



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI 1106505-2 A2**

(22) **Data de Depósito:** 19/08/2011

(43) **Data da Publicação:** 25/08/2015
(RPI 2329)



(54) **Título:** COMPOSIÇÃO E MÉTODO PARA PROTEÇÃO DE TERMINAÇÕES NERVOSAS DA PELE HUMANA EXPOSTA À RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA, SEU USO, E PROCESSO PARA SUA PRODUÇÃO

(51) **Int.Cl.:** A61K8/97; A61K8/92; A61K8/37; A61K8/34; A61Q17/04; A61Q19/00

(52) **CPC:** A61K8/97; A61K8/922; A61K8/37; A61K8/345; A61Q17/04; A61Q19/00

(30) **Prioridade Unionista:** 05/11/2010 BR PI1004499-0

(73) **Titular(es):** União Brasileira de Educação e Assistência - Mantenedora da PUC RS

(72) **Inventor(es):** Betânia Longaray Fonseca, Moisés Evandro Bauer

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÃO E MÉTODO PARA PROTEÇÃO DE TERMINAÇÕES NERVOSAS DA PELE HUMANA EXPOSTA À RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA, SEU USO, E PROCESSO PARA SUA PRODUÇÃO. A presente invenção está direcionada a uma composição neuroprotetora bem como a seu uso e a processos para sua preparação. A composição da invenção compreende pelo menos um composto antioxidante como, por exemplo, extrato de Echinacea purpurea, e proporciona alívio na percepção da dor, melhorando a circulação, protegendo do foto-envelhecimento, neuroproteção, prevenção e/ou tratamento de queimaduras cutâneas; atividade antimicrobiana, regeneração celular, efeito sinérgico anti-a ging; e danos causados pelas radiações.

Não exposto



Exposição UVA



Exposição UVA
+ placebo



Exposição UVA
+ EP



Relatório Descritivo de Patente de Invenção

COMPOSIÇÃO E MÉTODO PARA PROTEÇÃO DE TERMINAÇÕES NERVOSAS DA PELE HUMANA EXPOSTA À RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA, SEU USO, E PROCESSO PARA SUA PRODUÇÃO

5

Campo da Invenção

A presente invenção está direcionada a uma composição para proteção das terminações nervosas na pele (neuroproteção cutânea), bem como a seu uso e a processos para sua preparação. A composição da invenção
10 compreende pelo menos um composto antioxidante como, por exemplo, o extrato de *Echinacea purpurea*, protegendo a pele contra os danos causados pelas radiações, inclusive UV, sendo opcional e vantajosamente combinada com fotoprotetores, proporcionado sinergismo.

Antecedentes da Invenção

A pele é a parte mais exposta de nosso corpo e suscetível a diversas agressões, como machucados, pressão excessiva, regeneração contínua. Devido a essas razões, a ocorrência de lesões na pele é o evento mais comum na vida das pessoas.

20 A pele é composta basicamente de 3 partes. A epiderme é um epitélio de revestimento estratificado e pavimentoso. Os queratinócitos são as células que formam este epitélio, representando 80% do conjunto das células epidérmicas. Entre as células da epiderme estão presentes os lipídios intercelulares, que são constituídos principalmente por ceramidas, colesterol e
25 ácidos graxos livres, formando as estruturas lipídicas lamelares intercelulares. Juntamente com os corneócitos (células da epiderme), os lipídios intracelulares formam o cimento intercelular, o qual é responsável pela maior parte da função de barreira de permeabilidade e pela função de coesão intercelular da pele.

A derme está localizada abaixo da epiderme e contém uma matriz
30 nutritiva rica em água e glicoproteínas. A derme hidrata e fornece nutrientes

para as camadas celulares mais profundas, que gera a pele, chamada de lâmina basal. A lâmina basal contém as células epiteliais, que crescem rapidamente, migrando para cima de forma a constituir a epiderme. Durante a migração, essas células perdem substâncias, transformando-se em queratinócitos, que se transformam então na camada mais externa de células mortas. A hipoderme está localizada abaixo da derme e é rica em células contendo gordura, e em fibroblastos. Abaixo da hipoderme, dependendo do tipo de órgão, pode-se encontrar músculos, como ligamentos ou tendões.

Novos produtos, também chamados de neuroprotetores cutâneos, são altamente desejados por trazerem cuidado à pele e, adicionalmente, por possuírem propriedades neuroprotetivas. Um exemplo de cuidado com a pele que pode ser gerado por produtos com ação de neuroproteção cutânea é o de prevenção do fotoenvelhecimento. Mudanças nas terminações nervosas da pele também têm sido identificadas em neuropatias e outras doenças relacionadas e pele.

O fotoenvelhecimento sobrepõe-se aos fatores de envelhecimento intrínsecos e cronológicos e pode ser prontamente visto comparando-se as áreas corporais que estão e que não estão protegidas da exposição solar. Esse processo (fotoenvelhecimento) é caracterizado pelo complexo remodelamento da derme, incluindo modificações morfológicas e bioquímicas em componentes nervais da pele.

