



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 1007676-0 A2



(22) Data do Depósito: 06/05/2010

(43) Data da Publicação Nacional: 13/10/2020

(54) **Título:** MÉTODOS PARA HIDRATAÇÃO, KITS PARA TRATAMENTO BUCAL E MÉTODO PARA HIDRATAÇÃO DOS TECIDOS BUCAIS

(51) **Int. Cl.:** A61K 31/155; A61P 17/00.

(30) **Prioridade Unionista:** 08/05/2009 US 61/176,788.

(71) **Depositante(es):** 3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY.

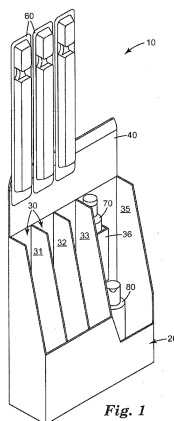
(72) **Inventor(es):** KATIE F. WLASCHIN; ALAN R. DOMBROWSKI; MATTHEW T. SCHOLZ; RANJANI V. PARTHASARATHY.

(86) **Pedido PCT:** PCT US2010033902 de 06/05/2010

(87) **Publicação PCT:** WO 2010/129795 de 11/11/2010

(85) **Data da Fase Nacional:** 07/11/2011

(57) **Resumo:** USO DE UM ANTISSEPTICO CATIÔNICO MULTIVALENTE E UM UMECTANTE, KIT PARA TRATAMENTO BUCAL E USO DE UM UMECTANTE. São apresentados um método para hidratação durante a descolonização de tecidos de mamífero, sendo que o dito método compreende aplicar uma composição antisséptica catiônica ao tecido, e aplicar uma composição umectante a pelo menos uma porção do mesmo tecido, sendo que o tecido de mamífero consiste em tecidos bucais de um indivíduo, sendo que o antisséptico catiônico multivalente é diferente de um íon metálico, e sendo que as composições aplicadas essencialmente excluem qualquer componente que cause um precipitado ao ser combinado com um antisséptico catiônico multivalente contido na composição antisséptica catiônica multivalente, quando testado de acordo com o Método de Teste F, e/ou sendo que a composição umectante é tal que se obtém uma redução log no número de células bacterianas viáveis de pelo menos 2 quando 10⁶ ufc de *Pseudomonas aeruginosa* são combinadas a uma mistura de 1,1 g da composição umectante e 1,5 g da composição antisséptica catiônica multivalente contendo 0,12%, em peso, do antisséptico catiônico multivalente de acordo com Método de Teste B, um kit para tratamento bucal que compreende . uma composição compreendendo o antisséptico catiônico multivalente e a composição umectante, e um (...).



**"USO DE UM ANTISSEPTICO CATIONICO MULTIVALENTE E UM
UMECTANTE, KIT PARA TRATAMENTO BUCAL E USO DE UM
UMECTANTE"**

Este pedido reivindica o benefício do pedido provisório US nº
5 61/176.788, depositado em 8 de maio de 2009, que está aqui incorporado, a
título de referência, em sua totalidade.

ANTECEDENTES

As pneumonias nosocomiais são infecções hospitalares de
ocorrência comum. Acredita-se que o risco para esse tipo de infecções
10 aumente dramaticamente, por exemplo de seis a vinte vezes, quando é usada
ventilação mecânica em um paciente. A pneumonia associada à ventilação
mecânica (PAV) está associada a uma alta mortalidade atribuível, a qual foi
registrada como estando na faixa de 33 a 50 por cento. Estudos publicados e
meta-análises mostraram que o tratamento bucal de pacientes mecanicamente
15 ventilados com um enxaguatório bucal contendo gluconato de clorexidina
(CHG) ajuda a reduzir significativamente a incidência de PAV. Estudos
mostraram, também, que a placa dental em pacientes ventilados se torna
ocupada por patógenos que podem, então, ser aspirados, de modo que a
remoção e o tratamento da placa dental é de importância crítica na prevenção
20 da PAV. Os pacientes ventilados, bem como um segmento significativo da
população sofre, também, de xerostomia (boca seca). Sem o fluxo salivar
normal, que não só remove mecanicamente as bactérias, como também
contém enzimas, anticorpos e outros componentes importantes para o sistema
imune, a xerostomia favorece a proliferação bacteriana. No caso de pacientes
25 mecanicamente ventilados, a xerostomia tem sido tratada mediante a aplicação
periódica de um umectante bucal, enquanto o tratamento com CHG, acima
mencionado, se destina a ajudar a reduzir ou evitar placa dental, gengivite e
doença periodontal, bem como a proliferação excessiva de microorganismos

oportunistas. Em alguns casos, os umectantes bucais secam e se tornam brancos ou descoláveis ao secar. Essa é uma característica indesejável, não só porque os trabalhadores da área de saúde se preocupam muito com a aparência geral de seus pacientes, como também porque isso diminui a eficácia do umectante.

Certos produtos para higiene bucal destinados ao tratamento de pacientes ventilados estão disponíveis comercialmente. Esses produtos pré-embalam certas formulações e aplicadores, por exemplo enxaguatórios bucais ou colutórios, agentes desbridantes bucais, umectantes para mucosas, chumaços e pincéis.

Entretanto, continua a haver uma necessidade por métodos e produtos aprimorados que proporcionam maior flexibilidade e eficácia no tratamento de pacientes, de acordo com suas indicações individuais.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção apresenta um método para hidratação durante a descolonização de tecidos bucais de mamífero, bem como um kit para tratamento bucal e artigos usados com o mesmo para tratamento de tecidos bucais. Descobriu-se, agora, que os umectantes para tecidos bucais atualmente usados em kits comercialmente disponíveis com um enxaguatório bucal contendo CHG reduzem significativamente a atividade bactericida do enxaguatório bucal contendo CHG, e que os componentes desses kits desativam quimicamente o CHG. É extremamente importante que qualquer regime de tratamento para pacientes mecanicamente ventilados resolva tanto a redução de microorganismos (remoção da placa e redução de organismos oportunistas na cavidade bucal) como a xerostomia, sem que os produtos usados para resolver esses problemas interajam um com o outro de modo que reduza a efetividade de qualquer um dos produtos, quando usados em combinação.

Descobriu-se agora, também, que podem ser selecionados certos umectantes para tecidos bucais que, quando usados com um enxaguatório bucal contendo CHG, não reduzem a atividade bactericida do enxaguatório contendo CHG, ou reduzem a atividade bactericida do enxaguatório contendo CHG a um grau muito menor que os umectantes para tecidos bucais atualmente usados com um enxaguatório bucal contendo CHG. Descobriu-se, adicionalmente, que podem ser formulados umectantes eficazes que podem formar revestimentos macios e flexíveis que não formam filmes auto-suportantes que possam tornar-se opacos e/ou descolar. Isso se aplica, também, aos géis bucais contendo CHG e outras preparações para uso bucal contendo CHG.

Consequentemente, em uma modalidade é apresentado um método para hidratação durante a descolonização de tecidos de mamífero, sendo que o dito método compreende:

15 aplicar uma composição antisséptica catiônica multivalente aos tecidos bucais, e

aplicar uma composição umectante a pelo menos uma porção dos tecidos bucais,

sendo que a composição umectante essencialmente exclui qualquer componente que cause um precipitado ao ser combinado a um antisséptico catiônico multivalente usado na composição antisséptica catiônica multivalente, quando testado de acordo com o Método de Teste F,

sendo que o antisséptico catiônico multivalente é diferente de um íon metálico.

25 Em outra modalidade, é apresentado um método para hidratação durante a descolonização de tecidos de mamífero, sendo que o dito método compreende:

aplicar um antisséptico catiônico multivalente aos tecidos, e

aplicar uma composição umectante aderente a pelo menos uma porção do mesmo tecido,

sendo que o tecido de mamífero consiste em tecidos bucais de um indivíduo,

5 sendo que o antisséptico catiônico multivalente é diferente de um íon metálico, e

 sendo que a composição umectante aderente é tal que se obtém uma redução log de pelo menos 2 no número de células bacterianas viáveis, quando 106 ufc de *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) são combinadas
10 com uma mistura de 1,1 g da composição umectante aderente e 1,5 g de uma composição antisséptica catiônica multivalente contendo 0,12%, em peso (0,00134 M) do antisséptico catiônico multivalente de acordo com o Método de Teste B.

 Em outra modalidade, é apresentado um kit para tratamento bucal
15 que compreende:

 uma composição antisséptica catiônica multivalente
compreendendo um antisséptico catiônico multivalente, e

 uma composição umectante,

 sendo que cada composição se destina à aplicação aos tecidos
20 bucais de um indivíduo,

 sendo que a composição umectante essencialmente exclui qualquer componente que cause um precipitado ao ser combinado ao antisséptico catiônico multivalente, quando testado de acordo com o Método de Teste F,

25 sendo que o antisséptico catiônico multivalente é diferente de um íon metálico.

 Em outra modalidade, é apresentado um kit para tratamento bucal que compreende:

uma composição antisséptica catiônica multivalente
compreendendo um antisséptico catiônico multivalente, e

uma composição umectante aderente,

sendo que cada composição se destina à aplicação aos tecidos

5 bucais de um indivíduo,

sendo que o antisséptico catiônico multivalente é diferente de um
ion metálico, e

sendo que a composição umectante aderente é tal que se
obtem uma redução log de pelo menos 2 no número de células bacterianas
10 viáveis, quando 10^6 ufc de *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) são
combinadas com uma mistura de 1,1 g da composição umectante aderente e
1,5 g da composição antisséptica catiônica multivalente contendo 0,12%, em
peso, do antisséptico catiônico multivalente de acordo com o Método de
Teste B.

15 Para certas modalidades, inclusive aquelas supracitadas, a
composição umectante aderente é tal que se obtém uma redução log de pelo
menos 3 no número de células bacterianas viáveis. Para algumas destas
modalidades, de preferência, a redução log é de pelo menos 4, ou mesmo pelo
menos 5, no número de células bacterianas viáveis.

20 Em outra modalidade, é apresentado um método para hidratação
durante a descolonização de tecidos de mamífero, sendo que o dito método
compreende:

aplicar uma composição antisséptica catiônica multivalente ao
tecido, e

25 aplicar uma composição umectante aderente a pelo menos uma
porção do mesmo tecido,

sendo que o tecido de mamífero consiste em tecidos bucais de
um indivíduo,

sendo que o antisséptico catiônico multivalente é diferente de um íon metálico, e

sendo que, quando a composição umectante aderente inclui um composto aniônico, este é tal que a composição antisséptica catiônica multivalente combinada com a composição umectante aderente obtém uma redução log de pelo menos 2 no número de células bacterianas viáveis, quando 10^6 ufc de *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) são combinadas com uma mistura de 1,1 g da composição umectante aderente e 1,5 g de uma composição antisséptica catiônica multivalente contendo 0,12%, em peso, do antisséptico catiônico multivalente de acordo com o Método de Teste B. Para algumas destas modalidades, o composto aniônico é selecionado do grupo consistindo em poliânions de policarboxilatos, polissulfonatos, polissulfatos e polifosfatos, quelantes, tampões inorgânicos, ânions de sulfatos de alquila, sulfatos de arila, sulfonatos de alquila, sulfonatos de arila, carboxilatos de alquila, carboxilatos de arila, fosfatos de alquila, fosfatos de arila e combinações dos mesmos, sendo que os grupos alquila têm um comprimento de cadeia maior que quatro átomos de carbono e os grupos arila incluem pelo menos 6 átomos de carbono.

Em outra modalidade, é apresentado um método para hidratação durante a descolonização de tecidos de mamífero, sendo que o dito método compreende:

aplicar uma composição antisséptica catiônica multivalente ao tecido, e

aplicar uma composição umectante aderente a pelo menos uma porção do mesmo tecido,

sendo que o tecido de mamífero consiste em tecidos bucais de um indivíduo,

sendo que o antisséptico catiônico multivalente é diferente de um íon metálico, e

sendo que, quando a composição umectante aderente inclui um composto aniônico, este é tal que mais de 40 por cento do antisséptico catiônico multivalente, que era solúvel na composição antisséptica catiônica multivalente, permanece solúvel quando a composição antisséptica catiônica multivalente e a composição umectante aderente são combinadas. Para algumas destas modalidades, o composto aniônico é selecionado do grupo consistindo em poliânions de policarboxilatos, polissulfonatos, polissulfatos e polifosfatos, quelantes, tampões inorgânicos, ânions de sulfatos de alquila, sulfatos de arila, sulfonatos de alquila, sulfonatos de arila, carboxilatos de alquila, carboxilatos de arila, fosfatos de alquila, fosfatos de arila e combinações dos mesmos, sendo que os grupos alquila têm um comprimento de cadeia maior que quatro átomos de carbono e os grupos arila incluem pelo menos 6 átomos de carbono.

Em outra modalidade, é apresentado um kit para tratamento bucal que compreende:

uma composição antisséptica catiônica multivalente compreendendo um antisséptico catiônico multivalente, e

uma composição umectante aderente,

sendo que cada composição se destina à aplicação aos tecidos bucais de um indivíduo,

sendo que o antisséptico catiônico multivalente é diferente de um íon metálico, e

sendo que, quando a composição umectante aderente inclui um composto aniônico, este é tal que a composição antisséptica catiônica multivalente combinada com a composição umectante aderente obtém uma redução log de pelo menos 2 no número de células bacterianas viáveis, quando 10^6 ufc de *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) são combinadas com uma mistura de 1,1 g da composição umectante aderente e 1,5 g de uma

composição antisséptica catiônica multivalente contendo 0,12%, em peso, do antisséptico catiônico multivalente de acordo com o Método de Teste B. Para algumas destas modalidades, o composto aniônico é selecionado do grupo consistindo em poliânions de policarboxilatos, polissulfonatos, polissulfatos e polifosfatos, quelantes, tampões inorgânicos, ânions de sulfatos de alquila, sulfatos de arila, sulfonatos de alquila, sulfonatos de arila, carboxilatos de alquila, carboxilatos de arila, fosfatos de alquila, fosfatos de arila e combinações dos mesmos, sendo que os grupos alquila têm um comprimento de cadeia maior que quatro átomos de carbono e os grupos arila incluem pelo menos 6 átomos de carbono.

Em outra modalidade, é apresentado um kit para tratamento bucal que compreende:

uma composição antisséptica catiônica multivalente compreendendo um antisséptico catiônico multivalente, e

uma composição umectante aderente, sendo que cada composição se destina à aplicação aos tecidos bucais de um indivíduo,

sendo que o antisséptico catiônico multivalente é diferente de um íon metálico, e

sendo que, quando a composição umectante aderente inclui um composto aniônico, este é tal que mais de 40 por cento do antisséptico catiônico multivalente, que era solúvel na composição antisséptica catiônica multivalente, permanece solúvel quando a composição antisséptica catiônica multivalente e a composição umectante aderente são combinadas. Para algumas destas modalidades, o composto aniônico é selecionado do grupo consistindo em poliânions de policarboxilatos, polissulfonatos, polissulfatos e polifosfatos, quelantes, tampões inorgânicos, ânions de sulfatos de alquila, sulfatos de arila, sulfonatos de alquila, sulfonatos de arila, carboxilatos de

alquila, carboxilatos de arila, fosfatos de alquila, fosfatos de arila e combinações dos mesmos, sendo que os grupos alquila têm um comprimento de cadeia maior que quatro átomos de carbono e os grupos arila incluem pelo menos 6 átomos de carbono.

5 Para certas modalidades, inclusive qualquer uma das modalidades acima, a composição umectante aderente, quando seca, não forma um filme auto-suportante.

 Em outra modalidade, é apresentado um método para hidratação dos tecidos bucais de um paciente que necessite de entubação, sendo que o
10 dito método compreende:

 aplicar uma composição umectante a pelo menos uma porção dos tecidos bucais, de um tubo endotraqueal, ou de ambos,

 inserir um tubo endotraqueal através da cavidade bucal do paciente, e para dentro da traquéia do paciente,

15 sendo que o tubo endotraqueal é revestido ou impregnado com um antisséptico catiônico,

 sendo que a composição umectante essencialmente exclui qualquer componente que cause um precipitado ao ser combinado ao antisséptico catiônico, quando testado de acordo com o Método de Teste

20 F, e

 sendo que o antisséptico catiônico é diferente de um íon metálico.

DEFINIÇÕES

 Os termos a seguir são usados na presente invenção de acordo com as seguintes definições.

25 O termo "tecidos bucais" refere-se a tecido mucoso bucal, dentes naturais ou protéticos no interior da cavidade bucal, língua e lábios. Para certas modalidades, os tecidos bucais consistem, de preferência, em tecido mucoso bucal.

Os termos "tecido mucoso", "membranas mucosas" e "mucosas" são usados de maneira intercambiável e referem-se às superfícies da cavidade bucal (por exemplo, a boca), bem como a outros tecidos similares. Os exemplos incluem membranas mucosas como as mucosas bucais, gengivais e nasais.

Os termos "descolonização" e "descolonizar" referem-se a uma redução no número de microorganismos (por exemplo, bactérias) presentes em um tecido ou sobre o mesmo, que não necessariamente causam sintomas clínicos imediatos. Normalmente, um menor número de microorganismos está presente em um "tecido colonizado" que em um "tecido infectado". Quando o tecido é completamente descolonizado, os microorganismos foram "erradicados".

O termo "quantidade eficaz" significa a quantidade dos um ou mais componentes antissépticos que, quando em uma composição como um todo, proporciona atividade microbida (inclusive, por exemplo, antiviral, bactericida ou fungicida) e que, quando aplicado em uma certa quantidade, a uma certa frequência e por uma certa duração, reduz, evita ou elimina uma ou mais espécies de micróbios, de modo a resultar em um nível aceitável de micróbios. Tipicamente, isso consiste em um teor baixo o suficiente para não causar sintomas clínicos, sendo desejavelmente um teor não-detectável. Deve-se compreender que, nas composições da presente invenção, as concentrações ou quantidades dos componentes, quando considerados separadamente, podem não exterminar em um nível aceitável, ou podem não exterminar um espectro tão amplo de microorganismos indesejados, ou podem não exterminá-los tão rapidamente mas, quando usados em conjunto, esses componentes podem proporcionar uma atividade microbida intensificada (em comparação aos mesmos componentes usados por si sós sob as mesmas condições). Além disso, deve-se compreender que (exceto onde especificado

em contrário) as concentrações mencionadas dos componentes se referem a composições "prontas para uso" ou "conforme usadas". As composições podem estar sob uma forma concentrada. Ou seja, certas modalidades das composições podem estar sob a forma de concentrados que seriam diluídos pelo usuário com um veículo adequado.

O termo "hidrofílico" ou "solúvel em água" refere-se a um material que se dissolve em água desionizada (ou outra solução aquosa, conforme especificado) a uma temperatura de 23°C, em uma quantidade de pelo menos 7%, em peso, de preferência pelo menos 10%, em peso, com mais preferência pelo menos 20%, em peso, com mais preferência ainda pelo menos 25%, em peso, com mais preferência ainda pelo menos 30%, em peso e, com a máxima preferência, pelo menos 40%, em peso, com base no peso total do material hidrofílico e da água. O componente é considerado dissolvido se, depois de misturá-lo cuidadosamente com água a 60°C durante ao menos 4 horas, deixar essa mistura resfriar até uma temperatura de 23 a 25°C durante 24 horas e, então, misturar cuidadosamente a composição, esta tenha a aparência de uma solução límpida e uniforme sem turbidez, separação de fases ou precipitado visíveis, em um recipiente cujo comprimento de trajetória é de 4 cm. Tipicamente, quando colocada em uma célula de 1 x 1 cm, as amostras apresentam uma transmissão maior que 70%, medida em um espectrofotômetro adequado, a um comprimento de onda de 655 nm.

O termo "hidrofóbico" ou "insolúvel em água" refere-se a um material que não se dissolve significativamente em água desionizada a 23°C. O termo "não significativamente" significa que a solubilidade em água do material é menor que 5%, em peso, de preferência menor que 1%, em peso, com mais preferência menor que 0,5%, em peso e, com mais preferência ainda, menor que 0,1%, em peso, com base no peso total do material hidrofóbico e da água. A solubilidade pode ser determinada misturando-se completamente o composto

com água, na concentração adequada a 23°C por ao menos 24 horas (ou sob temperaturas elevadas, se isso for necessário para dissolver o composto), permitindo que este sofra decantação a 23-25°C durante 24 horas, enquanto se observa a amostra. Em uma jarra de vidro com um comprimento de trajetória de 4 cm, a amostra deve apresentar evidência de uma segunda fase, que pode ser líquida ou sólida, e pode estar separada na parte superior ou inferior, ou distribuída por toda a amostra. No caso de compostos cristalinos, deve-se tomar cuidado para evitar produzir uma solução supersaturada. Os componentes devem ser misturados e observados. A opacidade ou a presença de um precipitado visível ou de uma fase separada indicam que o limite de solubilidade foi excedido. Tipicamente, quando colocada em uma célula de 1 x 1 cm, a amostra tem menos do que 70% de transmissão medida em um espectrofotômetro adequado a um comprimento de onda de 655 nm. Para determinações de solubilidades menores que aquelas que podem ser observadas a olho nu, a solubilidade é determinada usando-se compostos radiomarcados, conforme descrito sob "Conventional Solubility Estimations", em *Solubility of Long-Chain Fatty Acids in Phosphate Buffer at pH 7,4*, de Henrik Vorum, et. al., Biochimica et. Biophysica Acta, 1126 (1992) 135-142.

O termo "estável" significa fisicamente estável ou quimicamente estável, sendo esses termos definidos com mais detalhes abaixo. As composições preferenciais aqui descritas são estáveis, tanto quimicamente como fisicamente.

O termo "microorganismo" ou "micróbio" refere-se a bactérias, leveduras, bolores, fungos, protozoários e micoplasmas, bem como a vírus (inclusive vírus de RNA e DNA dotados de envelope lipídico).

O termo "tratar" ou "tratamento" significa melhorar a condição de um indivíduo em relação à enfermidade, tipicamente em termos de sintomas clínicos do problema de saúde.

Os termos "indivíduo" e "paciente" incluem seres humanos, ovelhas, cavalos, gado bovino, porcos, cães, gatos, ratos, camundongos ou outros mamíferos.

O termo "intensificador" significa um componente que
5 acentua a efetividade do componente antisséptico de modo que, quando se usa a composição menos o componente antisséptico e a composição menos o componente intensificador, não se obtém os mesmos níveis de atividade microbicida oferecidos pela composição como um todo. Por exemplo, um componente intensificador pode, na ausência do
10 componente antisséptico, não proporcionar qualquer atividade microbicida apreciável. O efeito de acentuação pode se referir ao teor de extermínio, à velocidade de extermínio, e/ou ao espectro de microorganismos exterminados, e pode não ser observado para todos os microorganismos. De fato, um nível intensificado de extermínio é mais
15 frequentemente visto em bactérias Gram-negativas como *Escherichia coli*. Um intensificador pode ser um sinergista de modo que, quando combinado ao restante da composição, a composição como um todo exibe uma atividade que é maior que a soma da atividade da composição menos o componente intensificador e a composição menos
20 o componente antisséptico.

O termo "compreende", bem como as variações do mesmo, não têm um significado limitador quando esses termos aparecerem nas descrições e reivindicações.

Para uso na presente invenção, "um", "uma", "o", "a", "ao menos
25 um", "ao menos uma", "um ou mais" e "uma ou mais" são usados de maneira intercambiável. O termo "e/ou" significa um ou todos os elementos mencionados (por exemplo, evitar e/ou tratar uma enfermidade significa evitar, tratar, ou tanto tratar como evitar outras enfermidades).

Para uso na presente invenção, as recitações de faixas numéricas de números inteiros incluem todos os números inclusos dentro desta faixa (por exemplo, 1 a 5 inclui 1, 1,5, 2, 2,75, 3, 3,80, 4, 5, etc.).

O sumário anterior da presente invenção não se destina a
5 descrever cada uma das modalidades apresentadas ou todas as implementações da presente invenção. A descrição a seguir exemplifica mais particularmente as modalidades ilustrativas. Em diversos lugares, durante a aplicação, a orientação é fornecida através de listas de exemplos, nas quais os exemplos podem ser usados de várias maneiras. Em cada instância, a lista
10 recitada serve apenas como um grupo representativo e não deve ser interpretada como uma lista exclusiva.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 é uma vista em perspectiva e parcialmente explodida de um kit para tratamento bucal de acordo com a presente invenção.

15 A Figura 2 é uma vista em perspectiva e parcialmente explodida de um kit para tratamento bucal de acordo com a presente invenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS MODALIDADES ILUSTRATIVAS

A presente invenção apresenta um método para hidratação durante a descolonização de tecidos bucais de mamífero. A presente invenção
20 apresenta, também, um kit para tratamento bucal e artigos usados com o mesmo para tratamento de tecidos bucais, por exemplo, usando o presente método de hidratação durante a descolonização dos tecidos bucais. O método e o kit incluem uma composição de umectante ou de umectante aderente para hidratação de tecidos bucais. A composição umectante, ou a composição
25 umectante aderente, pode ser usada em combinação com um antisséptico catiônico multivalente, por exemplo sais de clorexidina como CHG, sem que ocorra redução da atividade bactericida do antisséptico catiônico multivalente ou, se há redução, a atividade bactericida do antisséptico catiônico multivalente

é reduzida em um grau muito menor do que ocorreria com os umectantes para tecidos bucais atualmente usados com um enxaguatório bucal contendo antisséptico catiônico multivalente.

Um umectante para tecidos bucais que é compatível com CHG e, em certas modalidades, não deixa para trás uma quantidade significativa de resíduos quando aplicado repetidamente, oferece a um usuário ou profissional de saúde um alto grau de flexibilidade para atender às necessidades de tratamento bucal individuais do usuário ou paciente. Como a xerostomia e a saúde bucal do paciente são influenciadas por fatores como hidratação e medicamentos, os pacientes podem ter necessidades muito diferentes em termos de hidratação oral. Por exemplo, o umectante ou o umectante aderente pode ser aplicado ao mesmo tempo que o antisséptico catiônico multivalente, como mediante a inclusão do antisséptico catiônico multivalente como parte da formulação do umectante, reduzindo assim o número de aplicações aos tecidos bucais. Em outro exemplo, o umectante ou o umectante aderente pode ser aplicado a qualquer momento em que haja uma indicação de que os tecidos bucais estejam ficando demasiadamente secos, e que poderiam beneficiar-se com a aplicação de um umectante. Dessa forma, o umectante ou o umectante aderente pode ser aplicado antes, durante, simultaneamente, ou após a aplicação do antisséptico catiônico multivalente, ao mesmo tempo em que ainda oferece ou mesmo maximiza os benefícios bactericidas do antisséptico, inclusive o efeito do antisséptico para eliminação de microorganismos oportunistas. Em muitas instâncias, o antisséptico catiônico multivalente e o umectante podem ser aplicados à cavidade bucal com uma separação de 4 horas ou menos, por exemplo, menos que 120 minutos. Em alguns casos, os mesmos podem ser aplicado com menos que 60 minutos, 30 minutos, 15 minutos ou mesmo 5 minutos de separação. Em alguns casos, os mesmos podem ser aplicados simultaneamente.

Os antissépticos catiônicos multivalentes, como CHG, podem persistir sobre os tecidos bucais na cavidade bucal por um certo número de horas, por exemplo durante até 5 horas. Essa persistência ajuda a manter baixas as contagens de bactérias patogênicas na cavidade bucal, e ajuda na
5 prevenção de placa e gengivite, o que é vital para o tratamento de pacientes mecanicamente ventilados em hospitais. Para certas modalidades, de preferência, esse benefício pode ser prolongado com o uso dos métodos e kits aqui descritos.

Nos presentes métodos, o antisséptico catiônico multivalente é
10 aplicado sob a forma de uma composição compreendendo uma solução do antisséptico catiônico multivalente. Para certas modalidades, a solução consiste em uma solução aquosa ou uma solução em água/álcool do antisséptico. Em outras modalidades, o antisséptico catiônico multivalente é uma emulsão, como uma emulsão de água em óleo ou de óleo em água.

15 As composições usadas em conjunto com o antisséptico catiônico multivalente são preparadas ou selecionadas para impedir ou minimizar a interação do antisséptico com um material que causa a precipitação do dito antisséptico e/ou que pode ligar-se com ou, de outro modo, reagir com o antisséptico e neutralizar sua atividade bactericida. Para certas modalidades,
20 inclusive qualquer uma das modalidades de método ou kit acima descritas, ou quaisquer outras modalidades das mesmas aqui descritas, qualquer composição aplicada a tecidos ou destinada à aplicação a tecidos (por exemplo, composições umectantes, composições desbridantes, composições antissépticas catiônicas multivalentes, outras composições antissépticas para
25 tratamento bucal, ou uma outra composição para tratamento bucal) essencialmente exclui qualquer componente que, quando combinado com o antisséptico catiônico multivalente, cause a formação de um precipitado que pode ser visualmente observado.

Nas modalidades aqui descritas, pode-se determinar se um precipitado é ou não formado com o uso do Método de Teste F, conforme descrito a seguir. Um componente essencialmente excluído não está presente, ou está presente em uma quantidade tal que, quando combinado nessa
5 quantidade ao antisséptico catiônico multivalente, nenhum precipitado visualmente observável é formado. Para algumas destas modalidades, o componente essencialmente excluído não está presente.

