



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2011 00527

(22) Data de depozit: 01.06.2011

(41) Data publicării cererii:
30.01.2015 BOPI nr. 1/2015

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

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

• BORSANU IOAN, STR. ARIEȘ NR. 6,
TIMIȘOARA, TM, RO

(74) Mandatar:
WEIZMANN ARIANA & PARTNERS
AGENȚIE DE PROPRIETATE
INTELECTUALĂ S.R.L.,
BD. MIHAIL KOGĂLNICEANU NR.17, BL.C4,
ET.7, BIROU 22, BRAȘOV,
JUDEȚUL BRAȘOV

(54) PREPARATE TOPICE LOCALE CU PENETRARE
TRANSDERMICĂ

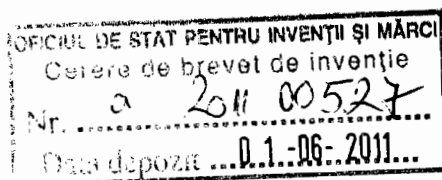
(57) Rezumat:

Invenția se referă la un preparat topic local, cu penetrare transdermică, utilizat în medicină. Preparatul conform invenției constă dintr-o asociere dintr-un venin de la *Vipera ammodytes* și grăsime brută de urs

carpatin, într-un raport în greutate de 0,05... 0,2%/5...20%, într-o bază de gel sau unguent uzuală.

Revendicări: 1





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 grăsime 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.

Prin aplicarea invenției se obțin următoarele avantaje:

- Putem spune pe scurt ca în aceasta combinație *Vipera ammodytes ammodytes* vine cu toata bateria ei de toxine si enzime iar grasimea bruna a ursului carpatin aduce un remarcabil potential energetic mitocondrial, acizi grasi polinesaturati, vitamina A, vitamina E , vitamina N 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 modulatea 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 grasimea bruna de urs carpatin. Astfel acizii grasi polinesaturati și vitamina E din grasimea bruna de urs carpatin 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, dezintegrinele, 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 grăsime brună de urs carpatin în concentrație de 5% ... 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:

carboximetilceluloză monosodică	1g ... 6g;
asociere venin provenit de la <i>Vipera ammodytes ammodytes</i> /	
grăsime brună de urs carpatin	cantitățile compusilor din asociere
sunt diferite în funcție de efectul scontat, și sunt detaliate în continuare;	
glicerină	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;
unt de cacao	2g ... 40g;
ulei de parafină	5g ... 40g;
colesterol	0,2g ... 20g;
asociere venin provenit de la <i>Vipera ammodytes ammodytes</i> /	
grăsime de urs carpatin	cantitățile 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* / grăsime brună de urs carpatin 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 grasimea bruna de urs carpatin. 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 grasimii brune de urs carpatin, 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* / grăsime brună de urs carpatin 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. Acest demers este sustinut energetic si cu substrat material de grasimea bruna de urs carpatin. Realizând o penetrabilitate excelenta cu posibilitatea atingerii unor concentratii sistemice asocierea venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* / grăsime brună de urs carpatin conditionată sub forma unor preparate topice locale cu penetrare transdermică

poate indeplini cu succes rolul de antiinflamator si analgezic.

Studii clinice cu aplicatii din urmatorul unguent pe un lot de 12 pacienti: 2 cu poliartrita cronica reumatoida (rezultatele au constat in cuparea algiiilor pe un interval de 4 ... 36 de ore la o singura aplicare, in aplicatii regulate pe o perioada de 3 luni observându-se radiologic modificari cu refacere osoasa, absenta inflamatiei si revenirea constantelor clinice la examenul de laborator), 2 cu nevralgii de trigemen, 2 cu spondiloza, 2 cu lombosciatica, 2 cu fractura dubla de radius si cubitus (nu mai avem algii iar dupa momentul scoaterii gipsului in aplicatii periodice timp de o luna de zile se observa absenta inflamatiei, durerii iar radiologic la control avem refacere osoasa). În sindromul de os sesamoid - os in talpa - prin asociere cu un antitumoral obtinem si liza sesamoidului, iar in tumoare cervicala dupa două saptamini de aplicatii regulate nu mai avem spasme pe flexori si algii.

