

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 928**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/765** (2006.01)

**A61P 31/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2011 E 11754919 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2013 EP 2563374**

54 Título: **Composiciones de polietilenglicol para controlar las recidivas de herpes labialis, herpes genitalis y herpes zoster**

30 Prioridad:

**08.07.2010 US 362329 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**14.02.2014**

73 Titular/es:

**DEVIREX AG (100.0%)  
Sagenstrasse 4c  
6318 Walchwil, CH**

72 Inventor/es:

**VITINS, PETER;  
LANGENAUER, MARCEL y  
SCHERER, PAUL, MARTIN**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 442 928 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composiciones de polietilenglicol para controlar las recidivas de herpes labialis, herpes genitalis y herpes zoster

### 5 Campo de la técnica

10 La presente invención se refiere generalmente al campo del tratamiento, y más específicamente al campo del tratamiento del herpes simple y del herpes zoster y, más particularmente, a procedimientos de reducir la tasa de recidiva, retrasar las recidiva y/o prevenir las recidiva de herpes labialis (calenturas en los labios), herpes genitalis (herpes en los genitales) y herpes zoster (culebrilla, zona), mediante la administración tópica de polietilenglicol (EG) o una composición que comprende PEG.

### Antecedentes

15 En el presente documento se cita una serie de publicaciones con el fin de describir más completamente y divulgar la invención y la situación actual de la técnica a la que pertenece la invención.

20 A lo largo de la presente memoria descriptiva, incluidas las reivindicaciones siguientes, a menos que el contexto requiera lo contrario, se entiende que la palabra "comprenden" y variaciones tales como "comprende" y "que comprende" implica la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas indicados, pero no la exclusión de ningún otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

25 Cabe indicar que, como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "uno", "una" y "el/la" incluyen las referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "un vehículo farmacéutico" incluye mezclas de dos o más de estos vehículos y similares.

30 Los intervalos a menudo se expresan en el presente documento como de "aproximadamente" un valor concreto y/o de "aproximadamente" otro valor concreto. Cuando se expresa tal intervalo, otra realización incluye desde un valor concreto y/o al otro valor concreto. De forma similar, cuando los valores se expresan en forma de aproximaciones mediante el uso del antecedente "aproximadamente", se entenderá que el valor concreta forma otra realización.

35 La divulgación incluye información que puede ser útil para la comprensión de la presente invención. No es una admisión de que algo de la información proporcionada en el presente documento sea técnica anterior o relevante a la presente invención o que ninguna publicación a la que se haga referencia específica o implícitamente sea técnica anterior.

### Herpesviridae

40 La familia herpesviridae es una familia grande de virus de ADN, también conocidos como herpesvirus. Existe un gran número de virus distintos en esta familia que se sabe que producen enfermedades en seres humanos, incluidos: virus del herpes simple 1 (VHS-1), virus del herpes simple 2 (VHS-2), virus de varicela zóster (VZV), virus de Epstein Barr (EVB), citomegalovirus (CMV), virus de la roséola y herpesvirus asociados con el sarcoma de Kaposi (HVS-K).

45 Los dos virus del herpes simple (VHS-1 y VHS-2) y el virus de la varicela zóster (VZV) pertenecen a la misma subfamilia viral (herpesviridae alfa).

### Virus del herpes simple (VHS)

50 Los virus del herpes simple tienen un diámetro de 140 a 180 nm y, por tanto, están clasificados entre los virus grandes. Poseen una cápside icosaédrica que contienen un ADN bicatenario lineal. La cápside está rodeada de una cubierta vírica; este hecho provoca la susceptibilidad de los virus a los jabones, detergentes y desinfectantes suaves.

55 Aproximadamente el 80 % de la población mundial presenta anticuerpos frente el VHS (véase, por ejemplo, Whitley, 1990) y, en consecuencia, el virus del herpes simple se distribuye por todo el mundo. En EE.UU. se ha estimado una prevalencia durante toda la vida del herpes labialis recurrente del 20 % al 40 %, produciéndose aproximadamente 100 millones de episodios anuales en este país (véase, por ejemplo, Young y col., 1988). En Suiza, aproximadamente el 70 % de la población adulta presenta anticuerpos frente al VHS-1 y aproximadamente el 20 % presenta anticuerpos frente al VHS-2 (véase, por ejemplo, Buenzli y col., 2004).

65 El VHS-1 se transmite mediante el contacto con la saliva o infección, mientras que el VHS-2 se transmite mediante contacto estrecho de las mucosas. Normalmente, el VHS-1 se adquiere durante la infancia a través de la mucosa oral, donde produce gingivoestomatitis (una inflamación muy dolorosa en la boca). Después, los virus migran a lo largo de los axones al SNC (sistema nervioso central), donde permanecen latentes en el nervio trigémino (Gasser).

Después de la reactivación (recrudescencia endógena), que se puede deber a estrés psíquico, aislamiento, fiebre, traumatismos, menstruación, otras infecciones o tratamiento inmunosupresor, migran a la periferia del mismo modo, donde producen calenturas (Herpes labialis). Existe una densidad muy alta de terminales nerviosas en los labios; las capas epiteliales son importantes para la reproducción del virus.

A pesar de la presente inmunidad, estas recrudescencias siempre son posibles porque el virus migra a lo largo de la vía nerviosa y no migra al espacio intercelular. Esto significa que el sistema inmunológico no tiene posibilidad de atacar a los virus. Por tanto, son posibles algunas complicaciones; una de ellas es la queratoconjuntivitis herpética o la encefalitis herpética altamente mortal (que si no se trata tiene una letalidad de hasta un 80 %).

La infección inicial con el VHS-2 suele tener lugar durante las relaciones sexuales y afecta al tracto urogenital. Esta infección se puede producir incluso cuando el huésped sea positivo para el VHS-2. El virus VHS-2 permanece latente en los gangliones lumbosacros o en el tejido periférico desde donde produce los denominados síntomas del Herpes genitalis. Las complicaciones neurológicas son raras y más benignas que con la infección por VHS-1. No obstante, existe una complicación con una mortalidad elevada: la infección del neonato (Herpes neonatorum).

### Herpes Labialis

El Herpes labialis es una enfermedad desencadenada por el virus del herpes simple (VHS). Existen dos tipos de virus del herpes simple que se denominan VHS-1 y VHS-2, pertenecientes ambos al género de los virus Simplex de la familia Herpesviridae.

El tiempo de incubación del Herpes labialis normalmente es de 2 a 12 días. Los signos y síntomas iniciales de reactivación del Herpes labialis incluyen: una sensación de tensión; hipersensibilidad de la piel: hormigueo, ardor y/o picor seguido de una reepitelización retardada; formación de costras (que a menudo están llenas de costras) y erosiones. En algunos casos raros, los ganglios linfáticos pueden estar inflamados.

Además del procedimiento diagnóstico neurológico e interno, también existe la posibilidad de detectar el virus en la sangre con análisis de anticuerpos. No obstante, la confirmación del virus específico solo se realiza en los casos graves. Incluso en las infecciones por VHS generalizadas y diseminadas, la detección de los anticuerpos IgG contra VHS y de IgM contra VHS no se puede realizar o solo se puede efectuar muy tarde.

El ciclo lítico del VHS en las células epiteliales incluye la entrada, la eliminación de la cubierta, la transcripción viral, la replicación del ADN en el núcleo, el ensamblaje de las partículas y la salida de la célula. Como resultado de este proceso se desencadena una infección primaria. Algunos de los virus entran en los terminales de las neuronas sensoriales y viajan de forma retrógrada al núcleo. Las células epiteliales se reinfectan tras el transporte anterógrado de las partículas virales que se desprenden de la neurona. Esta reinfección conduce al desprendimiento asintomático o a lesiones recurrentes.

### Tratamientos actuales del Herpes Labialis

Para eliminar el herpes labial se dispone de numerosos antivirales. No obstante, el "tratamiento de referencia" es el aciclovir, un análogo nucleosídico de la base guanina. Dada su baja biodisponibilidad, se han desarrollado algunos otros antivirales (p. ej., penciclovir y sus derivados famciclovir y valaciclovir etc.). La molécula de aciclovir se transforma (solo en las células infectadas) en aciclovir monofosfato mediante acción de la timidina cinasa viral. Esta cinasa es mucho más eficaz en la fosforilación que la timidina cinasa celular. Después, la forma monofosfato del aciclovir se convierte en la forma trifosfato (aciclovir trifosfato) mediante la timidina cinasa celular.

Para brotes ligeros o infrecuentes de Herpes labialis basta con aplicar crema de aciclovir al 5 %. Esta crema se aplica directamente sobre la calentura 5 veces al día, normalmente durante 5 días, y no se debe superar un periodo de tratamiento de 10 días.

El tratamiento actual del Herpes labialis recurrente episódico es el siguiente:

Tabla 1	
Aciclovir (Zovirax®)	5 x 200 mg vía oral al día durante 5 días
Valaciclovir (Valterx®)	2 x 500 mg vía oral al día durante 5 días
Famciclovir (Famvir®)	2 x 125 mg vía oral al día durante 5 días

El tratamiento actual para la terapia de supresión viroestática de recidivas frecuentes del Herpes labialis recurrente es el siguiente:

Tabla 2	
Aciclovir (Zovirax®)	2 x 400 mg vía oral al día durante al menos 6 – 12 meses
Valaciclovir (Valterx®)	1 x 500 mg vía oral al día durante al menos 6 -12 meses o 2 x 500 mg vía oral al día

	durante al menos 6 -12 meses
Famciclovir (Famvir®)	2 x 250 mg vía oral al día durante al menos 6 – 12 meses

Los tratamientos anteriores son muy caros, especialmente cuando se requiere tratamiento a largo plazo. Esto a menudo también produce una reducción del cumplimiento por parte del paciente del régimen terapéutico. Adicionalmente, en los últimos años existe un incremento de la cantidad de virus resistentes a aciclovir, que también puede reducir la eficacia del tratamiento.

En consecuencia, existe una necesidad importante de tratamientos alternativos para las infecciones por VHS y para enfermedades y trastornos asociados, desencadenados o causados por la infección por el virus del herpes simple (VHS), incluyendo, por ejemplo herpes labialis.

Los inventores han descubierto que, sorprendente e inesperadamente, el polietilenglicol (PEG) aplicado tópicamente sobre los labios y rodeando a la piel de la cara de un paciente reduce la tasa de recidiva, retrasa la recidiva y/o previene la recidiva del herpes labialis.

Se han descrito muchos tratamientos del herpes labialis. Normalmente, el tratamiento implica el uso de una formulación que comprende uno o más agentes terapéuticos (p. ej., uno o más agentes para el tratamiento del herpes labialis y/o la infección viral subyacente). En algunos casos, la formulación incluye adicionalmente polietilenglicol (PEG).

No obstante, en cada caso, el PEG está incluido por sus propiedades de formulación y no por ningún reconocimiento de su valor terapéutico. No se ha sugerido que el polietilenglicol por sí solo sea útil o eficaz en el tratamiento de infecciones virales, no tampoco para reducir el índice de recidiva, retrasar la recidiva y/o prevenir la recidiva de herpes labialis, herpes genitalis o herpes zoster.

Asimismo, en cada caso, la formulación está destinada al tratamiento del herpes labialis agudo (p. ej., tratamiento de los síntomas del herpes labialis; para reducir la gravedad de los síntomas; para reducir la duración de la recidiva; para estimular la cicatrización etc.). En cada caso, la formulación se administra al principio de la recidiva (es decir, en la fase de los pródromos) o durante la recidiva (es decir, en la fase aguda). En ningún lugar se ha sugerido que estas formulaciones se deban administrar como profiláctico, incluso cuando no aparezcan síntomas, con el fin de reducir el índice de recidiva, retrasar la recidiva y/o prevenir la recidiva.

Por ejemplo, la publicación de patente internacional número WO 2008/087034 A2 describe formulaciones de ciclodextrina y su uso en el tratamiento de infecciones virales, incluido el tratamiento de calenturas. Véase, por ejemplo, la página 3, líneas 23-24 en la misma. Las formulaciones pueden contener, por ejemplo, polietilenglicol, como componente adicional opcional. Véase, por ejemplo, las páginas 15-16 en la misma. En ninguna parte del presente documento hay enseñanzas ni sugerencias de que el polietilenglicol por sí mismo es útil o eficaz en el tratamiento de infecciones virales, tales como herpes labialis. En ninguna parte del presente documento hay enseñanzas ni sugerencias de que el polietilenglicol por sí solo sea útil o eficaz para reducir el índice de recidiva, retrasar la recidiva y/o prevenir la recidiva de herpes labialis, herpes genitalis o herpes zoster.

