



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2011 00883

(22) Data de depozit: 12.09.2011

(41) Data publicării cererii:
28.09.2012 BOPI nr. 9/2012

(71) Solicitant:
• BORȘANU LIGIA VICTORIA, STR. ARIEȘ
NR. 6, TIMIȘOARA, TM, RO

(72) Inventatori:
• BORȘANU LIGIA VICTORIA, STR. ARIEȘ
NR. 6, TIMIȘOARA, TM, RO

(54) PREPARATE TOPICE LOCALE CU PENETRARE
TRANSDERMICĂ

(57) Rezumat:

Prezenta invenție se referă la un preparat topic cu penetrare transdermică, cu acțiune în procese proliferative, în afecțiuni legate de sistemul nervos, muscular, vascular, conjunctivo-epitelial etc., constituit dintr-o compoziție constând din venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes*, și uleiuri naturale de

cătină și susan, într-un raport în greutate de 0,01...0,2%:0,01...20%, înglobată într-o bază de gel sau de unguent.

Revendicări: 2



121

OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCII
Cerere de brevet de invenție
Nr. a 2011 00 883
Data depozit 12-09-2011

Preparate topice locale cu penetrare transdermică

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

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

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

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

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 într-o bază de gel sau de unguent.

Prin aplicarea invenției se obțin următoarele avantaje:

- Putem spune pe scurt ca în aceasta combinatie *Vipera ammodytes ammodytes* vine cu toata bateria ei de toxine si enzime iar uleiurile naturale cătină – susan, acizi grasi polinesaturati, vitamina A, vitamina E, vitamina K si vitamine din grupul B.

- In veninul provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* ce contine peste 140 de principii potential active exista cheia de tratament pentru numeroase afectiuni și baza pentru multiple aplicatii dermato-cosmetice. Interesul este in jurul mijloacelor prin care se pot promova doar anumite principii fara ca altele sa devina toxice, determinind efecte secundare nedorite. O solutie a acestui deziderat este modularea activitatii veninului, categoric superioara fractionarii lui.

- Modularea permite punerea in valoare a diferitelor pachete enzimaticice ca si a altor componente active in functie de efectul terapeutic scontat. Modularea este realizata intrinsec prin prezenta in veninul provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* a izoenzimelor cu rol modulator precum si extrinsec prin variatiuni ale pH-ului (ceea ce pune in activitate enzime preferential acide sau bazice) ca si prin variatiuni ale concentratiei elementelor inhibitoare din uleiurile naturale. Astfel acizii grasi polinesaturati și vitamina E din uleiurile naturale cătină – susan sint inhibitori siguri ai fosfolipazei A2 din veninul provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes*. Asocierea celor două componente permite utilizarea de concentratii mai ridicate de venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes*, fara efecte toxice valorificând: enzime ce se adreseaza homeostaziei coagularii, dezintegrele, nucleotidazele, componenta neurotoxica etc.

În continuare, invenția va fi descrisă în detaliu:

Asocierea între veninul provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* în concentrație de 0,05 % ... 0,2 % și complex uleiuri naturale cătină – susan în concentrație de 0,01% ... 20% oferă efecte terapeutice în afecțiuni legate de sistemul nervos, muscular, vascular, țesutul conjunctivo-epitelial, procese proliferative etc. Este combinația ideală în care cele două produse naturale acționează, se completează și își potentează 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 considerate terapeutice, în care nu se evidențiază efecte sistemice negative (50 u.e ... 5000 u.e / 100 g produs finit pentru activitate fosfolipazică A2 pentru venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes*). Acțiunea complementară a compusilor mai sus 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 biologice active.

Astfel prezenta acestei asocieri într-un preparat (pe baza de gel sau unguent) poate avea efecte terapeutice diferite în funcție de concentrația diferită a principiilor biologice active din asociere. 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).

Se dau, în continuare, mai multe exemple concrete de realizare a invenției:

Exemplul 1

Formula de bază care încorporează asocierea într-o bază de gel este:
 carbomer..... 1g ... 60 g;
 asociere venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* /
 uleiuri naturale cătină – susan..... cantitățile compusilor din asociere
 sunt diferite în funcție de efectul scontat, și sunt detaliate în continuare;
 NaOH.....1g...10g
 glicerina 1g ... 10g;
 apă distilată se adaugă până la 100g.

