



(11) **RO 127806 B1**

(51) Int.Cl.
A61K 35/58 (2006.01),
A61K 9/06 (2006.01)

(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2011 00883**

(22) Data de depozit: **12/09/2011**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/05/2018** BOPI nr. **5/2018**

(41) Data publicării cererii:
28/09/2012 BOPI nr. **9/2012**

(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**

Examinator: **biochimist EREMIA LAURA**



Orice persoană are dreptul să formuleze în scris și motivat,
la OSIM, o cerere de revocare a brevetului de invenție, în
termen de 6 luni de la publicarea mențiunii hotărârii de
acordare a acesteia

RO 127806 B1

RO 127806 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*, grăsimi de găscă, 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 venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* și uleiuri
naturale cătină-susan, în raport de greutate de 0,05...0,2%/0,01...20%, asociere înglobată
13 într-o bază de gel sau de unguent.

15 Prin aplicarea invenției se obțin următoarele avantaje:

17 - putem spune pe scurt că în această combinație *Vipera ammodytes ammodytes* vine
cu toată bateria ei de toxine și enzime, iar uleiurile naturale cătină-susan cu acizi grași
polinesaturați, vitamina A, vitamina E, vitamina C 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
multiple aplicații dermato-cosmetice. Interesul este în jurul mijloacelor prin care se pot
21 promova doar anumite principii fără ca altele să devină toxice, determinând efecte secundare
nedorite. O soluție a acestui deziderat este modularea activității veninului, categoric
23 superioară fracționării lui;

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

35 În continuare, invenția va fi descrisă în detaliu.

37 Asocierea între veninul provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* în concentrație
de 0,05...0,2% și complexul de uleiuri naturale cătină-susan în concentrație de 0,01...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
organismului uman, concentrația din această asociere poate fi modificată, dar în limite consi-
43 derate terapeutice, în care nu se evidențiază efecte sistemice negative (50...5000 u.e/100 g
produs finit pentru activitate fosfolipazică A2 pentru venin provenit de la *Vipera ammodytes*
45 *ammodytes*). Acțiunea complementară a compușilor mai sus menționați reprezintă baza
terapeutică pentru produse cu penetrare transdermică ce înglobează complexul.

RO 127806 B1

În această combinație, produsele naturale se recoltează prin metode care asigură păstrarea proprietăților biologice 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 biologice active din asocieră. 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, 7 exemple concrete de realizare a invenției:	
Exemplul 1	11
Formula de bază care încorporează asocierea într-o bază de gel este:	
- carbomer 1...60 g;	13
- asociere venin provenit de la <i>Vipera ammodytes ammodytes</i> /uleiuri naturale cătină-susan; cantitățile compușilor din asocieră sunt diferite în funcție de efectul scontat, și sunt detaliate în continuare;	15
- NaOH 1...10 g;	17
- glicerină 1...10 g;	
- apă distilată se adaugă până la 100 g.	19
Formula de bază care încorporează asocierea într-o bază de unguent este:	
- vaselină 5...40 g;	21
- cetaceu 2...20 g;	
- butir 2...40 g;	23
- ulei de parafină 5...40 g;	
- colesterol 0,2...20 g;	25
- asociere venin provenit de la <i>Vipera ammodytes ammodytes</i> /uleiuri naturale cătină-susan cantitățile compușilor din asocieră sunt diferite în funcție de efectul scontat, și sunt detaliate în continuare;	27
- acid boric 10...60 g;	29
- apă distilată 10...50 g.	
Se poate folosi o soluție conservantă cum ar fi:	31
- nipasol 0,1...1 g;	
- nipagin 0,1...1 g;	33
- apă distilată 0,1...100 g.	
Exemplul 2	35
Asocierea venin provenit de la <i>Vipera ammodytes ammodytes</i> /uleiuri naturale cătină-susan 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 inhibitorie pe care o au acizii grași polinesaturați și vitamina E din uleiuri naturale cătină-susan. 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.	37 39 41 43
În alte condiții, acidul arahidonic ar fi luat calea metabolizării prin intermediul ciclooxigenazei sau lipooxigenazei, 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 uleiuri naturale cătină-susan, se realizează metabolizarea acidului arahidonic	45 47

RO 127806 B1

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

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

19 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
21 singură aplicare, în aplicații regulate pe o perioadă de 3 luni observându-se radiologic
modificări cu refacere osoasă, absența inflamației și revenirea constantelor clinice la
23 examenul de laborator), 2 cu nevralgii de trigemen, 2 cu spondiloză, 2 cu lombosciatică, 2
cu fractură dublă de radius și cubitus (nu mai avem algii, iar după momentul scoaterii
25 gipsului, în aplicații periodice timp de o lună de zile, se observă absența inflamației și durerii,
iar radiologic, la control avem refacere osoasă). În sindromul de os sesamoid - os în talpă
27 -, prin asociere cu un antitumoral obținem și liza sesamoidului, iar în tumoare cervicală, după
două săptămâni de aplicații regulate, nu mai avem spasme pe flexori și algii.