Para uso na presente invenção, um precipitado é uma fase separada, por exemplo um sólido, gel ou líquido que se separa da solução de
10 antisséptico, sendo que o precipitado inclui o antisséptico catiônico multivalente. Quando esse tipo de precipitado se forma, a quantidade de antisséptico catiônico multivalente que permanece solúvel e, portanto, ativo, pode ter sido reduzida. O grau em que essa quantidade é reduzida pode ser determinado testando-se a quantidade de antisséptico catiônico multivalente
15 presente na solução em que o mesmo reside, com o uso de técnicas analíticas convencionais, como cromatografia líquida, absorbância de luz e/ou outros métodos conhecidos. Por exemplo, o Método de Teste C2 pode ser usado conforme descrito mais adiante neste documento. Para certas modalidades, de preferência mais de 40 por cento da quantidade original de antisséptico
20 catiônico multivalente permanece na solução. Para algumas destas modalidades, mais de 50, 60 ou 70 por cento, ou mesmo mais de 80, 90 ou 95 por cento da quantidade original do antisséptico catiônico multivalente permanece na solução. Para algumas destas modalidades, o componente essencialmente excluído é selecionado do grupo consistindo em poliânions de
25 policarboxilatos, polissulfonatos, polissulfatos e polifosfatos orgânicos e inorgânicos, ânions de sulfatos de alquila, sulfatos de arila, sulfonatos de alquila, sulfonatos de arila, carboxilatos de alquila, carboxilatos de arila, fosfatos de alquila, fosfatos de arila, sais de haleto, e combinações dos

mesmos, sendo que os grupos alquila têm um comprimento de cadeia maior que 6 átomos de carbono e os grupos arila têm 6 ou mais átomos de carbono. Para algumas destas modalidades, o componente essencialmente excluído não está presente, ou está presente a uma concentração menor que 0,1%, em peso da composição, exceto os sais de haleto, que não estão presentes, ou estão presentes a uma concentração não maior que 0,2%, em peso da composição.

Para algumas destas modalidades, o componente essencialmente excluído é selecionado do grupo consistindo em sacarina sódica, sorbato de potássio, benzoato de sódio, cloreto de potássio, cloreto de sódio, ácido fosfórico, ácido cítrico, carbóxi metil celulose sódica, carbômeros, como o Carbômero 954, e polimetacrilato de glicerila. Alternativamente ou adicionalmente, para algumas destas modalidades, qualquer composição aplicada aos tecidos bucais ou para aplicação aos tecidos bucais, por exemplo a composição umectante, é tal que se obtém uma redução log de pelo menos 2 no número de células bacterianas viáveis, quando 10^6 ufc de *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) são combinadas com uma mistura de 1,1 g da composição e 1,5 g da composição antisséptica catiônica multivalente contendo 0,12%, em peso, do antisséptico catiônico multivalente de acordo com o Método de Teste B. Para certas modalidades, inclusive aquelas supracitadas, se obtém uma redução log de pelo menos 3, de preferência pelo menos 4 ou 5 no número de células bacterianas viáveis.

Para certas modalidades, inclusive qualquer uma das modalidades de método ou kit acima descritas, ou quaisquer outras modalidades dos mesmos aqui descritas, a composição de umectante ou de umectante aderente é tal que compreende pelo menos 35 por cento, de preferência pelo menos 40 por cento e, com mais preferência, mais de 40 por cento. Para certas modalidades, de preferência mais de 50 por cento, com mais preferência mais de 60 por cento, com mais preferência mais de 70 por

cento e, com mais preferência ainda, mais de 80 por cento do antisséptico catiônico multivalente permanece solúvel quando o dito antisséptico catiônico multivalente é combinado com a composição de umectante ou de umectante aderente em uma razão entre o peso de 1 parte da composição de umectante ou de umectante aderente e 1 parte de composição antisséptica catiônica multivalente contendo o antisséptico catiônico multivalente. A quantidade do antisséptico catiônico multivalente que permanece solúvel pode ser determinada, por exemplo, mediante a medição da quantidade que pode ser recuperada de uma mistura da composição de umectante ou de umectante aderente com o antisséptico catiônico multivalente, dentro de 4 horas, com uma mistura de água e metanol de acordo com o Método de Teste C. Para certas modalidades, inclusive qualquer uma das modalidades de método ou kit acima descritas, ou quaisquer outras modalidades dos mesmos aqui descritas, a composição de umectante ou de umectante aderente é tal que pelo menos 35 por cento, de preferência pelo menos 40 por cento, com mais preferência mais de 40 por cento do antisséptico catiônico multivalente permanece solúvel e pode ser recuperada de uma mistura da composição de umectante ou de umectante aderente com o antisséptico catiônico multivalente, dentro de 4 horas, com uma mistura de água e metanol de acordo com o Método de Teste C. Para algumas destas modalidades, mais de 50 por cento, mais de 60 por cento, mais de 70 por cento ou mais de 80 por cento do antisséptico catiônico multivalente permanece solúvel e pode ser recuperado. Deve-se compreender, porém, que o sistema solvente precisa ser considerado e otimizado para cada composição, de modo a assegurar que as amostras de controle com concentração conhecida de antisséptico catiônico no mesmo intervalo que o da amostra para teste obtenham uma recuperação completa do antisséptico catiônico. Por exemplo, água e acetonitrila também podem ser usados em vez de água e metanol, e ácido trifluoro acético (TFA), ácido fórmico, acetato de

amônio ou formiato de amônio podem ser usados com essas misturas de solvente. O versado na técnica saberá como modificar o sistema solvente.

Para certas modalidades, inclusive qualquer uma das modalidades de método ou kit acima descritas, ou quaisquer outras
5 modalidades dos mesmos aqui descritas, a composição de umectante ou de umectante aderente essencialmente exclui um componente selecionado do grupo consistindo em poliânions como policarboxilatos, polissulfonatos, polissulfatos e polifosfatos, quelantes, tampões inorgânicos, ânions como sulfatos de alquila, sulfatos de arila, sulfonatos de alquila, sulfonatos de arila,
10 carboxilatos de alquila, carboxilatos de arila, fosfatos de alquila, fosfatos de arila e combinações dos mesmos. Os grupos alquila aqui mencionados incluem aqueles tendo um comprimento de cadeia maior que quatro átomos de carbono, de preferência grupos alquila com 6 ou mais átomos de carbono e, de preferência, com mais de 6 átomos de carbono. Os grupos arila aqui
15 mencionados incluem aqueles tendo 6 ou mais átomos de carbono. Os ânions que incluem esses grupos alquila e arila, que não incluem grupos hidroxila ou outros grupos solubilizantes polares, podem fazer com que o antisséptico catiônico multivalente se precipite da solução. Para uso na presente invenção, um "poliânion" consiste em um oligômero de molécula pequena, ou um
20 polímero tendo, em média, pelo menos dois grupos iônicos (por exemplo, grupo carboxilato, sulfato, sulfonato ou fosfato) por molécula. Para certas modalidades, os sais de haleto a uma concentração maior que 1%, em peso, 0,5%, em peso, ou 0,2%, em peso da composição, em uma combinação do antisséptico catiônico multivalente com a composição de umectante ou de
25 umectante aderente, são adicionalmente essencialmente excluídos. Para algumas destas modalidades, o componente essencialmente excluído é selecionado do grupo consistindo em sacarina sódica, sorbato de potássio, benzoato de sódio, cloreto de potássio, cloreto de sódio, ácido fosfórico, ácido

cítrico, carbóxi metil celulose sódica, carbômeros, como o Carbômero 954, e polimetacrilato de glicerila. Os componentes essencialmente excluídos não estão presentes, ou estão presentes em quantidades que permitam que se obtenha uma redução log de pelo menos 2, determinada de acordo com o Método de Teste B. Alternativamente, ou adicionalmente, os componentes essencialmente excluídos não estão presentes, ou estão presentes em quantidades tais que pelo menos 35 por cento, de preferência pelo menos 40 por cento, com mais preferência mais de 40 por cento do antisséptico catiônico multivalente permanece solúvel e pode ser recuperado a partir de uma mistura da composição de umectante ou de umectante aderente com o antisséptico catiônico multivalente dentro de 4 horas, com uma mistura de água e metanol de acordo com o Método de Teste C. Para algumas destas modalidades, mais de 50 por cento, mais de 60 por cento, mais de 70 por cento ou mais de 80 por cento do antisséptico catiônico multivalente permanece solúvel e pode ser recuperado. Para algumas destas modalidades, os componentes essencialmente excluídos não estão presentes.

Para certas modalidades, inclusive qualquer uma das modalidades de método ou kit acima descritas, ou quaisquer outras modalidades dos mesmos aqui descritas, de preferência quando a composição de umectante ou de umectante aderente inclui um composto aniônico, o dito composto aniônico é tal que se obtém uma redução log de pelo menos 2 no número de células bacterianas viáveis, quando 10^6 ufc de *Pseudomonas aeruginosa* são combinadas com uma mistura de 1,1 g da composição de umectante ou de umectante aderente e 1,5 g de uma composição antisséptica catiônica multivalente contendo 0,12%, em peso, do antisséptico catiônico multivalente de acordo com o Método de Teste B. Alternativamente, ou adicionalmente, de preferência quando a composição de umectante ou de umectante aderente inclui um composto aniônico, o dito composto aniônico é tal que mais de 40 por cento

do antisséptico catiônico multivalente são solúveis quando o antisséptico catiônico multivalente e a composição de umectante ou de umectante aderente são combinados. De preferência, mais de 50 por cento, mais de 60 por cento, mais de 70 por cento ou mais de 80 por cento do antisséptico catiônico multivalente permanece solúvel. Aqui, se possível, o composto aniônico é selecionado e usado em uma quantidade tal para que essas condições sejam atendidas. Para algumas destas modalidades, o composto aniônico é selecionado do grupo consistindo em poliânions como policarboxilatos, polissulfonatos, polissulfatos e polifosfatos, quelantes, tampões inorgânicos, ânions como sulfatos de alquila, sulfatos de arila, sulfonatos de alquila, sulfonatos de arila, carboxilatos de alquila, carboxilatos de arila, fosfatos de alquila, fosfatos de arila e combinações dos mesmos. Os grupos alquila aqui mencionados incluem aqueles tendo um comprimento de cadeia maior que seis átomos de carbono. Entretanto, os grupos alquila com quatro átomos de carbono ou menos podem aumentar a probabilidade de que as quantidades acima mencionadas de antisséptico catiônico multivalente permaneçam solúveis na presença desses ânions. Os grupos arila aqui mencionados incluem aqueles tendo 6 ou mais átomos de carbono. Os ânions que incluem esses grupos alquila e arila, que não incluem grupos hidroxila ou outros grupos solubilizantes polares, podem fazer com que o antisséptico catiônico multivalente se precipite da solução. Para uso na presente invenção, um "poliânion" consiste em um oligômero de molécula pequena, ou um polímero tendo, em média, pelo menos dois grupos iônicos (por exemplo, grupo carboxilato, sulfato, sulfonato ou fosfato) por molécula. Para certas modalidades, o grupo a partir do qual é selecionado o composto aniônico inclui, ainda, sais de haleto a uma concentração maior que 0,2%, em peso da composição.

Para certas modalidades, qualquer outra composição aqui descrita e usada em combinação com o antisséptico catiônico multivalente, por

exemplo uma composição desbridante, também essencialmente exclui esses materiais e componentes.

Para se obter uma atividade ótima do antisséptico catiônico multivalente, por exemplo maximizando a efetividade microbicida, o pH do umectante ou do umectante aderente está, de preferência, na faixa de moderadamente ácido a aproximadamente neutro. Para certas modalidades, inclusive qualquer uma das modalidades acima, a composição de umectante ou de umectante aderente tem um pH de 3 a 8, ou de 4 a 8. Para algumas destas modalidades, o pH é de pelo menos 4,5, pelo menos 5, ou pelo menos 6. Para algumas destas modalidades, o pH não é maior que 7,5, de preferência não maior que 7. Para algumas destas modalidades, o pH é de 4,5 a 7, de preferência de 6 a 7.

Devido à presença de saliva e/ou secreções de muco, bem como de outros medicamentos ou composições que possam ser administrados no ambiente bucal, o umectante é, de preferência, aderente para resistir à remoção por lavagem ou ao deslocamento dos tecidos bucais durante um período de tempo. Para certas modalidades, de preferência pelo menos uma porção do umectante aderente aplicado permanece no local de aplicação durante pelo menos 1 hora, pelo menos 2 horas ou, com mais preferência, pelo menos 4 horas. A aderência pode ser avaliada com o uso do Método de Teste E, descrito a seguir. São preferenciais as viscosidades relativamente altas para reduzir a migração e para proporcionar aderência (resistência à remoção por fluidos), de modo a garantir a hidratação durante longos períodos de tempo. Em certas modalidades, inclusive qualquer uma das modalidades acima, a composição umectante aderente tem uma viscosidade de pelo menos 20 centipoise (cps), de preferência pelo menos 50 cps, de preferência pelo menos 100 cps e, com mais preferência, pelo menos 500 cps. Para algumas destas modalidades, a composição umectante aderente tem uma viscosidade

de pelo menos 1.000 cps, com mais preferência pelo menos 10.000 cps. Com a máxima preferência, as composições têm viscosidades de pelo menos 20.000 cps, com mais preferência mais de 50.000 cps. Para certas modalidades, a viscosidade pode ser de pelo menos 100.000 cps ou mesmo de
5 pelo menos 1.000.000 cps. Essas viscosidades podem ser convenientemente medidas pelo Teste de Viscosidade (Método de Teste A), aqui descrito. As composições atendem a esses valores de viscosidade a uma temperatura de 22 a 25°C e, em certas modalidades, mesmo após aquecimento até 32°C, 35°C ou tão alto quanto 37°C de modo que, quando em contato com tecidos de
10 mamífero, as composições permaneçam aderentes. Para algumas destas modalidades, de preferência a composição umectante aderente inclui um componente hidrofóbico (por exemplo, conforme descrito mais adiante neste documento) e/ou um composto poliidróxi, podendo ser espalhada de maneira uniforme de um lado a outro do tecido. Claramente, também é importante que a
15 composição molhe o tecido, de modo a revesti-lo facilmente sem que ocorra desmolhagem. Isso pode ser de importância crítica para a obtenção de aderência. A molhagem pode ser obtida mediante o ajuste dos componentes do veículo e/ou a adição de um ou mais tensoativos.

Para acentuar ainda mais a aderência das composições, em
20 certas modalidades os polímeros policatiônicos estão incluídos na composição umectante. Estes não apenas são compatíveis com o antisséptico catiônico multivalente, otimizando a retenção mediante o aumento da viscosidade, como também aumentam a retenção ou aderência mediante a ligação iônica com os tecidos bucais.

25 Além disso, para certas modalidades, são incluídos componentes hidrofóbicos insolúveis em água para aumentar a retenção. Por exemplo, altas emulsões de óleo em água ou emulsões de água em óleo podem resistir a serem removidas do tecido mucoso, devido à natureza insolúvel em água do

óleo. Os óleos adequados incluem qualquer dos emolientes e emulsificantes hidrofóbicos apresentados na patente US nº 6.562.360. Em particular, é particularmente preferencial o uso, na cavidade bucal, daqueles emolientes e emulsificantes que são aprovados para uso como aditivos alimentares. Por exemplo, podem ser usados mono, di e tri-ésteres C8 a C18 de glicerina e propileno glicol, bem como uma variedade de óleos comestíveis, como óleos vegetais.

As composições compreendendo o antisséptico catiônico multivalente, por si só ou em combinação com a composição de umectante ou de umectante aderente, podem oferecer uma redução log de pelo menos 2 no número de células bacterianas viáveis de pelo menos um tipo de bactérias. A redução bacteriana é geralmente registrada como redução $\log_{10}$, determinada pela diferença entre o $\log_{10}$ da contagem inicial do inóculo e o $\log_{10}$ da contagem do inóculo após exposição ao antisséptico catiônico multivalente.

Para certas modalidades, as composições compreendendo o antisséptico catiônico multivalente incluídas nos métodos e kits da presente invenção oferecem uma média de redução log de pelo menos 2 nos números de uma bactéria para teste em 30 minutos, de preferência em 10 minutos, com mais preferência em 2,5 minutos. Para algumas destas modalidades, as composições compreendendo o antisséptico catiônico multivalente, por si só ou em combinação com a composição de umectante ou de umectante aderente, oferecem uma redução log média de pelo menos 3, de preferência pelo menos 4 nos números de uma bactéria para teste.

Um atividade microbida bacteriano pode ser usado para determinar quando uma composição compreendendo um antisséptico catiônico multivalente, por si só ou em combinação com uma composição de umectante ou de umectante aderente, oferece suficiente atividade microbida. Um teste prontamente realizado envolve expor uma cepa selecionada de

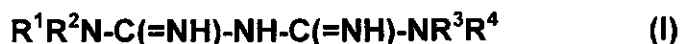
microorganismos viáveis, conhecida ou prontamente disponível, como *Enterococcus spp.*, *Aspergillus spp.*, *Escherichia spp.* (por exemplo *E. coli*), *Staphylococcus spp.* (por exemplo *Staphylococcus aureus*), *Streptococcus spp.* (por exemplo *Streptococcus pneumonia*), *Pseudomonas spp.* (por exemplo *Pseudomonas aeruginosa*), *Enterobacter spp.* ou *Salmonella spp.*, ou outro microorganismo como *Haemophilus influenza* ou *Acinetobacter baumannii*, a uma composição de teste em um nível de carga bacteriana predeterminado em meios de cultura, a uma temperatura adequada. Isso pode ser convenientemente realizado com o uso do Método de Teste B, descrito na Seção de Exemplos. Em suma, no Método de Teste B são inoculadas aproximadamente 10^6 ufc's em uma composição antisséptica catiônica multivalente, ou uma composição umectante misturada com uma composição antisséptica catiônica multivalente, ou uma composição umectante que inclui um antisséptico catiônico multivalente. Após a incubação durante um período de tempo específico, a mistura é neutralizada e enumerada mediante semeadura em placas por diluição.

As composições compreendendo o antisséptico catiônico multivalente por si só ou em combinação com o umectante ou a composição umectante aderente podem proporcionar eficácia microbicide residual mediante a manutenção de uma redução log média de pelo menos 1 log, com mais preferência pelo menos 1,5 log e, com mais preferência ainda, pelo menos 2 log, durante pelo menos 1 hora, com mais preferência pelo menos 2 horas e, com mais preferência ainda, pelo menos 4 horas após a aplicação aos tecidos bucais.

Os antissépticos catiônicos multivalentes, como clorexidina, eliminam tanto micróbios gram-positivos como gram-negativos. Além disso, os mesmos são ativos contra vírus envelopados em lipídio e fungos. Acredita-se que pelo menos um mecanismo de ação consista em perturbação de

membranas. Exemplos de microorganismos relevantes contra os quais os antissépticos são ativos, embora não sejam necessariamente aqueles normalmente encontrados na cavidade bucal, incluem *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Enterococcus spp.* e *Escherichia spp.*,
 5 *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, *Acinetobacter spp.* e *Candida spp.* Os organismos particularmente virulentos incluem *Staphylococcus aureus* (inclusive cepas resistentes como *Staphylococcus Aureus resistente a meticilina* (MRSA, ou Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus*), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus*
 10 *pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, enterococo resistente à vancomicina (VRE, ou *Vancomycin Resistant Enterococcus*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus clavatus*, *Fusarium solani*, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium chlamydosporum*, *Candida albicans*, *Candida glabrata* e *Candida krusei*. Para certas modalidades, os
 15 microorganismos relevantes para a cavidade bucal e os tecidos bucais, por exemplo, de um indivíduo mecanicamente ventilado, incluem *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenza* e *Acinetobacter baumannii*, bem como *Enterobacter spp.*

Para certas modalidades, inclusive qualquer uma das
 20 modalidades acima, o antisséptico catiônico multivalente é selecionado do grupo consistindo em biguanidas, bisbiguanidas, polibiguanidas, compostos poliméricos de amônio quaternário e combinações dos mesmos. As biguanidas incluem a seguinte estrutura de 2-carbamimidoilguanidina com a fórmula (I):



25 em que pelo menos um dentre R^1 , R^2 , R^3 e R^4 é um grupo alquila, arila ou arilalquila, e quaisquer grupos R^1 , R^2 , R^3 ou R^4 restantes são hidrogênio.

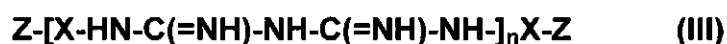
As bisbiguanidas incluem a seguinte estrutura de bis(2-carbamimidoilguanidina) com a fórmula (II):



em que pelo menos um dentre R^1 , R^2 , R^3 e R^4 é um grupo alquila, arila ou arilalquila, e quaisquer grupos R^1 , R^2 , R^3 ou R^4 restantes são hidrogênio, sendo que X é um grupo de conexão divalente, por exemplo um grupo C_{3-10} alquileno de cadeia linear ou ramificada, opcionalmente interrompido com -O-, -S- ou arileno (por exemplo, fenileno, naftileno), de preferência C_{4-8} alquileno de cadeia linear, de preferência hexileno de cadeia linear.

Pelo menos um dentre R^1 e R^2 , e pelo menos um dentre R^3 e R^4 é, de preferência, hidrogênio. Os grupos alquila incluem, por exemplo, grupos C_{1-18} alquila, de preferência grupos C_{1-8} alquila. Os grupos arila incluem grupos C_{6-10} arila, de preferência grupos fenila. Os grupos arilalquila incluem qualquer combinação desses grupos alquila e arila, por exemplo, benzila e 2-feniletila. Qualquer desses grupos pode ser substituído por um ou mais halo, nitro, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, C_{4-9} cicloalquila, ou uma combinação dos mesmos.

As polibiguanidas incluem a seguinte estrutura polimérica com a fórmula (III), em que X é conforme descrito acima, Z é um grupo terminal como um grupo amino ou sal do mesmo, um grupo dicianodiamido ou um grupo cianoguanidino, e n é pelo menos 3 e não mais que cerca de 50, de preferência pelo menos 4 e não mais que cerca de 40, com mais preferência pelo menos 5 e não mais que 20:



Os exemplos de biguanidas com a fórmula (I) incluem, mas não se limitam a Metformina (R^1 e R^2 = metila), Buformina (R^1 = n-butila, Fenformina (R_1 = 2-feniletila), e similares. Os exemplos de bisbiguanidas com a fórmula (II) incluem, mas não se limitam a clorexidina (X é $-(\text{CH}_2)_6-$, e R^1 e R^3 são 4-clorofenila) e alexidina (1,1'-hexametileno-bis[5-(2-etil hexil)biguanida]) e seus vários sais, como os sais de digluconato, diacetato, dimetossulfato e dilactato, bem como combinações dos mesmos. Os exemplos de

polibiguanidas incluem, mas não se limitam a PHMB (poli(hexametileno biguanida)) e seus sais. Em uma forma preferencial, o PHMB está disponível comercialmente sob o nome Cosmocil CQ, junto à Arch Chemicals Inc., de Smyrna, GA, EUA.

5 Os compostos poliméricos de amônio quaternário incluem polímeros tendo grupos amina quaternária com pelo menos uma cadeia alquila ou aralquila de pelo menos 6 átomos de carbono e, de preferência, pelo menos 8 átomos de carbono. Os polímeros podem ser lineares, ramificados, hiper-ramificados ou dendrímeros. Os exemplos de polímeros microbicidas à base de
10 amina quaternária polimérica incluem, mas não se limitam a, dendrímeros funcionalizados de amônio quaternário, como aqueles descritos na patente US nº 6.440.405, polímeros que são o produto da polimerização de monômeros de (met)acrilato funcionais de amônio quaternário, como aqueles descritos na patente US nº 5.408.022, poliéteres, policarbonatos e poliuretanos preparados
15 a partir de dióis funcionais de amônio quaternário, como aqueles descritos na patente US nº 5.084.096, e similares.

Pode-se usar qualquer sal solúvel do antisséptico catiônico multivalente, inclusive os sais acima descritos. Por exemplo, nos casos em que os sais de cloridrato são solúveis, esses sais são adequados.

20 O termo "solúvel", para uso na presente invenção em relação ao antisséptico catiônico multivalente e/ou seus sais, refere-se à solubilidade em uma composição, por exemplo um fluido aquoso, acima da concentração inibitória mínima (CIM) do microorganismo para tratamento. Se o limite de solubilidade é menor que a CIM, o tratamento pode ser ineficiente. De
25 preferência, a solubilidade ultrapassa a concentração bactericida mínima (CBM).

Para certas modalidades, inclusive qualquer uma das modalidades acima, de preferência o antisséptico catiônico multivalente é uma

bisbiguanida ou uma polibiguanida. Para algumas destas modalidades, o antisséptico catiônico multivalente é clorexidina ou PHMB. Para algumas destas modalidades, o antisséptico catiônico multivalente é PHMB. Alternativamente, para algumas destas modalidades, the antisséptico catiônico multivalente é clorexidina. O antisséptico catiônico multivalente pode estar presente sob a forma de base livre mas está, de preferência, presente sob a forma de um sal solúvel. Por exemplo, a clorexidina pode estar presente sob a forma de base livre mas está, de preferência, presente sob a forma de um dissal de acetato, gluconato, lactato, metossulfato ($\text{CH}_3\text{OSO}_3^-$), ou combinações dos mesmos. Todos esses sais têm limites de solubilidade em água acima de 1 g/100 mL. Por exemplo, o limite de solubilidade do sal de digluconato é de 20 g/100 mL, e aquele do diacetato é de 1,9 g/100 mL. Para algumas destas modalidades, de preferência o antisséptico catiônico multivalente é digluconato de clorexidina (CHG). Em uma alternativa, de preferência o antisséptico catiônico multivalente é o cloridrato de PHMB.

Os antissépticos catiônicos multivalentes são dissolvidos em um veículo aquoso, por exemplo água ou água com um álcool, um veículo não-aquoso, ou uma combinação dos mesmos, e protegidos contra a luz. A proteção contra a luz e o uso de um veículo não-aquoso pode ajudar a reduzir a degradação, ao longo do tempo, de compostos antissépticos suscetíveis. Quando usados em composições compreendendo menos que cerca de 20%, em peso, de água, esses antissépticos são de preferência formulados com um veículo hidrofílico que solubiliza o antisséptico. Os exemplos de solventes adequados para muitos antissépticos catiônicos multivalentes, inclusive o gluconato de clorexidina, incluem glicóis (compostos tendo pelo menos dois grupos hidroxila por molécula) como PEGs com um peso molecular menor que 2.000, de preferência menor que 1.000 e, com a máxima preferência, menor que cerca de 800 daltons, glicerina e poligliceróis, propileno glicol, dipropileno

glicol, tripropileno glicol, polipropileno glicol, copolímeros aleatórios ou de bloco de óxido de etileno/óxido de propileno, trimetilol propano, pentaeritritol, sorbitol, pantotenol, glicuronolactona, ácido glicônico e similares, bem como outros solventes polares como n-metil pirrolidona, carbonato de propileno, 5 butirolactona e similares.

Deve-se tomar cuidado na formulação de clorexidina, bem como de outros compostos antissépticos catiônicos multivalentes, para evitar a inativação por sequestro dos mesmos nas micelas que podem se formar pela incorporação de tensoativos e/ou emulsificantes (por exemplo, certos 10 tensoativos não-iônicos). Alguns exemplos de formulações que podem ser usados incluem pomadas hidrofílicas, soluções aquosas espessadas com espessantes poliméricos que ou são isentos de tensoativos ou contêm tensoativos que não reduzem a atividade do CHG, como certos poloxâmeros, e pomadas compreendendo uma grande quantidade de componente hidrofóbico 15 e de preferência compreendendo, adicionalmente, um componente hidrofílico.

Os antissépticos catiônicos multivalentes, como clorexidina, são muito básicos e capazes de formar múltiplas ligações iônicas com materiais aniônicos. Por essa razão, as composições antissépticas catiônicas multivalentes, bem como as composições de umectante ou de umectante 20 aderente e outras composições usadas em combinação com as composições antissépticas são, de preferência, isentas de compostos aniônicos que possam resultar em precipitação do antisséptico. Além disso, os sistemas espessantes, caso estejam presentes, são de preferência baseados em emulsificantes ou polímeros não-iônicos e/ou catiônicos. Tensoativos aniônicos úteis, por 25 exemplo, como os agentes umectantes, podem, também, precisar ser evitados. Podem ser úteis certos emulsificantes e tensoativos zwitteriônicos, muito solúveis em água, ou aniônicos não-precipitantes. Embora antes se acreditasse que os sais de haleto causassem a precipitação do CHG, descobriu-se agora

que os sais, como cloreto de sódio, podem ser usados em teores até 0,2%, em peso da composição. Portanto, se um sistema inclui CHG ou outro antisséptico catiônico multivalente, e precisa compreender sais por uma questão de estabilidade ou para outros propósitos, o sal precisa ser avaliado quanto à compatibilidade com o antisséptico catiônico multivalente. Por exemplo, os teores inibitórios de certos reagentes como sal ou aniônicos pode ser diferente do CHG para uma guanida polimérica como PHMB, e exigiria a realização de testes. Entretanto, os sais de gluconato, como gluconato de trietanolamina ou gluconato de sódio, podem ser usados com CHG. Além disso, se um antisséptico adicional estiver incorporado à composição, o mesmo é de preferência não-iônico ou catiônico. Se o mesmo for catiônico, o contraíon precisa ser compatível com ambos os antissépticos, garantindo a solubilidade de ambos. Será preciso prestar atenção ao pKa, ao pH, aos equivalentes ácidos e à solubilidade do polímero em questão, quando compostos potencialmente inibidores são usados na formulação. Esses critérios, porém, podem ser insuficientes para determinar se uma eliminação suficiente pode ser obtida quando um antisséptico catiônico é usado com um umectante ou umectante aderente.