De un modo similar, la patente de EE.UU. número 4,762,715 describe formulaciones en barra de labios que comprenden determinados agentes antiherpéticos (heparina y sulfato de cinc) para el tratamiento del herpes labialis. El ejemplo 1 en la misma describe la preparación de una barra de labios usando una mezcla de: PEG 1000; PEG 4000; PEG 400; monoestearato de polioxietilensorbitano, monooleato de polioxietilensorbitano; heparina sódica y sulfato de cinc heptahidrato. En ninguna parte del presente documento hay enseñanzas ni sugerencias de que el polietilenglicol por sí mismo es útil o eficaz en el tratamiento de infecciones virales, tales como herpes labialis. En ninguna parte del presente documento hay enseñanzas ni sugerencias de que el polietilenglicol por sí solo sea útil o eficaz para reducir el índice de recidiva, retrasar la recidiva y/o prevenir la recidiva de herpes labialis, herpes genitalis o herpes zoster. En su lugar, se eligió polietilenglicol como vehículo preferido, como a menudo es el caso en la formulación farmacéutica.

Corey y col., New England J. Med., 1982, Vol. 306, No. 22, pp. 1313-1319 describen un ensayo doble ciego de una pomada de aciclovir al 5 % para el tratamiento del herpes genital. En el estudio se demostró que el aciclovir "acorta la duración del desprendimiento viral y acelera la curación de algunas infecciones genitales por el virus del herpes simple. Véase, por ejemplo, el resumen en el mismo. En el estudio se comparó el uso de (a) aciclovir al 5 % en la pomada de PEG y (b) placebo (pomada de PEG) en pacientes con un "primer episodio" o un posterior "episodio recurrente" de herpes genital. Se instruyó a los pacientes a aplicar la pomada cuatro veces al día (cada cuatro horas en vigilia), durante siete días (para un "primer episodio") o durante cinco días (para un "episodio recurrente"). Véase, por ejemplo, "Study Design" en la columna de la derecha de la página 1313 en el mismo. El estudio describe el tratamiento durante la fase de pródromos y/o aguda de la recidiva. El tratamiento descrito en el estudio duró como máximo siete días.

La patente de EE.UU. Nº 5,252,700 (Centifanto; 03 August 1993) describe una preparación que contiene piracetam "para prevenir y/o tratar lesiones herpéticas recurrentes". Véase, por ejemplo, el resumen en el mismo. La patente

describe una formulación en pomada adecuada como 5-10 % de piracetam en Carbowax Base II. "Carbowax" es una marca comercial del polietilenglicol (PEG). La patente describe el *tratamiento* durante la fase de *pródromos* y/o *aguda* de la recidiva. Véase, por ejemplo, el resumen, la columna 4, líneas 39-43, la reivindicación 4 en la misma. El tratamiento descrito en la patente se continua "hasta que las lesiones desaparecen". Véase, por ejemplo, el resumen, la columna 4, líneas 38-39 y la reivindicación 6 en la misma.

El documento EP 0 087 161 (Key Pharmaceuticals, Inc.; 31 August 1983) describe determinadas composiciones que comprenden (a) una porción mayoritaria de miristato de isopropilo (un potenciador conocido de la absorción) y (b) una porción minoritaria de un 4-(alquilo inferior)-2,6-(bis-terc-butil)-fenol (un agente antiherpético tópico conocido) para tratar infecciones por herpes. Véase, por ejemplo, el resumen en el mismo. La solicitud de patente también describe una formulación en forma de una barra de labios que comprende además un "vehículo sólido que se puede extender por el labio farmacéuticamente aceptable", por ejemplo polietilenglicol (PEG). Véase, por ejemplo, la página 2, líneas 10-29; Ejemplo V en la página 6, líneas 2-12 y la reivindicación 24 en la misma. La solicitud de patente sugiere que esta composición en barra de labios puede usarse como profiláctico para "turistas de esquí de fin de semana" que anticipan la exposición a una gran cantidad de radiación ultravioleta. Véase, por ejemplo, la página 2, líneas 10-23; Ejemplo V en la página 6, líneas 1-12 y la reivindicación 15 en la misma. Este uso profiláctico parece ser completamente profético y no se proporciona ningún dato que lo apoye. La solicitud de patente también sugiere que la composición (que no es barra de labios, no contiene PEG) descrita en el Ejemplo 1 en la misma podría usarse como profiláctico "aplicarse *durante la* aparición de fiebre, exposición a luz ultravioleta o traumas emocionales". Véase, por ejemplo, el Ejemplo II en la página 5, líneas 5-19 en la misma.

### Sumario de la invención

Un primer aspecto de la invención es polietilenglicol para uso en un procedimiento de reducir el índice de recidiva, retrasar la recidiva y/o prevenir la recidiva del herpes labialis mediante administración tópica, en el que el periodo de administración es de al menos 4 semanas.

En una realización, el periodo de administración es de al menos 8 semanas.

En una realización, el periodo de administración es de al menos 3 meses.

En una realización, el polietilenglicol es polietilenglicol para reducir el índice de recidiva del herpes labialis mediante administración tópica.

En una realización, el polietilenglicol es polietilenglicol para reducir retrasar las recidivas del herpes labialis mediante administración tópica.

En una realización, el polietilenglicol es polietilenglicol para reducir prevenir las recidivas del herpes labialis mediante administración tópica.

En una realización, la administración tópica se realiza en uno o más sitios que exhiben una infección viral activa o en un sitio en el que no hay signos de una infección activa pero en el que se sabe que se produce o cabe esperar que se produzca una infección activa.

En una realización, la administración tópica se realiza sobre y/o alrededor de los labios del paciente que se va a tratar.

En una realización en la que la administración tópica se realiza sobre al menos una parte de los labios y en la piel de la cara que los rodea a <1 cm del borde de los labios del paciente que se va a tratar.

En una realización, la administración tópica se realiza sobre la totalidad de ambos labios del paciente que se va a tratar.

En una realización la administración tópica se realiza sobre la totalidad de ambos labios y sobre la piel de la cara que los rodea a <1 cm del borde de los labios del paciente que se va a tratar.

En una realización la administración tópica se realiza de una vez al día a cinco veces al día.

En una realización, la administración tópica se realiza de una vez al día a tres veces al día.

En una realización, la administración tópica se realiza dos veces al día.

En una realización preferida, el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio en peso (Mp) de 200 a 20.000.

En una realización, el polietilenglicol es polietilenglicol con un peso molecular promedio en peso (Mp) de 200 a 1.000; o polietilenglicol con un peso molecular promedio en peso (Mp) de 1.000 a 15.000, o una mezcla de los

mismos.

5 Un segundo aspecto de la invención es el uso de polietilenglicol en la fabricación de un medicamento para reducir el índice de recidiva, retrasar la recidiva y/o prevenir la recidiva del herpes labialis mediante administración tópica, en el que el periodo de administración es de al menos 4 semanas.

En una realización, el periodo de administración es de al menos 8 semanas.

10 En una realización, el periodo de administración es de al menos 3 meses.

En una realización, el uso es el uso de polietilenglicol en la fabricación de un medicamento para reducir el índice de recidiva del herpes labialis mediante administración tópica.

15 En una realización, el uso es el uso de polietilenglicol en la fabricación de un medicamento para retrasar la recidiva del herpes labialis mediante administración tópica.

En una realización, el uso es el uso de polietilenglicol en la fabricación de un medicamento para prevenir la recidiva del herpes labialis mediante administración tópica.

20 En una realización, la administración tópica se realiza en uno o más sitios que exhiben una infección viral activa o en un sitio en el que no hay signos de una infección activa pero en el que se sabe que se produce o cabe esperar que se produzca una infección activa.

25 En una realización, la administración tópica se realiza sobre y/o alrededor de los labios del paciente que se va a tratar.

En una realización, la administración tópica se realiza sobre al menos una parte de los labios y en la piel de la cara que los rodea a <1 cm del borde de los labios del paciente que se va a tratar.

30 En una realización, la administración tópica se realiza sobre la totalidad de ambos labios del paciente que se va a tratar.

En una realización la administración tópica se realiza sobre la totalidad de ambos labios y sobre la piel de la cara que los rodea a <1 cm del borde de los labios del paciente que se va a tratar.

35 En una realización la administración tópica se realiza de una vez al día a cinco veces al día.

En una realización la administración tópica se realiza de una vez al día a tres veces al día.

40 En una realización, la administración tópica se realiza dos veces al día.

En una realización preferida, el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio en peso (Mp) de 200 a 20.000.

45 En una realización, el polietilenglicol es polietilenglicol con un peso molecular promedio en peso (Mp) de 200 a 1.000; o polietilenglicol con un peso molecular promedio en peso (Mp) de 1.000 a 15.000, o una mezcla de los mismos.

### **Breve descripción de las figuras**

50 La Figura es un gráfico de barras que ilustra la reducción del número de brotes (recidivas) del herpes labiales en los pacientes del estudio descrito en el presente documento. Tanto el % de los pacientes como el %acumulado de los pacientes se notifican por cada reducción del 100 % , 90+ % , 80 % +, 70 % + y 60 % + del número de brotes (recidivas).

55 En el presente documento se describe polietilenglicol (PEG), como se ha descrito en el presente documento, para usar en terapia.

60 En el presente documento también se describe polietilenglicol (PEG), como se ha descrito en el presente documento, para usar en un procedimiento de reducir el índice de recidiva, retrasar la recidiva y/o prevenir la recidiva de herpes labialis, herpes genitalis o herpes zoster mediante administración tópica.

En el presente documento también se describe el uso de polietilenglicol (PEG), como se ha descrito en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para reducir el índice de recidiva, retrasar la recidiva y/o prevenir la recidiva de herpes labialis, herpes genitalis o herpes zoster mediante administración tópica.

65 En el presente documento también se describe una formulación adecuada para administración tópica que

comprende PEG, como se describe en el presente documento.

Como apreciará el experto en la técnica, las características y realizaciones preferidas de un aspecto de la invención también pertenecerán a otros aspectos de la invención.

5 Los inventores han descubierto que, sorprendente e inesperadamente, el polietilenglicol (PEG) aplicado tópicamente sobre los labios de un paciente es eficaz en la reducción del índice de recidiva, el retraso de la recidiva y/o prevención de la recidiva del herpes labialis.

10 Como se ha demostrado mediante el estudio clínico descrito en el presente documento, la administración tópica dos veces al día de PEG sobre los labios de pacientes que estaban sufriendo al menos 8 recidivas de herpes labiales anuales produjo una reducción sustancial del índice de recidiva. En muchos casos, el tratamiento profiláctico parece haber retrasado la recidiva de forma indefinida.

15 Sin desear quedar ligado a teoría concreta alguna, se ha postulado que las propiedades higroscópicas del PEG pueden contribuir a su eficacia. Se ha postulado que la terapia regular (profiláctica) con PEG cambia el ambiente de la piel y que las condiciones de la piel resultantes son menos adecuadas para la replicación, proliferación y/o actividad de los virus. En términos generales, el PEG higroscópico se une al agua: si se aplica sobre los labios, la piel o una superficie húmeda, el PEG se une al agua de la correspondiente matriz. Asimismo, es probable que no solo el agua se una sino que también lo hagan otros componentes, posiblemente glicero, proteínas etc., que están disueltas en el agua (dando lugar a un efecto de "lavado"). Se ha postulado que cuando el PEG se aplica con regularidad tiene una influencia positiva sobre la composición de la piel que es eficaz en la reducción del índice de recidiva, el retraso de la recidiva y/o prevención de la recidiva de, por ejemplo, herpes labialis.

