

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

(21) **PI0614014-9 A2**

(22) Data de Depósito: 21/03/2006
(43) Data da Publicação: 01/03/2011
(RPI 2095)



(51) *Int.Cl.:*

A61K 8/73
A61K 8/81
A61K 8/64
A61K 31/722
A61K 31/78
A61Q 19/00

(54) Título: **MÉTODOS DE TRATAMENTO DE ATROFIA DE TECIDOS DE PELE E DE MUCOSA USANDO-SE COMPOSIÇÕES QUE INCLUEM POLÍMEROS DE TENSIONAMENTO**

(30) Prioridade Unionista: 21/03/2005 US 11/084,982

(73) Titular(es): JOHNSON & JOHNSON CONSUMER COMPANIES, INC.

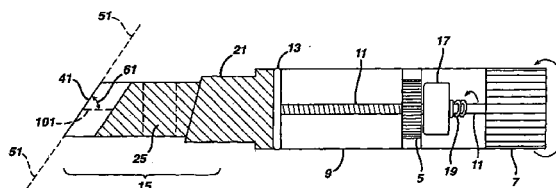
(72) Inventor(es): Candelario A. Fernandez, Claudia Kaminski, Joseph Luizzi, Miri Seiberg, Violetta Iotsova Stone

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006010458 de 21/03/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/102447 de 28/09/2006

(57) Resumo: Patente de Invenção: MÉTODOS DE TRATAMENTO DE ATROFIA DE TECIDOS DE PELE E DE MUCOSA USANDO-SE COMPOSIÇÕES QUE INCLUEM POLÍMEROS DE TENSIONAMENTO. A presente invenção refere-se a um método de tratamento de atrofia de tecido de pele ou de mucosa, por administração, ao tecido de pele ou de mucosa, que necessite de tal tratamento, uma composição incluindo um polímero de tensionamento, o método selecionado a partir do grupo consistindo em espessamento do tecido de pele ou de mucosa, intensificação de produção de matriz extracelular no tecido de pele ou de mucosa e intensificação a função de barreira do tecido de pele ou de mucosa.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**MÉTODOS DE TRATAMENTO DE ATROFIA DE TECIDOS DE PELE E DE MUCOSA USANDO-SE COMPOSIÇÕES QUE INCLUEM POLÍMEROS DE TENSIONAMENTO**".

5 Antecedentes da Invenção

A atrofia de tecido é a diminuição de espessura e/ou da funcionalidade do tecido. A atrofia de pele, assim como outra atrofia de tecido epitelial ou de mucosa, poderia ser induzida por inúmeros mecanismos, incluindo doença, tal como escleroderma (ver, por exemplo, Paquette DL, et al., J. Dermatol. 30(6):438-43 (2003)), agentes farmacêuticos, tais como glicocorticosteróides (ver, por exemplo, Schacke H, et al., Pharmacol Ther. 96(1):23-43 (2002)), e envelhecimento (ver, por exemplo, Whitmore SE, et al., J. Am. Acad. Dermatol. 38(2 Pt 1):248-55(1998)). A pele mais delgada e mais frágil associada com essa condição tem função de barreira reduzida, fornecendo menos do que proteção adequada, e/ou é mais propensa ao ressecamento e a ferimento (ver, por exemplo, Bryant RA, et al., Ostomy Wound Manage. 47(6):18-27(2001) e Eady RA., J Dermatol. 28(11):638-40(2001)).

Retinóides são usados para aumentar a espessura de pele (ver, por exemplo, Marks R., J Int Med Res. 18 Suppl 3:29C-34C(1990)), mas, potenciais efeitos colaterais, incluindo irritação (ver, por exemplo, Kim BH, Toxicol Lett. 146(1):65-73(2003)) e teratogenicidade (ver, por exemplo, Azaïs-Braesco V, Am J Clin Nutr., 71(5 Suppl):1325S-33S(2000)) podem evitar seu uso em certas situações. Conseqüentemente, existe uma demanda por um tratamento de atrofia de tecido.

25 Sumário da Invenção

Em um aspecto, a presente invenção refere-se a um método de tratamento de atrofia de tecido de pele ou de mucosa por administração, ao tecido de pele ou de mucosa, que necessite de tal tratamento, de uma composição incluindo um polímero de tensionamento, o método selecionado a partir do grupo consistindo em espessamento do tecido de pele ou de mucosa, intensificação de produção de matriz extracelular no tecido de pele ou de mucosa e intensificação da função de barreira do tecido de pele ou de mucosa.

Em outro aspecto, a invenção apresenta um produto incluindo:
(a) uma composição incluindo um polímero de tensionamento; e (b) instruções direcionando o usuário a aplicar a composição ao tecido de pele ou de mucosa, a fim de espessar o tecido de pele ou de mucosa, intensificar a
5 produção de matriz extracelular no tecido de pele ou de mucosa ou intensificar a função de barreira do tecido de pele ou de mucosa.

Em outro aspecto, a invenção apresenta um método de promoção de um produto incluindo uma composição incluindo um polímero de tensionamento, em que o método inclui o direcionamento do usuário a aplicar a
10 composição ao tecido de pele ou de mucosa, a fim de espessar o tecido de pele ou de mucosa, intensificar a produção de matriz extracelular no tecido de pele ou de mucosa ou intensificar a função de barreira do tecido de pele ou de mucosa.

Outras características e vantagens da presente invenção serão evidentes a partir da descrição detalhada da invenção e a partir das reivindicações.
15

Breve Descrição dos Desenhos

Uma descrição mais particular da invenção, brevemente resumida acima, pode ser feita por referência às suas concretizações, que são
20 ilustradas nos desenhos apensos. No entanto, deve ser observado que os desenhos apensos ilustram somente concretizações típicas da invenção, e, portanto, não devem ser consideradas limitantes de seu escopo, para que a invenção possa admitir outras concretizações igualmente eficazes.

A figura 1 é uma visão lateral de um aparelho para determinar a
25 força contrátil de um polímero formador de filme.

A figura 2 é um exemplo ilustrativo de um gráfico de carga (isto é, tensão) versus tempo para um polímero de tensionamento.

A figura 3 é uma vista de seção transversal de um dispositivo consistente com concretizações da invenção descritas aqui.

30 A figura 4 é um vista em perspectiva, parcial, da porção de cabeçote do dispositivo da figura 3, revelando um padrão de aberturas formadas em uma superfície contactável com a pele.

Para facilitar o entendimento, elementos de referência idênticos foram usados, sempre que possível, para designar elementos idênticos que sejam comuns às figuras.

Descrição Detalhada da Invenção

5 Acredita-se que um técnico especializado no assunto possa, com base na descrição aqui, utilizar a presente invenção em sua mais completa extensão. As seguintes concretizações específicas devem ser construídas como meramente ilustrativas, e não limitativas do restante da revelação, de qualquer maneira que seja.

10 A menos se definido de outra maneira, todos os termos técnicos e científicos usados aqui têm o mesmo significado conforme comumente entendido pelo técnico especializado no assunto ao qual a invenção pertence. Qualquer concentração em percentagem (%) de um componente está em peso por peso (p/p), a menos se indicado de outra maneira.

15 O que se entende por um "produto" é um produto em forma embalada acabada. Em uma concretização, a embalagem é um recipiente, tal como um tubo ou jarro plástico, de metal ou de vidro contendo a composição. O produto pode conter adicionalmente embalagem adicional, tal como uma caixa plástica ou de papelão para o acondicionamento de tal recipiente.

20 Em uma concretização, o produto contém instruções direcionando o usuário para aplicar a composição ao tecido de pele ou de mucosa, a fim de espessar o tecido de pele ou de mucosa, intensificar a produção de matriz extracelular no tecido de pele ou de mucosa ou intensificar a função de barreira no tecido de pele ou de mucosa.

25 O que se entende por "tecidos de mucosa" são tecidos que são compostos, em parte, de células de origem mesenquimal e epitelial. Exemplos de tecidos de mucosa incluem, mas, não estão limitados a, tecidos vaginal, oral, corneal, retal e víscero-elásticos. Exemplos de tecidos víscero-elásticos são aqueles que revestem o percurso respiratório, paredes de vasos sangüíneo, o percurso gastrointestinal, o percurso urinário e da bexiga e
30 do percurso reprodutivo.

 O que se entende por "espessar o tecido de pele ou de mucosa"

é espessar ou prevenir o afinamento da pele do tecido de pele ou de mucosa.

O que se entende por "intensificar a função de barreira do tecido de pele ou de mucosa" é intensificar ou prevenir a perda das propriedades protetoras do tecido de pele ou de mucosa, incluindo, mas, não limitado à intensificação ou prevenção da perda da resistência de tecido de pele ou de mucosa, à hidratação da pele e à lubrificação de tecido de mucosa.

O que se entende por "intensificar a produção de matriz extracelular de tecido de pele ou de mucosa" é intensificar ou prevenir a redução da matriz extracelular no tecido de pele ou de mucosa, incluindo, mas, não limitado à intensificar ou prevenir a redução de produção de colágeno.

O que se entende por "promoção" é promoção, publicidade ou *marketing*. Exemplos de promoção incluem, mas, não estão limitados a, afirmações escritas, visuais ou verbais feitas sobre o produto ou em lojas, revistas, jornais, rádio, televisão, internet e similares.

Para promover o espessamento do tecido de pele ou de mucosa ou a intensificação da função de barreira de tecido de pele ou de mucosa, exemplos de tais afirmações incluem, mas, não estão limitados a, "espessa a pele", "espessa as gengivas", "espessa a parede vaginal", "fortalece a pele", "fortalece a parede vaginal", "fortalece as gengivas", "engorda a pele", "restabelece a espessura da pele", "restabelece uma condição vaginal pós-menopausa", "reestrutura a parede vaginal", "aperfeiçoa a estrutura da vagina", "inibe o afinamento da parede vaginal", "reconstrói a parede vaginal", "reestrutura a camada epitelial oral", "aperfeiçoa a estrutura da camada epitelial oral", "inibe o afinamento da camada epitelial oral", "reconstrói a camada epitelial oral", "reestrutura a pele", "aperfeiçoa a estrutura da pele", "inibe o afinamento da pele", "reduz a fragilidade da pele", "reconstrói a pele", "auxilia a cicatrizar a pele", "auxilia a cicatrizar a pele comprometida, ferida ou abradada", "auxilia a manter a umidade da pele", "auxilia a lubrificar as gengivas", "auxilia a lubrificar a vagina", "estimula o processo de renovação da pele", "a pele é melhor umidificada" e "auxilia a pele a se manter hidratada" e "umidifica melhor a pele". Exemplos de tais afirmações visuais incluem fotos,

desenhos ou filmes de células de tecido de pele ou de mucosa retratando os tecidos de pele ou de mucosa espessados e/ou o espessamento de tecido de pele ou de mucosa ou a intensificação da função de barreira da pele.

Para promoção da intensificação de produção de matriz extracelular no tecido de pele ou de mucosa, exemplos de tais afirmações incluem, mas, não estão limitadas a, "intensifica a produção de matriz extracelular na pele", "intensifica a produção de matriz extracelular nas gengivas", "intensifica a produção de colágeno na pele" ou "intensifica a produção de colágeno nas gengivas". Exemplos de tais afirmações visuais incluem fotos, desenhos ou filmes de células de tecido de pele ou de mucosa retratando a produção de matriz extracelular intensificada, tal como colágeno.

Conforme usado aqui, "administração ao tecido de pele ou de mucosa que necessite de tal tratamento" significa a colocação em contato (por exemplo, por uso das mãos ou de um aplicador, tal como, mas, não limitado a, toallete, tubo, rolo, *spray*, aplicador vaginal, emplastro, tampão, escova de dentes, supositório, inalador, *spray* nasal, gotejador nasal, gotejador ocular, lente de contato, doce e gomas) com a área de tecido de pele ou de mucosa que necessite de tal tratamento. Essas características podem estar presentes na face, tal como sob ou adjacente aos olhos, ou sobre a testa, bochechas, papo e pescoço, assim como outras áreas do corpo, tais como os braços e as pernas (por exemplo, celulite).

Conforme usado aqui, "composição" significa uma composição adequada para administração ao tecido de pele ou de mucosa.

Conforme usado aqui, "cosmeticamente aceitável" significa que os ingredientes ou composições, que o termo descreve, são adequados para uso em contato com o tecido de pele ou de mucosa sem indevidas toxicidade, incompatibilidade, instabilidade, irritação, resposta alérgica e similares. Esse termo não pretende limitar o ingrediente/a composição àquele que ele descreve para uso somente como um cosmético (por exemplo, o ingrediente/a composição pode ser um agente farmacêutico).

Conforme usado aqui, "quantidade segura e eficaz" significa uma quantidade do composto, veículo ou da composição suficiente para in-

duzir uma intensificação de elasticidade de tecido, porém, baixa o bastante para evitar sérios efeitos colaterais. A quantidade segura e eficaz dos compostos ou composição variará com a área sendo tratada, a idade, saúde e tipo de pele/tecido do usuário final, a duração e a natureza do tratamento, o
5 composto específico ou composição empregado, o veículo cosmeticamente particular utilizado, e fatores similares.

Além disso, o termo "peso molecular" ou "peso molecular médio" é aqui definido como peso molecular numérico médio.

Conforme usado aqui, o termo "filme" é entendido como um ar-
10 ranjo de matéria pelo menos parcialmente contínuo, que esteja remanescente sobre e, opcionalmente, dentro do tecido de pele ou de mucosa, depois que a composição for aplicada e espalhada por sobre ele e que tenha decorrido um período de pelo menos 30 minutos, à temperatura ambiente e cerca de 50% de umidade relativa. Em geral, os filmes formados por aplicação (por
15 exemplo, espalhamento com a mão ou aplicador) de composições sobre o tecido de pele ou de mucosa, de acordo com concretizações da invenção aqui descritas, são de espessuras menores do que, em média, cerca de 100 micra, tais como menores do que cerca de 50 micra.

Composição

20 A composição inclui um polímero de tensionamento útil para o tensionamento do tecido de pele ou de mucosa e um veículo líquido útil para a entrega do polímero de tensionamento ao tecido de pele ou de mucosa. A composição pode incluir uma ou mais classes de outros componentes. Os vários componentes que podem ser usados na composição, assim como as
25 propriedades da composição são discutidas abaixo.

