIPA là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 20mg/mL. Đối với ổ mắt, nồng độ ưu tiên là từ 1 đến 5mg/mL. Đối với da gò má và dưới ổ mắt, nồng độ ưu tiên là từ 5 đến 10mg/mL. Đối với da trán và da đầu, nồng độ ưu tiên là từ 10 đến 20mg/mL.

Lượng ưu tiên của hợp chất DIPA được đưa vào vị trí dùng thuốc là từ 0,01 đến 5mg; ví dụ, từ 0,1 đến 5mg.

Lau hợp chất DIPA trên da đích có thể được thực hiện với khăn y tế, đã biết ở các loại sản phẩm chăm sóc cá nhân, ví dụ, để lau da trẻ em sau khi thay tã, hoặc để lau chất trang điểm trên mặt (chẳng hạn, Pond's 6" x 8" (15cm x 20cm) Clean Sweep Cleansing và Make-up Remover Towelettes). Thông thường, các khăn này được đóng gói như một đơn vị được gắn kín cho sử dụng một lần hoặc trong gói gồm nhiều đơn vị. Đối với các đơn vị sử dụng một lần, vật liệu bao thích hợp là vật liệu hơi thấm nước, để ngăn việc khăn có thể bị khô. Ví dụ về các vật liệu thích hợp cho làm khăn này bao gồm vải được làm từ polyamit (20% Nylon)-polyeste, rayon (70%)-polyeste (30%), polypropylen không dệt, polyeetylen terephthalat (PET), các hỗn hợp polyeste polypropylen, bông, hoặc vi sợi (các sợi tổng hợp nhỏ hơn một denier hoặc một decitex (chỉ số sợi: 1 denier = 1g/9000m dài sợi; 1 decitex = 1g/10.000m dài sợi)).

Theo cách khác, dung dịch chứa hợp chất DIPA có thể được đựng trong bình chứa cùng nhiều phương tiện lấy thuốc dùng một lần, hoặc là đơn vị được đóng gói riêng. Ví dụ, các phương tiện lấy thuốc Puritan 803-PCL là các đầu bịt bông được gắn vào tăm dài 3inc (~7,5cm) làm bằng polystyren để đưa hợp chất DIPA lên da quanh ổ mắt. Ví dụ về các phương tiện lấy thuốc có thể được đóng gói riêng là miếng gạc Dose™ được cung cấp bởi Unicep Corporation (1702 Industrial Drive, Sandpoint, Idaho, USA), và gạc Pro Swab được cung cấp bởi American Empire Manufacturing (3828 Hawthorne Court, Waukegan, Illinois, USA). Mỗi đầu phương tiện lấy thuốc này được làm thấm đẫm bằng cách nhúng vật liệu thấm hút của đầu này (chẳng hạn, từ 40 đến 100mg bông) vào từ 0,5 đến 1,5mL dung dịch trong nước chứa hợp chất DIPA và được đóng gói trong một vật chứa dùng một lần.

Để bôi lên mặt, người dùng được hướng dẫn bôi nhẹ nhàng kem, lotion, hoặc khăn ướt lên, hoặc xịt, mặt da đích đồng thời nhắm mắt, hoặc (các) bề mặt da khác. Các hướng dẫn sử dụng có thể bao gồm hướng dẫn người dùng lặp lại nhiều lần, hoặc “bôi kỹ”, để đảm bảo rằng đủ lượng chế phẩm được đưa vào

vùng da đích. Khi người dùng đã có kinh nghiệm sử dụng, họ có thể điều chỉnh được liều dùng (chẳng hạn, bằng cách chấm nhẹ ở giữa hay xung quanh vành ổ mắt), khi cần, để đạt được hiệu quả mong muốn. Quan sát cho thấy người sử dụng học được cách bôi hiệu quả chất làm mát này sau một hoặc hai lần thử và sau đó có thể bôi mà không bị cảm giác khó chịu (chẳng hạn, cảm giác cay mắt).

Để bôi vào vùng da vùng hậu môn/bộ phận sinh dục hoặc các bề mặt da nhạy cảm cao khác, hợp chất DIPA có thể được xịt bằng bơm xịt tay, ví dụ, với lượng khoảng 0,15mL một lần xịt.

Cơ chế tác động

DIPA-1-7 và DIPA-1-8 tạo ra hiệu quả chống mệt mỏi và giúp giải tỏa căng thẳng do nhiệt và các cảm giác khó chịu trên da bằng cách gọi lên cảm giác “làm mát động” ở các vị trí được bôi chế phẩm. Cảm giác này không phải là cảm giác mát, lạnh, lạnh do đó một cách cố định, mà là một cảm giác tươi mới mạnh mẽ, như kiểu bỗng nhiên có một làn gió mát thổi trên da (chẳng hạn, trên mặt). Hiệu quả này là mạnh mẽ. Cơ sở sinh lý học thần kinh cho cảm giác này, các cơ chế thụ thể có khả năng, và ý nghĩa của việc làm mát động để chống mệt mỏi, chống căng thẳng do nhiệt, và các tác dụng chống ngứa tiếp tục được thảo luận sau đây.

Sinh lý học thần kinh:

Các sợi dây thần kinh nhỏ được bao myelin (A δ) và không được bao myelin (các sợi C) làm tăng hệ số bất cháy hướng tâm khi nhiệt độ của da giảm, ví dụ, giữa 35°C và 15°C. Các tín hiệu thần kinh phát hiện cảm nhận mơ hồ về nhiệt được truyền đến hệ thần kinh trung ương và sinh ra nhận thức về mát và lạnh. Khi nhiệt độ da tăng trong khoảng từ 35°C đến 40°C, tỷ lệ tạo nóng tăng ở các sợi thần kinh C và các sợi này phát ra tín hiệu báo ấm (tham khảo, chẳng hạn, Hutchison và các đồng tác giả, 1997). Các cơ chế tiếp nhận và “các đường cáp truyền” làm mát/lạnh và ấm là riêng biệt và khác nhau, nhưng ức chế tương hỗ lẫn nhau trong não và cũng có thể cả trong vỏ não. Các thụ thể cảm giác là thể thức đặc hiệu và không đáp lại kích thích cơ học. Ở cấp độ phân tử, các vị trí liên kết đích cho các chất làm mát được cho là có vị trí trên các thụ thể kênh ion khử cực để đáp lại việc giảm nhiệt độ. Cảm nhận triệu tượng về nhiệt làm giảm ngưỡng phóng điện của thụ thể, và tạo thuận lợi cho việc khử cực kích thích các đáp ứng axonal làm tạo ra các tín hiệu thần kinh.

Các phản ứng trung tâm của các nơ-ron này đã được ghi nhận và được nghiên cứu từ chuột có thần kinh sừng lưng nông đáp lại kích thích nhiệt vô hại ở mặt và lưỡi của chuột. Các quãng thay đổi nhiệt - $\Delta 5^{\circ}\text{C}$ đã kích thích các tế bào có hệ số bất cháy tĩnh và các tế bào có tính chất động (tham khảo, chẳng hạn, Davies và các đồng tác giả, 1985). Các nghiên cứu tương tự ở mèo và người cho thấy các quãng giảm nhiệt độ (các thay đổi động), chậm $\Delta 0,5^{\circ}\text{C}/\text{giây}$, có thể dễ dàng phát hiện được bởi các nơ-ron và bằng các phép thử tâm lý (tham khảo, chẳng hạn, Davies và các đồng tác giả, 1983).

Từ một nghiên cứu về các kiểu phóng điện của tế bào thần kinh (xung/giây), rõ ràng là các đáp ứng bất cháy động, mà không phải là tĩnh đáp lại sự thay đổi về nhiệt độ là các kích thích mạnh nhất để sinh ra cảm giác làm mát/lạnh (tham khảo, chẳng hạn, Hutchison và các đồng tác giả, 1997). Nghĩa là, não “nhìn thấy” $-\Delta^{\circ}\text{C}/\text{t}$ mà không chỉ là $^{\circ}\text{C}$. Do đó, chất làm mát kích thích $-\Delta^{\circ}\text{C}/\text{t}$ lên việc phóng điện của não sẽ tạo ra hiệu ứng “làm mát động”.

Mối quan hệ giữa làm mát động và chống mệt mỏi:

Làm mát động (đối lập với làm mát/lạnh tĩnh) là cốt yếu để có hiệu quả chống mệt mỏi. Ví dụ, nếu một người mệt mỏi đang lái xe, bật điều hòa và để gió thổi vào mặt sẽ chống được mệt mỏi. Nhưng nếu chỉ bật điều hòa xuống thấp hơn nhiệt độ môi trường và ngồi trong xe sẽ không tạo nên sự khác biệt.

Trị liệu tại chỗ để hiệu suất làm việc tăng và chống được mệt mỏi được mô tả ở đây đánh lừa sự cần thiết đối với các chất/thuốc có tác dụng hệ thống tác động theo cơ chế hóa học lên não. Các lợi ích của việc trị liệu tại chỗ được minh họa bởi các Ví dụ Thực tiễn được mô tả ở đây.

Các cơ chế thụ thể:

Có nhận định chung là các thụ thể kênh ion “TRP-” (A1, M8, và V1 đến 4) là các yếu tố sinh lý cơ bản để phát hiện nhiệt độ sinh lý. Thụ thể TRPM8 là thụ thể đáp lại các chất gây cảm giác/làm mát như metol và icilin (tham khảo, chẳng hạn, McKemy, 2002). TRPM8 là một protein có một protein có và có sáu vùng chuyển màng. Sự kích hoạt thụ thể này bằng cách hạ nhiệt độ môi trường dẫn đến việc mở ra một lỗ giữa vòng chuyển màng số 5 và 6 và nhập cation không đặc hiệu vào tế bào này. Việc khử cực của các thụ thể TRPM8 trên các nơ-ron cảm giác sau đó có thể truyền các tín hiệu chủ yếu qua các sợi Aδ (và một số sợi C).

Trong khi khái niệm này đối với vai trò của TRPM8 trong sinh lý học cảm giác có thể có giá trị đối với các thay đổi vật lý về nhiệt độ, việc diễn giải các hiệu quả về cảm giác tạo ra bởi các chất hóa học như metol và icilin là khá phức tạp. Metol không chỉ kích thích TRPM8 in vitro, mà còn cả TRPV3, một thụ thể liên quan đến cảm giác ấm (tham khảo, chẳng hạn, Macpherson và các đồng tác giả, 2006). Metol cũng ức chế TRPA1. Icilin kích thích không chỉ TRPM8, mà còn cả TRPA1, mà icilin còn ức chế TRPV3 (tham khảo, chẳng hạn, Sherkheli và các đồng tác giả, 2012) và việc truyền glyxin (tham khảo, chẳng hạn, Cho và các đồng tác giả, 2012). Do đó, metol và icilin là các chất làm mát “lộn xộn” và các hiệu quả cảm giác đặc hiệu của chúng có thể không liên quan đến một protein thụ thể cụ thể nào. Tác giả sáng chế đã nghiên cứu tìm hiểu một lượng lớn các chất làm mát, nhưng ngạc nhiên nhận thấy chỉ có DIPA-1-6 và DIPA-1-7 tạo ra sự mát động siêu mạnh trên da. DIPA-1-8 cũng tạo ra mát động mạnh và hiệu quả kéo dài, nhưng nó hoàn toàn không có được các hiệu quả siêu mát “tuyệt vời” như của DIPA-1-6 và DIPA-1-7. Các chất làm mát khác kích thích ít hoặc có thời gian tác động ngắn hơn và do đó ít thích hợp cho các sử dụng được nhắc đến trong bản mô tả này.

Có thể kết luận rằng DIPA-1-7 và DIPA-1-8 gắn vào một vị trí trên một thụ thể kênh ion cổng hiệu điện thế ở đầu dây thần kinh nhạy cảm với sự thay đổi nhiệt độ về mặt vật lý. Điều này tạo thuận lợi cho việc khử cực dây thần kinh để tạo tín hiệu làm mát/lạnh, và phản ứng được truyền qua các sợi Aδ và C đến hệ thần kinh trung ương. Nếu đầu sợi thần kinh ở trên da mặt, tín hiệu này có thể được ghi từ mặt lưng của nhân dây thần kinh sinh ba thân não. Việc truyền tiếp hướng chùy và việc kết hợp các tín hiệu giúp tăng cảm nhận về mát/lạnh và khả năng xác định vị trí được kích thích.

Khi xem xét các mối liên hệ cấu trúc-hoạt tính (structure-activity relationship - SAR) của các hợp chất DIPA này, cần lưu ý rằng khi $R_1 = R_2 =$ isopropyl và $R_3 =$ n-hexyl (C_6) hoặc n-heptyl (C_7), thì quan sát thấy hiệu quả làm mát động. Mát động trong thời gian dài cũng đạt được với $R_3 =$ n-octyl (C_8). Tuy nhiên, khi $R_1 = R_2 =$ sec-butyl và $R_3 =$ n-butyl đến n-octyl (C_4 đến C_8), vẫn có hiệu quả làm mát động, nhưng với cường độ giảm nhiều. Như được chỉ ra trong các nghiên cứu được mô tả ở đây, sự khác biệt giữa các hợp chất di-sec-butyl và di-iso-propyl cũng được thấy trong các nghiên cứu về hành vi lắc ở động vật, một dấu hiệu về phản ứng thấy mát/lạnh ở chuột (bởi vì hành vi lắc bị ức chế bởi nhiệt).

Lắc là trạng thái co sập ngửa liên tục xen kẽ của các cơ quanh trục của chúng, và có thể dễ dàng quan sát và đếm được số lần lắc. Các động vật có lông - khi bị ướt và lạnh - thường lắc, như chó bị ướt (tham khảo, chẳng hạn, Dickerson và các đồng tác giả, 2012; Ortega-Jimenez và các đồng tác giả, 2012; Wei, 1981). “Hành vi lắc ở chó bị ướt lông” đã được nghiên cứu chi tiết ở động vật. Chuột có thể lắc đầu, phần trên thân, hoặc động tác lắc có thể đủ mạnh tác động tới toàn bộ cơ thể và khiến cho động vật mất cân bằng. DIPA-1-7 và DIPA-1-8 tạo ra sự lắc mãnh liệt. Mục đích hoặc giá trị tồn tại của hành vi lắc đối với các sinh vật có lông là để loại bỏ các giọt nước bị mắc kẹt trên hoặc gần da. Việc loại bỏ các giọt nước trên hoặc gần da bằng cách lắc làm giảm nhu cầu tiêu hao năng lượng của cơ thể để loại bỏ nước bằng cách bay hơi. Hành vi tương tự với lắc ở người là run, một tình trạng phát sinh bởi cảm giác mát/lạnh tạo ra. Người phục hồi sau tình trạng giảm nhiệt sâu do gây mê thường lắc/rùng mình mạnh; một trạng thái được gọi là run sau gây mê.

Icilin (1-[2-hydroxy]-4-[3-nitrophenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin-2-on) gây hiện tượng lắc mạnh ở chuột. Đáng ngạc nhiên là, hai chất làm mát tiềm năng p-mentan carboxamit [(R)-2-(((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methyl-xyclohexancarbonyl)-amino)-propionic acid ethyl ester, [((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methyl-xyclohexancarbonyl)-amino]-axit axetic isopropyl ester], mà có các giá trị EC_{50} tương tự như icilin ở thụ thể TRPM8, lại không gây hành vi lắc (khi được tiêm ở liều 50mg/kg dưới da ở chuột đực và được quan sát trong 1 giờ). Sự kích hoạt của icilin ở thụ thể TRPM8 không còn do đột biến G805A ở vòng chuyển màng từ thứ hai đến thứ ba, nhưng tác dụng của metol thì không bị ảnh hưởng. Có thể là DIPA-1-6, DIPA-1-7, và DIPA-1-8 cũng có các vị trí đặc hiệu gắn kết và kích hoạt lên thụ thể TRPM8 là thụ thể không được chia sẻ

với metol hoặc p-mentan carboxamit, nhưng các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng DIPA-1-6 và DIPA-1-7 vẫn hoạt động trên các thụ thể TRPM8 có đột biến G805A.

Các nghiên cứu được mô tả trong công trình của Watson và các đồng tác giả, 1978, chỉ ra rằng sự có mặt của nửa oxy có cực có khả năng hoạt động như một thụ thể có liên kết hydro từ thụ thể này là cần thiết cho hoạt tính sinh học. Tính toán quỹ đạo phân tử Hückel (sử dụng Molecular Modelling Pro v6.0.3, ChemSW Inc, Fairfield, CA 94534, USA) trên các chất tương tự isopropyl so với các chất tương tự sec-butyl cho thấy phần hiệu điện thế âm hơi cao hơn (0,007e) trên oxy trong các thực thể sec-butyl, gợi ý rằng các phần thể sec-butyl tạo thuận lợi ái lực của oxy cao hơn vào vị trí gắn kết hydro của thụ thể. Do đó, có khả năng là isopropyl, với ái lực “lỏng lẻo” có thể nhanh chóng kết hợp với hoặc tách ra khỏi thụ thể này, tạo thuận lợi cho việc sinh ra một đáp ứng bật và tắt của thụ thể. Tác động qua lại nhanh chóng này với vị trí gắn kết sẽ tạo thuận lợi cho kích thích làm mát mạnh và “năng động” hơn và làm tăng hiện tượng được gọi là lắc/run.

Một khả năng khác là DIPA-1-7 có tác động kép lên các thụ thể TRP, do đó nó kích thích TRPM8 và, ở các nồng độ cao hơn, kích thích TRPV1. Tác động kép này sẽ tạo ra sự kết hợp lạnh-nóng mà có thể dẫn đến cảm giác mát động hơn.

