



(12) **BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. cerere: **a 2011 00527**

(22) Data de depozit: **01/06/2011**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **28/04/2017** BOPI nr. **4/2017**

(41) Data publicării cererii:
30/01/2015 BOPI nr. **1/2015**

(73) Titular:
• **BORȘANU LIGIA VICTORIA**,
STR. LINȚIA DIONISIE NR.2, AP.4A,
TIMIȘOARA, TM, RO;
• **BORȘANU IOAN**, *STR. LINȚIA DIONISIE*
NR.2, AP.4A, TIMIȘOARA, TM, RO

(72) Inventatori:
• **BORȘANU LIGIA VICTORIA**,
STR. LINȚIA DIONISIE NR.2, AP.4A,
TIMIȘOARA, TM, RO;
• **BORȘANU IOAN**, *STR. LINȚIA DIONISIE*
NR.2, AP.4A, TIMIȘOARA, TM, RO

(56) Documente din stadiul tehnicii:
RO 111987 B1; BG 103987 A

(54) **PREPARATE TOPICE LOCALE CU PENETRARE
TRANSDERMICĂ**



RO 129980 B1

1 Invenția se referă la o serie de preparate topice locale cu penetrare transdermică,
destinate utilizării în domeniul medicinei și cosmeticii.

3 Din **RO 111987 B1** se cunoaște un unguent cu acțiune antisclerotică și antireumatică,
pe bază de venin provenit de la *Vipera ammodytes* și camfor.

5 Se cunosc, de asemenea, preparate pentru tratamentul hemoroizilor și ulcerelor
varicoase care conțin venin provenit de la *Vipera ammodytes*, grăsime de gâscă, propolis,
7 ceară de albine, acid salicilic și benzocaină (**BG 103987 A**).

9 Problema pe care o rezolvă invenția de față constă în necesitatea tratării unor
afecțiuni legate de sistemul nervos, vascular, muscular, țesutul conjunctivo-epitelial, etc.

11 Preparatele topice locale cu penetrare transdermică, conform invenției, sunt
constituite dintr-o asociere între veninul provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* și
grăsime brună de urs carpatin, în raport de greutate de 0,05...0,2%/5...20%, asociere
13 înglobată într-o bază de gel sau de unguent.

Prin aplicarea invenției se obțin următoarele avantaje:

15 - putem spune pe scurt că, în această combinație, *Vipera ammodytes ammodytes*
vine cu toată bateria ei de toxine și enzime, iar grăsimea brună a ursului carpatin aduce un
17 remarcabil potențial energetic mitocondrial, acizi grași polinesaturați, vitamina A, vitamina
E, vitamina N și vitamine din grupul B;

19 - în veninul provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes*, ce conține peste 140 de
principii potențial active, există cheia de tratament pentru numeroase afecțiuni și baza pentru
21 multiple aplicații dermato-cosmetice. Interesul este în jurul mijloacelor prin care se pot
promova doar anumite principii, fără ca altele să devină toxice, determinând efecte
23 secundare nedorite. O soluție a acestui deziderat este modularea activității veninului,
categoric superioară fracționării lui;

25 - modularea permite punerea în valoare a diferitelor pachete enzimatică, cât și a altor
componente active, în funcție de efectul terapeutic scontat. Modularea este realizată
27 intrinsec, prin prezența, în veninul provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes*, a
izoenzimelor cu rol modulator, precum și extrinsec, prin variațiuni ale pH-ului (ceea ce pune
29 în activitate enzime preferențial acide sau bazice), cât și prin variațiuni ale concentrației
elementelor inhibitoare din grăsimea brună de urs carpatin. Astfel, acizii grași polinesaturați
31 și vitamina E din grăsimea brună de urs carpatin sunt inhibitori siguri ai fosfolipazei A2 din
veninul provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes*. Asocierea celor două componente
33 permite utilizarea de concentrații mai ridicate de venin provenit de la *Vipera ammodytes*
ammodytes, fără efecte toxice, valorificând: enzime ce se adresează homeostaziei
35 coagulării, dezintegrinele, nucleotidazele, componenta neurotoxică, etc.

În continuare, invenția va fi descrisă în detaliu.