Formula de bază care încorporează asocierea într-o bază de unguent este:

vaselină 5g ... 40g;
 cetaceu 2g ... 20g;
 butir 2g ... 40g;
 ulei de parafină 5g ... 40g;
 colesterol 0,2g ... 20g;
 asociere venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* /

12-09-2011

uleiuri naturale cătină – susan..... cantitatile compusilor din asociere sint diferite in functie de efectul scontat, si sint detaliate in continuare;

acid boric 10g ... 60g;
apă distilată 10g ... 50g.

Se poate folosi o o solutie conservanta cum ar fi:

nipasol 0,1g ... 1g;
nipagin 0,1g ... 1g;
apa distilata 0,1g ... 100g.

Exemplul 2

Asocierea venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* / uleiuri naturale cătină – susan are in mod cert o componenta antiinflamatorie si antialgica. Acest rezultat este posibil prin modularea activitatii fosfolipazei A2 din compozitia veninului. Modularea se realizeaza prin actiunea izoenzimelor din grupul II al fosfolipazei A2 iar pe de alta parte prin influenta inhibitorie pe care o au acizii grasi polinesaturati si vitamina E din uleiuri naturale cătină – susan. La acestea se adauga utilizarea in concentratie redusa, a veninului provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes*. Rezultatul este o activitate controlata la nivelul membranelor celulare cu formarea in cantitate moderata de acid arahidonic prin interventia fosfolipazei A2.

In alte conditii acidul arahidonic ar fi luat calea metabolizarii prin intermediul ciclooxygenazei sau lipooxygenazei generând factori proinflamatori: prostaglandine, leucotrine, tromboxan etc. Datorita compozitiei complexe a veninului provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes*, structurii unice, specifice a fosfatazei A2, interactiunii cu componentele uleiuri naturale cătină – susan, se realizează metabolizarea acidului arahidonic pe calea etilendiamina rezultând anandamida care penetrează in sistemul de semnalizator cannabinoid endogen. Este cunoscut ca acest sistem are functie neuromodulatoare inhibitoare retrograda mai ales pe calea receptorilor CB1. Urmarea este o evidenta actiune antiinflamatorie si analgezica mai ales in reactiile inflamatorii recente, imediate, dar chiar si in cele mai vechi, la care s-a adaugat componenta autoimuna (de exemplu în poliartrita reumatoida) efectele benefice sint evidente. In aceste cazuri este implicata interventia sistemului cannabinoid endogen in modularea sistemului imunitar realizând imunosupresie pe calea receptorilor CB2.

Asocierea venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* / uleiuri naturale cătină – susan este capabilă sa determine efecte favorabile chiar si in inflamatia cronica (de exemplu în poliartrita reumatoida) acolo unde are loc distrugerea osului si a cartilajului articular. Bateria enzimatica a veninului provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* are resurse pentru a sustine remodelarea osoasa si cartilaginoasa (distrugere si reconstructie) actionând selectiv asupra elementelor degenerative. Realizând o penetrabilitate excelenta cu posibilitatea atingerii unor concentratii sistemice asocierea venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* / uleiuri naturale cătină – susan conditionată sub forma

unor preparate topice locale cu penetrare transdermică poate îndeplini cu succes rolul de antiinflamator și analgezic.

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

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

venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* 0,01g ... 6g;
uleiuri naturale susan..... 0,01g ... 6g.
uleiuri naturale cătină0,01g.....6 g

Exemplul 3

Asocierea venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* / uleiuri naturale cătină – susan are capacitatea de a fi folosită în tratamentele împotriva proceselor proliferative, în cancer.

Baza terapeutică este reprezentată de o acțiune complexă prin care sunt desfăcute 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 și vasele de neoformare: inhibarea angiogenezei și limfangiogenezei.