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

31	- venin provenit de la <i>Vipera ammodytes ammodytes</i>	0,01...6 g;
	- uleiuri naturale susan	0,01...6 g;
33	- uleiuri naturale cătină	0,01...6 g.

Exemplul 3

35 Asocierea venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes*/uleiuri naturale cătină-
-susan 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 faza de replicare. Intervenția vizează
41 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, ca și
autoliza, are ca rezultat un număr de domenii active izolate, printre care și dezintegrinele.
47 Se cunosc și exemple de dezintegrine care pot fi sintetizate direct din ARN mesager.
Indiferent de proveniență, intervenția lor inhibitoare asupra integrinelor afectează adeziunea
49 celulară, căile de semnalizare intracelulară implicate în supraviețuirea celulară și migrație.

RO 127806 B1

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 vertebrala" a acizilor nucleici, făcând inutilă contribuția ADN-ului și ARN-ului.

Acțiunea complexă a componentelor menționate de inhibare a proliferării a celulelor tumorale, migrare, supraviețuire, transcripția 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 colagenaza 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 uleiurilor naturale cătină-susan 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 au relevat după 3 săptămâni de aplicații repetate dispariția tumorii hepatice inoperante (diametru 7/9 cm), unul cu carcinom epidermoid cheratinizat cod M8140A3 și unul cu o tumoră la sân, ultimii doi 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;
- uleiuri naturale susan 0,01...6 g;
- uleiuri naturale cătină 0,01...6 g.

Exemplul 4

Asocierea venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes*/uleiuri naturale cătină-susan are efect antitrombotic și tonifiant al traiectelor 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 hemoragiem, 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;

RO 127806 B1

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

5 - 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
7 fi strict specifică sau se poate însoți de capacitate fibrinogenolitică sau hemoragică;

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

15 - acțiune antiagregant plachetară exercitată mai ales de desintegriune specifice care
blochează receptorii-integrine de la nivelul trombocitelor și face incapabilă legarea de fibrină.

17 Această balanță între factorii procoagulare și factorii anticoagulanți în cadrul asocierii
venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes*/uleiuri naturale cătină-susan este
19 înclinată în favoarea celor anticoagulanți, permițând afirmarea calităților antitrombotice.

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

29 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.

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

33 - venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* 0,05...3 g;
- uleiuri naturale susan 0,01...6 g;
35 - uleiuri naturale cătină 0,01...6 g.

Exemplul 5

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

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

RO 127806 B1

În ceea ce privește structura, este de remarcat 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 *Vipera ammodytes ammodytes*, ammodytoxina A afectează de asemenea hemostaza, prezentând activitate anticoagulantă puternică.

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.

Asocierea venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes*/uleiuri naturale cătină-susan 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 uleiuri naturale cătină-susan o fac utilă în contracturi ale unor mase musculare importante.

În cazul aplicării transdermice la nivelul feței, sunt combătute ridurile printr-un efect "botox-like". Decontracturarea la nivelul mușchilor mimicii induce o dermorelaxare la care se adaugă efectul regenerativ asupra dermului prin îmbunătățirea microcirculației și ofertă suplimentară de substrat energetic și de reconstrucție, care se constituie într-un efect anti-aging, care este suma unor efecte:

- îndepărtarea structurilor îmbătrânite din tegument și înlocuirea cu elemente tinere favorizând ciclul biologic de reînnoire (revitalizare);
- rolul vitaminelor A, B, E, C;
- rolul acizilor grași polinesaturați;
- acțiunea antioxidantă directă a vitaminei C și cătinei, și indirectă, prin fosfolipaza

A2.

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 antiîmbătrânire. Vitamina A este absorbită prin piele, crește rata receptivității pielii și dă o creștere temporară în colagen, determinând o înfățișare mai tânără.

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.

Dintre vitaminele grupului B, 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 astfel participă la "lanțul transportor de electroni - lanțul respirator", rezultă NAD care acționează ca un compus intermediar care stochează energie și generează indirect ATP.

Vitamina F este vitamina pielii, cu acțiune complexă asupra tenului.

Vitamina C asigură un substrat antioxidant, revitalizant, energetic.

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.