Polímero de Tensionamento

As composições da presente invenção incluem um "polímero de tensionamento". Por "polímero, entende-se uma molécula que tenha pelo menos três unidades de monômero repetitivas e um peso molecular maior
30 do que cerca de 3.000, tal como maior do que cerca de 5.000, tal como maior do que cerca de 10.000. O polímero pode ser polímeros lineares ou ramificados ou de várias arquiteturas, tais como estrela, hiper-ramificados, den-

drímeros, enxerto, colméia e os similares. O polímero pode ser um copolímero, sendo que ele pode compreender uma pluralidade de unidades de monômero que podem estar dispostas em uma variedade de arranjos, incluindo, por exemplo, de uma maneira alternante, em blocos ou aleatória. O polímero é um polímero orgânico (isto é, inclui carbono) e pode incluir ligações carbono-carbono, carbono-oxigênio, carbono-nitrogênio, silício-oxigênio e/ou silício-carbono ligando as várias unidades de monômero.

Por "polímero formador de filme", entende-se um polímero que, quando dissolvido, emulsificado ou disperso em um ou mais diluentes, permite que um filme contínuo ou semi-contínuo seja formado quando ele for espalhado com um veículo líquido por sobre vidro liso, e o veículo líquido é deixado evaporar. Como tal, o polímero deve se secar sobre o vidro sem formar uma pluralidade de estruturas semelhantes a ilhas, discretas.

Por "polímero de tensionamento", entende-se um polímero formador de filme que seja capaz de aderir a e exercer uma força de tensionamento sobre uma estrutura. Em particular, a fim de ser classificado como um polímero de tensionamento, o polímero tem que ter uma força contrátil de pelo menos cerca de 3 gramas/miligramma conforme determinado usando-se o seguinte teste de força contrátil descrito abaixo.

20 Força Contrátil

O seguinte é um teste para determinar a força contrátil de um polímero formador de filme. Com referência à figura 1, a testagem de força contrátil é realizada usando-se um aparelho de testagem 1, um Instron Model 1125. O aparelho 1 é colocado em um ambiente de temperatura controlada mantido em cerca de $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ e umidade relativa de $50 \pm 2\%$. Um substrato 3 é preparado usando-se "Vitro Skin", uma pele sintética comercialmente disponível a partir de IMS Inc. (Milford, CT). A Vitro Skin é cortada em uma fita triangular de 7 cm de comprimento ± 2 cm por 2 cm de largura. A fita é fixada em ambas as extremidades via as pinças rosqueadas 5, que, por sua vez, estão rigidamente fixadas à cruzeta móvel 7 do Instron usando-se um gancho de aço. O substrato 3 é disposto entre duas hastes de posicionamento de metal 9, que são capazes de girar com pouco atrito, tal que

um lado texturizado do substrato 3 se volte para cima e um lado liso de volte para baixo em direção ao termopar. As hastes de posicionamento 9 estão afastadas em 2,7 cm.

Uma fonte de aquecimento resistiva 11, capaz de manter 37°C no lado de cima do substrato 3, é colocada abaixo do substrato 3, e em uma distância fixada a partir do substrato 3. A fonte de aquecimento 11 está conectada a um termopar (não mostrado), a fim de medir a temperatura logo acima do substrato 3 (onde a amostra de teste será colocada). A fonte de aquecimento 11 é energizada para fornecer uma temperatura diretamente acima da amostra que é de cerca de 37°C. Observe-se que pode haver um gradiente de temperatura, tal que a temperatura abaixo do substrato 3, lida pelo termopar, seja maior do que a temperatura acima do substrato 3, próxima a amostra de teste. Nesse caso, deve-se aumentar a energia para o termopar, tal que a temperatura logo acima do substrato 3, próximo à amostra, seja de cerca de 37°C.

O Instron 1125 é calibrado uma vez antes que quaisquer seqüências de teste sejam feitas em um dado dia. A calibração é realizada conforme as instruções do fabricante, por ligação de uma massa padrão diretamente à célula carregada. Para de correr uma seqüência de teste, o substrato 3, é condicionado na câmara de temperatura controlada, fixando-se o substrato 3, usando-se as pinças 5, à máquina e colocando-se folha metálica de alumínio em torno, porém, não entrando em contato com, a amostra (para fornecer isolamento térmico). A tensão é aplicada ao substrato 3 por meio do Instron 1125, correndo-se uma seqüência de teste usando-se, por exemplo, o programa de computador Test Works (MTS Systems Corp. (Eden Prairie, Minnesota) e selecionando-se ajustes: 2 cm de largura, separação de gama de 5,08 cm (duas polegadas), ponto de "go to" de 0,35 mm, 0,0254 cm (0,01 polegada) por minuto de velocidade de "go to" e tempo de duração de 8 horas (período de teste total). A altura do estágio 13 é ajustada, tal que uma força, lida pelo aparelho 1, permaneça dentro de 30 - 40 gramas durante um período de cerca de 15 minutos. Observe-se que, depois que o crosshead? tiver percorrido 0,35 mm, a leitura de força pode continuar

a subir, mas, finalmente, a leitura de força equilibrar-se-á (isto é, o grau de flutuação em força (carga) diminuirá). Conforme mostrado na figura 2 ilustrativa, a força máxima para a equilibração, A, é observada.

Uma amostra de teste de polímero, que tenha sido dissolvida ou
5 homogeneamente dispersa para uma concentração em peso de 5% em um veículo líquido (água desionizada) dentro das vinte e quatro horas passadas, é, então, escovada por sobre o lado texturizado do Vitro Skin nas direções tanto lateral quanto transversa usando-se um pequeno pincel de pintura 1,27 cm (0,5 polegada de largura ou menos) para recobrir completamente a por-
10 ção do Vitro Skin entre as duas hastes de posicionamento (27 mm x 20 mm de substrato é tratado com a amostra de teste). A massa da amostra de teste é determinada subtraindo-se a massa do pincel depois que ele tenha sido imerso na amostra de teste da massa do pincel depois que tenha sido aplicada a amostra de teste ao substrato 3. Essa massa é a "adição sobre" e é
15 registrada em miligramas (mg). A massa das amostras de teste, aplicada ao substrato 3, deve estar entre aproximadamente 50 mg e 70 mg.

Quando da aplicação da amostra de teste, a leitura de força tipicamente declina, conforme observado na figura 2 ilustrativa, tal como ao ponto B, e, gradualmente, se eleva a um máximo que pode se desenvolver
20 dentro de cerca de 30 a cerca de 100 minutos depois que a amostra de teste é aplicada. Essa força máxima, C, é observada. A força diferencial, C - A, é calculada em gramas. A adição sobre (em miligramas) multiplicada pela percentagem em peso de solução de polímero (5%) fornece os gramas totais de polímero (observe que o veículo líquido é subtraído do peso total aplicado ao
25 substrato). A força diferencial é dividida pelo peso (mg) de polímero para fornecer a força contrátil, em g/mg, do polímero. Três replicatas são realizadas, e a média é relatada como a força contrátil do polímero. A força contrátil do derivado de quitosana Kytamer PC (Dow Chemical, Midland, Michigan) foi encontrado como sendo 16,67 g/mg, e a força contrátil da quitosana a partir
30 de Primex EHF (Siglufjordur, Islândia) foi encontrado como sendo 37,92 g/mg.

Enquanto que o polímero de tensionamento tem uma força con-

trátil que é maior do que 3 g/mg, é preferível que o polímero de tensionamento tenha uma força contrátil maior do que cerca de 5 g/mg, tal como desde cerca de 5 g/mg a cerca de 30 g/mg, tal como desde cerca de 6 g/mg a cerca de 20 g/mg.

5 O polímero pode ter um peso molecular que seja suficientemente grande para promover que se forme um filme que tenha flexibilidade suficiente para lhe permitir se conformar ao tecido de pele ou de mucosa, sem se fraturar e que tenha um volume hidrodinâmico relativamente grande e que seja capaz de formar um filme de espessura suficiente. Entretanto, o peso molecular é, desejavelmente, não tão grande que, quando o polímero for
10 formulado em uma composição, a viscosidade é tão grande que o produto não seja prontamente escoável ou espalhável ou tal que o tempo de secagem se torne grande demais. Em uma concretização da invenção, o polímero tem um peso molecular maior do que cerca de 100.000, tal como desde
15 cerca de 100.000 a cerca de 600.000.

O polímero de tensionamento deve aderir bem ao tecido de pele ou de mucosa. Como tal, é desejável, mas, não crítico, que o polímero adote uma elevada densidade de carga na composição. Embora seja preferível que o polímero seja catiônico (isto é, adote uma carga positiva em solução),
20 o polímero pode ser aniônico (isto é, adote uma carga negativa em solução) ou zwitteriônico (isto é, adote cargas tanto negativas quanto positivas em solução).

Resistência à água

É altamente desejável que o polímero de tensionamento seja
25 resistente à água. Os inventores observaram que, para o polímero de tensionamento ser "resistente à água", deve possuir tanto (1) resistência à dissolução a partir de água quando água é colocada em contato estático com um filme do polímero de tensionamento ("resistência à dissolução estática") e (2) resistência ao inchamento a partir de água quando água é colocada em con-
30 tato estático com um filme do polímero de tensionamento ("resistência ao inchamento estático"). Os inventores constataram que os polímeros de tensionamento, que possuam tanto resistência à dissolução estática quanto re-

sistência ao inchamento estático, tendem a ser mais durável quando formulados e aplicados ao tecido de pele e de mucosa, e o filme resultante é menos propenso à descamação. Entretanto, também deve ser observado que a resistência à água não deve ser tão grande que o polímero seja difícil de
5 remover a partir do tecido de pele ou de mucosa, tal como esfregando-se o polímero com força mecânica e/ou soluções de limpeza.

Um índice de resistência à água que englobe a capacidade de um polímero em resistir à dissolução estática e em resistir ao inchamento estático pode ser determinado usando-se o teste descrito abaixo. O teste
10 determina o "índice de resistência à água", em geral, é desejavelmente elevado para bom desempenho como um polímero de tensionamento.

Para determinar o índice de resistência à água para um polímero particular, dissolve-se e/ou dispersa-se de maneira homogênea o polímero para 5 por cento em peso em água desionizada, e transfere-se dispersão de
15 polímero para uma lâmina de microscópio padrão (cerca de 1,3 mm de espessura) que tenha sido estendida de maneira plana por sobre uma superfície dura. Bastante dispersão é aplicada à lâmina para revestir uma região contínua que se estende longitudinalmente através de toda a lâmina. A lâmina é, então, inclinada em uma orientação aproximadamente vertical, tal como
20 contra uma superfície vertical durante cerca de 90 minutos. O filme é vazado sobre a lâmina é, então, examinado usando-se microscópio de luz.

Um microscópio de luz capaz de um aumento de pelo menos 40 x, é eletronicamente acoplado a um programa de computador de captura de imagem, tal como Flashpoint Video Capture (Integral Technologies, Indianapolis, IN), e a programa de computador de análise de imagem, tal como Image Pro Plus (Media Cybernetics, Inc., Silver Spring, MD). O programa de
25 computador é calibrado usando-se um procedimento de calibração padrão, de modo que a espessura do filme possa ser determinada.

Um marcador mágico é usado para marcar uma posição através da espessura da lâmina (a posição deve ser algo centralmente localizada com respeito à direção longitudinal da lâmina). A lâmina é posta de pé em
30 sua espessura e mantida estacionária no estágio do microscópio de luz e

focalizado sob um aumento de 40 x com a marcação visível dentro do campo. A imagem é capturada usando-se o programa de computador de captura de imagem. O programa de computador de análise de imagem é aberto, carregando a foto de amostra e a foto de calibração. A espessura do filme é medida em 10 locais, cada um dos quais está dentro de cerca de 0,5 mm da marcação. Observe que a espessura média do filme na borda da lâmina próximo à marcação é menor do que cerca de 0,03 mm, a etapa de aplicação de dispersão de polímero e de secagem é repetida 1 a 4 vezes, a fim de construir espessura suficiente. O filme deve ter espessura maior do que cerca de 0,03 mm. Se a espessura de filme média for desde 0,03 mm a 0,1 mm, a espessura de filme média será registrada.

Mantendo-se o lado plano, uma gota de água desionizada (entregue a partir de um tubo capilar tendo um diâmetro interno de 1,2 mm, tais como tubos de Micro-Hematócrito de número de catálogo 15401-650 disponíveis a partir de VWR Scientific, Inc. (West Chester, PA) é aplicada ao filme tão próximo quanto possível da borda da lâmina e tão próximo quanto possível da marcação. Depois de se aguardar 5 minutos e de se inverter a lâmina para se remover por drenagem qualquer excesso de água, a espessura do filme é medida novamente (outra vez, 10 leituras são tomadas dentro de 0,5 mm da marcação, então tira-se a média). A razão da espessura média depois da adição de água com relação à espessura média antes da adição de água é calculada. Se a razão for menor do que um, o filme está se dissolvendo. Se a razão for maior do que um, o filme está inchando. Se a razão estiver próximo a um, o filme é resistente tanto ao inchamento quanto à dissolução. Para se avaliar se o índice de resistência à água de um dado polímero, o procedimento deve ser repetido sobre lâminas de vidro adicionais. A média de dois índices de resistência à água é relatado como o índice de resistência à água. O polímero de tensionamento, de preferência, tem um índice de resistência à água de desde cerca de 0,9 a cerca de 1,9, tal como desde cerca de 0,9 a cerca de 1,5, tal como desde cerca de 1 a cerca de 1,3. O índice de resistência à água para Kytamer PC foi encontrado como sendo de 0,98, enquanto que o índice de resistência à água para a quitosa-

na (Primex EHF) foi encontrado como sendo de 5,66 e para Profam 974 (uma proteína de soja vendida por ADM Protein Specialties Division, Decatur, Illinois) foi encontrado como sendo de 2,87, ambos fora da faixa preferida.

Os inventores constataram que os polímeros de tensionamento, com uma força contrátil de pelo menos cerca de 3 g/mg e um índice de resistência à água de desde cerca de 0,9 a cerca de 1,9, têm um desempenho particularmente bom como polímeros de tensionamento. Uma classe de polímeros particularmente notável é a dos polissacarídeos, tais como polímeros à base de quitosana tendo um peso molecular de desde cerca de 200.000 a cerca de 350.000. KYTAMER PC, um exemplo notável não limitante, é sal de quitosana de ácido pirrolidona-carboxílico consistente com as especificações acima, e comercialmente disponível a partir de Dow Chemical de Midland, MI.