A pele está ligada ao sistema nervoso central através tanto do autônomo (simpático) quanto de inervações periféricas sensoriais. As inervações sensoriais são derivadas da ramificação periférica dos neurônios localizados no gânglio espinhal. As inervações simpáticas são proporcionadas pelas fibras periféricas dos neurônios simpáticos pós-gangliônicos.

Entre outros resultados, os inventores da presente invenção descobriram que a radiação UV destrói as terminações nervosas da pele.

A *Echinacea* já é bem utilizada na área da saúde. Uma das tecnologias que se aproxima da presente invenção é a utilização de chá verde contendo *Echinacea* em formulações tópicas, com ação antioxidante.

Outra abordagem conhecida é seu uso em um creme à base de extractos de *Echinacea* 5%, e *Viola tricolor* 5%, como descrito no artigo (www.jardimverde.pt/index.php?page=shop.product_details&flypage=flypage.tpl&product_id=1679&category_id=11&option=com_virtuemart&Itemid=2). Este
 5 creme possui atividade hidratante, e em nenhum momento é dita ou sugerida alguma atividade sinérgica neuroprotetora.

Outro artigo relacionado ao tema é “Skin improvement and stability of *Echinacea purpurea* dermatological formulations ([www.skincaretreated.com/international-journal-of-cosmetic-science/skin-
 10 improvement-and-stability-of-echinacea-purpurea-dermatological-formulations.html](http://www.skincaretreated.com/international-journal-of-cosmetic-science/skin-improvement-and-stability-of-echinacea-purpurea-dermatological-formulations.html)), que trata de um cosmético a base de *Echinacea* para regressão de rugas e hidratação da pele sem descrever nenhuma atividade sinérgica neuroprotetora da *Echinacea purpurea*.

O documento WO2010/045969 apresenta uma composição contendo
 15 *Echinacea purpúrea* em associação com *Alchemilla vulgaris* ou *Mimosa tenuiflora*, porém é utilizado para tratar pele e mucosas lesadas.

Outra composição que pode conter *Echinacea purpurea* também tem sido usada para uso tópico antiinflamatório como apresentado no documento WO2010/011541. Outras aplicações descritas contendo extrato de *Echinacea*
 20 são pra uso tópico para tratamento de inflamações (US 5,455,033), tratamento de doenças infecciosas (WO 98/11778A1), enquanto que as composições da presente invenção têm um efeito sinérgico de fotoprotetores e antioxidantes com objetivo de prevenção e/ou tratamento dos danos causados pela radiação UV nas terminações nervosas livres.

25 O documento US 2002/0009508 descreve o uso de *Echinacea* em composições para cuidado com a pele com função de prevenir a irritação causada pelo uso de hidroxiácidos para o tratamento da pele. A presente invenção difere desse documento, entre outras razões técnicas, por não se tratar de uma composição para ser utilizada somente como complemento do
 30 tratamento da pele com hidroxiácidos, mas, sim, de uma composição neuroprotetora compreendendo antioxidantes obtidos a partir de *Echinacea*.

O documento US 5,667,791 descreve uma composição complexa, compreendendo diversos ingredientes, principalmente L-selenometionina e glutationa para a prevenção de danos celulares causados pelos raios-X emitidos de máquinas de raios-X. Em uma realização preferencial, podem ser utilizados antioxidantes como, por exemplo, aqueles obtidos da *Echinacea*. A presente invenção difere desse documento, entre outras razões técnicas, por se tratar de uma composição para proteção das terminações nervosas da pele (fato não citado no referido documento) e pela presente invenção não compreender nem L-selenometionina e nem glutationa.

O documento US 5,804,168 descreve composições farmacêuticas e métodos para o tratamento de danos causados pelo Sol compreendendo pelo menos um antioxidante, pelo menos um antiinflamatório e pelo menos um componente potencializador imunológico. Em uma realização preferencial, o componente potencializador imunológico a ser utilizado pode ser a *Echinacea*.

A presente invenção difere desse documento, entre outras razões técnicas, por se tratar de uma invenção voltada para a proteção das terminações nervosas (as quais podem ser alteradas não somente pela exposição solar, mas também devido a disfunções orgânicas), fato não citado no referido documento, e pela *Echinacea* na presente invenção ter papel distinto daquele citado no referido documento. A presente invenção difere desse documento, entre outras razões técnicas, por se tratar de um neuroprotetor cutâneo no qual o extrato de *Echinacea* possui ação antioxidante na proteção das terminações nervosas da pele, fato não citado nem comentado no referido documento.

O documento WO2010/132969 descreve uma composição de protetor solar compreendendo dois extratos que atuam conjuntamente para aumentar a absorção de raios UV (*Cynara scolymus* e *Echinacea purpurea*). A presente invenção difere desse documento, entre outras razões técnicas, por não se tratar de uma composição para proteção solar. A presente invenção proporciona uma composição neuroprotetora cutânea voltada à proteção das terminações nervosas da pele (fato não citado no referido documento) e contém compostos antioxidantes que podem ser obtidos de *Echinacea*. A

composição da presente invenção pode, adicionalmente, compreender um protetor solar. Dessa forma, a *Echinacea* da presente invenção não exerce função de protetor solar, mas, sim, de antioxidante, protegendo as terminações nervosas da pele, conforme explicado nesta invenção.