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



Actiunea complexa a componentelor mentionate de inhibare a proliferarii a celulelor tumorale, migrare, supravietuire, transcriptia genelor este operationala in conditii foarte bune in conditiile tumorilor pina la 2mm (forme metastatice). Dincolo de aceste dimensiuni efectul favorabil este obtinut prin interventia dezintegrinelor specifice pentru inhibarea cresterii si diferentierii vaselor de sânge inhibarea angiogenezei, limfangiogenezei si metastazelor limfatice. La fragmentarea blocurilor tumorale contribuie hialuronidaza si colagenaza reprezentate in venin. Coroborarea tuturor acestor principii se poate realiza prin aplicatii transdermice asigurandu-se o cit mai buna penetrabilitate si o dozare in functie de efectul scontat.

Contributia uleiurilor naturale cătină – susan consta in oferirea unei posibilitati optime de penetrabilitate, realizarea modularii scontate in efectul fosfatazei A2 secretate, sustinerea energetica si cu substraturi. Aplicarea preparatelor topice locale cu actiune transdermica continind asocierea venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* / grăsime brună de urs carpatin se poate face de sine statator, intre perioadele de chimioterapie sau asociat chimioterapiei avind efecte sinergice dar fara toxicitate.

Studii pe un lot de 3 pacienti: unul cu o tumora diagnosticata histopatologic cu leiomiomatom au relevat dupa 3 saptamini de aplicatii repetate disparitia tumorii hepatice inoperante (diametru 7\9 cm), unul cu carcinom epidermoid cheratinizat cod M8140\3 si unul cu o tumora la sân, ultimele două relevând diminuarea dimensiunilor tumorilor primare si a metastazelor prin analiza RMN.

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

venin provenit de la <i>Vipera ammodytes ammodytes</i>	0,05g ... 3g;
uleiuri naturale susan.....	0,01g ... 6g.
uleiuri naturale cătină	0,01g.....6 g

Exemplul 4

Asocierea venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* / uleiuri naturale cătină – susan are efect antitrombotic si tonifiant al traiectelor varicoase.

Interventia veninului provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* in ceea ce priveste coagulabilitatea sângelui este inca un exemplu de ceea ce natura a perfectionat in excitarea unei actiuni. Intre hemoragie si formarea de cheaguri bateria enzimatica a veninului are la dispozitie o serie de componente. Impresionant este ca acelasi component poate actiona la un nivel conducând la hemoragie iar la alt nivel spre formarea cheagului. Modularea in obtinerea efectului este conditionata in mod cert si de o secventialitate cronologica de actiune. La aceasta se adauga si posibilitatea ca o enzima sa fie activata sau inhibata de anumite componente ale veninului sau in anumite circumstante. Sunt de mentionat citeva actiuni spre care se indreapta enzimele din venin:

- Actiune fibrinogenazica: substratul este fibrinogenul care este scindat la fibrina (scheletul cheagului de sînge), enzimele sunt predominant serin-proteaze dar exista si metalo-protease cu aceasta actiune care ar fi similara trombinei.



Actiunea fibrinogenazica este o actiune procoagulanta, dar este de remarcat că exista si fibrinogenaze cu actiune plachetar antiagreganta si antitrombotica (actiune anticoagulanta). Mai mult exista fibrinogenaze cu actiune hemoragica sau plachetar agreganta. Evident exista o multitudine de optiuni presupunind multiple interconditionari, activari si inhibari toate intr-o cronologie pusa la punct.

- Actiune fibrinogenolitica: este o actiune anticoagulanta deoarece sub actiunea acestor enzime fibrinogenul este lizat la nivelul altor situsuri iar produși ce rezulta nu au capacitatea de-a polimeriza cu formarea de fibrina. Enzimele sunt serin- sau metalo-proteaze care mai pot avea actiune: kininogenazica, hemoragica, fibrinolitica, antitrombotica.

- Actiune fibrinolitica: este o actiune anticoagulanta asemanatoare cu cea a plasminei sanguine (chiar daca mecanismul de atac cit si situsurile sint diferite). Actiunea poate fi strict specifica sau se poate insoti de capacitate fibrinogenolitica sau hemoragica.