A fim de intensificar a dispersabilidade em água do polímero de tensionamento na composição enquanto ainda se permita ao polímero de tensionamento ter uma elevada resistência à água, o polímero de tensionamento pode ser um sal (polieletrólito). Além disso, a fim de intensificar a durabilidade do filme resultante, tal como através de formação de ponte iônica ou via pontes de hidrogênio, o contra-íon do sal de polímero pode ser selecionado a partir de classes de compostos particulares. Por exemplo, o polímero de tensionamento pode ser um sal de um ácido orgânico, tal como um ácido orgânico de C3-C10, tal como ácido láctico, ácido succínico, ácido maléico, ácido pirrolidona-carboxílico, ácido glicônico, ácido adípico, ácido benzoico e ácido caprílico. Também adequados são polímeros que tenham sido neutralizados com um ácido, tais como aminoácidos ou outros ácidos que sejam capazes de formar pontes de hidrogênio ao polímero ionizado e/ou que sejam multivalentes (isto é, ácidos tendo uma pluralidade de grupos ou carboxila ou de outros grupos que portem uma carga negativa na composição), tais como sais de ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido succínico, ácido adípico e os similares.

O polímero pode ser um polímero natural, tal como uma proteína ou polissacarídeo. Por exemplo, o polímero de tensionamento pode ser uma

proteína ou hidrolisado de proteína, tal como um extrato de leite, trigo ou outros cereais ou de plantas leguminosas e de plantas oleaginosas, tal como extratos de milho, centeio, *Triticum aestivum*, fagópiro, gergelim, *Triticum spelta*, ervilha, feijão, lentilha, soja e tremoço. Outras proteínas adequadas
 5 incluem proteínas de prolamina, dispersáveis em água, a partir de glúten de trigo ("proteínas de zeína"), disponíveis a partir de Freeman Industries (Tuc- kahoe, NY), gelatinas e caseinatos.

Em uma concretização da invenção, o polímero é um polissaca-
 rídeo. Exemplos de polissacarídeos incluem aqueles derivados a partir da
 10 polimerização de anéis de D-glicopiranoose, D-glicose, D-galactose, D-
 manose, D-xilose ou outros sacarídeos. O polissacarídeo pode ser derivado
 a partir de algas ou plantas e pode incluir, por exemplo, amidos, glicogênio,
 celulose, amilopectina, amilase, xilana, goma de tragacanto, inulina, lamina-
 rina e manana. Exemplos de polissacarídeos derivados a partir de algas ou
 15 de plantas incluem polissacarídeos catiônicos, tais como polissacarídeos
 que ocorram naturalmente, que tenham sido derivatizados para criar caráter
 catiônico, por exemplo, quaternização com vários compostos de amina qua-
 ternários contendo sítios de cloreto ou de epóxido reativos. Exemplos de
 polissacarídeos catiônicos incluem, mas, não estão limitados a, guar catiôni-
 20 co, guar catiônico modificado hidrofobicamente, hidróxi-propil guar catiônico,
 hidróxi-propil guar catiônico modificado hidrofobicamente, hidróxi-etil guar
 catiônico, hidróxi-etil guar catiônico modificado hidrofobicamente, hidróxi-etil
 celulose catiônica e hidróxi-etil celulose catiônica modificada hidrofobica-
 mente.

25 Outros polissacarídeos adequados incluem polímeros derivados
 de animais e do exoesqueleto de que tenham sido modificados para se tor-
 narem pelo menos parcialmente hidrofílicos. Exemplos incluem polímeros de
 origem natural derivados a partir dos cabelos do corpo, unhas, carapaças de
 insetos e de crustáceos, cabelos da cabeça, penas, bicos ou cascos ou chi-
 30 fres de animais podem ser usados como polímeros derivados de exoesque-
 leto. Polissacarídeos derivados de animais incluem aqueles derivados a par-
 tir quitina, glicogênio, ácido hialurônico e galactana.

Em uma concretização da invenção, para promover suficientes tensionamento e rigidez de cadeia, o polímero de tensionamento é um polissacarídeo com ligações beta, tal como podem estar presentes em celuloses, alginatos e polímeros de quitosana. Em outra concretização da invenção, o polissacarídeo pode estar pelo menos parcialmente reticulado com metais divalentes ou multivalentes, tais como alumínio, cálcio, magnésio e os similares, ou sais de ácido bórico. Tal reticulação pode tornar o polímero mais resistente à água. Outros atributos do polissacarídeo (por exemplo, grau de substituição/neutralização) podem ser similares àqueles descritos nos parágrafos acima, especificamente relacionados a polímeros de quitosana.

De relevância particular são polímeros derivados a partir de quitina, em particular polímeros de quitosana, que sejam derivados de desacetila de quitina. Por "polímero de quitosana" entende-se uma quitina que tenha uma desacetilação de pelo menos 25%. A desacetilação pode ser medida usando-se titulação com colóide, conforme discutido em K. Toei e T. Kohara, *Analytica Chimica Acta*, 83, 59 - 65 (1976). Em uma concretização da invenção, o polímero de tensionamento é um polímero de quitosana tendo uma desacetilação maior do que cerca de 65%, tal como em uma faixa de desde cerca de 75% a cerca de 95%, tal como desde cerca de 80% a cerca de 90%. Tais polímeros podem ter solubilidade em água particular para permitir a formulação em um sistema aquoso, embora sejam tão suscetíveis à água tal que eles estejam propensos à descamação ou outras formas de degradação a partir de umidade. Em outra concretização da invenção, para fornecer um equilíbrio apropriado de resistência à água e solubilidade em água, o polímero de tensionamento é um polímero de quitosana tendo um grau de desacetilação entre cerca de 45% e cerca de 55%. O polímero de quitosana pode ter um peso molecular (média numérica), que está em uma faixa desde cerca de 175.000 a cerca de 650.000, tal como desde cerca de 200.000 a cerca de 350.000.

Além disso, o polímero de quitosana pode ser derivatizado de uma maneira a aumentar a solubilidade em água e/ou intensificar a capacidade do polímero em formar um filme liso e/ou contínuo sobre o tecido de

pele/mucosa e/ou intensificar o tensionamento. Em uma concretização da invenção, o polímero de quitosana é um sal de quitosana. Por "sal de quitosana" entende-se um polímero de quitosana que seja substancialmente ionizável em meio aquoso. Sais de quitosana adequados incluem aqueles sais discutidos acima, incluindo, por exemplo, sais de ácidos carboxílicos, tais como sais de ácido orgânicos, incluindo ácidos orgânicos de C3 - C10, tais como ácido láctico, ácido succínico, ácido maléico, ácido cítrico, ácido pirrolidona-carboxílico, ácido glicônico, ácido adípico, ácido benzóico e ácido caprílico, aminoácidos ou outros ácidos que sejam capazes de formar pontes de hidrogênio, ácidos multivalentes e os similares.

O sal de quitosana está, de preferência, derivatizado na funcionalidade de amina por neutralização de pelo menos uma parte destes grupos amina (usando-se ácidos, tais como aqueles descritos no parágrafo acima). Como tal, o sal de quitosana pode ter um valor de grau de substituição (DS) maior do que cerca de 5%, tal como maior do que cerca de 30%, tal como desde cerca de 30% a cerca de 50%.

Os polímeros de quitosana podem ser preparados por desacetilação de quitina (tal como, quitina comercialmente disponível a partir de Protan Inc. de Portsmouth, NH) ou quitosana disponível a partir de Tokyo Kasei Inc. (Tóquio, Japão) usando, por exemplo, hidróxido de sódio, para formar um polímero de quitosana. Depois disso, o polímero de quitosana pode estar pelo menos parcialmente hidrolisado com um ácido para formar um sal. Alternativamente, o polímero de quitosana ou seu sal pode ser obtido por meio de fontes comerciais, tais como KYTAMER L (sal de ácido láctico de quitosana) e KYTAMER PC (sal de ácido pirrolidona-carboxílico), comercialmente disponível a partir de Dow Chemical (Midland, NI), e derivado de N-carbóxiisobutil-quitosana Chito, a partir de Bios s.r.l. (Ancona, Itália).

Embora seja desejável para a quitosana estar pelo menos parcialmente neutralizado (isto é, um sal de quitosana) a fim de fornecer um nível elevado de tensionamento e um baixo nível de adesividade, é possível que a quitosana possa estar derivatizada de uma maneira de modo a não necessariamente fornecer um grupo ionizável (isto é, sal), porém, é derivatizada de

outra maneira, a fim de, de outro modo, intensificar o caráter hidrofílico e/ou a intensificar a formação de filme ou o tensionamento. Exemplos de derivados adequados incluem derivados com funcionalidade de éter, tais como porções alcoiladas incluindo éteres de carbóxi-alquila ou éteres de hidróxi-alquila; derivados com funcionalidade de éster, ou outros derivados que forneçam algum caráter hidrofílico ao polímero de quitosana. Exemplos incluem carbóxi-metila, carbóxi-etila, hidróxi-propila, hidróxi-butila, tal como possam estar derivatizados nos grupos hidroxila do polímero de quitosana. Entretanto, se esses derivados de quitosana forem escolhidos como polímero de tensionamento, deve-se tomar cuidado para se usar variedades de pesos moleculares relativamente baixos, tais como pesos moleculares de desde cerca de 50.000 a cerca de 350.000 e/ou em concentrações menores do que cerca de 2%. Além disso, se tais polímeros de tensionamento forem escolhidos, outros polímeros de tensionamento, tais como sais de polímero, podem ser usados em conjunção com esses polímeros. Exemplos incluem N-carbóxi-alquilação de quitosana, tais como N-(carbóxi-metil) quitosana ou N-(carbóxi-butil) quitosana vendido sob o nome "Evalsan" pela companhia Jan Dekker (Nederland, Holanda).

Outra classe de polímeros de tensionamento adequada inclui proteoglicanas/glicoaminoglicanas, tal como ácido hialurônico ou variedades sulfatadas de proteoglicanas, tais como sulfato de dermatana, sulfato de heparina e similares.

Em outra concretização da invenção, o polímero de tensionamento é um polímero sintético. Polímeros sintéticos adequados incluem, por exemplo, polietileno glicol, polímeros acrílicos, poluretanos, poliuretano-acrílicos, polímeros de vinila, tais como poli(álcool vinílico), polivinilpirrolidona, poliuretano-polivinilpirrolidonas, poliéster-poliuretanos, poliéter-poliuretanos poliacrilamidas, poliuréias, polissulfonatos, e poli (2-etil-2-oxazolina) (por exemplo, AQUAZOL, disponível a partir de ISP Specialty Polymer, Wayne, NJ).

Em uma concretização da invenção, o polímero de tensionamento é um polímero sintético reticulado, tal como um poli (ácido acrílico) reticu-

lado, que esteja reticulado usando-se um reticulador multivalente, tal como sal de zircônio ou outras espécies metálicas adequadas. Exemplos adequados de polímeros acrílicos reticulados externamente são JONCRYL 77 e JONCRYL 74, polímeros acrílicos, aos quais agente de reticulação de zirconil-carbonato de amônio (por exemplo, BACOTE 20, comercialmente disponível a partir de MEI Chemicals (Manchester, RU) é adicionado em uma razão de zircônio/poli (ácido acrílico) que seja suficiente para promover a reticulação quando da secagem do filme de polímero. Polímeros de JONCRYL estão comercialmente disponíveis a partir de SC Johnson & Son, Inc. (Racine, Wisconsin). O polímero acrílico reticulado pode ser um copolímero incluindo pelo menos um monômero neutralizável por base hidrofílico e pelo menos um monômero etilenicamente insaturado hidrofóbico.

O polímero de tensionamento geralmente está presente na composição em uma concentração que seja elevada o suficiente para fornecer tensionamento ao tecido de pele ou de mucosa, mas, não tão elevada de modo que a composição se torne difícil de espalhar sobre o tecido de pele/mucosa ou que faça com que a composição se torne instável, e, portanto, é dependente do polímero particular e do resultado desejado. O polímero de tensionamento pode estar presente na composição em uma concentração em peso que esteja em uma faixa de, por exemplo, a partir de cerca de 0,5% a cerca 20%. A fim de promover tensionamento suficiente, o polímero de tensionamento é, de preferência, maior do que cerca de 2%, tal como desde cerca de 2% a cerca de 10%, tal como desde cerca de 3% a cerca de 7%. Em particular, constatou-se que, uma vez que seja alcançada uma concentração particular de polímero de tensionamento, a quantidade de tensionamento aumenta em uma taxa decrescente, e polímero adicional pode ser menos desejável, por causa dos custos aumentados em matéria-prima e estabilidade de fase da composição global pode ser difícil de se conseguir.

Veículo Líquido

A composição inclui um veículo líquido útil para solubilizar, emulsificar ou dispersar o polímero de tensionamento e outros ingredientes na composição. Em adição, o veículo pode fornecer um meio pelo qual se au-

mente o volume hidrodinâmico, tal que o volume hidrodinâmico possa ser reduzido quando da dissipação do veículo. O veículo inclui um ou mais compostos em uma fase de líquido ou de gel que permita ao polímero de tensionamento ser prontamente espalhado através do tecido de pele ou de mucosa. O veículo líquido é geralmente transiente (isto é, depois de um período de 30 minutos depois da aplicação, a maioria do veículo líquido não é incorporada ao filme - ele é ou absorvido pelo tecido de pele ou de mucosa e/ou evapora a partir do tecido de pele ou de mucosa). Veículos líquidos adequados incluem um ou mais de água, álcoois de C1 a C6 (tais como etanol e isopropanol), e glicóis (tais como, propileno glicol e hexileno glicol). Em uma concretização da invenção, o veículo líquido inclui tanto água quanto um líquido volátil. Por "líquido volátil", entende-se um líquido que seja mais volátil do que água desionizada. O que se entende por "não volátil" é menos volátil do que água desionizada. O líquido volátil pode ser um álcool de C1 a C6, tal como etanol ou isopropanol. Por exemplo, o líquido volátil pode ter uma taxa de evaporação de desde cerca de 100 a cerca de 500 (em uma escala na qual o acetato de butila tem um valor de 100 e a água desionizada tem um valor de cerca de 36).