Para certas modalidades, inclusive qualquer uma das modalidades acima, o antisséptico catiônico multivalente é incluído em uma composição a uma concentração suficiente para que, quando aplicado a tecidos de mamífero por um tempo adequado, com uma frequência adequada e em uma dose adequada, o antisséptico possa oferecer uma redução log de pelo menos 2, descolonizar ou erradicar dos tecidos bucais pelo menos um microorganismo. Para algumas destas modalidades, a concentração é de pelo menos 0,05 por cento, em peso (%), em peso). Para certas modalidades, por exemplo, a composição de umectante ou de umectante aderente contém 0,05%, em peso, de um antisséptico catiônico multivalente conforme um

conservante. Para algumas destas modalidades, a concentração é de pelo menos 0,1%, em peso. Para algumas destas modalidades, o antisséptico catiônico multivalente está incluído em uma composição a uma concentração de não mais que 2%, em peso, não mais que 1%, em peso, não mais que 0,5%, em peso, não mais que 0,4%, em peso, ou não mais que 0,20%, em peso. Para algumas destas modalidades, o antisséptico catiônico multivalente está incluído em uma composição compreendendo uma solução do antisséptico catiônico multivalente a um teor de 0,05 a 0,4%, em peso. Para algumas destas modalidades, o antisséptico catiônico multivalente está incluído em uma composição compreendendo uma solução do antisséptico catiônico multivalente a um teor de 0,1 a 0,2%, em peso. Para algumas destas modalidades, o antisséptico catiônico multivalente está incluído em uma composição compreendendo uma solução do antisséptico catiônico multivalente a 0,12%, em peso, em água e álcool. Em um exemplo, a composição está disponível comercialmente como PERIDEX (0,12%, em peso, de gluconato de clorexidina, 3M Health Care, St. Paul, MN, EUA).

Os antissépticos catiônicos multivalentes podem ser usados por si sós, em combinação, ou com outros antissépticos, de modo a eliminar de maneira eficaz os microorganismos presentes em tecidos bucais. Os antissépticos adicionais para uso com o antisséptico catiônico multivalente incluem peróxidos, óleos naturais microbicidas e combinações compatíveis dos mesmos conforme apresentado na publicação de pedido de patente US nº 2006/0051384 A1, éteres difenílicos, fenóis, fenóis halogenados, bisfenóis, resorcinóis e seus derivados, anilidas e combinações dos mesmos, conforme apresentado na publicação de pedido de patente US nº 2006/0052452 A1. Além disso, os antissépticos à base de lipídio microbicida podem ser adicionalmente usados. Esses lipídios microbicidas incluem éster de ácido graxo saturado (C7-C14) de um álcool poliídrico, éster de ácido graxo

insaturado (C8-C22) de um álcool poliídrico, éteres de ácido graxo saturado (C7-C14) de um álcool poliídrico, éteres graxos insaturados (C8-C22) de um álcool poliídrico, e derivados alcoxilados do mesmo, ou combinações dos mesmos, sendo que o derivado alcoxilado tem menos que 5 moles de alcóxido por mol de álcool poliídrico, com a condição de que para alcoóis poliídricos diferentes de sacarose, os ésteres compreendam monoésteres e os éteres compreendam monoésteres, e para sacarose os ésteres compreendam monoésteres, diésteres ou combinações dos mesmos, e os éteres compreendam monoésteres, diésteres ou combinações dos mesmos. Os antissépticos úteis dessa classe são descritos com mais detalhes na publicação de pedido de patente US nº 2005/0058673. Para uso na presente invenção, o termo "graxo" refere-se a cadeias de hidrocarbonetos de alquila e alquilenos com número par ou ímpar de átomos de carbono de C6 a C18.

Alternativamente, o lipídio microbicida pode ser um éster de álcool graxo (C8-C12) de um ácido hidróxi carboxílico (C2-C8) (também frequentemente denominado éster de ácido hidróxi carboxílico (C2-C8) de um álcool graxo (C8-C12)), um éster de álcool graxo mono ou poliinsaturado (C8-C22) de um ácido hidróxi carboxílico (C2-C8) (também frequentemente denominado éster de ácido hidróxi carboxílico (C2-C8) de um álcool graxo mono ou poliinsaturado (C8-C22)), ou derivados alcoxilados dos mesmos. Os derivados alcoxilados têm menos que 5 moles de alcóxido por mol de álcool poliídrico ou hidróxi ácido. A porção de ácido hidroxicarboxílico pode incluir grupos alifáticos e/ou aromáticos. Por exemplo, são possíveis os ésteres de álcool graxo de ácido salicílico.

Para uso na presente invenção, o termo "álcool graxo" é um álcool monofuncional de alquila ou alquilenos tendo um número par ou ímpar de átomos de carbono e um "ácido graxo" é um ácido carboxílico monofuncional de alquila ou alquilenos tendo um número par ou ímpar de átomos de carbono.

As composições antissépticas catiônicas podem ter um gosto persistentemente amargo. Descobriu-se, agora, que certos compostos adoçantes não-iônicos podem ser usados juntamente com o antisséptico catiônico multivalente para reduzir significativamente esse gosto amargo sem diminuir significativamente a atividade antisséptica. Descobriu-se que os adoçantes aniônicos empregados anteriormente nessas composições, como sacarina sódica, podem precipitar os ativos catiônicos, como o gluconato de clorexidina. Acredita-se que isso seria verdadeiro para muitos antissépticos catiônicos. Para certas modalidades, inclusive qualquer uma das modalidades de método e kit para tratamento bucal aqui descritas, a composição incluindo o antisséptico catiônico multivalente compreende, adicionalmente, um adoçante selecionado do grupo consistindo em sucralose, aspartame, açúcares e alcoóis de açúcar incluindo, mas não se limitando a xilose, sacarose, maltose, manose, glicose, xilitol, sorbitol, manitol, eritritol, maltitol, lactitol e uma combinação dos mesmos.

Para certas modalidades, as composições compreendendo o antisséptico catiônico multivalente incluem, também, pelo menos um componente adicional selecionado do grupo consistindo em intensificadores, tensoativos, compostos hidrofílicos, compostos hidrofóbicos e combinações dos mesmos.

As composições usadas nos presentes método e kit podem ser aplicadas com chumaços, panos, esponjas, espumas e não-tecidos, bem como produtos de papel (por exemplo, toalhas e lenços de papel), por exemplo quando são usados para aplicar uma porção significativa da composição antisséptica aos tecidos bucais. O termo "porção significativa" significa que uma quantidade suficiente de composição é aplicada e deixada permanecer sobre o tecido quando aplicada em uma dose, a uma frequência e em uma quantidade suficiente para reduzir ou eliminar os microorganismos sobre os tecidos ou no interior dos mesmos.

As composições usadas nos presentes método e kit são fisicamente estáveis. Conforme aqui definido, composições "fisicamente estáveis" são aquelas que não sofrem alteração significativa devido a uma substancial precipitação, cristalização, separação de fases e similares, em relação a sua condição original durante o armazenamento a 25°C durante ao menos 3 meses e, de preferência, durante ao menos 6 meses. As composições particularmente preferenciais são completamente estáveis fisicamente se uma amostra de 10 mililitros (10 mL) da composição, quando colocada em um tubo de centrifugação em plástico graduado de 15 mL com formato cônico (Corning) e centrifugado a cerca de 2.275 x g (por exemplo 3.000 revoluções por minuto (rpm) durante 10 minutos, usando um Labofuge B, modelo 2650, produzido pela Heraeus Sepatech GmbH, de Osterode, Alemanha Ocidental) ou centrífuga similar, a uma força centrífuga de 2.275 x g, não apresentar qualquer separação de fases visível no fundo ou no topo do tubo. A separação de fases menor que 0,5 mL é, também, considerada estável contanto que não haja outros sinais de separação física na amostra.

As composições usadas nos presentes método e kit exibem boa estabilidade química. Isso pode ser um problema com os compostos que podem hidrolisar-se ou sofrer degradação por calor e/ou luz, como a clorexidina. As composições da máxima preferência retêm uma média de pelo menos 97% do componente antisséptico após envelhecimento durante 4 semanas a 40°C, em um recipiente lacrado, para além do período inicial de equilíbrio de 5 dias a 25°C. O termo "porcentagem de retenção" significa a porcentagem em peso de componente antisséptico retida. Isso é determinado mediante a comparação da quantidade restante em uma amostra envelhecida (isto é, envelhecida para além do período inicial de equilíbrio de 5 dias) em um recipiente lacrado que não cause degradação, com o teor real medido em uma amostra identicamente preparada (de preferência proveniente do mesmo

lote) e deixada repousar a 25°C durante cinco dias. O teor de componente antisséptico é, de preferência, determinado com o uso de cromatografia gasosa ou cromatografia líquida de alta eficiência usando padrões e controles adequados.

5 Nos presentes métodos, o antisséptico catiônico multivalente é aplicado sob a forma de uma composição compreendendo uma solução do antisséptico catiônico multivalente. Para certas modalidades, a solução consiste em uma solução aquosa ou uma solução em água/álcool do antisséptico.

10 Conforme indicado acima, o antisséptico catiônico multivalente está incluído em uma composição compreendendo uma solução do antisséptico catiônico multivalente e, para certas modalidades, a solução é uma solução aquosa ou uma solução de água/álcool do antisséptico. A composição pode incluir, adicionalmente, vários outros materiais, conforme descrito na
15 presente invenção. Também estão contempladas as composições alternativas nas quais o antisséptico catiônico multivalente está dissolvido ou misturado com um material hidrofílico não-aquoso.

 A composição de umectante ou de umectante aderente pode ser usada ou fornecida sob várias formas incluindo, por exemplo, pomadas
20 hidrofóbicas, emulsões de óleo em água, emulsões de água em óleo, géis aquosos espessados e géis hidrofílicos.

 As composições hidrofóbicas incluem uma base ou veículo hidrofóbico (por exemplo, petrolato, óleos insolúveis, óleos insolúveis em água espessados ou gelificados e similares), e podem incluir uma pequena
25 quantidade de fase solúvel em água, a qual poderia incluir o antisséptico catiônico multivalente, caso esteja presente. Os sais, tensoativos, emulsificantes, umectantes e/ou outros componentes aceitáveis podem, também, estar incluídos. Deve-se tomar cuidado para garantir que a

composição não se degrade nem afete negativamente o tubo endotraqueal usado para ventilação, ou outros dispositivos médicos que possam estar em contato com, ou próximo ao, tecido mucoso. Certos componentes hidrofóbicos podem degradar PVC plasticizado, o qual é comumente usado como material para tubo endotraqueal. De preferência, as composições não afetam negativamente o látex de borracha natural ou as luvas de nitrila.

As composições sob a forma de emulsão de óleo em água incluem uma fase distinta de um componente hidrofóbico e uma fase aquosa contínua compreendendo água e, opcionalmente, um ou mais veículos hidrofílicos polares, sendo que uma ou ambas as fases incluem o antisséptico catiônico multivalente, caso esteja presente. Os sais, tensoativos, emulsificantes, umectantes e/ou outros componentes aceitáveis podem, também, estar incluídos. Essas emulsões podem compreender polímeros solúveis em água ou dilatáveis em água aceitáveis, bem como um ou mais emulsificantes que ajudam a estabilizar a emulsão.

As composições sob a forma de emulsão de água em óleo incluem uma fase contínua de um componente hidrofóbico e uma fase aquosa compreendendo água e, opcionalmente, um ou mais veículos hidrofílicos polares, bem como sais ou outros componentes aceitáveis, sendo que o antisséptico catiônico multivalente, caso esteja presente, está em uma ou ambas as fases. Os sais, tensoativos, emulsificantes, umectantes e/ou outros componentes aceitáveis podem, também, estar incluídos. Essas emulsões podem compreender polímeros solúveis em óleo ou dilatáveis em óleo e um ou mais emulsificantes, bem como sais inorgânicos como sulfato de magnésio, que ajudam a estabilizar a emulsão.

As composições sob a forma de gel aquoso espessado incluem uma fase aquosa que pode incluir o antisséptico catiônico multivalente, caso esteja presente, que foi espessada para se obter uma viscosidade

suficientemente alta, conforme descrito acima, por exemplo uma viscosidade de pelo menos 10 cps e, de preferência, pelo menos 20 cps. Também podem ser preferenciais as viscosidades de pelo menos 50 cps, pelo menos 100 cps, pelo menos 250 cps ou pelo menos 500 cps. A viscosidade é determinada com o uso do Teste de Viscosidade aqui descrito. Essas composições são espessadas por polímeros adequados naturais, naturais modificados ou sintéticos, conforme descrito mais adiante neste documento. Os géis aquosos espessados podem, também, ser espessados com o uso de emulsificantes adequados como álcoois alquílicos e tensoativos de cadeia de alquila polietoxilada que espessam de maneira eficaz a composição. Os exemplos incluem os sistemas Polawax, Behenyl TMS, Crodaphos CES, Cosmowax e Crothix, disponíveis junto à Croda Inc.

A composições sob a forma de gel hidrofílico incluem uma fase contínua que compreende pelo menos um componente hidrofílico solúvel em água e diferente de água. As formulações podem conter água até 90%, em peso. As concentrações mais altas podem ser adequadas em algumas composições. Os componentes hidrofílicos adequados são descritos a seguir sob o título "Componente Hidrofílico". Para certas modalidades, os componentes hidrofílicos adequado incluem um ou mais glicóis (como glicerina, propileno glicol, butileno glicol, etc.), polietileno glicóis (PEG), copolímeros aleatórios ou de bloco de óxido de etileno, óxido de propileno, e/ou óxido de butileno, tensoativos polialcoxilados tendo uma ou mais porções hidrofóbicas por molécula e copolíois de silicone, bem como combinações dos mesmos. O versado na técnica reconhecerá que o teor de etoxilação precisa ser suficiente para tornar o componente hidrofílico solúvel ou dispersível em água a 23°C.

Conforme indicado acima, os presentes métodos e kits podem proporcionar um avanço significativo na efetividade microbicida, bem como na flexibilidade de aplicação da composição umectante, conforme necessário a um

paciente. Como a composição de umectante ou de umectante aderente mantém a efetividade microbicida do antisséptico catiônico multivalente, o umectante pode ser aplicado a qualquer tempo na presença do antisséptico. Para certas modalidades, inclusive qualquer uma das modalidades do método

5 acima descrito, a composição de umectante ou de umectante aderente é aplicada após a aplicação do antisséptico catiônico. Alternativamente, para algumas destas modalidades, a composição de umectante ou de umectante aderente é aplicada antes da aplicação do antisséptico catiônico. Para algumas destas modalidades, a composição de umectante ou de umectante aderente e

10 o antisséptico catiônico multivalente são aplicados dentro de um intervalo de 12 horas entre um e outro. Para algumas destas modalidades, a composição de umectante ou de umectante aderente e o antisséptico catiônico multivalente são aplicados dentro de um intervalo de 4 horas entre um e outro. Para algumas destas modalidades, de preferência a composição de umectante ou

15 de umectante aderente e o antisséptico catiônico multivalente são aplicados dentro de um intervalo menor que 120, 60 ou 30 minutos entre um e outro. Para algumas destas modalidades, a composição de umectante ou de umectante aderente é aplicada ao mesmo tempo em que se aplica o antisséptico catiônico multivalente. Para algumas destas modalidades, a

20 composição de umectante ou de umectante aderente contém o antisséptico catiônico multivalente, sendo o umectante e o antisséptico aplicados simultaneamente.

Descobriu-se que certos produtos umectantes bucais comercialmente disponíveis, usados para tratar pacientes ventilados, incluem

25 componentes que têm propriedades de formação de filme e frequentemente deixam para trás um filme descolável e não-absorvido, conforme o produto seca no tecido sobre o qual é aplicado. Isso é particularmente problemático para umectantes bucais usados em um ambiente hospitalar em pacientes

ventilados, onde umectantes bucais são usados tanto dentro da boca do paciente como em seus lábios. Descobriu-se que, conforme esses hidratantes secam e são reaplicados, um acúmulo de resíduos pode dar a aparência de lábios secos e descamados. Isso pode dar uma aparência ou impressão, por exemplo a visitantes do hospital, de que os pacientes não estão adequadamente cuidados. Além disso, uma vez que o filme racha e se descola, a "barreira" de hidratação pode ser perdida.

Descobriu-se agora, também, que esses umectantes se encolhem em um grau considerável quando secos. Acredita-se que o encolhimento contribua para a aparência indesejável. Para certas modalidades, inclusive qualquer uma das modalidades do método e kit acima descritas, os teores e combinações de espessantes, umectantes e excipientes compatíveis com antisséptico catiônico multivalente são combinados de modo que uma formação de filme descolável pela composição de umectante ou de umectante aderente seja minimizada, e o produto seja mais agradável esteticamente quando seco sobre os tecidos bucais, como os lábios. Para algumas destas modalidades, a composição de umectante ou de umectante aderente apresenta um encolhimento menor que 10 por cento, quando seca sob condições ambientes durante 2 horas. Para certas modalidades, as condições ambientes incluem de 22 a 25°C e de 30 a 50% de umidade relativa. Para certas modalidades, as condições ambientes incluem 25°C e 30% de umidade relativa. O encolhimento é facilmente determinado mediante o revestimento de um substrato de área conhecida, permitindo-se que a composição seque e medindo-se a área da composição seca, por exemplo, de acordo com o Método de Teste D. Um filme seco de pelo menos 50 microns e, de preferência, não mais que 350 microns de espessura pode ser usado. As medições de encolhimento precisam ser feitas sobre uma superfície que permita que a composição se descole, caso esteja propensa a fazê-lo ao secar. Isso

tipicamente significa que precisa ser feito sobre o substrato com a mais baixa energia de superfície que permita a aplicação de um revestimento uniforme sem que ocorra desmolhagem.

Para algumas destas modalidades, a composição de umectante ou de umectante aderente, quando seca sobre uma superfície, como a superfície de uma placa de petri em plástico transparente, não forma um filme auto-suportante, ou seja, não pode ser descolado da superfície em uma peça única. Para algumas destas modalidades, a composição de umectante ou de umectante aderente seca não pode ser descolada da superfície em um pedaço tendo tamanho maior que 30 por cento da área da composição de umectante ou de umectante aderente seca. Para certas modalidades, auto-suportante significa que quando a composição seca sobre uma superfície adequada, como um revestimento de liberação com energia de superfície adequadamente baixa, um filme assim formado pode ser removido do revestimento de liberação em uma peça única, e o filme é capaz de suportar seu próprio peso. A avaliação quanto a essas características pode ser realizada usando-se o Método de Teste D, descrito a seguir. Uma quantidade suficiente de revestimento é tipicamente aplicada, para garantir a formação de um filme seco tendo pelo menos 50 microns e, de preferência, não mais que 350 microns de espessura.

A composição de umectante ou de umectante aderente é aplicada em uma quantidade suficiente para cobrir os tecidos bucais que são suscetíveis a ficar excessivamente secos e comprometidos. Para certas modalidades, inclusive qualquer uma das modalidades do método acima descrito, o umectante ou umectante aderente é aplicado em uma quantidade de 1 a 10 gramas por aplicação. Pode-se aplicar mais, se qualquer excesso for removido.

Conforme indicado acima, esses tecidos bucais incluem, por exemplo, lábios, tecido mucoso, língua e dentes. Para certas modalidades,

inclusive qualquer uma das modalidades acima, os tecidos bucais consistem em tecido mucoso bucal. Para algumas destas modalidades, o tecido mucoso bucal é selecionado do grupo consistindo em gengiva, mucosa bucal, assoalho da boca, palato duro, palato mole, a face dorsal da língua, a face lateral da língua, a face ventral da língua, uma superfície da orofaringe e combinações dos mesmos.

Os indivíduos que podem se beneficiar dos presentes métodos incluem aqueles que têm um problema de saúde relacionado a tecidos bucais secos. Os pacientes mecanicamente ventilados, porém, como aqueles em um ambiente hospitalar, podem receber cuidados significativamente aprimorados. Para certas modalidades, inclusive qualquer uma das modalidades do método acima descrito, o indivíduo é um paciente em uma Unidade de Terapia Intensiva. Para algumas destas modalidades, o indivíduo é um paciente mecanicamente ventilado.

Para certas modalidades do kit para tratamento bucal, inclusive qualquer uma das modalidades de kit acima citadas, o kit para tratamento bucal inclui pelo menos uma dose da composição antisséptica catiônica multivalente. Uma dose é uma quantidade suficiente para aplicação cobrindo pelo menos uma porção dos tecidos bucais de um indivíduo, de preferência todo o tecido mucoso bucal de um indivíduo. Para certas modalidades, uma dose consiste em 1 a 15 mL da composição antisséptica. Para algumas destas modalidades, o kit inclui pelo menos 15 mL da composição antisséptica catiônica multivalente. Para algumas destas modalidades, o kit inclui pelo menos 30 mL da composição antisséptica catiônica multivalente. Para algumas destas modalidades, o kit inclui pelo menos dois recipientes de dose unitária com 15 mL da composição antisséptica catiônica multivalente. Embora as quantidades sejam expressas em unidades de mL, essas quantidades devem ser entendidas como incluindo seus equivalentes de massa. Por exemplo, 1 mL

da composição de antisséptico multivalente é equivalente a uma quantidade de 0,9 a 1,1 gramas, dependendo da densidade específica da formulação. No caso da composição estar sob a forma de uma espuma, a quantidade em gramas pode ser menor que isso.

- 5 Para certas modalidades, o kit para tratamento bucal inclui a composição de umectante ou de umectante aderente fornecida em uma quantidade suficiente para cobrir pelo menos uma porção dos tecidos bucais de um indivíduo, de preferência a totalidade do tecido mucoso bucal de um indivíduo, com mais preferência incluindo, também, os lábios. Para algumas
- 10 destas modalidades, a composição de umectante ou de umectante aderente é fornecida em uma quantidade suficiente para pelo menos uma aplicação aos tecidos bucais do indivíduo, usando-se de 1 a 10 gramas por aplicação. Para algumas destas modalidades, a composição de umectante ou de umectante aderente é fornecida em uma quantidade suficiente para pelo menos 4
- 15 aplicações aos tecidos bucais do indivíduo, usando-se de 1 a 10 gramas por aplicação. Para algumas destas modalidades, a composição de umectante ou de umectante aderente é fornecida em pelo menos 4 embalagens de dose unitária contendo de 1 a 10 gramas por embalagem.

- Uma flexibilidade significativamente aprimorada é oferecida pelo
- 20 kit para tratamento bucal para aplicação da composição hidratante sempre que um indivíduo estiver precisando de uma aplicação adicional. Por exemplo, alguns pacientes têm a boca significativamente mais seca que a de outros, e podem se beneficiar de aplicações mais frequentes da composição de umectante ou de umectante aderente. Para certas modalidades, inclusive
- 25 qualquer uma das modalidades de kit para tratamento bucal acima citadas, a composição de umectante ou de umectante aderente é de preferência fornecida em um recipiente único. Para algumas destas modalidades, a quantidade de composição de umectante ou de umectante aderente fornecida

no recipiente único é uma quantidade suficiente para pelo menos 4 aplicações separadas à totalidade do tecido mucoso bucal e dos lábios de um indivíduo.

Conforme indicado acima, a composição de umectante ou de umectante aderente e o antisséptico catiônico multivalente podem, em certas modalidades, ser aplicados ao mesmo tempo. Isso pode ser realizado mediante a aplicação do umectante imediatamente antes ou depois da aplicação do antisséptico. Para certas modalidades, porém, inclusive qualquer uma das modalidades acima em que o umectante e o antisséptico são aplicados ao mesmo tempo, de preferência a composição de umectante ou de umectante aderente compreende uma solução do antisséptico catiônico multivalente.

Os indivíduos que são incapazes de limpar seus tecidos bucais, como pacientes ventilados, precisam de limpeza periódica dos tecidos bucais. Isso pode ser realizado com o uso de uma composição desbridante, como uma composição de peróxido de hidrogênio. A desbridação bucal refere-se à remoção de placa e cálculo dos dentes, mas também pode ajudar a dissolver o muco espesso na cavidade bucal que seria, de outro modo, difícil de remover. Para certas modalidades, inclusive qualquer uma das modalidades do método acima descrito, o método compreende, adicionalmente, aplicar uma composição desbridante compreendendo peróxido de hidrogênio. Para certas modalidades, inclusive qualquer uma das modalidades de kit para tratamento bucal acima citadas, o kit compreende, adicionalmente, uma composição desbridante que, em uma modalidade, compreende peróxido de hidrogênio. Para algumas destas modalidades, o peróxido de hidrogênio é estabilizado. Em certas modalidades, o peróxido de hidrogênio inclui um componente estabilizante que mantém a composição desbridante a um pH de 2,5 a 4, de preferência de 2,8 a 3,8 e, em que a composição desbridante essencialmente exclui qualquer componente que cause um precipitado ao ser combinado com um antisséptico catiônico multivalente usado na composição antisséptica

catiônica multivalente, quando testado de acordo com o Método de Teste F. Para algumas destas modalidades, o peróxido de hidrogênio é estabilizado com um componente tampão selecionado do grupo consistindo em tampões como ácidos carboxílicos de alquila monovalente e ácidos alquil fosfóricos, sendo que o grupo alquila opcionalmente compreende uma cadeia carbônica substituída com, ou interrompida por, um ou mais átomos N, O ou S, derivados polialcoxilados como álcoois alquílicos polietoxilados e/ou propoxilados terminados com fosfato ou carboxilato, ácidos alfa-hidróxi como ácido láctico, ácido glicônico, ácido cítrico (quando usado a um pH em que somente um grupo ácido seja ionizado), aminoácidos, ácido fosfórico e ácido bórico. Esses componentes tampão são selecionados e usados em concentrações tais que um precipitado não se forma quando o componente tampão é combinado com o antisséptico catiônico multivalente. Isso pode ser determinado de acordo com o Método de Teste F. Os ácidos preferenciais tem substancialmente apenas um único grupo ácido pelo menos parcialmente ionizado sob pH 3,5. Por exemplo, o ácido fosfórico é útil já que tem valores de pKa de 2,15, 7,2 e 12,35. Dessa forma, a um pH de 3,5 há predominantemente um único grupo ionizado. De preferência, o tampão tem um pKa menor que 3,5 e, se compreender uma segunda funcionalidade de ácido, o segundo pKa é maior que 4,5, conforme determinado por titulação potenciométrica padrão.

Para algumas destas modalidades, a composição desbridante é fornecida em uma quantidade suficiente para pelo menos uma aplicação aos tecidos bucais do indivíduo. Para algumas destas modalidades, a composição desbridante é fornecida em pelo menos 4 recipientes de dose unitária, cada qual contendo uma quantidade suficiente para uma única aplicação aos tecidos bucais do indivíduo. Para algumas destas modalidades, a composição desbridante é fornecida em um recipiente único em uma quantidade suficiente para pelo menos 4 aplicações aos tecidos bucais do indivíduo.

Para certas modalidades, inclusive qualquer uma das modalidades de método e kit para tratamento bucal acima descritas, as quais incluem uma composição desbridante, a dita composição desbridante inclui, ainda, um adoçante selecionado do grupo consistindo em sucralose, aspartame, açúcares e alcoóis de açúcar incluindo, mas não se limitando a, xilose, sacarose, maltose, manose, glicose, xilitol, sorbitol, manitol, eritritol, maltitol, lactitol e uma combinação dos mesmos.

Composições adicionais podem ser fornecidas pelo kit para tratamento bucal. Para certas modalidades, inclusive qualquer uma das modalidades de kit acima citadas, o kit para tratamento bucal compreende, adicionalmente, uma composição para tratamento bucal adicional selecionada do grupo consistindo em um enxaguatório bucal, um creme dental, uma composição para tratamento dos lábios, uma composição para tratamento bucal e combinações dos mesmos. Uma composição para tratamento bucal pode incluir um analgésico, uma pasta para cura de ferimentos, uma composição para tratamento dental ou outra composição bucal.

Conforme indicado acima, as composições disponíveis no kit para tratamento bucal podem ser aplicadas com vários meios de aplicação. O kit para tratamento bucal proporciona um avanço significativo na flexibilidade de aplicação da composição acima descrita, ao fornecer uma pluralidade de ferramentas aplicadoras, e de uma forma que mostra a conformidade a um protocolo de tratamento. Consequentemente, para certas modalidades, inclusive qualquer uma das modalidades de kit acima citadas, o kit para tratamento bucal compreende, adicionalmente, uma pluralidade de ferramentas aplicadoras destinadas a aplicar pelo menos uma composição aos tecidos bucais de um indivíduo. Para algumas destas modalidades, a pluralidade de ferramentas aplicadoras é selecionada do grupo consistindo em chumaços, chumaços com sucção, escovas de dentes, escovas de dentes com sucção e

combinações dos mesmos. Para algumas destas modalidades, pelo menos uma porção da pluralidade de ferramentas aplicadoras é embalada de modo que o uso de pelo menos uma porção da pluralidade de ferramentas aplicadoras mostre conformidade com pelo menos uma porção de um protocolo para tratamento dos tecidos bucais de um indivíduo. Por exemplo, a remoção de uma ferramenta de uma seção específica do kit indica que uma aplicação de uma composição específica foi realizada dentro de um período de tempo específico. Para algumas destas modalidades, a pelo menos uma porção da pluralidade de ferramentas aplicadoras é embalada com uma indicação de pelo menos um período para aplicação de pelo menos uma composição fazendo parte do kit. Para algumas destas modalidades, a indicação consiste em um código de cor, um símbolo, uma imagem ou um número impresso.

Para certas modalidades, inclusive qualquer uma das modalidades acima do kit que inclui uma pluralidade de ferramentas aplicadoras, o kit para tratamento bucal compreende uma pluralidade de embalagens, sendo que cada embalagem contém pelo menos um componente do kit selecionado do grupo consistindo em uma ferramenta aplicadora, um Yankaeur de sucção, um cateter de sucção, um conector em Y, um cabo adaptador para vácuo, uma composição antisséptica catiônica multivalente, uma composição de umectante ou de umectante aderente, uma composição desbridante, outros produtos para tratamento bucal, e uma combinação dos mesmos. Para algumas destas modalidades, a embalagem consiste em uma bolsa, uma caixa, uma bandeja ou uma combinação das mesmas.

Para certas modalidades, inclusive qualquer uma das modalidades de kit acima, o kit compreende uma embalagem de kit compreendendo uma pluralidade de bolsos, sendo que cada bolso contém pelo menos um componente do kit para tratamento bucal. Com referência à Figura 1, é ilustrada uma vista em perspectiva de uma modalidade de um kit para

tratamento bucal 10 aqui descrito para uso no tratamento de um paciente ventilado. O kit para tratamento bucal 10 inclui uma embalagem de kit 20, que compreende uma pluralidade de bolsos 30. Os bolsos 30 podem ser igualmente dimensionados, ou um ou mais da pluralidade de bolsos pode ter 5 dimensões diferentes daquelas dos outros bolsos, conforme ilustrado pelo bolso inferior 35. O kit para tratamento bucal 10 é ilustrado com uma aba de extensão 40, a qual pode incluir uma abertura ou um recorte (não mostrado) para pendurar o kit para tratamento bucal 10 em um gancho ou em outro meio de fixação em um local conveniente para uso no tratamento de um paciente, 10 por exemplo, próximo à cama do paciente. Alternativamente, o kit para tratamento bucal 10 pode ser simplesmente colocado sobre uma superfície, caso no qual a aba 40 não precisa ser usada ou mesmo estar presente.