25 Además de ser particularmente eficaz, el PEG tiene otras ventajas importantes. El PEG se usa en una amplia variedad de aplicaciones, que van desde la fabricación industrial hasta la medicina, y ya se conocen sofisticados procedimientos para su fabricación, purificación y manipulación. Se considera que el PEG es extremadamente seguro para los seres humanos y aparece en la lista de Sustancias Generalmente Reconocidas como Seguras (GRAS). Puede esperarse que la administración tópica de PEG tenga pocos efectos secundarios indeseados, si tiene alguno. En contraste brusco, todos los agentes antivirales establecidos (aciclovir, valaciclovir, famciclovir, foscarnet o penciclovir) son sistémicos y sufren una serie de efectos secundarios indeseados (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de apetito, dolor de estómago, dolor de cabeza, sensación de mareo, inflamación de las manos o los pies etc.). Además, cabe esperar que los costes de formulaciones de PEG adecuadas serían menores que los costes de formulaciones comparables de agentes antivirales sistémicas establecidas. En general, cabe esperar que el PEG disfrute de un elevado cumplimiento por parte del paciente (casi seguro mayor que el cumplimiento por el paciente de los agentes antivirales sistémicos establecidos).

40 Para evitar dudas, no se afirma que los procedimientos descritos en el presente documento prevengan la *infección* viral (p. ej., prevengan la *infección* por VHS-1, VHS-2 o VZV). En su lugar, los procedimientos descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de enfermedades y *trastornos asociados, desencadenados o producidos por* una infección viral (es decir, *enfermedades y trastornos asociados, desencadenados o causados por* una infección producida por VHS-2, VHS-2 o VZV). De este modo, los procedimientos descritos en el presente documento se pueden describir como atención paliativa en el sentido de prevenir y/o aliviar los síntomas de infección viral (p. ej., infección por VHS-2, VHS-2 o VZV).

45 Polietilenglicol (PEG)

El polietilenglicol (PEG), también conocido como óxido de polietileno (OPE) y polioxietileno (POE), es un oligómero o polímero de óxido de etileno.



55 El polietilenglicol (PEG) tiene la fórmula química HO-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-H, en la que el índice "m" es un número entero superior a 1. En términos sencillos, cada molécula polimérica tiene un peso molecular de 18+44(m). No obstante, es notoriamente difícil preparar una muestra de PEG incluso con un valor moderado para "m" que sea "monodispersa", es decir para la cual "m" sea igual para todas las moléculas poliméricas en la muestra polimérica. En su lugar, una muestra concreta de PEG normalmente tendrá una serie de moléculas poliméricas diferentes (cada una con un valor diferente de "m"), cada una presente en una proporción concreta (expresada mediante, por ejemplo, la fracción del número total, mediante la fracción del peso total). La población concreta de moléculas poliméricas (es decir, las cantidades, en número o en peso, de moléculas poliméricas de diferente peso molecular) aporta a la muestra polimérica muchas de sus propiedades químicas y físicas.

Dos modos de describir esta población de moléculas poliméricas son el "peso molecular promedio en número" (Mn)

y el "peso molecular promedio en peso" (Mp), que se calculan usando las fórmulas siguientes, en las que N y M son, respectivamente, el número y el peso molecular de cada especie, i.

$$\bar{M}_n = \frac{\sum_{i=1}^{\infty} N_i M_i}{\sum_{i=1}^{\infty} N_i} \quad \bar{M}_w = \frac{\sum_{i=1}^{\infty} N_i (M_i)^2}{\sum_{i=1}^{\infty} N_i M_i}$$

- 5 El Mp siempre es superior al Mn, a excepción de cuando todas las moléculas poliméricas son idénticas (y la muestra es "monodispersa"), en cuyo caso Mp es igual a Mn. La proporción (Mp/Mn) se denomina índice de polidispersidad (P) y proporciona una medida de la amplitud del intervalo de los pesos moleculares.
- 10 En una realización, el PEG usado en la presente invención tiene un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 200 a aproximadamente 200.000.  
En una realización, el intervalo es de aproximadamente 300 a aproximadamente 20.000.
- 15 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 200 a aproximadamente 15.000.  
En una realización, el intervalo es de aproximadamente 300 a aproximadamente 15.000.  
En una realización, el intervalo es de aproximadamente 300 a aproximadamente 10.000.  
En una realización, el intervalo es de aproximadamente 300 a aproximadamente 10.000.
- 20 En una realización, el PEG usado en la presente invención tiene un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 200 a aproximadamente 1.000.  
En una realización, el intervalo es de aproximadamente 200 a aproximadamente 800.  
En una realización, el intervalo es de aproximadamente 300 a aproximadamente 800.
- 25 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 200 a aproximadamente 700.  
En una realización, el intervalo es de aproximadamente 300 a aproximadamente 700.
- 30 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 200 a aproximadamente 600.  
En una realización, el intervalo es de aproximadamente 300 a aproximadamente 600.  
En una realización, el intervalo es de aproximadamente 200 a aproximadamente 500.  
En una realización, el intervalo es de aproximadamente 300 a aproximadamente 500.
- 35 En una realización, el PEG usado en la presente invención tiene un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 400.  
En una realización, el PEG usado en la presente invención tiene un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 20.000.  
En una realización, el intervalo es de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 15.000.  
En una realización, el intervalo es de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 12.000.  
En una realización, el intervalo es de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 10.000.  
En una realización, el intervalo es de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 9.000.  
En una realización, el intervalo es de aproximadamente 4.000 a aproximadamente 20.000.
- 50 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 4.000 a aproximadamente 15.000.  
En una realización, el intervalo es de aproximadamente 4.000 a aproximadamente 12.000.  
En una realización, el intervalo es de aproximadamente 4.000 a aproximadamente 10.000.  
En una realización, el intervalo es de aproximadamente 4.000 a aproximadamente 9.000.
- 55 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 6.000 a aproximadamente 20.000.  
En una realización, el intervalo es de aproximadamente 6.000 a aproximadamente 15.000.  
En una realización, el intervalo es de aproximadamente 6.000 a aproximadamente 12.000.  
En una realización, el intervalo es de aproximadamente 6.000 a aproximadamente 10.000.  
En una realización, el intervalo es de aproximadamente 6.000 a aproximadamente 9.000.

- En una realización, el intervalo es de aproximadamente 7.000 a aproximadamente 20.000.  
En una realización, el intervalo es de aproximadamente 7.000 a aproximadamente 15.000.  
En una realización, el intervalo es de aproximadamente 7.000 a aproximadamente 12.000.  
En una realización, el intervalo es de aproximadamente 7.000 a aproximadamente 10.000.  
5 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 7.000 a aproximadamente 9.000.
- En una realización, el PEG usado en la presente invención tiene un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 8000.
- 10 En una realización, el PEG usado en la presente invención es una mezcla de dos o más polímeros de PEG con diferentes distribuciones de peso molecular.
- Un motivo para combinar los polímeros de PEG con diferentes distribuciones de peso molecular es alcanzar una viscosidad deseada (p. ej., del PEG, de la composición que comprende PEG).
- 15 En una realización, el PEG usado en la presente invención es una mezcla de dos o más polímeros de PEG con diferentes distribuciones de peso molecular, en el que dos de dichos dos o más polímeros de PEG se seleccionan de los polímeros de PEG descritos con anterioridad (p. ej., PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 300 a aproximadamente 800 y PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 6.000 a aproximadamente 10.000).
- 20 En una realización, el PEG usado en la presente invención es una mezcla de dos o más polímeros de PEG con diferentes distribuciones de peso molecular, en el que uno de dichos dos o más polímeros de PEG es:
- 25 (a) PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 200 a aproximadamente 1.000 y otro de dichos dos o más polímeros de PEG es:  
(b) PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 20.000.
- 30 En una realización, el PEG usado en la presente invención es una mezcla de dos polímeros de PEG con diferentes distribuciones de peso molecular.
- En una realización, el PEG usado en la presente invención es una mezcla de:
- 35 (a) PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 200 a aproximadamente 1.000; y  
(b) PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 20.000.
- 40 En una realización de lo anterior, (a) es PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 200 a aproximadamente 800.  
En una realización de lo anterior, (a) es PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 200 a aproximadamente 700.  
En una realización de lo anterior, (a) es PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 200 a aproximadamente 600.  
45 En una realización de lo anterior, (a) es PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 200 a aproximadamente 500.
- En una realización de lo anterior, (a) es PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 300 a aproximadamente 1.000.  
50 En una realización de lo anterior, (a) es PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 300 a aproximadamente 800.  
En una realización de lo anterior, (a) es PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 300 a aproximadamente 700.
- 55 En una realización de lo anterior, (a) es PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 300 a aproximadamente 600.  
En una realización de lo anterior, (a) es PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 300 a aproximadamente 500.
- 60 En una realización de lo anterior, (a) es PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 400.
- En una realización de lo anterior, (b) es PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 15.000.
- 65 En una realización de lo anterior, (b) es PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 12.000.

En una realización de lo anterior, (b) es PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 10.000.

En una realización de lo anterior, (b) es PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 9.000.

5 En una realización de lo anterior, (b) es PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 4.000 a aproximadamente 20.000.

En una realización de lo anterior, (b) es PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 4.000 a aproximadamente 15.000.

10 En una realización de lo anterior, (b) es PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 4.000 a aproximadamente 12.000.

En una realización de lo anterior, (b) es PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 4.000 a aproximadamente 10.000.

15 En una realización de lo anterior, (b) es PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 4.000 a aproximadamente 9.000.

En una realización de lo anterior, (b) es PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 6.000 a aproximadamente 20.000.

20 En una realización de lo anterior, (b) es PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 6.000 a aproximadamente 15.000.

En una realización de lo anterior, (b) es PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 6.000 a aproximadamente 12.000.

25 En una realización de lo anterior, (b) es PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 6.000 a aproximadamente 10.000.

En una realización de lo anterior, (b) es PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 6.000 a aproximadamente 9.000.

En una realización de lo anterior, (b) es PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 7.000 a aproximadamente 20.000.

30 En una realización de lo anterior, (b) es PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 7.000 a aproximadamente 15.000.

En una realización de lo anterior, (b) es PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 7.000 a aproximadamente 12.000.

35 En una realización de lo anterior, (b) es PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 7.000 a aproximadamente 10.000.

En una realización de lo anterior, (b) es PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 7.000 a aproximadamente 9.000.

40 En una realización de lo anterior, (b) es PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 8.000.

Por ejemplo, en una realización, el PEG usado en la presente invención es una mezcla de dos o más polímeros de PEG con diferentes distribuciones de peso molecular, en el que uno de dichos dos o más polímeros de PEG es:

45 (a) PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 200 a aproximadamente 600 y otro de dichos dos o más polímeros de PEG es:

(b) PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 4.000 a aproximadamente 12.000.

50 Por ejemplo, en una realización, el PEG usado en la presente invención es una mezcla de:

(a) PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 200 a aproximadamente 1.000; y

55 (b) PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 12.000.

Por ejemplo, en una realización, el PEG usado en la presente invención es una mezcla de:

60 (a) PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 200 a aproximadamente 1.000; y  
(b) PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 10.000.

Por ejemplo, en una realización, el PEG usado en la presente invención es una mezcla de:

65 (a) PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 200 a aproximadamente 600; y

(b) PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 4.000 a aproximadamente 12.000.

Por ejemplo, en una realización, el PEG usado en la presente invención es una mezcla de:

- 5 (a) PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 200 a aproximadamente 600; y  
 (b) PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 6.000 a aproximadamente 10.000.

10 Por ejemplo, en una realización, el PEG usado en la presente invención es una mezcla de:

- (a) PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 400; y  
 (b) PEG con un peso molecular promedio en peso (Mp) de aproximadamente 800.

15 En una realización, la proporción en peso entre el componente (a) y el componente (b) es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 20:1 (p. ej., de 50 % en peso de (a) y 50 % en peso de (b) a 95,25 % en peso de (a) y 4,75 % en peso de (b)).

20 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 20:1.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 8:1.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 6:1.

25 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 20:1.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 10:1.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 8:1.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 6:1.

30 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 20:1.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 10:1.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 8:1.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 6:1.

35 En una realización, la proporción en peso entre el componente (a) y el componente (b) es de aproximadamente 5,67:1 (p. ej., 85 % en peso de (a) y 15 % en peso de (b)).

Composición que comprende PEG

40 La expresión "composición que comprende PEG, como se usa en el presente documento, se refiere a una composición que comprende PEG que está en una forma (p. ej., formulación, preparación, medicamento) adecuada para administración tópica (p. ej., sobre y/o alrededor de los labios del paciente a tratar).

En una realización, la composición que comprende PEG contiene de aproximadamente 0,1 a 100 % de PEG en peso de la composición general.