O veículo líquido pode estar presente em uma concentração de desde cerca de 30% a cerca de 99%, tal como desde cerca de 40% a cerca de 95%, tal como desde cerca de 70% a cerca de 90%. Para concretizações da invenção nas quais água esteja presente, a água pode estar presente em uma concentração de desde cerca de 30% a cerca de 95%, tal como desde cerca de 40% a cerca de 90%, tal como desde cerca de 40% a cerca de 70%. Para aquelas concretizações nas quais um líquido volátil esteja presente, ele pode estar presente em uma concentração elevada o bastante para permitir o filme se fixe no lugar sobre o tecido de pele/mucosa (por exemplo, se torne essencialmente não fluido) dentro de 30 segundos depois que o filme for aplicado. Alternativamente, pode ser desejável omitir o solvente volátil ou manter seu nível abaixo de cerca de 1% para reduzir quaisquer odores desagradáveis para o usuário. Em uma concretização da invenção, o líquido volátil está presente em uma concentração de desde cerca de

1% a cerca de 50%, tal como desde cerca de 10% a cerca de 45%. tal como desde cerca de 20% a cerca de 35%.

Plastificante

- A composição pode incluir um plastificante. Por "plastificante" entende-se um componente não volátil que modifique as propriedades mecânicas do polímero de tensionamento de filme e opcionalmente fornece benefícios adicionais. Se o polímero de tensionamento for inerentemente quebradiço, a composição pode incluir um ou mais plastificantes (ou modificadores de filme) para reduzir a tendência do filme se fraturar ou descamar. Esses podem ser compostos em forma monomérica, oligomérica ou mesmo polimérica (observe que um polímero pode ser somente qualificado como plastificante se ele não for qualificado como um polímero de tensionamento, conforme discutido acima), e podem ter um peso molecular de desde cerca de 100 a cerca de 175.000, tal como desde cerca de 100 a cerca de 5.000.
- Em uma concretização da invenção, o plastificante é hidrofílico e/ou higroscópico (isto é, absorve ou retém alguma umidade a partir das vizinhanças ambientes ou a partir da composição), a fim de intensificar a plasticidade, flexibilidade, umidificação e/ou o conforto ao usuário. Plastificantes hidrofílicos e/ou higroscópicos adequados incluem aqueles com grupos hidroxila, tais como glicóis, tais como propileno glicol e hexileno glicol; glicol éteres, tais como dietileno glicol etil éter ou metil éter, etileno glicol etil éter ou butil éter, propileno glicol metil éter ou fenil éter, dipropileno glicol etil éter ou butil éter, tripropileno glicol butil éter ou metil éter; e ésteres de glicerol. Outros plastificantes adequados incluem ésteres de ácido, tais como citratos, ftalatos, adipatos, carbonatos, tartaratos fosfatos.

- Outros plastificantes adequados podem ser consideravelmente hidrofóbicos, tais como óleos. Por "óleos" entende-se um composto hidrofóbico (à base em hidrocarboneto ou à base em silicone) que seja líquido à temperatura ambiente, incluindo óleos minerais (tal como, petrolato e os similares), óleos vegetais (tais como, óleos essenciais e voláteis, incluindo terpenos, aldeídos e cetonas, fenóis e ésteres), ésteres, tais como ésteres de ácidos graxos de glicerol, e óleos oxietilenados, tais como óleo de rícino

oxietilenado. Outros plastificantes adequados incluem emulsificantes, tais como emulsificantes de óleo em água ou emulsificantes de água em óleo, tais como tensoativos não iônicos ou ceras e outras misturas de ésteres. Outros plastificantes adequados incluem ceras de hidrocarboneto. Uma cera de hidrocarboneto adequada é cetil dimeticona, disponível Abil Wax 9801 (Degussa Corp. de Essen, Alemanha).

Plastificantes de silicone são plastificantes particularmente valiosos pelo fato de que eles podem contribuir para a capacidade de espalhamento, resistência à água e/ou adesividade no filme. Plastificantes de silicone adequados incluem fluidos de silicone que podem ser menos voláteis do que sob condições padrão, tal como dimeticona e ciclopentassiloxano; ceras de silicone, tais como DC 2501, uma cera de copolímero de glicol de silicone dispersável em água; e óleos de silicone oxietilenados; elastômeros de silicone. Dow Corning 7-3101 (Dow Corning of Midland, MI) é um elastômero de silicone que está comercialmente disponível como uma mistura com óleos de silicone como uma "emulsão de elevada fase interna". Dow Corning 7-3101 tem um tamanho de partícula de cerca de 12 - 16 micra); e polímeros ou copolímeros de silicone, tais como polissilicone-11, polímeros ou copolímeros de silicone adequados misturados com óleos de silicone incluem USG-103, KSG-210 e KP-545, comercialmente disponíveis a partir de Shin-Etsu (Tóquio, Japão).

Outros plastificantes de importância particular incluem propileno glicol, hexileno glicol, poliaspartato de sódio, glicerina, ácido hialurônico, uréia, extratos de plantas, tais como extrato de raiz cilíndrica de *Imperata*, compostos de poliquatérnio, tal como poliquatérnio-51, um copolímero feito a partir de 2-metacriloilóxi-etil fosforilcolina e metacrilato de butila (comercialmente disponível como Lipidure PMB); e Complexo de Umidade Avançado, uma mistura de glicerina, hialuronato de sódio ácido pirrolidona carboxílico de sódio, uréia e trealose, comercialmente disponível a partir de Collaborative Laboratories (Stony Brook, NY), agentes de espalhamento, tais como copolióis de dimeticona, ciclopentassiloxano, óleos esterificados, tais como óleo de oliva modificado com PEG e sais de metais alcalinos de ácido pirro-

lidona carboxílico; e outros plastificantes de silicone.

Observe-se que os materiais acima são descritos como plastificantes, estes materiais podem ser "multifuncionais" pelo fato de que eles também servem a funções adicionais, incluindo, por exemplo, emoliência/capacidade de espalhamento, umectação/tensão superficial sob condições padrão, retenção de umidade, emulsificação, fragrância, tensionamento, espessamento e/ou redução de lustro/fosqueamento.

Um exemplo de ingredientes multifuncionais, que podem funcionar como plastificantes, são espessantes, tais como argilas e polímeros de espessamento. Observe-se que, dependendo de como o polímero ou agente de espessamento particular no teste de força contrátil (descrito acima), o polímero espessante também pode ser classificado como um polímero de tensionamento. Observe-se também que espessantes aniônicos podem ser omitidos da composição se o polímero de tensionamento for catiônico, a fim de reduzir a probabilidade de instabilidade em prateleira.

Espessantes incluem argilas, tais como bentonita ou argilas sintéticas, tais como silicato de alumínio e magnésio (disponível como LAPONITE XLG (Southern Clay Products, Gonzales, TX); polissacarídeos que ocorrem naturalmente, tal como goma de xantana (por exemplo, KELTROL CG, disponível a partir de CP Kelco, San Diego, CA), um polissacarídeo extracelular feito pela bactéria *Xanthomonas campestris*. A goma de xantana tem uma cadeia principal de semelhante à celulose (beta-1,4-poliglicose) com ramificações de trissacarídeo (troncos) em monômeros alternados sobre a cadeia principal. Outros polissacarídeos que ocorrem naturalmente, que podem ser adequados, incluem alginatos, uma goma de algas do mar (ou de seus derivados) extraída a partir da alga "kelp", um polissacarídeo linear contendo dois tipos de resíduo (isto é, um copolímero): ácido b-D-manopiranosilurônico e ácido a-L-gulopirasônico; pectina, extraída das paredes celulares de plantas superiores; e carragenana, uma goma de algas do mar, uma cadeia de D-galactopiranosila linear com ligações 1,3 e 1,4 alternadas; éteres de celulose, incluindo metil celulose, carbóxi metil celulose, hidróxi propil metil celulose, hidróxi etil celulose, hidróxi propil celulose e etil

hidróxi etil celulose, Gafquat HS-100, poliquatérnio-28, poliquatérnio-4, poliquatérnio-10, poliquatérnio-51, alginato de sódio, agarose, amilopctinas, amiloses, arabinanas, arabinogalactanas, arabinoxilanas, carregenanas, goma arábica, derivados de celulose, tais como metil celulose, hidróxi propil metil
 5 celulose, hidróxi etil celulose, carbóxi metil celulose goma de carbóxi metil guár, goma de carbóxi metil (hidróxi propil) guár, goma de hidróxi etil guár, hidróxi propil guár, goma de guár catiônica, condroitinas, hidróxi propil oxietil celulose de cocodimônio, ácido colomínico [poli (ácido N-acetil-neuramínico), amido de milho, goma curdlana, sulfato de dermatina, furcelaranas, dextra-
 10 nas, dextranas reticuladas conhecidas como dextranômero (Debrisan), dextrina, emulsana, sacarídeo de semente de linho (ácido), galactoglicomananas, galactomananas, glicomananas, glicogênios, goma de guár ou hidróxi etil amido, hidróxi propil amido, gomas de guár hidróxi propiladas, goma de gelana, glicomamanas, goma ghatti, goma de karaya, goma de tragacanto
 15 (tragacantina), heparina, ácido hialurônico, inulina, sulfato de queratana, manana de konjac, laminaranas, hidróxi propil oxietil celulose de laurdimônio, liposano, goma de feijão de alfarroba, mananas, nigerana, nonoxilnil hidróxi etil celulose, goma de okra, amido oxidado, ácidos pécticos, pectinas, polidextrose, amido de batata, protopectinas, goma de semente de psílio,
 20 pululana, hialuronato de sódio, hidróxi etil celulose de esteardimônio, rafinose, ramsana, amido de tapioca, velana, levana, escleroglucana, estaquiose, succinoglicana, amido de trigo, goma de xantana, xilanas, xiloglicanas, poli-
 acrilatos, tais como CARBOPOL (disponível a partir de Noveon), poliacrilamidas; e suas misturas.

25 A quantidade de plastificante, se incluído, pode ser suficientemente elevada para reduzir a descamação, que, de outra maneira, poderia ocorrer no filme, mas, não é tão elevada, tal que o tensionamento do tecido de pele/mucosa do filme seja reduzido ou tal que o filme seja pegajoso demais. A razão do plastificante com relação ao teor de sólidos total do filme
 30 pode ser de desde cerca de 30% a cerca de 90%, tal como desde cerca de 50% a cerca de 80%. Observe-se que o teor de sólidos total (% em sólidos) do filme é calculado por adição das concentrações de porcentagem em peso

de todos os ingredientes, exceto aqueles que tenham uma taxa de evaporação maior do que ou igual à água desionizada (isto é, aqueles componentes que sejam parte do "Veículo Líquido").

5 A fim de evitar que o filme fique pegajoso demais, o peso molecular do plastificante pode ser mantido abaixo de cerca de 500. Materiais particularmente pegajosos, tais como aqueles plastificantes tendo grupos funcionais higroscópicos múltiplos (por exemplo, hidroxilas) e tendo um peso molecular maior do que cerca de 1.000 podem ser evitados ou estar presentes na composição em concentrações menores do que cerca de 0,5%.

10 Agentes de Fosqueamento

A fim de reduzir o brilho e/ou o lustro de filme, agentes de fosqueamento podem ser incorporados (por exemplo, por suspensão) à solução. Os agentes de fosqueamento empregados podem ser materiais particulados. Por "materiais particulados" entende-se porções que não se dissol-
15 vem no veículo líquido, mas, ao invés, formam unidades discretas maiores do que cerca de 0,2 micra, mas, menores do que cerca de 1.000 micra, tal como possa ser suspenso dentro da composição.

O material particulado pode ser particulado inorgânico duro (com ou sem revestimentos hidrofóbicos ou modificação de superfície), incluindo,
20 por exemplo, óxidos, tais como óxidos de sílica (incluindo sílica defumada, sílica precipitada e sílica coloidal), dióxido de titânio, ou outros óxidos minados ou quimicamente produzidos, talco, mica ou aluminossilicatos, e os similares.

O material particulado pode ser um particulado fino. Por "particu-
25 lado fino" entende-se um particulado que seja em geral capaz de formar domínios discretos, finos (por exemplo, menos do que cerca de 200 micra; tal como desde cerca de 0,2 micra a cerca de 100 micra, tal como desde cerca de 1 micra a cerca 50 micra, tal como desde cerca de 1 micra a cerca de 20 micra no filme).

30 Em outra concretização da invenção, o agente de fosqueamento é um hidrocarboneto ou polímero de silicone que modifique a morfologia do filme, tal como, por exemplo, um polímero reticulado, tal como um elastôme-

ro, tal como um elastômero de silício ou um elastômero de hidrocarboneto ou contendo nitrogênio (por exemplo, acrílico, uretano e os similares). Sem querer estar ligado à teoria, acredita-se o elastômero forme domínios flexíveis no filme que interrompem a superfície do filme para fornecer fosqueamento. O elastômero de silicone pode ser veiculado em um óleo de silicone para facilitar a estabilização do elastômero de silicone na composição, assim como para intensificar a capacidade de espalhamento da composição. Um elastômero de silicone adequado, que pode ser usado, é um polímero reticulado de dimeticona em uma mistura compreendendo adicionalmente ciclo-

5 pentassiloxano e dimeticona. Um exemplo de uma tal mistura é Dow Corning 7-3101, a partir de Dow Corning de Midland, MI.

10

Outros particulados de importância incluem particulados inorgânicos, tais como sílica-géis, silicatos de alumínio e sílicas defumadas, tais como sílicas com superfície modificada ou defumadas sililadas, tal como Ae-

15 rosil R812S disponível a partir de Degussa AG (Piscataway, NJ).

Outros materiais particulados, que podem ser adequados, incluem mica revestida com dióxido de titânio (disponível como "Flamenco Summit Red" a partir de Englehard Corporation de Iselin, NJ), partículas orgânicas moídas, tal como cascas de ostras, cascas de nozes, partículas de proteína da seda, resinas, tais como nylon ou acrilatos, e os similares. No entanto, se particulados, tais como esses estiverem incluídos na composição, e a o tamanho de partícula for grande, tal como 200 - 500 micra ou maior, pode ser desejável limitar a concentração de tais partículas a menos do que cerca de 1%, tal como menos do que cerca de 0,5%.