5 Até a presente data os inventores não conhecem nenhum cosmético que tenha sido testado para este fim. Os protetores solares são testados para prevenir eritema solar, mas nunca foram testados com relação a sua proteção em terminações nervosas. Os testes aqui apresentados com protetores solares somente, mostram que os produtos existentes atualmente não são capazes de
10 proteger tais terminações. Assim sendo, não se pode atribuir aos protetores solares em geral a capacidade inerente de também proteger as terminações nervosas da pele, sendo este efeito técnico não somente novo como também inesperado. Por essas e outras razões os inventores utilizaram aqui a *Echinacea*, mais especificamente a *Echinacea purpurea* em formulações que
15 apresentam um efeito de proteção das terminações nervosas da pele (neuroproteção cutânea).

Sumário da Invenção

A radiação destrói terminações nervosas, sendo a terminação nervosa
20 fundamental para sentirmos dor e toque e também para a manutenção da homeostasia do sistema imune.

O produto que é comumente utilizado para proteção da radiação solar na pele humana são protetores solares, sendo que observamos que estes protetores não protegem as terminações nervosas da pele, além de alguns
25 apresentarem potencial tóxico, alergênico e serem instáveis.

É importante ressaltar que os filtros solares não previnem melanoma, nem depleção de células de Langerhans. Como a ação dos protetores é medida pela formação ou não de eritema solar, não há como saber se estes protegem a pele dos danos celulares causados pela radiação, sendo estes
30 danos cumulativos ao longo da vida. As pesquisas atuais mostram que os filtros solares utilizados atualmente não previnem estes danos.

Em um primeiro aspecto, a presente invenção proporciona uma composição para a proteção de terminações nervosas da pele dos danos causados pelos raios ultravioletas. É portanto um dos objetos da presente invenção uma composição neuroprotetora de terminações nervosas compreendendo pelo menos um composto antioxidante, conferindo proteção às terminações nervosas dos danos causados pelos raios ultravioletas. Em uma concretização preferencial, a composição neuroprotetora da invenção apresenta sinergismo quando combinada com fotoprotetores.

É um adicional objeto da presente invenção um processo de produção de composição neuroprotetora compreendendo uma etapa de adicionar pelo menos um composto antioxidante a um veículo para uso tópico sobre a pele. Em uma concretização preferencial, o processo de produção da invenção compreende as etapas de:

- a) misturar componentes oleosos compreendendo pelo menos ésteres ácido berrênico, triéster de poliol, derivados de óleo, óleo de macadâmia, dicapril éter, benzofenonas, cinamatos, sob aquecimento até fusão completa;
- b) misturar componentes solúveis em água compreendendo pelo menos derivados de glicóis, derivados de glicerol, miristrato de isopropila, EDTA, uréia, sob aquecimento até total solubilização e homogeneização;
- b) verter a fase aquosa sobre a fase oleosa, formando uma emulsão; e
- c) adicionar conservantes após resfriamento da emulsão.

Em um segundo aspecto, a presente invenção apresenta um método de proteção das terminações nervosas da pele dos danos da radiação ultravioleta. É portanto um adicional objeto da presente invenção um método de proteção das terminações nervosas da pele compreendendo a etapa de administrar a composição neuroprotetora da presente invenção de forma tópica na pele.

É um adicional objeto da presente invenção o uso de uma composição neuroprotetora para a preparação de uma forma tópica sobre a pele para protegê-la dos danos causados pela radiação ultravioleta.

Esses e outros objetos da presente invenção serão melhor exemplificados na descrição detalhada a seguir.

Breve Descrição das Figuras

5 Figura 1 – Efeitos da radiação UVA nas terminações nervosas livres. (a) Pele controle; (b) Radiação UVA; (c) Placebo+UVA; (d) composição neuroprotetora (EP) +UVA (200X).

 Figura 2 – Análise quantitativa do dano nas terminações nervosas livres causado pela radiação UVA e UVB e efeito da composição neuroprotetora (EP). A composição neuroprotetora bloqueou completamente os danos causados pela radiação UV nas terminações nervosas ($p < 0.001$, vs. controle e vs. placebo). A figura (A) apresenta os dados totais e específicos nos tecidos de (B) mama e (C) abdômen. O creme placebo não protegeu os danos provocados pela exposição UVA ou UVB quando comparados à pele não
10 exposta. A composição neuroprotetora (EP) bloqueou completamente os danos nas terminações nervosas em ambos os tecidos analisados. Diferenças estatisticamente significativas: *** $p < 0,001$.

 Figura 3 – Análise quantitativa do dano nas terminações nervosas livres causados pela radiação UVA e UVB entre jovens (A, 20-40 anos) e adultos (B, 40-60 anos). Não há diferença entre os grupos na resposta a radiação UV ($p = 0.454$). A composição neuroprotetora (EP) mostrou ter efeito neuroprotetor em todas as idades (NS em relação à pele não exposta). Diferenças estatisticamente significativas: *** $p < 0,001$.