37 Asocierea dintre veninul provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes*, în
concentrație de 0,05...0,2%, și grăsimea brună de urs carpatin, în concentrație de 5...20%,
39 oferă efecte terapeutice în afecțiuni legate de sistemul nervos, muscular, vascular, țesutul
conjunctivo-epitelial, procese proliferative, etc. Este combinația ideală, în care cele două
41 produse naturale acționează, se completează, și își potențează puterea de pătrundere, fără
efecte negative locale sau sistemice. În funcție de răspunsul urmărit la un anumit nivel al
43 organismului uman, concentrația din această asociere poate fi modificată, dar în limite
considerate terapeutice, în care nu se evidențiază efecte sistemice negative
45 (50...5000 u.e./100 g produs finit pentru activitate fosfolipazică A2 pentru venin provenit de
la *Vipera ammodytes ammodytes*). Acțiunea complementară a compușilor mai sus
47 menționați reprezintă baza terapeutică pentru produse cu penetrare transdermică ce
înglobează complexul.

În această combinație, produsele naturale se recoltează prin metode care asigură păstrarea proprietăților biologic active.	1
Astfel, prezența acestei asocieri într-un preparat (pe bază de gel sau unguent) poate avea efecte terapeutice diferite, în funcție de concentrația diferită a principiilor biologic active din asocieri. Pentru a conduce efectul terapeutic în direcția dorită, se pot adăuga la rețeta de bază (gel sau unguent) compuși specifici, cum ar fi: acid lactic pentru efect anti-aging, carnitină pentru efect anticelulitic, cignolină pentru efect antipsoriazis, extract de castan pentru efect antivaricos, arnică pentru efect antireumatic și antialgic, piper negru și ulei esențial de arbore de ceai pentru efect antitumoral.	3 5 7 9
Se dau, în continuare, mai multe exemple concrete de realizare a invenției:	
Exemplul 1	11
Formula de bază, care încorporează asocierea într-o bază de gel, este:	
- carboximetilceluloză monosodică	1 ... 6 g;
- asociere venin provenit de la <i>Vipera ammodytes ammodytes</i> /	
grăsime brună de urs carpatin	cantitățile compuşilor din asociere sunt diferite în funcție de efectul scontat,
	15 17
și sunt detaliate în continuare:	19
- glicerină	1...10 g;
- apă distilată	se adaugă până la 100 g.
Formula de bază, care încorporează asocierea într-o bază de unguent, este:	
- vaselină	5 ... 40 g;
- cetaceu	2 ... 20 g;
- unt de cacao	2 ... 40 g;
- ulei de parafină	5 ... 40 g;
- colesterol	0,2 ... 20 g;
- asociere venin provenit de la <i>Vipera ammodytes ammodytes</i> /	
grăsime de urs carpatin	cantitățile compuşilor din asociere sunt diferite în funcție de efectul scontat,
	29 31
și sunt detaliate în continuare:	33
- acid boric	10 ... 60 g;
- apă distilată	10 ... 50 g.
Se poate folosi o soluție conservantă, cum ar fi:	
- nipasol	0,1 ... 1 g
- nipagin	0,1 ... 1 g
- apa distilată	0,1 ... 100 g.
	37 39
Exemplul 2	
Asocierea venin provenit de la <i>Vipera ammodytes ammodytes</i> /grăsime brună de urs carpatin are, în mod cert, o componentă antiinflamatorie și antialgică. Acest rezultat este posibil prin modularea activității fosfolipazei A2 din compoziția veninului. Modularea se realizează prin acțiunea izoenzimelor din grupul II al fosfolipazei A2, iar, pe de altă parte, prin influența inhibitoare pe care o au acizii grași polinesaturați și vitamina E din grăsimea brună de urs carpatin. La acestea se adaugă utilizarea, în concentrație redusă, a veninului provenit de la <i>Vipera ammodytes ammodytes</i> . Rezultatul este o activitate controlată la nivelul membranelor celulare, cu formarea în cantitate moderată de acid arahidonic, prin intervenția fosfolipazei A2.	41 43 45 47 49
În alte condiții, acidul arahidonic ar fi luat calea metabolizării, prin intermediul ciclooxygenazei sau lipooxygenazei, generând factori proinflamatori: prostaglandine, leucotrine, tromboxan, etc. Datorită compoziției complexe a veninului provenit de la <i>Vipera ammodytes ammodytes</i> , structurii unice, specifice a fosfatazei A2, interacțiunii cu componentele grăsimii brune de urs carpatin, se realizează metabolizarea acidului	51 53