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

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

Exemplul 3

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

Baza terapeutica este reprezentata de o actiune complexa prin care sint desfacute legaturile dintre celule si matricea intercelulara concomitent cu distrugerea celulelor tumorale prin afectarea membranelor și a structurii ADN-ului in faza de replicare. Interventia vizeaza si vasele de neformatie: inhibarea angiogenezei si limfangiogenezei.

Veninul provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* contine dezintegrine, o familie de proteine mici care functioneaza ca inhibitori puternici ai agregarii plachetare, ai integrinelor responsabile de adeziunea celulara. Dezintegrinele din venin provin din prelucrarea proteolitica a metalo-proteazelor. Procesarea proteolitica a acestora ca si autoliza au ca rezultat un numar de domenii active izolate printre care si dezintegrinele. Se cunosc si exemple de dezintegrine care pot fi sintetizate direct din ARN mesager. Indiferent de provenientă interventia lor inhibitoare asupra integrinelor afecteaza adeziunea celulara, caile de semnalizare intracelulara implicate in supravietuirea celulara si migratie.

Celulele tumorale sint atacate direct de componenta toxica a fosfolipazei A2 din veninul provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* (ammodytoxina C). Citotoxicitatea vizeaza destabilizarea membranelor celulare cu consecinte evidente: compromiterea pompelor de ioni si apoptoza celulara. La realizarea apoptozei contribuie decisiv fosfodiesteraza din venin care rup la fosfat "coloana vertebrala" a acizilor nucleici facind inutila contributia ADN-ului si 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 grasimii brune de urs carpatin 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;
grasime brună de urs carpatin	0,01g ... 1g.

Exemplul 4

Asocierea venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* / grăsime brună de urs carpatin 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 executarea 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-proteaze 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 produsii 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 ammodytoxina 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* / grăsime brună de urs carpatin 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 grasimea bruna de urs carpatin, acizii grasi polinesaturati facilitind patrunderea in profunzime, vitaminele A, E, N 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* / grăsime brună de urs carpatin traiețele varicoase se estompeaza iar cele de dimensiuni mai mici si "spider" pot regresa complet. Eventualitatea formarii cheagurilor de sânge pe astfel de traiețele 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;
grasime brună de urs carpatin 0,01g ... 1g.

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. Paraliza 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 neuomotorii 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* / grăsime brună de urs carpatin 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 grasimea de urs o fac utilă in contracturi ale unor mase musculare importante.