Các thử nghiệm thụ thể TRPM8, TRPA1, và TRPV1:

Các hiệu quả in vitro của các hợp chất được thử nghiệm được đánh giá trên kênh hTRPM8 nhân dòng vô tính (được mã hóa bởi gen TRPM8 của người, được biểu hiện trong các tế bào CHO) sử dụng bộ Fluo-8 canxi và Thiết bị Đọc Tạo ảnh Huỳnh quang (FLIPRTETRA™). Để nghiên cứu các đặc tính của các hợp chất thử nghiệm, các thử nghiệm khác được thực hiện trên các kênh TRPV1 (gen người TRPV1 được biểu hiện trong các tế bào HEK293) và các kênh TRPA1 (gen người TRPA1 được biểu hiện trong các tế bào CHO). Các thử nghiệm này được thực hiện bởi ChanTest Corporation, 14656 Neo Parkway, Cleveland, OH 44128, USA.

Lựa chọn Thành phần hoạt tính

Lý tưởng là, thành phần dược hoạt tính (active pharmaceutical ingredient - API) được tạo công thức để đưa vào vùng da sừng hóa cần phải ổn định, không độc, và thời gian tác dụng đủ dài và có khả năng kích hoạt các cơ chế dẫn đến hiệu quả chống mệt mỏi, chống nóng, hoặc chống đau nhức. API này cần được hòa tan và được phân tán đều trong chế phẩm sao cho trong quá trình sản xuất công thức này duy trì được nồng độ hoạt chất không đổi. Thành phẩm cần đáp ứng các tiêu chuẩn về độ sạch và vô trùng. Đối với các mục đích xây dựng công thức, API có thể là dạng lỏng ở các điều kiện tiêu chuẩn về nhiệt độ và áp suất (standard conditions of temperature and pressure - STP) và được hòa tan đều trong các dung dịch trong nước ở pH trung tính và/hoặc đẳng trương. Độ vô trùng của thành phẩm có thể đạt được một cách tốt nhất bằng cách sử

dùng các thành phần tinh khiết và lọc qua các màng lọc cỡ micron, đun nóng, hoặc chiếu tia xạ. Các tá dược tiêu chuẩn, như các chất tạo nhũ, nước muối đẳng trương, các dung môi, các chất tạo độ ổn định, và các chất bảo quản, có thể được thêm vào để tối ưu hóa các công thức, nhưng các thành phần quan trọng tốt hơn nên hòa tan được trong môi trường trong nước như nước tinh khiết hoặc dung môi tiêu chuẩn cho da.

Đối với mỗi cá nhân, cảm giác nhận biết được phụ thuộc vào chất làm mát, liều, chất mang cụ thể được sử dụng để mang chất làm mát này, phương pháp đưa chế phẩm vào, và bản chất của các bề mặt đích. Tác giả sáng chế đã nghiên cứu tìm hiểu nhiều hợp chất lên bề mặt da (tham khảo, chẳng hạn, Wei, 2011) và đã xác định được DIPA-1-6, DIPA-1-7, và DIPA-1-8 có các tính chất mong muốn lý tưởng để chống mệt mỏi, chống nóng, và chất chống đau.

Tóm lại, các khái niệm dẫn đến phát hiện DIPA-1-6, DIPA-1-7, và DIPA-1-8 là các chất thích hợp là:

- Nhận định quan trọng cho việc sử dụng cảm giác “làm mát động” quanh ổ mắt và gò má để chống mệt, và các mô tả về sinh lý học thần kinh và các cơ chế của tác động này. Hiệu ứng cảm giác này là không thông thường và được thấy trong các hợp chất DIPA mà không thấy có trong các hợp chất có cấu trúc tương tự.

- Xây dựng được phương pháp sử dụng API mà tránh được việc chạm vào các bề mặt cảm giác đau trên màng sừng (giác mạc) bởi vì điều đó sẽ gây ra cảm giác bị châm/đau và cần tránh và không thực tiễn.

- Tìm hợp chất (API) lý tưởng bằng thử nghiệm: DIPA-1-7 và DIPA-1-8 có thể tan trong nước (thu được dung dịch trong ở nồng độ lên đến 20mg/mL trong nước cất), ổn định nhiệt, và tạo ra cảm giác “làm mát động” trong từ năm đến bảy giờ ở nồng độ được áp dụng từ 1 đến 10mg/mL. Hiện tượng miễn dịch nhanh không xuất hiện khi sử dụng lặp lại.

- Xác định được các đích thụ thể của các hợp chất này in vitro, và tính chọn lọc của API được chọn.

- Xác định được chế phẩm có tác dụng lên não đã được tách in vitro thể hiện tác dụng chống đau nhức của DIPA-1-7, và chỉ ra rằng tác dụng này không xuất hiện ở não của chuột đã loại TRPM8.

- Xác định được mô hình động vật (là “chó-ướt lác”) minh họa cho các tính chất “làm mát động” và cho phép nghiên cứu thêm về các cơ chế tác động.

- Tiến hành các thử nghiệm ở người tình nguyện cho thấy hiệu quả của các hợp chất DIPA này đối với việc làm giảm mệt gây ra bởi bệnh mất tính và căng thẳng do nhiệt, và đối với việc làm tăng các mức năng lượng trí tuệ ở người bình thường.

- Tiến hành các thử nghiệm ở người tình nguyện cho thấy DIPA-1-7 có hiệu quả làm giảm cảm giác khó chịu của da, và do đó có thể

được sử dụng làm chất chống đau nhức hoặc chống ngứa, hoặc làm công cụ để chẩn đoán trong đánh giá các loạn cảm trên da.

Các ứng dụng

Các hợp chất DIPA, khi được dùng cho da sùng hóa, có các hiệu quả cảm giác/làm mát tạo cảm nhận giả về nhiệt, mà không có sự thay đổi nhiệt ở mô. Các hợp chất này, đặc biệt là DIPA-1-6, DIPA-1-7 và DIPA-1-8, cũng có thể thấm qua lớp cản da và thâm nhập vào tuần hoàn hệ thống để tạo tác dụng làm mát. Các hiệu quả này đạt được với lượng nhỏ chất, chẳng hạn, từ 0,1 đến 0,5mL, áp dụng cho nồng độ từ 1 đến 20mg/mL, hoặc từ 0,1 đến 2% khối lượng/thể tích. Hiệu quả xuất hiện nhanh, chưa đầy 5 phút, và cảm giác mát là mãnh liệt, tươi mới, và mạnh. Các hợp chất có hoạt tính sinh học tương tự lên vùng da sùng hóa chưa từng được sử dụng trong các ứng dụng mỹ phẩm hoặc điều trị.

Căng thẳng do nhiệt:

Đễ chịu về nhiệt là một thuật ngữ kỹ thuật được sử dụng bởi các kỹ sư về các thiết bị điều hòa để chỉ “trạng thái suy nghĩ ở người thể hiện sự hài lòng với môi trường xung quanh.” Duy trì sự dễ chịu về nhiệt cho cư dân các tòa nhà hoặc các nhà riêng là một trong số các mục đích quan trọng của kiến trúc sư và kỹ sư thiết kế. Đối với hầu hết mọi người, nhiệt độ trong phòng để đạt cảm giác dễ chịu là 25°C (77°F). Các nghiên cứu thận trọng đã ghi nhận rằng hiệu suất công việc và năng suất (đầu ra/đầu vào) giảm 2% cho mỗi bước tăng nhiệt độ +1°C trên 25°C cho đến 33°C. Ở các nhiệt độ văn phòng là 28-30°C (82-86°F), có sự gia tăng đổ mồ hôi và các phản nản về đau đầu, buồn ngủ và uể oải, khó tập trung, và cảm giác khó chịu về mặt thể chất. Ví dụ, các nghiên cứu chỉ ra rằng việc tăng nhiệt độ không khí trong phòng của một trung tâm trả lời điện thoại từ 25°C lên 26°C làm giảm tỷ lệ các cuộc trả lời điện thoại từ 7,79 xuống 7,64 cuộc gọi/giờ, tức mất 1,9% (tham khảo, chẳng hạn, Tanabe và các đồng tác giả, 2007). Nhiệt độ môi trường trên 25°C do đó tạo ra căng thẳng do nhiệt.

Tiêu hao năng lượng ở các tòa nhà ở Trung Quốc bằng ít nhất một phần tư năng lượng sử dụng của cả nước, và doanh số bán các hệ thống điều hòa ở Brazil và India là tăng theo cấp số nhân. Việc tăng sử dụng năng lượng này làm tăng thêm mối lo về sự ấm lên toàn cầu, nhưng hầu hết mọi người bây giờ đều làm việc trong nhà, chi phí cho năng lượng cần phải cân bằng với năng suất lao động. Về cơ bản, hiệu quả làm việc của nhân viên sẽ tốt hơn nếu anh ấy hay cô ấy được ở trong môi trường mát. Một phương pháp chống mệt mỏi trong một môi trường nóng, mà không phát sinh chi phí cho năng lượng, sẽ có nhiều lợi ích kinh tế. Trong các Ví dụ Thực tiễn được mô tả ở đây, phát hiện ra rằng sử dụng DIPA-1-7 lên bề mặt da của một sinh viên, đang chuẩn bị thi, có tác dụng trong việc loại bỏ các cảm giác khó chịu do nhiệt.

Thành tích thể thao:

Mong muốn tự nhiên của con người là muốn được thể hiện tốt, cả về mặt thể chất và mặt tinh thần. Gần đây, đã có sự tăng nhanh các mối quan tâm đến

việc sử dụng liệu pháp lạnh để cải thiện thành tích thể thao. Liệu pháp lạnh được xác định là "...giảm nhiệt độ mô (cục bộ hoặc tổng thể) bằng cách rút nhiệt của cơ thể để đạt được mục tiêu điều trị..." Hiện đã được công nhận rằng làm mát bên ngoài bằng cảm nhận mơ hồ về nhiệt, ví dụ, bằng cách ngâm vào đá lạnh hoặc mặc áo khoác có chứa đá lạnh, có thể kéo dài được thời gian làm việc trong môi trường nóng (tham khảo, chẳng hạn, Marino và các đồng tác giả, 2002). Tăng hiệu suất công việc ~5% có thể thấy được đối với các công việc kéo dài khoảng 30 phút (tham khảo, chẳng hạn, Grahn và các đồng tác giả, 2005). Một do nóng hạn chế hiệu quả công việc và điều này xảy ra khi nhiệt độ môi trường lên đến 40°C (104°F). Làm lạnh (hoặc làm mát bên trong, ví dụ, bằng cách uống đá bào) làm giảm tốc độ tích tụ nhiệt.

Đáng ngạc nhiên là, cải thiện về thành tích thể thao có thể đạt được bằng cách làm mát, mà không làm thay đổi nhiệt độ cơ thể. Các nhà điều tra cho thấy vận động viên chạy marathon qua đào tạo quảng sản phẩm cổ áo làm mát thương mại (Black Ice LLC, Lakeland TN) kéo dài được thời gian đạt ngưỡng cạn ý chí thêm 13,5% (tham khảo, chẳng hạn, Tyler và các đồng tác giả, 2011). Làm mát cổ làm giảm mức độ nhận thức về trạng thái căng thẳng do nhiệt và trì hoãn thời điểm ngừng việc luyện tập tự nguyện. Những người tham gia đã chịu được nhiệt độ cơ thể và nhịp tim cao hơn khi vùng cổ của họ được làm mát.

Trong một số nghiên cứu với metol, một hóa chất tạo cảm giác mát mà không làm thay đổi nhiệt độ của da hoặc cơ thể, nhận thấy rằng nhận thức mát tăng lên, mà nhiệt độ cơ thể không thay đổi, còn có thể làm tăng hoạt động thể chất được tốt hơn. Hiệu quả này là ngoài mong đợi và khiến cho metol thành một giả thuốc "tốt" (tham khảo, chẳng hạn, Gillis và các đồng tác giả, 2010; Schlader và các đồng tác giả, 2011). Bề mặt khuôn mặt được phân bố dày đặc các đầu dây thần kinh phát hiện nhiệt độ. Hệ thống phát hiện mát/lạnh ngoại vi liên quan đến sự phóng điện của dây thần kinh đặc hiệu và điều chỉnh chính xác đến $\pm 1^\circ\text{C}$ là dễ dàng được phân biệt. Hơn 92% các đơn vị cảm nhiệt trên mặt, đặc biệt là quanh môi, đáp lại việc làm mát và các nơ-ron này hoạt động tốt ở nhiệt độ phòng (tham khảo, chẳng hạn, Hutchison và các đồng tác giả, 1997).

Metol gây ra sự kích ứng khi nó được xịt lên da ở nồng độ 2% hoặc cao hơn. Hoạt động thể chất không tăng ngay sau khi xịt, mặc dù các đối tượng đều nói là cảm nhận được độ mát. Có khả năng hơn là một chất như DIPA-1-7 hoặc DIPA-1-8, được áp dụng cho, vùng cổ, hoặc ngực sẽ làm giảm khó chịu do nhiệt và cải thiện thành tích thể thao.

Một do ốm:

Mệt được công nhận là một vấn đề quan trọng đối với những người bị bệnh tiến triển, đặc biệt là ung thư, vì mệt ảnh hưởng tiêu cực đến thể chất, tâm lý, xã hội và tinh thần, và chất lượng cuộc sống (quality of life - QOL) (tham khảo, chẳng hạn, Minton và các đồng tác giả, 2010). Triệu chứng này được xác định là trình trạng cần được ưu tiên kiểm soát và nghiên cứu. Đối với tình trạng mệt liên quan đến ung thư: định nghĩa thông nhất là "cảm giác thường xuyên,

dai dẳng và chủ quan về mệt mỏi liên quan đến ung thư hoặc đến điều trị ung thư làm gây cản trở cho các hoạt động bình thường”.

Các công cụ đánh giá đặc hiệu đối với mệt đã được phát triển như Thống kê tóm tắt các triệu chứng mệt mỏi, Các mức độ mệt do ung thư, Công cụ đánh giá mệt, và Thống kê đa chiều về mệt. Các câu hỏi quan trọng được hỏi người bệnh là:

(1) Bạn có cảm thấy hoặc có bao giờ cảm thấy mệt mỏi bất thường không? (2) Nếu có, bạn có thể chỉ xem bạn mệt mỏi đến mức nào theo bảng điểm từ 0 đến 10? (3) Các mệt mỏi này ảnh hưởng đến sinh hoạt của bạn như thế nào?

Các triệu chứng liên quan đến mệt mỏi là: các phàn nàn về yếu toàn thân hoặc nặng chân tay, giảm tập trung hoặc chú ý, giảm năng lượng, tăng nhu cầu nghỉ ngơi, giảm quan tâm đối với các hoạt động bình thường, mất ngủ hoặc ngủ li bì, có các giấc ngủ nặng nề hoặc không khỏe mạnh sau giấc ngủ, khó hoàn thành các công việc hàng ngày khiến cho cảm thấy mệt mỏi, gặp các vấn đề về trí nhớ ngắn hạn, và tính khí thất thường (chẳng hạn, buồn bã, thất vọng, hoặc hưng phấn). Nếu năm hay nhiều hơn các triệu chứng này xuất hiện hàng ngày hoặc gần như hàng ngày trong thời gian 2 tuần, thì được chẩn đoán là mệt mỏi cần được điều trị.

Sử dụng các câu hỏi này ước tính được rằng mệt có tại thời điểm chẩn đoán là khoảng 50% ở những người bị ung thư, và có thể tăng đến 60-96% ở những người bị ung thư trong giai đoạn điều trị.

Ngoài ung thư, các bệnh nghiêm trọng khác mà mệt được kiểm tra để can thiệp bao gồm bệnh nghẽn phổi mãn tính, bệnh về thần kinh vận động, xơ nang, mất trí nhớ, Parkinson, HIV/hội chứng suy giảm miễn dịch, và đa xơ cứng. Các nguyên nhân gây mệt mỏi được công nhận bao gồm thiếu máu, mất nước, nhiễm trùng, suy dinh dưỡng, đau, trầm cảm, rối loạn giấc ngủ, lo âu, suy tuyến giáp, tiến triển bệnh, và teo cơ và suy giảm thích nghi. Một đặc điểm của mệt ở người bệnh là cảm thấy mệt khi không phải gắng sức và thậm chí sau khi nghỉ ngơi. Người bệnh phàn nàn về giảm khả năng thực hiện các hoạt động bình thường trong cuộc sống hàng ngày, chậm phục hồi thể chất sau khi làm việc, và giảm độ tập trung.

Kiểm soát mệt bao gồm các thuốc như thuốc chống trầm cảm, thuốc giảm đau, thuốc kích thích, thuốc chống lo âu và các thuốc bổ sung dinh dưỡng. Các phương pháp không dùng thuốc bao gồm tư vấn thực hành cải thiện giấc ngủ, tập thể dục, và các kỹ thuật thư giãn, nghỉ ngơi. Erythropoietin và darbepoetin, các thuốc kích thích sản xuất hồng cầu, là hiệu quả, nhưng có thể làm giảm tuổi thọ, và tác dụng phụ này hạn chế việc sử dụng chúng. Theo các tài liệu đã có, không có thuốc nào làm thuốc kích thích thần kinh trung ương khác ngoài methylphenidat thể hiện rõ các lợi ích đã được xác nhận về chống mệt (tham khảo, chẳng hạn, Payne và các đồng tác giả, 2012). Mệt được coi là tình trạng cần được ưu tiên nghiên cứu bởi vì các tác dụng phụ khác của điều trị

ung thư, như đau và buồn nôn, được kiểm soát khá tốt, nhưng mệt thì chưa được kiểm soát tốt.

Dùng tại chỗ chất “làm mát động” như DIPA-1-7 hoặc DIPA-1-8 có thể có ích để chống mệt mỏi, làm tươi mới, và thêm sinh lực.