1 arahidonic pe calea etilendiamină, rezultând anandamida care penetrează în sistemul de
semnalizator cannabinoid endogen. Este cunoscut că acest sistem are funcție
3 neuromodulatoare inhibitoare retrogradă, mai ales pe calea receptorilor CB1. Urmarea este
o evidentă acțiune antiinflamatorie și analgezică, mai ales în reacțiile inflamatorii recente,
5 imediate, dar chiar și în cele mai vechi, la care s-a adăugat componenta autoimună (de
exemplu, în poliartrita reumatoidă), efectele benefice sunt evidente. În aceste cazuri, este
7 implicată intervenția sistemului cannabinoid endogen în modularea sistemului imunitar,
realizând imunosupresie pe calea receptorilor CB2.

9 Asocierea venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes*/grăsime brună de urs
carpatin este capabilă să determine efecte favorabile chiar și în inflamația cronică (de
11 exemplu, în poliartrita reumatoidă), acolo unde are loc distrugerea osului și a cartilajului
articular. Bateria enzimatică a veninului provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* are
13 resurse pentru a susține remodelarea osoasă și cartilaginoasă (distrugere și reconstrucție),
acționând selectiv asupra elementelor degenerative. Acest demers este susținut energetic
15 și cu substrat material de grăsimea brună de urs carpatin. Realizând o penetrabilitate
excelentă, cu posibilitatea atingerii unor concentrații sistemice, asocierea venin provenit de
17 la *Vipera ammodytes ammodytes*/grăsime brună de urs carpatin, condiționată sub forma
unor preparate topice locale cu penetrare transdermică, poate îndeplini cu succes rolul de
19 antiinflamator și analgezic.

21 Studii clinice cu aplicații din următorul unguent pe un lot de 12 pacienți: 2 cu poliartrită
cronică reumatoidă (rezultatele au constat în cuparea algiiilor pe un interval de 4...36 h la o
singură aplicare, în aplicații regulate pe o perioadă de 3 luni observându-se radiologic
23 modificări cu refacere osoasă, absența inflamației și revenirea constantelor clinice la
examenul de laborator), 2 cu nevralgii de trigemen, 2 cu spondiloză, 2 cu lombosciatică, 2
25 cu fractură dublă de radius și cubitus (nu mai avem algii, iar după momentul scoaterii
gipsului, în aplicații periodice timp de o lună de zile, se observă absența inflamației și durerii,
27 iar radiologic, la control, avem refacere osoasă). În sindromul de os sesamoid - os în talpă -
prin asociere cu un antitumoral obținem și liza sesamoidului, iar în tumoarea cervicală, după
29 două săptămâni de aplicații regulate, nu mai avem spasme pe flexori și algii.

Formula pentru un preparat topic local cu penetrare transdermică cu rol antiinflamator
31 și antialgic este:

- venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* 0,01 g ... 6g;
- 33 - grăsime brună de urs carpatin 0,01 g ... 6g.

Exemplul 3

35 Asocierea venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes*/grăsime brună de urs
carpatin are capacitatea de a fi folosită în tratamentele împotriva proceselor proliferative, în
37 cancer.

Baza terapeutică este reprezentată de o acțiune complexă, prin care sunt desfăcute
39 legăturile dintre celule și matricea intercelulară, concomitent cu distrugerea celulelor
tumorale, prin afectarea membranelor și a structurii ADN-ului în fază de replicare. Intervenția
41 vizează și vasele de neoformație: inhibarea angiogenezei și limfangiogenezei.