Para certas modalidades, cada bolso compreendendo o embalagem de kit 20 é dimensionado para acomodar pelo menos um 15 componente do kit a ser mantido no interior do dito bolso. Por exemplo, cada um dos bolsos 30 pode ser dimensionado de modo a conter pelo menos uma embalagem de ferramenta aplicadora 60. Para certas modalidades, de preferência cada um dos bolsos 30 contém um número suficiente de embalagens de ferramenta aplicadora 60, de modo que todas as aplicações 20 das composições acima descritas, e conforme necessário a um protocolo de tratamento, possam ser aplicadas dentro de um período de tempo especificado, de acordo com o protocolo, mediante o uso das ferramentas aplicadoras contidas no interior das embalagens de ferramenta aplicadora 60 mantidas no interior de um bolso específico, designado para esse período de tempo 25 especificado. Para certas modalidades, por exemplo, o kit para tratamento bucal 10 proporciona um protocolo de tratamento cobrindo um período de tempo especificado, sendo que cada um dos bolsos 31, 32 e 33 está designado para um segmento de horário de aplicação separado dentro de um período de

tempo especificado. Para certas modalidades, o kit para tratamento bucal 10 proporciona um protocolo de tratamento de 24 horas, e cada um dos bolsos 31, 32 e 33 está designado para horários de aplicação separados, por exemplo às 0 e 12 horas, às 4 e 16 horas, e às 8 e 20 horas, respectivamente. Podem ser
5 usados, também, períodos de tempo especificados alternativos, como 12 horas, 36 horas, 48 horas e similares. Além disso, horários de aplicação alternativos podem ser oferecidos, como às 2 horas, 6 horas, 10 horas, e similares. Por exemplo, os bolsos 31, 32 e 33 podem estar designados para horários de aplicação separados a 0, 6, 12 e 18 horas, a 2, 8, 14 e 20 horas, e
10 a 4, 10, 16 e 22 horas, respectivamente. Além disso, um ou mais bolsos adicionais, ou outros receptáculos, podem estar incluídos no kit para tratamento bucal para oferecer ferramentas aplicadoras adicionais para aplicações adicionais da composição de umectante ou de umectante aderente, da composição desbridante, e/ou de outras composições para tratamento
15 bucal, conforme necessário ao paciente. A conformidade com um protocolo de tratamento pode ser mostrada, ou fica evidente, com o uso das ferramentas aplicadoras contidas nas embalagens de ferramenta aplicadora 60 mantidas no interior de cada um dos bolsos 31, 32 e 33. Por exemplo, o uso de todas as embalagens de ferramenta aplicadora 60 presentes nos bolsos 31, 32 e 33
20 pode mostrar a conformidade com um protocolo de tratamento de 24 horas.

A Figura 1 ilustra pelo menos uma embalagem de ferramentas aplicadoras 60 a ser mantida no interior de de cada um dos bolsos 30. Cada uma das embalagens de ferramenta aplicadora 60 contém pelo menos uma ferramenta aplicadora. Para certas modalidades, a pelo menos uma ferramenta
25 aplicadora é selecionada do grupo consistindo em chumaços, chumaços com sucção, escovas de dentes, escovas de dentes com sucção, e combinações dos mesmos. Para algumas destas modalidades, a pelo menos uma ferramenta aplicadora é um chumaço com sucção. As embalagens de

ferramenta aplicadora 60 podem consistir em uma bandeja moldada, conforme ilustrado na Figura 1. Entretanto, pode-se usar uma caixa, uma bolsa ou outra embalagem e/ou meio protetor. Para certas modalidades, de preferência pelo menos uma porção das embalagens de ferramenta aplicadora 60 é
5 suficientemente transparente para permitir a observação e identificação visual do conteúdo das ditas embalagens de ferramenta aplicadora 60, sem precisar abrir as embalagens.

O bolso inferior 35, ilustrado na Figura 1, contém várias composições fornecidas com o kit para tratamento bucal 10. O recipiente de
10 composição de umectante ou de umectante aderente 70 está posicionado no interior de do sub-bolso 36 que, por sua vez, está contido no interior do bolso inferior 35. O bolso inferior 35 pode, também, conter recipientes adicionais de composição para tratamento bucal, como recipientes de composição antisséptica catiônica multivalente, recipientes de composição desbridante e
15 similares. Para certas modalidades, de preferência o bolso inferior 35 contém pelo menos um recipiente 70 de composição de umectante ou de umectante aderente, pelo menos um recipiente de composição antisséptica catiônica multivalente (não mostrado na Figura 1), e pelo menos um recipiente de composição desbridante 80. Para certas modalidades, todas as composições
20 contidas no bolso inferior 35 podem ser visualmente observadas, simplesmente olhando para o dito bolso inferior 35.

Com referência à Figura 2, é ilustrada uma vista em perspectiva do kit para tratamento bucal 100 para uso no tratamento de um paciente mecanicamente ventilado. O kit para tratamento bucal 100 inclui uma
25 embalagem de kit 120 que compreende uma pluralidade de bolsos 130, conforme descrito acima para os bolsos 30 na Figura 1. Cada um dos bolsos 130 contém duas embalagens de ferramenta aplicadora 160. As embalagens de ferramenta aplicadora 160 são conforme descrito acima para as

embalagens de ferramenta aplicadora 60 na Figura 1. O kit para tratamento bucal 100 é ilustrado com uma aba de extensão 140, conforme descrito acima para a aba de extensão 40 na Figura 1.

Para certas modalidades, o kit para tratamento bucal 100
5 proporciona um protocolo de tratamento cobrindo um período de tempo especificado, sendo que cada um dos bolsos 131, 132 e 133 está designado para um horário de aplicação separado dentro do período de tempo especificado. Para certas modalidades, o kit para tratamento bucal 100 proporciona um protocolo de tratamento de 24 horas, e cada um dos bolsos
10 131, 132 e 133 está designado para horários de aplicação separados, por exemplo às 0 e 12 horas, às 4 e 16 horas, e às 8 e 20 horas, respectivamente. Podem ser usados, também, períodos de tempo especificados alternativos, como 12 horas, 36 horas, 48 horas e similares. Além disso, horários de aplicação alternativos podem ser usados, conforme discutido acima para a
15 Figura 1. Além disso, um ou mais bolsos adicionais, ou outros receptáculos, podem estar incluídos no kit para tratamento bucal 100, para oferecer ferramentas aplicadoras adicionais para aplicações adicionais da composição de umectante ou de umectante aderente, da composição desbridante, e/ou de outras composições para tratamento bucal, conforme necessário ao paciente
20 ou conforme necessário ao protocolo de tratamento. A conformidade com um protocolo de tratamento pode ser mostrada, ou fica evidente, com o uso das ferramentas aplicadoras contidas nas embalagens de ferramenta aplicadora 160 mantidas no interior de cada um dos bolsos 131, 132 e 133. Por exemplo, o uso de todas as embalagens de ferramenta aplicadora 160 presentes no
25 bolso 131 pode mostrar a conformidade com aplicações requeridas por um protocolo de tratamento às 0 e 12 horas, ou o uso de todas as embalagens de ferramenta aplicadora 160 presentes nos bolsos 131, 132 e 133 pode mostrar a conformidade com a totalidade de um protocolo de tratamento de 24 horas.

O bolso inferior 135, ilustrado na Figura 2, contém várias composições fornecidas com o kit para tratamento bucal 100. O recipiente de composição de umectante ou de umectante aderente 170 está posicionado no interior de do sub-bolso 137 que, por sua vez, está contido no interior do bolso inferior 135. O bolso inferior 135 também contém recipientes de composição antisséptica catiônica multivalente 190 no interior do sub-bolso 139. O bolso inferior 135 também contém pelo menos um recipiente de composição desbridante (não mostrado). A composição para tratamento bucal adicional (não mostrada) pode ser mantida no interior do bolso inferior 135 ou em outro lugar no interior do kit para tratamento bucal 100, por exemplo em um bolso adicional (não mostrado).

O bolso inferior 135 também contém uma embalagem auxiliar 162 destinada a conter componentes de sucção adicionais para uso em conjunto com as ferramentas aplicadoras de sucção. Por exemplo, a embalagem auxiliar 162 pode conter pelo menos um dentre um Yankaeur de sucção, um cateter de sucção, um conector em Y, um cabo adaptador de vácuo, ou uma combinação dos mesmos. A embalagem auxiliar 162 pode ser uma caixa, conforme ilustrado na Figura 2 ou, alternativamente, pode ser uma bandeja moldada, uma bolsa ou similares, de preferência uma caixa ou bolsa. Pelo menos uma porção da embalagem auxiliar 162 pode ser suficientemente transparente para permitir a observação visual dos componentes ali contidos. Em uma modalidade alternativa, o kit para tratamento bucal 100 inclui um bolso adicional (não mostrado) para conter uma embalagem auxiliar 162.

As Figuras 3 e 4 são idênticas às Figuras 1 e 2, exceto pelo fato de que as embalagens de ferramenta aplicadora 60 e 160, respectivamente, foram giradas em 180 graus. Nessas modalidades, o usuário pode ver qualquer impressão ou outros gráficos sobre os lados planos agora expostos das embalagens de ferramenta aplicadora 60 e 160, sem girar essas embalagens.

Para certas modalidades, inclusive qualquer uma das modalidades do método ou do kit para tratamento bucal acima descritos, as quais incluem uma composição umectante, a dita composição umectante é, de preferência, uma composição umectante aderente.

5 A composição de umectante ou de umectante aderente, bem como as composições compreendendo o antisséptico catiônico multivalente, descritas acima, podem incluir pelo menos um componente adicional selecionado do grupo consistindo em intensificadores, tensoativos, compostos hidrofílicos, compostos hidrofóbicos e combinações dos mesmos.

10 COMPONENTE INTENSIFICADOR

As composições incluídas nos presentes método e kit podem incluir um intensificador para acentuar a atividade microbicida. A acentuação da atividade pode ser especialmente útil contra bactérias Gram-negativas, como *E. coli* e *Psuedomonas sp.* O intensificador escolhido afeta, de preferência, o
15 envelope celular das bactérias. Sem se ater à teoria, acredita-se no momento que o intensificador funcione ao permitir que o antisséptico entre mais facilmente no citoplasma da célula e/ou ao facilitar a perturbação do envelope celular. O componente intensificador pode incluir um composto fenólico (como certos antioxidantes e parabenos), um (C1-C10)monoidróxi álcool, ou um éter
20 glicólico (isto é, éter de glicol). Caso se deseje, podem ser usadas várias combinações de intensificadores.

Em algumas modalidades, outros intensificadores podem ser úteis, como os sideróforos e as proteínas de ligação a ferro descritas no documento com nº de série US 10/936.949, depositado em 8 de setembro de
25 2004 e intitulado "Antimicrobial Compositions and Methods", se forem formulados de modo que haja pouca ou nenhuma interação entre o antisséptico catiônico multivalente e o sideróforo ou a proteína de ligação a ferro, e o açúcar e/ou os alcoóis conforme descritos no documento com nº de série US

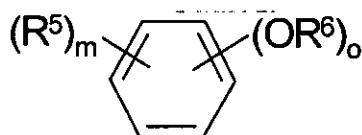
60/660.830, depositado em 10 de março de 2005 e intitulada "Methods of Reducing Microbial Contamination".

Um ou mais intensificadores podem ser usados nas composições incluídas nos presentes método e kit, em um teor adequado para produzir o resultado desejado. Para certas modalidades, os mesmos estão presentes em uma quantidade total maior que 0,01%, em peso, de preferência em uma quantidade maior que 0,1%, em peso, com mais preferência em uma quantidade maior que 0,2%, em peso, com mais preferência ainda em uma quantidade maior que 0,25%, em peso e, com a máxima preferência, em uma quantidade maior que cerca de 0,4%, com base no peso total da composição pronta para uso. Em uma modalidade preferencial, os mesmos estão presentes em uma quantidade total de não mais que 20%, em peso, com base no peso total da composição pronta para uso. Essas concentrações tipicamente se aplicam a fenólicos, éter glicóis, e (C5-C10)monoidróxi alcoóis. De modo geral, concentrações mais altas são necessárias para (C1-C4)monoidróxi alcoóis, conforme descrito com mais detalhes abaixo. A concentração total do componente intensificador em relação à concentração total do componente antisséptico está, de preferência, dentro de uma faixa de 10:1 a 1:300, com base no peso.

Uma consideração adicional quando se usa um intensificador é a solubilidade e a estabilidade física nas composições. Muitos dos intensificadores aqui discutidos são insolúveis em componentes hidrofóbicos, como ésteres hidrofóbicos, óleo mineral e petrolato. Descobriu-se que a adição de uma pequena quantidade (tipicamente menos que 30%, em peso, de preferência menos que 20%, em peso e, com mais preferência, menos que 12%, em peso) de um componente hidrofílico não só ajuda a dissolver e a estabilizar fisicamente a composição, como também otimiza a atividade microbida. Alternativamente, o intensificador pode estar presente em

quantidades acima do limite de solubilidade, desde que a composição seja fisicamente estável. Isso pode ser obtido mediante o uso de uma composição suficientemente viscosa para que a estratificação (por exemplo decantação ou conversão em creme) do antisséptico não chegue a ocorrer de maneira apreciável.

- 5 Um intensificador à base de composto fenólico é, tipicamente, um composto tendo a estrutura geral apresentada a seguir (incluindo pelo menos um grupo ligado ao anel por meio de um oxigênio):



- em que: o é de 0 a 3 (especialmente de 1 a 3), m é de 1 a 3 (especialmente de 1 a 2),
 10 cada R^5 é, independentemente, alquila ou alquenila com até 12 átomos de carbono (especialmente até 8 átomos de carbono) opcionalmente substituído com O na cadeia ou sobre a mesma (por exemplo, como um grupo carbonila) ou OH sobre a cadeia, e cada R^6 é, independentemente, H ou alquila ou alquenila de até 8 átomos de carbono (especialmente até 6 átomos de carbono) opcionalmente substituído com
 15 O na cadeia ou sobre a mesma (por exemplo, como um grupo carbonila) ou OH sobre a cadeia, mas em que R^6 é H e o é, de preferência, de 1 ou 2.

- Os exemplos de intensificadores fenólicos incluem, mas não se limitam a, hidróxi anisol butilado, por exemplo, 3(2)-ter-butila-4-metoxifenol (BHA), 2,6-di-ter-butila-4-metil fenol (BHT), 3,5-di-ter-butila-4-hidroxibenzilfenol,
 20 2,6-di-ter-4-hexilfenol, 2,6-di-ter-4-octil fenol, 2,6-di-ter-4-decilfenol, 2,6-di-ter-butila-4-etilfenol, 2,6-di-ter-4-butilfenol, 2,5-di-ter-butilfenol, 3,5-di-ter-butilfenol, 4,6-di-ter-butil-resorcinol, metil parabeno (ácido 4-hidróxi benzóico metil éster), etil parabeno, propil parabeno, butil parabeno, 2-fenóxi etanol, bem como combinações dos mesmos. Um grupo preferencial dos compostos
 25 derivados fenólico é a espécie de fenol tendo a estrutura geral mostrada acima, em que $R^6 = H$ e em que R^5 é alquila ou alquenila com até 8 átomos

de carbono, e o é 1, 2 ou 3, especialmente quando pelo menos um R⁵ é butila e particularmente ter-butila, especialmente os membros não-tóxicos do mesmo. Alguns dos intensificadores derivados fenólicos preferenciais são BHA, BHT, metil parabeno, etil parabeno, propil parabeno e butil parabeno bem como
5 combinações dos mesmos.

Um ou mais compostos de derivado fenólico podem ser usados nas composições incluídas nos presentes método e kit em um teor adequado para produzir o resultado desejado. As concentrações dos compostos fenólicos em composições de grau médico podem variar amplamente, mas tão pouco
10 quanto 0,001%, em peso, com base no peso total da composição, pode ser eficaz quando os ésteres acima descritos estão presentes nas faixas acima citadas. Em certas modalidades, os mesmos estão presentes em uma quantidade total de pelo menos 0,01%, em peso, com mais preferência pelo menos 0,10%, em peso e, com mais preferência ainda, pelo menos 0,25%, em
15 peso, com base na composição pronta para uso. Em uma modalidade preferencial, os mesmos estão presentes em uma quantidade total que não é maior que 8%, em peso, com mais preferência não maior que 4%, em peso e, com mais preferência ainda, não maior que 2%, em peso, com base na composição pronta para uso. É preferencial que a razão entre a concentração
20 total de fenólico e a concentração total do componente antisséptico esteja dentro de uma faixa de 10:1 a 1:300, com base no peso.

As concentrações acima citadas dos intensificadores à base de derivado fenólico são normalmente observadas exceto quando se pretende produzir formulações concentradas para subsequente diluição. Por outro lado,
25 a concentração mínima de fenólicos e antisséptico para resultar em um efeito microbida irá variar conforme a aplicação específica.

Os intensificadores à base de monoidróxi álcool (C1-C10) incluem os monoidróxi alcoóis inferiores (isto é, C1-C4) (por exemplo, metanol, etanol,

isopropanol e butanol) bem como monoidróxi alcoóis de cadeia mais longa (isto é, C5-C10) (por exemplo, isobutanol, t-butanol, octanol e decanol). Em determinadas modalidades preferenciais, os alcoóis úteis às composições incluídos nos presentes método e kit são selecionados a partir do grupo
5 consistindo em metanol, etanol, álcool isopropílico e misturas dos mesmos.

Um ou mais alcoóis podem ser usados nas composições incluídas nos presentes método e kit, em um teor adequado para produzir o resultado desejado. Em uma modalidade, os alcoóis de cadeia curta (isto é, C1-C4) estão presentes em uma quantidade total de pelo menos 5%, em peso, com mais
10 preferência ainda pelo menos 10%, em peso, com mais preferência ainda pelo menos 15%, em peso e, com mais preferência ainda, pelo menos 20%, em peso, com base no peso total da composição pronta para uso. Em uma modalidade preferencial, os (C1-C4)alcoóis estão presentes em uma quantidade total que não é maior que 50%, em peso, com mais preferência não
15 maior que 40%, em peso e, com mais preferência ainda, não maior que 30%, em peso, com base no peso total da composição pronta para uso.

Para certas aplicações, os álcoois inferiores podem não ser preferenciais devido a seu odor forte e ao potencial para ardência e irritação. Isso pode ocorrer especialmente em teores mais altos. Em aplicações nas
20 quais a ardência ou queimação possa ser um problema, a concentração de (C1-C4)alcoóis é, de preferência, menor que 20%, com mais preferência menor que cerca de 15%.

Em certas modalidades, alcoóis de cadeia mais longa (isto é, C5-C10) estão presentes em uma quantidade total de pelo menos 0,1%, em peso,
25 com mais preferência pelo menos 0,25%, em peso, com mais preferência ainda pelo menos 0,5%, em peso e, com a máxima preferência, pelo menos 1,0%, com base na composição pronta para uso. Em uma modalidade preferencial, os (C5-C10)alcoóis estão presentes em uma quantidade total que não é maior

que 10%, em peso, com mais preferência não maior que 5%, em peso e, com mais preferência ainda, não maior que 2%, em peso, com base no peso total da composição pronta para uso.

Os intensificadores à base de éter glicol incluem aqueles com a seguinte fórmula:



em que R' = H, uma (C1-C8)alquila, uma (C6-C12)arila ou uma (C6-C12)aralquila ou (C6-C12)alcarila, e cada R'' é, independentemente, = H, metila ou etila, e p = 0-5, de preferência 1-3. Exemplos incluem 2-fenóxi etanol, dipropileno glicol, trietileno glicol, a linha de produtos disponível sob a designação comercial DOWANOL DB (éter butílico de di(etileno glicol)), DOWANOL DPM (éter monometílico de di(propileno glicol)), e DOWANOL TPnB (éter monobutílico de tri(propileno glicol)), bem como vários outros disponíveis junto à Dow Chemical Company, de Midland, MI, EUA. Alguns desses compostos não são adequados ao uso no ambiente bucal, mas podem ser úteis em outros tecidos mucosos.

Um ou mais éter glicóis podem ser usados nas composições incluídas nos presentes método e kit em um teor adequado para produzir o resultado desejado. Em uma modalidade preferencial, os mesmos estão presentes em uma quantidade total de pelo menos 0,01%, em peso, com base no peso total da composição pronta para uso. Em uma modalidade preferencial, os mesmos estão presentes em uma quantidade total de não mais que 20%, em peso, com base no peso total da composição pronta para uso.

TENSOATIVOS

As composições incluídas nos presentes método e kit podem incluir um ou mais tensoativos para emulsificar a composição e para ajudar a composição a molhar a superfície, e/ou para ajudar a fazer contato com os microorganismos. Para uso na presente invenção, o termo "tensoativo" significa

um anfífilo (uma molécula que tem tanto regiões polares como não-polares, as quais são covalentemente ligadas) capaz de reduzir a tensão superficial da água e/ou a tensão interfacial entre a água e um líquido imiscível. O tensoativo pode ser catiônico, não-iônico ou anfotérico. Caso se deseje, podem ser
5 usadas combinações de tensoativos.

Em certas modalidades, de preferência, os tensoativos úteis às composições incluídas nos presentes método e kit são selecionados a partir do grupo consistindo em certos tensoativos à base de poloxâmero (copolímeros de bloco de óxido de polietileno/óxido de polipropileno), tensoativos catiônicos,
10 tensoativos zwitteriônicos e misturas dos mesmos. São preferenciais os tensoativos catiônicos, anfotéricos e não-iônicos e, em particular, certos tensoativos à base de óxido de etileno/óxido de propileno como os poloxâmeros.

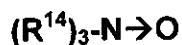
Um ou mais tensoativos podem ser usados nas composições
15 incluídas nos presentes método e kit, em um teor adequado para produzir o resultado desejado. Em certas modalidades, os mesmos estão presentes em uma quantidade total de pelo menos 0,01%, em peso, de preferência 0,1%, em peso, com mais preferência pelo menos 0,5%, em peso e, com mais preferência ainda, pelo menos 1,0%, em peso, com base no peso total da
20 composição pronta para uso. Em certas modalidades nas quais, por exemplo, a irritação possa representar uma preocupação, os mesmos estão presentes em uma quantidade total que não é maior que 10%, em peso, com mais preferência não maior que 5%, em peso e, com mais preferência ainda, não maior que 2%, em peso, com base no peso total da composição pronta para
25 uso. A razão entre a concentração total de tensoativo e a concentração total do antisséptico fica, de preferência, dentro de uma faixa de 5:1 a 1:100.

Os tensoativos catiônicos exemplificadores incluem, mas não se limitam a, sais de opcionalmente aminas graxas primárias, secundárias, ou

terciárias polioxialquilenadas, os sais de amônio quaternário como tetraalquil amônio, alquilamidoalquiltrialquilamônio, trialquilbenzilamônio, trialquilhidroxialquilamônio, ou alquil piridínio que tem contraíons aniônicos compatíveis como haletos (de preferência cloretos ou brometos) ou sulfatos de alquila como metossulfato ou etossulfato bem como outros contraíons aniônicos, derivados de imidazolina, óxidos de amina de natureza catiônica (por exemplo, a um pH ácido), e misturas dos mesmos.

Em determinadas modalidades preferenciais, os tensoativos catiônicos úteis aos presentes métodos e kits são selecionados a partir do grupo consistindo em tetraalquilamônio, trialil benzilamônio e haletos de alquil piridínio, bem como misturas dos mesmos.

Também são particularmente preferenciais os tensoativos de óxido de amina, incluindo óxidos de alquila e de alquilamido alquil dialquilamina com a seguinte fórmula:



em que R^{14} é um grupo (C1-C30)alquila (de preferência um grupo (C1-C14)alquila) ou um grupo (C6-C18)aralquila ou alcarila, em que qualquer desses grupos pode ser opcionalmente substituído na cadeia, ou sobre a mesma, por grupos contendo N, O ou S, como amida, éster, hidroxila e similares. Cada R^{14} pode ser igual ou diferente, contanto que pelo menos um grupo R^{14} inclua pelo menos oito carbonos. Opcionalmente, os grupos R^{14} podem ser unidos para formar um anel heterocíclico com o nitrogênio, para formar tensoativos como óxidos de amina de alquila de morfolina, alquila de piperazina, e similares. De preferência, dois grupos R^{14} são metilas, e um grupo R^{14} é um grupo alquila ou alquilamidopropila (C12-C16). Exemplos de tensoativos de óxido de amina incluem aqueles comercialmente disponíveis sob a designação comercial AMMONYX LO, LMDO e CO, que consistem em

óxido de lauril dimetilamina, óxido de laurilamidopropil dimetilamina e óxido de cetil amina, todos disponíveis junto à Stepan Company, de Northfield, IL, EUA.

Os tensoativos anfotéricos incluem aqueles tendo grupos amina terciários, os quais podem ser protonados, bem como tensoativos zwitteriônicos contendo aminas quaternárias. Os exemplos incluem:

Anfotéricos de carboxilato de amônio, que podem ser representados por meio da seguinte fórmula:



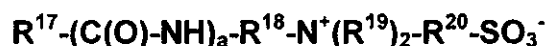
em que: $a = 0$ ou 1 , R^{17} é um grupo alquila (C7-C21) (um grupo linear, ramificado, ou cíclico saturado), um grupo arila (C6-C22), ou um grupo aralquila ou alcarila (C6-C22) (um grupo alquila linear, ramificado, ou cíclico saturado), sendo que R^{17} pode ser opcionalmente substituído por um ou mais átomos de N, O, ou S, ou um ou mais grupos hidroxila, carboxila, amida, ou amina, R^{19} é H ou um grupo alquila (C1-C8) (um grupo linear, ramificado, ou cíclico saturado), sendo que R^{19} pode ser opcionalmente substituído por um ou mais átomos de N, O, ou S, ou um ou mais grupos hidroxila, carboxila, ou amina, um grupo arila (C6-C9), ou um grupo aralquila ou alcarila (C6-C9), e R^{18} e R^{20} são, independentemente, um grupo alquilenos (C1-C10) que pode ser igual ou diferente, e pode ser opcionalmente substituído por um ou mais átomos de N, O, ou S, ou um ou mais grupos hidroxila ou amina.

Com mais preferência, na fórmula acima R^{17} é um grupo (C1-C18)alquila, R^{19} é um grupo (C1-C2)alquila de preferência substituído com um grupo metila ou benzila e, com a máxima preferência, com um grupo metila. Quando R^{19} for H, compreende-se que o tensoativo em valores de pH superiores poderia existir como uma amina terciária com um contraíon catiônico, como Na, K, Li, ou um grupo amina quaternário.

Os exemplos de tais tensoativos anfotéricos incluem, mas não se limitam a, determinadas betainas como cocobetaina e cocamidopropil betaina

(comercialmente disponíveis sob as designações comerciais MACKAM BC-35 e MACKAM L disponível junto à McIntyre grupo Ltd., University Park, IL, EUA), monoacetatos como lauro anfoacetato de sódio, diacetatos como lauro anfoacetato de dissódio, propionatos amino- e alquilamino como ácido lauraminopropiônico (comercialmente disponíveis sob as designações comerciais MACKAM 1L, MACKAM 2L, e MACKAM 151 L, respectivamente, disponíveis junto à McIntyre Group Ltd.).

Os tensoativos anfotéricos à base de sulfonato de amônio são frequentemente denominados "sultainas" ou "sulfobetainas", e podem ser representados por meio da seguinte fórmula



sendo que R^{17} - R^{20} e "a" são definidos acima. Exemplos incluem cocamido propil hidróxi sultaina (disponível comercialmente sob o nome MACKAM 50-SB, junto à McIntyre Group Ltd.). Os sulfoanfotéricos podem ser preferenciais no lugar de anfotéricos carboxilados, uma vez que o grupo sulfonato irá permanecer ionizado em pHs de valor mais baixo.

Os tensoativos não-iônicos exemplificadores incluem, mas não se limitam a, alquil glicosídeos, alquil poliglicosídeos, poli-hidróxi amidas de ácido graxo, ésteres de sacarose, ésteres de ácidos graxos e alcoóis poliídricos, alcanolamidas de ácido graxo, ácidos graxos etoxilados, ácidos alifáticos etoxilados, álcoois graxos etoxilados (por exemplo, octilfenóxi polietóxi etanol, disponível sob o nome comercial TRITON X-100, e nonilfenóxi poli(etilenóxi) etanol, disponível sob o nome comercial NONIDET P-40, ambos junto à Sigma, de St. Louis, MO, EUA), alcoóis alifáticos etoxilados e/ou propoxilados (por exemplo, aquele disponível sob o nome comercial Brij junto à ICI), glicerídeos etoxilados, copolímeros de bloco etoxilados/propoxilados como os tensoativos Pluronic e Tetronic disponíveis junto à BASF, aductos de éter cíclico etoxilados, aductos de amida e imidazolina etoxilados, aductos de amina etoxilados,

aductos de mercaptano etoxilados, condensados etoxilados com alquil fenóis, hidrófobos etoxilados à base de nitrogênio, polióxi propilenos etoxilados, silicões poliméricos, tensoativos fluorados (por exemplo, aqueles disponíveis sob o nome comercial FLUORAD-FS 300 junto à 3M Company, de St. Paul, MN, EUA, e sob o nome comercial ZONYL junto à DuPont de Nemours Co., de Wilmington, DE, EUA), e tensoativos polimerizáveis (reativos) (por exemplo, o tensoativo SAM 211 (polialcóxi sulfato de alquilenos) disponível sob o nome comercial MAZON junto à PPG Industries, Inc., de Pittsburgh, PA, EUA). Em determinadas modalidades preferenciais, os tensoativos não-iônicos úteis às composições da presente invenção são selecionados a partir do grupo consistindo em Poloxâmeros, como o PLURONIC disponível junto à BASF, ésteres de ácido graxo de sorbitano e misturas dos mesmos.