- 45 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 % en peso de PEG.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 % en peso de PEG.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 % en peso de PEG.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 20 a aproximadamente 100 % en peso de PEG.  
 50 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 30 a aproximadamente 100 % en peso de PEG.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 40 a aproximadamente 100 % en peso de PEG.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 % en peso de PEG.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 55 a aproximadamente 100 % en peso de PEG.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 60 a aproximadamente 100 % en peso de PEG.  
 55 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 65 a aproximadamente 100 % en peso de PEG.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 70 a aproximadamente 100 % en peso de PEG.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 75 a aproximadamente 100 % en peso de PEG.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 80 a aproximadamente 100 % en peso de PEG.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 85 a aproximadamente 100 % en peso de PEG.  
 60 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 90 a aproximadamente 100 % en peso de PEG.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 91 a aproximadamente 100 % en peso de PEG.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 92 a aproximadamente 100 % en peso de PEG.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 93 a aproximadamente 100 % en peso de PEG.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 94 a aproximadamente 100 % en peso de PEG.  
 65 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 95 a aproximadamente 100 % en peso de PEG.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 96 a aproximadamente 100 % en peso de PEG.

En una realización, el intervalo es de aproximadamente 97 a aproximadamente 100 % en peso de PEG.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 98 a aproximadamente 100 % en peso de PEG.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 99 a aproximadamente 100 % en peso de PEG.

- 5 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 1 a aproximadamente 90 % en peso de PEG.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 5 a aproximadamente 90 % en peso de PEG.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 10 a aproximadamente 90 % en peso de PEG.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 20 a aproximadamente 90 % en peso de PEG.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 30 a aproximadamente 90 % en peso de PEG.
- 10 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 40 a aproximadamente 90 % en peso de PEG.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 50 a aproximadamente 90 % en peso de PEG.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 55 a aproximadamente 90 % en peso de PEG.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 60 a aproximadamente 90 % en peso de PEG.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 65 a aproximadamente 90 % en peso de PEG.
- 15 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 70 a aproximadamente 90 % en peso de PEG.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 75 a aproximadamente 90 % en peso de PEG.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 80 a aproximadamente 90 % en peso de PEG.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 85 a aproximadamente 90 % en peso de PEG.

- 20 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 1 a aproximadamente 80 % en peso de PEG.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 5 a aproximadamente 80 % en peso de PEG.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 10 a aproximadamente 80 % en peso de PEG.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 20 a aproximadamente 80 % en peso de PEG.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 30 a aproximadamente 80 % en peso de PEG.
- 25 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 40 a aproximadamente 80 % en peso de PEG.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 50 a aproximadamente 80 % en peso de PEG.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 55 a aproximadamente 80 % en peso de PEG.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 60 a aproximadamente 80 % en peso de PEG.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 65 a aproximadamente 80 % en peso de PEG.
- 30 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 70 a aproximadamente 80 % en peso de PEG.  
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 75 a aproximadamente 80 % en peso de PEG.

En una realización, la composición que comprende PEG contiene al menos aproximadamente 50 % de PEG en peso de la composición general.

- 35 En una realización, la cantidad es de al menos aproximadamente 60 % en peso.  
 En una realización, la cantidad es de al menos aproximadamente 70 % en peso.  
 En una realización, la cantidad es de al menos aproximadamente 75 % en peso.  
 En una realización, la cantidad es de al menos aproximadamente 80 % en peso.
- 40 En una realización, la cantidad es de al menos aproximadamente 85 % en peso.  
 En una realización, la cantidad es de al menos aproximadamente 90 % en peso.  
 En una realización, la cantidad es de al menos aproximadamente 91 % en peso.  
 En una realización, la cantidad es de al menos aproximadamente 92 % en peso.  
 En una realización, la cantidad es de al menos aproximadamente 93 % en peso.
- 45 En una realización, la cantidad es de al menos aproximadamente 94 % en peso.  
 En una realización, la cantidad es de al menos aproximadamente 95 % en peso.  
 En una realización, la cantidad es de al menos aproximadamente 96 % en peso.  
 En una realización, la cantidad es de al menos aproximadamente 97 % en peso.  
 En una realización, la cantidad es de al menos aproximadamente 98 % en peso.
- 50 En una realización, la cantidad es de al menos aproximadamente 99 % en peso.

En una realización, la composición que comprende PEG tiene un 100 % de PEG en peso de la composición general.

- 55 En una realización, la composición que comprende PEG comprende PEG, como se ha descrito en el presente documento, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

PEG como principio activo único

- 60 En una realización, la composición que comprende PEG se caracteriza porque comprende PEG como el único principio activo. Dichas composiciones se pueden describir como que excluyen específicamente cualquier *otro* principio activo (es decir, la composición excluye cualquier principio activo adicional; la composición no comprende además otro principio activo).
- 65 Ejemplos de principios activos incluyen agentes antivirales, antibióticos, analgésicos, antisépticos, antifúngicos y antiinflamatorios.

5 En una realización, la composición que comprende PEG se caracteriza porque comprende PEG como el único agente antiviral. Dichas composiciones se pueden describir como que excluyen específicamente cualquier *otro* agente antiviral (es decir, la composición excluye cualquier agente antiviral adicional; la composición no comprende además otro agente antiviral).

10 En este contexto, la expresión "agente antiviral" se usa para hacer referencia y para abarcar ambos agentes para el tratamiento de, por ejemplo, herpes labialis, herpes genitalis y herpes zoster, y agentes para el tratamiento de la infección viral subyacente, por ejemplo con VHS-1, VHS-2 y VZV.

15 En una realización, la composición que comprende PEG excluye aciclovir, valaciclovir, famciclovir, foscarnet y penciclovir (es decir, la composición *no* comprende además aciclovir, valaciclovir, famciclovir, foscarnet o penciclovir).

15 PEG con principios activos adicionales

15 En una realización, la composición que comprende PEG comprende además uno o más principios activos adicionales (p. ej., agentes antivirales, antibióticos, analgésicos, antisépticos, antifúngicos, antiinflamatorios).

20 En una realización, la composición que comprende PEG comprende además uno o más agentes antivirales adicionales.

25 De nuevo, en este contexto, la expresión "agente antiviral" se usa para hacer referencia y para abarcar ambos agentes para el tratamiento de, por ejemplo, herpes labialis, herpes genitalis y herpes zoster, y agentes para el tratamiento de la infección viral subyacente, por ejemplo con VHS-1, VHS-2 y VZV.

25 En una realización, la composición que comprende PEG comprende además uno o más de aciclovir, valaciclovir, famciclovir, foscarnet y penciclovir.

30 En una realización, la composición que comprende PEG comprende además uno o más principios activos adicionales *aparte de los antivirales* (p. ej., antibióticos, analgésicos, antisépticos, antifúngicos, antiinflamatorios).

Uso en procedimientos de terapia

35 En el presente documento también se describe PEG, como se ha descrito en el presente documento, para usar en terapia.

40 En el presente documento también se describe PEG, como se ha descrito en el presente documento, para usar en un procedimiento de reducir el índice de recidiva, retrasar la recidiva y/o prevenir la recidiva de herpes labialis, herpes genitalis o herpes zoster mediante administración tópica.

45 En el presente documento también se describe PEG, como se ha descrito en el presente documento, para usar en un procedimiento de reducir el índice de recidiva de herpes labialis, herpes genitalis o herpes zoster mediante administración tópica.

45 En el presente documento también se describe PEG, como se ha descrito en el presente documento, para usar en un procedimiento de retrasar la recidiva de herpes labialis, herpes genitalis o herpes zoster mediante administración tópica.

50 En el presente documento también se describe PEG, como se ha descrito en el presente documento, para usar en un procedimiento de prevenir la recidiva de herpes labialis, herpes genitalis o herpes zoster mediante administración tópica.

55 En el presente documento también se describe PEG, como se ha descrito en el presente documento, para usar en un procedimiento de reducir el índice de recidiva, retrasar la recidiva y/o prevenir la recidiva de herpes labialis mediante administración tópica.

60 En el presente documento también se describe PEG, como se ha descrito en el presente documento, para usar en un procedimiento de reducir el índice de recidiva de herpes labialis mediante administración tópica.

60 En el presente documento también se describe PEG, como se ha descrito en el presente documento, para usar en un procedimiento de retrasar la recidiva de herpes labialis mediante administración tópica.

65 En el presente documento también se describe PEG, como se ha descrito en el presente documento, para usar en un procedimiento de prevenir la recidiva de herpes labialis mediante administración tópica.



En el presente documento también se describe el uso de PEG, como se ha descrito en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para prevenir la recidiva de herpes genitalis mediante administración tópica.

5 En el presente documento también se describe el uso de PEG, como se ha descrito en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para reducir el índice de recidiva, retrasar la recidiva y/o prevenir la recidiva de herpes zoster mediante administración tópica.

10 En el presente documento también se describe el uso de PEG, como se ha descrito en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para reducir el índice de recidiva de herpes zoster mediante administración tópica.

En el presente documento también se describe el uso de PEG, como se ha descrito en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para retrasar la recidiva de herpes zoster mediante administración tópica.

15 En el presente documento también se describe el uso de PEG, como se ha descrito en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para prevenir la recidiva de herpes zoster mediante administración tópica.

#### Trastornos tratados

20 De nuevo, para evitar dudas, no se afirma que los procedimientos descritos en el presente documento prevengan la infección viral (p. ej., prevengan la infección por VHS-1, VHS-2 o VZV). En su lugar, los procedimientos descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de enfermedades y *trastornos asociados, desencadenados o producidos por* una infección viral (es decir, *enfermedades y trastornos asociados, desencadenados o causados por* una infección producida por VHS-2, VHS-2 o VZV). De este modo, los procedimientos descritos en el presente documento se pueden describir como atención paliativa en el sentido de prevenir y/o aliviar los síntomas de infección viral (p. ej., infección por VHS-2, VHS-2 o VZV).

30 Los procedimientos descritos en el presente documento son particularmente útiles en tratamientos del herpes labialis (también denominado herpes oral), herpes genitalis (también denominado herpes genital) y herpes zoster (también denominado culebrilla y zona).

Los procedimientos descritos en el presente documento son especialmente útiles en los tratamientos del herpes labialis (también denominado herpes oral), por ejemplo herpes labialis recurrente.

35 En una realización (p. ej., de uso en procedimientos de tratamiento, de uso en la fabricación de medicamentos, de procedimientos de tratamiento), el tratamiento es: *reducir el índice de recidiva* del herpes labialis.

40 En una realización (p. ej., de uso en procedimientos de tratamiento, de uso en la fabricación de medicamentos, de procedimientos de tratamiento), el tratamiento es: *retrasar la recidiva* del herpes labialis.

En una realización (p. ej., de uso en procedimientos de tratamiento, de uso en la fabricación de medicamentos, de procedimientos de tratamiento), el tratamiento es: *prevenir la recidiva* del herpes labialis.

45 El término "recidiva" de una enfermedad o trastorno (p. ej., herpes labialis, herpes genitalis, herpes zoster) se usa en el presente documento en el sentido convencional para hacer referencia a la recurrencia de dicha enfermedad o trastorno, por ejemplo la recurrencia de los signos y los síntomas de dicha enfermedad o trastorno.

50 El término "recidiva de herpes labialis" se usa en el presente documento en el sentido convencional para hacer referencia a la recurrencia de herpes labialis, por ejemplo la recurrencia de los signos y los síntomas del herpes labialis, tales como eritema, pápulas, vesículas, ulceración, erosión, inflamación etc.

55 Los dos virus del herpes simple (VHS-1 y VHS-2) y el virus de la varicela zóster (VZV) pertenecen a la misma subfamilia viral (herpesviridae alfa). En consecuencia, las composiciones y procedimientos descritos en el presente documento también pueden ser útiles en el tratamiento y/o prevención de otros trastornos producidos por VHS-1, VHS-2 y VZV, incluyendo panadizo herpético, gingivoestomatitis herpética, herpes del gladiador, queratoconjuntivitis herpética, encefalitis por el virus del herpes, meningitis por el virus del herpes, herpes simple del neonato, sicosis herpética y eccema herpético.

#### Cantidad terapéuticamente eficaz

60 Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de PEG o una composición que comprende PEG, que es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado, acorde con una proporción beneficios/riesgos razonable, cuando se administra de acuerdo con un régimen terapéutico deseado.