20

Se materiais particulados, tais como particulados finos, estiverem incluídos na composição, a proporção do particulado em relação ao teor de sólidos totais do filme pode ser maior do que cerca de 0,5%, tal como desde cerca de 0,5% e cerca de 20%, tal como desde cerca de 1% a cerca de 10%, tal como desde cerca de 1% a cerca de 4%. De maneira surpreendente é possível incluir materiais particulados na composição, sem fazer com que a composição seja de fase instável (por exemplo, tal como via sedimentação de partículas) ou criar uma estrutura granular para a composição

25

30

quando for usada.

Agentes de Opacificação

Em uma concretização, a composição contém um ou mais agentes opacificantes. O que se entende por um agente opacificante é um agente
5 adicionado para reduzir a aparência clara ou transparente da composição. Exemplos de agentes opacificantes incluem, mas, não estão limitados a, óxido de estanho, óxido de ferro, polímero reticulado de metacrilato de metila e copolímero de etileno/ácido acrílico.

Agentes de Benefício

10 Em uma concretização da invenção, a composição é livre de agentes de benefício. Alternativamente, vários agentes de benefício podem ser incluídos na composição. O que se entende por um "agente de benefício" é um composto (por exemplo, um composto sintético ou um composto isolado a partir de uma fonte natural) que tenha um efeito cosmético ou tera-
15 pêutico sobre o tecido, incluindo, mas, não limitado a, agentes de clareamento, agentes de escurecimento, agentes antiacne, agentes antimicrobianos, agentes antiinflamatórios, antifúngicos, analgésicos externos, fotoprotetores, antioxidantes, agentes queratolíticos, vitaminas, astringentes, inibidores do crescimento de cabelos, agentes antiperda de cabelos, promotores do
20 crescimento de cabelos, removedores de cabelos, agentes que firmam a pele, agentes antienvelhecimento, tais como agentes anti-rugas, inibidores de alergia, anti-sépticos, analgésicos externos, anti-pruríticos, antihistaminas, antiinfeciosos, anti-colinérgicos, agentes de intensificação de matriz extracelular, vasoconstritores, vasodilatadores, promotores de cicatrização
25 de ferimentos, peptídeos, polipeptídeos de proteínas, enzimas e inibidores de enzima, "sensate", antioxidantes, queratolíticos, filtros solares, agentes antiedema e suas combinações.

Em uma concretização, o agente de benefício é selecionado a partir do grupo consistindo em hidróxi-ácidos, peróxido de benzoíla, D-
30 pantenol, metóxi-cinimato de octila, oxibenzona, dióxido de titânio, salicilato de octila, homossalato, avobenzona, carotenóides, seqüestrantes de radicais livres, spin traps?, retinóides e precursores de retinóides, tais como retinol e

palmitato de retinila, ceramidas, ácidos graxos poliinsaturados, ácidos graxos essenciais, enzimas, inibidores de enzima, peróxido de hidrogênio, minerais, hormônios, tais como estrogênios, esteróides, tais como hidrocortisona, 2-dimetil-amino-etanol, sais de cobre, tal como cloreto de cobre, peptídeos contendo cobre, tal como Cu:Gly-His-Lys, coenzima Q10, aminoácidos, tal como uma prolina, vitaminas, ácido lactobiônico, acetil-coenzima A, niacina, riboflavina, tiamina, ribose, transportadores de elétrons, tais como NADH e FADH₂, e extratos botânicos, tais como a partir de *Aloe vera*, farinha de aveia, Artemísia, malva, uva-ursina, *Cotinus coggygria*, camomila, tomilho, e soja, e seus derivados e suas misturas. Tipicamente, o agente de benefício estará presente na composição da invenção em uma quantidade de desde cerca de 0,001% a cerca de 20% em peso da composição, por exemplo, cerca de 0,005% a cerca de 10%, tal como cerca de 0,01% a cerca de 5%.

Exemplos de vitaminas incluem, mas, não estão limitados a, vitamina A, vitaminas Bs, tais como vitamina B₃, vitamina B₅ e vitamina B₁₂, vitamina C, vitamina K, vitamina E, tal como alfa-, gama- ou delta-tocoferol, e seus derivados e suas misturas.

Exemplos de hidróxi-ácidos incluem, mas, não estão limitados a, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido salicílico, ácido cítrico e ácido tartárico. Exemplos de antioxidantes incluem, mas, não estão limitados a, antioxidantes solúveis em água, tais como compostos de sulfidril e seus derivados (por exemplo, metabissulfito de sódio e N-acetil-cisteína), ácido lipóico e ácido dihidrolipóico, resveratrol, lactoferrina e ácido ascórbico e derivados de ácido ascórbico (por exemplo, palmitato de ascorbila e ascorbil polipeptídeo). Antioxidantes solúveis em óleo, adequados para uso nas composições desta invenção, incluem, mas, não estão limitados a, hidróxi-tolueno butilado, retinóides (por exemplo, retinol e palmitato de retinila), diferentes tipos de tocoferóis (por exemplo, alfa-, gama- e delta-tocoferóis e seus ésteres, tal como acetato) e suas misturas, tocotrienóis, e ubiquinona. Extratos naturais contendo antioxidantes, adequados para uso nas composições desta invenção, incluem, mas, não estão limitados a, extratos contendo flavonóides, isoflavonóides e seus derivados, tais como genisteína e diadze-

ina (por exemplo, tal como extratos de soja e de trevo, extratos contendo resveratrol e os similares. Exemplos de tais extratos naturais incluem semente de uva, chá verde, *Pinus marítima* e própolis.

5 Agentes de benefício de importância particular são agentes de rejuvenescimento da pele, tais como agentes que firmam a pele, tais como alcanolaminas, incluindo dimetil-amino-etanol ("DMAE"); promotores de neo-colágeno, tais como açúcares, incluindo lactose e melibiose, retinóides, tal como retinol, e peptídeos contendo cobre; ácido ascórbico e seus derivados; e extratos de soja.

10 Em uma concretização da invenção, a composição inclui uma alcanolamina, tal como DMAE e um polímero aniônico, tal como, por exemplo, poliestireno sulfonatos de sódio, para formar um sal que seja formulado em um pH adequado para aplicação à pele, de uma maneira tal que o DMAE possa ser gradualmente liberado a partir do filme e se difunda para a pele,
15 para fornecer firmeza e soerguimento contínuos para ela.

Água Mineral

 As composições da presente invenção podem ser preparadas usando-se uma água mineral, por exemplo, água mineral que tenha sido mineralizada de maneira natural, tal como Água Mineral Evian® (Evian, França).
20 Em uma concretização, a água mineral tem uma mineralização de pelo menos cerca de 200 mg/l (por exemplo, desde cerca de 300 mg/l a cerca de 1.000 mg/l). Em uma concretização, a água mineral contém pelo menos cerca de 10 mg/l de cálcio e/ou pelo menos cerca de 5 mg/l de magnésio.

Outros Ingredientes

25 Em adição àqueles componentes listados acima, outros aditivos podem ser incorporados na composição em concentrações que não prejudiquem o tensionamento, a estabilidade e outros aspectos de desempenho de produto. Tais ingredientes incluem, por exemplo, conservantes cosmeticamente aceitáveis, ajustadores de pH, agentes quelantes/seqüestrantes, modificadores de viscosidade, tal como cloreto de sódio; corante e fragrância.
30

Natureza e Propriedades da Composição

 A composição pode tomar uma de várias formas, tal como um

gel ou um líquido, em que os vários ingredientes possam ser dissolvidos, dispersos ou emulsificados, ou suspensos. A composição pode ser, por exemplo, um sistema hidro-alcoólico, um emulsão de óleo em água ou uma emulsão de água em óleo.

5 De maneira surpreendente, constatou-se que composições particulares, nas quais o óleo é a fase mais exterior da composição, tal como uma emulsão de água em óleo ou uma emulsão de óleo em água em óleo, sendo que a composição inclui pelo menos cerca de 1% de polímero de tensionamento, e, opcionalmente, tendo um ou mais atributos particulares, podem ser particularmente desejáveis. Por exemplo, a composição pode ser
10 uma emulsão de água em óleo, na qual a fase de óleo compreenda pelo menos cerca de 15%, tal como pelo menos cerca de 20% da composição, tal como desde cerca de 20% a cerca de 40%. Em uma concretização, a fase de óleo compreende pelo menos cerca de 10%, tal como pelo menos cerca
15 de 40% de silicones. Os inventores constataram que uma emulsão de óleo em água tendo um ou mais desses atributos alcançaram tensionamento e resistência à água suficientes, assim como capacidade de espalhamento e estética. Isso é particularmente surpreendente, uma vez que não seria intuitivo para uma composição, na qual o óleo seja a fase exterior, particularmente
20 te na presença de organossilicones, para mostrar tensionamento. O que se entende-se por "fase de óleo" são os ingredientes da formulação, que não sejam solúveis ou dispersáveis em água.

Em uma concretização, a composição pode ser substancialmente clara. Por substancialmente clara, entende-se transparente ou translucen-
25 te, quando observada através de uma camada tendo uma espessura de menos do que cerca de 10 cm. A composição substancialmente clara pode ser tal que quaisquer partículas sejam de tamanhos menores do que cerca de 300 nm. Alternativamente, a composição pode ser opaca, tal como uma emulsão ou dispersão, na qual a fase emulsificada interna ou matéria dispersada tenha um tamanho de partícula maior do que cerca de 300 nm. A fim
30 de se prevenir que o filme confira qualquer cor particular ao tecido de pele ou de mucosa, a composição pode ser incolor ou substancialmente livre de

pigmentos coloridos ou corantes, tais como podem ser tipicamente encontrados em cosméticos de maquiagem ou de cor. Em outra concretização da invenção, a composição inclui pigmentos coloridos ou corantes, a fim de funcionarem como uma combinação de base de maquiagem e composição de

5 tensionamento.

A composição pode ter um pH que seja desde cerca de 3 a 7, tal como desde cerca de 5 a cerca de 6,5. O nível de sólidos total na composição é variável, mas, pode ser maior do que cerca de 10%, tal como desde cerca de 12% a cerca de 20%, tal como desde cerca de 15% e cerca de

10 20%.

Limite de elasticidade

Em uma concretização, o limite de elasticidade da composição é desde cerca de 15 Pa a cerca de 50 Pa. Pode ser desejável ter um tal limite de elasticidade por duas razões:

15 1) para fornecer resistência ao escorrimento de superfícies verticais da pele ou mucosa depois da aplicação e 2) para manter a suspensão ou material particulado, que possa estar presente na composição.

Observe-se que, pelo termo "limite de elasticidade", neste relatório descritivo, entende-se a capacidade da composição em resistir ao escoamento sob tensão em taxas de cisalhamento muito baixas. Uma composição com um limite de elasticidade não começa a escoar até que a tensão aplicada aos sistemas exceda o limite de elasticidade e a estrutura do sistema seja perturbada. Quando a tensão estiver abaixo do limite de elasticidade, o sistema exibe comportamento elástico, ou comportamento "semelhante

20 a sólido".

25

O limite de elasticidade pode ser determinado por uma varredura de tensão oscilatória usando-se um TA Instruments AR 2000 Rheometer (New Castle, DE). Geômetro de placas paralelas com 0° e um diâmetro de 40 mm é usado. O intervalo entre as placas é ajustado para 400 micra. Todas as medições são realizadas a 25°C, e uma armadilha de solvente é usada para minimizar a evaporação durante o experimento. A tensão oscilatória é aumentada desde 0,010 Pa a 15.920 Pa, enquanto a frequência é mantida

30

constante em 1,00 Hz. Nove pontos de dados são coletados sobre cada década da varredura de tensão oscilatória. O limite de elasticidade é definido conforme a tensão na qual ocorra uma descontinuidade de tensão.

Viscosidade

5 A composição deve ser espalhável sobre o tecido de pele ou de mucosa, tal que a composição possa ser prontamente espalhada através do tecido de pele/mucosa ou de suas porções, para formar um filme fino com razoável esforço. Em uma concretização, a composição tem uma viscosidade que é menor do que cerca de 200.000 cps, tal como menos do que cerca de 100.000 cps, tal como desde cerca de 30.000 cps a cerca de 100.000 cps, tal como desde cerca de 10.000 cps a cerca de 90.000 cps, tal como desde cerca de 30.000 cps a cerca de 60.000 cps.

15 "Viscosidade", conforme discutida neste relatório descritivo, é medida usando-se um viscosímetro de Brookfield e selecionando-se um carretel LV4 em uma velocidade de revolução de 6,0 rpm. Leituras são tomadas dentro do viscosímetro a cada 30 segundos. Uma vez que a leitura pare de variar mais do que $\pm 3\%$ versus a leitura prévia, não são tomadas mais leituras, e a última leitura é relatada como a viscosidade.

PRODUTO, EMBALAGEM E MÉTODO DE USO

20 A composição pode ser vendida como um produto. O produto pode incluir uma garrafa, jarro ou outro recipiente com um topo ou opérculo, através do qual a composição possa ser acessada vertendo-se a composição por sobre a mão e espalhando-se a composição por sobre o tecido de pele ou de mucosa. A composição é, em geral, espalhada para formar um filme fino sobre o tecido de pele ou de mucosa. Ao longo do tempo, a composição é, em geral, parcialmente absorvida pelo tecido de pele ou de mucosa e parcialmente evaporada a partir do tecido de pele ou de mucosa. O produto pode incluir um dispositivo ou aplicador para se aplicar topicamente a composição à pele, tal como uma espuma, esponja ou escova, um esfregão, um bocal de *spray* (por exemplo, aerossol), um tubo "twist up", bastão e os similares.