COMPONENTE HIDROFÍLICO

As composições dos presentes métodos e kits podem incluir um componente hidrofílico ou solúvel em água para ajudar a solubilizar e/ou a estabilizar fisicamente o antisséptico e/ou o componente intensificador na composição, e/ou para intensificar a eficácia microbida e/ou a velocidade da eficácia microbida. A incorporação de uma quantidade suficiente de componente hidrofílico nas pomadas hidrofóbicas para uso em aplicações como composições para tratamento dos lábios resulta em composições com atividade microbida significativamente melhor em termos tanto da velocidade de eliminação como da extensão do extermínio. Sem se ater à teoria, acredita-se que a incorporação do componente hidrofílico permite que uma quantidade maior de antissépticos esteja disponível na superfície, ou que possa difundir-se mais rapidamente para a superfície da pomada, durante o uso. Certas composições podem ser soluções, emulsões (um líquido/gel/pasta disperso em outro líquido/gel/pasta), ou dispersões (sólido em líquido/pasta/gel). Em geral, para se obter uma atividade microbida aprimorada, a razão entre o total de

componente hidrofílico e o total de componente hidrofóbico (ingredientes insolúveis em água) precisaria ser de pelo menos 5:95 peso/peso, de preferência pelo menos 10:90 peso/peso, com mais preferência pelo menos 15:85 peso/peso e, com a máxima preferência, pelo menos 20:80 peso/peso.

- 5 Teores tão altos quanto 30:70, 40:60 e 50:50 peso/peso entre o total de componente hidrofílico e o total de componente hidrofóbico (ingredientes insolúveis em água) ou mais altos podem ser adequados para certas composições.

Um material hidrofílico é, tipicamente, um composto que tem uma solubilidade em água de pelo menos 7%, em peso, de preferência pelo menos 10%, em peso, com mais preferência pelo menos 20%, em peso, com mais preferência ainda pelo menos 25%, em peso e, com mais preferência ainda, pelo menos 40%, em peso, a 23°C. Com a máxima preferência, um componente hidrofílico é infinitamente miscível com água a 23°C.

- 15 Os componentes hidrofílicos exemplificadores incluem, mas não se limitam a, água, alcoóis poliídricos, éteres de alquila inferior (isto é, tendo um número suficientemente pequeno de átomos de carbono para atender ao limite de solubilidade acima), N-metil pirrolidona, ésteres alquílicos (isto é, tendo um número suficientemente pequeno de átomos de carbono para
20 atender ao limite de solubilidade acima), e os monoidróxi alcoóis inferiores discutidos acima como intensificadores, bem como combinações dos mesmos. Dessa forma, um monoidróxi álcool inferior pode funcionar tanto como um composto hidrofílico quanto como um intensificador. De preferência, os componentes hidrofílicos incluem alcoóis poliídricos, éteres de alquila inferior e
25 ésteres de cadeia curta. Com mais preferência, os componentes hidrofílicos incluem alcoóis poliídricos.

Os alcoóis poliídricos adequados (isto é, compostos orgânicos tendo mais de um grupo hidroxila) têm um peso molecular menor que 500, de

preferência menor que 400 e, com mais preferência, menor que 200. Exemplos de alcoóis poliídricos incluem, mas não se limitam a, glicerol, propileno glicol, dipropileno glicol, tripropileno glicol, polipropileno glicol, polietileno glicol, dietileno glicol, pentaeritritol, propano trimetilol, trimetilol etano, trimetilol
5 butano, sorbitol, manitol, xilitol, pantenol, aductos de etileno glicol de álcool poliídrico, aductos de óxido de propileno de álcool poliídrico, 1,3-butano diol, dipropileno glicol, diglicerina, poliglicerina, eritritol, sorbitano, açúcares (por exemplo, sacarose, glicose, frutose, manose, xilose, sacarose, trealose), alcoóis de açúcar e similares. Certos alcoóis poliídricos preferenciais incluem
10 glicóis (isto é, aqueles contendo dois grupos hidroxila) inclusive glicerina e propileno glicol. Certos outros alcoóis poliídricos preferenciais incluem xilitol, manitol, sorbitol, sacarose e poliglicerina.

Os éteres incluem materiais como dimetil isossorbida, polietileno glicol e metóxi polietileno glicol, copolímeros de bloco e aleatórios de óxido de
15 etileno e óxido de propileno, e lauret-4. Os ésteres alquílicos incluem triacetina, acetato de metila, ésteres de glicóis polietoxilados e combinações dos mesmos.

Em determinadas modalidades preferenciais, os componentes hidrofílicos úteis nas composições da presente invenção incluem aqueles
20 selecionados do grupo consistindo em glicóis e, em particular, glicerina, xilitol, propileno glicol e misturas dos mesmos.

Se houver na composição componentes que possam esterificar-se com os componentes hidrofílicos hidróxi-funcionais, as condições são selecionadas para minimizar essa ocorrência. Por exemplo, os componentes
25 não são aquecidos juntos durante longos períodos de tempo, se possível o pH é mantido próximo do neutro, e similares.

Um ou mais materiais hidrofílicos podem ser usados nas composições dos presentes métodos e kits em um teor adequado para produzir

o resultado desejado. Em certas modalidades que também incluem um componente hidrofóbico como o componente usado em maior quantidade (o qual pode ser chamado de "veículo"), o componente hidrofílico está presente em uma quantidade total de pelo menos 0,1%, de preferência pelo menos 1%, em peso, com mais preferência pelo menos 4%, em peso e, com mais preferência ainda, pelo menos 8%, em peso, com base no peso da composição pronta para uso. Em certas modalidades, o componente hidrofílico está presente em uma quantidade total de pelo menos 10%, em peso, pelo menos 20%, em peso, ou pelo menos 25%, em peso. Em certas modalidades, o componente hidrofílico está presente em uma quantidade total que não é maior que 70%, em peso, não é maior que 60%, em peso, ou não é maior que 50%, em peso, com base na composição pronta para uso. Quando o componente hidrofílico está presente na maior quantidade, o mesmo é denominado "veículo".

Para certas aplicações, pode ser desejável formular esses antissépticos em composições compreendendo um veículo à base de componente hidrofílico que é espessado com espessantes poliméricos orgânicos ou espessantes inorgânicos solúveis, expansíveis ou insolúveis, como sílica, sílica defumada, sílica precipitada, aerogel de sílica e similares, outras cargas em partículas como carbonato de cálcio, carbonato de magnésio, caulim, talco, dióxido de titânio, silicato de alumínio, terra diatomácea, óxido férrico e óxido de zinco, argilas e similares, microesferas de cerâmica ou microbolhas de vidro, e microesferas de cerâmica como aquelas disponíveis sob o nome comercial "ZEOSPHERES" ou "Z-LIGHT" junto à 3M. As cargas acima mencionadas podem ser usadas por si sós ou em combinação. De preferência, os espessantes inorgânicos são compatíveis com o antisséptico catiônico multivalente. Para certas modalidades, de preferência os espessantes inorgânicos são muito insolúveis.

Para certas modalidades, a água pode ser usada em quantidades significativas (por exemplo, pelo menos 20%, em peso), e pode até mesmo ser o componente principal, contanto que a composição seja altamente viscosa. De preferência, essas composições altamente viscosas têm uma viscosidade de pelo menos 20 cps, de preferência 50 centipoise (cps), com mais preferência pelo menos 100 cps, com mais preferência ainda pelo menos 1.000 cps, com mais preferência ainda pelo menos 2.000 cps, com mais preferência ainda pelo menos 5.000 cps, com mais preferência ainda pelo menos 7.500 cps, com mais preferência ainda pelo menos 10.000 cps, pelo menos 25.000 cps, ou tão alta quanto cerca de 50.000 cps ou 1.000.000 cps, ou mais. A viscosidade pode ser medida conforme descrito mais adiante neste documento, no Teste de Viscosidade. As composições da máxima preferência atendem a esses valores de viscosidade mesmo após aquecimento até 32°C, ou mesmo 35°C, ou tão altos quanto 37°C, para assegurar que as composições permaneçam aderentes em contato com tecidos de mamífero.

COMPONENTE HIDROFÓBICO

Certas composições preferenciais dos presentes métodos e kits incluem, também, um ou mais materiais hidrofóbicos. Um material hidrofóbico é, tipicamente, um composto orgânico que, a 23°C, é líquido, gelatinoso, semi-sólido ou sólido, e que tem uma solubilidade em água menor que 5%, em peso, de preferência menor que 1%, em peso, com mais preferência menor que 0,5%, em peso e, com mais preferência ainda, menor que 0,1%, em peso. Esses materiais incluem compostos tipicamente considerados emolientes na técnica de cosméticos.

Os exemplos gerais de emolientes incluem, mas não se limitam a, C6-C22 alquila mono, di e tri ésteres de glicerina e propileno glicol, óleos vegetais, ésteres de alquila de cadeia curta (isto é, C1-C6) ou (C6-C12)arila de cadeias longas (isto é, C8-C36), alquila de cadeias lineares ou ramificadas, ou

alcoóis de alquênila ou ácidos e derivados polietoxilados dos alcoóis, ésteres de alquila de cadeia curta (isto é, C1-C6) ou de arila (C6-C12) de (C4-C12)diácidos ou (C4-C12)dióis opcionalmente substituídos em posições disponíveis por -OH, ésteres de (C2-C18)alquila ou (C6-C12)arila de glicerol, pentaeritritol, etileno glicol, propileno glicol, bem como derivados polietoxilados dos mesmos, ésteres (C12-C22)alquílicos ou éteres (C12-C22) de polipropileno glicol, ésteres (C12-C22)alquílicos ou éteres (C12-C22) de copolímero de polipropileno glicol/polietileno glicol, e copolímeros de poliéter polissiloxano. Exemplos adicionais de componentes hidrofóbicos incluem dimeticonas cíclicas, inclusive silicones cíclicos voláteis como D4 e D5, poli-dialquil siloxanos, poliaril/alquil siloxanos, copolióis de silicone, ésteres de alquila e alquênila de cadeia longa (isto é, C8-C36) de alcoóis ou ácidos de cadeia longa (isto é, C8-C18) linear ou ramificada, amidas de alquila e alquênila de cadeia longa (isto é, C8-C36) de aminas ou ácidos de alquila ou alquênila de cadeia longa (isto é, C8-C36) linear ou ramificada, hidrocarbonetos inclusive alcanos e alcenos de cadeia linear e ramificada, como isoparafinas (por exemplo isooctano, isododecano, isooctadecano, etc.), esqualeno e óleo mineral, copolímeros de polissiloxano e polialquileno, dialcóxi dimetil polissiloxanos, alcoóis de alquila (C12-C22) e alquênila (C12-C22), e alcanos derivados de petróleo como isoparafinas, petrolato, petrolato USP, bem como óleos naturais refinados (especialmente com grau NF ou USP) como óleo de oliva NF, óleo de caroço de algodão, óleo de amendoim, óleo de milho, óleo de gergelim, óleo de cártamo, óleo de soja e similares, bem como blendas dos mesmos.

Em certas modalidades preferenciais, os componentes hidrofóbicos úteis às composições dos presentes métodos e kits incluem aqueles selecionados do grupo consistindo em óleos vegetais, mono, di e tri ésteres alquílicos C6-C22 de glicerina e propileno glicol, petrolato USP e ésteres alquílicos de cadeia curta (isto é, C1-C6) ou arílicos (C6-C12) de alquila

de cadeia longa (isto é, C8-C36) linear ou ramificada, ou alcoóis alquênílicos ou ácidos e derivados polietoxilados dos alcoóis, ésteres alquílicos de cadeia curta (isto é, C1-C6) ou arílicos (C6-C12) de (C4-C12)diácidos ou (C4-C12)dióis opcionalmente substituídos nas posições disponíveis por -OH (como adipato de diisopropila, sebacato de diisopropila), ésteres (C1-C9)alquílicos ou (C6-C12)arílicos de glicerol, pentaeritritol, etileno glicol, propileno glicol (como tricaprilato/caprato de glicerila) e misturas dos mesmos. Para certas modalidades, de preferência o componente hidrofóbico é selecionado de um ou mais óleos vegetais, mono, di e tri ésteres C6-C22 alquílicos de glicerina e propileno glicol, e combinações dos mesmos.

Um ou mais materiais hidrofóbicos podem ser usados nas composições dos presentes métodos e kits, em um teor adequado para produzir o resultado desejado. Em certas modalidades, o componente hidrofóbico está presente em uma quantidade total de pelo menos 30%, em peso, de preferência pelo menos 50%, em peso, com mais preferência pelo menos 60%, em peso e, com mais preferência ainda, pelo menos 70%, em peso, com base na composição pronta para uso. Em algumas dessas modalidades, o componente hidrofóbico está presente em uma quantidade total que não é maior que 99%, em peso, com mais preferência não é maior que 95%, em peso e, com mais preferência ainda, não é maior que 92%, em peso, com base na composição pronta para uso. Quando o componente hidrofóbico está presente na maior quantidade, é chamado de "veículo". Se os um ou mais componentes hidrofóbicos e os um ou mais componentes hidrofílicos estão presentes na mesma concentração, a fase contínua é considerada o "veículo". Em outras modalidades, como soluções, géis e emulsões hidrofílicos, a composição pode se destinar ao uso geral na cavidade bucal. Nos casos em que haja preocupação quanto à possibilidade de aspiração da composição para os pulmões, como no tratamento de pacientes em ventilação mecânica, pode ser desejável limitar a quantidade de componente hidrofóbico de

modo a evitar a ocorrência de pneumonia lipóide. Nessas aplicações, o componente hidrofóbico pode estar presente a um teor menor que 10%, em peso, ou menor que 5%, ou menor que 3%, ou mesmo menor que 2%, em peso da composição. Em certas modalidades, a composição para tratamento bucal pode ser essencialmente isenta de componentes insolúveis em água ou hidrofóbicos.

ADITIVOS OPCIONAIS

As composições dos presentes métodos e kits podem, adicionalmente, empregar compostos auxiliares convencionalmente encontrados em composições farmacêuticas da maneira estabelecida na técnica, e em seus teores estabelecidos na técnica. Dessa forma, por exemplo, as composições podem conter materiais farmacêuticamente ativos compatíveis adicionais para terapia de combinação (como microbicidas suplementares, agentes antiparasíticos, antipruríticos, adstringentes, anestésicos locais, esteróides, agentes anti-inflamatórios não-esteroidais ou outros agentes anti-inflamatórios), antiplacas, antigengivite, ou podem conter materiais úteis para a formulação física de várias formas de dosagem da presente invenção, como excipientes, sabores, vitaminas, corantes, perfumes, fragrâncias, lubrificantes, agentes espessantes, estabilizantes, intensificadores da penetração nos tecidos, conservantes ou antioxidantes.

O versado na técnica compreenderá que os teores ou faixas selecionados para os componentes necessários ou opcionais aqui descritos dependerão de se estar formulando uma composição para uso direto ou um concentrado a ser diluído antes do uso, bem como do componente específico selecionado, da finalidade específica da composição, e de outros fatores bem conhecidos pelo versado na técnica.

Naquelas aplicações em que são desejáveis emulsões, pode-se usar um emulsificante. Para uso na presente invenção, o termo "emulsificante" significa uma molécula pequena ou um composto anfifílico polimérico capaz de

ajudar a estabilizar uma emulsão quando usada por si só ou em combinação com outros emulsificantes ou componentes. Os emulsificantes usados na presente invenção incluem muitos dos tensoativos apresentados, mas podem também incluir muitas outras moléculas anfifílicas. As emulsões são
5 detectavelmente mais estáveis com o emulsificante presente que sem o mesmo, conforme determinado por estudos de centrifugação e/ou de congelamento e descongelamento.

Deve-se compreender, também, que antissépticos, desinfetantes ou antibióticos adicionais podem estar incluídos e são contemplados. Estes
10 incluem, por exemplo, a adição de metais como prata, cobre, zinco, iodo e iodóforos: agentes fungicidas do tipo "azol", inclusive clotrimazol, miconazol, econazol, cetoconazol, metronidazol e seus sais, e similares. Podem, também, ser incluídos antibióticos como tobramicina, clindamicina, tetraciclina, sulfato de neomicina, bacitracina, mupirocina, tetraciclina, polimixina e similares. As
15 composições preferenciais, no entanto, são isentas de antibióticos devido à probabilidade de formação de resistência.

Conforme indicado acima também é apresentado, neste documento, um método para hidratação dos tecidos bucais de um paciente necessitando de entubação, sendo que uma composição umectante compatível
20 com o antisséptico catiônico é usada em conjunto com um tubo endotraqueal, o qual é revestido ou impregnado com o dito antisséptico catiônico. Adicionalmente, em outra modalidade é apresentado um kit compreendendo uma composição umectante para aplicação aos tecidos bucais, a um tubo endotraqueal ou tanto aos tecidos bucais como ao tubo endotraqueal, e pelo
25 menos a um tubo endotraqueal, sendo que o dito tubo endotraqueal é revestido ou impregnado com um antisséptico catiônico, sendo que a composição umectante essencialmente exclui qualquer componente que possa causar a formação de um precipitado se combinada do antisséptico catiônico, quando

testados de acordo com o Método de Teste F, e sendo que o antisséptico catiônico é diferente de um íon metálico. Aqui a composição umectante pode ser qualquer uma das composições umectantes aqui descritas, e pode ser aplicada conforme aqui descrito para qualquer dessas composições. A aplicação da composição umectante pode ser realizada antes, durante ou depois de inserir o tubo endotraqueal. A composição umectante não só proporciona um efeito umectante aos tecidos bucais do paciente, como também pode agir como lubrificante para facilitar a inserção do tubo endotraqueal. A composição umectante pode ser aplicada aos tecidos bucais do paciente, às superfícies do tubo endotraqueal, ou tanto aos tecidos bucais como ao tubo endotraqueal, sem causar uma redução significativa na atividade microbida do antisséptico catiônico associado ao tubo endotraqueal como resultado do contato entre a composição umectante e o tubo endotraqueal.

Os tubos endotraqueais que podem ser usados no método acima descrito incluem aqueles descritos no pedido de patente US nº 2009/0032027. Os materiais úteis para tubo endotraqueal incluem poliuretano (PU), polietileno de baixa densidade (LDPE), poliolefinas metalocênicas como polietileno e polipropilenometaloceno, silicones como os silicones curados por umidade ou hidrossilação, cloreto de polivinila (PVC), poliamida (PA) ou poliésteres inclusive poliésteres elastoméricos como os poliésteres da marca Hytrel, bem como fluoropolímeros como Teflon e fluoroelastômeros, bem como blendas, misturas e laminados ou co-extrusões dos mesmos, e combinações dos mesmos.

Os tubos endotraqueais revestidos podem ser preparados mediante a aplicação de composição antisséptica catiônica a um tubo endotraqueal com o uso de métodos de revestimento como revestimento por imersão, revestimento por extrusão, deposição de vapor, aspersão e similares, bem como combinações dos mesmos. A composição antisséptica catiônica

para revestimento do tubo endotraqueal inclui pelo menos um antisséptico catiônico conforme descrito na presente invenção, um carreador adequado opcional para dissolver ou dispersar o antisséptico e, opcionalmente, um polímero formador de filme. Os antissépticos catiônicos adequados incluem os

5 antissépticos catiônicos multivalentes acima descritos, bem como outros antissépticos catiônicos descritos no pedido de patente US nº 2006/211533, incluindo, por exemplo, compostos de amônio quaternário de molécula pequena como cloreto de benzalcônio e derivados substituídos com alquila, compostos de amônio quaternário de alquila(C8-C18) com cadeia di-longa,

10 haletos de cetilpiridínio e seus derivados, cloreto de benzetônio e seus derivados substituídos com alquila, octenidina e combinações dos mesmos.

Os veículos preferenciais não dissolvem o tubo endotraqueal, nem comprometem sua resistência física e sua integridade estrutural. O veículo pode atacar o substrato temporariamente, durante o revestimento,

15 de modo a promover uma ligação adequada do revestimento. Os carreadores adequados incluem, por exemplo, solventes como ésteres voláteis, cetonas, alcanos, éteres, tolueno e xileno, bem como água e combinações dos mesmos.

Os polímeros formadores de filme opcionais incluem

20 poliuretanos, cloreto de polivinila, poliacrilatos, silicones, fluoropolímeros, poliolefinas, poliamidas, poliéteres, copolímeros como acetato de etileno-vinila, polímeros produzidos a partir de monômeros etilenicamente insaturados e combinações dos mesmos. O polímero formador de filme pode ser linear, ramificado, hiper-ramificado ou reticulado. Consulte, por

25 exemplo, a patente US nº 6.949.958.

Os tubos endotraqueais impregnados com o antisséptico catiônico multivalente podem ser preparados por extrusão ou cura, como revestindo por imersão e, subsequentemente, iniciando a cura.

LISTA DE MODALIDADES

A seguir é apresentada uma lista de determinadas modalidades aqui descritas:

1. Método para hidratação durante a descolonização de tecidos
5 de mamífero, sendo o dito método caracterizado pelo fato de compreender:
aplicar uma composição antisséptica catiônica multivalente aos
tecidos bucais, e
aplicar uma composição umectante a pelo menos uma porção dos
tecidos bucais,
10 sendo que a composição umectante essencialmente exclui
qualquer componente que cause um precipitado ao ser combinado a um
antisséptico catiônico multivalente usado na composição antisséptica catiônica
multivalente, quando testado de acordo com o Método de Teste F,
sendo que o antisséptico catiônico multivalente é diferente de um
15 íon metálico.
2. Método, de acordo com a modalidade 1, caracterizado pelo
fato de que o componente essencialmente excluído é selecionado do grupo
consistindo em poliânions de policarboxilatos, polissulfonatos, polissulfatos e
polifosfatos orgânicos e inorgânicos, ânions de sulfatos de alquila, sulfatos de
20 arila, sulfonatos de alquila, sulfonatos de arila, carboxilatos de alquila,
carboxilatos de arila, fosfatos de alquila, fosfatos de arila, sais de haleto e
combinações dos mesmos, sendo que os grupos alquila têm um comprimento
de cadeia maior que 6 átomos de carbono e os grupos arila têm 6 ou mais
átomos de carbono, e sendo que o componente essencialmente excluído não
25 está presente, ou está presente a uma concentração menor que 0,1%, em peso
da composição, exceto pelos sais de haleto, os quais não estão presentes, ou
estão presentes a uma concentração não maior que 0,2%, em peso da
composição.

3. Método, de acordo com a modalidade 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que a composição umectante é tal que se obtém uma redução log no número de células bacterianas viáveis de pelo menos 2, quando 10^6 ufc de *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) são combinadas com uma mistura de 1,1 g da composição umectante e 1,5 g de uma composição antisséptica catiônica multivalente contendo 0,12%, em peso, do antisséptico catiônico multivalente de acordo com o Método de Teste B.

4. Método para hidratação durante a descolonização de tecidos de mamífero, sendo o dito método caracterizado pelo fato de compreender:

aplicar um antisséptico catiônico multivalente aos tecidos, e

aplicar uma composição umectante aderente a pelo menos uma porção do mesmo tecido,

sendo que o tecido de mamífero consiste em tecidos bucais de um indivíduo,

sendo que o antisséptico catiônico multivalente é diferente de um íon metálico, e

sendo que a composição umectante aderente é tal que se obtém uma redução log no número de células bacterianas viáveis de pelo menos 2, quando 10^6 ufc de *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) são combinadas com uma mistura de 1,1 g da composição umectante aderente e 1,5 g de uma composição antisséptica catiônica multivalente contendo 0,12%, em peso, do antisséptico catiônico multivalente de acordo com o Método de Teste B.

5. Método, de acordo com a modalidade 3 ou 4, caracterizado pelo fato de que a composição umectante é tal que se obtém uma redução log no número de células bacterianas viáveis de pelo menos 3.

6. Método, de acordo com a modalidade 4 ou 5, caracterizado pelo fato de que a composição umectante aderente essencialmente exclui um

componente selecionado do grupo consistindo em poliânions de policarboxilatos, polissulfonatos, polissulfatos e polifosfatos, quelantes, tampões inorgânicos, ânions de sulfatos de alquila, sulfatos de arila, sulfonatos de alquila, sulfonatos de arila, carboxilatos de alquila, carboxilatos de arila, fosfatos de alquila, fosfatos de arila e combinações dos mesmos, sendo que os grupos alquila têm um comprimento de cadeia maior que quatro átomos de carbono, e sendo que os grupos arila incluem pelo menos 6 átomos de carbono.

7. Método, de acordo com qualquer uma das modalidades de 1 a 6, caracterizado pelo fato de que a composição umectante tem um pH de 3 a 8.

8. Método, de acordo com qualquer uma das modalidades de 1 a 7, caracterizado pelo fato de que a composição umectante tem uma viscosidade de pelo menos 50 centipoise.

9. Método, de acordo com qualquer uma das modalidades de 1 a 8, caracterizado pelo fato de que o antisséptico catiônico multivalente é selecionado do grupo consistindo em biguanidas, bisbiguanidas, polibiguanidas, compostos poliméricos de amônio quaternário e combinações dos mesmos.

10. Método, de acordo com a modalidade 9, caracterizado pelo fato de que o antisséptico catiônico multivalente é um sal de clorexidina.

11. Método, de acordo com qualquer uma das modalidades de 1 a 10, caracterizado pelo fato de que o antisséptico catiônico multivalente está incluído em uma composição que compreende uma solução do antisséptico catiônico multivalente a um teor de 0,05 a 0,4%, em peso.

12. Método, de acordo com qualquer uma das modalidades de 1 a 11, caracterizado pelo fato de que o antisséptico catiônico multivalente é incluído em uma composição compreendendo, adicionalmente, um adoçante

selecionado do grupo consistindo em sucralose, aspartame, xilose, sacarose, maltose, manose, glicose, xilitol, sorbitol, manitol, eritritol, maltitol, lactitol e uma combinação dos mesmos.

13. Método, de acordo com qualquer uma das modalidades de
5 1 a 12, caracterizado pelo fato de que a composição umectante aderente é aplicada após a aplicação do antisséptico catiônico.

14. Método, de acordo com qualquer uma das modalidades de
1 a 12, caracterizado pelo fato de que a composição umectante aderente é aplicada antes da aplicação do antisséptico catiônico.

10 15. Método, de acordo com qualquer uma das modalidades de 1 a 14, caracterizado pelo fato de que a composição umectante e o antisséptico catiônico multivalente são aplicados dentro de um intervalo de 12 horas entre um e outro.

16. Método, de acordo com qualquer uma das modalidades 13, 14 e 15, caracterizado pelo fato de que a composição umectante aderente e o
15 antisséptico catiônico multivalente são aplicados dentro de um intervalo de 4 horas entre um e outro.

17. Método, de acordo com qualquer uma das modalidades de 13 a 16, caracterizado pelo fato de que a composição umectante aderente e o antisséptico catiônico multivalente são aplicados dentro de um intervalo de
20 menos que 30 minutos entre um e outro.

18. Método, de acordo com qualquer uma das modalidades de 1 a 12, caracterizado pelo fato de que a composição umectante é aplicada ao mesmo tempo em que se aplica o antisséptico catiônico multivalente.

19. Método, de acordo com qualquer uma das modalidades de
25 1 a 18, caracterizado pelo fato de que a composição umectante é aplicada em uma quantidade de 1 a 10 gramas por aplicação.

20. Método, de acordo com qualquer uma das modalidades de 1 a 19, caracterizado pelo fato de que a composição umectante tem um

encolhimento menor que 10 por cento, quando seca sob condições ambientes durante 2 horas.

21. Método, de acordo com qualquer uma das modalidades de 1 a 20, caracterizado pelo fato de que a composição umectante aderente, quando seca sobre uma superfície sob condições ambientes, não pode ser descolada da superfície em uma peça única.

22. Método, de acordo com qualquer uma das modalidades de 1 a 21, caracterizado pelo fato de que a composição umectante, quando seca sobre uma superfície sob condições ambientes, não forma um filme auto-suportante.

23. Método, de acordo com qualquer uma das modalidades de 1 a 22, caracterizado pelo fato de compreender, adicionalmente, aplicar uma composição desbridante compreendendo peróxido de hidrogênio.

24. Método, de acordo com a modalidade 23, caracterizado pelo fato de que o peróxido de hidrogênio é estabilizada com um componente que mantém a composição desbridante a um pH de 2,5 a 4, e sendo que a composição desbridante essencialmente exclui qualquer componente que cause um precipitado ao ser combinado com um antisséptico catiônico multivalente usado na composição antisséptica catiônica multivalente, quando testado de acordo com o Método de Teste F.

25. Método, de acordo com a modalidade 24, caracterizado pelo fato de que o peróxido de hidrogênio é estabilizado com um componente tampão selecionado do grupo consistindo em ácidos carboxílicos de alquila monovalente e ácidos alquil fosfóricos, sendo que o grupo alquila compreende, opcionalmente, uma cadeia carbônica substituída com, ou interrompida por, um ou mais átomos N, O ou S, álcoois alquílicos polietoxilados e/ou propoxilados terminados com fosfato ou carboxilato, ácidos alfa-hidróxi, aminoácidos, ácido fosfórico e ácido bórico, sendo que o componente tampão é selecionado e

usado a concentrações tais que um precipitado não seja formado quando o componente tampão é combinado com um antisséptico catiônico multi-valente.

26. Método, de acordo com qualquer uma das modalidades de 1 a 25, caracterizado pelo fato de que o tecido bucal consiste em tecido mucoso bucal.