Tăng cường nhận thức:

Mong muốn tự nhiên của con người là muốn được thể hiện tốt, cả về mặt thể chất và mặt tinh thần. Các chất hóa học được chỉ định để nâng cao hiệu suất thuộc hai loại: các chất làm tăng khả năng thể chất, chẳng hạn, các steroid đồng hóa hoặc các vitamin, và các chất làm tăng chức năng nhận thức. Các thuốc là “chất làm tăng chức năng nhận thức” (cognitive enhancers - CEs) còn được gọi là thuốc bổ thần kinh hoặc thuốc hỗ trợ thần kinh, và bao gồm các chất như cafein, amphetamin, metylphenidat, nicotin, donepezil, và modafinil. Các CEs được chỉ định để làm tăng khả năng thực hiện các việc như tư duy trừu tượng, chú ý, thái độ, vận động não, hiểu sâu, nhận thức, tư duy sáng tạo, tư duy phê phán, tăng tính tò mò, khả năng điều hành, khả năng đưa ra các quyết định, khả năng ghi nhớ hình ảnh, cảm xúc và cảm nhận, mục tiêu và khả năng thiết lập mục tiêu, khả năng tưởng tượng, trí thông minh, suy nghĩ nội tâm, khả năng giải quyết vấn đề bằng cách tiếp cận gián tiếp và sáng tạo, khả năng học, ghi nhớ, tính nhẩm, động lực, nhận thức, nhân cách và hồi tưởng (nhớ lại).

Nhận thức có ý thức về thế giới hình ảnh phụ thuộc vào hệ thống thị giác để chụp các đường nét của hình ảnh lên võng mạc và để truyền nó đến não để nhận thức và hiểu. Chức năng nhận thức là tổng hợp của ghi nhớ, trí thông minh, sáng tạo và chú ý. Khả năng chú ý của con người còn được chia thành mức độ chú ý (trạng thái cảnh giác) và chú ý có chọn lọc (khả năng tập trung vào và giải quyết nhiệm vụ mà không bị phân tâm). Mạng lưới não điều khiển khả năng chú ý và cơ chế được lý của nó đã được nghiên cứu và báo cáo (tham khảo, chẳng hạn, Lanni và các đồng tác giả, 2008). Các cơ chế dẫn truyền thần kinh của một số CEs đã được nghiên cứu. Các thuốc như amphetamin và metylphenidat làm tăng sự cảnh giác thông qua các đường truyền catecholamin và nicotin và donepezil có thể có ảnh hưởng đến chú ý có chọn lọc thông qua các đường truyền cholinergic. Hệ thống thị giác là đặc biệt quan trọng đối với sự sống còn của một sinh vật và nó được ước tính bởi các nhà sinh lý học thần kinh rằng ít nhất 90% của hoạt động não được tập trung vào việc xử lý và diễn giải các hình ảnh đưa vào.

Không phải tất cả các chất hóa học đều ảnh hưởng đến việc nâng cao hiệu suất của não/hành vi. Ví dụ, rượu (etanol) và cần sa không phải là các chất làm tăng chức năng nhận thức. Sự suy giảm trong hoạt động nhận thức được gọi là rối loạn chức năng nhận thức (hoặc suy giảm) và có thể được biểu hiện như mệt, buồn ngủ, mất trí nhớ, và không có khả năng học tập, đưa ra các quyết định, hoàn thành các công việc, hoặc làm theo các chỉ dẫn. Rối loạn chức năng nhận thức dẫn đến việc giảm năng suất lao động, tai nạn giao thông, không có khả năng thực hiện công việc, mệt ban ngày/buồn ngủ. Có nhiều tình trạng dẫn đến rối loạn và suy giảm chức năng nhận thức bao gồm tuổi già, lo âu, trầm

cảm, Alzheimer, đột quỵ, Parkinson, ngủ rũ, mất ngủ, rối loạn nhịp ngày đêm, nghẽn thở khi đang ngủ, và trầm cảm.

Việc sử dụng các thuốc như CEs một cách lành mạnh, chẳng hạn, trong môi trường học thuật và kinh doanh, đang là đối tượng của nhiều tranh cãi (tham khảo, chẳng hạn, Talbot, 2009; Greely, 2008). Hiện nay, các thuốc được sử dụng này đòi hỏi chất hoạt tính này thâm nhập vào máu, và tác động lên các enzym hoặc các thụ thể của hệ thần kinh trung ương. Phương pháp sử dụng CE được đề xuất ở đây là bôi cục bộ một chất có hiệu quả “làm mát động” lên bề mặt ngoài của da mặt không có sự xâm nhập trực tiếp hóa học trực tiếp nào vào não.

Người ta có thể hỏi rằng vì sao cần làm tăng chức năng nhận thức bằng hợp chất DIPA. Nếu bạn hỏi một người sống ở vùng khí hậu lạnh (chẳng hạn, Na Uy, Nga, hoặc Hàn Quốc) rằng không khí lạnh thổi vào mặt có đánh thức bạn và giúp bạn suy nghĩ được rõ ràng hơn không, thì họ sẽ nói là điều này là hiển nhiên và ai cũng biết. Thời tiết lạnh khiến cho con người suy nghĩ mạch lạc hơn. Cảm giác làm mát động được sinh ra bởi tác động của DIPA-1-7 là trường hợp tương tự.

Không muốn bị ràng buộc bởi một lý thuyết cụ thể nào, tác giả sáng chế đưa ra một giả thuyết sau để giải thích cho hiện tượng này. Khoảng 200 triệu năm trước đây các một số các sinh vật nhất định cần có khả năng kiểm soát việc sinh nhiệt cho quá trình trao đổi chất (sử dụng nhiệt) và để duy trì ổn định nhiệt độ bên trong cơ thể (máu nóng). Quá trình tiến hóa này, từ loài “máu lạnh” thành loài “máu nóng”, giúp cho các loài này có thể thích nghi tốt hơn và sống sót trong môi trường nhiều thay đổi. Mặc dù con người chủ yếu phát triển trong môi trường sống ấm áp, quá trình di cư cũng khiến cho con người đối mặt với cái lạnh. Mát là tín hiệu đầu tiên cảnh báo nhu cầu cần duy trì nhiệt và là tín hiệu thần kinh lan tỏa và chủ đạo để đảm bảo sự tồn tại của sinh vật, vì bộ máy trao đổi chất của cơ thể hoạt động hiệu quả tại, và phụ thuộc vào, một nhiệt độ không đổi. Khi bị lạnh, sinh vật sẽ suy nghĩ và tìm cách để sống sót. Phản ứng này được thiết lập vào não, và hoạt động như một khuôn mẫu để làm tăng chức năng nhận thức.

Cảm giác khó chịu trên da mặt:

Các cảm giác “làm mát động” mạnh mẽ được sinh ra bởi DIPA-1-7 và DIPA-1-8 còn được đánh giá thêm các hiệu quả chống ngứa (và chống đau nhức khác) trên da. Như được thấy trong các Ví dụ Thực tiễn được mô tả ở đây, 20mg/mL dung dịch, được bôi bằng phương tiện lấy thuốc đầu cuốn bông đã làm ngừng cảm giác ngứa và khó chịu gây ra bởi viêm da tiếp xúc ở ba cá nhân tình nguyện.

Thuốc bôi có thể làm giảm cảm giác khó chịu có rất nhiều ứng dụng, bao gồm:

(a) làm dịu sự kích ứng, ngứa và đau do nhiều dạng viêm da (thể dị ứng, tiếp xúc, và kích ứng);

(b) đau do da bị cháy, bị tổn thương, bị bệnh, thiếu oxy, hoặc bị kích ứng (chẳng hạn, da bị tổn thương sau phẫu thuật lazer, các vết loét do tiểu đường, cháy nắng, bị bức xạ), và từ các quy trình mổ mở ổ vết thương;

(c) ngứa và cảm giác khó chịu do các nhiễm trùng da, côn trùng đốt, cháy nắng, điều trị quang động da (chẳng hạn, keratoza quang hóa, ung thư biểu mô tế bào đáy), bệnh xơ cứng thể địa y;

(d) ngứa do khô, vảy nến, hoặc viêm da tiết bã;

(e) viêm niêm mạc, viêm miệng, viêm môi, ngứa môi, từ các vết loét do lạnh hoặc viêm lợi;

(f) ngứa hậu môn, cảm giác khó chịu do bị trĩ, đau do các vết nứt ở hậu môn, đau hoặc ngứa do bị rò hậu môn, đau sau phẫu thuật trĩ, viêm đáy chậu, viêm bộ phận sinh dục và cảm giác khó chịu do nhiều nguyên nhân cục bộ khác như đi vệ sinh không kiểm soát, phát ban do cọ sát tã vệ sinh, viêm vùng tầng sinh môn;

(g) ngứa và đau âm hộ (chẳng hạn, do nấm candida hoặc tự phát, như nóng rát âm hộ và đau âm hộ mãn tính), giao hợp đau, các viêm nhiễm bộ phận sinh dục, bao gồm mụn và các bệnh lây truyền qua đường tình dục, nhiễm nấm, nhiễm trùng da do virus (đặc biệt là ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch);

(h) cảm giác khó chịu ở mũi và đường thở trên do nghẽn đường thở, chẳng hạn, tắc nghẽn, viêm mũi, hen suyễn, viêm phế quản, khí phế thũng và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, khó thở, ngưng thở khi ngủ và ngáy; và

(i) viêm kết mạc, kích ứng da, đau do trầy xước, và đau sau phẫu thuật mắt.

Đặc biệt quan tâm là việc sử dụng DIPA-1-7 và DIPA-1-8 để điều trị ngứa da đầu, chẳng hạn, ở da đầu viêm tiết bã viêm và vảy nến; đây là các nhu cầu mà ngành y tế chưa đáp ứng được. DIPA-1-7 còn có thể được sử dụng để làm tươi mới trước hoặc sau khi sử dụng mỹ phẩm cho da, để làm giảm các kích ứng của benzyoyl peroxid trong điều trị mụn trứng cá, và để làm giảm sự tiết bã nhờn và xuất hiện da “dầu”.

Các triệu chứng vận mạch (“Bốc hỏa/Đổ mồ hôi đêm” ở phụ nữ sau mãn kinh):

Bốc hỏa (giãn mạch) và đổ mồ hôi xảy ra trên cơ thể khi hệ thống điều nhiệt của não nhận thức sự cần thiết phải giảm nhiệt độ cơ thể. Sau khi mãn kinh, ít nhất một phần ba số phụ nữ bị “bốc hỏa” (nghĩa là các cảm giác, thoáng qua nhưng lặp đi lặp lại, nóng mặt vào ban ngày và đổ mồ hôi vào ban đêm). Các estrogen thay thế có thể làm giảm các triệu chứng này, nhưng không rõ là liệu pháp thay thế hormone (hormone replacement therapy - HRT) như vậy có an toàn hay không. Các cơn đổ mồ hôi vào ban đêm và lúc rạng sáng là đặc biệt bất tiện vì ga giường trở nên ẩm và phải thay ga mới hàng ngày hoặc thường xuyên hơn. Các cơn “bốc hỏa/đổ mồ hôi đêm” có thể xảy ra thường xuyên, trung bình 14 lần một tuần. Bên cạnh HRT, các phương pháp trị liệu khác, như

tập yoga, châm cứu và sử dụng nội tiết tố nữ có nguồn gốc thực vật, không thể hiện rõ hiệu quả.

Các hợp chất DIPA là các chất tiềm năng, có thể vượt qua rào cản da để thâm thấu vào máu, phát huy tác dụng toàn thân. Một phương pháp điều trị có thể điều trị các triệu chứng vận mạch là sử dụng tại chỗ DIPA-1-6 hoặc DIPA-1-7 qua cao dán giải phóng hoạt chất có kiểm soát. Hiệu quả toàn thân của hợp chất DIPA sẽ làm tăng cảm giác mát để chống lại việc hoạt hóa các cơ chế mất nhiệt trung tâm (giãn mạch và đổ mồ hôi). Cao dán có thể được dán ban đêm vào vị trí thuận tiện trên cơ thể, chẳng hạn, chỗ phần da trên hốc lõm trên xương đòn hoặc chỗ phần da trên cơ ức đòn chũm, và hợp chất DIPA được giải phóng sẽ ức chế “đổ mồ hôi đêm.” Theo cách khác, hợp chất DIPA (chẳng hạn, DIPA-1-6, DIPA-1-7, hoặc DIPA-1-8) có thể được bôi vào da như kem hoặc lotion.

Chất chẩn đoán dị giác:

Người bệnh bị đau do bệnh dây thần kinh thường phải chịu đựng các cảm giác đau sinh ra bởi việc làm mát da một cách bình thường vô hại, một trạng thái được gọi là dị giác lạnh (tham khảo, chẳng hạn, Wasner và các đồng tác giả, 2008). Dị giác lạnh được thấy ở một số bệnh nhân tiểu đường bị đau, nhưng công cụ chẩn đoán đơn giản để phân biệt đau do bệnh dây thần kinh với đau thể xơma là chưa có. Một chất như DIPA-1-7 được bôi vào da có thể hữu dụng cho việc chẩn đoán này và hỗ trợ trong việc lựa chọn phương pháp tốt nhất cho điều trị. Dung dịch metol 40% trong alcohol được sử dụng làm chất điều trị, nhưng các kết quả lâm sàng là khá mơ hồ (tham khảo, chẳng hạn, Binder và các đồng tác giả, 2011).

Ngăn ngừa sự giảm nhiệt sau phẫu thuật và run sau gây mê:

Bệnh nhân phẫu thuật có thân nhiệt giảm nhẹ trong giai đoạn phẫu thuật (33 đến 36,4°C) và bị run sau gây mê có nguy cơ bị biến chứng xấu, bao gồm giảm khả năng phục hồi vết thương, tăng tình trạng chảy máu, và các rối loạn tim (tham khảo, chẳng hạn, Buggy và các đồng tác giả, 2000). Một nghiên cứu gợi ý rằng một chất chủ vận TRPM8 như metol, bằng cách tạo ra các cảm giác lạnh, có thể nâng cao được nhiệt độ cơ thể (tham khảo, chẳng hạn, Tajno và các đồng tác giả, 2011). Một chất như DIPA-1-7, bằng cách nâng cao độ nhạy cảm với cái lạnh, có thể hữu dụng làm thuốc điều trị chống lại sự giảm nhiệt sau phẫu thuật. Ở chuột, tiêm DIPA-1-7 gây ra hiện tượng lắc, làm tăng nhiệt độ cơ thể, và rút ngắn thời gian bị gây mê của thuốc pentobarbital, như được đo bằng sự phục hồi phản xạ cân bằng. Các tác dụng dược lý này sẽ chống lại tác động làm giảm nhiệt độ cơ thể của thuốc gây mê.

Tá dược:

Trong dược phẩm và mỹ phẩm, thuật ngữ “chất phụ trợ” là chất bổ sung, trong điều trị hoặc trong sản xuất, được sử dụng để làm tăng hiệu quả hoặc độ an toàn của chất chính, điều trị hoặc sản xuất, hoặc để tạo điều kiện thuận lợi cho việc sử dụng nó. Các hợp chất DIPA làm giảm cảm giác khó chịu của da,

có hoạt tính chống đau nhức, và có tác dụng trong chưa đầy 1 phút sau khi dùng. Các chất này là các chất phụ trợ lý tưởng cho các dược phẩm và mỹ phẩm dùng để bôi da.

Nếu chất chính là một chất gây kích ứng da, thì chất phụ trợ này có thể được sử dụng để làm giảm sự kích ứng, và do đó cải thiện được mức chịu đựng và tuân thủ liệu dùng của người bệnh. Ví dụ, một chất phụ trợ như DIPA-1-7 có thể được bổ sung vào chế phẩm trị mụn trứng cá có chứa benzoyl peroxit. Benzoyl peroxit, chất chính, có tác dụng như một chất lột da, làm tăng lượng tế bào, và làm giảm mụn trứng cá, nhưng nó là một chất gây kích ứng da và có thể gây ra cháy da, sưng, và đau khi được bôi vào da. Tương tự, imiquimod (Aldara®), được sử dụng làm chất chính để điều trị mụn cóc ở bộ phận sinh dục và ung thư da, có thể gây ra phỏng rộp và đau, và chất phụ trợ như DIPA-1-7 hoặc DIPA-1-8 có thể giúp người bệnh tăng mức chịu đựng và tuân thủ dùng các thuốc này.

Chất phụ trợ như DIPA-1-7 có thể được sử dụng để làm tăng hiệu quả “rõ ràng: của một thành phần chính khác, và nhờ đó tăng mức chịu đựng và sự tuân thủ đơn thuốc của người bệnh. Ví dụ, DIPA-1-7 ở nồng độ khoảng từ 0,5 đến 2%, làm mất cảm giác ngứa trong một phút sau khi dùng. Nếu được kết hợp với một steroid kháng viêm, chế phẩm có thể dễ dùng hơn là dùng riêng steroid kháng viêm, là chất cần thời gian dài để phát huy tác dụng. Các steroid kháng viêm, như hydrocortison, triamxinolon, và clobetasol được sử dụng đối với các trường hợp bị cảm giác khó chịu trên da trong các rối loạn như bị côn trùng đốt, viêm da tiếp xúc, chàm dị ứng và bệnh vẩy nến. Việc sử dụng DIPA-1-7 làm chất phụ trợ, ngoài việc giúp loại cảm giác ngứa, có thể còn giúp giảm liều hoặc tần suất sử dụng thành phần chính, mà vẫn đạt được hiệu quả điều trị tương đương. Lợi ích của chất phụ trợ này sẽ đặc biệt hữu ích trong việc sử dụng các steroid cho da, vì các tác dụng phụ không mong muốn nổi tiếng của các chất steroid làm suy thoái lớp collagen, mỏng mô và tăng nhạy cảm với các nhiễm trùng. Chất phụ trợ mà giảm được liều hoặc tăng được hiệu quả của thành phần chính rất có giá trị. Các chất chống ngứa khác là nhôm axetat, và stronti clorua hoặc stronti nitrat.