65

Vías de administración

El PEG o composición que comprende PEG, como se describe en el presente documento, se administra por vía tópica.

5 La expresión “administración tópica” se usa en su sentido más amplio para incluir la administración en una superficie del cuerpo que generalmente está abierta al ambiente. Esto no solo incluye la piel sino también las fosas nasales y la cavidad oral, y los genitales. Por tanto, la administración tópica puede incluir la aplicación en la piel, la aplicación en las fosas nasales, la aplicación en la cavidad oral (incluida la parte superior de la garganta) y la aplicación en los genitales (p. ej., en relación con el tratamiento del herpes genitalis).

15 En una realización, el PEG o la composición que comprende PEG, como se describe en el presente documento, se administra por vía tópica en uno o más sitios que exhiben una infección viral activa (por ejemplo, una calentura u otro síntoma físico de un “brote” indicativo de una infección viral activa) o en un sitio en el que no hay signos de una infección activa pero en el que se sabe que se produce o cabe esperar que se produzca una infección activa (p. ej., brotes recurrentes).

20 En una realización, el PEG o la composición que comprende PEG, como se describe en el presente documento, se administra por vía tópica sobre y/o alrededor de los labios del paciente a tratar (p. ej., en relación con el tratamiento del herpes labialis).

25 En una realización, el PEG o la composición que comprende PEG, como se describe en el presente documento, se administra por vía tópica sobre (p. ej., al menos una parte o sustancialmente la totalidad o la totalidad) de los labios y la piel de la cara que los rodea (p. ej., a <1 cm del borde de los labios) del paciente a tratar (p. ej., en relación con el tratamiento del herpes labialis).

30 Por ejemplo, en una realización, el PEG o composición que comprende PEG, como se describe en el presente documento, se administra por vía tópica sobre al menos una parte de: Los labios y la piel de la cara que los rodea a <1 cm del borde de los labios del paciente a tratar (p. ej., en relación con el tratamiento del herpes labialis).

En una realización, el PEG o la composición que comprende PEG, como se describe en el presente documento, se administra por vía tópica sobre la totalidad de ambos labios del paciente a tratar (p. ej., en relación con el tratamiento del herpes labialis).

35 En una realización, el PEG o la composición que comprende PEG, como se describe en el presente documento, se administra por vía tópica sobre la totalidad de ambos labios y sobre la piel de la cara que rodea a los labios del paciente a tratar (p. ej., en relación con el tratamiento del herpes labialis).

40 En una realización, el PEG o la composición que comprende PEG, como se describe en el presente documento, se administra por vía tópica sobre (p. ej., al menos una parte o sustancialmente la totalidad o la totalidad) de los genitales y la piel de la cara que los rodea (p. ej., el área púbica y/o el área de la ingle) del paciente a tratar (p. ej., en relación con el tratamiento del herpes genitalis).

Tasa de administración

45 El PEG o composición que comprende PEG, como se describe en el presente documento, se puede administrar de acuerdo con cualquier régimen terapéutico adecuado.

50 Por ejemplo, el PEG o la composición que comprende PEG se puede administrar desde una vez al día a cinco veces al día, por ejemplo una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, etc. En una realización preferida, el PEG o la composición que comprende PEG se administra dos veces al día.

55 Si durante el tratamiento se produce una recidiva, durante la recidiva el PEG o la composición que comprende PEG puede administrarse opcionalmente de 1 a 10 veces al día. Por ejemplo, el PEG o la composición que comprende PEG se puede administrar de 3 a 7 veces al día durante la recidiva. En una realización preferida, el PEG o la composición que comprende PEG se administra 5 veces al día durante la recidiva.

Duración del tratamiento

60 En muchos aspectos, el PEG o la composición que comprende PEG, como se ha descrito en el presente documento, actúa como profiláctico en cuanto a que actúa para reducir el índice de recidiva, retrasar la recidiva y/o prevenir la recidiva de, por ejemplo, herpes labialis, herpes genitalis o herpes zoster.

65 En consecuencia, el PEG o la composición que comprende PEG, como se ha descrito en el presente documento, se administra durante un período de tiempo prolongado (denominado en el presente documento período de administración) y, si se desea, de forma indefinida.

Por ejemplo, el PEG o la composición que comprende PEG, como se ha descrito en el presente documento, se administra (p. ej., una vez al día, dos veces al día, tres veces al día etc.) durante un periodo (p. ej., un periodo de administración) de al menos 4 semanas.

- 5 En una realización, el periodo de administración es de al menos 6 semanas.  
 En una realización, el periodo de administración es de al menos 8 semanas.  
 En una realización, el periodo de administración es de al menos 10 semanas.  
 En una realización, el periodo de administración es de al menos 3 meses.  
 En una realización, el periodo de administración es de al menos 4 meses.
- 10 En una realización, el periodo de administración es de al menos 6 meses.  
 En una realización, el periodo de administración es de al menos 8 meses.  
 En una realización, el periodo de administración es de al menos 1 año.  
 En una realización, el periodo de administración es de al menos 2 años.

- 15 En una realización, el periodo de administración es de 4 semanas a 1 año.  
 En una realización, el periodo de administración es de 6 semanas a 1 año.  
 En una realización, el periodo de administración es de 8 semanas a 1 año.  
 En una realización, el periodo de administración es de 10 semanas a 1 año.  
 En una realización, el periodo de administración es de 3 meses a 1 año.
- 20 En una realización, el periodo de administración es de 4 meses a 1 año.  
 En una realización, el periodo de administración es de 6 meses a 1 año.  
 En una realización, el periodo de administración es de 6 meses a 2 años.  
 En una realización, el periodo de administración es de 8 meses a 2 años.  
 En una realización, el periodo de administración es de 1 año a 2 años.

- 25 Por ejemplo, como terapia para el herpes labialis recurrente, el PEG o la composición que comprende PEG, como se ha descrito en el presente documento, se puede administrar dos veces al día, en la totalidad de ambos labios y la piel de la cara que los rodea a <1 cm del borde de los labios, durante un periodo (p. ej., un periodo de administración), de forma indefinida, con el fin de reducir el índice de recidiva, retrasar la recidiva y/o prevenir la recidiva.
- 30

- 35 Como alternativa, el tratamiento se puede interrumpir mediante un número cualquiera de periodos de descanso. Por ejemplo, el tratamiento puede proceder durante un primer periodo de administración, después interrumpir durante un primer periodo de descanso, después reanudar durante un segundo periodo de administración, después interrumpir durante un segundo periodo de descanso etc., en el que cada periodo de administración puede tener la misma duración o una diferente y cada periodo de descanso puede tener la misma duración o una diferente.

- 40 Por separado, el inicio del tratamiento no necesariamente se asocia con algún acontecimiento clínico. Por ejemplo, no es un requisito iniciar el tratamiento en la fase prodrómica temprana, antes de que aparezcan los síntomas de la afección aguda. En su lugar, el tratamiento se puede iniciar en cualquier momento, y preferentemente antes de que se produzca una recidiva (p. ej., antes de la fase prodrómica, antes de que aparezcan los síntomas agudos, etc.).

#### Dosificación

- 45 Un experto en la técnica apreciará que las dosificaciones adecuadas de PEG o la composición que comprende PEG pueden variar de un paciente a otro. En general, la determinación de la dosificación óptima implicará el equilibrio del nivel del beneficio terapéutico contra cualquier riesgo o efecto secundario perjudicial. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de diversos factores incluyendo, entre otros, el momento de la administración, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación, la gravedad del trastorno y la especie, el sexo, la edad, el peso, la afección, el estado de salud general y el historial médico previo del paciente. La cantidad de PEG o de la composición que comprende PEG será, en última instancia, a criterio del médico, veterinario o clínico, aunque, en general, la dosis se seleccionará para obtener concentraciones locales en el sitio de acción que ejerzan el efecto deseado sin producir daños sustanciales o efectos secundarios perjudiciales.
- 50

- 55 En general, una dosis adecuada de PEG está en el intervalo de aproximadamente 0,02 a 2 g, más normalmente de aproximadamente 0,05 a 0,5 g, por ejemplo de aproximadamente 0,2 g por administración.

#### El sujeto/paciente

- 60 El sujeto/paciente puede ser un mamífero, preferentemente un ser humano, por ejemplo un ser humano varón o un ser humano mujer.

- 65 En una realización, el sujeto/paciente es un ser humano ya infectado por VHS-1, VHS-2 y/o VZV.

En una realización, el sujeto/paciente es un ser humano ya infectado por VHS-1 y/o VHS-2.

En una realización, el sujeto/paciente es un ser humano ya infectado por VZV.

En una realización, el sujeto/paciente es un ser humano que ha sufrido y/o está sufriendo herpes labialis, herpes genitalis o herpes zoster.

5 En una realización, el sujeto/paciente es un ser humano que ha sufrido y/o está sufriendo herpes labialis, es decir sufre o puede esperarse que sufra herpes labialis recurrente.

10 En una realización, el sujeto/paciente es un ser humano que ha sufrido y/o está sufriendo herpes genitalis, es decir sufre o puede esperarse que sufra herpes genitalis recurrente.

En una realización, el sujeto/paciente es un ser humano que ha sufrido y/o está sufriendo herpes zoster, es decir sufre o puede esperarse que sufra herpes zoster recurrente.

15 En una realización, el sujeto/paciente es un ser humano en riesgo de una recidiva de herpes labialis, herpes genitalis o herpes zoster.

En una realización, el sujeto/paciente es un ser humano en riesgo de una recidiva de herpes labialis,.

20 En una realización, el sujeto/paciente es un ser humano en riesgo de una recidiva de herpes genitalis.

En una realización, el sujeto/paciente es un ser humano en riesgo de una recidiva de herpes zoster.

#### Terapias de combinación

25 Las terapias descritas en el presente documento se pueden usar solas o como parte de una terapia de combinación en la que se combinan dos o más modalidades terapéuticas, por ejemplo, de forma secuencial o simultánea. Por ejemplo, el PEG o una composición que comprende PEG, como se describe en el presente documento, también se puede usar en terapias de combinación, por ejemplo junto con otros agentes. Ejemplos de tratamientos y terapias adicionales incluyen, entre otros, el tratamiento con uno o más de aciclovir, valaciclovir, famciclovir, foscarnet y penciclovir.

30 En el presente documento también se describe el uso de PEG, en combinación con uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4 etc.) agentes terapéuticos adicionales. La combinación concreta sería según el criterio del médico, que seleccionaría las dosis usando sus conocimientos generales comunes y los regímenes de dosificación conocidos por un practicante experto.

35 Los agentes (es decir, PEG o una composición que comprende PEG, como se describe en el presente documento, más uno o más agentes adicionales) se pueden administrar de forma simultánea o secuencial y se pueden administrar en programas de dosis variables individualmente y por vías diferentes.

40 Los agentes (es decir, PEG o una composición que comprende PEG, como se describe en el presente documento, más uno o más agentes adicionales) se pueden formular juntos en una forma de dosificación única o, como alternativa, los agentes individuales se pueden formular por separado y presentar juntos en forma de un kit, opcionalmente con instrucciones para su uso.

#### Kits

50 En el presente documento también se describe un kit que comprende (a) PEG o una composición que comprende PEG, como se describe en el presente documento, por ejemplo preferentemente proporcionado en un contenedor adecuado y/o con un embalaje adecuado; y (b) instrucciones de uso, por ejemplo instrucciones escritas sobre cómo administrar el PEG o la composición que comprende PEG.

55 Las instrucciones pueden incluir también una lista de indicaciones para las cuales el ingrediente activo es un tratamiento adecuado.

#### Formulaciones

60 Aunque es posible administrar el PEG solo, puede ser preferible presentarlo como una formulación farmacéutica (p. ej., composición, preparación, medicamento) que comprende PEG junto con uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la técnica, incluidos, entre otros, vehículos, diluyentes, excipientes, adyuvantes, cargas, tampones, conservantes, antioxidantes, lubricantes, estabilizantes, solubilizantes, tensioactivos (p. ej., agentes humectantes), agentes de enmascaramiento, agentes colorantes, agentes aromatizantes, agentes edulcorantes, aceites esenciales e hidratantes. La formulación puede comprender además otros principios activos, por ejemplo otros agentes terapéuticos o profilácticos.