25 Descrição Detalhada da Invenção

 Os exemplos a seguir são apenas para fins de ilustração da invenção, não devendo ser encarados como restritivos das inúmeras possibilidades de realização da invenção.

 Novos conhecimentos sobre bases moleculares que levam ao
30 fotoenvelhecimento proporcionam novas oportunidades para intervenções terapêuticas que tem como finalidade a prevenção. Irradiação UV induz uma

sequência complexa de respostas moleculares específicas as quais danificam o tecido conectivo da pele e são iniciados pela geração de espécies de oxigênio reativas (ROS).

Os inventores da presente invenção especulam que ROS poderia danificar as fibras das terminações nervosas da pele após exposição à radiação UV. Dessa forma, antioxidantes deveriam ser incluídos em novos produtos de tratamento/prevenção/cuidado com a pele, a fim de limitar esses efeitos.

Protetores solares são comumente utilizados para prevenir danos à pele produzidos pela exposição solar, a partir da diminuição da penetração de raios solares por mecanismos de reflexão dos raios e/ou absorção. Apesar dos protetores solares serem muito eficientes para reduzir eritemas e queimaduras solares, eles não são capazes de reduzir os efeitos crônicos da radiação solar. Muitos pesquisadores, então, estão na busca de novos compostos ativos (por exemplo, antioxidantes) para diminuir os efeitos crônicos e agudos da radiação UV, como dano ao DNA, apoptose e dano das fibras nervosas.

A presente invenção proporciona uma composição para a proteção de terminações nervosas dos danos causados pelos raios ultravioleta.

Composição Neuroprotetora

A composição neuroprotetora da presente invenção compreende pelo menos um composto antioxidante, o qual promove um efeito de proteção das terminações nervosas da pele dos efeitos dos raios UV.

Em uma realização preferencial, a composição neuroprotetora da presente invenção pode compreender adicionalmente compostos fotoprotetores. A associação de antioxidantes com fotoprotetores promove um efeito sinérgico de proteção das terminações nervosas da pele dos efeitos dos raios UV. Exemplos de compostos fotoprotetores incluem os comumente utilizados em formulações, como cinamatos e seus derivados, benzofenonas e seus derivados, óxidos de titânio e combinações dos mesmos. Preferencialmente o composto fotoprotetor compreende derivados de cinamatos e benzofenonas.

Exemplos de compostos antioxidantes incluem, sem limitações, os extratos de plantas, em especial das plantas pertencentes ao gênero *Echinacea*. Preferencialmente utiliza-se um extrato de *Echinacea purpurea*, que possui % p/p de polifenóis maior que 1% e taninos maior que 2%.

- 5 É importante ressaltar que a *Echinacea purpurea* é uma planta característica da América do Norte, podendo também ser cultivada no Brasil por se adaptar ao clima subtropical típico da região sul do Brasil.

Preferencialmente, a proporção de composto fotoprotetor para composto antioxidante listado acima está compreendida na faixa que vai de 1:0,5 a 1:5,
10 sendo preferencial a proporção de 1:2. As principais vantagens e usos da composição desta concretização preferencial da invenção são:

- Aliviar a percepção da dor, melhorar a circulação, fotoproteção anti envelhecimento, ou seja, neuroproteção cutânea, ação antioxidante, pode aliviar dor de pacientes com hanseníase que se expõem ao sol, queimaduras,
15 herpes, atividade antimicrobiana, regeneração celular, efeito sinérgico anti-aging; preventivo para queimaduras cutâneas; tratamento de queimaduras cutâneas.

- A formulação desta concretização da invenção foi eficaz para proteção de pele da mama, do abdômen, podendo servir para proteção de pele de
20 outras partes do corpo também.

- É uma ótima recomendação para idosos, pois estes apresentam perda de sensibilidade na pele, provavelmente devido à diminuição de terminações nervosas.

O método de proteção das terminações nervosas da pele da presente
25 invenção compreende a etapa de administrar a composição neuroprotetora da presente invenção de forma tópica na pele. Como a composição possui efeito profilático, ela deve preferencialmente ser aplicada antes da exposição ao sol, em especial pelo menos 20 minutos antes.

O processo de produção de composição neuroprotetora da invenção é
30 caracterizado por compreender uma etapa de adicionar pelo menos um

composto antioxidante a um veículo para uso tópico sobre a pele. Em uma concretização preferencial, o processo da invenção compreende as etapas de:

- 5 a) misturar componentes oleosos compreendendo pelo menos ésteres Ácido berrênico, triéster de poliol, derivados de óleo, óleo de macadâmia, dicapril éter, benzofenonas, cinamatos, sob aquecimento até fusão completa;
- 10 b) misturar componentes solúveis em água compreendendo pelo menos derivados de glicóis, derivados de glicerol, miristrato de isopropila, EDTA, uréia, sob aquecimento até total solubilização e homogeneização;
- c) verter a fase aquosa sobre a fase oleosa, formando uma emulsão; e
- d) adicionar conservantes após resfriamento da emulsão.