Đối với các rối loạn về da, các chế phẩm của sáng chế còn có thể được sử dụng làm các chất phụ trợ cho các quy trình điều trị da bằng chiếu tia, điều trị bằng laser, liệu pháp lạnh, hoặc chiếu UV.

Các dược phẩm có thể được sử dụng, kết hợp hoặc tuân tự với chất phụ trợ DIPA bao gồm các chất steroid kháng viêm, thuốc giảm đau kháng viêm, thuốc kháng histamin, các thuốc co mạch amin cường giao cảm, thuốc tê, thuốc kháng sinh, thuốc trị mụn, retinoid bôi, thuốc bôi mụn cóc bộ phận sinh dục và ung thư da, thuốc chống nhăn và lão hóa da, thuốc điều trị trĩ, thuốc điều trị ngứa âm hộ, làm ẩm da, và các chất chống tróc sừng.

Ví dụ về các chất steroid kháng viêm bao gồm hydrocortison, clobetasol, clobetasol propionat, halobetasol, prednisolon, dexametason, triamxinolon axetonit, fluoxinolon axetonit, fluoxinonit, hydrocortison axetat, prednisolon

axetat, metylprednisolon, dexametason axetat, betametason, betametason valerat, flumetason, fluticason, fluorometolon, beclometason dipropionat, v.v.

Ví dụ về các chất kháng viêm giảm đau bao gồm metyl salixylat, monoglycol salixylat, aspirin, indometaxin, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen, naproxen, pranoprofen, fenoprofen, sulindac, fenclofenac, clidanac, flurbiprofen, fentiazac, bufexamac, piroxicam, pentazoxin, v.v.

Ví dụ về thuốc kháng histamin bao gồm diphenhydramin hydroclorua, diphenhydramin salixylat, diphenhydramin, clorpheniramin maleat, prometazin hydroclorua, v.v.

Ví dụ về các thuốc co mạch amin giao cảm bao gồm phenylephrin hydroclorua, oxymetazolin, naphazolin, và các chất chủ vận thụ thể imidazolin khác được sử dụng để chống xung huyết và đỏ mũi và giãn mạch trên bề mặt nhãn cầu.

Ví dụ về chất gây mê cục bộ bao gồm dibucain hydroclorua, dibucain, lidocain hydroclorua, lidocain, benzocain, pramoxin hydroclorua, tetracain, tetracain hydroclorua, oxyprocain hydroclorua, mepivacain, piperocain hydroclorua, v.v.

Ví dụ về các thành phần giữ ẩm cho da bao gồm ba loại là các chất giữ ẩm, các chất làm mềm và các chất bảo quản. Các chất giữ ẩm, như urea, glycerin và các axit alpha hydroxy, giúp hấp thu lượng ẩm từ không khí và giữ nó trong da. Các chất làm mềm, như lanolin, dầu khoáng và petrolatum, giúp điền đầy những khoảng trống giữa các tế bào da, bôi trơn và làm mịn da. Các chất bảo quản giúp ngăn sự phát triển của vi khuẩn trong các chất dưỡng ẩm. Các thành phần mà kem dưỡng ẩm có thể có bao gồm các vitamin, các chất khoáng, các chiết xuất từ thực vật và hương liệu.

Ví dụ về các kháng sinh bao gồm neomycin, erythromycin, và chất kháng virus docosanol (Abreva®), và các chất thử nghiệm như N,N-dichlorodimethyltaurin. Các chất bôi trị mụn trứng cá bao gồm benzoyl peroxit, resorxinol, resorxinol monoaxetat, và axit salixylic. Các chất trị mụn trứng cá khác bao gồm các retinoid bôi như adapalen và isotretinoin (Retin-A, Differen, và Tazorac). Ví dụ về các chất tiêu sừng bao gồm các chất như axit alpha-hydroxy, axit glycolic, và axit salixylic.

Hợp chất phụ trợ DIPA có thể được sử dụng làm dược phẩm là các chất hữu dụng cho điều trị người cũng như cho sử dụng điều trị thú y.

Nghiên cứu 1

Độc tính

Các nghiên cứu độc tính sơ bộ đã được tiến hành trên DIPA 1-7. Nó không gây đột biến gen trong thử nghiệm Ames (các chủng TA 98 và TA100, có và không có kích hoạt gan) (các thử nghiệm được thực hiện bởi Apredica, Watertown, MA, USA).

DIPA-1-7, được hòa tan trong 3% etanol/97% 1,2-propanediol, hoặc riêng tá được lỏng, được cho dùng ở liều 20mg/kg bôi quanh miệng trong 7 ngày (N=10 mỗi nhóm) cho chuột đực, và vào ngày thứ 8, giết các con chuột này bằng natri pentobarbital và lấy các bộ phận chính (thân, tim, gan, phổi, thận, tinh hoàn, não) và đem cân. Mô tim (tâm thất và van tim) và các mẫu gan được nhuộm hematoxylin và eosin và kiểm tra mô học. Không có sự khác biệt đáng kể về khối lượng của thân hoặc các nội tạng giữa hai nhóm, đánh giá mô học tim, gan là bình thường.

Nghiên cứu 2

Nhiệt độ của mô

Các hợp chất của sáng chế mô phỏng các cảm giác triu tượng về nhiệt, nhưng không làm thay đổi nhiệt độ của mô. Nhiệt độ trung bình da trán của các đối tượng (N=5) được đo sau khi bôi DIPA-1-7 (bằng khăn với nồng độ 20mg/mL trong nước cất) lên da trán. Các kết quả được ghi trong bảng sau. Các đối tượng đều cho biết hiệu quả làm mát của DIPA-1-7 trên da kéo dài 30-45 phút; tuy nhiên, nhiệt độ da không hề bị ảnh hưởng.

Thời gian	Nhiệt độ (°C)	
	Đối chứng	DIPA-1-7
Trước	37,3	37,4
0 phút	37,2	37,4
15 phút	37,5	37,5
30 phút	37,1	37,1
45 phút	37,4	37,2
60 phút	37,0	37,1

Nghiên cứu 3

Hiệu quả tạo cảm giác của các hợp chất trên bề mặt da

Khi một hợp chất thử nghiệm được bôi lên da, có thể mô tả các cảm giác mà nó mang lại. Chất lượng của các cảm giác do từng hợp chất tạo ra cho thấy các tính chất của chúng là khác biệt. Chất lượng mà các cảm giác đó gợi lên, mô tả, và cơ chế tác động được đề xuất được tóm tắt trong bảng sau. Đối với bất kỳ hợp chất nào, có thể có một số hoạt tính tương tự nhau, nhưng thông thường một hợp chất chỉ tạo ra một hoặc hai cảm giác. Ví dụ icilin là một chất chỉ tạo mát, và hơi “lạnh”. DIPA-1-6 và DIPA-1-7 là tạo sự dễ chịu đặc biệt, “làm mát động” mãnh liệt. DIPA-1-8, 2-6, và 2-7 là các chất tạo cảm giác lạnh sâu.

Dạng cảm giác	Mô tả	Các cơ chế được cho là tác động lên các nơ-ron cảm giác
Không hoạt động	Không có hiệu quả	-
Mát, ổn định và dễ chịu	Mát	Kích thích được cân bằng giữa tĩnh và động
Lạnh, ổn định, nhưng hơi tê tê	Lạnh	Kích thích dạng tĩnh cao hơn
Làm mát động, mãnh liệt mát/lạnh, mạnh tươi mới	Làm mát động	Kích thích dạng động cao hơn
Thổi lạnh mạnh, đôi khi bị rát	Lạnh công	Kích thích tĩnh và động, và cả các vị trí cảm thấy đau

Ngay cả khi các tác dụng làm mát/lạnh đã hết, một số hợp chất vẫn có “hiệu ứng hồ chứa.” Thực nghiệm cho thấy, hiệu quả này được đo 1 giờ sau khi hết tác dụng bằng cách đặt khăn nóng và sau đó là khăn lạnh lên vị trí đã bôi thuốc và xác định xem liệu tác dụng làm mát/lạnh có trở lại ít nhất 30 phút không. Nếu điều này xảy ra, thì là có “hiệu ứng hồ chứa” tốt. “Hiệu ứng hồ chứa” cũng có thể được tạo ra nhờ chuyển động của không khí, nhưng các điều kiện cho chuyển động của không khí khó tiêu chuẩn hóa. “Hiệu ứng hồ chứa” của DIPA-1-7 trên da có thể là do thuốc còn lại được kích hoạt lại để kích thích các nơ-ron thần kinh cảm giác động/tĩnh.

Trong các nghiên cứu được mô tả ở đây, cảm giác mát/lạnh được đánh giá là 0, 1, 2, hoặc 3 với: 0 là không thay đổi; 1 là hơi mát, hoặc hơi lạnh; 2 là dấu hiệu mát hoặc lạnh rõ ràng; và 3 là mát động mạnh hoặc lạnh sâu. Các cảm giác được ghi lại sau mỗi 5 đến 15 phút, cho đến khi ít nhất có hai số không.

Thời điểm bắt đầu được tính là thuốc có tác dụng là khi đạt được 2 đơn vị độ mát.

Quãng thời gian thuốc có tác dụng được xác định bằng khoảng thời gian là hiệu của thời điểm hết tác dụng trừ đi thời điểm bắt đầu có tác dụng của thuốc. Thời điểm hết tác dụng của thuốc được xác định là thời điểm mà cường độ mát giảm xuống dưới 2 đơn vị, còn trước đó vẫn trên 2 đơn vị. Một hợp chất không có hoạt tính được xác định là hợp chất mà không đạt được tác dụng làm mát trên 2 đơn vị trong thời gian 5 phút hoặc hơn kể từ thời điểm sử dụng thuốc. Thời điểm hết tác dụng đôi khi không ổn định đối với các hợp chất có tác dụng trong hai hoặc nhiều giờ, vì cảm giác mát/lạnh có thể dao động do các biến môi trường như ánh sáng mặt trời, gió, hoạt tính, và “hiệu ứng hồ chứa.” Ví dụ, DIPA-1-8 và 2-8 có tác dụng kéo dài đặc biệt trên da.

Hiệu quả của các hợp chất thử nghiệm lên da quanh ổ mắt, da má (gò má), và da trán được xác định.

Các hợp chất được thử nghiệm bôi lên da quanh ổ mắt. Các hợp chất thử nghiệm được bôi lên mi mắt khép kín bằng gạc bông (0,4g, hình chữ nhật,

50mm x 60mm; của CS-being, Daisan Cotton, Japan). Các hợp chất thử nghiệm được sử dụng với nồng độ 1mg/mL trong nước cất. Thời gian tác dụng cảm giác được đo bằng đồng hồ bấm. Mức độ “làm mát động” được cho điểm từ 0 đến +++, với các bước trung gian là + và ++. Hiệu quả chống mệt mỏi được công nhận chỉ khi đạt đủ “làm mát động.”

Các kết quả được ghi trong bảng sau.

Mã	R ₃	Số nguyên tử C	Chất lượng cảm giác	Chống mệt mỏi	Tác dụng (giờ)	Kích ứng da quanh mắt
1-5	5	11	động	+	0,5	Không
DIPA-1-6	6	12	động	++	3,8	Có
DIPA-1-7	7	13	động	+++	4,2	Không
DIPA-1-8	8	14	mát	++	2,1	Không
DIPA-1-9	9	15	mát	0	3,0	Không
2-4	4	12	mát	0	0,1	Không
2-5	5	13	mát	+	2,1	Không
2-6	6	14	mát	++	6,2	Có
2-7	7	15	mát	+	1,2	Có
2-8	8	16	mát	+	1,3	Không

Các hợp chất đã được thử nghiệm trên da gò má và da trán. Các hợp chất thử nghiệm được bôi vào da của trán và gò má sử dụng bông gạc (0,4g, hình chữ nhật, 50mm x 60mm; của CS-being, Daisan Cotton, Japan). Các hợp chất thử nghiệm được sử dụng với nồng độ 20mg/mL trong nước cất. Thời điểm bắt đầu có tác dụng và thời gian tác dụng được đo bằng đồng hồ bấm. Mức độ “làm mát động” được chấm điểm từ 0 đến +++, với các bước trung gian là + và ++. Hiệu quả chống mệt mỏi được công nhận chỉ khi đạt đủ “làm mát động.”

Các kết quả được ghi trong bảng sau.

Mã	R ₃	Số nguyên tử C	Bắt đầu có tác dụng (phút)	Chất lượng cảm giác	Chống mệt Mệt	Thời gian kéo dài (giờ)	Hiệu ứng hồ chứa
1-5	5	11	~1	động	0	0,5	Không
DIPA-1-6	6	12	~1	động	++	1,3	Có
DIPA-1-7	7	13	~1	động-buốt	+++	3,2	Có
DIPA-1-8	8	14	~1	lạnh-buốt	++	4,0	Có
DIPA-1-9	9	15	~2	mát	0	2,0	Không
2-4	4	12	~1	mát	0	0,3	Không
2-5	5	13	~1	mát	0	1,1	Có
2-6	6	14	~2	lạnh	+	1,5	Có
2-7	7	15	~2	lạnh	+	2,4	Có
2-8	8	16	5	lạnh	0	5,6	Có

Các hợp chất mã 3-1 và 3-2 được thử nghiệm và thấy là không có tác dụng lên da quanh ổ mắt, và gò má/da trán.

Đáng chú ý, DIPA-1-7 tạo ra một cách có chọn lọc cảm giác khác thường là “làm mát động” và cũng có cả các hiệu quả chống mệt mỏi. Từ các thông tin trên, có thể thấy rằng, trong số các hợp chất này, DIPA-1-7 gợi lên cảm giác “làm mát động” trên bề mặt quanh ổ mắt và gò má/trán. Một hợp chất khác có các tính chất tương tự là DIPA-1-8, nhưng hợp chất này tạo cảm giác lạnh/lạnh buốt hơn, mặc dù nó có tính chất mong muốn là thời gian tác dụng kéo dài trên bề mặt da gò má/trán. Thời gian tác dụng của DIPA-1-7 và DIPA-1-8 trên da làm tăng giá trị của các chất chống mệt mỏi, đặc biệt là đối với mệt do bệnh mãn tính. Như được thể hiện trong các Ví dụ Thực tiễn được mô tả sau đây, một lần sử dụng DIPA-1-7 là đủ để chống lại sự mệt mỏi và căng thẳng do nhiệt trong ít nhất từ ba đến bốn giờ.

Giá trị đặc biệt của DIPA-1-9 là tạo mát dễ chịu, thời gian tác dụng kéo dài sau khi được bôi quanh ổ mắt, và không có bất kỳ sự kích ứng nào. Do đó, nó là chất điều trị đặc biệt thích hợp cho giải tỏa khó chịu trong mắt.

Nghiên cứu mối tương quan cấu trúc-hoạt tính không cho thấy bất kỳ thuộc tính nào của DIPA-1-7 có thể dẫn đến dự đoán được về các tính chất độc đáo này của nó. Ví dụ, làm mát động được thấy ở hợp chất mã 2-5 lên bề mặt hầu-họng, nhưng 2-5 lại không tạo ra được cảm giác khi được bôi lên da bằng khăn.

Các tính chất cảm giác về hiệu quả chống mệt mỏi của các hợp chất DIPA và thời gian tác dụng kéo dài của chúng là không thể dự đoán được khi dựa vào các mối tương quan tiêu chuẩn của các thông số ưa béo và ưa nước. Đối với thời gian tác dụng kéo dài lên da gò má/da trán, số cacbon trên R₃ tăng làm tăng thời gian làm mát kéo dài, như có thể dự đoán trên cơ sở tính ưa béo, nhưng các tác dụng quanh ổ mắt lại chỉ ra tính ưa nước cũng quan trọng đối với

các tác dụng chống mệt mỏi. Trong phần về “Các cơ chế thụ thể”, tầm quan trọng của phân tích điện lên oxy phosphinoyl đối với liên kết hydro và “bật-tắt” hoặc “nhanh chóng liên kết-phân ly” để kích hoạt việc làm mát động đã được thảo luận. Các kết quả thu được về các tính chất có chọn lọc của DIPA-1-7 và DIPA-1-8 là không ngờ, đáng ngạc nhiên, và có tính ứng dụng khả thi đối với việc chống mệt mỏi và chống cảm giác đau.

Nghiên cứu 4

Hoạt tính chủ vận của các hợp chất lên TRPM8

Các hiệu quả in vitro của các hợp chất thử nghiệm được đánh giá trên kênh hTRPM8 nhân dòng vô tính (được mã hóa bởi gen TRPM8 của người, được biểu hiện trong các tế bào CHO) sử dụng bộ Fluo-8 canxi và Thiết bị Đọc Tạo ảnh Huỳnh quang (FLIPR^{TETRA}TM). Các thử nghiệm này được thực hiện bởi ChanTest Corporation (14656 Neo Parkway, Cleveland, OH 44128, USA).

Các hợp chất thử nghiệm và các dung dịch đối chứng dương tính được so sánh bằng cách pha loãng các dung dịch độc trong dung dịch nước muối sinh lý đệm HEPES (HEPES-buffered physiological saline - HBPS). Các công thức chứa hợp chất thử nghiệm và đối chứng được nạp vào các tấm 384 lỗ kính xếp theo hàng chứa polypropylen, và được đặt vào thiết bị FLIPR (Molecular Devices Corporation, Union City, CA, USA). Các hợp chất thử nghiệm được đánh giá ở 4 hoặc 8 nồng độ với $n = 4$ lần lặp lại cho mỗi đánh giá. Hợp chất đối chứng là L-metol, một chất chủ vận TRPM8 đã biết. Các tế bào thử nghiệm là các tế bào Buồng trứng Chuột đồng Trung Quốc (Chinese Hamster Ovary - CHO) được truyền nhiễm ổn định với ADN TRPM8 của người.