30 Em uma concretização da invenção, o produto inclui um aplicador que inclua uma superfície para entrar em contato com a pele. Um aplica-

dor adequado é um "aplicador em bastão", mostrado em seção transversal na figura 3. O aplicador 3 é um aplicador de bastão alongado ou de tipo lápis, para aplicação de uma composição à pele. O aplicador 3 inclui um casco cilíndrico 5, que inclui uma porção distal 7 e uma porção proximal 9. Na figura 3, o casco 5 é retratado como transparente, a fim de se ver o conteúdo no interior. A porção proximal 9 termina em uma porção de cabeçote 15. A porção distal 7 está acoplada de maneira rotativa a uma haste rosqueada interna 11, que é concêntrica com o casco 5. A haste rosqueada 11 é acoplada a um êmbolo 13, que pode ser avançado em direção à porção de cabeçote 15 por rotação da porção distal 7. A rotação da porção distal 7 (conforme indicado pelas setas na figura 3), resulta em uma rotação discreta da haste 11 via um conjunto de transmissão 17, que pode incluir uma mola 19, engrenagens ou outros elementos mecânicos conhecidos pelos técnicos especializados no assunto de aplicações portáteis para a entrega de líquidos e géis.

A composição (mostrada no hachurado da figura 3) é posicionada dentro de um reservatório, tal como um tubo oco 21 (mostrado em fantasma na figura 3) dentro do casco 5, em uma direção proximal (isto é, em direção à porção de cabeçote 15) a partir do êmbolo 13. Conforme a porção distal 7 for rotacionada, o êmbolo 13 avança, por meio do que compele a composição a se mover na direção da porção de cabeçote 15. Pelo controle do espaçamento das roscas na haste 11, a distância discreta que o êmbolo 13 é avançado pode ser controlada. Por exemplo, o êmbolo 13 pode avançar cerca de 0,5 mm quando a porção distal 7 for rotacionada 360 graus.

Constatou-se que, para o dispositivo da presente invenção, é particularmente importante entregar a composição em uma dose controlável, a fim de impedir que o filme seja aplicado espesso demais, o que provavelmente conduz a fratura e a descamação. Isso é particularmente verdadeiro considerando-se que a reologia típica de composições usadas é pseudoplasticidade. Tal reologia é, em geral, preferida pelo usuário final, mas, frequentemente, conduz a produto adicional transitando através do dispositivo mesmo depois que o usuário pare de fazer com que o dispositivo entregue mais composição (por exemplo, girando a porção distal 7). A fim de entregar

quantidades de composição precisas e controladas, o dispositivo pode fornecer um "clique" audível cada vez que a posição distal 7 for rotacionada, por exemplo, a cada 45 graus. Tal entrega controlada pode avançar o êmbolo 13 tal que um volume de desde cerca de 0,001 centímetros cúbicos (cc) a cerca de 0,01 centímetros cúbicos de composição por movimento discreto (ou "clique") seja extrudado através de uma superfície contactável com a pele 41. Isso é útil pelo fato de que um usuário final típico pode querer "clique" duas ou três vezes, dosando-se desde cerca de 0,025 a cerca de 0,25 cc (tal como, desde cerca de 0,05 cc a cerca de 0,1 cc) e aplicar a composição à pele por meio do dispositivo. Constatou-se que tal dosagem auxilia a fornecer uma espessura de filme apropriada.

O tubo 21 se estende para a porção de cabeçote 15, e, quando compelida a partir do êmbolo 13, a composição transita a partir do tubo 21 e através de uma inserção cisalhante 25 opcional (mostrado em tracejado na figura 3), que está posicionado dentro do tubo 21, na posição de cabeçote 15. A inserção cisalhante 25 opcional pode ser vantajosa para se usar em conjunto com composições que sejam de diminuição de cisalhamento. A inserção cisalhante 25 é um meio de poros finos, tal como, por exemplo, pode ser formado a partir de bastões, esferas, etc, de polietileno intimamente empacotados. Alternativamente, a inserção cisalhante 25 pode ser formada a partir de uma tela de grade de malha fina. Em uma concretização, a inserção cisalhante 25 tem um diâmetro de vazios médio de 50 micra de cerca de 500 micra, tal como desde cerca de 100 micra a cerca de 200 micra (por exemplo, 125 a cerca de 175 micra). A inserção cisalhante 25 pode ter um volume de vazios (% de área aberta) que seja de desde cerca de 10% a cerca de 70%, tal como desde cerca de 20% a cerca de 60%, tal como desde cerca de 30% a cerca de 40%. Por meio de exemplo, uma inserção 25 adequada compreende esferas de plástico (por exemplo, polietileno) e tem um diâmetro de vazios médio de 150 micra e 40% de área aberta.

Outra inserção 25 adequada compreende esferas de polietileno e tem um diâmetro de vazios médio de 130 micra e 30% de área aberta. Os exemplos de materiais para inserção estão disponíveis a partir de Porex Po-

rous Group (Fairburn, Georgia) e podem ser cortados ou fabricados de outra maneira para um tamanho que se ajuste confortavelmente dentro do tubo 21, tal que a composição seja forçada a transitar através dele.

5 A extrusão da composição através do aplicador cisalhante 25 pode permitir a alguém usar uma composição de viscosidade relativamente elevada (por meio do que se retarda a deposição de quaisquer materiais particulados que possam auxiliar a fornecer baixo lustro); embora a composição seja cisalhada para uma viscosidade mais baixa antes da aplicação para boa formação de filme sobre a pele.

10 A figura 4 mostra uma vista em perspectiva parcial da porção de cabeçote 15. A composição, quando compelida a partir do êmbolo 13, continua através do tubo 21, então, passa para a porção de cabeçote 15. A porção de cabeçote 15 pode estar ligada ao restante da porção proximal 9 por meio de ajuste sob pressão ou por outros meios. A composição é, então, 15 compelida (por exemplo, extrudada) através da pluralidade de aberturas externas 45 e de aberturas internas 47, através de um plano 51, definido pela superfície contactável com a pele 41. Exemplos da forma de abertura incluem, mas, não estão limitados a, círculos, ovais, retângulos e os similares. A superfície contactável com a pele 41 é colocada contra a pele (por exemplo, 20 pele que necessite de tratamento) do usuário, a fim de colocar em contato a pele com a composição. A superfície contactável com a pele 41 pode esfregada ou deslizada através da pele usando-se a superfície contactável com a pele 41 do aplicador 3 para distribuir a composição através da pele.

25 Em uma concretização da invenção, a superfície contactável com a pele 41 está em ângulo (isto é, não é perpendicular a uma linha imaginária 101 indo longitudinalmente através da linha de centro do caso 5). A superfície contactável com a pele 41 em ângulo facilita o contato com várias superfícies e contornos da pele na face, tais como próximo aos olhos, nariz e similares. Em particular, um ângulo 61 da superfície 41 pode ser desde cerca de 35 graus a cerca de 60 graus, a fim de facilitar tal contato. 30

Em adição, conforme mostrado na figura 4, a fim de fornecer uma maciez constante para a superfície contactável com a pele 41, a super-

fície contactável com a pele 41 pode estar revestida ou recoberta por um material resiliente, confortável, macio, tal como manga de fibras formada por polietileno, nylon, poliéster, algodão e os similares.

5 As aberturas externas 45 e as aberturas internas 47 podem ser consideravelmente maiores do que os poros da inserção cisalhante 25, mas, em uma concretização, são menores do que cerca de 4 mm^2 , tal como menores do que cerca de 1 mm^2 . Observou-se que é particularmente desejável ter o dispositivo que forneça (i) uma indicação visual do que parece, ao usuário final, como composição suficiente que tenha sido extrudada através das
10 aberturas externas 45 e aberturas internas 47 e (ii) que esta quantidade "visualmente suficiente" não seja tão grande que ela resulte na deposição de um filme que seja espesso demais e que resulte em descamação ou fratura do filme sobre a pele. Como tal, observou-se que é desejável que as aberturas externas 45 e as aberturas internas 47 tenham uma área que seja de
15 desde cerca de $0,1 \text{ mm}^2$ a cerca de $0,5 \text{ mm}^2$. Além disso, a fim de compensar a necessidade de uma indicação visual com a necessidade de dosagem controlada limitada, é desejável que o número de aberturas seja de desde cerca de 3 a cerca de 100, tal como cerca de 5 a cerca de 25.

Em adição, foram observados também outros meios de compensar a necessidade de uma indicação visual com a necessidade de dosagem controlada limitada é por inclusão de aberturas externas 45 e aberturas internas 47 de tamanho variável dentro da superfície contactável com a pele 41. Em uma concretização da invenção, as aberturas externas 45 e das aberturas internas 47 têm um tamanho que varia com a disposição da abertura
25 (isto é, a distância da abertura a partir de um centro ou borda da superfície contactável com a pele 41). Por exemplo, as aberturas externas 45, que estejam próximas à borda da superfície contactável com a pele 41, podem ser de tamanho relativamente pequeno, enquanto que as aberturas internas 47, que estejam mais próximas do centro da superfície contactável com a pele 41, podem ser de tamanho relativamente grande. A finalidade com relação à diferença de tamanho das aberturas externas 45 e das aberturas internas 47 é dupla. Em primeiro lugar, as aberturas internas 47 maiores en-
30

tregam a maioria da composição ao centro da superfície 41 (de maneira oposta à borda). Isso tende a reduzir o "ajuntamento", uma situação indesejável, na qual composição demais é acumulada próximo à borda do bastão e partes do filme entregues à pele são espessas demais, resultando em descamação do filme depois que o filme se seque. Em segundo lugar, as aberturas externas 45 fornece a indicação/pista visual ao usuário de que uma quantidade suficiente da composição esteja sendo entregue à superfície 41. Sem as aberturas menores, há uma tendência para o usuário dosar pesadamente para a superfície 41, o que também pode resultar em entrega de filmes à pele que sejam espessos demais e que sejam suscetíveis à descamação.

A diferença ou gradiente de tamanho de aberturas pode variar. Por exemplo, o diâmetro ou área das aberturas pode ser diretamente proporcional à distância a partir do centro da superfície contactável com a pele 41. Alternativamente, as aberturas internas 47, que sejam mais centrais, podem ser 30% a cerca de 70% maiores do que o tamanho das aberturas externas 45.

Em uma concretização da invenção, o produto contém instruções direcionando o comprador e/ou usuário a aplicar a composição ao tecido de pele ou de mucosa conforme discutido acima. As instruções podem indicar como aplicar a composição ao tecido de pele ou de mucosa e remover subsequente a composição do tecido de pele ou de mucosa, tal como por lavagem com água e sabão. As instruções podem indicar adicionalmente para evitar tocar o tecido de pele ou de mucosa quando do momento em que a composição tenha sido aplicada, tal como durante um período de tempo de pelo menos cerca de um minuto. Aguardando-se um período de tempo, o produto pode se recuperar para um estado durável.

As instruções podem indicar adicionalmente como aplicar a composição de tensionamento ao tecido de pele ou de mucosa em uma frequência de aplicação particular, tal como pelo menos uma vez por dia durante pelo menos cerca de duas semanas. As instruções indicam como aplicar a composição de tensionamento pelo menos duas vezes a cada dia durante pelo menos cerca de 28 dias, tal como durante pelo menos cerca de 6 se-

manas, tal como pelo menos cerca de 8 semanas.

Embora a composição possa fornecer capacidade aperfeiçoada em reter umidade, as instruções podem indicar como aplicar um umidificador antes ou depois da aplicação da composição compreendendo um polímero de tensionamento. Por "umidificador" entende-se ou uma composição atuando sobre a função de barreira, a fim de manter o *stratum corneum* umidificado. Menção particular pode ser feita de emulsões de óleo em água, em que emolientes, tais como óleos ou outro lipídeo ou material hidrofóbico, compreendam uma grande percentagem da composição, tal como maior do que cerca de 5%, tal como maior do que cerca de 10%, tal como maior do que cerca de 15%. Exemplos de emolientes incluem, mas, não estão limitados a, óleos minerais, petrolato, óleos vegetais (ésteres de glicerol de ácidos graxos, triglicerídeos), ceras e outras misturas de ésteres, não necessariamente ésteres de glicerol; polietileno e óleos não baseados em hidrocarboneto, tais como dimeticona, óleos de silicone, gomas de silicone e os similares. Por aplicação de um umidificador antes da composição de tensionamento, a pele é tornada mais uniforme sua flexibilidade e pode fornecer um revestimento mais uniforme da composição de tensionamento.

Além disso, as instruções podem indicar que a composição compreendendo o polímero de tensionamento deve ser aplicado antes da maquiagem, embora isto não seja necessário. Alternativamente, as instruções podem indicar como aplicar a composição depois de aplicar a maquiagem. As instruções podem indicar adicionalmente como aplicar a composição à noite, logo antes de dormir.

Concretizações da presente invenção são particularmente vantajosas usando-se uma composição que tenha tensionamento suficiente para se obter tais benefícios e que seja resistente o bastante à água e à umidade, tal que o filme não se degrade irreversivelmente quando da exposição a esses estímulos, mas, que não seja tão resistente que o filme seja difícil de se remover por lavagem. Em adição, concretizações da invenção fornecem a entrega controlada de filmes a fim de promover a aplicação fácil e uniforme através do tecido de pele ou de mucosa, que não descame.

Exemplos

O seguinte é uma descrição da fabricação de composições da presente invenção. Outras composições da invenção podem ser preparadas de uma maneira análoga por um técnico especializado no assunto.

5 Exemplo 1:

A composição tópica da Tabela 1 foi preparada por carregamento de um recipiente com água desionizada e, então, adição (em ordem) de etanol, uma pré-mistura A e uma pré-mistura (B) até a homogêneo. A pré-mistura (A) foi preparada carregando-se, primeiramente, outro recipiente com hexileno glicol e adicionando-se Kytamer PC até homogêneo. A pré-mistura (B) foi preparada por carregamento até que outro recipiente com hexileno glicol e adicionando-se Flamenco Summit Red e Flamenco Summit Gold. A composição resultante foi colocada em um aplicador, tal como aquele descrito acima em conexão com as Figuras 3 - 5.

15 Tabela 1

Nome Comercial	NOME QUÍMICO (INCI)	Função	% (p/p)
Água desionizada	Água desionizada	Veículo	59,25
Hexileno glicol	Hexileno glicol	Veículo	6
KYTAMER PC	Ácido pirrolidona carboxílico de quitosana	Polímero de Tensionamento	5
Álcool etílico	Etanol	Veículo	20
Complexo de Umidade Avançado	Glicerina, água, PCA de sódio, uréia, trealose, poliquatérnio-51 e hialoronato de sódio	Plastificante	5
Flamenco summit red	Mica, dióxido de titânio	Agente de fosqueamento	0,02
Flamenco summit gold	Mica, dióxido de titânio	Agente de fosqueamento	0,02
Mistura de elastômeros Dow Corning 7-3101	Polímero reticulado de ciclopentasiloxano/dime-ticona, dimeticona	Agente de fosqueamento, plastificante	5

Exemplo 2:

- 5 A composição tópica da Tabela 1 é preparada por carregamento de um recipiente com água desionizada e, então, adição, em ordem, de etanol, Kytamer PC e Complexo de Umidade Avançado e uma pré-mistura até homogêneo. A pré-mistura (A) foi preparada carregando-se, primeiramente, um segundo recipiente com hexileno glicol e, então, adicionando-se, em ordem, conchas de sílica, seda, Flamenco Red e Flamenco Gold até homogêneo.