Veninul provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* conține dezintegrine, o familie
43 de proteine mici, care funcționează ca inhibitori puternici ai agregării plachetare, ai
integrinelor responsabile de adeziunea celulară. Dezintegrinele din venin provin din
45 prelucrarea proteolitică a metalo-proteazelor. Procesarea proteolitică a acestora, cât și
autoliza au ca rezultat un număr de domenii active izolate, printre care și dezintegrinele. Se
47 cunosc și exemple de dezintegrine care pot fi sintetizate direct din ARN mesager. Indiferent
de proveniență, intervenția lor inhibitoare asupra integrinelor afectează adeziunea celulară,
49 căile de semnalizare intracelulară implicate în supraviețuirea celulară și migrație.

Celulele tumorale sunt atacate direct de componenta toxică a fosfolipazei A2 din veninul provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* (ammodytoxina C). Citotoxicitatea vizează destabilizarea membranelor celulare cu consecințe evidente: compromiterea pompelor de ioni și apoptoza celulară. La realizarea apoptozei contribuie decisiv fosfodiesteraza din venin, care rupe, la fosfat, "coloana vertebrală" a acizilor nucleici, făcând inutilă contribuția ADN-ului și ARN-ului.

Acțiunea complexă a componentelor menționate de inhibare a proliferării a celulelor tumorale, de migrare, supraviețuire, transcripție a genelor, este operațională în condiții foarte bune în condițiile tumorilor până la 2 mm (forme metastatice). Dincolo de aceste dimensiuni, efectul favorabil este obținut prin intervenția dezintegrinelor specifice pentru inhibarea creșterii și diferențierii vaselor de sânge, inhibarea angiogenezei, limfangiogenezei și metastazelor limfatice. La fragmentarea blocurilor tumorale contribuie hialuronidaza și collagenaza, reprezentate în venin. Coroborarea tuturor acestor principii se poate realiza prin aplicații transdermice, asigurându-se o cât mai bună penetrabilitate și o dozare în funcție de efectul scontat.

Contribuția grăsimii brune de urs carpatin constă în oferirea unei posibilități optime de penetrabilitate, realizarea modulării scontate în efectul fosfatazei A2 secretate, susținerea energetică și cu substraturi. Aplicarea preparatelor topice locale cu acțiune transdermică, conținând asocierea venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes*/grăsime brună de urs carpatin, se poate face de sine stătător, între perioadele de chimioterapie sau asociat chimioterapiei, având efecte sinergice, dar fără toxicitate.

Studii pe un lot de 3 pacienți: unul cu o tumoră diagnosticată histopatologic cu leiomiomatom, unde au relevat, după 3 săptămâni de aplicații repetate, dispariția tumorii hepatice inoperante (diametru 7\9 cm), unul cu carcinom epidermoid cheratinizat cod M8140\3, și unul cu o tumoră la sân, ultimele două relevând diminuarea dimensiunilor tumorilor primare și a metastazelor prin analiza RMN.

Formula pentru un preparat topic local cu penetrare transdermică cu acțiune antitumorală este:

- venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* 0,05 ... 3 g;
- grăsime brună de urs carpatin 0,01 ... 1 g.

Exemplul 4

Asocierea venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes*/grăsime brună de urs carpatin are efect antitrombotic și tonifiant al traectelor varicoase.

Intervenția veninului provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* în ceea ce privește coagulabilitatea sângelui este încă un exemplu de ceea ce natura a perfecționat în excitarea unei acțiuni. Între hemoragie și formarea de cheaguri, bateria enzimatică a veninului are la dispoziție o serie de componente. Impresionant este că același component poate acționa, la un nivel, conducând la hemoragie, iar la alt nivel, spre formarea cheagului. Modularea în obținerea efectului este condiționată în mod cert și de o secvențialitate cronologică de acțiune. La aceasta se adaugă și posibilitatea ca o enzimă să fie activată sau inhibată de anumite componente ale veninului sau în anumite circumstanțe. Sunt de menționat câteva acțiuni spre care se îndreaptă enzimele din venin:

- Acțiune fibrinogenazică: substratul este fibrinogenul care este scindat la fibrină (scheletul cheagului de sânge), enzimele sunt predominant serin-proteaze, dar există și metalo-proteaze cu această acțiune, care ar fi similară trombinei. Acțiunea fibrinogenazică este o acțiune procoagulantă, dar este de remarcat că există și fibrinogenaze cu acțiune plachetar antiagregantă și antitrombotică (acțiune anticoagulantă). Mai mult, există fibrinogenaze cu acțiune hemoragică sau plachetar agregantă. Evident, există o multitudine de opțiuni, presupunând multiple intercondiționări, activări și inhibări, toate într-o cronologie pusă la punct.