Đối với thử nghiệm FLIPR^{TETRA}TM, các tế bào được phết vào mặt đen của đĩa 384 lỗ, các đĩa vi độ chuẩn đáy phẳng và trong suốt (Dạng: BD Biocoat Poly-D-Lysine Multiwell Cell Culture Plate) với mật độ khoảng 30.000 tế bào một lỗ. Các tế bào được ủ ở 37°C qua đêm để đạt được một lớp tương đối đồng nhất cho sử dụng trong thử nghiệm huỳnh quang. Quá trình thử nghiệm loại bỏ các môi trường sinh trưởng và bổ sung 40µL HBPS chứa Fluo-8 trong 30 phút ở 37°C. Bổ sung 10µL hợp chất thử nghiệm, chất mang, hoặc các dung dịch đối chứng trong HBPS vào từng lỗ và đọc trong 4 phút.

Các số liệu nồng độ-đáp ứng được phân tích bằng phần mềm kiểm soát FLIPR, được cung cấp cùng với hệ thống FLIPR (MDS-AT) và được gắn vào phương trình Hill có dạng như sau:

$$\text{ĐÁP ỨNG} = \text{Cơ Sở} + \frac{\text{Cực đại} - \text{Cơ Sở}}{1 + \left(\frac{x_{\text{half}}}{x} \right)^{\text{hệ số}}}$$

trong đó: “Cơ sở” là đáp ứng ở các nồng độ thấp của hợp chất thử nghiệm; “Cực đại” là đáp ứng cao nhất ở các nồng độ cao; “xhalf” là EC₅₀, tức nồng độ hợp chất thử nghiệm tạo ra mức độ kích hoạt bằng một nửa giá trị cực đại; và

“hệ số” là hệ số Hill. Các hình vuông phi tuyến tính được tạo ra giả định mô hình liên kết một-một. Thu được Khoảng Tin cậy 95% sử dụng phần mềm GraphPad Prism 6.

Các kết quả được ghi trong bảng sau.

Mã	EC ₅₀ μM	Khoảng tin cậy 95%	Hiệu lực tương đối
Metol	3,8	2,5 đến 5,6	1,0
1-5	5,6	4,4 đến 7,2	0,7
DIPA-1-6	2,4	1,5 đến 4,0	1,6
DIPA-1-7	0,7	0,5 đến 1,0	5,4
DIPA-1-8	0,7	0,5 đến 1,0	5,4
DIPA-1-9	0,9	0,4 đến 2,5	4,0
2-4	14,5	7 đến 29	0,3
2-5	1,7	1,0 đến 2,9	2,2
2-6	0,8	0,5 đến 1,3	4,7
2-7	1,1	0,6 đến 2,3	3,4
2-8	1,3	0,7 đến 2,3	2,9
3-1	24	8 đến 76	0,2
3-2	4,2	1,6 đến 10,8	0,9

Tất cả các hợp chất này đều được thấy là có tác dụng đầy đủ lên thụ thể: nghĩa là, có đến 100% sự kích hoạt, và các mức liều được thử nghiệm khớp với mối liên hệ sigma liều-đáp ứng.

Các kết quả đối với các hợp chất “di-isopropyl” được minh họa trong FIG. 2.

FIG. 2 là đồ thị đáp ứng (Đơn vị Huỳnh quang Tương đối; % so với giá trị lớn nhất) là hàm logarit của nồng độ hợp chất thử nghiệm (ký hiệu là chất chủ vận), đơn vị đo là μM, đối với mỗi hợp chất 1-5 (tròn), DIPA-1-6 (vuông), DIPA-1-7 (tam giác ngược), DIPA-1-8 (kim cương), hoặc DIPA-1-9 (tam giác đỉnh hướng lên trên).

DIPA-1-7 và DIPA-1-8 là mạnh hơn đáng kể so với 1-5 và DIPA-1-6. Các khoảng tin cậy 95% của DIPA-1-7 và DIPA-1-8 là tương tự với các khoảng tin cậy 95% chồng nhau. DIPA-1-7 có hiệu quả hơn khi tạo ra cảm giác “làm mát động” trên da và trên bề mặt mặt nhãn cầu. Ngoài ra, hiệu lực của DIPA-1-7 và DIPA-1-8 là lớn hơn nhiều so với hiệu lực của 1-5 và DIPA-1-6.

Trong số 12 hợp chất được thử nghiệm, tất cả đều cho thấy có hiệu quả đầy đủ lên thụ thể TRPM8, nghĩa là ở các nồng độ cao được thử nghiệm đạt được ~100% kích thích nhập canxi, và các số liệu này khớp với đường cong sigma liều-đáp ứng. EC₅₀ của các hợp chất mạnh hơn (DIPA-1-6, DIPA-1-7, DIPA-1-8, DIPA-1-9, 2-5, 2-6, 2-7, 2-8) rơi vào khoảng hẹp với các khoảng tin cậy 95% chồng nhau. Không có các tính năng phân biệt giữa các đặc tính kỹ thuật trong số liệu EC₅₀ cho phép đoán được hợp chất nào có tính chất “làm mát

động”. Các thay đổi về cấu trúc của 3-1 và 3-2 dẫn đến việc các hợp chất này giảm đáng kể hoạt tính sinh học.

Nghiên cứu 5

Các nghiên cứu trên dây thần kinh phế vị phân lập: Tác dụng chống đau nhức trực tiếp.

Để xác định xem liệu DIPA-1-7 có tác động trực tiếp lên các dây thần kinh cảm giác không, hợp chất này được thử nghiệm trong mô hình não cô lập được phát triển ở Imperial College, London, U.K. (tham khảo, chẳng hạn, Birrell và các đồng tác giả, 2009; Patel và các đồng tác giả, 2003). Trong thử nghiệm in vitro này, các mảnh dây thần kinh phế vị của chuột được đặt lên một tấm phẳng và các tín hiệu điện được ghi lại sau mỗi lần dùng tại chỗ capsaixin. Capsaixin một chất kích thích đã được biết là gây ra đau khi được bôi vào da và nó sẽ khử cực của dây thần kinh phế vị bị cô lập. Khả năng của các chất này để ức chế sự khử cực gây ra bởi capsaixin được đo.

Tóm lại, các mảnh dây thần kinh phế vị, từ đuôi đến hạch đáy não, được lấy ra khỏi chuột bằng các kẹp chính xác và đặt các mảnh này trong dung dịch Krebs được xúc bọt khí oxy 95% O₂/5% CO₂. Thân dây thần kinh đã được loại màng bọc được gắn vào buồng ghi ‘grease-gap’ và được trộn kỹ với dung dịch Krebs với tốc độ dòng là khoảng 2 mL/phút, và theo dõi hoạt động điện của dây thần kinh bằng các điện cực. Duy trì nhiệt độ của dịch tưới được duy trì ở 37°C bằng bể nước. Các khử cực nào diễn ra khi tưới các dây thần kinh bằng capsaixin (1μM). Sau hai đáp ứng khử cực được lặp lại với capsaixin, DIPA-1-7 được sử dụng với nồng độ 1mg/mL (4μM) trong 10 phút trong dịch tưới sau capsaixin. Sau đó, rửa dây thần kinh bằng dung dịch Krebs cho đến khi các đáp ứng trở lại trạng thái ban đầu và lặp lại thử nghiệm lần nữa với capsaixin. Các kết quả và các vết thu được ở chuột bình thường và chuột bị loại TRPM8 được thể hiện trong FIG. 3.

FIG. 3 thể hiện các vết biểu đồ minh họa, trong vết thứ nhất (“Dạng Hoang dã”), ức chế sự khử cực gây ra bởi capsaixin của thần kinh phế vị của chuột đã được cô lập bằng DIPA-1-7, được trộn kỹ với nồng độ 1mg/mL, và, trong vết thứ hai (“TRPM8 KO”), hầu như không có sự ức chế ở thần kinh phế vị của chuột đã bị lấy TRPM8 KO bằng DIPA-1-7, được trộn kỹ với nồng độ 1mg/mL.

Trong các vết được thể hiện trong hình này, hai đỉnh đầu tiên cho thấy đáp ứng khử cực của thần kinh phế vị của chuột đối với capsaixin (“Caps”). Sau khi dùng DIPA-1-7 (1mg/mL), đáp ứng này bị dập tắt trong thần kinh phế vị của chuột bình thường (“Dạng Hoang dã”), không bị trong thần kinh phế vị của chuột đã loại TRPM8 (TRPM8 knock-out - “TRPM8 KO”).

Tỷ lệ phần trăm ức chế sự khử cực gây ra bởi capsaixin của thần kinh phế vị được cô lập ở chuột bình thường gây ra bởi DIPA-1-7 là khoảng 75%; Tỷ lệ phần trăm ức chế sự khử cực gây ra bởi capsaixin của thần kinh phế vị được cô lập ở chuột đã loại TRPM8 gây ra bởi DIPA-1-7 là khoảng 20%.

Thử nghiệm này thể hiện rõ tác động được lý trực tiếp của DIPA-1-7 lên dây thần kinh cảm giác, là một kết quả ngạc nhiên và ngoài mong đợi. Hơn nữa, đáp ứng giảm ở chuột TRPM8 KO chỉ ra rằng thụ thể đích là TRPM8. Các kết quả này cung cấp bằng chứng mạnh mẽ rằng DIPA-1-7 có thể được sử dụng làm chất chống đau và thụ thể đích là TRPM8.

Capsaixin là một chất chủ vận TRPV1 và việc tìm kiếm một chất đối kháng TRPV1 hiệu quả đã được nhiều công ty dược tích cực tìm kiếm trong hơn mười năm qua. Sáng chế này cho thấy DIPA-1-7 là một chất đối kháng “sinh lý” hiệu quả của TRPV1 ở các nồng độ thấp. DIPA-1-7 tự nó không gây ra sự khử cực, chỉ ra rằng không có hoạt tính chủ vận ở thụ thể “đau” này. Các kết quả này nhấn mạnh tính hữu dụng của DIPA-1-7 làm chất chống đau.

Nghiên cứu 6

Hoạt tính sinh học ở các động vật thí nghiệm

Các động vật có lông - khi bị ướt và lạnh thì có hành vi lắc/rũ lông, như chó bị ướt (tham khảo, chẳng hạn, Dickerson và các đồng tác giả, 2012; Ortega-Jimenez và các đồng tác giả, 2012; Wei, 1981). Lắc là sự lật nhanh sắp ngửa xen kẽ nhau của các cơ quanh trục của chúng, và có thể dễ dàng quan sát và đếm được. “Hành vi lắc ở chó bị ướt lông” đã được nghiên cứu chi tiết ở động vật và hành vi này đã được giải thích là có giá trị đối với sự tồn tại của các động vật này bởi vì lắc, bằng cách rũ nước ra khỏi da, làm giảm nhu cầu tiêu hao năng lượng làm bay hơi để loại bỏ ẩm ướt. Cảm giác gây kích hoạt lắc do đó xuất hiện khi có nước bị mắc kẹt trong lông hoặc lông vũ. Người có ít lông trên da, do vậy không có hành vi lắc. Hành vi tương tự với lắc ở người là run, một trạng thái sinh ra do cảm giác mát/lạnh và ướt được tạo ra.

Hành vi lắc do thuốc ở động vật đã được nghiên cứu (tham khảo, chẳng hạn, Wei, 1981). Ở các điều kiện nhất định, hành vi lắc gây ra do thuốc có thể quan sát được ở chuột được gây mê bằng pentobarbital, và tăng lên khi thân nhiệt bị giảm và lạnh.

Các hợp chất thử nghiệm được đánh giá cho “hành vi lắc ở chó bị ướt lông” là một mô hình làm mát động. Sử dụng quy trình tiêu chuẩn hóa, các hợp chất thử nghiệm được so sánh khả năng kích thích phản ứng lắc. 20mg/kg mỗi hợp chất thử nghiệm được dùng qua đường ống xông cho chuột bạch tạng đục được gây mê bằng pentobarbital. Đếm số lần lắc trong các khoảng 10 phút một trong vòng 40 phút.

Kết quả được ghi trong bảng sau.

Mã	R ₁	R ₂	R ₃	Số nguyên tử C	Chất lượng cảm giác cục bộ trên da gò má	Số lần lắc trong 40 phút
1-5	iPr	iPr	pentyl	11	làm mát động	86 ± 7
DIPA-1-6	iPr	iPr	hexyl	12	làm mát động	56 ± 5
DIPA-1-7	iPr	iPr	heptyl	13	làm mát động	36 ± 4
DIPA-1-8	iPr	iPr	octyl	14	mát	0
DIPA-1-9	iPr	iPr	nonyl	15	mát dịu	0
2-4	sBu	sBu	butyl	12	mát	0
2-5	sBu	sBu	pentyl	13	mát	4 ± 1
2-6	sBu	sBu	hexyl	14	mát	0
2-7	sBu	sBu	heptyl	15	mát	0
2-8	sBu	sBu	octyl	16	mát	0

Ba trong số bốn hợp chất “di-isopropyl” gây lắc mạnh. Các hợp chất “di-secbutyl” hầu như bất hoạt, trừ hợp chất 2-5 gây ra trung bình 4 lần lắc trong thời gian quan sát 40 phút. Ngược lại, các hợp chất 1-5, DIPA-1-6, và DIPA-1-7 gây lắc thường xuyên, trung bình 86, 56, và 36 lần lắc, tương ứng. Hoạt tính mạnh của 1-5 là không bình thường. Khi được bôi lên da, 1-5 tạo cảm giác “làm mát động” tươi mới, nhưng thời gian tác dụng chỉ kéo dài khoảng 30 phút, ngắn hơn đáng kể so với DIPA-1-6 và DIPA-1-7. Thời gian tác dụng ngắn của 1-5 làm hạn chế khả năng sử dụng của nó. Có thể là do kích thước phân tử nhỏ khiến nó có thể dễ dàng được hấp thụ và thâm nhập vào các thụ thể đích, và do đó gây ra hành vi lắc nhiều hơn.

Các kết quả này cung cấp bằng chứng thực nghiệm khách quan một cách mạnh mẽ nhất rằng một số hợp chất tạo ra một cách có chọn lọc cảm giác “làm mát động” và một số khác thì không. Tổng số cacbon trong hợp chất, hoặc số lượng cacbon trong nhóm alkyl lớn nhất có vẻ như không phải là yếu tố quan trọng để quyết định hoạt tính của hợp chất.

Mối quan hệ giữa phản ứng lắc và cảm giác về nhiệt độ còn tiếp tục được nghiên cứu ở chuột được gây mê bằng pentobarbital. Sau khi tiêm gây mê, nhiệt độ trực tràng hạ xuống và đạt khoảng 35°C khoảng 10 phút sau khi thuốc mê có tác dụng. Có thể làm tăng lại thân nhiệt bằng cách đặt con vật lên trên một bề mặt được làm ấm và nhiệt độ cơ thể được duy trì ở 38°C.

Xông ống 20mg/kg DIPA-1-7 cho chuột bạch tạng đục đã được gây mê bằng pentobarbital. Đếm số lần lắc trong 40 phút với các quãng 5 hoặc 10 phút. Với những con chuột không được làm ấm cơ thể, trong thời gian 40 phút DIPA-1-7 gây ra 36 ± 5 lần lắc (N=6). Đối với những con chuột được làm ấm cơ thể, tần số lắc giảm đáng kể xuống 5 ± 2 lần lắc (N=6).

Nghiên cứu này chỉ ra rằng hành vi lắc gây ra bởi DIPA-1-7 bị ức chế bởi nhiệt. Số lần lắc gây ra bởi DIPA-1-7 giảm đến 2/3 khi chuột được gây mê được đặt nằm trên một bề mặt ấm và nhiệt độ cơ thể được duy trì ở 38°C. Do

đó, tần số lắc liên quan đến chỉ ra mối liên hệ giữa hành vi lắc và các cảm giác lạnh và run.

Nghiên cứu 7

Tác dụng lên các vị trí cục bộ trên hộp sọ

DIPA-1-7, hợp chất làm mát động mạnh nhất, được thử nghiệm tại các vị trí cục bộ trên hộp sọ. Bôi dung dịch hợp chất nồng độ 20mg/mL, bằng khăn bông, lên vị trí da trên má, mang tai-cơ nhai má, thái dương, và chỗ phần da xung quanh vùng tai, và hàm dưới, sử dụng các điểm sọ thích hợp (vùng hội tụ các xương trán, đỉnh, thái dương, cánh lớn xương bướm, xương trán, điểm lồi cầu, và góc hàm, tương ứng) làm các mốc. Đáng ngạc nhiên là, tất cả các vị trí này, không phải là má, được cảm nhận thấy ít có cảm giác mát, nếu có. Mát dịu được cảm nhận thấy trên má trong khoảng 30 phút, nhưng tác dụng này có thể là do sự lan tỏa của dung dịch lên các vùng dây thần kinh tiếp nhận cảm giác dưới ổ mắt. Do đó, tác dụng lên ổ mắt và gò má/da trán là có chọn lọc và xác định các đích cấp thuốc quan trọng trên vùng da đầu.

Đầu được biết là vị trí nơi mà việc làm mát có thể giúp giảm sự khó chịu do nhiệt. Theo nghiên cứu được mô tả trong công trình của Nakamura và các đồng tác giả, 2012, mười một đối tượng nam được cho tiếp xúc với nhiệt nhẹ. Các đối tượng này, chỉ mặc quần cộc, được đưa vào phòng khí hậu được duy trì ở nhiệt độ $32,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ với độ ẩm 50%. Khoảng 1,5 giờ sau khi vào phòng, một phương tiện làm mát được khởi động kích thích tưới nước được đặt trên đầu, ngực, bụng hoặc đùi. Các đối tượng cảm nhận thấy làm mát trên mặt và đùi cho hiệu quả giảm khó chịu do nhiệt tốt hơn so với làm mát ngực và bụng.