- Actiune hemocoagulanta specifica: sunt enzime cu specificitate ridicata (unele chiar absoluta) pentru anumite proteine implicate in procesul de coagulare. Pot fi serin- sau metalo-proteaze: proteazele activatori ai protrombinei, strict specifice, factorul X, proteazele care moduleaza activitatea factorului von Willebrand (favorizeaza agregarea trombocitelor accelerând procesul de coagulare). In acelasi timp este de mentionat si existenta unei actiuni specifice anticoagulante a carei protagonistă este ammodytina A care pe lânga neurotoxicitate leaga direct factorul X blocând coagularea.

- Actiune antiagregant plachetara exercitata mai ales de desintegrine specifice care blocheaza receptorii-integrine de la nivelul trombocitelor si face incapabila legarea de fibrina.

Aceasta balanta intre factori procoagulare si factori anticoagulanti in cadrul asocierii venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* / uleiuri naturale cătină – susan este inclinata in favoarea celor anticoagulanti permitind afirmarea calitatilor antitrombotice.

La dozajul la care este folosit, veninul provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* manifesta certe calitati trombolitice si tonifiante la nivelul traseelor varicoase. Aceste calități sunt sustinute de uleiuri naturale cătină – susan, acizii grasi polinesaturati facilitind patrunderea in profunzime, vitaminele A, E, C si cele din grupul B asigurând procese regenerative si de intarire a tonusului venos (reducind efectul gravitatiei). Sub tratament cu preparate topice locale cu actiune transdermica si care contin asocierea venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* / uleiuri naturale cătină – susan traiectele varicoase se estompeaza iar cele de dimensiuni mai mici si "spider" pot regresa complet. Eventualitatea formarii cheagurilor de sânge pe astfel de traiecte se reduce considerabil.

Studii clinice pe un lot de 3 pacienti cu afectiuni varicoase pe gamba si 2 cu afectiuni hemoroidale au relevat remisie in două saptamâni de la inceputul aplicatiilor.

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

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



uleiuri naturale cătină0,01g.....6 g

Exemplul 5

Ammodytoxina A este partea din fosfolipaza A2 secretată raspunzatoare de neurotoxicitatea veninului provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes*. Una din modalitatile prin care *Vipera ammodytes ammodytes* isi imobilizeaza victima este inducerea unei paralizii musculare prin intermediul ammodytoxinei A inoculate prin muscatura. Paralizia musculara se realizeaza printr-o blocada de transmisie la nivelul jonctiunii neuromusculare. In felul acesta potentialul electric nu se mai transforma in lucru mecanic (contractie).

Studiile de microscopie electronica au aratat ca actiunea toxica este la nivelul mitocodriilor terminatiilor nervoase iar rezultatul este tumefierea si deteriorarea lor. Consecinta este o deenergizare a terminatiilor nervoase, absenta de eliberarea mediatorilor presinaptici. Pe scurt se produce o blocare a placii neuromotorii fara afectare postsinaptica a receptorilor, fara a determina daune structurale axonilor motori preterminali sau fibrelor musculare.

In ceea ce priveste structura este de remarcat ca ammodytoxina A este o fosfolipaza A2 secretata care se constituie intr-un complex impreuna cu o proteina nontoxica si inactiva catalitic. Rolul acestei proteine este de modulator al neurotoxicitatii avind efect inhibitor. Mai interesant este faptul ca la *Vipera ammodytes ammodytes* ammodytoxina A afecteaza de asemenea hemostaza prezentind activitate anticoagulanta puternica.

La om ammodytoxina A se leaga direct de factorul X blocând coagularea. Eficienta veninului este demna de toata aprecierea: aceeaasi componenta produce si paralizie musculara si hemoragie.

Asocierea venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* / uleiuri naturale cătină – susan fructifica efectul neurotoxic presinaptic al ammodytoxinei A si reuseste prin administrare transdermica sa combata contracturi ale musculaturii. Buna penetrabilitate conferita de acizii grasi polinesaturati din uleiuri naturale cătină – susan o fac utilă in contracturi ale unor mase musculare importante.