Tabela 2

Nome Comercial	NOME QUÍMICO (INCI)	Função	%(p/p)
Água desionizada	Água desionizada	Veículo	61,09
Hexileno glicol	Hexileno glicol	Veículo	6
KYTAMER PC	Ácido pirrolidona carboxílico de quitosana	Polímero de Tensionamento	6
Álcool etílico	Etanol	Veículo	20
Complexo de Umidade Avançado	Glicerina, água, PCA de sódio, uréia, trealose, poliquatérnio-51 e hialuronato de sódio	Plastificante	5
Flamenco summit red	Mica, dióxido de titânio	Agente de fosqueamento	0,08
Flamenco summit gold	Mica, dióxido de titânio	Agente de fosqueamento	0,08
Conchas de sílica (Kobo)	Conchas de sílica	Agente de fosqueamento	0,15
Silkall 100	Seda		1,6

10 **Exemplo 3**

- 15 A composição tópica da Tabela 3 é preparada por carregamento de um recipiente com água desionizada, então, adicionando-se (em ordem) cloreto de sódio, glicerina, DC 2501 e ZILGEL e misturando-se moderadamente. Uma pré-mistura foi formada combinando-se hexileno glicol e Kytamer, que foi, então, adicionado ao recipiente. A mistura foi continuada, e o

- recipiente foi aquecido para uma temperatura de desde cerca de 60°C a cerca de 65°C. Isso constituiu a fase de água. Em um recipiente separado, foi preparada uma fase de óleo por adição em conjunto dos itens 8 até 15. Isso foi aquecido para uma temperatura desde cerca de 60°C a cerca de 65°C. A
- 5 fase de óleo foi, então, adicionada à fase de água com mistura contínua durante 5 minutos. O resfriamento foi, então, aplicado com mistura moderada.

- A composição acima é independentemente colocada em um aplicador, tal como um daqueles descritos acima em conexão com as Figuras 3 - 5. A composição é entregue de acordo com o relatório descritivo e aplicadas em áreas que necessitem de redução de rugas, tais como áreas em
- 10 torno dos olhos.

Tabela 3

Nome Comercial	NOME QUÍMICO (INCI)	Função	%(p/p)
Água desionizada	Água desionizada	Veículo	47,08
Hexileno glicol	Hexileno glicol	Veículo	10
KYTAMER PC	Ácido pirrolidona carboxílico de quitosana	Polímero de Tensionamento	5
Cloreto de sódio	Cloreto de sódio	Modificador de reologia	0,6
Glicerina	Glicerina	Plastificante	1
Cera cosmética DC 2501	Bis-PEG-18 Metil Éter Dimetil Silano	Plastificante	5
Óleo ZILGEL	Poliacrilato de sódio e PV/MA copolímero	Plastificante	4
Dimethicone 245	Alfa - (Trimetilsilil - w - metilpoli[óxi (dimetilsilileno)])	Plastificante	10
BHT	Hidróxi-tolueno butilado	Preservante	0,07
Vitamina E	Acetato de tocoferol	Plastificante	0,5
Bisabolol	1-Metil-4(1,5-dimetil-1-hidróxi-hex-4(5)-enil)-ciclohexen-1; 6-Metil-2-(4-metil-3-ciclohexen-1-il)-5-hepten-2-ol	Agente de suavização da pele/anti-inflamatório	0,5
Abil Wax 9801	Cetil dimeticona	Plastificante	1

Shin Etsu USG-103	Compósito de ciclopentassiloxano e polissilicone-11/polimetilsil-sesquioxano	Plastificante	10
Shin Etsu KSG-210	Polímero reticulado de Dimeticona PEG-10/15 e dimeticona	Plastificante, emulsificante, agente de espalhamento	5
Shin Etsu KP-545	Copolímero de ciclopentassiloxano e acrilatos/dimeticona	Plastificante	0,25

Exemplo 4

O efeito de polímeros formadores de tensão sobre a pele de camundongo foi avaliado em camundongos fêmeas de 8 semanas de idade C57B1/6 (Jackson Labs, Bar Harbor, Maine), 4 por grupo. Os camundongos foram depilados com cera na área dorsal e o agente de aplicação foi iniciado 4 dias depois da remoção dos pelos. Os polímeros de tensionamento Neocryl XK-90 (Neoresins, Frankfort, IN) e sulfonato de poliestireno (National Starch & Chemical) foram aplicados às pelos dos camundongos a partir de uma solução aquosa a 30% e albumina de soro bovino (BSA, Intergen, Purchase, NY) foi aplicada sobre as peles dos camundongos a partir de uma solução aquosa a 15%. Veículo (água) foi usado como controle. Os camundongos foram tratados uma vez ao dia, 5 dias por semana. Na semana 2 depois do início dos tratamentos, os camundongos foram sacrificados, foram retiradas biópsias de pele a partir das áreas tratadas, fixadas em formalina tamponada a 10%, colocadas em blocos de parafina e analisadas por tingimento com H&E usando-se procedimentos padrão. De maneira surpreendente, um aumento de espessura dérmica foi observado em camundongos tratados com polímeros indutores de tensão (Tabela 4). BSA mostrou um efeito mínimo, e o veículo de água (controle) não mostrou um efeito.

20 Tabela 4

Grupos	Mudança vs. Controle
Controle	$1 \pm 0,11$
BSA	$1,1 \pm 0,24$
Sulfonato de Poliestireno	$1,8 \pm 0,47$
Neocryl XK-90	$2,8 \pm 0,31$

Exemplo 5

Os camundongos foram tratados com polímeros de tensionamento, como no Exemplo 4. Nas semanas 1 e 3 depois do início dos tratamentos, os camundongos foram sacrificados e biópsias de pele foram processadas para a análise histológica. Seções de pele foram tingidas com Antígeno Nuclear de Célula Proliferativa (PCNA) usando-se procedimentos imuno-histo-químicos. De maneira surpreendente, um aumento importante no número de células proliferativas foi detectado na epiderme de camundongos tratados com polímero de tensionamento. Esse aumento de proliferação foi documentado em 1 e 3 semanas depois do início do tratamento (Figura 1). Os números das células proliferativas na epiderme para camundongos tratados com sulfonato de poliestireno e Neocryl XK-90 foram 2 a 4 vezes maiores do que no veículo de água ou nos grupos tratados com BSA.

Exemplo 6

Os camundongos tratados de maneira similar ao Exemplo 1, com Neocryl XK-90, em soluções aquosas a 10% a 30%. Em 1 semana depois do início dos tratamentos, os camundongos foram sacrificados e biópsias de pele foram processadas para análise histológica. O tingimento de pré-colágeno demonstrou um aumento de colágeno novo em camundongos tratados com polímero de tensionamento, mas, não no veículo (água). Esse aumento foi dependente de dose, atingindo um aumento de 80% de mais colágeno novo no grupo tratado com a dose elevada (30%).

Exemplo 7

As amostras de pele de camundongo a partir dos Exemplos 4 e 6 foram congeladas em nitrogênio líquido, homogenizadas em RNA Stat (Tel-Test Inc., Friendswood, TX) e o RNA foi isolado seguindo-se o protocolo do fabricante. Os RNAs isolados foram tratados com DNAase I livre de RNAase (Ambion Inc., Austin, TX) em 4 U/100 µg de RNA a 37°C, durante uma hora, e a DNAase I foi removido seguindo-se o protocolo do fabricante. Os RNAs foram adicionalmente purificados por colunas de RNeasy (Qiagen, Valencia, CA). cDNAs foram sintetizados usando-se kit de síntese de fita primeira de Superscript (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA). Inicia-

dores de PCR para PCNA de camundongo foram sintetizados de acordo com as seqüências de GenBank (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA). Iniciadores de gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH) foram comprados a partir de Ambion (Ambion Inc., Austin, TX). Produtos de RT-PCR foram separados em géis de agarose a 2% tingidos com brometo de etídio usando-se técnicas padrão. Níveis de mRNA de PCR foram normalizados com relação aos níveis de GAPDH. Os polímeros de tensionamento Neocryl XK-90 e sulfonato de poliestireno foram encontrados a induzir expressão de PCNA de uma maneira dependente de dose (Tabela 7).

10 Tabela 7

Grupos	Razão PCNA/GAPDH
Controle	1
Neocryl XK-90 a 10%	0,75
Neocryl XK-90 a 20%	1,23
Neocryl XK-90 a 30%	1,6
Sulfonato de Poliestireno a 20%	2,44
Sulfonato de Poliestireno a 30%	2,76

Exemplo 8

A expressão de colágeno I foi avaliado usando-se RT-PCR, conforme descrito no Exemplo 7. Iniciadores de PCR para colágeno I de camundongo foram sintetizados de acordo com seqüências de GenBank (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA). O nível de mRNA de colágeno I foi normalizado com relação ao nível de GAPDH. Os polímeros de tensionamento Neocryl XK-90 e sulfonato de poliestireno foram encontrados a aumentar a expressão de colágeno I de uma maneira dependente de dose (Tabela 8).

15 Tabela 8

Grupos	Razão COLL/GAPDH
Não tratado	1
Neocryl XK-90 a 10%	0,59
Neocryl XK-90 a 20%	1,88
Neocryl XK-90 a 30%	3,44
Sulfonato de Poliestireno a 20%	2,98
Sulfonato de Poliestireno a 30%	4,27

Exemplo 9

Um estudo instrumental de oito semanas foi conduzido com 6 mulheres, com idades de 40 - 65, com Tipos de Pele I - IV. O espessamento de epiderme foi medido com um microscópio Confocal em três locais no braço interno superior com relação à aplicação de produto. Um protótipo contendo Kytamer-PC a 5% (Chitosan PCA) foi, então, aplicado a um dos locais duas vezes ao dia (de dia e à noite) durante oito semanas. Um produto de retinol comercialmente disponível foi aplicado a um segundo local como um sinal de medida positivo. O terceiro local foi utilizado como um controle não tratado. As medições foram tomadas com o microscópio Confocal depois de 2, 4, 6 e 8 semanas de aplicação de produto. Um aumento estatisticamente significativo de espessamento de epiderme (micra) versus o controle foi visto para o local tratado com Kytamer PC nas semanas 6 e 8, conforme mostrado na Tabela 4.

15 Tabela 4

	2 Semanas	4 Semanas	6 Semanas	8 Semanas
Controle não Tratado	0,38	1,19	-1,37	1,2
Controle Positivo	1,58	2,95	4,74*	6,58*
Kytamer PC	1,36	2,68	3,63*	3,68*

* = significativo ($p < 0,05$) versus controle não tratado

Embora o texto acima seja dirigido a várias concretizações da invenção, outras e concretizações adicionais podem ser vislumbradas sem se desviar do seu escopo básico, e o seu escopo básico é determinado pelas reivindicações que se seguem:

REIVINDICAÇÕES

1. Método de tratamento de atrofia de tecido de pele ou de mucosa, o método compreendendo a administração, ao tecido de pele ou de mucosa que necessite de tal tratamento, de uma composição compreendendo um polímero de tensionamento, o método selecionado a partir do grupo
5 consistindo em espessamento do tecido de pele ou de mucosa, intensificação de produção de matriz extracelular no tecido de pele ou de mucosa e intensificação da função de barreira do tecido de pele ou de barreira.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, em que o método
10 compreende espessamento da pele.

3. Método de acordo com a reivindicação 1, intensificando a função de barreira da pele.

4. Método de acordo com a reivindicação 1, intensificando a produção de matriz extracelular na pele.

5. Método de acordo com a reivindicação 1, em que o método
15 compreende a intensificação de produção de colágeno na pele.

6. Método de acordo com a reivindicação 1, em que o polímero de tensionamento tem uma força contrátil maior do que cerca de 3 g/mg e um índice de resistência à água desde cerca de 0,9 a cerca de 1,9.

7. Método de acordo com a reivindicação 2, em que o polímero de tensionamento tem uma força contrátil maior do que cerca de 3 g/mg e um índice de resistência à água desde cerca de 0,9 a cerca de 1,9.
20

8. Método de acordo com a reivindicação 3, em que o polímero de tensionamento tem uma força contrátil maior do que cerca de 3 g/mg e um índice de resistência à água desde cerca de 0,9 a cerca de 1,9.
25

9. Método de acordo com a reivindicação 4, em que o polímero de tensionamento tem uma força contrátil maior do que cerca de 3 g/mg e um índice de resistência à água desde cerca de 0,9 a cerca de 1,9.

10. Método de acordo com a reivindicação 5, em que o polímero de tensionamento tem uma força contrátil maior do que cerca de 3 g/mg e um índice de resistência à água desde cerca de 0,9 a cerca de 1,9.
30

11. Produto compreendendo:

(a) uma composição compreendendo um polímero de tensionamento; e

(b) instruções direcionando o usuário a aplicar a composição ao tecido de pele ou de mucosa, a fim de espessar o tecido de pele ou de mucosa, intensificar a produção de matriz extracelular no tecido de pele ou de mucosa ou intensificar a função de barreira do tecido de pele ou de mucosa.

12. Produto de acordo com a reivindicação 11, em que as instruções direcionam o usuário a aplicar a composição à pele, a fim de espessar a pele.

10 13. Produto de acordo com a reivindicação 11, em que as instruções direcionam o usuário a aplicar a composição à pele, a fim de intensificar a função de barreira da pele.

14. Produto de acordo com a reivindicação 11, em que as instruções direcionam o usuário a aplicar a composição à pele, a fim de intensificar a produção de matriz extracelular na pele.

15 15. Produto de acordo com a reivindicação 11, em que as instruções direcionam o usuário a aplicar a composição à pele, a fim de intensificar a produção de colágeno na pele.