27. Método, de acordo com a modalidade 26, caracterizado pelo fato de que o tecido mucoso bucal é selecionado do grupo consistindo em gengiva, mucosa bucal, assoalho da boca, palato duro, palato mole, a face dorsal da língua, a face lateral da língua, a face ventral da língua, uma superfície da orofaringe e combinações dos mesmos.

28. Método, de acordo com qualquer uma das modalidades de 1 a 27, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é um paciente em uma Unidade de Terapia Intensiva.

29. Método, de acordo com qualquer uma das modalidades de 1 a 28, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é um paciente mecanicamente ventilado.

30. Kit para tratamento bucal, caracterizado pelo fato de compreender:

uma composição antisséptica catiônica multivalente compreendendo um antisséptico catiônico multivalente, e

uma composição umectante,

sendo que cada composição se destina à aplicação aos tecidos bucais de um indivíduo,

sendo que a composição umectante essencialmente exclui qualquer componente que cause um precipitado ao ser combinado ao antisséptico catiônico multivalente, quando testado de acordo com o Método de Teste F,

sendo que o antisséptico catiônico multivalente é diferente de um íon metálico.

31. Kit para tratamento bucal, de acordo com a modalidade 30, caracterizado pelo fato de que o componente essencialmente excluído é selecionado do grupo consistindo em poliânions de policarboxilatos, polissulfonatos, polissulfatos e polifosfatos orgânicos e inorgânicos, ânions de sulfatos de alquila, sulfatos de arila, sulfonatos de alquila, sulfonatos de arila, carboxilatos de alquila, carboxilatos de arila, fosfatos de alquila, fosfatos de arila, sais de haleto e combinações dos mesmos, sendo que os grupos alquila têm um comprimento de cadeia maior que 6 átomos de carbono e os grupos arila têm 6 ou mais átomos de carbono, e sendo que o componente essencialmente excluído não está presente, ou está presente a uma concentração menor que 0,1%, em peso da composição, exceto pelos sais de haleto, os quais não estão presentes, ou estão presentes a uma concentração não maior que 0,2%, em peso da composição.

32. Kit para tratamento bucal, de acordo com a modalidade 30 ou 31, caracterizado pelo fato de que a composição umectante aderente é tal que se obtém uma redução log no número de células bacterianas viáveis de pelo menos 2, quando 10^6 ufc de *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) são combinadas com uma mistura de 1,1 g da composição umectante e 1,5 g de uma composição antisséptica catiônica multivalente contendo 0,12%, em peso, do antisséptico catiônico multivalente de acordo com o Método de Teste B.

33. Kit para tratamento bucal, caracterizado pelo fato de compreender:
uma composição antisséptica catiônica multivalente compreendendo um antisséptico catiônico multivalente, e
uma composição umectante aderente,
sendo que cada composição se destina à aplicação aos tecidos bucais de um indivíduo,
sendo que o antisséptico catiônico multivalente é diferente de um íon metálico, e

sendo que a composição umectante aderente é tal que se obtém uma redução log no número de células bacterianas viáveis de pelo menos 2, quando 10^6 ufc de *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) são combinadas com uma mistura de 1,1 g da composição umectante aderente e 1,5 g da
5 composição antisséptica catiônica multivalente contendo 0,12%, em peso, do antisséptico catiônico multivalente de acordo com o Método de Teste B.

34. Kit para tratamento bucal, de acordo com a modalidade 33, caracterizado pelo fato de que a composição umectante aderente é tal que se obtém uma redução log no número de células bacterianas viáveis de pelo
10 menos 3.

35. Kit para tratamento bucal, de acordo com a modalidade 33 ou 34, caracterizado pelo fato de que a composição umectante aderente essencialmente exclui um componente selecionado do grupo consistindo em poliânions de policarboxilatos, polissulfonatos, polissulfatos e polifosfatos,
15 quelantes, tampões inorgânicos, ânions de sulfatos de alquila, sulfatos de arila, sulfonatos de alquila, sulfonatos de arila, carboxilatos de alquila, carboxilatos de arila, fosfatos de alquila, fosfatos de arila e combinações dos mesmos, sendo que os grupos alquila têm um comprimento de cadeia maior que quatro átomos de carbono, e sendo que os grupos arila incluem pelo menos 6 átomos
20 de carbono.

36. Kit para tratamento bucal, de acordo com qualquer uma das modalidades de 30 a 35, caracterizado pelo fato de que a composição umectante tem um pH de 3 a 8.

37. Kit para tratamento bucal, de acordo com qualquer uma
25 das modalidades de 30 a 36, caracterizado pelo fato de que a composição umectante tem uma viscosidade de pelo menos 50 centipoise.

38. Kit para tratamento bucal, de acordo com qualquer uma das modalidades de 30 a 37, caracterizado pelo fato de que o antisséptico

catiônico multivalente é selecionado do grupo consistindo em biguanidas, bisbiguanidas, polibiguanidas, compostos poliméricos de amônio quaternário e combinações dos mesmos.

39. Kit para tratamento bucal, de acordo com a modalidade 38,
5 caracterizado pelo fato de que o antisséptico catiônico multivalente é um sal de clorexidina.

40. Kit para tratamento bucal, de acordo com qualquer
uma das modalidades de 30 a 39, caracterizado pelo fato de que a
composição antisséptica catiônica multivalente compreende uma solução
10 do antisséptico catiônico multivalente a um teor de 0,05 a 0,4%, em peso.

41. Kit para tratamento bucal, de acordo com qualquer uma
das modalidades de 30 a 40, caracterizado pelo fato de que o antisséptico
catiônico multivalente é incluído em uma composição compreendendo,
15 adicionalmente, um adoçante selecionado do grupo consistindo em sucralose, aspartame, xilose, sacarose, maltose, manose, glicose, xilitol, sorbitol, manitol, eritritol, maltitol, lactitol e uma combinação dos mesmos.

42. Kit para tratamento bucal, de acordo com qualquer uma
das modalidades de 30 a 41, caracterizado pelo fato de incluir pelo menos uma
20 dose da composição antisséptica catiônica multivalente.

43. Kit para tratamento bucal, de acordo com qualquer uma
das modalidades de 30 a 42, caracterizado pelo fato de incluir pelo menos
15 mL da composição antisséptica catiônica multivalente.

44. Kit para tratamento bucal, de acordo com qualquer uma
25 das modalidades de 30 a 43, caracterizado pelo fato de incluir pelo menos 30 mL da composição antisséptica catiônica multivalente.

45. Kit para tratamento bucal, de acordo com qualquer uma
das modalidades de 30 a 44, caracterizado pelo fato de incluir pelo menos dois

recipientes de dose unitária de 15 mL da composição antisséptica catiônica multivalente.

46. Kit para tratamento bucal, de acordo com qualquer uma das modalidades de 30 a 45, caracterizado pelo fato de que a composição
5 umectante é fornecida em uma quantidade suficiente para pelo menos uma aplicação aos tecidos bucais do indivíduo, usando-se de 1 a 10 gramas por aplicação.

47. Kit para tratamento bucal, de acordo com qualquer uma das modalidades de 30 a 46, caracterizado pelo fato de que a composição
10 umectante aderente é fornecida em uma quantidade suficiente para pelo menos 4 aplicações aos tecidos bucais do indivíduo, usando-se de 1 a 10 gramas por aplicação.

48. Kit para tratamento bucal, de acordo com a modalidade 47, caracterizado pelo fato de que a composição umectante é fornecida em pelo
15 menos 4 embalagens de dose unitária contendo de 1 a 10 gramas por embalagem.

49. Kit para tratamento bucal, de acordo com qualquer uma das modalidades de 30 a 48, caracterizado pelo fato de que a composição umectante é fornecida em um recipiente único.

20 50. Kit para tratamento bucal, de acordo com qualquer uma das modalidades de 30 a 49, caracterizado pelo fato de que a composição umectante tem um encolhimento menor que 10 por cento, quando seca sob condições ambientes.

25 51. Kit para tratamento bucal, de acordo com qualquer uma das modalidades de 30 a 50, caracterizado pelo fato de que a composição umectante aderente, quando seca sobre uma superfície sob condições ambientes, não pode ser descolada da superfície em uma peça única.

52. Kit para tratamento bucal, de acordo com qualquer uma das modalidades de 30 a 51, caracterizado pelo fato de que a composição umectante, quando seca sobre uma superfície sob condições ambientes, não forma um filme auto-suportante.

5 53. Kit para tratamento bucal, de acordo com qualquer uma das modalidades de 30 a 52, caracterizado pelo fato de compreender, adicionalmente, uma composição desbridante.

54. Kit para tratamento bucal, de acordo com a modalidade 53, caracterizado pelo fato de que a composição desbridante compreende peróxido de hidrogênio estabilizado com um componente que mantém a composição desbridante a um pH de 2,5 a 4, e sendo que a composição desbridante exclui essencialmente qualquer componente que cause um precipitado ao ser combinado com um antisséptico catiônico multivalente usado na composição antisséptica catiônica multivalente, quando testado de acordo com Método de
10
15 Teste F.

55. Kit para tratamento bucal, de acordo com a modalidade 54, caracterizado pelo fato de que o peróxido de hidrogênio é estabilizado com um componente tampão selecionado do grupo consistindo em ácidos carboxílicos de alquila monovalente e ácidos alquil fosfóricos, sendo que o grupo alquila
20 compreende, opcionalmente, uma cadeia carbônica substituída com, ou interrompida por, um ou mais átomos N, O ou S, álcoois alquílicos polietoxilados e/ou propoxilados terminados com fosfato ou carboxilato, ácidos alfa-hidróxi, aminoácidos, ácido fosfórico e ácido bórico, sendo que o componente tampão é selecionado e usado a concentrações tais que um
25 precipitado não seja formado quando o componente tampão é combinado com um antisséptico catiônico multi-valente.

56. Kit para tratamento bucal, de acordo com qualquer uma das modalidades 53, 54 e 55, caracterizado pelo fato de que a composição

desbridante é fornecida em uma quantidade suficiente para pelo menos uma aplicação aos tecidos bucais do indivíduo.

57. Kit para tratamento bucal, de acordo com a modalidade 56, caracterizado pelo fato de que a composição desbridante é fornecida em pelo menos 4 recipientes de dose unitária, cada qual contendo uma quantidade suficiente para uma única aplicação aos tecidos bucais do indivíduo.

58. Kit para tratamento bucal, de acordo com a modalidade 57, caracterizado pelo fato de que a composição desbridante é fornecida em um recipiente único, em uma quantidade suficiente para pelo menos 4 aplicações aos tecidos bucais do indivíduo.

59. Kit para tratamento bucal, de acordo com qualquer uma das modalidades de 30 a 58, caracterizado pelo fato de compreender, adicionalmente, uma composição para tratamento bucal adicional selecionada do grupo consistindo em um enxaguatório bucal, um creme dental, uma composição para tratamento dos lábios, uma composição para tratamento bucal e combinações dos mesmos.

60. Kit para tratamento bucal, de acordo com qualquer uma das modalidades de 30 a 59, caracterizado pelo fato de compreender, adicionalmente, uma pluralidade de ferramentas aplicadoras para aplicar pelo menos uma composição aos tecidos bucais de um indivíduo.

61. Kit para tratamento bucal, de acordo com a modalidade 60, caracterizado pelo fato de que a pluralidade de ferramentas aplicadoras é selecionada do grupo consistindo em chumaços, chumaços com sucção, escovas de dentes, escovas de dentes com sucção e combinações dos mesmos.

62. Kit para tratamento bucal, de acordo com a modalidade 60 ou 61, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma porção da pluralidade de ferramentas aplicadoras é embalada de modo que o uso da pelo menos

uma porção da pluralidade de ferramentas aplicadoras mostre conformidade com pelo menos uma porção de um protocolo para tratamento dos tecidos bucais de um indivíduo.

63. Kit para tratamento bucal, de acordo com a modalidade 62,
5 caracterizado pelo fato de que a pelo menos uma porção da pluralidade de ferramentas aplicadoras é embalada com uma indicação de pelo menos um período para aplicação de pelo menos uma composição fazendo parte do kit.

64. Kit para tratamento bucal, de acordo com a modalidade 63,
10 caracterizado pelo fato de que a indicação consiste em um código de cor, um símbolo, uma imagem ou um número impresso.

65. Kit para tratamento bucal, de acordo com qualquer uma das modalidades de 60 a 64, caracterizado pelo fato de compreender uma pluralidade de embalagens, sendo que cada embalagem contém pelo menos um componente do kit selecionado do grupo consistindo em uma ferramenta
15 aplicadora, um Yankaeur de sucção, um cateter de sucção, um conector em Y, um cabo adaptador para vácuo, uma composição antisséptica catiônica multivalente, uma composição umectante aderente, uma composição desbridante, outros produtos para tratamento bucal e uma combinação dos mesmos.

20 66. Kit para tratamento bucal, de acordo com a modalidade 65, caracterizado pelo fato de que a embalagem é uma bolsa, uma caixa, uma bandeja ou uma combinação dos mesmos.

67. Método para hidratação durante a descolonização de tecidos de mamífero, sendo o dito método caracterizado pelo fato de compreender:

25 aplicar uma composição antisséptica catiônica multivalente ao tecido, e

aplicar uma composição umectante aderente a pelo menos uma porção do mesmo tecido,

sendo que o tecido de mamífero consiste em tecidos bucais de um indivíduo,

sendo que o antisséptico catiônico multivalente é diferente de um íon metálico, e

5 sendo que, quando a composição umectante aderente inclui um composto aniônico, este é tal que a composição antisséptica catiônica multivalente combinada com a composição umectante aderente obtém uma redução log no número de células bacterianas viáveis de pelo menos 2, quando 10^6 ufc de *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) são combinadas com uma
10 mistura de 1,1 g da composição umectante aderente e 1,5 g de uma composição antisséptica catiônica multivalente contendo 0,12%, em peso, do antisséptico catiônico multivalente de acordo com o Método de Teste B. e

sendo que o composto aniônico é selecionado do grupo consistindo em poliânions de policarboxilatos, polissulfonatos, polissulfatos e
15 polifosfatos, quelantes, tampões inorgânicos, ânions de sulfatos de alquila, sulfatos de arila, sulfonatos de alquila, sulfonatos de arila, carboxilatos de alquila, carboxilatos de arila, fosfatos de alquila, fosfatos de arila e combinações dos mesmos, sendo que os grupos alquila têm um comprimento de cadeia maior que quatro átomos de carbono e os grupos arila incluem pelo
20 menos 6 átomos de carbono.

68. Método para hidratação durante a descolonização de tecidos de mamífero, sendo o dito método caracterizado pelo fato de compreender:

aplicar uma composição antisséptica catiônica multivalente ao tecido, e
25 aplicar uma composição umectante aderente a pelo menos uma porção do mesmo tecido,

sendo que o tecido de mamífero consiste em tecidos bucais de um indivíduo,

sendo que o antisséptico catiônico multivalente é diferente de um íon metálico, e

sendo que, quando a composição umectante aderente inclui um composto aniônico, este é tal que mais de 40 por cento do antisséptico catiônico multivalente, que era solúvel na composição antisséptica catiônica multivalente, permanece solúvel quando a composição antisséptica catiônica multivalente e a composição umectante aderente são combinadas. e

sendo que o composto aniônico é selecionado do grupo consistindo em poliânions de policarboxilatos, polissulfonatos, polissulfatos e polifosfatos, quelantes, tampões inorgânicos, ânions de sulfatos de alquila, sulfatos de arila, sulfonatos de alquila, sulfonatos de arila, carboxilatos de alquila, carboxilatos de arila, fosfatos de alquila, fosfatos de arila e combinações dos mesmos, sendo que os grupos alquila têm um comprimento de cadeia maior que quatro átomos de carbono e os grupos arila incluem pelo menos 6 átomos de carbono.

69. Kit para tratamento bucal, caracterizado pelo fato de compreender:

uma composição antisséptica catiônica multivalente compreendendo um antisséptico catiônico multivalente, e

uma composição umectante aderente,

sendo que cada composição se destina à aplicação aos tecidos bucais de um indivíduo,

sendo que o antisséptico catiônico multivalente é diferente de um íon metálico, e

sendo que, quando a composição umectante aderente inclui um composto aniônico, este é tal que a composição antisséptica catiônica multivalente combinada com a composição umectante aderente obtém uma redução log no número de células bacterianas viáveis de pelo menos 2, quando

10⁶ ufc de *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) são combinadas com uma mistura de 1,1 g da composição umectante aderente e 1,5 g de uma composição antisséptica catiônica multivalente contendo 0,12%, em peso, do antisséptico catiônico multivalente de acordo com o Método de Teste B. e

5 sendo que o composto aniônico é selecionado do grupo consistindo em poliânions de policarboxilatos, polissulfonatos, polissulfatos e polifosfatos, quelantes, tampões inorgânicos, ânions de sulfatos de alquila, sulfatos de arila, sulfonatos de alquila, sulfonatos de arila, carboxilatos de alquila, carboxilatos de arila, fosfatos de alquila, fosfatos de arila e
10 combinações dos mesmos, sendo que os grupos alquila têm um comprimento de cadeia maior que quatro átomos de carbono e os grupos arila incluem pelo menos 6 átomos de carbono.

70 Kit para tratamento bucal, caracterizado pelo fato de compreender:

15 uma composição antisséptica catiônica multivalente compreendendo um antisséptico catiônico multivalente, e

uma composição umectante aderente,

sendo que cada composição se destina à aplicação aos tecidos bucais de um indivíduo,

20 sendo que o antisséptico catiônico multivalente é diferente de um íon metálico, e

sendo que, quando a composição umectante aderente inclui um composto aniônico, este é tal que mais de 40 por cento do antisséptico catiônico multivalente, que era solúvel na composição antisséptica catiônica multivalente, permanece solúvel quando a composição antisséptica catiônica
25 multivalente e a composição umectante aderente são combinadas. e

sendo que o composto aniônico é selecionado do grupo consistindo em poliânions de policarboxilatos, polissulfonatos, polissulfatos e

polifosfatos, quelantes, tampões inorgânicos, ânions de sulfatos de alquila, sulfatos de arila, sulfonatos de alquila, sulfonatos de arila, carboxilatos de alquila, carboxilatos de arila, fosfatos de alquila, fosfatos de arila e combinações dos mesmos, sendo que os grupos alquila têm um comprimento
5 de cadeia maior que quatro átomos de carbono e os grupos arila incluem pelo menos 6 átomos de carbono.

71. Método, de acordo com a modalidade 67 ou 68, ou o kit para tratamento bucal, de acordo com a modalidade 69 ou 70, caracterizado pelo fato de que a composição umectante aderente, quando seca, não forma
10 um filme auto-suportante.

72. Método para hidratação dos tecidos bucais de um paciente que necessite de entubação, sendo o dito método caracterizado pelo fato de compreender:

aplicar uma composição umectante a pelo menos uma porção dos tecidos bucais, de um tubo endotraqueal, ou de ambos,

15 inserir um tubo endotraqueal através da cavidade bucal do paciente, e para dentro da traquéia do paciente,

sendo que o tubo endotraqueal é revestido ou impregnado com um antisséptico catiônico,

sendo que a composição umectante essencialmente exclui
20 qualquer componente que cause um precipitado ao ser combinado ao antisséptico catiônico, quando testado de acordo com o Método de Teste F, e

sendo que o antisséptico catiônico é diferente de um íon metálico.

73. Kit, caracterizado pelo fato de compreender:

uma composição umectante para aplicação aos tecidos bucais, a
25 um tubo endotraqueal, ou a ambos, e

pelo menos um tubo endotraqueal,

sendo que o tubo endotraqueal é revestido ou impregnado com um antisséptico catiônico, sendo que a composição umectante essencialmente

exclui qualquer componente que cause um precipitado ao ser combinado ao antisséptico catiônico, quando testado de acordo com o Método de Teste F, e

sendo que o antisséptico catiônico é diferente de um íon metálico.

- Os objetivos e vantagens desta invenção são ilustrados
- 5 adicionalmente pelos exemplos a seguir, porém, os materiais e quantidades particulares relatados nestes exemplos, bem como outras condições e detalhes, não devem ser interpretados para limitar indevidamente esta invenção.

EXEMPLOS

10

TABELA 1. GLOSSÁRIO DE COMPONENTES

Siglas	Descrição	Nome comercial	Fonte	Localização
-	Gel de aloe vera	Concentrado de gel de aloe vera	Concentrated Aloe Corporation	Ormond Beach, FL, EUA
-	Gel de aloe vera	Suco de folhas de Aloe Barbadensis, 1x, descolorido	Terry Laboratories	Chicago, IL, EUA
-	Sulfimida benzóica, sal sódico a 97%	Sacarina sódica	Alfa Aesar, lote n° IN000161	Pelham, NH, EUA
-	Carbômero 954	Carbopol 954	BFGoodrich, lote n° 6900029	Cleveland, OH, EUA
-	L-carvona	-	Ungerer & Co	Lincoln Park, NJ, EUA

Siglas	Descrição	Nome comercial	Fonte	Localização
CHG	Digluconato de clorexidina	Gluconato de clorexidina 20% USP (18,6%, peso,/peso)	American International Chemical Inc.	Framingham, MA, EUA
-	Ácido cítrico anidro	-	Sigma, lote nº 023K0023	St. Louis, MO, EUA
-	ácido D-glicônico		Aldrich	St. Louis, MO, EUA
-	Glicerol	Glicerina USP	J.T. Baker	Phillipsburg, NJ, EUA
-	Glicerol	Glicerina USP	Ecogreen	Cranbury, NJ, EUA
-	Polimetacrilato de glicerila	-	International Specialty Products (ISP)	Wayne, NJ, EUA
HEC	(hidróxi etil celulose)	Natrosol 250H	Hercules	Shandong China
-	Hidroxipropil goma guar	Jaguar HP60	Rhodia	Cranbury, NJ, EUA
HPMC	Hidróxi propil metil celulose	Methocel K100M Premium	Dow Chemical Company	Midland, MI, EUA

Siglas	Descrição	Nome comercial	Fonte	Localização
-	Mentol USP	-	Sharp Menthol India Ltd	Delhi, Índia
-	Metil parabeno	-	Sharon Laboratories	Israel
-	Hortelã - Natural	-	Intarome	Norwood, NJ, EUA
H ₃ PO ₄	Ácido fosfórico a 85%	-	Aldrich Chemical Co., lote n° 11430KY	Milwaukee, WI, EUA
KCl	Cloreto de potássio	-	J.T. Baker, lote n° G28H00	Phillipsburg, NJ, EUA
-	Sorbato de potássio	-	J.T. Baker, lote n° E27620	Phillipsburg, NJ, EUA
-	Propil parabeno	-	Sharon Laboratories	Israel
C ₆ H ₅ CO ONa	Benzoato de sódio	-	Alfa Aesar, lote n° 10102000	Pelham, NH, EUA
NaCMC	Carboximetil celulose sódica	-	Fisher Scientific Co., lote n° 794429	Fairlawn, NJ, EUA
NaCl	Cloreto de sódio	Sal de cozinha	Sigma-Aldrich	St. Louis, MO, EUA
NaCl	Cloreto de sódio	Sal de cozinha	J.T. Baker, lote n° G32468	Phillipsburg, NJ, EUA

Siglas	Descrição	Nome comercial	Fonte	Localização
NaOH	Hidróxido de sódio	-	Titristar, lote nº 3120	Gibbstown, NJ, EUA
-	Menta - imitação	-	Belwood Aromatics	Ringwood, NJ, EUA
H ₂ O	Água - água destilada purificada	-	3M Laboratory	St. Paul, MN, EUA
-	Goma de xantana	Keltrol TF	CP Kelco	San Diego, CA, EUA
-	Xilitol	Xilitol NF/FCC	American International Chemical Inc.	Framingham, MA, EUA
-	Xilitol	Xilitol NF/FCC	Futian Pharmaceutical	Melbourne, FL, EUA

TABELA 2. EXEMPLOS COMPARATIVOS DE UMECTANTES BUCAIS COMERCIALMENTE DISPONÍVEIS

Número do exemplo comparativo	Nome do produto	Fabricante	Ingredientes (em ordem de predominância, conforme apresentado no rótulo do produto)
C1	Biotene ORALBALAN CE gel	Laclede Inc.	Hidrolisado de amido hidrogenado, polimetacrilato de glicerina, xilitol, hidróxi etil celulose, beta-d-glicose, lactoperoxidase, lisozima, lactoferrina, glicose oxidase, tiocianato de potássio, aloe vera

Número do exemplo comparativo	Nome do produto	Fabricante	Ingredientes (em ordem de predominância, conforme apresentado no rótulo do produto)
C2	KIMVENT Mouth Moisturizer	Kimberly- Clark	Água purificada, propileno glicol, sorbitol, hidróxi propil metil celulose, dimeticona, sabor, xilitol, gel de aloe vera, sorbato de potássio, benzoato de sódio, cloreto de potássio, cloreto de sódio
C3	TOOTHETTE Mouth Moisturizer	Sage Products Inc.	Água, óleo de coco, xilitol, sabor de menta, carbóxi metil celulose sódica, acetato de vitamina E, óleo de menta, carbômero 974, polissorbato 20, polissorbato 80, sorbato de potássio, cloreto de cetilpiridínio
C4	Biotene Mouthwash	Laclede Inc.	Água purificada, propileno glicol, xilitol, poliglicitol, poloxâmero 407, hidróxi etil celulose, benzoato de sódio, ácido benzóico, hortelã natural, fosfato de sódio, gluconato de zinco, lactato de cálcio, aloe vera, tiocianato de potássio, enzimas naturais: lactoferrina, lisozima, lactoperoxidase, glicose oxidase

TABELA 3. EXEMPLOS DE FORMULAÇÕES DE UMECTANTES

Número do exemplo	Nome do exemplo	Ingredientes (% peso/peso)
Ex 1	Exemplo 1	Água purificada (87,8%), xilitol (5%), glicerol (5%), goma xantana (1,6%), hidróxi propil metil celulose (0,5%), gel de aloe vera (0,1%)
Ex 2	Exemplo 2	Água purificada (87,8%), xilitol (5%), glicerol (5%), hidróxi propil goma guar (1,6%), hidróxi propil metil celulose (0,5%), gel de aloe vera (0,1%)
Ex 3	Exemplo 3	Água purificada (87,8%), xilitol (5%), glicerol (5%), hidróxi propil goma guar (1,6%), hidróxi propil metil celulose (0,5%), digluconato de clorexidina (0,12%), gel de aloe vera (0,1%)
Ex 4	Exemplo 4	Água purificada (80,71%), glicerina (15%), hidróxi propil goma guar (1%), hidróxi etil celulose (1%), xilitol(1%), gel de aloe vera(1%), metil parabeno(0,2%), propil parabeno (0,04%), imitação de menta (0,0225%), mentol (0,015%), hortelã natural (0,01%), L-carvona (0,0025%)

MÉTODO DE TESTE A - TESTE DE VISCOSIDADE

Para Exemplos selecionados, a viscosidade foi medida a aproximadamente 22°C, à pressão ambiente, usando-se um viscosímetro Brookfield, modelo LVT com fusos Brookfield LV. O menor fuso e a mais baixa velocidade são sempre escolhidos para cada amostra específica, de modo que o viscosímetro estava funcionando no meio desse intervalo. Todas as amostras foram deixadas equilibrar a aproximadamente 22°C durante 24 horas, antes da

- medição. De preferência, a viscosidade é tomada à velocidade mais baixa possível enquanto se permanece dentro do intervalo de 10 a 90% e, de preferência, de 20 a 80% no viscosímetro. Em todos os casos, o tamanho da amostra e a geometria do recipiente foram escolhidos de modo a assegurar
- 5 que não ocorressem efeitos de parede. O termo "efeitos de parede" significa que o valor de viscosidade não é afetado pelo recipiente, sendo essencialmente equivalente à viscosidade tomada em um recipiente infinitamente grande. Por essa razão, as amostras com viscosidade mais baixa precisaram de um maior tamanho de amostra para acomodar os fusos maiores.
- 10 A viscosidade de cada amostra foi tomada como a mais alta leitura relativamente estável obtida.

TABELA 4. RESULTADOS QUANTO À VISCOSIDADE

Número do exemplo	Nome do produto	Viscosidade (cps)
C1	ORALBALANCE Gel	>2.000.000
C2	KIMVENT Mouth Moisturizer	80.000
C3	TOOTHETTE Mouth Moisturizer	1.810.000
C4	Biotene Mouthwash	18
Exemplo 1	Exemplo 1	80.000
Ex 2	Exemplo 2	290.000
Ex 3	Exemplo 3	Não testados
Ex 4	Exemplo 4	77.000

MÉTODO DE TESTE B - TESTE DE EFICÁCIA MICROBICIDA

- Este método de teste demonstra a compatibilidade (ou
- 15 incompatibilidade) do enxaguatório bucal microbicida PERIDEX com os

umectantes bucais, mediante o teste das misturas com a bactéria *Pseudomonas aeruginosa*. Se a atividade do PERIDEX misturado com um umectante não for estatisticamente menor que a atividade do PERIDEX por si só, então pode-se dizer que o umectante é compatível com PERIDEX. A razão entre PERIDEX:umectante foi escolhida de modo a imitar o uso real do produto. Quando o PERIDEX é aplicado com o uso de um chumaço a um paciente ventilado, aproximadamente 1 a 2 gramas ficam retidos na cavidade bucal. Muitos umectantes são fornecidos em embalagens com doses unitárias de 2 g, a partir das quais pode-se aplicar aproximadamente 1 a 2 gramas. Neste teste, a atividade microbida das misturas de PERIDEX e umectantes é testada mediante a inoculação de 1 mL da mistura com um inóculo das bactérias. No tempo de exposição especificado, um neutralizador para CHG e peróxido de hidrogênio é adicionado, os tubos são submetidos a vórtice, diluídos serialmente e colocados em placas para contagem de bactérias sobreviventes.