- Acțiune fibrinogenolitică: este o acțiune anticoagulantă, deoarece, sub acțiunea acestor enzime, fibrinogenul este lizat la nivelul altor situsuri, iar produși ce rezultă nu au capacitatea de a polimeriza cu formarea de fibrină. Enzimele sunt serin- sau metalo-proteaze care mai pot avea acțiune: kininogenazică, hemoragică, fibrinolitică, antitrombotică.

- Acțiune fibrinolitică: este o acțiune anticoagulantă, asemănătoare cu cea a plasminei sanguine (chiar dacă atât mecanismul de atac, cât și situsurile sunt diferite). Acțiunea poate fi strict specifică sau se poate însoți de capacitate fibrinogenolitică sau hemoragică.

- Acțiune hemocoagulantă specifică: sunt enzime cu specificitate ridicată (unele chiar absolută) pentru anumite proteine implicate în procesul de coagulare. Pot fi serin- sau metalo-proteaze: proteazele activatori ai protrombinei, strict specifice, factorul X, proteazele care modulează activitatea factorului von Willebrand (favorizează agregarea trombocitelor, accelerând procesul de coagulare). În același timp, este de menționat și existența unei acțiuni specifice anticoagulante, a cărei protagonistă este ammodytotoxina A care, pe lângă neurotoxicitate, leagă direct factorul X, blocând coagularea.

- Acțiune antiagregant plachetară exercitată, mai ales, de desintegrare specifice, care blochează receptorii-integrine de la nivelul trombocitelor și face incapabilă legarea de fibrină.

Această balanță între factori procoagulare și factori anticoagulanți, în cadrul asocierii venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes*/grăsime brună de urs carpatin, este înclinată în favoarea celor anticoagulanți, permițând afirmarea calităților antitrombotice.

La dozajul la care este folosit, veninul provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* manifestă certe calități trombolitice și tonifiante la nivelul traseelor varicoase. Aceste calități sunt susținute de grăsimea brună de urs carpatin, acizii grași polinesaturați facilitând pătrunderea în profunzime, vitaminele A, E, N și cele din grupul B asigurând procese regenerative și de întărire a tonusului venos (reducând efectul gravitației). Sub tratament cu preparate topice locale cu acțiune transdermică și care conțin asocierea venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes*/grăsime brună de urs carpatin, traielectele varicoase se estompează, iar cele de dimensiuni mai mici și "spider" pot regresa complet. Eventualitatea formării cheagurilor de sânge pe astfel de traielecte se reduce considerabil.

Studii clinice pe un lot de 3 pacienți cu afecțiuni varicoase pe gambă și 2 cu afecțiuni hemoroidale au relevat remisie în două săptămâni de la începutul aplicațiilor.

Formula pentru un preparat topic local cu penetrare transdermică cu acțiune împotriva echimozelor, varicelor, hemoroizilor este:

- venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* 0,05 ... 3 g;
- grăsime brună de urs carpatin 0,01 ... 1 g.

Exemplul 5

Ammodytotoxina A este partea din fosfolipaza A2 secretată răspunzătoare de neurotoxicitatea veninului provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes*. Una din modalitățile prin care *Vipera ammodytes ammodytes* își imobilizează victima este inducerea unei paralizii musculare prin intermediul ammodytotoxinei A, inoculate prin mușcătură. Paralizia musculară se realizează printr-o blocadă de transmisie la nivelul joncțiunii neuromusculare. În felul acesta, potențialul electric nu se mai transformă în lucru mecanic (contractie).

Studiile de microscopie electronică au arătat că acțiunea toxică este la nivelul mitocodriilor terminațiilor nervoase, iar rezultatul este tumefierea și deteriorarea lor. Consecința este o deenergizare a terminațiilor nervoase, absentă de eliberarea mediatorilor presinaptici. Pe scurt, se produce o blocare a plăcii neuromotorii fără afectare postsinaptică a receptorilor, fără a determina daune structurale axonilor motori preterminali sau fibrelor musculare.