16. Produto de acordo com a reivindicação 11, em que o polímero de tensionamento tem uma força contrátil maior do que cerca de 3 g/mg é um índice de resistência à água desde cerca de 0,9 a cerca de 1,9.

17. Produto de acordo com a reivindicação 12, em que o polímero de tensionamento tem uma força contrátil maior do que cerca de 3 g/mg é um índice de resistência à água desde cerca de 0,9 a cerca de 1,9.

25 18. Produto de acordo com a reivindicação 13, em que o polímero de tensionamento tem uma força contrátil maior do que cerca de 3 g/mg é um índice de resistência à água desde cerca de 0,9 a cerca de 1,9.

19. Produto de acordo com a reivindicação 14, em que o polímero de tensionamento tem uma força contrátil maior do que cerca de 3 g/mg é um índice de resistência à água desde cerca de 0,9 a cerca de 1,9.

20. Produto de acordo com a reivindicação 15, em que o polímero de tensionamento tem uma força contrátil maior do que cerca de 3 g/mg é

um índice de resistência à água desde cerca de 0,9 a cerca de 1,9.

21. Método de promoção de um produto compreendendo uma composição compreendendo um polímero de tensionamento, em que o método compreende o direcionamento do usuário a aplicar a composição ao tecido de pele ou de mucosa, a fim de espessar o tecido de pele ou de mucosa, intensificar a produção de matriz extracelular no tecido de pele ou de mucosa ou intensificar a função de barreira do tecido de pele ou de barreira.
- 5

FIG. 1

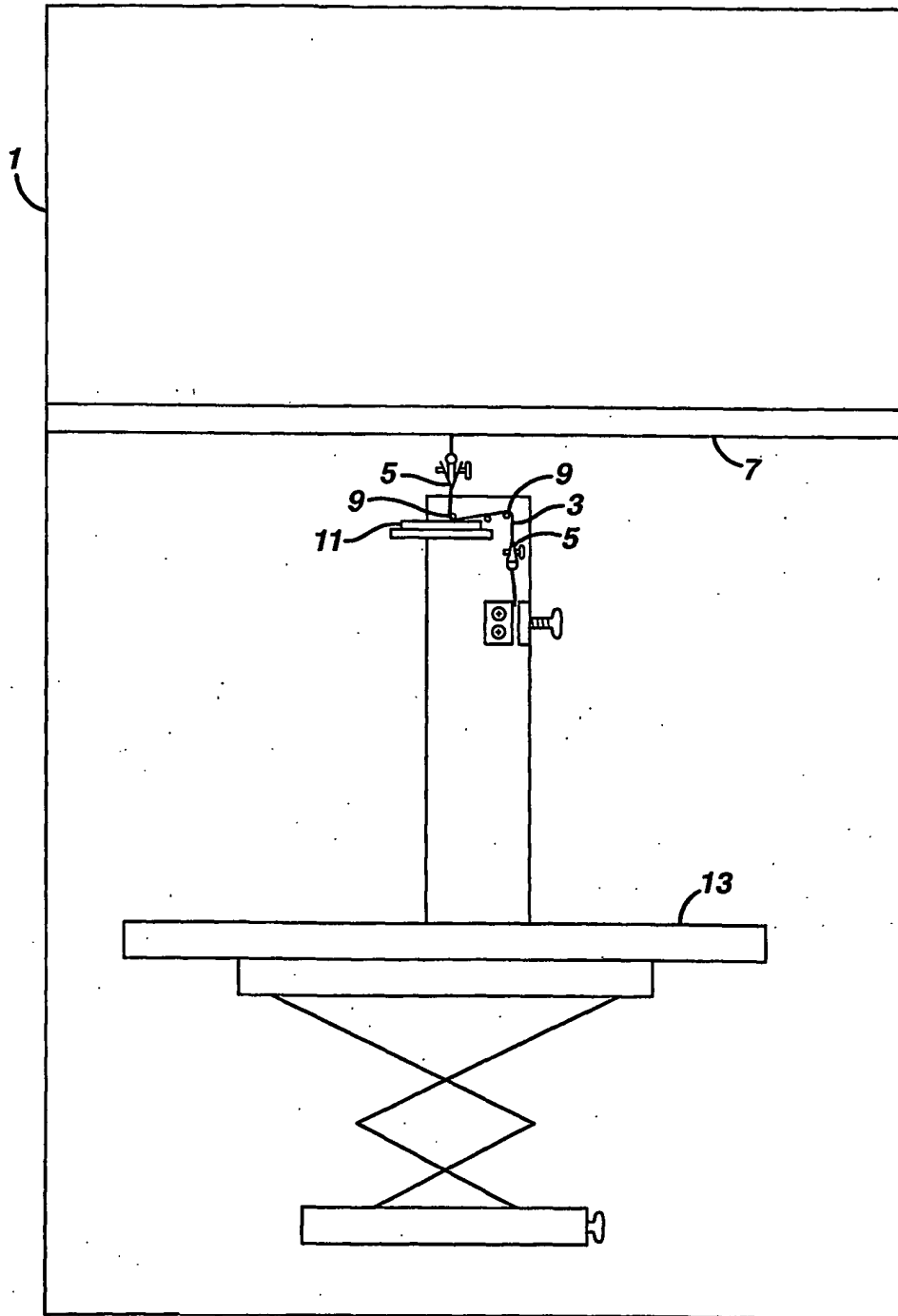


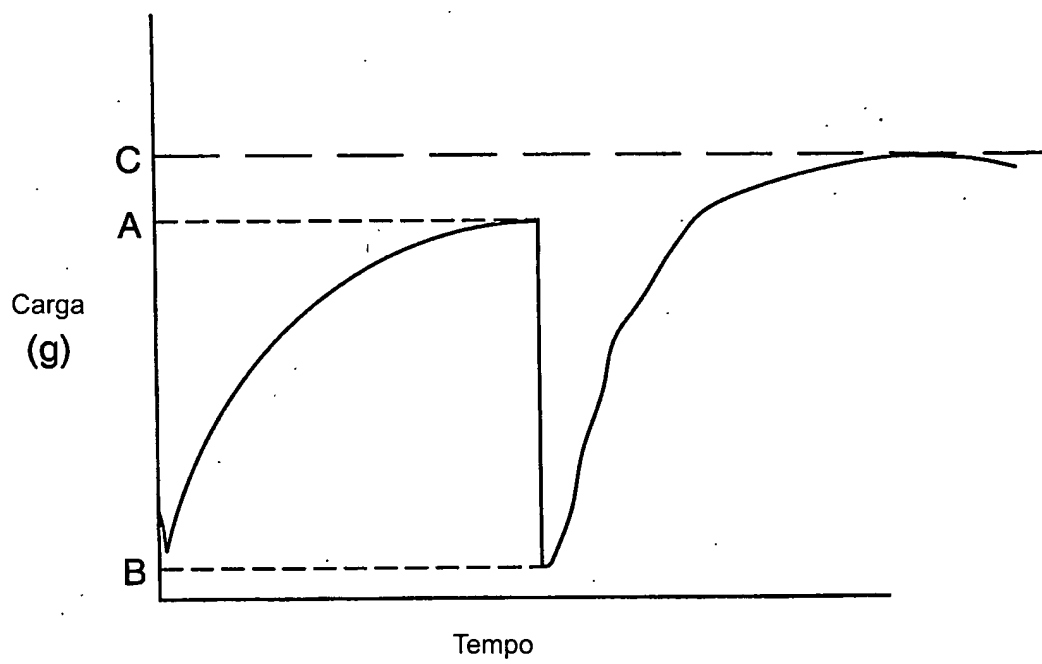
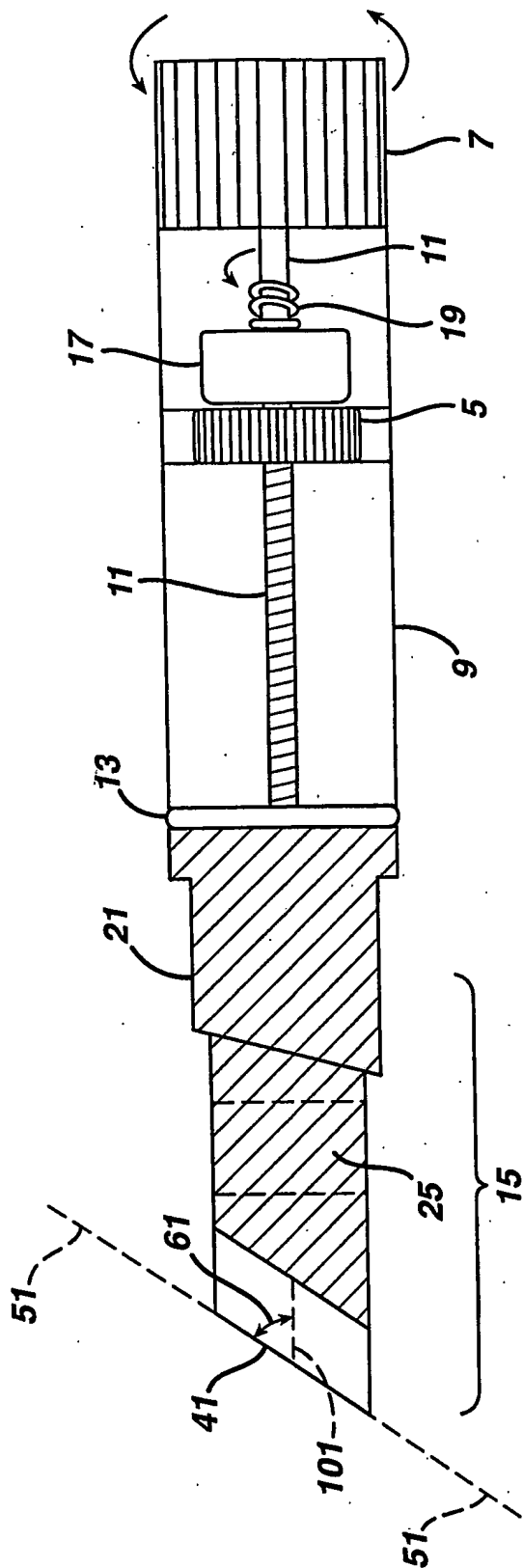
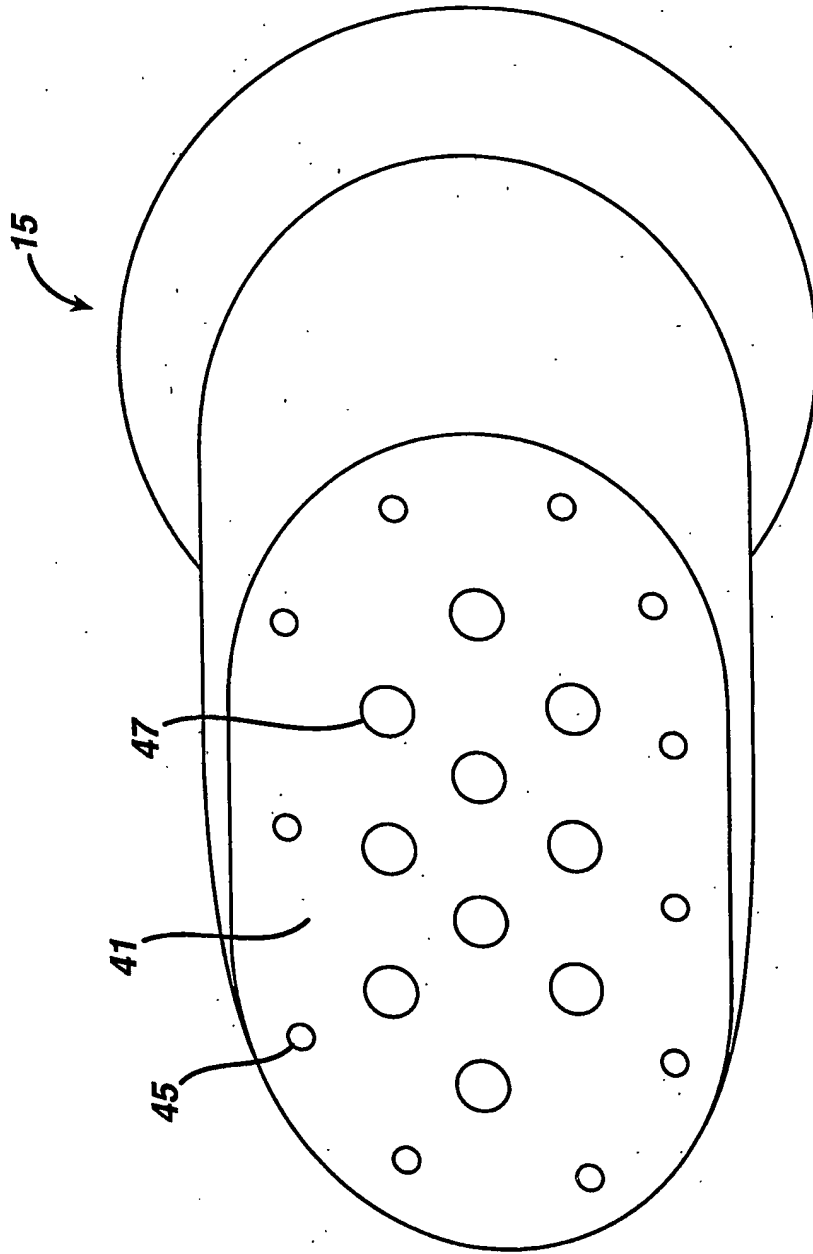
FIG. 2

FIG. 3



**FIG. 4**

B0614014-9

RESUMO

Patente de Invenção: **"MÉTODOS DE TRATAMENTO DE ATROFIA DE TECIDOS DE PELE E DE MUCOSA USANDO-SE COMPOSIÇÕES QUE INCLUEM POLÍMEROS DE TENSIONAMENTO"**.

- 5 A presente invenção refere-se a um método de tratamento de atrofia de tecido de pele ou de mucosa, por administração, ao tecido de pele ou de mucosa, que necessite de tal tratamento, uma composição incluindo um polímero de tensionamento, o método selecionado a partir do grupo con-
- 10 sistindo em espessamento do tecido de pele ou de mucosa, intensificação de produção de matriz extracelular no tecido de pele ou de mucosa e intensificação da função de barreira do tecido de pele ou de mucosa.