Trong một nghiên cứu được mô tả trong công trình của Essick và các đồng tác giả, ngưỡng cảm nhận được việc làm mát và đau do lạnh là ở các vị trí khác nhau trên khuôn mặt, cổ tay, và da đầu được xác định đối với 34 người trẻ trưởng thành. Các vị trí nhạy cảm nhất là trên khóe môi, có thể phát hiện ra chênh lệch nhiệt độ khoảng $0,5^{\circ}\text{C}$, tiếp theo là các khu vực quanh mồm (trên và dưới môi, góc mồm) và bên cằm. Da giữa má và xung quanh tai da ít nhạy cảm hơn (có thể phát hiện được sự thay đổi nhiệt độ khoảng 2°C), và da cổ tay và da đầu là chỗ kém nhạy cảm nhất (có thể phát hiện sự thay đổi nhiệt độ khoảng 3°C). Độ nhạy của hốc mắt, gò má và da trán không được thử nghiệm.

Sử dụng DIPA-1-7 ở mắt và da gò má/trán, ví dụ, trong môi trường văn phòng hoặc trong tình trạng căng thẳng do nhiệt, có thể bất tiện nếu các đối tượng sử dụng mỹ phẩm ở các vị trí này. Đáng ngạc nhiên là, phát hiện ra rằng DIPA-1-7, ở nồng độ 20mg/mL, có thể tạo ra hiệu quả làm mát động khi được bôi lên da đầu, đặc biệt là ở vị trí gần chân tóc. Hiệu quả này là đủ để chống một gây ra bởi nhiệt. Tương tự, xát DIPA-1-7 lên da ở giữa ngực, phía trên xương ức, có thể chống lại được cảm giác khó chịu do nhiệt. Tại các vị trí được bôi đó, mỹ phẩm không làm ảnh hưởng, mà còn làm mát hơn, và đạt được hiệu quả chống tác động của nhiệt.

Khả năng của DIPA-1-7 có thể làm mát da đầu và chân tóc cũng rất quan trọng cho điều trị ngứa ở các vị trí này trong các trường hợp bị bệnh vảy nến, gàu, và tiết bã viêm da.

Các ví dụ thực tiễn

Các ví dụ thực tiễn được mô tả sau đây chứng minh cho việc sử dụng DIPA-1-7: (a) để làm tăng nhận thức, giảm mệt mỏi tinh thần và mệt thể chất, và tăng năng suất làm việc; (b) để chống lại sự mệt mỏi và mệt do bị bệnh mãn tính; (c) để chống lại mệt và/hoặc cảm giác khó chịu do căng thẳng do nhiệt; (d) để chống lại ngứa và đau, và (e) để làm giảm mức độ nghiêm trọng của hiện tượng “đỏ mề hôi đêm”.

Trong các ví dụ thực tiễn này, các đối tượng được cho dùng các đơn vị liều chứa từ 1,5 đến 1,75mL DIPA-1-7 đựng trong các ống 2,0mL (Nova Biostorage Plus, Canonsburg, PA 15317) và bông gạc (0,4g, hình chữ nhật, 50mm x 60mm; của CS-being, Daisan Cotton, Japan). DIPA-1-7 được cung cấp ở dạng dung dịch trong nước cất hoặc nước cất 2% etanol-98%, với nồng độ của DIPA-1-7 là 1mg/mL hoặc 5mg/mL. Các đối tượng được chỉ dẫn cách nhỏ dung dịch vào gạc và cách đặt khăn gạc ướt lên bề mặt da đồng thời nhắm mắt: 5mg/mL đối với da ở mắt và gò má/trán, tránh rãnh mi mắt, và 1mg/mL nếu vị trí chính là da quanh ổ mắt. Khoảng 0,35mL và 0,15mL được truyền bằng các phương pháp áp dụng, tương ứng.

Đối với một số hợp chất thử nghiệm (chẳng hạn, 2-6 và 2-7), tương tự còn lại trên da ở mắt có thể thâm nhập vào bề mặt nhãn cầu và gây kích ứng và cảm giác khó chịu khi đối tượng ra mồ hôi hoặc tắm. Vấn đề này là rất ít với DIPA-1-7 và DIPA-1-8. Các đối tượng được hướng dẫn rửa bằng nước hoặc bằng khăn ướt bất kỳ bề mặt nào cảm thấy bị rát; tuy nhiên, rất hiếm quan sát thấy có sự kích ứng hay cảm giác khó chịu với DIPA-1-7 hoặc DIPA-1-8 ở các nồng độ này.

Ví dụ thực tiễn 1

Một nam giới 65 tuổi là một người ham chơi bi-a và thường xuyên đến các tiệm bi-a ở London và Hong Kong. Ông chơi cá cược nhỏ với bạn bè, nhưng tuổi càng cao khả năng chơi của ông càng giảm, và ông chỉ có thể chơi khoảng tám khung một ngày. Ông sử dụng khăn ướp đá lạnh lên mặt và kính mua theo toa thuốc của bác sĩ trong lúc chơi, nhưng cảm giác thiếu tập trung và thiếu khả năng lập kế hoạch cho một chuỗi các cú chọc đã cản trở ông và ngăn ông thực hiện được “việc phá kỷ lục” (tích điểm liên tục trong “chặng đua”). Ông đã tình nguyện thử dùng các khăn chứa DIPA-1-7. Có sự biến đổi ngoạn mục trong trò chơi của ông. Ông đã di chuyển rất nhanh từ cú chọc này sang cú chọc khác và lập kế hoạch và thực hiện một cách sắc nét. Số lượng khung mỗi phiên cũng như tần suất chơi của ông tăng lên. Ông đã phá vỡ kỷ lục 80 điểm trong sự nghiệp chơi bi-a của mình và ông thấy ngây ngất. Ông tiếp tục sử dụng các khăn này như một sự hỗ trợ khi chơi bi-a. Ông cũng nhận thấy rằng nhận thức cũng trở nên tốt hơn khi ông đắp khăn ướp đá lạnh vào mặt (ví dụ về “hiệu

ứng hồ chứa”). Tuy nhiên, ông lưu ý rằng, điều quan trọng là tránh bôi quá nhiều DIPA-1-7 lên da quanh mắt vì đôi khi có thể bị kích ứng, đặc biệt là nếu việc sử dụng trở nên thường xuyên hơn. Theo kinh nghiệm, ông thấy rằng việc nâng cao sự sáng suốt trong lúc chơi có thể được điều chỉnh và kiểm soát bằng cách tối ưu hóa các quy trình sử dụng thuốc.

Một kiến trúc sư 70 tuổi đã nghỉ hưu thích chơi poker ăn xu một hoặc hai lần một tuần với các bạn của ông ấy. Ông đã tình nguyện dùng các khăn chứa 5mg/mL DIPA-1-7 để xem liệu nó có cải thiện kỹ năng chơi poker của ông không. Ông thử làm điều này mà không nói gì với các bạn của mình. Ông nhanh chóng nhận thấy là sau khi sử dụng khăn ông cảm thấy tỉnh táo hơn so với các bạn chơi. Ông có thể nhớ các quân bài đã được bỏ, có thể tính toán và nhớ các tỷ lệ cược của nhiều tay chơi (chẳng hạn, như kiểu khả năng đoán hoặc ra thành công bốn quân cùng số), nhưng quan trọng hơn cả là ông còn có thể cảm nhận được liệu đối thủ của ông là tay chơi giỏi hay yếu, và liệu họ có đang lừa ông không. Ông cảm thấy tràn đầy năng lượng, mạo hiểm hơn, và sẵn sàng chịu rủi ro bằng cách lừa chính bản thân mình. Ông đã đưa ra các quyết định nhanh chóng và tự tin hơn. Ông cảm thấy ông chơi một cách sáng suốt hơn và thành công hơn. Ông cảm thấy tội lỗi và không công bằng vì mình có một lợi thế hơn những người chơi khác, và ông đã khuyến khích một số bạn chơi thử dùng các khăn này. Tất cả đều nhận thấy cảm giác mát động mãnh liệt nhưng họ không chắc lắm liệu khả năng chơi poker của họ có được cải thiện hay không.

Một dược sĩ già 68 tuổi thường dành thời gian cho việc nghiên cứu và thiết kế và theo dõi các thử nghiệm lâm sàng. Ông sở hữu công ty tư vấn với 8 nhân viên, và dành ít nhất 8 đến 12 giờ mỗi ngày ngồi trước máy tính. Ông có trong phòng làm việc của mình một máy pha cà phê, hộp thuốc lá và xì gà. Ông sử dụng cà phê và thuốc lá để tập trung suy nghĩ. Ông đồng ý sử dụng các khăn chứa DIPA-1-7 có nồng độ 1mg/mL (chỉ quanh ổ mắt) và 5mg/mL (quanh ổ mắt và gò má/trán) và nhận thấy rằng ông không hề cảm thấy mệt mỏi trong ít nhất 6 đến 8 giờ và rằng ông có thể tập trung suy nghĩ một cách mạch lạc hơn. Ông nói các khăn này tốt hơn cả cà phê và thuốc lá trong việc cải thiện khả năng tập trung của ông. Hiện nay ông còn dùng các khăn này khi làm việc và trước các cuộc gặp đối tác kinh doanh và các cuộc họp khoa học để làm tăng mức độ giao tiếp xã hội và nhạy bén về tinh thần, và để giảm mệt mỏi.

Một cảnh sát 72 tuổi đã về hưu quyết định trở lại công việc làm bảo vệ vì ông cần tiền để hỗ trợ đóng học phí đại học cho cháu của ông. Ông làm việc từ trưa đến 8:30 tối và thường phàn nàn về sự mệt mỏi làm ảnh hưởng đến các hoạt động của ông. Ông nói ông rất mệt, không thể tỉnh táo để xem các trận bóng trên tivi, mặc dù ông là một fan cuồng. Ông tình nguyện sử dụng các khăn chứa DIPA-1-7 và nói chúng thực sự làm ông thấy tỉnh táo hơn, đặc biệt là khi lái xe từ nơi làm việc về nhà. Ông nói rằng việc bật điều hòa xe để không khí mát thổi vào mặt mình, cùng với tinh dầu bạc hà và các khăn này đã giữ cho ông tỉnh táo, và rằng ông không còn cảm thấy mệt mỏi đe dọa nào trên đường nữa.

Ông có ngắn cổ dài 18,5 inc (47 cm) thường ngáy to vào ban đêm, nhưng các biến số ghi trong giấc ngủ không cho thấy ông bị ngưng thở trong khi ngủ. Ông cảm thấy rằng bằng cách sử dụng các khăn này đắp lên viền mắt, cảm giác mát tràn xuống màng mũi (qua ống mũi lệ), và rằng cảm giác làm mát này ở mũi cho phép ông thở một cách thoải mái và giấc ngủ ban đêm trở nên tốt hơn. Hiện nay, ông đang tập thể dục nhiều hơn và cố gắng giảm ăn uống để kiểm soát tình trạng mệt mỏi.

Một số cá nhân cũng thử dùng các khăn chứa DIPA-1-6, DIPA-1-8, 2-6 và 2-7, và cũng nhận thấy các hợp chất này có hiệu quả làm tăng hiệu suất làm việc và khả năng tư duy, nhưng các hiệu quả này được xem là không nhiều lắm và một số còn bị rất ngứa. Trong số các chất tương tự này, DIPA-1-8 được đánh giá là thay thế tốt nhất cho DIPA-1-7 để tăng cường nhận thức. Có thể là, với công thức thích hợp, tất cả các chất tương tự có thể được sử dụng làm các chất thay thế. Tóm lại, quan sát ngạc nhiên thấy được ở đây là việc sử dụng các hợp chất này, và đặc biệt là DIPA-1-7, có thể là tăng các kỹ năng đòi hỏi sự phối hợp tay-mắt (chẳng hạn, trong chơi bi-a) và sự tập trung (chẳng hạn, trong các trò chơi may rủi như poker).

Ví dụ thực tiễn 2

Một phụ nữ 48 tuổi làm kế toán là một người bận rộn ở một tổ chức tài chính lớn. Chồng cô ấy là một kiến trúc sư giỏi. Cô ấy có hai con tuổi vị thành niên và cô ấy luôn cảm thấy thiếu thời gian để hoàn thành các công việc. Cuối ngày, cô ấy thường cảm thấy kiệt sức cả về thể chất và tinh thần, và thường buồn ngủ ngay sau bữa ăn tối. Vì những khó khăn trong hôn nhân gần đây, cô luôn cảm thấy mệt mỏi và chán nản, và thái độ trong công việc tại cơ quan cũng như ở nhà, trong trang phục và trang điểm của cô đã có phần chệnh mảng. Cô không bị bệnh mãn tính nào, nhưng cô được đánh giá là “khá mệt” trong Bảng tóm tắt các triệu chứng mệt mỏi (Brief Fatigue Inventory - BFI) sau một số buổi nói chuyện với bác sĩ và bị bác sĩ coi là “chán nản”. Cô đã tình nguyện sử dụng các khăn chứa DIPA-1-7 và đã được khuyên nên sử dụng hơn một khăn mỗi ngày. Sau hai ngày sử dụng, cô thông báo rằng các khăn này đã cải thiện tâm trạng và sự hứng thú của cô đối với các sự kiện bên ngoài. Cô có nhiều năng lượng và suy nghĩ tích cực hơn. Cô hoàn thành các công việc được giao ở công ty một cách nhanh chóng và sức chịu đựng trở nên tốt hơn, và cô đã trở nên chủ động và quyết đoán hơn. Những người gần gũi với cô, con cái và các đồng nghiệp, đều nhận thấy sự thay đổi tích cực về thái độ và tác phong của cô. Cô tiếp tục dùng các khăn này khi cần.

Một người đàn ông 69 tuổi mắc bệnh Parkinson đã 12 năm. Ông được chăm sóc y tế đặc biệt và dùng nhiều thuốc để kiểm soát bệnh. Trong những năm gần đây, các thuốc chính (chẳng hạn, Sinemet®) trở nên kém hiệu quả và ông cũng trở nên ít di chuyển và ít ra khỏi nhà hơn. Tháng 11/2009, ông được cấy các điện cực để điều trị kích thích não mạnh, và điều này đã giúp ông tăng khả năng di chuyển. Tuy nhiên, gần đây mặc dù đã được điều chỉnh cẩn thận các thông số kích thích não, bệnh Parkinson của ông đang dần quay trở lại, và

ông hay than phiền mệt mỏi và tâm trạng chán nản. Thang điểm BFI của ông ở khoảng “trung bình đến nặng” về mức độ mệt mỏi. Ông đã tình nguyện dùng các khăn chứa DIPA-1-7 (1mg/mL và 5mg/mL) và được hướng dẫn dùng có giới hạn một khăn mỗi ngày. Điều đầu tiên mà đối tượng nhận thấy, sau khi dùng khăn, là ông cảm thấy tỉnh táo và hoạt bát để xem được hai show truyền hình yêu thích của mình là “House” và “Hawaii Five-0” tối thứ Hai (từ 9 đến 11 tối). Ông nói, bình thường ông sẽ phải rất cố gắng để có thể theo dõi được lời thoại và nội dung của “House”, nhưng sẽ ngủ gật trước khi “Hawaii Five-0” được chiếu. Hoạt động và tâm trạng nói chung của ông được cải thiện và ông sẵn sàng dắt chó đi dạo. Ông đi đến sân golf thường xuyên hơn để đặt và đánh bóng, nhưng vẫn chưa thể vung được những cú đánh dài. Các bạn của ông đều nhận thấy ông có tâm trạng tốt hơn và tham gia nhiều hơn các sự kiện xã hội. Ông cho là các khăn này đã làm giảm mệt mỏi và ông mong muốn sẽ sử dụng chúng mỗi buổi sáng. Ông nói ông đã cảm thấy ngon miệng khi ăn, không còn cảm thấy chán nản nữa, và ông muốn sẽ trở nên nhanh nhẹn hơn.

Một người 62 tuổi được chẩn đoán là viêm gan C (hepatitis C virus - HCV) từ 10 năm trước và đã được điều trị bằng PEG-interferon và ribavarin nhưng không đáp ứng điều trị vì các đặc tính di truyền của bản thân. Ông đã nghỉ hưu sớm và hầu như không còn cảm thấy có triệu chứng gì ngoài việc hơi mệt và phải cần có giấc ngủ trưa ít nhất khoảng 2 tiếng. Tuy nhiên, sáu tháng trở lại đây, một khối u gan 3cm được phát hiện bằng chụp cộng hưởng từ phía bên phải góc dưới thùy gan. Ông được điều trị trước tiên bằng thông tắc động mạch (trans-arterial chemical embolization - TACE) bằng hạt doxorubicin và ngay sau đó cắt khối u bằng sóng tần số radio khi được thông báo rằng các mức α -fetoprotein của ông đang tăng lên cho thấy các tế bào ung thư gan có thể vẫn còn sau TACE. Các điều trị này dẫn đến tình trạng mệt vừa và nặng, được đánh giá theo BFI, kéo dài dai dẳng, thậm chí hai tháng sau đợt trị liệu cuối cùng. Các phản nản ban đầu của ông về những cơn đau sau phẫu thuật được lưu ý và các cơn đau được điều trị bằng thuốc giảm đau gây mê Vicodin®, nhưng hiện phản nản thường xuyên của ông là sự rối loạn giấc ngủ, mệt vào ban ngày, không có khả năng tập trung, và mất trí nhớ. Ông được chỉ định dùng thuốc an thần Lunesta®, nhưng không thấy có tác dụng cải thiện giấc ngủ, do đó bây giờ ông được chỉ định dùng Zolpidem®, bất chấp nguy cơ tổn thương gan do thuốc này gây ra. Ông đã tình nguyện dùng các khăn chứa DIPA-1-7 (1mg/mL và 5mg/mL) vì ông là người thích đọc, là thành viên của một câu lạc bộ đọc sách, và muốn giữ cho tâm trí hoạt động tốt khi các hoạt động của ông bị hạn chế vì mệt mỏi.