Exemplos - Formulação: Para uma formulação na forma de uma emulsão óleo/água, os componentes compreendendo pelo menos ésteres ácido berrênico, triéster de poliol, derivados de óleo, óleo de macadâmia, dicapril éter, benzofenonas, cinamatos foram pesados em balança analítica e transferidos para um recipiente de vidro (fase oleosa). A mistura foi colocada em banho-maria e aquecida até 80°C até fusão dos componentes. Após, os componentes da fase aquosa compreendendo pelo menos derivados de glicóis, derivados de glicerol, miristrato de isopropila, EDTA, uréia foram pesados e aquecidos até 85°C. Com agitação contínua, a fase aquosa foi vertida na fase oleosa. A agitação continuou após emulsão formada, para garantir a completa emulsificação. A emulsão foi resfriada e foi adicionado o sistema conservante, como parabenos.

25 Foi formulada uma emulsão com o princípio ativo pesquisado (*Echinacea purpurea*) e uma emulsão placebo. Cada emulsão permaneceu no mínimo 30 minutos na pele para penetração, posteriormente foram expostas à radiação.

- Tabela 1 – Formulação de uma das concretizações preferenciais da invenção.

Componentes	%
Ésteres ácido berrênico	6
Triéster de poliol com ácidos graxos	2,5
Derivados de óleo	2
Dicapril éter	4
Derivado de glicóis	2
Derivado de glicerol	1,5
Óleo de macadâmia	3
Miristato de Isopropila	10
EDTA dissódico	0,1
Uréia	3
Parabenos	0,3
Derivados de benzofenonas	5
Derivados de cinamatos	5
<i>Echinacea purpurea</i>	10

Voluntários: Foram recrutados 20 pacientes no setor de cirurgia de um hospital, todos tendo assinado um termo de consentimento livre e esclarecido.

- 5 Os critérios de exclusão incluíram diabetes, neoplasias, infecções e doenças inflamatórias crônicas (ex: artrite, lúpus, psoríase e vitiligo).

Biópsias: As biópsias consistiram em fragmentos de pele de, aproximadamente, 4cm² mantidas em solução salina durante a cirurgia e após foram imediatamente levadas ao laboratório para o início do processo.

- 10 **Radiação UV:** Foram utilizadas lâmpadas UVA e UVB com 45 cm (Phillips, 15W) para irradiar as secções de pele, por pelo menos 60 minutos. As amostras controle foram irradiadas também nesse intervalo de tempo. O nível de radiação foi de $2.18 \pm 0.10 \text{ W / m}^2$ (UVA) e $2.48 \pm 0.11 \text{ W / m}^2$ (UVB), com radio-espectrofotômetro.

- 15 **Imunofluorescência:** As biópsias de pele, após irradiadas, foram tratadas com isopenteno e congeladas em nitrogênio líquido. Em criostato (Sundown) foram feitas secções longitudinais de pelo menos 10µm; sendo colocados em cada lâmina 4 secções (pele controle sem exposição, controle UVA, controle UVB, com PA e com placebo), sendo essa aquecida por pelo menos 5 minutos,
- 20 em uma chapa de aquecimento a pelo menos 42°C, e fixadas em acetona por

no mínimo 20 minutos. Lâminas não utilizadas imediatamente foram congeladas a -20°C por no máximo 1 semana.

Antes de utilizadas, as lâminas congeladas permaneceram à temperatura ambiente por no mínimo 10 minutos, em seguida foram
 5 rehidratadas em PBS 1X, após as lâminas permaneceram em FC blocking por pelo menos 20 minutos. As lâminas foram, então, lavadas com PBS e incubadas, por toda uma noite, com anti-CD56 (NCAM), diluído em FC block. As NCAM (moléculas de adesão as células neurais) foram expressas nas células de Schwann não mielinizadas e nas fibras da pele sem mielinização
 10 (Niedecken *et al.* 1988; Le Forestier *et al.* 1993). Após esse procedimento, as lâminas foram novamente lavadas com PBS e incubadas com anticorpo FITC labeled goat anti mouse IgG), diluído em PBS por pelo menos 60 min. Utilizou-se DAPI em PBS, por pelo menos 2 minutos para coloração das lâminas, posteriormente montadas em Vectasheild (Vector) para análise de microscopia
 15 de fluorescência.

Análise de Imagens: Quatro campos, por tratamento, foram capturados em microscópio de fluorescência captadas em até 5 segundos. A densidade de terminações nervosas foi avaliada por pixel de seleção automática nas imagens adquiridas por μm^2 .

20 Análise Estatística: As variáveis foram analisadas através de Kolmogorov-Smirnov. Os dados foram analisados por teste ANOVA. As diferenças entre os tratamentos foram investigadas através de análise de contraste Tukey. Os dados foram apresentados com uma média de erro padrão e analisados com software.