5 No obstante, en una realización, la composición que comprende PEG, como se describe en el presente documento, se caracteriza porque comprende PEG como el único principio activo. Dichas formulaciones se pueden describir como que excluyen específicamente cualquier principio activo adicional. En otra realización, la composición que comprende PEG, como se describe en el presente documento, se caracteriza porque comprende PEG como el único agente antiviral. Dichas formulaciones se pueden describir como que excluyen específicamente cualquier agente adicional.

10 Como alternativa, en una realización, la composición que comprende PEG, como se describe en el presente documento, se caracteriza porque comprende además uno o más agentes antivirales adicionales, por ejemplo uno o más de aciclovir, valaciclovir, famciclovir, foscarnet y penciclovir. Adicionalmente, en una realización, la composición que comprende PEG, como se describe en el presente documento, se caracteriza porque comprende además uno o más principios activos adicionales, tales como antibióticos, analgésicos, antisépticos, antifúngicos y agentes antiinflamatorios.

15 En una realización, la composición que comprende PEG carece esencialmente de agua (es decir, comprende PEG pero sustancialmente sin agua).

20 En una realización, la composición que comprende PEG contiene menos del 5 % de agua, en peso de la formulación general.

En una realización, la composición que comprende PEG contiene menos del 1 % de agua, en peso de la formulación general.

25 En una realización, la composición que comprende PEG comprende además agua (es decir, comprende tanto PEG como agua) (p. ej., de 1 a 20 %, de 1 a 10 %, de 1 a 5 % de agua, en peso de la formulación general).

Por tanto, en una realización, la composición comprende:

- 30 (a) polietilenglicol, como se describe en el presente documento; y  
(b) agua.

En una realización, la composición que comprende PEG contiene de 1 a 20 % de agua, en peso de la formulación general.

35 En una realización, la composición que comprende PEG contiene de 1 a 10 % de agua, en peso de la formulación general.

En una realización, la composición que comprende PEG contiene de 1 a 5 % de agua, en peso de la formulación general.

40 Normalmente, la composición que comprende PEG comprende de aproximadamente 1 % a aproximadamente 100 % de PEG en peso de la formulación general.

45 En otras realizaciones, el intervalo es de aproximadamente 20 % a aproximadamente 100 % o de aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 % o de aproximadamente 70 % a aproximadamente 100 % o de aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 % en peso de la formulación general.

En otras realizaciones, el intervalo es de aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 % o de aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 % o de aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 % o de aproximadamente 80 % a aproximadamente 90 % en peso de la formulación general.

50 En una realización, la composición que comprende PEG consiste esencialmente en PEG.

55 Como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a compuestos, ingredientes, materiales, composiciones, formas de dosificación etc., que son, dentro del alcance del firme juicio médico, adecuados para usar en contacto con los tejidos del sujeto en cuestión (p. ej., seres humanos sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una razonable proporción de beneficios/riesgos. Cada vehículo, diluyente, excipiente etc. también debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.

60 Vehículos, diluyentes, excipientes etc. adecuados se pueden encontrar en los textos farmacéuticos, por ejemplo Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990; y Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ª edición, 2005.

65 Las formulaciones pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia. Dichos procedimientos incluyen la etapa de llevar el compuesto en asociación con un vehículo, que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan poniendo en contacto de un modo uniforme e íntimo el compuesto con los vehículos.

Las formulaciones pueden estar adecuadamente en forma de líquidos, soluciones (p. ej., acuosas, no acuosas), suspensiones (p. ej., acuosas, no acuosas), emulsiones (p. ej., de aceite en agua, de agua en aceite), elixires, jarabes, gotas, tinturas, geles, pastas, pomadas, cremas, lociones, aceites, bálsamos, barras, mascarillas faciales, espumas, pulverizadores, nieblas, aerosoles, toallitas (p. ej., como se proporciona en un vehículo sólido) o parches (p. ej., como se proporcionan en un vehículo sólido con un adhesivo).

Formulaciones (específicamente formulaciones que contienen agua) pueden comprender adicionalmente uno o más conservantes para mantener la vida durante el almacenamiento del producto. No obstante, a menudo se pueden preparar formulaciones no basadas en agua sin la necesidad de incluir conservantes, lo que reduce costes, simplifica la formulación y elimina la posibilidad de reacciones adversas por los usuarios.

Muchas infecciones virales, en particular las infecciones recurrentes, son susceptibles a brotes estimulados por UV (es decir, brotes estimulados por la exposición a la luz solar). De acuerdo con lo anterior, la adición de filtros UV a las formulaciones puede ser particularmente útil para reducir adicionalmente o prevenir los brotes.

En consecuencia, la formulación puede comprender además uno o más componentes de protector solar, como se describe en el presente documento, por ejemplo al menos una sustancia filtro de UV y/o al menos una sustancia filtro de UVB y/o al menos un pigmento inorgánico.

Los filtros UVB pueden ser, por ejemplo, liposolubles o hidrosolubles. Ejemplos de filtros UVB liposolubles incluyen: 3-bencilidenalcanfor y derivados del mismo, por ejemplo 3-(4-metilbenciliden)alcanfor; derivados de ácido 4-aminobenzoico, preferentemente 4-(dimetilamino)benzoato de 2-etilhexilo, 4-(dimetilamino)benzoato de amilo; ésteres de ácido cinnámico, preferentemente 4-metoxicinnamato de 2-etilhexilo, 4-metoxicinnamato de isopentilo; ésteres de ácido salicílico, preferentemente salicilato de 2-etilhexilo, salicilato de 4-isopropilbencilo, salicilato de homomentilo; derivados de benzofenona, preferentemente 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, 2-hidroxi-4-metoxi-4'-metilbenzofenona, 2,2'-dihidroxi-4-metoxibenzofenona; ésteres de ácido benzalmalónico, preferentemente 4-metoxibenzalmalonato de di(2-etilhexilo); y 2,4,6-trianilino(p-carbo-2'-etil-1'-hexiloxi)-1,3,5-triazina. Ejemplos de filtros UVB hidrosolubles incluyen: ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico y sales del mismo, por ejemplo sales de sodio, potasio o trietanolamonio; derivados de ácido sulfónico de benzofenonas, preferentemente ácido 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona-5-sulfónico y sus sales; y derivados de ácido sulfónico de 3-bencilidenalcanfor, tal como, por ejemplo, ácido 4-(2-oxo-3-bomilidenmetil)benzenosulfónico, ácido 2-metil-5-(2-oxo-3-bornilipenmetil)sulfónico y sus sales.

Los filtros UVA pueden seleccionarse de, por ejemplo: derivados de dibenzoilmetano, en particular 1-(4'-terc-butilfenil)-3-(4'-metoxifenil)propano-1,3-diona y 1-fenil-3-(4'-isopropilfenil)propano-1,3-diona.

Ejemplos adicionales de filtros UV incluyen ácido p-aminobenzoico, sus sales y sus derivados (ésteres de etilo, isobutilo, glicerilo; ácido p-dimetilaminobenzoico); antranilatos (o-aminobenzoatos; ésteres de metilo, mentilo, fenilo, bencilo, feniletilo, linalilo, terpinilo y ciclohexenilo); salicilatos (ésteres de octilo, amilo, fenilo, bencilo, mentilo (homosalato), glicerilo y dipropilenglicol); derivados de ácido cinnámico (ésteres de mentilo y bencilo, alfa-fenilol cinnamonitrilo; piruvato de butilcinnamoilo); derivados de ácido dihidroxicinnámico (umbeliferona, metilumbeliferona y metilaceto-umbeliferona); derivados de alcanfor (3-bencilideno, 4-metilbencilideno, poliácridilamidometilo, bencilideno, metosulfato de benzalconio, ácido de bencilidenalcanforsulfónico y ácido tereftaliden dialcanforsulfónico); derivados de ácido trihidroxicinnámico (esculetina, metilesculetina, dafnetina y los glucósidos, esculina y dafnina); hidrocarburos (difenilbutadieno, estilbeno); dibenzalacetona y benzalacetofenona; naptolsulfonatos (sales de sodio de los ácidos 2-naftol-3,6-disulfónico y 2-naftol-6,8-disulfónico); ácido dihidrox-naftoico y sus sales; o- y p-hidroxidifenildisulfonatos; derivados de coumarina (7-hidroxi, 7-metilo, 3-fenilo); diazoles (2-acetil-3-bromoindazol, fenil benzoxazol, metil naftoxazol, varios aril benzotiazoles); sales de quinina (bisulfato, sulfato, cloruro, oleato y tannato); derivados de quinolina (sales de 8-hidroxiquinolina, 2-fenilquinolina); benzofenonas sustituidas con hidroxilo o metoxilo; ácidos úrico y vilórico; ácido tánico y sus derivados; hidroquinona; benzofenonas (oxibenzona, sulisobenzona, dioxibenzona, benzoorsocinol, 2,2',4,4'-tetrahidroxibenzofenona, 2,2'-dihidroxi-4,4'-dimetoxibenzofenona, octabenzona), derivados de dibenzoilmetano, avobenzona, 4-isopropildibenzoilmetano, butilmetoxidibenzoilmetano, 4-isopropil-dibenzoilmetano, octocrileno y drometrisol trisiloxana.

Ejemplos adicionales de filtros UV incluyen sulfato de *N,N,N*-trimetil-4-(2-oxoborn-3-ilidenmetil)aniliniometilo; homosalato (INN); oxibenzona (INN); ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico o una sal de potasio, de sodio o de trietanolamina del mismo; ácido 3,3'-(1,4-fenilendimetileno) bis(7,7-dimetil-2-oxobicyclo-[2,2,1]hept-1-il-metanosulfónico) o una sal del mismo; ácido 1-(4-terc-butilfenil)-3-(4-metoxifenil)propano-1,3-diona; alfa-(2-oxoborn-3-iliden)-tolueno-4-sulfónico o una sal del mismo; ácido 2-ciano-3,3-difenilacrílico, éster 2-etilhexílico (octocrileno); un polímero de N-[(2 y 4)-[(2-oxoborn-3-iliden)metil]bencil]acrilamida; metoxicinnamato de octilo; etil-4-aminobenzoato de etoxilado (PEG-25 PABA); isopentil-4-metoxicinnamato (p-metoxicinnamato de isoamilo); 2,4,6-trianilino-(p-carbo-2'-etilhexil-1'-oxi)-1,3,5-triazina (triazona de octilo); fenol, 2-(2H-benzotriazol-4-il)-4-metil-6-(2-metil-3-(1,3,3,3-tetrametil-1-(trimetilsilil)oxi)-disiloxanil)propil) (trisiloxano de drometrisol); ácido benzoico, 4,4'-((6-(((1,1-dimetiletiletil)amino)carbonil)fenil)amino)-1,3,5-triazina-2,4-diil)diimino) bis-, bis-(2-etilhexil)éster); 3-(4'-metilbenciliden)-

d-1 alcanfor (4-metilbencilidenalcanfor); 3-bencilidenalcanfor (3-bencilidenalcanfor); salicilato de 2-etilhexilo (salicilato de octilo); 4-dimetil-amino-benzoato de etil-2-hexilo (octil dimetil PABA); ácido 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona-5-sulfónico (benzofenona-5) o la sal de sodio del mismo; 2,2'-metilen-bis-6-(2H-benzotriazol-2il)-4-(tetrametil-butyl)-1,1,3,3-fenol; sal de monosodio de ácido 2,2'-bis-(1,4-fenilen)-1H-bencimidazol-4,6-disulfónico; (1,3,5)-triazina-2,4-bis((4-(2-etilhexiloxi)-2-hidroxi)-fenil)-6-(4-metoxifenil); dimeticodietilbenzalmalonato (Nº CAS 207574-74-1); dióxido de titanio; y ácido benzoico, 2-[-4-(dietilamino)-2-hidroxibenzoil], hexiléster (benzoato de dietilamino hidroxibenzoilhexilo; Nº CAS 302776-68-7).

Ejemplos de pigmentos inorgánicos que se usan de forma adaptada en cosméticos para proteger la piel frente a los rayos X incluyen óxidos de titanio, de cinc, de hierro, de circonio, de silicio, de manganeso, de aluminio, de cerio y mezclas de los mismos.