Sau khi sử dụng khăn, ông nhận xét rằng ông cảm thấy tỉnh táo hơn và có thể tập trung đọc được tốt hơn. Ông nhận thấy việc áp khăn lên một bề mặt rộng, đặc biệt là lên vùng da xương gò má và ổ mắt, làm tăng hiệu quả cảm giác mong muốn (việc truyền chất gây cảm giác đến các vùng thần kinh nhận cảm giác được mở rộng). Ông cho biết ông đã đọc xong cuốn tiểu sử Kurt Vonnegut nhưng chưa đọc xong cuốn tiểu sử Steve Jobs của Walter Isaacson vì nó quá dài (hơn 600 trang). Sau khi sử dụng khăn, ông đã đọc xong cuốn tiểu sử của Jobs

trong ba ngày, và có thể nhớ và thảo luận được về các chi tiết sâu của cuốn sách với bạn bè. Ông đặc biệt bị hấp dẫn bởi cách Jobs đã được điều trị và đáp ứng điều trị bệnh ung thư của ông ấy. Ông nói các cơn đau sau phẫu thuật không giảm khi dùng các khăn này, và ông vẫn bị đau các khớp, nhưng tâm trạng và khả năng thực hiện được các công việc hàng ngày của ông đã được cải thiện. Ông nhận thấy thời gian tác dụng kéo dài của thành phần hoạt tính trong khăn có thể được sử dụng trong điều trị các bệnh mãn tính khác như ngủ rũ, các trầm cảm do rối loạn thần kinh chức năng và các chứng trầm cảm chung, và là chất phụ trợ tốt trong việc kiểm soát bệnh Alzheimer. Ông tiếp tục sử dụng khăn khi cần.

Các nghiên cứu này minh họa các lợi ích tiềm năng của các khăn tẩm thuốc này, đặc biệt là các loại chứa DIPA-1-7, để chống mệt mỏi và mệt do các bệnh mãn tính gây nên.

Ví dụ thực tiễn 3

Trong nhiều nghiên cứu khác, khăn ướt đóng gói được sử dụng để truyền thuốc thay cho khăn bông. Khăn ướt đóng gói bao gồm một túi nhựa (khối lượng 1,1g), khăn ren không dệt 23cm x 26cm (khối lượng 3,4 đến 3,5g) và chế phẩm dạng lỏng (14 đến 15mL) đã được tẩm tự động vào khăn và được đóng gói kín. Các máy tự động cho quy trình sản xuất này là đã biết trong lĩnh vực này. Ở đây, các khăn ướt đóng gói được sản xuất bởi Kank Factor, LLC, San Francisco (721 Commercial Street, San Francisco CA 94108, www.3LWipes.com). Nước cất (làm đối chứng giả thuốc) hoặc DIPA-1-7 được hòa trong nước cất (với nồng độ từ 1 đến 5mg/mL) được tẩm vào khăn. Lượng tẩm vào khăn phụ thuộc vào vị trí đắp trên mặt, nhưng khoảng từ 0,3mL đến 0,5mL cho da mặt và trán, nhưng cũng có thể cao hơn nếu dùng để phủ thân trên.

Các khăn đóng gói này được giữ trong tủ lạnh, nhưng sau đó được để ở nhiệt độ phòng trong ít nhất 1 giờ trước khi dùng. Khử trùng hiệu quả khăn có thể được thực hiện bằng cách đặt khăn trong lò vi sóng khoảng 1 phút (tham khảo, chẳng hạn, Tanaka và các đồng tác giả, 1998). Các đối tượng được hướng dẫn giữ khăn bằng cả hai tay, và đặt khăn áp lên mặt, giống như cách sử dụng một khăn ướt nhỏ để lau mặt, đồng thời nhắm mắt. Da mặt được làm ẩm và tiếp xúc với thuốc qua quá trình này. Khi người dùng đã có kinh nghiệm sử dụng, họ có thể điều chỉnh liều (chẳng hạn, bằng cách chầm nhẹ), khi cần, để đạt được các hiệu quả chống mệt mỏi/chống nóng mong muốn. Sau một hoặc hai lần thử, người dùng sẽ nhanh chóng học được cách dùng khăn mà không gặp phải bất kỳ cảm giác khó chịu nào.

Trong sự kiện sóng nhiệt “Mùa hè Ấn độ” ở vùng vịnh San Francisco Bay Area, nhiệt độ ngoài trời là 30 đến 33°C không mây và nắng gắt. Khăn ướt đóng gói, như được mô tả trên, đã được sử dụng để đưa DIPA-1-7 tiếp xúc với da vùng ngực và nách của một số cá nhân đã phàn nàn về các cảm giác căng thẳng và cảm giác khó chịu do nhiệt. Cảm giác mát dễ chịu được ghi nhận kéo dài hơn 3,5 giờ cùng với việc giảm đổ mồ hôi. Các cá nhân này có thể làm việc

một cách bình thường trong môi trường nóng trong văn phòng mà không có các phương tiện làm mát bổ sung.

Một người 70 tuổi ở Bắc California đã đến Las Vegas hồi tháng 9 trong kỳ nghỉ 7 ngày chơi golf. Ông chơi ít nhất một hiệp mỗi ngày, đôi khi là hai hiệp. Ông không đội mũ hoặc sử dụng các dụng cụ che nắng khác. Vào ngày nghỉ thứ ba, ông gặp các dấu hiệu điển hình của cháy nắng: các vết đỏ và nóng da mặt, cảm giác đau nhẹ dai dẳng, sưng nhẹ quanh mắt, và đau nhói ở đầu. Ông đã tình nguyện thử dùng kem chứa DIPA-1-8 1% khối lượng/thể tích và khăn tắm khoảng 0,5mL kem lên má và xương gò má. Đáng ngạc nhiên là, ông nhận thấy các cảm giác khó chịu trên da mặt ngay trong ít nhất bốn giờ. Ông cũng hết đau đầu, và ông nói mặt ông cảm thấy “dễ chịu và bình thường”. Ông sử dụng kèm “khi cần” và cũng sử dụng các biện pháp để giảm việc tiếp xúc trực tiếp với ánh nắng mặt trời bằng cách đội mũ rộng vành và bôi các sản phẩm kem chống nắng.

Một sinh viên y khoa năm thứ hai ở Nam Mỹ đang chuẩn bị cho Hội mùa hè của cô. Trong thời tiết nóng, chi phí điện phòng ở của cô tăng lên 3 lần khiến cô và bạn cùng phòng không thể bật điều hòa suốt tối. Cô nói rằng cô có thể đối phó với cái nóng bằng việc sử dụng một chiếc khăn ướt cuốn quanh cổ, nhưng các ảnh hưởng bất lợi chính của cái nóng làm rối loạn sự tập trung học và khó ngủ. Cô đồng ý thử dùng khăn ướt chứa DIPA-1-7 và nhận thấy việc dùng khăn này đã giúp cô có cảm giác tươi mới, mát mẻ kéo dài trên khuôn mặt và cơ thể. Cô nhận xét rằng da của cô cảm thấy mát và cô có thể tập trung tốt hơn vào việc học và ghi nhớ thông tin. Cô cũng nhận thấy rằng bạn trai cô nói rằng cặp mắt của cô trông tươi mới và tràn đầy năng lượng, giống Julia Roberts khi còn trẻ, và rằng điều này làm cô trông quyến rũ hơn. Cô nói DIPA-1-7 có thể có giá trị dùng làm chất mỹ phẩm để làm tăng vẻ đẹp, cũng như hỗ trợ làm tăng sự tập trung học tập. Cô cũng nói rằng DIPA-1-7 có thể có cùng tác dụng khi được tắm vào cổ áo làm lạnh cuốn quanh cổ, giúp cải thiện đáng kể thành tích thể thao.

Ví dụ thực tiễn 4

Hai nhà khoa học làm việc trong phòng thí nghiệm bị viêm da dị ứng ở tay do tiếp xúc với chất tẩy rửa và xà phòng. Các tay bị viêm rất ngứa. Bôi DIPA-1-7, 20mg/mL, bằng tắm quần bông tắm thuốc, lập tức hết ngứa trong ít nhất 2 giờ, và kết quả có thể kéo dài hơn bằng cách dùng tiếp. Một nhà khoa học, một bác sĩ da liễu nổi tiếng thế giới với nhiều công trình đã công bố về ngứa, nhận thấy rằng DIPA-1-7 tạo ra cảm giác “mát lạnh” trên da tay bị viêm và ông chưa từng gặp một hợp chất nào có khả năng ngăn chặn ngứa hiệu quả như vậy.

Một dược sĩ thích làm vườn, nhưng gai từ thân hoa hồng và lông tơ của hoa đỗ quỳen chạm vào da gây kích ứng, ngứa dữ dội. Ông nhận thấy rằng cảm giác khó chịu trên da mặt ngay sau khi bôi DIPA-1-6 hoặc DIPA-1-7, là dung dịch 20mg/mL trong nước, hoặc là kem (trộn cùng kem Eucerin Moisturizing).

Các hiệu quả này còn có thể đạt được với DIPA-1-8. Ông cũng nhận thấy rằng ngứa rất do côn trùng đốt có thể hết ngay sau khi dùng các chất này.

Một người 40 tuổi mắc bệnh xơ cứng thể địa y bộ phận sinh dục. Đây là một bệnh da liễu viêm dương vật và bao quy đầu và, trong trường hợp cụ thể này, đi kèm với cảm giác ngứa và và loạn cảm (cảm giác bỏng). Người bệnh này, dưới sự giám sát và chăm sóc của bác sỹ da liễu của mình, đã tình nguyện thử dùng DIPA-1-8 lên các tổn thương của mình và anh ta được cho dùng với các nồng độ DIPA-1-8 khác nhau, được hòa tan trong nước cất. Sau thử nghiệm, anh kết luận rằng ở các nồng độ từ 1 đến 1,5mg/mL DIPA-1-8 cho cảm giác rất dễ chịu, nhưng với nồng độ 2 mg/mL of DIPA-1-8 thì cảm thấy rất lạnh và không thoải mái. Các dung dịch này được bôi bằng tăm bông hoặc gạc. Ưu điểm của việc sử dụng các công thức DIPA cho da ở bộ phận sinh dục là khả năng tan trong nước của các hợp chất DIPA. Điều này làm giảm tối thiểu việc phải sử dụng các tá dược khác có khả năng gây kích ứng. Đối tượng gợi ý rằng dung khí có thể là biện pháp sử dụng thuận tiện trong các trường hợp tương tự.

Các nghiên cứu này minh họa cho các tính chất chống đau nhức của DIPA-1-7 và DIPA-1-8, đặc biệt là chống ngứa. DIPA-1-8 có thời gian tác dụng dài hơn so với DIPA-1-7, và có thể là chất được ưu tiên cho các ứng dụng về da liễu.

Ví dụ thực tiễn 5

Một cụ bà 66 tuổi và thường bị cảm giác nóng bừng/đổ mồ hôi đêm khoảng 2 tuần một lần. Cô đã dùng liệu pháp thay thế (hormon hormone replacement therapy - HRT) (estradiol 1mg và medroxyprogesteron 2,5g, một lần mỗi ngày), nhưng đã ngừng lại sau khi một người bạn của cô bị ung thư vú và một người bạn khác bị ung thư tử cung. Hiện tượng đổ mồ hôi đêm xảy ra hàng ngày, và cô và chồng cảm thấy rất phiền vì phải thay ga giường thường xuyên. Cô đồng ý thử dùng lotion chứa 1% of DIPA-1-6. Lotion này được bôi lên da ở chân cổ và giữa ngực trước khi đi ngủ. Nếu cô thức giấc nửa đêm, cô sẽ bôi tiếp. Cô nói rằng lotion này làm mát, và khá thoải mái. Cô không bị đổ mồ hôi đêm trong ba tuần liền. Tiếp tục trao đổi với bác sỹ của mình, cô đã được thuyết phục quay trở lại với điều trị HRT và cô không còn bị đổ mồ hôi đêm trong ít nhất là 9 tháng qua.

Ví dụ thực tiễn 6

Ba đối tượng quyết định so sánh tác dụng của DIPA-1-6, DIPA-1-7, DIPA-1-8, và DIPA-1-9 về các hiệu quả cảm giác của chúng lên bề mặt nhãn cầu. Mỗi hợp chất được chuẩn bị ở nồng độ 1mg/mL trong nước cất. Tăm bông bôi thuốc với kích thước đặc biệt (Puritan 803-PCL) một đầu tròn làm bằng 55 to 75mg bông quấn trên đầu thanh polystyren dài 3 inc (7,62cm) được nhúng ngập vào dung dịch thuốc. Sau đó trong lúc nhắm mắt bôi đầu bông lên viền dưới của mí mắt trên, lên lông mi. Các đối tượng sau đó được yêu cầu chớp mắt. Bằng cách chớp mắt, dung dịch sẽ được phân bố đều lên giác mạc. Phương pháp “bôi” này sẽ đưa được tổng cộng khoảng 35 μ L chất lỏng lên giác mạc của cả hai mắt. DIPA-1-6 gây ra kích ứng đáng kể và cảm giác khó chịu và do đó không được tiếp tục thử nghiệm nữa. DIPA-1-7 và DIPA-1-8 tạo cảm giác mát mạnh và tươi mới, chống lại sự kích ứng mắt, và làm tăng các chức năng nhận thức. Ví dụ, các đối tượng cảm thấy họ có thể tập trung nhìn được các vật ở khoảng cách xa và thích ngắm nhìn. Họ cảm thấy tinh thần thoải mái và tươi mới. Nhưng với cả DIPA-1-7 và DIPA-1-8, còn tồn dư nhỏ trên mí mắt; khiến cho khi sử dụng khăn để lau mặt có thể gây ra kích ứng mắt. Đáng ngạc nhiên là, DIPA-1-9 không tạo bất kỳ sự kích ứng mắt nào khi dùng khăn lau mí mắt, hoặc không còn tồn dư nào trên mí mắt. Nó cũng tạo ra sự làm mát và tươi mới, nhưng không mạnh như DIPA-1-7 hoặc DIPA-1-8. Mặt khác, DIPA-1-9 có các thuộc tính lý tưởng để điều trị chứng khó chịu trong mắt, chẳng hạn, cảm giác khó chịu gây ra bởi căng mắt; mỏi mắt; phẫu thuật mắt; chất kích thích trong không khí hoặc chất ô nhiễm tương tác với bề mặt mắt; đeo kính áp tròng lâu; tiếp xúc lâu với ánh nắng mặt trời; viêm kết mạc; hoặc hội chứng khô mắt.

Ví dụ thực tiễn 7

Một chó cái 2 tuổi vùng Cao nguyên miền Tây Terrier, trong mùa hè đã bị ngứa và liên tục gãi tai và bụng. Bác sỹ thú y chẩn đoán hành vi này có thể do dị ứng và chỉ định dùng kháng histamin dạng dùng qua đường miệng. Các thuốc này không kiểm soát được tiến triển ngứa và rộp ở các vùng da thô, kèm theo rụng lông, xảy ra ở gốc đuôi và trên chân sau. Một loại thuốc bôi steroid kháng viêm, triamxinolon, đã hạn chế được sự phát triển ngứa, nhưng con chó trông vẫn khá khổ sở. Đáng ngạc nhiên là, khi sử dụng kem DIPA-1-7 (1% khối lượng/thể tích) cho vùng da bị viêm, ngay lập tức giảm được sự chày xước và da ở các vùng đó bắt đầu lành. Rõ ràng qua hành vi của con chó có thể thấy cảm giác ngứa đã giảm rõ rệt. Việc giữ chó không cho đi ra ngoài và kiểm soát khả năng tiếp xúc với bộ chết và ve bụi dẫn đến việc kiểm soát thành công rối loạn cảm giác da của con chó.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Các tài liệu công bố được dẫn ra trong bản mô tả này để mô tả và bộc lộ một cách đầy đủ hơn về sáng chế và tình trạng kỹ thuật liên quan đến sáng chế. Các trích dẫn đầy đủ về thông tin của các tài liệu này được liệt kê dưới đây.

Binder và các đồng tác giả, 2011, “Topical high-concentration (40%) menthol-somatosensory profile of a human surrogate pain model”, *Journal of Pain*, Vol. 12, trang 764-773.

Birrell và các đồng tác giả, 2009, “TrpA1 agonists evoke coughing in guinea pig and human volunteers”, *Amer. J. Respiratory Critical Care Medicine*, Vol. 180, trang 1042-1047.

Buggy và các đồng tác giả, 2000, “Thermoregulation, mild perioperative hypo-thermia and post- anaesthetic shivering”, *Brit. J. Anaesth.*, Vol. 84, trang 615-628.

Cho và các đồng tác giả, 2012, “TRPA1-like channels enhance glycinergic transmission in medullary dorsal horn neurons”, *J. Neurochem.*, Vol. 122, trang 691-701.

Davies và các đồng tác giả, 1983, “Facial sensitivity to rates of temperature change: neurophysiological and psychophysical evidence from cats and humans”, *J. Physiol.*, Vol. 344, trang 161-175.

Davies và các đồng tác giả, 1985, “Sensory processing in a thermal afferent pathway”, *J. Neurophysiol.*, Vol. 53, trang 429-434.

Dawson và các đồng tác giả, 2009, “Nine switches of human alertness”, www.circadian.com, presentation from Circadian Technologies, Inc., Houston, TX, USA, October 2009.

Dickerson và các đồng tác giả, 2012, “Wet mammals shake at tuned frequencies to dry”, *Journal of the Royal Society, Interface/the Royal Society*, trang 3208-3218.