In cazul aplicarii transdermice la nivelul fetei sint combatute ridurile printr-un efect "botox-like". Decontracturarea la nivelul muschilor mimicii induc o dermorelaxare la care se adauga efectul regenerativ asupra dermului prin imbunatatirea microcirculatiei si oferta suplimentara de substrat energetic si de reconstructie care se constituie intr-un efect anti-aging care este suma unor efecte:

- indepartarea structurilor imbatrinite din tegument si inlocuirea cu elemente tinere favorizind ciclul biologic de renoire (revitalizare);
- rolul vitaminelor A, B, E, C;
- rolul acizilor grasi polinesaturati;
- actiunea antioxidanta directa a vitaminei C și cătinei si indirecta prin fosfolipazaA2.

Vitamina A (solubila in grasimi, antioxidanta) este esentiala pentru pastrarea intacta a tesutului epitelial. Toate formele vitaminei A sunt folosite in

cosmetica si medicina, fiind aplicate pe piele. Acidul retinoic, retinil palmitatul, izotretinonina si retinolul sunt folosite ca tratament de suprafata pentru acnee si cheratoză. In cosmetica, derivatii vitaminei A sunt utilizati drept asa-numitele derivate anti-imbatrinare. Vitamina A este absorbita prin piele si creste rata receptivitatii pielii si da o crestere temporara in colagen, determinind o infatisare mai tinara.

Vitamina E sau tocoferolul (din cei 8 tocoferoli care o compun toti au aceleasi actiuni fiziologice, mai activ si mai eficace fiind alfa-tocoferolul, in functie de care se stabileste necesarul in vitamina E) are un rol puternic antioxidant, in protejarea vitaminei A. Este o trofina valoroasa.

Vitaminele grupului B, dintre care forma biochimic activa de vitamina B3 care este NADH (nicotinamid adenin dinucleotid) este un cofactor important sau "asistent", care ajuta enzimele in toate reactiile, fiind implicata in productia de energie. Doneaza electronii când trece in interiorul mitocondiilor si astfel participa la "lantul transportor de electroni - lantul respirator", rezulta NAD care actioneaza ca un compus intermediar care stocheaza energie si genereaza indirect ATP.

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

Vitamina C asigură un substrat antioxidant, revitalizant, energetic.

Rolul fosfolipazei A2 ca antioxidant indirect este relevat având in vedere capacitatea acesteia de a mentine lipidele modificate oxidativ la un nivel care nu permite propagarea autocatalitica a reactiilor de oxidare. În esenta fosfolipazei A2 i se atribuie un rol important in microrarea peroxidarii lipidice ce se pot acumula in membrane. Hidroliza fosfolipidelor oxidate de fosfolipaza A2 are doua efecte semnificative: metabolizarea si eliminarea acizilor grasi eliberati si atenuarea deteriorarii membranei prin repararea fosfolipidului oxidat. Ciclul de deacilare-reacilare a fosfolipidelor membranare este un ciclu de remodelare constituind calea majora de incorporare a acidului arahidonic liber in fosfolipidele celulare.

Complexul acesta de efecte induce o reactie vizibila la nivelul tegumentelor, apare o dermorelaxare si prin disparitia ridurilor si rigiditatii apare o perceptie de "tegument luminos" datorita schimbarii unghiului la care tegumentul reflecta lumina. Efectul "radiant" este intensificat printr-o reactie instantana de lift in aplicatiile la nivelul fetei, ridurile fine dispar prin efectul 3D al dermorelaxarii, dimensiunile porilor dilatati sunt reduse, aspectul fad este corectat de tonurile naturale ale pielii, iar in final creste productia de colagen si implicit stabilitatea pielii rezultând contururi ferme si tinere. Microcirculatia se restabileste asigurind nutritia celulara, celulele devenind tinere si hidratate. PH-ul pielii tinere este de 5,5 - acelasi cu al veninului provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes*. Cu cât imbatrinim pH-ul nostru vireaza spre alcalin, și cu cât un tegument este mentinut la un pH de 5,5 cu atit pielea sufera un proces de intinerire si revigorare. Acizii grasi din uleiuri naturale cătina – susan asigura bioenergia pentru aceasta multitudine de reactii si un aport necesar de acizi grasi esentiali. Acizii grasi cu lant lung - C20 , au actiune non-comedogenica și formeaza pe suprafata tegumentara un strat non-gras, protector de radiatii UV.