La formulación puede comprender adicionalmente uno o más antioxidantes, como se describe en el presente documento. Los antioxidantes pueden seleccionarse de, por ejemplo: aminoácidos (por ejemplo, glicina, histidina, tirosina, triptófano) y derivados de los mismos, imidazoles (por ejemplo, ácido urocánico) y derivados de los mismos, péptidos tales como D,L-carnosina, D-carnosina, L-carnosina y derivados de los mismos (por ejemplo, anserina), carotenoides, carotenos (por ejemplo,  $\alpha$ -caroteno,  $\beta$ -caroteno, licopeno) y derivados de los mismos, ácido clorogénico y derivados de los mismos, ácido lipoico y derivados de los mismos (por ejemplo, ácido dihidrolipoico), aurotioglucosa, propiltiouracilo y otros tioles (por ejemplo, tioredoxina, glutatión, cisteína, cistina, cistamina y ésteres de glicosilo, N-acetilo, metilo, etilo, propilo, amilo, butilo y laurilo, palmitoilo, oleílo,  $\gamma$ -linoleílo, colesterilo y glicerilo de los mismos) y sales de los mismos, tioldipropionato de dilaurilo, tioldipropionato de diestearilo, ácido tioldipropiónico y derivados de los mismos (ésteres, éteres, péptidos, lípidos, nucleótidos, nucleósidos y sales) y compuestos de sulfoximina (por ejemplo, butionina-sulfoximinas, homocisteína-sulfoximina butionina sulfonas, penta-, hexa- y heptationina-sulfoximina) a dosis muy bajas toleradas (por ejemplo, pmol a  $\mu$ mol/kg), y, además, agentes quelantes (metálicos) (por ejemplo,  $\alpha$ -hidroxiácidos grasos, ácido palmítico, ácido fítico, lactoferrina),  $\alpha$ -hidroxiácidos (por ejemplo, ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico), ácido hímico, ácido biliar, extractos biliares, bilirrubina, biliverdina, EDTA, EGTA y derivados de los mismos, ácidos grasos insaturados y derivados de los mismos (por ejemplo, ácido  $\gamma$ -linoléico, ácido linoleico, ácido oleico), ácido fólico y derivados de los mismos, vitamina C y derivados (por ejemplo, palmitato de ascorbilo, fosfato de Mg ascorbilo, acetato de ascorbilo), tocoferoles y derivados (por ejemplo, acetato de vitamina E), vitamina A y derivados (palmitato de vitamina A) y benzoato de coniferilo de resona de benzoína, ácido rútico y derivados de los mismos,  $\alpha$ -glicosilrutina, ácido ferúlico, furfuralidenglucitol, carnosina, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, ácido nordihidroguaiácido, ácido nordihidroguaiarético, trihidroxibutirofenona, ácido úrico y derivados de los mismos, manosa y derivados de la misma, zinc y derivados del mismo (por ejemplo, ZnO, ZnSO<sub>4</sub>), selenio y derivados del mismo (por ejemplo, metionina de selenio), estilbenos y derivados de los mismos (por ejemplo, óxido de estilbeno, óxido de trans-estilbeno) y los derivados de estos ingredientes activos mencionados que son adecuados de acuerdo con la invención (sales, ésteres, éteres, azúcares, nucleótidos, nucleósidos, péptidos y lípidos).

En una realización, la formulación comprende:

- (a) polietilenglicol, como se describe en el presente documento; y
- (b) ninguno o uno o más vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la formulación comprende:

- (a) polietilenglicol, como se describe en el presente documento; y
- (b) ninguno o uno o más vehículos, diluyentes, excipientes, adyuvantes, cargas, tampones, conservantes, antioxidantes, lubricantes, estabilizantes, solubilizantes, tensioactivos, agentes de enmascaramiento, agentes colorantes, agentes aromatizantes, agentes edulcorantes, aceites esenciales e hidratantes farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la formulación comprende:

- (a) polietilenglicol, como se describe en el presente documento; y
- (b) uno o más componentes de protector solar.

En una realización, la formulación comprende:

- (a) polietilenglicol, como se describe en el presente documento;
- (b) uno o más componentes de protector solar; y
- (c) ninguno o uno o más vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la formulación comprende:

- (a) polietilenglicol, como se describe en el presente documento;
- (b) uno o más componentes de protector solar; y

(c) ninguno o uno o más vehículos, diluyentes, excipientes, adyuvantes, cargas, tampones, conservantes, antioxidantes, lubricantes, estabilizantes, solubilizantes, tensioactivos, agentes de enmascaramiento, agentes colorantes, agentes aromatizantes, agentes edulcorantes, aceites esenciales e hidratantes farmacéuticamente aceptables.

5

En una realización, la formulación comprende:

- (a) polietilenglicol, como se describe en el presente documento;
- (b) uno o más componentes de protector solar; y
- (c) agua.

10

En una realización, la formulación comprende:

- (a) polietilenglicol, como se describe en el presente documento;
- (b) uno o más componentes de protector solar;
- (c) agua; y
- (d) ninguno o uno o más vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

15

En una realización, la formulación comprende:

- (a) polietilenglicol, como se describe en el presente documento;
- (b) uno o más componentes de protector solar;
- (c) agua; y
- (d) ninguno o uno o más vehículos, diluyentes, excipientes, adyuvantes, cargas, tampones, conservantes, antioxidantes, lubricantes, estabilizantes, solubilizantes, tensioactivos, agentes de enmascaramiento, agentes colorantes, agentes aromatizantes, agentes edulcorantes, aceites esenciales e hidratantes farmacéuticamente aceptables.

20

25

#### Formulaciones en gel

30

En una realización, la formulación es una composición en forma de un gel.

Normalmente, los geles se forman colocando un agente de gelificación (la fase dispersa) en un disolvente (la fase continua) para producir un producto viscoso de tipo gelatina. Por ejemplo, se sabe que un 2 % de gelatina en agua forma un gel rígido. Normalmente dichos geles se forman enfriando una solución del agente gelificante en el disolvente de modo que el agente gelificante forma grupos de partículas cristalinas submicroscópicas que retienen mucho disolvente en los intersticios.

35

Las formulaciones en gel comprenden PEG, como se describe en el presente documento. En una realización, la formulación en gel comprende PEG, como se describe en el presente documento, a concentraciones de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 100 % en peso basado en el peso global de la formulación en gel. En otras realizaciones, el intervalo es de aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 % en peso o de aproximadamente 60 % a aproximadamente 100 % en peso o de aproximadamente 70 % a aproximadamente 100 % en peso o de aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 % en peso o de de aproximadamente 90 % a aproximadamente 100 % en peso basado en el peso global de la formulación en gel.

40

45

El gel puede comprender, adicionalmente, uno o más espesantes o agentes formadores de gel, como se describe en el presente documento. Ejemplos de agentes formadores de gel adecuados incluyen éteres de celulosa, tales como metilcelulosa, hidroxietilcelulosa o carboximetilcelulosa, e hidrocoloides vegetales tales como alginato sódico, tragacanto o goma arábiga.

50

El gel puede comprender, adicionalmente, uno o más disolventes, por ejemplo, uno o más polioles, como se describe en el presente documento. Ejemplos de polioles adecuados para usar como codisolventes incluyen etilenglicol, propilenglicol, glicerina, pentaeritritol, 1,2-propanodiol, dimetilpolisilanol, éter de monometilo, éter de monoetilo, éter de monobutilo y dietilenglicol.

55

El gel puede comprender, adicionalmente, uno o más disolventes no acuosos, como se describe en el presente documento. Ejemplos de disolventes no acuosos adecuados incluyen alcoholes de alquilo inferiores (en particular alcoholes C1-C6), pirrolidonas y siliconas volátiles; por ejemplo metanol, etanol, alcohol isopropílico, etoxidiglicol, 1-metil-2-pirrolidona, polidimetilsiloxano, poliorganosiloxanos y otros polímeros de silicona.

60

Los geles son particularmente útiles para liberar el PEG o la composición que comprende PEG en el sitio de un brote activo que surge de una infección viral. Por ejemplo, los geles se pueden aplicar a calenturas alrededor de la boca de un usuario, así como sobre y alrededor de brotes en la piel sintomáticos de infección viral. Además, dichos geles se pueden aplicar antes de brotes activos para prevenir la formación de llagas.

65

Los geles basados en agua son desventajosos en determinadas aplicaciones, ya que son eliminados libremente por los fluidos corporales (p. ej., saliva) o fluidos acuosos externos (p. ej., medicamentos por boca solubilizados con bebidas). Los geles no basados en agua a menudo son beneficiosos porque permanecen en el sitio de aplicación durante más tiempo y, por tanto, permiten una actividad prolongada en el sitio de aplicación.

Los geles no basados en agua son particularmente beneficiosos en cuanto a que proporcionan un efecto oclusivo. Como se ha destacado anteriormente, los geles basados en agua quedan plagados por el efecto de evaporación (es decir el disolvente en agua se evapora rápidamente, lo que permite eliminar fácilmente al resto de los componentes). No obstante, en los geles no basados en agua, la ausencia de disolvente de agua reduce significativamente o elimina completamente el efecto evaporativo. En su lugar, se observa un efecto oclusivo y los componentes activos del gel se mantienen en contacto con la piel durante un periodo de tiempo prolongado para aumentar la eficacia del gel.

Preferentemente, el gel tiene una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 1 cP a aproximadamente 30.000 cP, por ejemplo de aproximadamente 100 cP a aproximadamente 20.000 cP, medida a 25°C, según sea necesario o deseado, la viscosidad del gel se puede ajustar mediante la adición de otros componentes, Por ejemplo agua, espesantes etc., como se describe en el presente documento.

El gel puede comprender, adicionalmente, uno o más componentes útiles para hacerlos más compatibles y no irritantes de las membranas mucosas de las fosas nasales. Por tanto, en una realización, la formulación es una composición en forma de un gel nasal (es decir, un gel que es adecuado para usar en la nariz y las fosas nasales a un mamífero. Por ejemplo, los geles para la nariz incluyen, preferentemente uno o más electrolitos útiles para aumentar la salinidad del gel de la nariz. Los fluidos corporales, incluidos los que bañan las membranas mucosas de las fosas nasales, tienen un equilibrio electrolítico específico y alterar dicho equilibrio electrolítico puede producir efectos irritantes. Por tanto, los geles nasales incluyen, preferentemente, uno o más componentes salinos a concentraciones útiles para mantener el equilibrio electrolítico natural de las membranas mucosas dentro de las fosas nasales. En algunas realizaciones, las composiciones de geles nasales comprenden cloruro sódico.

El gel puede comprender, adicionalmente, uno o más componentes adicionales, tales como potenciadores de la penetración, humectantes, emulsionantes, aceites, grasas, parafinas, espesantes, solubilizantes, ácidos y bases. Ejemplos de componentes adicionales incluyen policarbofilo, ácido poliacrílico, poliacrilatos, polivinilpirrolidona y celulosas de alquilo (tales como metilcelulosa, etilcelulosa, propilcelulosa o butilcelulosa).

En una realización, la formulación está en forma de un gel (p. ej., pulverizador nasal, pulverizador en la garganta), que comprende:

- (a) polietilenglicol, como se describe en el presente documento;
- (b) ninguno o uno o más espesantes o agentes formadores de gel;
- (c) nada o algo de agua;
- (d) ninguno o uno o más de otros disolventes (además de agua);
- (e) ninguno o uno o más electrolitos útiles para aumentar la salinidad del gel;
- (f) ninguno o uno o más potenciadores de la penetración;
- (g) ninguno o uno o más conservantes;
- (h) ninguno o uno o más agentes colorantes; y
- (i) ninguno o uno o más saborizantes.

#### Formulaciones en pulverizador

En una realización, la formulación es una composición en forma de un pulverizador, por ejemplo un pulverizador nasal o un pulverizador en la garganta.

Dichas formulaciones son particularmente útiles para liberar la composición que comprende PEG en las áreas del cuerpo para las que la aplicación de un gel tópico puede no ser cómoda o tan eficaz. Se entiende que un pulverizador nasal hace referencia a una composición para pulverización que se puede pulverizar en una o ambas fosas nasales de un mamífero y que es segura para el contacto con las membranas mucosas dentro de las fosas nasales. Se entiende que un pulverizador en la garganta hace referencia a una composición para pulverización que se puede pulverizar en la boca de un mamífero y que es segura para el contacto con todas las superficies de la boca y la garganta. En general, un pulverizador en la garganta está destinado a sortear la boca del usuario (es decir, la mayoría de los pulverizadores no necesariamente entran en contacto con la lengua, el paladar o las superficies internas de los carrillos) y se aplican en general en el área de la garganta.