25 **RESULTADOS:**

Os testes permitiram identificar várias fibras nervosas cutâneas NCAM positivas, geralmente responsáveis pela estimulação sensorial. O padrão de coloração NCAM corresponde à distribuição das fibras sensoriais, bem como do sistema nervoso autônomo simpático da pele. Portanto, utilizando técnicas
 30 de imunofluorescência, constatou-se que as radiações UV aguda diminuem as terminações nervosas da epiderme.

Ambos os raios UVA e UVB reduziram a densidade das terminações nervosas em amostras de pele não tratadas ($p < 0,001$). A Figura 1 mostra imagens representativas das amostras expostas à radiação UVA. Amostras tratadas com a composição neuroprotetora da tabela 1 bloquearam completamente os efeitos nocivos relacionados com UV sobre as terminações nervosas ($p < 0,001$, contra amostras expostas à radiação UV e contra o placebo). Os inventores partiram da premissa de que biópsias de pele obtidas a partir de mama ou de abdômen poderiam apresentar um padrão diferenciado de inervações ou exposição solar. De fato, os resultados mostraram que UV induziu efeitos diferentes para a mama ou o abdômen, quando analisados separadamente. Os efeitos de amplo espectro neuroprotetores da formulação placebo na mama e abdômen são diferentes. Em outras palavras, o placebo na pele da mama não mostrou nenhum efeito protetor e placebo na pele do abdômen mostrou algum efeito protetor ($p < 0,05$). Cream1 (composição da tabela 1) mostrou uma diferença significativa em todos os tratamentos ($p = 0,000$). A composição compreendendo *E. purpurea* provou ser eficaz na pele da mama, diferentemente do placebo que mostrou não possuir nenhuma ação neste tecido. Na pele do abdômen a composição compreendendo *E. purpurea* bloqueou quase completamente a ação da radiação UVB, o que não foi observado nas peles com creme placebo.

O envelhecimento provoca alterações morfológicas e anatômicas na pele, por isso os presentes inventores pesquisaram se havia alguma diferença para as mulheres até 39 anos e após 40 anos de idade, em resposta à radiação ultravioleta e efeito protetor de emulsões na pele. Os resultados mostram que não houve diferença entre idade na resposta à radiação UV ($p = 0,454$). A composição neuroprotetora mostrou uma diferença significativa nos dois grupos (todos $p < 0,001$).

A implicação desse achado é que composições compreendendo *Echinacea purpurea*, devido ao seu efeito antioxidante, quando combinadas com formulações tópicas que contêm filtros solares tradicionais, que têm efeitos fotoprotetores aditivos, são sinérgicas quando comparadas com

qualquer um destes agentes sozinho. É importante ressaltar novamente que o placebo possui filtros solares UVA e UVB; contudo a formulação com *E. purpurea* protegeu as terminações nervosas mais de 85% para UVA e 90% para UVB, bloqueando quase totalmente a ação da radiação na terminações nervosas, diferentemente do placebo que mostrou não possuir esta ação. Assim, a presente invenção tem duas importantes implicações clínicas: (a) identificação de um novo composto de cuidado da pele com propriedades neuroprotetoras e (b) confirmar a redução de terminações dos nervos da pele após a radiação UV. A ação da composição desta concretização preferencial da invenção, nas condições testadas, foi de pelo menos de 5 horas.

Dessa forma, a presente invenção traz a confirmação de que a radiação UV diminui significativamente a densidade de terminações nervosas na pele humana. Os dados da presente invenção também demonstram que os compostos bioativos presentes na *Echinacea*, mais especialmente, na *Echinacea purpurea* parecem funcionar diferente dos protetores solares. Esses compostos bioativos não apresentam grande capacidade de absorção de luz na faixa de UV, mas, sim, apresentam efeitos aditivos fotoprotetores quando comparados com protetores solares sozinhos.

Os versados na arte saberão que diferentes formas de concretizar o conceito inventivo exemplificado acima serão possíveis a partir dos presentes ensinamentos. Tais formas devem ser consideradas como dentro do escopo da invenção e das reivindicações anexas.

Reivindicações

COMPOSIÇÃO E MÉTODO PARA PROTEÇÃO DE TERMINAÇÕES NERVOSAS DA PELE HUMANA EXPOSTA À RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA, SEU USO, E PROCESSO PARA SUA PRODUÇÃO

5

1. Composição para a proteção de terminações nervosas da pele caracterizada por compreender pelo menos um composto antioxidante.

2. Composição conforme reivindicação 1, caracterizada por compreender:

10 - componentes oleosos compreendendo pelo menos ésteres ácido berrênico, triéster de poliol, derivados de óleo, óleo de macadâmia, dicapril éter, benzofenonas, cinamatos; e

- componentes solúveis em água compreendendo pelo menos derivados de glicóis, derivados de glicerol, miristrato de isopropila, EDTA, uréia;

15 na forma de uma emulsão.

3. Composição conforme reivindicação 1 ou 2 caracterizada por adicionalmente compreender um composto fotoprotetor.

4. Composição conforme reivindicação 3, caracterizada pelo composto fotoprotetor ser escolhido do grupo que compreende cinamatos e seus
20 derivados, benzofenonas e seus derivados, óxidos de titânio e combinações dos mesmos.