În ceea ce privește structura, este de remarcă că ammodytoxina A este o fosfolipază A2 secretată care se constituie într-un complex împreună cu o proteină nontoxică și inactivă catalitic. Rolul acestei proteine este de modulator al neurotoxicității, având efect inhibitor. Mai interesant este faptul că, la <i>Vipera ammodytes ammodytes</i> , ammodytoxina A afectează, de asemenea, hemostaza, prezentând activitate anticoagulantă puternică.	1
La om, ammodytoxina A se leagă direct de factorul X, blocând coagularea. Eficiența veninului este demnă de toată aprecierea: aceeași componentă produce și paralizie musculară și hemoragie.	3
Asocierea venin provenit de la <i>Vipera ammodytes ammodytes</i> /grăsime brună de urs carpatin fructifică efectul neurotoxic presinaptic al ammodytoxinei A și reușește, prin administrare transdermică, să combată contracturi ale musculaturii. Buna penetrabilitate conferită de acizii grași polinesaturați din grăsimea de urs o fac utilă în contracturi ale unor mase musculare importante.	5
În cazul aplicării transdermice la nivelul feței, ridurile sunt combătute printr-un efect "botox-like". Decontracturarea la nivelul mușchilor mimicii induce o dermorelaxare la care se adaugă efectul regenerator asupra dermului prin îmbunătățirea microcirculației și oferta suplimentară de substrat energetic și de reconstrucție, care se constituie într-un efect anti-aging, care este suma unor efecte:	7
- îndepărtarea structurilor îmbătrânite din tegument și înlocuirea cu elemente tinere, favorizând ciclul biologic de reînnoire (revitalizare);	9
- rolul vitaminelor A, B, E, N;	11
- rolul acizilor grași polinesaturați;	13
- acțiunea antioxidantă directă a acidului alfa-lipoic, și indirectă, prin fosfolipaza A2.	15
Vitamina A (solubilă în grăsimi, antioxidantă) este esențială pentru păstrarea intactă a țesutului epitelial. Toate formele vitaminei A sunt folosite în cosmetică și medicină, fiind aplicate pe piele. Acidul retinoic, retinil palmitatul, izotretinonina și retinolul sunt folosite ca tratament de suprafață pentru acnee și cheratoză. În cosmetică, derivații vitaminei A sunt utilizați drept așa-numitele derivate anti-îmbătrânire. Vitamina A este absorbită prin piele și crește rata receptivității pielii și dă o creștere temporară în colagen, determinând o înfățișare mai tânără.	17
Vitamina E sau tocoferolul (din cei 8 tocoferoli care o compun, toți au aceleași acțiuni fiziologice, mai activ și mai eficace fiind alfa-tocoferolul, în funcție de care se stabilește necesarul în vitamina E) are un rol puternic antioxidant, în protejarea vitaminei A. Este o trofină valoroasă.	19
Vitaminele grupului B, dintre care forma biochimic activă de vitamina B3, care este NADH (nicotinamid adenin dinucleotid), este un cofactor important sau "asistent", care ajută enzimele în toate reacțiile, fiind implicată în producția de energie. Donează electronii când trece în interiorul mitocondriilor și participă astfel la "lanțul transportor de electroni - lanțul respirator", rezultă NAD, care acționează ca un compus intermediar care stochează energie și generează indirect ATP.	21
Vitamina N, cunoscută sub numele de acid alfa-lipoic (ALA) sau acid tioctic, este un antioxidant solubil atât în mediu apos, cât și lipidic, fapt care face acțiunea sa antioxidantă unică și deosebit de puternică (de 40...60 de ori mai activ ca vitamina E). De asemenea, regenerează antioxidanți ca: glutatioul oxidat la glutatiou redus, coenzima Q10, vitamina C, vitamina E, glutatiou disulfid, cistina în cisteină, tioredoxina oxidată la tioredoxină redusă, care leagă factorii de transcripție ADN. Crește acțiunea mitocondriei producătoare de energie ATP în organism, prin această rată metabolică (ciclul biologic de reînnoire), și reduce stresul oxidativ, cauzat de radicalii liberi. Datorită solubilității sale atât în lipide, cât și în mediu apos,	23