In cazul aplicarii transdermice la nivelul fetei sint combutate 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 reinoire (revitalizare);
- rolul vitaminelor A, B, E, N;
- rolul acizilor grasi polinesaturati;
- actiunea antioxidanta directa a acidului alfa-lipoic 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-imbatrinire. Vitamina A este absorbita prin piele si creste rata receptivitatii pielii si da o crestere temporara in collagen, 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 N cunoscuta sub numele de acid alfa-lipoic (ALA) sau acid tioctic este un antioxidant solubil atat in mediu apos cit si lipidic, fapt care face actiunea sa antioxidanta unica si deosebit de puternica (de 40 ... 60 de ori mai activ ca vitamina E). De asemenea regenereaza antioxidanti ca: glutatiunul oxidat la glutatiun redus, coenzima Q10, vitamina C, vitamina E, glutatiun disulfid, cistina in cisteina, tioredoxina oxidata la tioredoxina redusa care leaga factorii de transcripție ADN. Creste actiunea mitocondrii producatoare de energie ATP in organism, prin aceasta rata metabolica (ciclul biologic de reînnoire) si reduce stresul oxidativ cauzat de radicalii liberi. Datorita solubilitatii sale atat in lipide cit si in mediu apos, acidul alfa-lipoic poate patrunde rapid in toate mediile componente ale celulei, care au protectie membranara lipidica, si in mediul apos al nucleului. Implicatiile acestei solubilitati unice este enorma cind studiem procesul de imbatrinire. Imbatrinirea a fost echivalata cu inflamarea, deoarece ambele procese sint mediate si perpetuate de activitatea radicalilor liberi. Orice proces care cauzeaza inflamatie in celule accelereaza procesul de imbatrinire, iar prevenirea inflamatiei are efect opus. Toate actiunile antioxidante sint si antiinflamatoare. Cu toate acestea nu toate antiinflamatoarele sint antioxidanti. Acidul alfa-lipoic actioneaza ca un antiinflamator datorita efectelor sale unice in interiorul celulei. In prezent este cunoscut faptul ca generarea de radicali liberi in interiorul celulei activeaza un mesager numit factorul nuclear kappa-B. Factorul nuclear kappa-B odata activat de radicalii liberi intra in nucleul celulei si se ataseaza de molecula de ADN. Molecula de ADN traduce ulterior acest factor prin producerea de proteine care atunci când sint plasate in celule le deterioreaza si induce apoptoza.

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 micșorarea 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 asigurand 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 grăsimea bruna a ursului carpatin asigura bioenergia pentru aceasta multitudine de reactii si un aport necesar de acizi grasi esentiali. Acizii grasi cu lant lung (C20 ... C22) sunt rapid absorbiti prin piele, 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 25 de persoane: 20 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 actiune anti-aging este:

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

Exemplul 6

Celulita impropriu numita asa, desi la inceput debutul este inflamator pentru ca ulterior in 4 stadii distinct stadializate sa apara dezordini in tesutul adipos pina la formarea liposclerozei si a nodulilor de liposcleroza. Motivul pentru care apare asa o mare frecventa de celulita este datorat microrarii fibrelor conjunctive: in timp ce pielea este trasa in interior, celulele de grasime o imping in exterior, rezultând aspectul inestetic si jenant de coaja de portocală.

In actiunea sa asupra celulei, asocierea venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* / grăsime brună de urs carpatin are mai întâi o actiune asupra celulelor adipoase (care sint crescute in volum de pina la 50x, nu ca numar, fiind pline cu grasime alba) - de microrare, apoi de remodelare cutanata si restabilire a microcirculatiei. Acizii grasi nesaturati limiteaza diferentirea lipogenezei adipocitare pe care o inhiba si reduc re-acumularea de grasime. Lipoliza este activata prin inhibarea fosfodiesterazei. Urmeaza o mobilizare a adipocitelor din depozite, o mobilizare si eliminare a apei din pori, se reduce retentia, inflamatia, se elimina toxinele. Reducerea nodulilor de liposcleroza se efectueaza sub actiunea esterazelor, hialuronidaza și colagenaza din veninul provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes*. Restructurarile au loc prin actiunile descrise mai sus.

Studiile clinice efectuate pe un numar de 8 subiecti cu celulita si 5 cu noduli de liposcleroza arata remisia incepind cu prima saptamina de aplicatii 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* 0,01g ... 6g;
 grasime brună de urs carpatin 1g ... 30g.

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 detasabile 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* / grăsime brună de urs carpatin acționează prin mecanismele mai sus menționate asupra inflamației, asupra scuamelor și eritemului (prin acizii grași polinesaturati, 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 artrita 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* 0,01g ... 6g;
 grasime brună de urs carpatin 0,01g ... 6g.

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 *Vipera ammodytes ammodytes* / grăsime brună de urs carpatin.

Revendicare

Preparatele topice locale cu penetrare transdermică, caracterizate prin aceea că, sunt constituite dintr-o asociere între venin provenit de la *Vipera ammodytes ammodytes* și grăsime 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.