PREPARAÇÃO DE AMOSTRAS PARA O TESTE DE EFICÁCIA MICROBIDA

As misturas de teste foram preparadas em 2 teores (4,8 g ou 6,4 g) de cada um dos umectantes acima com 9 g de solução de PERIDEX. PERIDEX é uma solução de 0,12% gluconato de clorexidina (1, 11-hexametileno bis [5-(p-clorofenil) biguanido] di-D-gluconato) em uma base contendo água, 11,6% de álcool, glicerina, PEG-40 diisoestearato de sorbitano, sabor, sacarina sódica e Azul FD&C nº 1, disponível comercialmente junto à 3M ESPE Dental Products, de St. Paul, MN, EUA. As misturas resultantes foram submetidas a vórtice para misturar vigorosamente durante um período de 2 minutos. As misturas foram deixadas incubar durante 15 minutos antes da centrifugação a 5.000 rpm durante 30 min. As amostras foram centrifugadas de modo a decantar o material insolúvel. Após a centrifugação, o sobrenadante foi cuidadosamente transferido para um novo frasco e submetido ao Teste de

eficácia microbicida, vide Tabela 5, e ao Teste de recuperação de CHG por HPLC, vide Tabela 7.

ORGANISMO DE TESTE PARA O TESTE DE EFICÁCIA MICROBICIDA

O organismo de teste para esse ensaio foi *Pseudomonas*
5 *aeruginosa* (ATCC 27853). A suspensão inicial foi preparada suspendendo-se colônias bacterianas obtidas de uma placa de cultura deixada de um dia para outro em ágar tripticase de soja em água tamponada com fosfato (PBW). A PBW foi preparada conforme exposto a seguir: A 500 ml de água desionizada adicionou-se 0,34 g de fosfato dihidrogênio de potássio. O pH foi ajustado para
10 7,2 usando-se 10 N de hidróxido de sódio. O conteúdo foi diluído até 1 litro com o uso de água desionizada. Esse material foi esterilizado em filtro. um padrão de turbidez com 0,5 McFarland foi usado para se obter uma densidade celular de cerca de $1,5 \times 10^8$ UFC/mL.

MATERIAIS DE TESTE PARA O TESTE DE EFICÁCIA MICROBICIDA

15 Cada umectante foi misturado com PERIDEX em razões definidas conforme descrito acima. O PERIDEX e o umectante foram pesados em frascos de vidro, e misturados em vórtice durante um período de 2 minutos. As amostras de umectante contendo CHG não foram misturadas com PERIDEX. O teste foi realizado com 1 mL das misturas. Amostras de 1 mL em duplicata
20 foram transferidas para tubos cônicos de 50 mL com uma pipeta de deslocamento positivo. Os controles para a realização de testes consistiam em 1 mL de PBW (para enumeração direta do inóculo) e 1 mL de PERIDEX.

PREPARAÇÃO DE INÓCULO PARA O TESTE DE EFICÁCIA MICROBICIDA

O inóculo foi preparado diluindo-se a suspensão inicial 10 vezes
25 em PBW. A suspensão de inóculo foi enumerada no início e no fim do período de teste. A contagem final estava dentro de 0,1 log/mL da contagem inicial. Cada amostra para teste de 1 mL foi inoculada com aproximadamente 5,8 logs de bactérias.

Caldo neutralizante: O caldo D/E consiste em caldo neutralizante Dey Engley, adquirido sob a forma de sólido e reconstituído de acordo com as instruções do Difco Laboratories, de Detroit, Michigan, EUA. O caldo D/E foi suplementado com catalase esterilizada em filtro (obtida de fígado bovino, Calbiochem, 0,2 g/litro de caldo) imediatamente antes do uso.

MÉTODO DE TESTE B - MEDIÇÃO DA ATIVIDADE MICROBICIDA

Quarenta microlitros do inóculo bacteriano foram adicionados a um mL das misturas para teste, que foi então submetido a vórtice e deixado repousar à temperatura ambiente. A temporização teve início assim que as bactérias foram adicionadas. Após 2,5 minutos, 20 mL de caldo D/E contendo catalase foram adicionados e submetidos a vórtice vigorosamente.

As diluições foram preparadas em PBW, e 1 mL, em duplicata, foi pipetado em placas Aerobic Count Petrifilm, da 3M Company. Todas as placas foram incubadas a 35°C durante 43 horas. As placas foram contadas com o leitor de placas 3M Petrifilm Plate Reader, e confirmadas manualmente. As unidades formadoras de colônia (UFCs) foram contadas, calculou-se a média das placas em duplicata e o resultado foi multiplicado pelo fator de diluição para UFC/mL, e multiplicado pelo volume total de teste após a neutralização (21 mL) para a UFC/amostra para teste. Foi calculada a média de log₁₀ de UFC/teste para os testes em duplicata, e a redução de log₁₀ foi calculada a partir das amostras de controle de PBW.

As misturas de PERIDEX com os exemplos comparativos C1, C2 e C3, e com os exemplos experimentais Ex 1, Ex 2 e Ex 3 foram testadas de acordo com o Teste de Eficácia Microbica, acima. Os resultados são mostrados na Tabela 5, abaixo. As misturas de PERIDEX com KIMVENT Mouth Moisturizer, 3M Xanthan Gel e 3M Guar Gel não tiveram impacto significativo sobre a eficácia microbica do CHG. Todas mostraram um desempenho equivalente ao do enxaguatório bucal PERIDEX testado sob as

mesmas condições. O produto 3M Guar Gel com 0,12% de CHG também teve desempenho similar ao do controle de PERIDEX. Em contraste, as misturas de PERIDEX com ORALBALANCE Gel e com TOOTHETTE Mouth Moisturizer fizeram diminuir significativamente a eficácia microbica do CHG. Ambos os

5 umectantes ORALBALANCE Gel e TOOTHETTE obtiveram uma redução log menor que 2 na contagem de bactérias.

TABELA 5. RESULTADOS PARA O MÉTODO DE TESTE B - TESTE DE EFICÁCIA

<u>MICROBICIDA</u>			
Número do exemplo de umectante	Gramas de PERIDEX	Gramas de umectante	Log de redução
C1	1,5	0,8	1,5
C1	1,5	1,1	1,5
C3	1,5	0,8	0,5
C3	1,5	1,1	0,6
Ex 1	1,5	0,8	4,6
Ex 1	1,5	1,1	5,0
Ex 2	1,5	0,8	5,4
Ex 2	1,5	1,1	5,7
Ex 3	0	1,1	4,3
Controle*	1,5	0	5,7

* Controle = somente PERIDEX

10

O umectante bucal TOOTHETTE C3 foi testado em razões crescentes de umectante:PERIDEX, de acordo com o Teste de Eficácia

Microbícida, descrito acima. Os resultados são mostrados na Tabela 6, abaixo. Uma eliminação virtualmente completa das bactérias é obtida com o PERIDEX, quando este não é inibido pelo umectante C3. Entretanto, uma quantidade tão pequena como 0,2 gramas de umectante TOOTHETTE impacta a eficácia microbícida do PERIDEX. Com teores crescentes de umectante C3, a redução log é reduzida ainda mais.

As misturas para teste adicionais foram preparadas em uma faixa de teores (1,2 g, 2,4 g, 4,8 g, 6,0 g e 6,4 g) de umectante C3 comercialmente disponível (TOOTHETTE Mouth Moisturizer), cada qual adicionado por pesagem a um frasco contendo 9 g de solução de PERIDEX. As misturas resultantes foram submetidas a vórtice durante um período de 2 minutos. As misturas foram deixadas incubar durante 15 minutos antes da centrifugação a 5.000 rpm durante 30 min. Após a centrifugação, o sobrenadante foi cuidadosamente transferido para um novo frasco e submetido ao Teste de Eficácia Microbícida, vide Tabela 6, e ao Teste de recuperação de CHG por HPLC, vide Tabela 8.

TABELA 6. RESULTADOS DO TESTE DE EFICÁCIA MICROBÍCIDA

QUANTIDADES CRESCENTES DO UMECTANTE C3

Gramas de umectante C3	Gramas de PERIDEX	Média de redução log
0,2	1,5	1,9
0,4	1,5	1,3
0,8	1,5	0,5
1,0	1,5	0,6
1,1	1,5	0,6
Controle 0,0	1,5	5,7

MÉTODO DE TESTE C - PORCENTAGEM DE RECUPERAÇÃO DE CHG VIA ANÁLISE POR HPLC

A análise por HPLC foi realizada para aproximar a quantidade de CHG disponível, não "inibido" pelo umectante. Foram realizadas análises por HPLC em gradiente de fase reversa das soluções/suspensões obtidas, usando-se um sistema Agilent 1200 SLMSD consistindo em uma bomba binária SL, um autoamostrador para placa com poços, um compartimento aquecido para a coluna e um detector de absorbância por conjunto de diodos (DAD). As separações foram realizadas sob as seguintes condições cromatográficas. O volume de injeção de amostra foi de 10 µL. A coluna de HPLC usada era uma coluna de 4,6 x 75 mm Zorbax 3,5 µm SB-C18 (Agilent). A temperatura da coluna foi mantida em 35°C. A vazão era de 0,5 mL/min. A fase móvel consistia em 2 misturas de solvente: solvente A = 100% de água + 0,1% v/v de TFA, e solvente B = 100% de metanol + 0,1% v/v de TFA. Usou-se uma fase móvel de gradiente linear programada: 90/10 de Solvente A/Solvente B (espera de 0 minuto) até 100% de B (espera de 5 minutos) ao longo de oito minutos (linear). Retorno às condições iniciais, 5 minutos de re-equilíbrio. O tempo de eluição para clorexidina foi de aproximadamente 13,1 minutos. A detecção foi feita por UV-VIS a 258 nm (referência = 450 nm). Uma curva de calibração por regressão linear da resposta equivalente a clorexidina foi realizada usando-se soluções volumétricas padrão em 4 teores de base livre de clorexidina. Os padrões foram analisados tanto antes como depois das injeções de amostra. Calculou-se uma média dos dados de absorbância a partir de injeções em duplicata de cada amostra, bem como de amostras em duplicata, e as concentrações foram determinadas com base nos padrões. As concentrações equivalentes de CHG foram calculadas com base na diferença de 1,78 vezes nos pesos moleculares. O controle de CHG-controle de PERIDEX é calculado como sendo 0,133%, em peso, a partir da HPLC.

Antes da análise por HPLC, as amostras foram preparadas do seguinte modo. Quantitativamente, transferiu-se para um frasco de 50 a 150 mg de cada uma das misturas para teste acima citadas. Uma quantidade de 5 mL de solvente para extração (90/10 água/metanol+0,1% v/v de TFA) foi adicionada às misturas para teste. Todas as amostras foram brevemente submetidas a vórtice e deixadas extrair/dissolver durante um período de 4 horas à temperatura ambiente, sobre um agitador orbital. Após a extração durante 4 horas, as amostras foram transferidas para frascos de HPLC. As amostras estavam prontas para análise por HPLC.

10 **TABELA 7. PORCENTAGEM DE RECUPERAÇÃO DE CHG POR HPLC NA PRESENÇA DE**

DIFERENTES TIPOS DE UMECTANTES

Umectante	Gramas de PERIDEX	Gramas de umectante	Porcentagem de recuperação de CHG
C1 (ORALBALANCE)	1,5	1,1	33,3%
C2 (KIMVENT)	1,5	1,1	104,4%
C3 (TOOTHETTE)	1,5	1,1	26,7%
Ex 1 (gel de xantana)	1,5	1,1	97,8%
Ex 2 (gel de guar)	1,5	1,1	106,7%
Ex 3 (gel de guar+CHG)	1,5	1,1	100,0%
Controle (somente PERIDEX)	1,5	0	100,0%

A porcentagem de recuperação de CHG solúvel foi comparada ao controle com o uso de 90% de água/10% de metanol/0,1% de TFA para solubilização do CHG

TABELA 8. PORCENTAGEM DE RECUPERAÇÃO DE CHG POR HPLC NA PRESENÇA DE DIFERENTES TEORES DE UMECTANTE

Gramas de umectante C3	Gramas de PERIDEX	Porcentagem de recuperação de CHG
0,2	1,5	40,3%
0,4	1,5	25,0%
0,8	1,5	18,2%
1,0	1,5	13,2%
Controle 0,0	1,5	100,0%

A porcentagem de recuperação de CHG solúvel foi comparada ao controle com o uso de 90% de água/10% de metanol/0,1% de TFA para solubilização do CHG.

Outras misturas para teste foram preparadas com quantidades diferentes de reagentes potencialmente inibidores, inclusive: carbopol e NaCl, cada qual adicionado por pesagem a um frasco contendo uma quantidade igual de solução de PERIDEX, resultando em misturas a 1:1 conforme mostrado na Tabela 9. As misturas resultantes foram submetidas a vórtice durante um período de 2 minutos. As misturas foram deixadas em repouso sob condições ambientes durante 15 minutos antes da centrifugação a 5.000 rpm durante 30 min. Após a centrifugação, o sobrenadante foi cuidadosamente transferido para um novo frasco e submetido ao Método de Teste C e ao Teste de recuperação de CHG por HPLC, vide Tabela 9.

TABELA 9 - PORCENTAGEM DE RECUPERAÇÃO DE CHG VIA HPLC NA PRESENÇA DE REAGENTES INIBIDORES

Descrição das amostras	Porcentagem de recuperação de CHG
solução a 1:1 de 1% Carbopol 954 : PERIDEX	17,91%
solução a 1:1 de 10% Carbopol 954 : PERIDEX	17,91%
solução a 1:1 de 1% NaCl : PERIDEX	38,91%
solução a 1:1 de 10% NaCl : PERIDEX	28,36%
Controle (somente PERIDEX)	100,00%

A porcentagem de recuperação de CHG solúvel foi comparada ao controle com o uso de 90% de água/10% de metanol/0,1% de TFA para solubilização do CHG

MÉTODO DE TESTE D - FORMAÇÃO DE FILME E FORMAÇÃO DE TORTA DO UMECTANTE

Uma quantidade de 0,2 gramas de um umectante foi adicionada por pesagem sobre o centro de um quadrado de 2,5 x 2,5 cm (1 x 1 polegada) marcado sobre uma placa de petri em plástico transparente, que consistia em uma placa estéril descartável em plástico de poliestireno com 15 mm (cat. nº 25384-088, VWR, West Chester, PA, EUA). Os 0,2 gramas de umectante foram espalhados de maneira uniforme para revestir completamente a área de 2,5 x 2,5 cm (1 x 1 polegada) da placa de petri em plástico transparente. Os filmes foram deixados secar à temperatura ambiente em condições de ar livre durante 2 horas. Após 2 horas, foram feitas observações visuais e físicas para cada filme seco. A fração de área ainda coberta pelo filme seco foi visualmente

observada. Os filmes foram fisicamente caracterizados descolando-se os mesmos da placa de plástico e observando-se a quantidade descolada da placa de petri em uma peça única, bem como a facilidade com que o filme pode ser rasgado ou rompido ao ser puxado. Os resultados são mostrados na

5 Tabela 10, abaixo.

TABELA 10. RESULTADOS DA FORMAÇÃO DE FILME DO UMECTANTE

Umectant e	Contração do filme	Descolamento do filme
C2	O filme encolheu significativamente. Somente 1/3 da área quadrada de 2,5 cm foi coberto.	A totalidade do filme foi removida como uma peça única. Tratava-se de um filme auto-suportante. A peça era elástica e não podia ser facilmente rompida ou rasgada.
Ex 1	A totalidade da área quadrada de 2,5 cm permaneceu revestida.	Não foi possível descolar da placa de petri nenhuma porção significativa do filme. Um filme auto-suportante não pôde ser recuperado.
Ex 2	A totalidade da área quadrada de 2,5 cm permaneceu revestida.	Aproximadamente ¼ da área revestida foi descolado sob a forma de uma peça única, antes da ruptura. O filme era muito fino, não-elástico e facilmente rasgável. A porção que podia ser removida formou um filme auto-suportante.

MÉTODO DE TESTE E - DEMONSTRAÇÃO DE ADERÊNCIA

DESCRIÇÃO GERAL DO MÉTODO PARA TESTE DE ADERÊNCIA

Uma composição umectante aderente foi definida pela facilidade com que a amostra de umectante tingido foi removida por lavagem de uma superfície de pele artificial VITRO-SKIN, disponível junto à IMS Inc. de Portland, ME, EUA. As amostras de umectante incluíam a Amostra competitiva C4, o Exemplo Ex 4, as diluições de Ex 4 em água destilada (representadas como porcentagens, em peso, de Ex 4), e água destilada por si só como controle.

MEDIÇÃO DA VISCOSIDADE DE AMOSTRAS DE UMECTANTE

A viscosidade de cada amostra de umectante ou de umectante diluído foi medida com o uso de um viscosímetro Brookfield modelo LVT com fusos Brookfield LV, conforme descrito no Teste de Viscosidade. A viscosidade de cada amostra é mostrada com os resultados na Tabela 11. Coloração das amostras de umectante para o Teste de Aderência:

Após a medição da viscosidade, cada amostra foi tingida para tornar a amostra de umectante facilmente visível em água. O corante foi selecionado de modo a garantir que não manchasse o VITRO-SKIN. Para o exemplo atual, os umectantes foram tingidos mediante a adição de 0,3 gramas de BETADINE (10% de iodo-povidona, disponível junto à Purdue Products L.P. de Stamford, CT, EUA) a 5 gramas de amostra de umectante ou de umectante diluído. O manchamento do VITRO-SKIN foi verificado colocando-se uma gota de BETADINE sobre o lado da topografia do VITRO-SKIN (preparado conforme descrito mais adiante neste documento), esperando durante 1 minuto, lavando com água destilada, e confirmando visualmente a ausência de cor. Para amostras de umectante que são incompatíveis com iodo-povidona, pode ser usado outro corante que, de maneira similar, não manche o VITRO-SKIN.

PREPARAÇÃO DE VITRO-SKIN PARA O TESTE DE ADERÊNCIA

O VITRO-SKIN foi pré-hidratado em uma câmara a 24°C (75°F)

com 45% de umidade relativa (RH). O VITRO-SKIN pré-hidratado foi recortado em quadrados de 2,5 x 2,5 cm (1 x 1 polegadas) e um marcador de tinta preta permanente foi usado para marcar as bordas do VITRO-SKIN, de modo a torná-las mais visíveis para manipulação. Os quadrados de VITRO-SKIN foram
5 mergulhados em água destilada durante 5 segundos para simular uma superfície úmida de tecido, e colocados no fundo de um recipiente de vidro de 236,6 mL (8 oz) seco, com o lado da topografia (não-brilhante) voltado para cima.

MÉTODO PARA TESTE DE ADERÊNCIA

10 Cada amostra tingida (0,5 gramas) foi pipetada sobre a superfície do quadrado de VITRO-SKIN preparado no fundo de seu recipiente de vidro de 236,6 mL (8 oz). Foram feitas observações quanto à interação de superfície entre a amostra e o VITRO-SKIN. Adicionou-se água destilada (25 mL) ao
15 recipiente, pipetando-se a água de modo a escorrer pelo lado do recipiente, cuidadosamente, para garantir que o contato entre a amostra e o VITRO-SKIN não fosse perturbado pelo fluxo de água. Após 1 minuto (com início no momento em que a água começa a entrar no recipiente) o VITRO-SKIN, bem como qualquer amostra tingida em contato com o mesmo, foi cuidadosamente removido do recipiente com o uso de pinças, colocado sobre uma toalha de
20 papel seca e limpa e, então, fotografado. A amostra foi cuidadosamente retornada ao recipiente e novamente submersa na água, onde foi deixada em repouso por aproximadamente 1 hora e 30 minutos. Após 1 hora e 30 minutos o VITRO-SKIN, bem como qualquer amostra tingida em contato com o mesmo, foi outra vez cuidadosamente removido do recipiente com o uso de pinças,
25 colocado sobre uma toalha de papel seca e limpa e, então, fotografado. As imagens fotografadas foram visualmente caracterizadas de acordo com a quantidade da área superficial coberta pela amostra tingida, a intensidade da amostra tingida, e a espessura relativa do filme ou do acúmulo de amostra

tingida restante sobre o VITRO-SKIN. Os resultados para aderência dos umectantes testados estão sumarizados na Tabela 11, com observações registradas feitas, inicialmente, após 1 minuto e após 1,5 horas.

TABELA 11. DEMONSTRAÇÃO DE ADERÊNCIA

Amostra	Viscosidade (cps)	Observações inicialmente após a amostra ser pipetada sobre o VITRO- SKIN	Observações após 1 minuto	Observações após 1,5 horas
C4	18	A amostra flui sobre toda a superfície do VITRO-SKIN e escorre da borda para o fundo do recipiente	Não restou qualquer amostra sobre o VITRO-SKIN Não-aderente	Não restou qualquer amostra sobre o VITRO-SKIN Não-aderente
Água	0	A amostra não molha bem o VITRO-SKIN e escorre da borda para o fundo do recipiente	Não restou qualquer amostra sobre o VITRO-SKIN Não-aderente	Não restou qualquer amostra sobre o VITRO-SKIN Não-aderente

Amostra	Viscosidade (cps)	Observações inicialmente após a amostra ser pipetada sobre o VITRO- SKIN	Observações após 1 minuto	Observações após 1,5 horas
10% do Ex 4	11,3	A amostra não molha completamente o VITRO-SKIN e a maior parte da mesma escorre da borda para o fundo do recipiente A quantidade de amostra restante sobre (molhando) o VITRO-SKIN é maior que aquela observada para a amostra de água.	Não restou qualquer amostra sobre o VITRO-SKIN Não-aderente	Não restou qualquer amostra sobre o VITRO-SKIN Não-aderente

Amostra	Viscosidade (cps)	Observações inicialmente após a amostra ser pipetada sobre o VITRO- SKIN	Observações após 1 minuto	Observações após 1,5 horas
15% do Ex 4	16,6	A amostra não molha completamente o VITRO-SKIN e a maior parte da mesma escorre da borda para o fundo do recipiente A quantidade de amostra restante sobre (molhando) o VITRO-SKIN é maior que aquela observada para a amostra com 10% de Ex 4.	Não restou qualquer amostra sobre o VITRO-SKIN Não-aderente	Não restou qualquer amostra sobre o VITRO-SKIN Não-aderente

Amostra	Viscosidade (cps)	Observações inicialmente após a amostra ser pipetada sobre o VITRO- SKIN	Observações após 1 minuto	Observações após 1,5 horas
25% do Ex 4	113	A amostra molha o VITRO-SKIN e a maior parte da mesma permanece em contato com o VITRO-SKIN. Parte escorre da borda para o fundo do recipiente. A quantidade de amostra restante sobre (molhando) o VITRO-SKIN é maior que aquela observada para a amostra com 15% de Ex 4.	Observa-se uma fina camada de amostra com coloração entre marrom claro e amarelo sobre metade da área do VITRO-SKIN. Aderente	Não restou qualquer amostra sobre o VITRO-SKIN. Não-aderente

Amostra	Viscosidade (cps)	Observações inicialmente após a amostra ser pipetada sobre o VITRO- SKIN	Observações após 1 minuto	Observações após 1,5 horas
33% do Ex 4	300	A amostra molha o VITRO-SKIN e a maior parte da mesma permanece em contato com o VITRO-SKIN. Parte escorre da borda para o fundo do recipiente. A quantidade de amostra restante sobre (molhando) o VITRO-SKIN é maior que aquela observada para a amostra com 25% de Ex 4.	Observa-se uma camada marrom escura/vermelha sobre 90% do VITRO-SKIN. Aderente	Não restou qualquer amostra sobre o VITRO-SKIN. Não-aderente

Amostra	Viscosidade (cps)	Observações inicialmente após a amostra ser pipetada sobre o VITRO- SKIN	Observações após 1 minuto	Observações após 1,5 horas
50% do Ex 4	1.734	A amostra forma um grande acúmulo sobre o VITRO- SKIN e quase a totalidade da amostra permanece em contato com o VITRO-SKIN. Muito pouco escorre da borda para o fundo do recipiente. A quantidade de amostra restante sobre (molhando) o VITRO-SKIN é maior que aquela observada para	Uma camada marrom escura/verme lha, mais espessa que aquela observada para a amostra com 33% de Ex 4, cobre 80% do VITRO-SKIN. O acúmulo original parece ainda estar intacto. Aderente	Não restou qualquer amostra sobre o VITRO-SKIN Não-aderente

Amostra	Viscosidade (cps)	Observações inicialmente após a amostra ser pipetada sobre o VITRO- SKIN	Observações após 1 minuto	Observações após 1,5 horas
Ex 4	77.000	A amostra forma um grande acúmulo sobre o VITRO-SKIN e a totalidade da amostra permanece em contato com o VITRO-SKIN. Nada escorre da borda para o fundo do recipiente. A totalidade do quadrado não está revestida porque a amostra de umectante está acumulada no centro.	Uma camada marrom escura/vermelha, mais espessa que aquela observada para a amostra com 50% de Ex 4, cobre 80% do VITRO-SKIN. O acúmulo original parece ainda estar intacto. Aderente	Observa-se uma fina camada vermelha/castanha cobrindo ~ 75% do VITRO-SKIN. Esta parece estar no mesmo local/área que o acúmulo original de amostra. Aderente

MÉTODO DE TESTE F – AVALIAÇÃO DA FORMAÇÃO DE PRECIPITADO

Acredita-se que alguns excipientes (inativos) possam formar um complexo com CHG, o qual é visível sob a forma de um precipitado. Dessa forma, o CHG que forma um complexo com um excipiente, ao formar um precipitado não estaria disponível para uma eficácia microbiciada. O propósito do teste quanto à formação de precipitado era observar o potencial de um excipiente para formar precipitados com CHG sob as condições de teste expostas a seguir.

Uma solução contendo 3,72% (peso/peso) de CHG foi preparada diluindo-se 18,6% peso/peso de solução de estoque de CHG em água. Amostras de soluções excipientes foram preparadas com água destilada em várias concentrações de excipientes, de acordo com as Tabelas de 12 a 16, abaixo. O pH das soluções foi, então, ajustado tanto para um baixo pH como para um alto pH com o uso ou de ácido glicônico ou de NaOH. Então, 6 mL de cada solução de amostra de excipiente ajustada quanto ao pH foram transferidos para um frasco separado, e uma quantidade igual (6 mL) de CHG a 3,72% foi adicionada para formar uma mistura a 1:1 (total de 12 mL). Após combinar a solução de CHG com a solução de excipiente, o frasco da mistura foi brevemente agitado para misturar. As misturas foram visualmente avaliadas quanto à presença/formação de precipitado em um intervalo de 30 minutos. Os resultados são mostrados nas Tabelas P1-P5, em que "S" significa que um precipitado foi observado, "N" significa que nenhum precipitado foi observado, "**1" significa que a mistura não pôde ser testada porque uma massa semelhante a gel se formou durante a adição do ácido glicônico para reduzir o pH, e "**2" significa que a mistura não pôde ser testada porque começou a espessar-se durante a adição de NaOH para elevar o pH. Para todas as amostras avaliadas quanto à formação de precipitado, a porcentagem em peso de CHG foi de 3,72%, o que era equivalente a 0,22 gramas de CHG. Como o

CHG tem um peso molecular de 897,8, cada amostra tinha 0,245 mMol de CHG, o que corresponde a 0,123 miliequivalentes de CHG.

TABELA 12

	P1	P2	P3	P4	P5	P6
Inativo	Sacarin a sódica	Sacarin a sódica	Sacarin a sódica	Sorbato de potássio	Sorbato de potássio	Sorbato de potássio
Porcentagem, em peso, de inativo	2,00	1,00	0,50	2,00	1,00	0,50
Inativo (gramas)	0,12	0,06	0,03	0,12	0,06	0,03
Baixo pH	3,98	4,00	3,95	5,40	5,09	4,65
Precipitação em baixo pH	S	S	S	*1	*1	*1
Alto pH	6,94	6,90	7,05	6,91	6,71	6,95
Precipitação em alto pH	S	S	S	S	S	S

TABELA 13

	P7	P8	P9	P10	P11	P12
Inativo	Benzoato de sódio	Benzoato de sódio	Benzoato de sódio	KCl	KCl	KCl
Porcentagem, em peso, de inativo	2,00	1,00	0,50	2,00	1,00	0,50

Inativo (gramas)	0,12	0,06	0,03	0,12	0,06	0,03
Baixo pH	5,22	4,74	4,50	3,84	3,80	4,12
Precipitação em baixo pH	S	S	S	S	S	N
Alto pH	7,07	7,11	7,18	7,10	7,21	7,09
Precipitação em alto pH	S	S	S	S	S	N

TABELA 14

	P13	P14	P15	P16	P17	P18
Inativo	NaCl	NaCl	NaCl	H ₃ PO ₄	H ₃ PO ₄	H ₃ PO ₄
Porcentagem, em peso, de inativo	2,00	1,00	0,50	2,00	1,00	0,50
Inativo (gramas)	0,12	0,06	0,03	0,12	0,06	0,03
Baixo pH	4,04	3,90	4,13	4,25	4,12	4,21
Precipitação em baixo pH	S	S	S	S	S	S
Alto pH	6,94	6,90	6,95	6,92	6,95	6,76
Precipitação em alto pH	S	S	S	S	S	S

TABELA 15

	P19	P20	P21	P22	P23	P24
Inativo	Ácido	Ácido	Ácido	NaCMC	NaCMC	NaCMC

	cítrico	cítrico	cítrico	(goma de celulose)	(goma de celulose)	(goma de celulose)
Porcentagem, em peso, de inativo	2,00	1,00	0,50	2,00	1,00	0,50
Inativo (gramas)	0,12	0,06	0,03	0,12	0,06	0,03
Baixo pH	4,00	4,18	3,98	4,31	4,24	4,23
Precipitação em baixo pH	S	S	S	S	S	S
Alto pH	6,95	6,96	7,04	7,04	6,96	7,36
Precipitação em alto pH	S	S	S	S	S	S

TABELA 16

	P25	P26	P27	P28	P29	P30
Inativo	Carbômero 954	Carbômero 954	Carbômero 954	Polimetacrilato de glicerila	Polimetacrilato de glicerila	Polimetacrilato de glicerila
Porcentagem, em peso, de inativo	2,00	1,00	0,50	2,00	1,00	0,50
Inativo (gramas)	0,12	0,06	0,03	0,12	0,06	0,03
Baixo pH	*2	*2	3,82	3,93	4,04	3,94

	P25	P26	P27	P28	P29	P30
Precipitação em baixo pH	*2	*2	S	S	S	S
Alto pH	*2	*2	*2	7,28	7,07	7,16
Precipitação em alto pH	*2	*2	*2	S	S	S

TABELA 17

	P31	P32	P33	P34	P35
Inativo	Hidroxipropil goma guar Jaguar HP-60	HEC Natrosol 250H	Gel de aloe vera	Goma de xantana	HPMC
Porcentagem, em peso, de inativo	1,0	1,0	1,0	1,6	0,5
Baixo pH	3,7	4,08	3,96	4,47	3,93
Precipitação em baixo pH	N	N	N	N	N
Alto pH	7,9	6,75	7,02	7,27	7,23
Precipitação em alto pH	N	N	N	N	N

PREPARAÇÃO DE AMOSTRAS PARA:**MÉTODO DE TESTE B2 – SEGUNDO TESTE DE EFICÁCIA MICROBICIDA****MÉTODO DE TESTE C2 – SEGUNDA PORCENTAGEM DE RECUPERAÇÃO DE CHG VIA****ANÁLISE POR HPLC**

Amostras adicionais foram preparadas para serem testadas por

HPLC e quanto à Eficácia Microbici da. Essas amostras adicionais foram selecionadas para representar alguns dos excipientes que também causaram precipitação, de acordo com os resultados mostrados nas Tabelas de 12 a 16. Os excipientes (inativos) escolhidos para esse experimento incluíam Carbômero, NaCMC, sacarina sódica e polimetacrilato de glicerila. Esses excipientes (inativos) foram preparados sob a forma de soluções a 0,5%, em peso/peso, e foram ajustadas para os valores de pH indicados na Tabela abaixo. Uma solução a 0,22%, em peso/peso de CHG foi preparada a um pH de 6. Todos os ajustes de pH foram feitos usando-se ácido glicônico ou hidróxido de sódio. Cada uma das soluções de excipiente acima (5 mL) foram misturadas com uma igual quantidade (5 mL) de solução de CHG (0,22%, em peso/peso). As misturas foram deixada em repouso durante 15 minutos sob condições ambientes, juntamente com uma solução de CHG para controle. Todas essas amostras foram centrifugadas a 14.000 g durante 15 minutos. Após a centrifugação, o sobrenadante foi cuidadosamente transferido para um novo frasco e submetido ao Teste de Eficácia Microbici da (MÉTODO DE TESTE B2) e ao teste por HPLC (MÉTODO DE TESTE C2), conforme exposto abaixo.