acidul alfa-lipoic poate pătrunde rapid în toate mediile componente ale celulei, care au protecție membranară lipidică, și în mediul apos al nucleului. Implicațiile acestei solubilități unice este enormă, când studiem procesul de îmbătrânire. Îmbătrânirea a fost echivalată cu inflamarea, deoarece ambele procese sunt mediate și perpetuate de activitatea radicalilor liberi. Orice proces care cauzează inflamație în celule accelerează procesul de îmbătrânire, iar prevenirea inflamației are efect opus. Toate acțiunile antioxidante sunt și antiinflamatoare. Cu toate acestea, nu toate antiinflamatoarele sunt antioxidanți. Acidul alfa-lipoic acționează ca un antiinflamator datorită efectelor sale unice în interiorul celulei. În prezent, este cunoscut faptul că generarea de radicali liberi în interiorul celulei activează un mesager numit factorul nuclear kappa-B. Factorul nuclear kappa-B, odată activat de radicalii liberi, intră în nucleul celulei și se atașează de molecula de ADN. Molecula de ADN traduce ulterior acest factor prin producerea de proteine care, atunci când sunt plasate în celule, le deteriorează, și induce apoptoza.

Rolul fosfolipazei A2 ca antioxidant indirect este relevant având în vedere capacitatea acesteia de a menține lipidele modificate oxidativ la un nivel care nu permite propagarea autocatalitică a reacțiilor de oxidare. În esența fosfolipazei A2, i se atribuie un rol important în micșorarea peroxidării lipidice ce se poate acumula în membrane. Hidroliza fosfolipidelor oxidate de fosfolipaza A2 are două efecte semnificative: metabolizarea și eliminarea acizilor grași eliberați, și atenuarea deteriorării membranei, prin repararea fosfolipidului oxidat. Ciclul de deacilare-reacilare a fosfolipidelor membranare este un ciclu de remodelare, constituind calea majoră de încorporare a acidului arahidonic liber în fosfolipidele celulare.

Complexul acesta de efecte induce o reacție vizibilă la nivelul tegumentelor, apare o dermorelaxare, și, prin dispariția ridurilor și rigidității, apare o percepție de "tegument luminos", datorită schimbării unghiului la care tegumentul reflectă lumina. Efectul "radiant" este intensificat printr-o reacție instantă de lift în aplicațiile la nivelul feței, ridurile fine dispar prin efectul 3D al dermorelaxării, dimensiunile porilor dilatați sunt reduse, aspectul fad este corectat de tonurile naturale ale pielii, iar, în final, producția de collagen crește și, implicit, și stabilitatea pielii, rezultând contururi ferme și tinere. Microcirculația se restabilește, asigurând nutriția celulară, celulele devenind tinere și hidratate. pH-ul pielii tinere este de 5,5 - același cu al veninului provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes*. Cu cât îmbătrânim, pH-ul nostru virează spre alcalin, și cu cât un tegument este menținut la un pH de 5,5, cu atât pielea suferă un proces de întinerire și revigorare. Acizii grași din grăsimea brună a ursului carpatin asigură bioenergia pentru această multitudine de reacții și un aport necesar de acizi grași esențiali. Acizii grași cu lanț lung (C20...C22) sunt rapid absorbiți prin piele, au acțiune non-comedogenică și formează pe suprafața tegumentară un strat non-gras, protector de radiații UV.

Rezultatele au fost evidențiate într-un studiu pe un lot de 30 de persoane: 20 de femei și 10 bărbați, cu vârsta între 35 și 65 de ani, pe o perioadă de 15...30 de zile.

Formula pentru un preparat topic local cu penetrare transdermică cu acțiune anti-aging este:

- venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* 0,01 ... 6 g;
- grăsime brună de urs carpatin 0,05 ... 30 g.

Exemplul 6

Celulita, impropriu numită așa, are un debut inflamator, pentru ca ulterior, în 4 stadii distinct stadializate, să apară dezordini în țesutul adipos, până la formarea liposclerozei și a nodulilor de liposcleroză. Motivul pentru care apare așa o mare frecvență de celulită este datorat micșorării fibrelor conjunctive: în timp ce pielea este trasă în interior, celulele de grăsime o împing în exterior, rezultând aspectul inestetic și jenant de coajă de portocală.