5. Composição conforme reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo composto antioxidante ser um extrato de plantas pertencentes ao gênero *Echinacea*.

25 6. Composição conforme reivindicação 5, caracterizada por compreender extrato de *Echinacea purpurea*.

7. Composição conforme reivindicação 5 ou 6, caracterizado pelo extrato compreender mais que 1% p/p de polifenóis e mais que 2% p/p de taninos.

8. Composição conforme reivindicação 3, caracterizada pela proporção de composto fotoprotetor para composto antioxidante estar compreendida na faixa que vai de 1:0,5 a 1:5.

5 9. Composição conforme reivindicação 8, caracterizada pela proporção ser 1:2.

10 10. Método para proteger as terminações nervosas da pele da radiação UV caracterizado por compreender a etapa de administrar sobre a pele uma composição fotoprotetora sinérgica compreendendo pelo menos um composto antioxidante e pelo menos um composto fotoprotetor.

11. Uso de pelo menos um antioxidante caracterizado por ser para a preparação de uma composição para a proteção de terminações nervosas da pele.

12. Uso de pelo menos um antioxidante em combinação com pelo menos um fotoprotetor caracterizado por ser para a preparação de uma composição sinérgica para a proteção de terminações nervosas da pele.

13. Uso conforme reivindicações 11 ou 12 caracterizado por ser para a preparação de composições para o alívio na percepção da dor, melhorar a circulação, proteger do foto-envelhecimento, neuroproteção, prevenção e/ou tratamento de queimaduras cutâneas; atividade antimicrobiana, regeneração celular, efeito sinérgico anti-aging; e/ou combinações dos mesmos.

14. Processo de produção de composição neuroprotetora caracterizado por compreender uma etapa de adicionar pelo menos um composto antioxidante a um veículo para uso tópico sobre a pele.

15. Processo conforme reivindicação 14, caracterizado por adicionalmente compreender pelo menos uma etapa de adicionar composto fotoprotetor.

16. Processo conforme reivindicação 14 ou 15, caracterizado por compreender as etapas de:

a) misturar componentes oleosos compreendendo pelo menos ésteres ácido berrênico, triéster de poliol, derivados de óleo, óleo de

macadâmia, dicapril éter, benzofenonas, cinamatos, sob aquecimento até fusão completa;

- 5 b) misturar componentes solúveis em água compreendendo pelo menos derivados de glicóis, derivados de glicerol, miristrato de isopropila, EDTA, uréia, sob aquecimento até total solubilização e homogeneização; e
- c) verter a fase aquosa sobre a fase oleosa, formando uma emulsão.

17. Processo conforme reivindicação 16, caracterizado por adicionalmente compreender uma etapa de adicionar conservantes à emulsão.