RO 127806 B1

1 Complexul acesta de efecte induce o reacție vizibilă la nivelul tegumentelor, apare
o dermorelaxare și, prin dispariția ridurilor și rigidității, apare și o percepție de "tegument
3 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
5 prin efectul 3D al dermorelaxării, dimensiunile porilor dilatați sunt reduse, aspectul fad este
corectat de tonurile naturale ale pielii, iar în final crește producția de collagen și, implicit,
7 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
9 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
11 pielea suferă un proces de întinerire și revigorare. Acizii grași din uleiuri naturale cătină-
-susan asigură bioenergia pentru această multitudine de reacții și un aport necesar de acizi
13 grași esențiali. Acizii grași cu lanț lung - C20, au acțiune non-comedogenică și formează pe
suprafața tegumentară un strat non-gras, protector de radiații UV.

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

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

19	- venin provenit de la <i>Vipera ammodytes ammodytes</i>	0,01...6 g;
	- uleiuri naturale susan	0,01...6 g;
21	- uleiuri naturale cătină	0,01...6 g.

Exemplul 6

23 Celulita este impropriu numită așa, deși la început debutul este inflamator, pentru ca
ulterior, în 4 stadii distinct stadializate, să apară dezordini în țesutul adipos până la formarea
25 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,
27 celulele de grăsime o imping în exterior, rezultând aspectul inestetic și jenant de coajă de
portocală.

29 În acțiunea sa asupra celulei, asocierea venin provenit de la *Vipera ammodytes*
ammodytes/uleiuri naturale cătină-susan are mai întâi o acțiune asupra celulelor adipoase
31 (care sunt crescute în volum de până la 50x, nu ca număr, fiind pline cu grăsime albă), de
micșorare, apoi de remodelare cutanată și restabilire a microcirculației. Acizii grași nesaturați
33 limitează diferențierea lipogenezei adipocitare pe care o inhibă, și reduc re-acumularea de
grăsime. Lipoliza este activată prin inhibarea fosfodiesterazei. Urmează o mobilizare a
35 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
37 acțiunea esterazelor, hialuronidaza și colagenaza din veninul provenit de la *Vipera*
ammodytes ammodytes. Restructurările au loc prin acțiunile descrise mai sus.

39 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 succesive.

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

43	- venin provenit de la <i>Vipera ammodytes ammodytes</i>	0,01...6 g;
	- uleiuri naturale susan	0,01...6 g;
45	- uleiuri naturale cătină	0,01...6 g.

Exemplul 7

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

RO 127806 B1

Psoriazisul este însoțit frecvent de artrita psoriatică.	1	
Asocierea venin provenit de la <i>Vipera ammodytes ammodytes</i> /uleiuri naturale cătină-susan 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.	3 5 7 9	
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.	11 13	
Formula pentru un preparat topic local cu penetrare transdermică cu acțiune împotriva psoriazisului și afecțiunilor cutanate cronice este:	15	
- venin provenit de la <i>Vipera ammodytes ammodytes</i>	0,01...6 g;	17
- uleiuri naturale susan	0,01...6 g;	
- uleiuri naturale cătină	0,01...6 g.	19
Neurodermita este afecțiunea cutanată specifică stresului epocii noastre. În principal, se caracterizează printr-un prurit incontrollabil, de nesuportat de către 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 <i>Vipera ammodytes ammodytes</i> /uleiuri naturale cătină-susan.	21 23 25	

1

Revendicări

3

1. Preparate topice locale cu penetrare transdermică, **caracterizate prin aceea că** sunt constituite dintr-o asociere între venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* și uleiuri naturale cătină-susan în raport de greutate de 0,01...0,2%/ 0,01...20%, asociere înglobată într-o bază de gel sau de unguent.

7

2. Preparatele topice locale cu penetrare transdermică, conform revendicării 1, **caracterizate prin aceea că** au un efect modulat care permite punerea în valoare a diferitelor pachete enzimatică, modularea fiind realizată intrinsec prin prezența în venin a izoenzimelor cu rol modulator precum și extrinsec prin variații ale pH-ului, ce pune în activitate enzime preferențial acide sau bazice și prin variații ale concentrației elementelor inhibitoare din uleiurile naturale, cum ar fi acizii grași polinesaturați, vitamina E, care sunt inhibitori siguri ai fosfolipazei A2 din veninul viperei, iar asocierea celor două componente permite utilizarea de concentrații mai ridicate de venin fără efecte toxice, valorificând enzimele ce se adresează homeostaziei coagulării, dezintegrinelor, nucleotidazelor, componentei neurotoxice, etc.

9

11

13

15