MÉTODO DE TESTE B2 – SEGUNDO TESTE DE EFICÁCIA MICROBICIDA

Para o Método de Teste B2 seguiu-se o Método de Teste B, acima, com as seguintes alterações:

1. A bactéria foi MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a metilicina), ATCC 33592, em vez de *P. auruginosa*.
2. O teor do inóculo foi de aproximadamente 6,2 logs, em vez de 5,8 logs.
3. O tempo de incubação com MRSA foi de 4 minutos, em vez de 2,5 minutos.
4. O neutralizador foi um Tampão Neutralizante, em vez do

Caldo Neutralizante D/E.

5. A incubação das placas de Petrifilm foi de 38 horas, em vez de 43 horas.

MÉTODO DE TESTE C2 POR HPLC – SEGUNDA PORCENTAGEM DE RECUPERAÇÃO DE

5 **CHG VIA ANÁLISE POR HPLC**

A análise por HPLC foi realizada para aproximar a quantidade de CHG disponível, não "inibido" pelo umectante. Foram realizadas análises por HPLC em gradiente de fase reversa das soluções/suspensões obtidas, usando-se um sistema Agilent 1100 consistindo em uma bomba binária, um
10 autoamostrador para 100 posições, um compartimento aquecido para a coluna e um detector de absorbância por conjunto de diodos (DAD). As separações foram realizadas sob as seguintes condições cromatográficas.

O volume de injeção da amostra foi de 0,5 µL. A coluna de HPLC usada era uma coluna Agilent Zorbax de 4,6 x 75 mm, 3,5 µm SB-
15 C18. A temperatura da coluna foi mantida em 40°C. A vazão era de 0,5 mL/min. A fase móvel consistia em 2 misturas de solvente: solvente A = 100% de água + 0,1% v/v de TFA, e solvente B = 100% de metanol + 0,1% v/v de TFA. Usou-se uma fase móvel de gradiente linear programada: 70/30 de Solvente A/Solvente B (espera de 2 minutos) até
20 100% de B (espera de 2 minutos) ao longo de 15 minutos (linear). Retorno às condições iniciais, 5 minutos de re-equilíbrio. O tempo de eluição para clorexidina foi de aproximadamente 12,7 minutos. A detecção foi feita por UV-VIS a 260 nm (referência = 550 nm). Um valor de porcentagem de recuperação foi calculado para cada agente inibidor
25 (AI) calculando-se a razão entre a área de pico integrada para o AI e a área de pico integrada para a amostra de controle *100 (isto é, [(área de pico integrada do AI/área de pico integrada do controle)*100]). Os resultados da porcentagem de recuperação de CHG estão registrados na

Tabela 18, abaixo.

TABELA18

Amostra	Porcentagem, em peso, de excipiente (inativo)	Porcentagem, em peso, de CHG	pH	Redução log de MRSA	HPLC Porcentagem de recuperação de CHG
Controle de CHG	0,0	0,22	-	3,0	100,0
Carbômero 954	0,50	0,22	5,82	0,0	15,6
Polimetacrilato de glicerila	0,50	0,22	5,89	1,9	90,2
NaCMC (goma de celulose)	0,50	0,22	6,04	0,5	38,0
Sacarina sódica	0,50	0,22	6,04	0,0	0,1

Testes adicionais quanto à EFICÁCIA MICROBICIDA foram realizados no Exemplo 4, de acordo com o método de teste exposto a seguir.

5

MÉTODO DE TESTE B3 - TESTE DE EFICÁCIA MICROBICIDA

ORGANISMO DE TESTE PARA O MÉTODO DE TESTE B3 DE EFICÁCIA MICROBICIDA

O organismo de teste para esse ensaio foi *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853). A suspensão inicial foi preparada suspendendo-se colônias bacterianas obtidas de uma cultura deixada de um dia para outro em

10 ágar de sangue de ovelha em 0,3 mM de água tamponada com fosfato (PBW).

A PBW de estoque (0,25 M) foi preparada conforme exposto a seguir: A 500 ml de água desionizada adicionou-se 34 g de fosfato dihidrogênio de potássio. O pH foi ajustado para 7,2 usando-se 10 N de hidróxido de sódio. O conteúdo foi diluído até 1 litro com o uso de água desionizada. Esse material foi esterilizado em filtro. Então 0,62 microlitros de solução de estoque foram adicionados a 500 mL de água desionizada para produzir uma solução de PBW a 0,3 mM. Um padrão de turbidez com 0,5 McFarland foi usado para se obter uma densidade celular de cerca de $1,5 \times 10^8$ UFC/mL. A suspensão foi enumerada no início do período de teste.

PREPARAÇÃO DE INÓCULO PARA O TESTE DE EFICÁCIA MICROBICIDA B3

O inóculo foi preparado diluindo-se a suspensão inicial 10 vezes em PBW. Cada amostra para teste foi inoculada com aproximadamente 5,5 logs de bactérias.

Caldo neutralizante: O caldo neutralizante D/E foi adquirido sob a forma de sólido e reconstituído de acordo com as instruções do Difco Laboratories, de Detroit, Michigan, EUA.

MATERIAIS DE TESTE PARA O TESTE DE EFICÁCIA MICROBICIDA B3

A mistura de teste foi preparada a uma razão de 1 mL PERIDEX, mais 1 g de umectante do Exemplo 4, mais 0,5 mL de água tamponada com fosfato (PBW) e misturada por vórtice. A mistura foi incubada à temperatura ambiente durante 5 minutos, antes da inoculação. Os controles para a realização de testes consistiam em 1 mL de PBW (para enumeração direta do inóculo) e 1 mL de PERIDEX.

MÉTODO DE TESTE B3 - MEDIÇÃO DA ATIVIDADE MICROBICIDA

A mistura e os controles foram inoculados com quarenta microlitros de inóculo bacteriano por mL, e submetidos a vórtice durante 20 segundos. Após 5 minutos à temperatura ambiente, 1 mL da mistura de teste ou dos controles inoculados foram adicionados a 20 mL de caldo neutralizante D/E e submetidos a vórtice.

As diluições foram preparadas em PBW, e 1 mL, em duplicata, foi pipetado em placas Aerobic Count Petrifilm, da 3M Company. Todas as placas foram incubadas a 37°C durante 48 horas.

As placas foram contadas com o leitor de placas 3M Petrifilm Plate Reader, e confirmadas manualmente.

As unidades formadoras de colônia (UFCs) foram registradas, calculou-se a média das placas em duplicata e o resultado foi multiplicado pelo fator de diluição para UFC/mL, e multiplicado pelo volume total de teste após a neutralização (21 mL) para a UFC/amostra para teste. Foi calculada a média de log₁₀ de UFC/teste para múltiplos testes, e a redução de log₁₀ foi calculada a partir da média do controle de PBW. A redução log₁₀ de *Pseudomonas* para a mistura de teste a 1:1:0,5 (Peridex:umectante 3M:PBW) foi de 4,4 unidades log. A redução log₁₀ de *Pseudomonas* para a mistura de controle a 1:1:0,5 (Peridex:PBW:PBW) foi de 4,5 unidades log.

As descrições completas das patentes, documentos de patente e publicações citados da presente invenção estão aqui incorporados a título de referência em sua totalidade como se cada um estivesse individualmente incorporado. Várias modificações e alterações desta invenção se tornarão aparentes aos versados nessas técnicas sem que se divirja do escopo e do espírito da invenção. Deve-se compreender que esta invenção não se destina a ser indevidamente limitada pelas modalidades e exemplos ilustrativos aqui apresentados, e que esses exemplos e modalidades são apresentados apenas a título de exemplo, sendo que o escopo da invenção é destinado a ser limitado apenas pelas reivindicações aqui apresentadas da seguinte forma.

REIVINDICAÇÕES

1. USO DE UM ANTISSÉPTICO CATIÔNICO

MULTIVALENTE E UM UMECTANTE, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de uma composição antisséptica catiônica multivalente e uma
5 composição umectante para hidratar, durante a descolonização de tecidos de mamífero, sendo que a composição antisséptica catiônica multivalente e a composição umectante são para serem empregadas em um método que compreende:

10 aplicar a composição antisséptica catiônica multivalente aos tecidos bucais, e

aplicar a composição umectante a pelo menos uma porção dos tecidos bucais após ou antes de aplicar o antisséptico catiônico;

15 sendo que a composição umectante e o antisséptico catiônico multivalente são aplicados dentro de um intervalo de 12 horas entre um e outro;

sendo que a composição umectante essencialmente exclui qualquer componente que cause um precipitado ao ser combinado a um antisséptico catiônico multivalente usado na composição antisséptica catiônica multivalente, quando testado de acordo com o Método de Teste F; e

20 sendo que o antisséptico catiônico multivalente é diferente de um íon metálico.

2. USO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo

fato de que o componente essencialmente excluído é selecionado do grupo consistindo em poliânions de policarboxilatos, polissulfonatos, polissulfatos e
25 polifosfatos orgânicos e inorgânicos, ânions de sulfatos de alquila, sulfatos de arila, sulfonatos de alquila, sulfonatos de arila, carboxilatos de alquila, carboxilatos de arila, fosfatos de alquila, fosfatos de arila, sais de haleto e combinações dos mesmos, sendo que os grupos alquila têm um comprimento de cadeia maior que 6

átomos de carbono e os grupos arila têm 6 ou mais átomos de carbono, e sendo que o componente essencialmente excluído não está presente, ou está presente a uma concentração menor que 0,1%, em peso da composição, exceto pelos sais de haleto, os quais não estão presentes, ou estão presentes a uma concentração
5 não maior que 0,2%, em peso da composição.

3. USO, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que a composição umectante tem uma viscosidade de pelo menos 50 centipoise.

4. USO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 3,
10 caracterizado pelo fato de que o antisséptico catiônico multivalente é selecionado do grupo consistindo em biguanidas, bisbiguanidas, polibiguanidas, compostos poliméricos de amônio quaternário e combinações dos mesmos.

5. USO, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo
15 fato de que o antisséptico catiônico multivalente é um sal de clorexidina.

6. USO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o antisséptico catiônico multivalente é incluído em uma composição compreendendo, adicionalmente, um adoçante selecionado do grupo consistindo em sucralose, aspartame, xilose, sacarose,
20 maltose, manose, glicose, xilitol, sorbitol, manitol, eritritol, maltitol, lactitol e uma combinação dos mesmos.

7. USO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que a composição umectante é aplicada imediatamente antes ou depois que se aplica o antisséptico catiônico multivalente.

25 8. USO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de compreender adicionalmente o uso de peróxido de hidrogênio para a fabricação de uma composição desbridante, e o método compreende adicionalmente aplicar a composição desbridante.

9. KIT PARA TRATAMENTO BUCAL, caracterizado pelo fato de compreender:

uma composição antisséptica catiônica multivalente compreendendo um antisséptico catiônico multivalente, e

5 uma composição umectante,

sendo que cada composição se destina à aplicação aos tecidos bucais de um indivíduo,

sendo que a composição umectante essencialmente exclui qualquer componente que cause um precipitado ao ser combinado ao antisséptico catiônico multivalente, quando testado de acordo com o Método de Teste F,

sendo que o antisséptico catiônico multivalente é diferente de um íon metálico.

10. USO DE UM UMECTANTE, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de uma composição umectante para hidratação dos tecidos bucais de um paciente que necessite de entubação, sendo que a composição umectante é para ser empregada em um método que compreende:

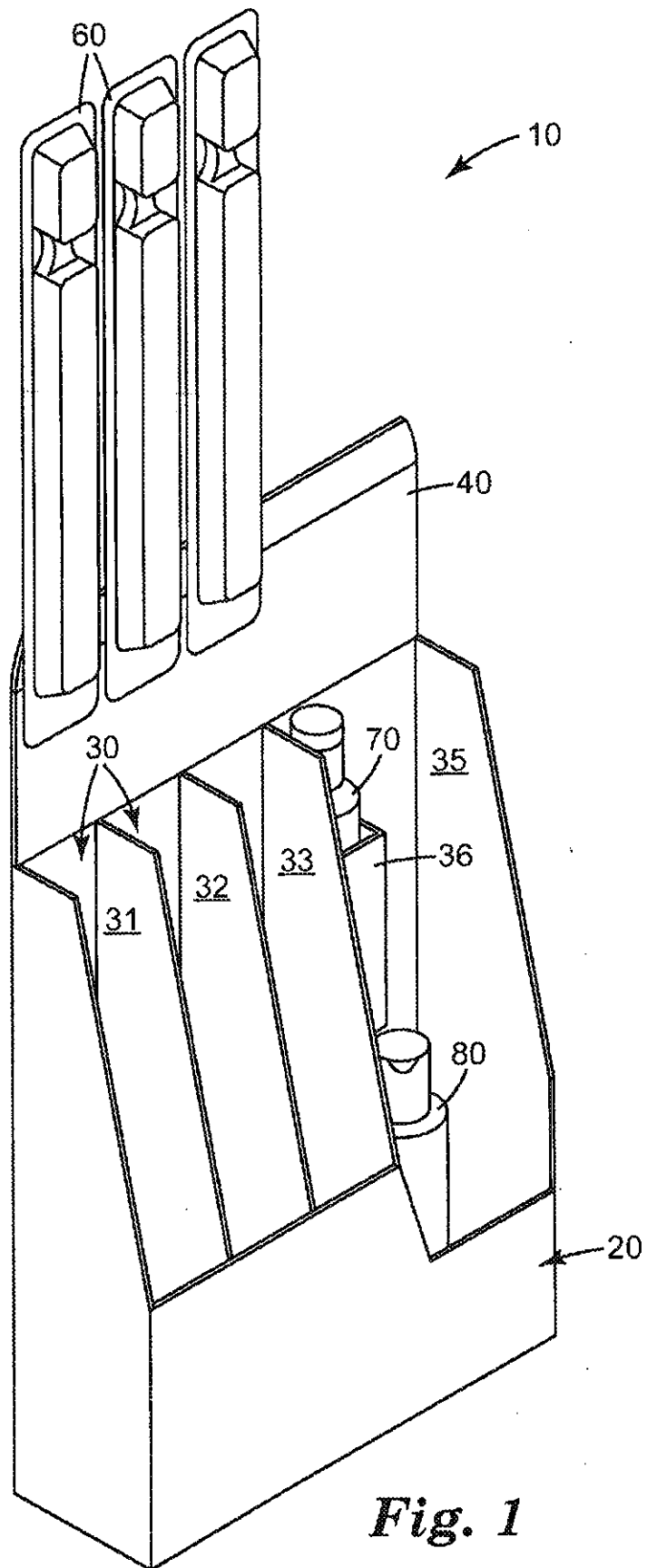
aplicar a composição umectante a pelo menos uma porção dos tecidos bucais, de um tubo endotraqueal, ou de ambos,

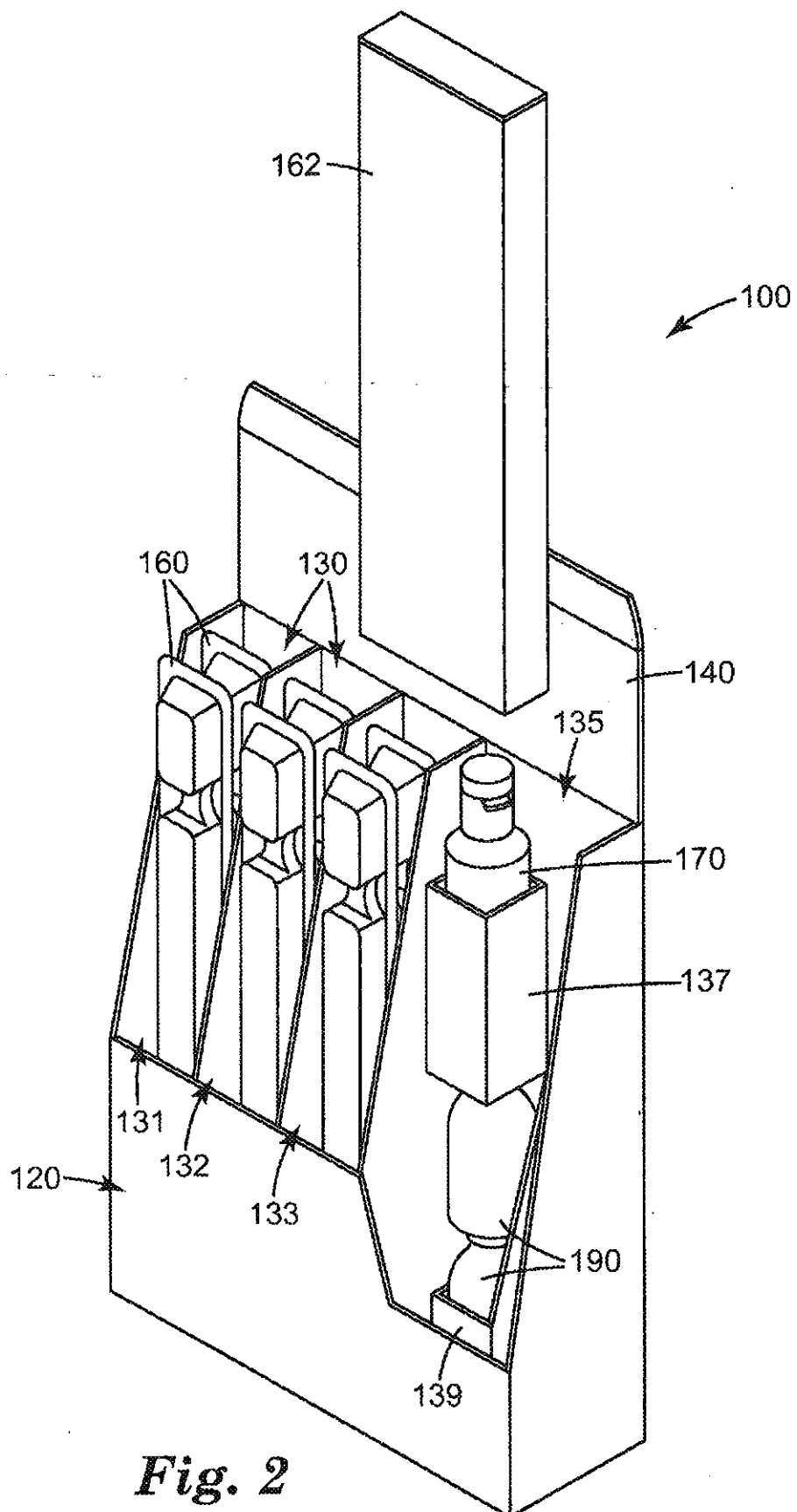
20 inserir um tubo endotraqueal através da cavidade bucal do paciente, e para dentro da traquéia do paciente,

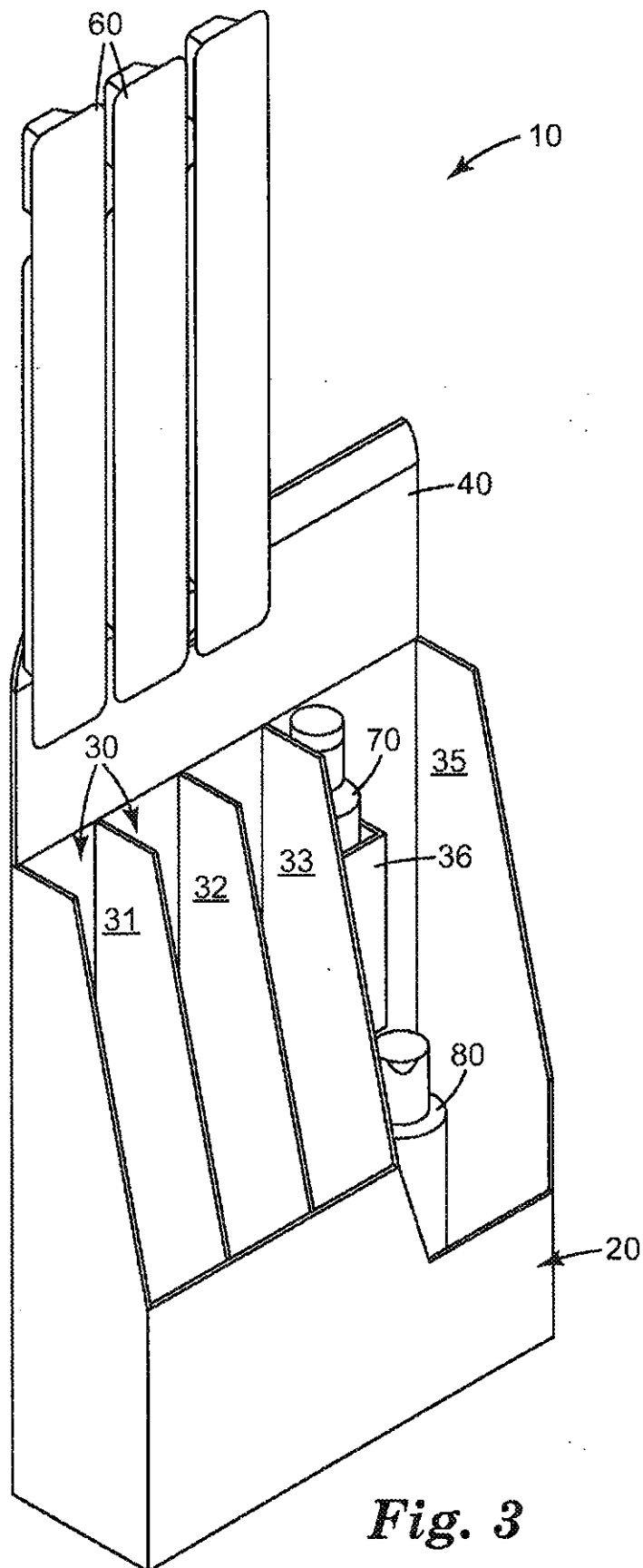
sendo que o tubo endotraqueal é revestido ou impregnado com um antisséptico catiônico,

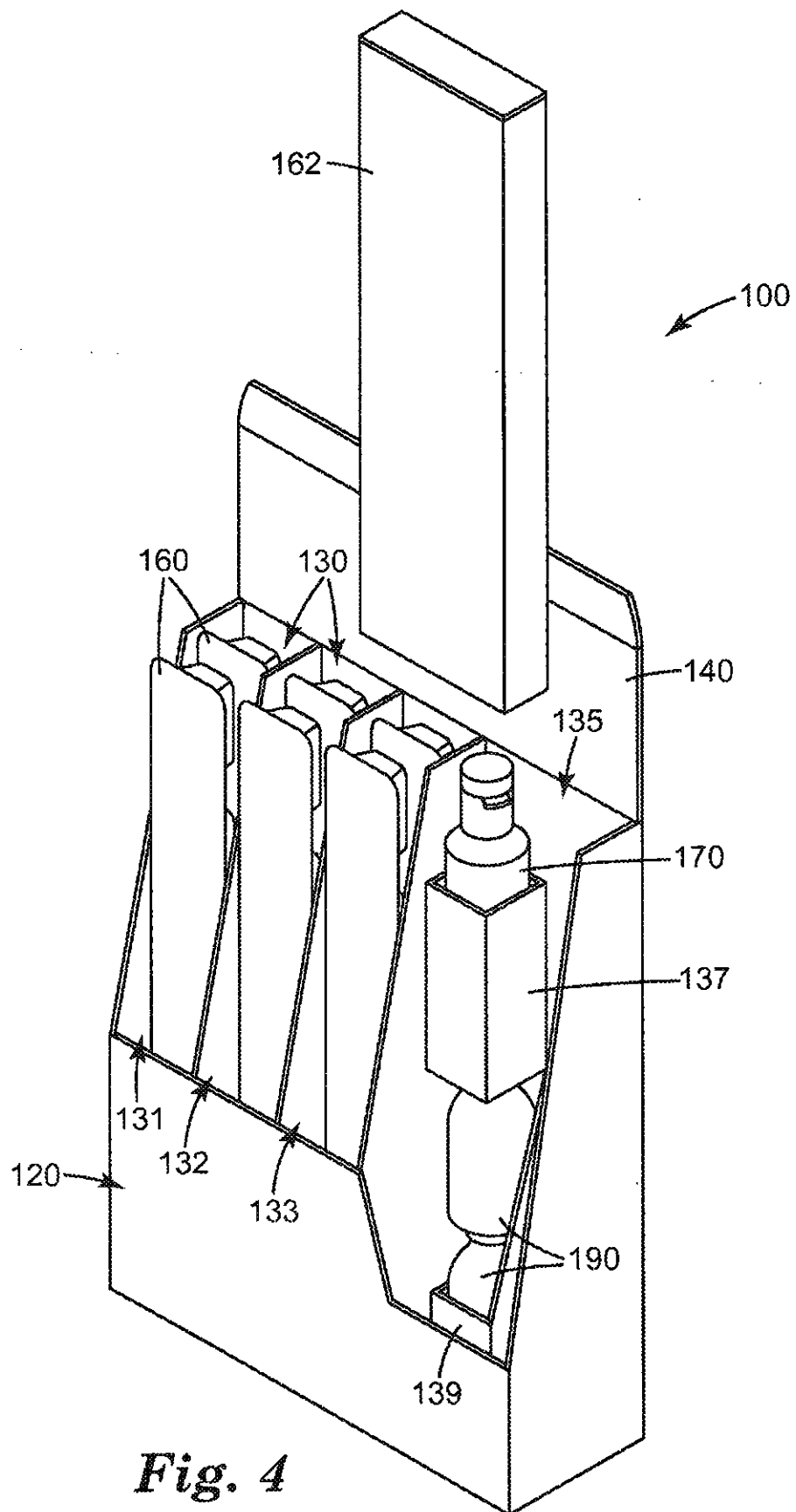
sendo que a composição umectante essencialmente exclui qualquer componente que cause um precipitado ao ser combinado ao antisséptico catiônico, quando testado de acordo com o Método de Teste F, e

25 sendo que o antisséptico catiônico é diferente de um íon metálico.

*Fig. 1*

**Fig. 2**

**Fig. 3**

**Fig. 4**

RESUMO**"USO DE UM ANTISSEPTICO CATIONICO MULTIVALENTE E UM
UMECTANTE, KIT PARA TRATAMENTO BUCAL E USO DE UM
UMECTANTE"**

5 São apresentados um método para hidratação durante a
descolonização de tecidos de mamífero, sendo que o dito método
compreende aplicar uma composição antisséptica cationica ao tecido, e
aplicar uma composição umectante a pelo menos uma porção do mesmo
tecido, sendo que o tecido de mamífero consiste em tecidos bucais de um
10 indivíduo, sendo que o antisséptico cationico multivalente é diferente de um
ion metálico, e sendo que as composições aplicadas essencialmente
excluem qualquer componente que cause um precipitado ao ser combinado
com um antisséptico cationico multivalente contido na composição
antisséptica cationica multivalente, quando testado de acordo com o
15 Método de Teste F, e/ou sendo que a composição umectante é tal que se
obtem uma redução log no número de células bacterianas viáveis de pelo
menos 2 quando 10^6 ufc de *Pseudomonas aeruginosa* são combinadas a
uma mistura de 1,1 g da composição umectante e 1,5 g da composição
antisséptica cationica multivalente contendo 0,12%, em peso, do
20 antisséptico cationico multivalente de acordo com Método de Teste B, um
kit para tratamento bucal que compreende uma composição
compreendendo o antisséptico cationico multivalente e a composição
umectante, e um método para hidratação dos tecidos bucais de um
paciente que necessite de entubação, usando a composição umectante e
25 um tubo endotraqueal revestido ou impregnado com um antisséptico
cationico.