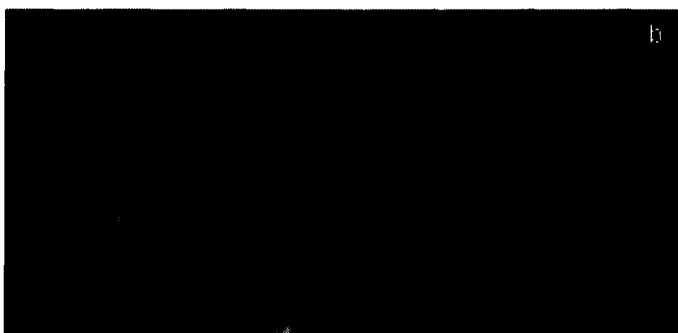
FIGURAS

FIGURA 1

Não exposto



Exposição UVA



Exposição UVA
+ placebo



Exposição UVA
+ EP



FIGURA 2

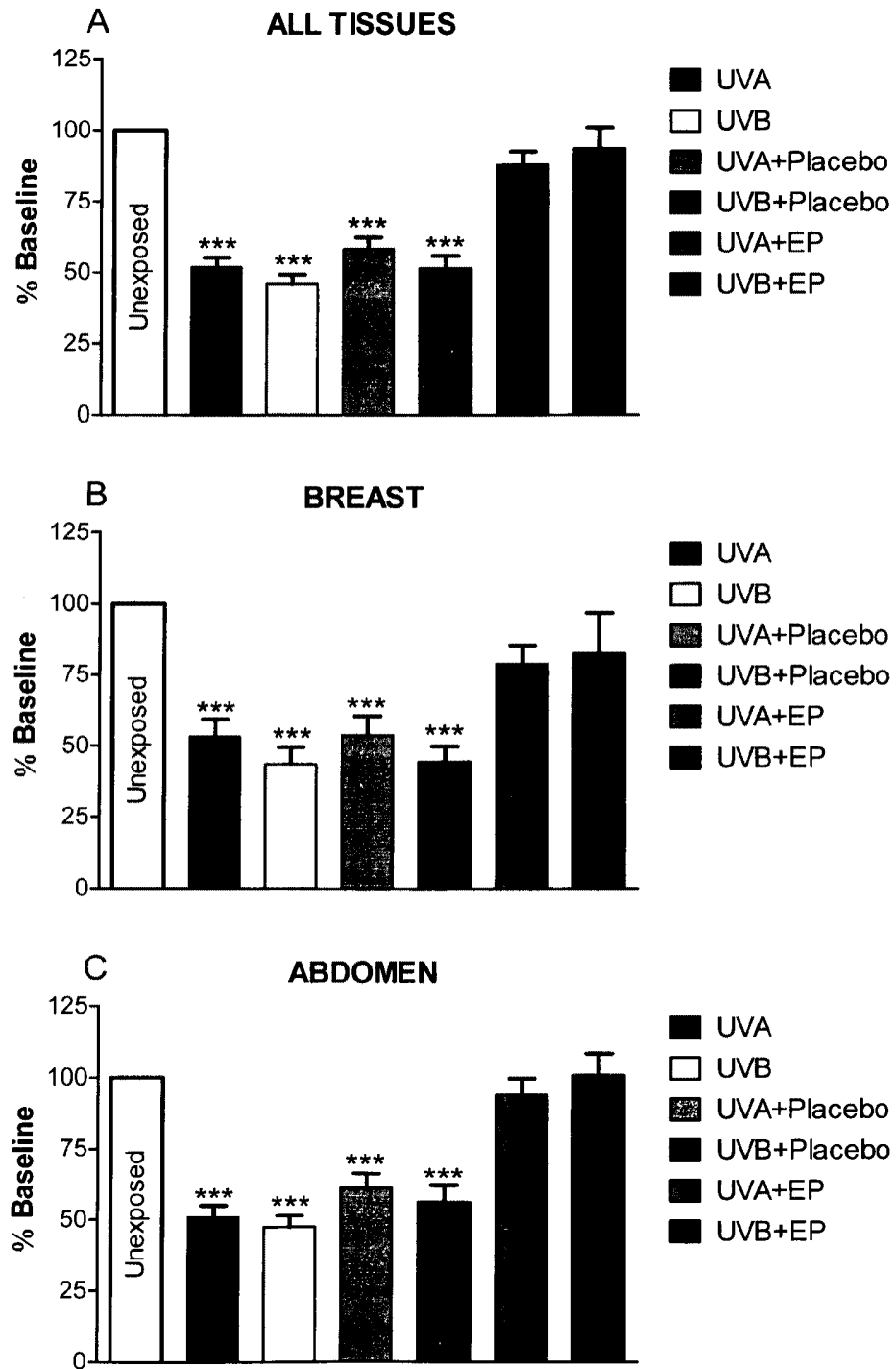
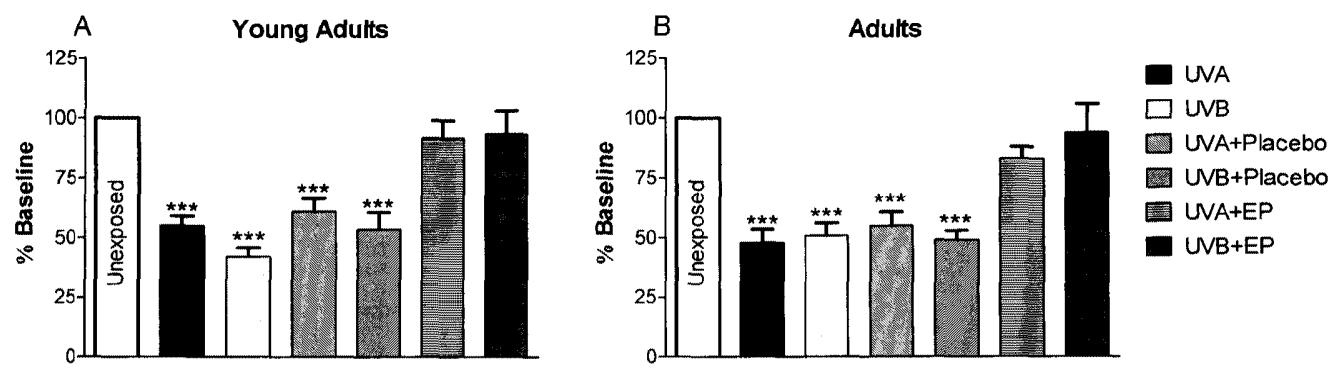


FIGURA 3



Resumo**COMPOSIÇÃO E MÉTODO PARA PROTEÇÃO DE TERMINAÇÕES NERVOSAS
DA PELE HUMANA EXPOSTA À RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA, SEU USO, E
PROCESSO PARA SUA PRODUÇÃO**

5

A presente invenção está direcionada a uma composição neuroprotetora bem como a seu uso e a processos para sua preparação. A composição da invenção compreende pelo menos um composto antioxidante como, por exemplo, extrato de *Echinacea purpurea*, e proporciona alívio na percepção da dor, melhorando a circulação, protegendo do foto-envelhecimento, neuroproteção, prevenção e/ou tratamento de queimaduras cutâneas; atividade antimicrobiana, regeneração celular, efeito sinérgico *anti-aging*; e danos causados pelas radiações.

10