Essick và các đồng tác giả, 2004, “Site-dependent and subject-related variations in perioral thermal sensitivity”, *Somatosensory & Motor Research*, Vol. 21, trang 159-175.

Gillis và các đồng tác giả, 2010, “The influence of menthol on thermoregulation and perception during exercise in warm, humid conditions”, *Eur. J. Appl. Physiol.*, Vol. 110, trang 609-618.

Grahn và các đồng tác giả, 2005, “Heat extraction through the palm of one hand improves aerobic exercise endurance in a hot environment”, *J. Appl. Physiol.*, Vol. 99, trang 972-978.

Greely, 2008, “Towards responsible use of cognitive-enhancing drugs by the healthy”, *Nature*, Vol. 456, trang 702-706.

Hutchison và các đồng tác giả, 1997, “Quantitative analysis of orofacial thermoreceptive neurons in the superficial medullary dorsal horn of the rat”, *J. Neurophysiol.*, Vol. 77, trang 3252-3266.

Lanni và các đồng tác giả, 2008, “Cognition enhancers between treating and doping the mind”, *Pharmacological Research*, Vol. 57, trang 196-213.

Macpherson và các đồng tác giả, 2006, “More than cool: promiscuous relationships of menthol and other sensory compounds”, *Mol. Cell Neurosci.*, Vol. 32, trang 335-343.

Marino và các đồng tác giả, 2002, “Methods, advantages, and limitations of body cooling for exercise performance”, *Brit. J. Sports Med.*, Vol. 36, trang 89-94.

McKemy và các đồng tác giả, 2002, “Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation”, *Nature*, Vol. 416, trang 52-58.

Minton và các đồng tác giả, 2010, “Drug therapy for the management of cancer-related fatigue”, *Cochrane. Database. Syst. Rev.*, CD006704.

Nakamura và các đồng tác giả, 2013, “Relative importance of different surface regions for thermal comfort in humans”, *Eur. J. Applied Physiology*, Vol. 113, trang 63-76.

National Cancer Institute, 2013, “PDQ® Fatigue: Overview”, last modified 05/02/2013 (available at: <http://cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/fatigue/HealthProfessional>).

Ortega-Jimenez và các đồng tác giả, 2012, “Aerial shaking performance of wet Anna’s hummingbirds”, *Journal of the Royal Society, Interface/the Royal Society*, Vol. 9, trang 1093-1099.

Patel và các đồng tác giả, 2003, “Inhibition of guinea-pig and human sensory nerve activity and the cough reflex in guinea-pigs by cannabinoid (CB2) receptor activation”, *British J. Pharmacol.*, Vol. 140, trang 261-268.

Payne và các đồng tác giả, 2012, “Interventions for fatigue and weight loss in adults with advanced progressive illness”, *Cochrane. Database. Syst. Rev.*, 1, CD008427.

Pilsl và các đồng tác giả, 2012, “Anatomy of the cheek: implications for soft tissue augmentation”, *Dermatologic surgery: American Society for Dermatologic Surgery*, Vol. 38, trang 1254-1262.

Rowsell và các đồng tác giả, 1978, “Phosphine oxides having a physiological cooling effect”, US patent number 4,070,496, granted 24 January 1978.

Salazar, 2013, “Fatigue in aviation, Medical Facts for Pilots”, Federal Aviation Administration, publication number OK-07-193, prepared for FAA Civil Aerospace Medical Institute.

Schlader và các đồng tác giả, 2011, “The independent roles of temperature and thermal perception in the control of human thermoregulatory behavior”, *Physiol. Behav.*, Vol. 103, trang 217-224.

Sherkheli và các đồng tác giả, 2012, “Supercooling agent icilin blocks a warmth-sensing ion channel TRPV3”, *Scientific World Journal*, 2012: 982725.

Stasi và các đồng tác giả, 2003, “Cancer-related fatigue: evolving concepts in evaluation and treatment”, *Cancer*, Vol. 98, No. 9, trang 1786-1801.

Tajno và các đồng tác giả, 2011, “Cooling-sensitive TRPM8 is thermostat of skin temperature against cooling”, *PloS one*, Vol. 6, No. 3, e17504. doi:10.1371/journal.pone.0017504.

Talbot, 2009, “Brain gain. The underground world of “neuroenhancing” drugs”, *The New Yorker*, 27 April 2009.

Tanabe và các đồng tác giả, 2007, “Indoor environmental quality and productivity”, *Rehva Journal* (Federation of the European Heating and Air Conditioning Associations), June, 2007

Tanaka và các đồng tác giả, 1998, “Warming and sterilizing towels by microwave irradiation”, *Yonago Acta Medica*, Vol. 41, trang 83-88).

Tham and Willem, 2010, “Room air temperatures affects occupant’s physiology, perceptions, and mental alertness”, *Building Environment*, Vol. 45, trang 40-44.

Tyler và các đồng tác giả, 2011, “Cooling the neck region during exercise in heat”, *J. Athletic Training*, Vol. 46, trang 61-68.

Wasner và các đồng tác giả, 2008, “The effect of menthol on cold allodynia in patients with neuropathic pain”, *Pain Medicine* (Malden, Mass.), Vol. 9, trang 354-358.

Watson và các đồng tác giả, 1978, “New compounds with the menthol cooling effect”, *J. Soc. Cosmet. Chem.*, Vol. 29, trang 185-200.

Wei, 1981, “Pharmacological aspects of shaking behavior produced by TRH, AG-3-5, and morphine withdrawal”, *Federation Proc.*, Vol. 40, trang 1491-1496.

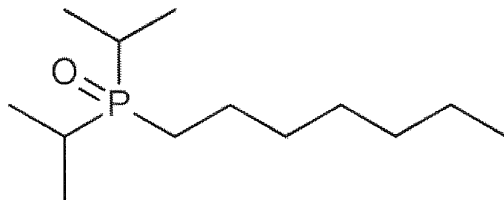
Wei, 2005, “Ophthalmic compositions and method for treating eye discomfort and pain”, US patent publication number 2005/0059639 A1, published 17 March 2005.

Wei, 2011, “N-Alkylcarbonyl-amino acid ester and N-alkylcarbonyl-amino lactone compounds and their use”, US patent publication number US 2011/082204 A1, published 07 April 2011.

Wei, 2012, “Sensory/cooling agents for skin discomfort”, *Journal of Skin Barrier Research*, Vol. 14, No. 2, trang 5-12.

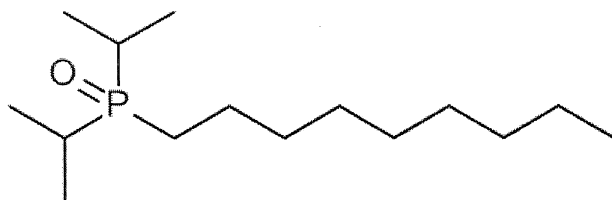
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Thuốc áp dụng tại chỗ, cho điều trị loạn cảm giác do viêm da, bao gồm: liều có tác dụng điều trị của hợp chất sau:



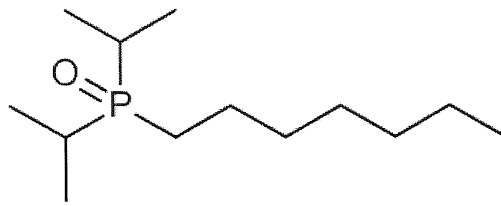
(DIPA-1-7)

2. Thuốc theo điểm 1, trong đó lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất là 5 đến 50mg/g.
3. Thuốc áp dụng tại chỗ, cho điều trị loạn cảm giác niêm mạc mũi, niêm mạc họng, niêm mạc thực quản, khó chịu mắt, hoặc loạn cảm giác da bao gồm: liều có tác dụng điều trị của DIPA-1-9:

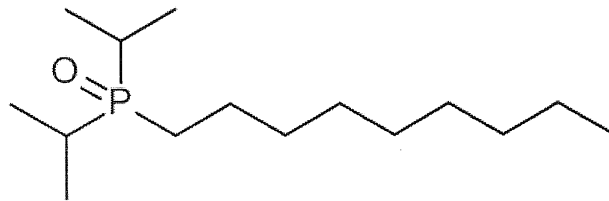


(DIPA-1-9)

4. Thuốc theo điểm 3, trong đó lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất là 1 đến 10mg/g.
5. Hợp chất được chọn trong số các hợp chất sau:



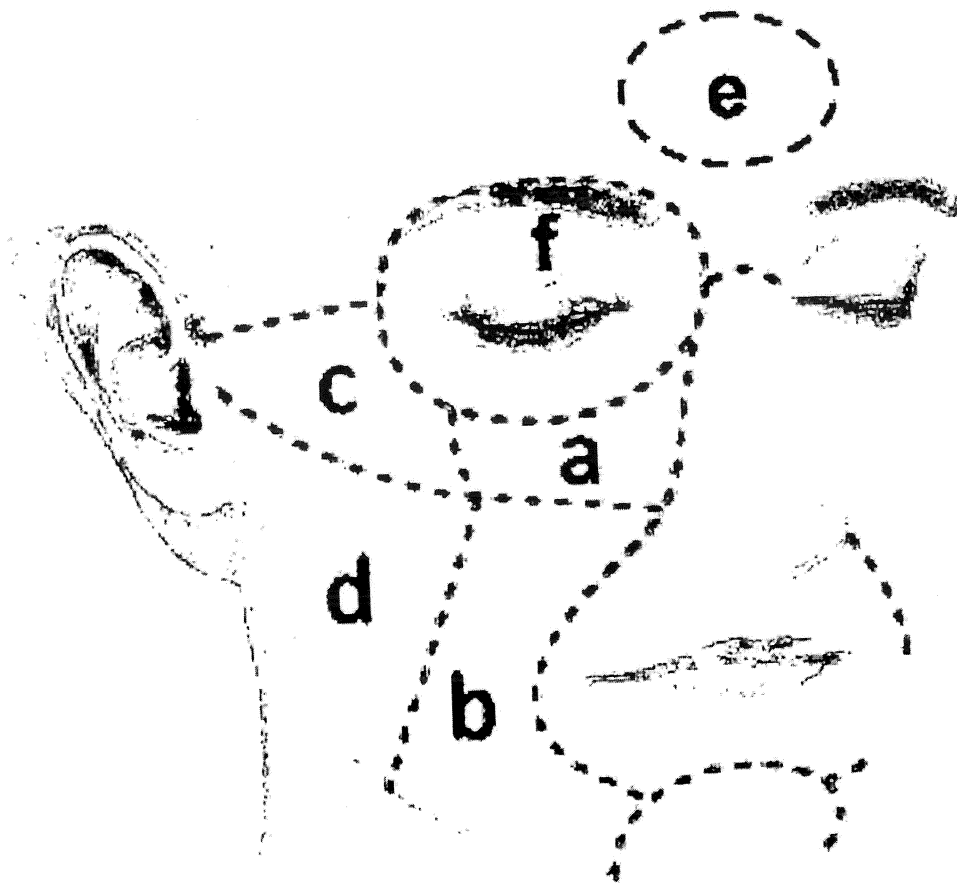
(DIPA-1-7)



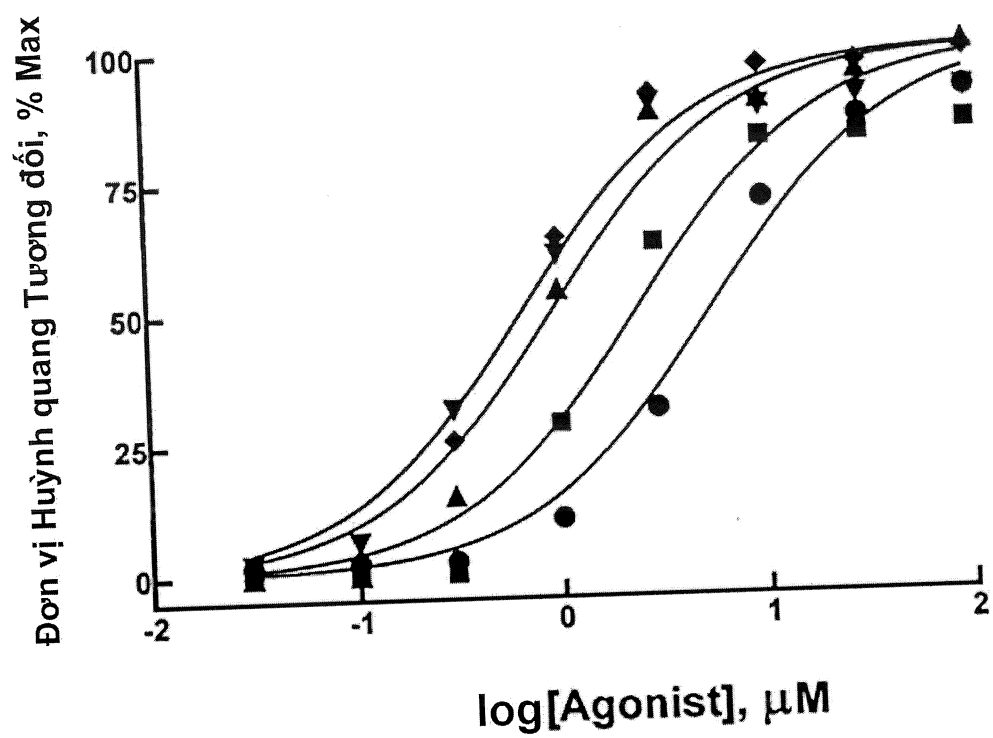
(DIPA-1-9)

cho sử dụng trong sản xuất thuốc cho điều trị: rối loạn cảm giác; loạn cảm giác da; viêm da; vảy nến; khó chịu mắt; khó chịu do nhiệt; căng thẳng do nhiệt; bốc hỏa và/hoặc đổ mồ hôi đêm (các triệu chứng vận mạch) ở phụ nữ sau mãn kinh; hạ nhiệt sau phẫu thuật; run sau gây mê; mệt; mệt mỏi; trầm cảm; rối loạn chức năng nhận thức; hoặc để tăng cường chức năng nhận thức.

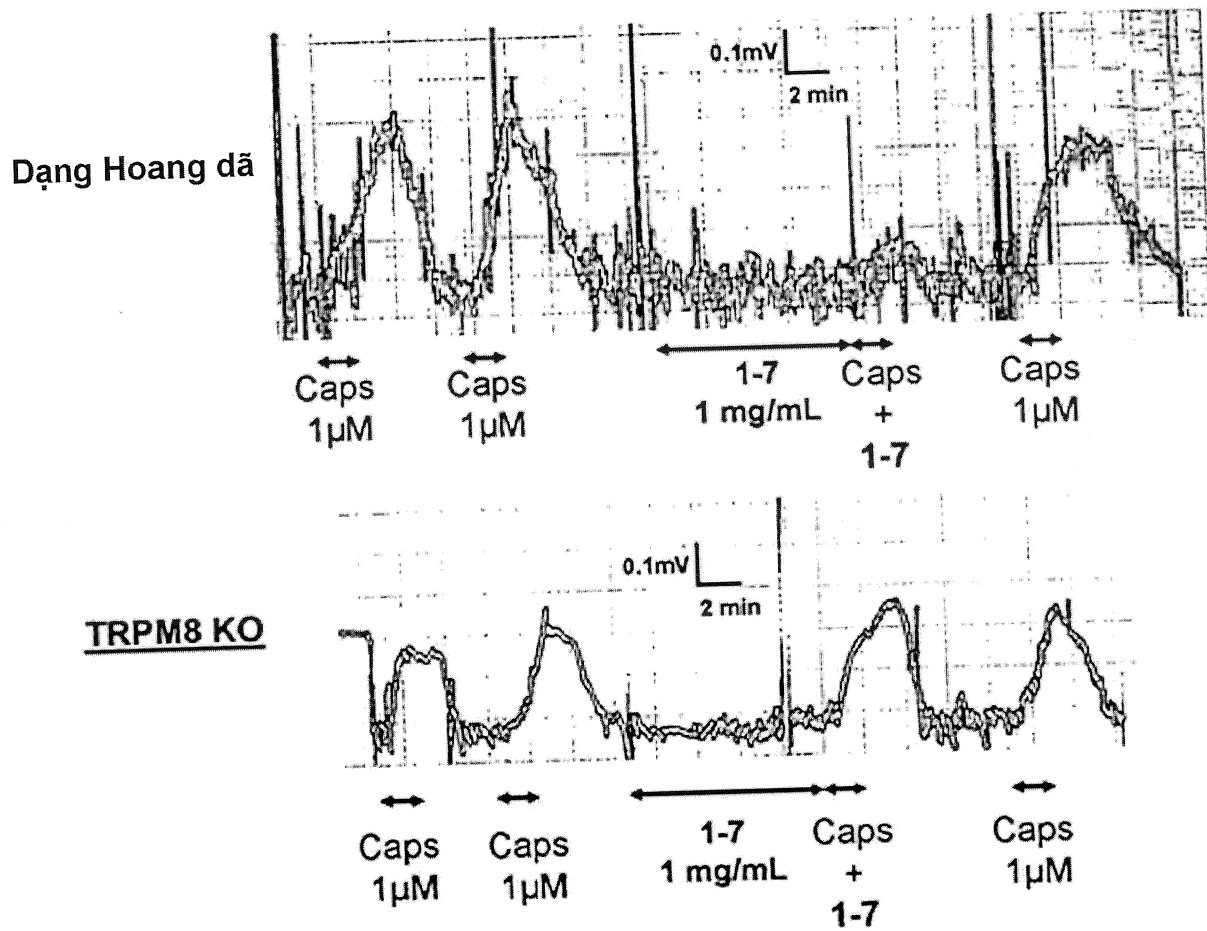
1/3

**FIG.1**

2/3

**FIG.2**

3/3

**FIG.3**