Rezultatele au fost evidentiate intr-un studiu pe un lot de 20 de persoane: 10 de femei si 10 barbati cu virsta intre 35 și 65 de ani si pe o perioada 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* 0,01g ... 6g;
 uleiuri naturale susan..... 0,01g ... 6g.
 uleiuri naturale cătină0,01g.....6 g

Exemplul 6

Celulita improprie numita așa, deși la început debutul este inflamator pentru că ulterior în 4 stadii distinct stadializate să apară dezordni în țesutul adipos până la formarea liposclerozei și a nodulilor de liposcleroză. Motivul pentru care apare așa o mare frecvență de celulita este datorat micșorării fibrelor conjunctive: în timp ce pielea este trasa în interior, celulele de grăsime o împing în exterior, rezultând aspectul inestetic și jenant de coaja de portocală.

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 (care sînt 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 limitează diferențierea lipogenezei adipocitare pe care o inhibă și reduc re-acumularea 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*. Restructurarile au loc prin acțiunile descrise mai sus.

Studiile clinice efectuate pe un număr de 8 subiecți cu celulita și 5 cu noduli de liposcleroză arată remisia începînd cu prima săptămîna de aplicații succesive.

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* 0,01g ... 6g;
 uleiuri naturale susan..... 0,01g ... 6g.
 uleiuri naturale cătină0,01g.....6 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 întodeauna însoțite de prurit. Psoriazisul este însoțit frecvent de artrita psoriatică.

Asocierea venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* / uleiuri naturale cătină – susan acționează prin mecanismele mai sus menționate asupra inflamației, asupra scuamelor și eritemului (prin acizii grași polinesaturați, prin

vitamina A si E asupra producerii de cheeratina si prin hidratarea tegumentara). PH-ul usor acid al veninului mentine o conversie pe tegument care favorizeaza remisia cutanata a placilor, filmul lipo-protector in urma aplicarii complexului este protector si fata de radiatiile solare care induc in majoritatea cazurilor eruptia. Simptomele de mincarime si durerile din artrita sint cupate prin efectul specific, efectul citotoxic specific asupra mitozelor atipice la locul placilor.

Studiile clinice au aratat o evolutie spectaculoasa in bine cu perioade mari de remisie in cazul psoriazisului. In lucrari anterioare s-a studiat efectul retinoizilor orali in dermatite cronice (in specian roacutane) si nu s-au obtinut efecte similare nici ca durata, nici ca intensitate a raspunsului pozitiv in afectiune, totul fiind realizat intr-o perioada scurta de tratament prin aplicatii topice.

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

venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* 0,01g ... 6g;
uleiuri naturale susan..... 0,01g ... 6g.
uleiuri naturale cătină0,01g.....6 g

Neurodermita este afectiunea cutanata specifica stresului epocii noastre. In principal se caracterizeaza printr-un prurit incontrollabil, de nesuportat de catre pacient, adesea acesta rupindu-si pielea la propriu de pe el. Etiologia bolii este necunoscuta si singurul remediu pentru pacient este cuparea pruritului, inflamatiei si a durerii care intervine sub forma de arsură dureroasa prin aplicarea unui preparat topic local cu penetrare transdermică conținând asocierea venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* / uleiuri naturale cătină – susan



Revendicări

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.

2. Preparatele topice locale cu penetrare transdermică, conform revendicării 1, **caracterizate prin aceea că** preparate cu penetrare transdermica au un efect modulat al complexului care permite punerea în valoare a diferitelor pachete enzimatică ca și a altor componente active în funcție de efectul terapeutic scontat, 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) ca și prin variații ale concentrației elementelor inhibitoare din uleiurile naturale, astfel acizii grași polinesaturați, vitamina E 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: enzime ce se adresează homeostaziei coagulării, dezintegrițele, nucleotidazele, componenta neurotoxică, etc.