În acțiunea sa asupra celulei, asocierea venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes*/grăsime brună de urs carpatin are, mai întâi, o acțiune asupra celulelor adipoase (care sunt crescute în volum de până la 50 x, nu ca număr, fiind pline cu grăsime albă), de micșorare, apoi de remodelare cutanată și restabilire a microcirculației. Acizii grași nesaturați limitează diferențierea lipogenezei adipocitare, pe care o inhibă, și reduc reaccumularea de grăsime. Lipoliza este activată prin inhibarea fosfodiesterazei. Urmează o mobilizare a adipocitelor din depozite, o mobilizare și eliminare a apei din pori, se reduce retenția, inflamația, se elimină toxinele. Reducerea nodulilor de liposcleroză se efectuează sub acțiunea esterazelor, hialuronidaza și colagenaza din veninul provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes*. Restructurările au loc prin acțiunile descrise mai sus.

Studiile clinice efectuate pe un număr de 8 subiecți cu celulită și 5 cu noduli de liposcleroză arată remisia începând cu prima săptămână de aplicații successive.

Formula pentru un preparat topic local cu penetrare transdermică cu acțiune anti-celulită și împotriva nodulilor de liposcleroză este:

- venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* 0,01 ... 6 g;
- grăsime brună de urs carpatin 1 ... 30 g.

Exemplul 7

Psoriazisul, ca afecțiune cronică cutanată, cu o evoluție de lungă durată, este caracterizat prin apariția unor plăci eritematoase, proeminente, bine delimitate, acoperite de scuame groase, detașabile mai mult sau mai puțin ușor, și nu întotdeauna însoțite de prurit. Psoriazisul este însoțit frecvent de artrita psoriazică.

Asocierea venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes*/grăsime brună de urs carpatin acționează prin mecanismele mai sus menționate asupra inflamației, asupra scuamelor și eritemului (prin acizii grași polinesaturați, prin vitamina A și E asupra producerii de cheratină și prin hidratarea tegumentară). pH-ul ușor acid al veninului menține o conversie pe tegument care favorizează remisia cutanată a plăcilor, filmul lipo-protector în urma aplicării complexului este protector și față de radiațiile solare care induc, în majoritatea cazurilor, erupția. Simptomele de mâncărime și durerile din artrită sunt cupate prin efectul specific, efectul citotoxic specific asupra mitozelor atipice la locul plăcilor.

Studiile clinice au arătat o evoluție spectaculoasă în bine, cu perioade mari de remisie, în cazul psoriazisului. În lucrări anterioare, s-a studiat efectul retinoizilor orali în dermatite cronice (în special roacutane) și nu s-au obținut efecte similare nici ca durată, nici ca intensitate a răspunsului pozitiv în afecțiune, totul fiind realizat într-o perioadă scurtă de tratament, prin aplicații topice.

Formula pentru un preparat topic local cu penetrare transdermică cu acțiune împotriva psoriazisului și afecțiunilor cutanate cronice este:

- venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* 0,01 ... 6 g;
- grăsime brună de urs carpa 0,01 ... 6 g.

Neurodermita este afecțiunea cutanată specifică stresului epocii noastre. În principal, se caracterizează printr-un prurit incontrollabil, de nesuportat pentru pacient, adesea acesta rupându-și pielea la propriu de pe el. Etiologia bolii este necunoscută și singurul remediu pentru pacient este cuparea pruritului, inflamației și a durerii care intervine sub formă de arsură dureroasă, prin aplicarea unui preparat topic local cu penetrare transdermică, conținând asocierea venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes*/grăsime brună de urs carpatin.

1

Revendicare

3

Preparatele topice locale cu penetrare transdermică, **caracterizate prin aceea că** sunt constituite dintr-o asociere dintre veninul provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* și grăsimea brună de urs carpatin, în raport de greutate de 0,05...0,2%/5...20%, asociere înglobată într-o bază de gel sau de unguent.

5



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 196/2017