Las formulaciones en pulverizador comprenden PEG, como se describe en el presente documento. En una realización, la formulación en pulverizador comprende PEG, como se describe en el presente documento, a concentraciones de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 100 % en peso basado en el peso global de la formulación en pulverizador. En otras realizaciones, el intervalo es de aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 % en peso o de aproximadamente 60 % a aproximadamente 100 % en peso o de aproximadamente 70 % a

aproximadamente 100 % en peso o de aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 % en peso o de de aproximadamente 90 % a aproximadamente 100 % en peso basado en el peso global de la formulación en pulverizador.

5 En ciertas realizaciones, las formulaciones para pulverización comprenden además uno o más polioles. Los polioles, tales como glicerol, son particularmente útiles a la luz de su efecto de unión al agua. Como se usa en el presente documento, con el término "poliol" se pretende hace referencia a cualquier compuesto orgánico que contiene dos o más grupos hidroxilo e incluye, por ejemplo, polímeros y monómeros con grupos funcionales hidroxilo disponibles para reacciones orgánicas. Ejemplos de polioles adecuados incluyen etilenglicol, propilenglicol, glicerina, 10 pentaeritritol, 1,2-propanodiol, dimetilpolisilanol, éter monometílico de etilenglicol, éter monoetilico de etilenglicol, éter monobutílico de etilenglicol y dietilenglicol. El uno o más polioles se pueden incluir en la formulación para pulverización a concentraciones en el intervalo de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 30 % en peso, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 % en peso, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 30 % en peso o de aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 % en peso.

15 Las formulaciones para pulverización son, preferentemente, formulaciones a base de agua que comprenden al menos un disolvente acuoso. En una realización, las formulaciones para pulverización comprenden agua como disolvente principal. No obstante, también se pueden usar otros disolventes (p. ej., alcoholes).

20 Las formulaciones para pulverización pueden comprender además otros componentes, por ejemplo componentes útiles para preparar una formulación que se puede usar para aplicación en la nariz o en la garganta. Por ejemplo, las formulaciones para pulverización pueden incluir conservantes, agentes colorantes, potenciadores de la penetración, aromatizantes y similares. Las formulaciones para pulverización pueden incluir componentes adicionales, tales como vehículos, ácidos, bases y similares.

25 En una realización, la formulación está en forma de un pulverizador (p. ej., pulverizador nasal, pulverizador en la garganta), que comprende:

- 30 (a) polietilenglicol, como se describe en el presente documento;
- (b) ninguno o uno o más de otros polioles (aparte de polietilenglicol);
- (c) nada o algo de agua;
- (d) ninguno o uno o más de otros disolventes (además de agua) (p. ej., alcoholes);
- (e) ninguno o uno o más conservantes;
- (f) ninguno o uno o más agentes colorantes;
- 35 (g) ninguno o uno o más potenciadores de la penetración; y
- (h) ninguno o uno o más saborizantes.

#### Formulaciones en bálsamo

40 En una realización, la formulación es una composición en forma de un bálsamo, por ejemplo un bálsamo que es adecuado para usar sobre o alrededor de los labios de un mamífero (p. ej., un bálsamo labial).

En una realización, el bálsamo se proporciona en forma de una barra (p. ej., una barra de labios).

45 El bálsamo puede ser, por ejemplo, un cosmético tal como una barra de labios o un brillo labial. El bálsamo puede estar coloreado (p. ej., una barra de labios coloreada) o puede ser esencialmente incolora. El bálsamo puede o no incluir una esencia o agente saborizante.

50 Las formulaciones en bálsamo comprenden PEG, como se describe en el presente documento. En una realización, la formulación en bálsamo comprende PEG, como se describe en el presente documento, a concentraciones de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 90 % en peso basado en el peso global de la formulación en bálsamo. En otras realizaciones, el intervalo es de aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 % en peso o de aproximadamente 60 % a aproximadamente 90 % en peso o de aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 % en peso basado en el peso global de la formulación en bálsamo.

55 Las formulaciones en bálsamo comprenden, generalmente, uno o más componentes de formación de bases que comprenden la mayor parte del bálsamo. Por ejemplo, las barras sólidas pueden comprender ceras naturales o sintéticas, alcoholes grasos o ésteres de ácidos grasos como el componente de formación de bases. Ejemplos específicos de bases que son adecuadas para usar en los bálsamos son aceites líquidos (p. ej., aceites de parafina, 60 aceite de ricino, alcohol cetosteárico y miristato de isopropilo), constituyentes semisólidos (p. ej., vaselina y lanolina), constituyentes sólidos (p. ej., cera de abeja, cerasina y ceras microcristalinas y ocokerita) y ceras de alto punto de fusión (p. ej., cera de carnauba y cera de candelilla). Todos los componentes de formación de bases anteriores se pueden describir, como grupo, con la frase "componentes céreos". Por tanto, como se usa en relación con un bálsamo, un componente céreo es cualquiera de los materiales indicados que se puede usar para formar el grueso del bálsamo y, como las ceras, son generalmente sólidos o semisólidos a temperatura ambiente pero al 65 menos se ablandan a temperaturas cercanas a la temperatura corporal humana media (es decir a aproximadamente

37 °C).

5 En una realización preferida, el bálsamo comprende además uno o más componentes de protector solar, como se describe en el presente documento, por ejemplo al menos una sustancia filtro de UV y/o al menos una sustancia filtro de UVB y/o al menos un pigmento inorgánico, como se describe en el presente documento.

10 Ejemplos de otros componentes que se pueden incluir en los bálsamos incluyen pigmentos y otros agentes colorantes, saborizantes, aceites esenciales, hidratantes, conservantes y cualquier otro componente cosméticamente seguro que pueda ser útil.

10 En una realización, la formulación está en forma de un bálsamo (p. ej., bálsamo labial, barra de labios, brillo labial), que comprende:

- 15 (a) polietilenglicol, como se describe en el presente documento;  
 (b) ninguno o uno o más componentes formadores de bases;  
 (c) ninguno o uno o más componentes de protección solar;  
 (d) ninguno o uno o más agentes colorantes;  
 (e) ninguno o uno o más saborizantes;  
 20 (e) ninguno o uno o más aceites esenciales;  
 (f) ninguno o uno o más hidratantes; y  
 (f) ninguno o uno o más conservantes.

#### Formulaciones en emulsión

25 En una realización, la formulación es una composición en forma de una emulsión.

30 Dichas formulaciones pueden tener una naturaleza lipófila (es decir, basada en grasas) o una naturaleza hidrófila (es decir, basada en agua) y puede tomar varias formas específicas (p. ej., cremas basadas en emulsión, lociones y similares). Las emulsiones usadas en la preparación de las formulaciones lipófilas e hidrófilas incluyen emulsiones de aceite en agua (Ac/A), de agua en aceite (A/Ac), emulsiones de agua en aceite en agua (A/Ac/A), emulsiones de aceite en agua en aceite (Ac/A/Ac), dispersiones lipídicas e hidrod dispersiones. Las emulsiones pueden contener, por ejemplo, grasas, aceites, ceras u otros cuerpos grasos, así como agua y uno o más emulsionantes, como los normalmente usados para dicho tipo de formulación.

35 La fase de aceite de una emulsión puede elegirse de, por ejemplo: aceites minerales y ceras minerales; aceites tales como triglicéridos de ácido capricho, ácido caprílico, o aceite de ricino; grasas, ceras y otros cuerpos grasos naturales y sintéticos, preferentemente ésteres de ácidos grasos con alcoholes de un número de carbonos bajo, por ejemplo con isopropanol, propilenglicol o glicerol, o ésteres de alcoholes grasos con ácidos alcanóicos de un número de carbonos bajo o con ácidos grasos; benzoato de alquilo; aceites de silicona tales como dimetilpolisiloxanos, dietilpolisiloxanos, difenilpolisiloxanos y formas mixtas de los mismos. La fase de aceite de una emulsión puede elegirse de, por ejemplo: Ésteres de ácidos aleanocarboxílicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados con una longitud de cadena de 3 a 30 átomos de carbono y alcoholes saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados con una longitud de cadena de 3 a 30 átomos de carbono; ésteres de ácidos carboxílicos aromáticos y alcoholes saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados con una longitud de cadena de 3 a 30 átomos de carbono. Dichos aceites de éster pueden elegirse de, por ejemplo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, estearato de isopropilo, oleato de isopropilo, estearato de n-butilo, n-hexillaurato, oleato de n-decilo, estearato de isoocitilo, estearato de isononilo, isononanoato de isononilo, palmitato de 2-etilhexilo, laurato de 2-etilhexilo, estearato de 2-hexildecilo, palmitato de 2-octildecilo, oleato de oleílo, erucato de oleílo, oleato de erucilo, erucato de erucilo y mezclas sintéticas, semisintéticas y naturales de dichos ésteres, por ejemplo aceite de jojoba. Además, la fase de aceite puede elegirse de, por ejemplo: Hidrocarbonos ramificados y no ramificados y ceras de hidrocarbonos, aceites de silicona, éteres de dialquilo, el grupo de alcoholes saturados o insaturados, ramificados o no ramificados, y triglicéridos de ácidos grasos, es decir los ésteres de triglicerol de ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados con una longitud de la cadena de 8 a 24, en particular 12-18 átomos de carbono. Los triglicéridos de ácidos grasos pueden seleccionarse de, por ejemplo: El grupo de aceites sintéticos, semisintéticos y naturales, por ejemplo aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de soja, aceite de cacahuete, aceite de colza, aceite de almendras, aceite de palma, aceite de coco, aceite de palma y similares.

60 También se puede usar cualquier mezcla de componentes de aceites y ceras. También puede ser ventajoso, por ejemplo, usar ceras, por ejemplo palmitato de cetilo, como el único componente lipídico de la fase oleosa. La fase oleosa también puede tener un contenido de aceites de silicona cíclicos o lineales o consistir completamente en dichos aceites, aunque se prefiere incluir un componente de fase oleosa además del aceite o aceites de silicona.

65 La fase acuosa puede comprender, por ejemplo, alcoholes, dioles o polioles de un número bajo de carbonos, y éteres de los mismos, preferentemente etanol, isopropanol, propilenglicol, glicerol, etilenglicol, éter monoetílico o monobutílico de etilenglicol, éter monometílico, monoetílico o monobutílico de etilenglicol, éter monoetílico o

monometílico de dietilenglicol y productos análogos, y también alcoholes de un número bajo de carbonos, por ejemplo etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, glicerol. Además, la fase acuosa puede comprender, además, uno o más espesantes, seleccionados de, por ejemplo: dióxido de silicio, silicatos de aluminio, polisacáridos y derivados de los mismos, por ejemplo ácido hialurónico, goma xantana, hidroxipropilmetilcelulosa, seleccionados preferentemente del grupo de poliacrilatos, preferentemente un poliacrilato del grupo de los denominados carboxopoles.

Las formulaciones en emulsión comprenden PEG, como se describe en el presente documento. En una realización, la formulación en emulsión comprende PEG, como se describe en el presente documento, a concentraciones de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 100 % en peso basado en el peso global de la formulación en emulsión. En otras realizaciones, el intervalo es de aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 % en peso o de aproximadamente 60 % a aproximadamente 100 % en peso o de aproximadamente 70 % a aproximadamente 100 % en peso o de aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 % en peso o de de aproximadamente 90 % a aproximadamente 100 % en peso basado en el peso global de la formulación en emulsión.

Las cremas, lociones etc. preparadas usando las emulsiones, hidrodispersiones o lipodispersiones pueden incluir otros varios componentes adicionales. Por ejemplo, las composiciones pueden comprender además uno o más componentes de protección solar, como se describe en el presente documento y/o uno o más antioxidantes, como se describe en el presente documento, así como conservantes, solubilizantes, fragancias, agentes de acondicionamiento y/o hidratantes.

### Combinaciones

Debe apreciarse que ciertas características descritas en el presente documento que, se describen, por motivos de claridad, en el contexto de distintas formas de realización, pueden también combinarse para formar una única realización. Por el contrario, varias características descritas en el presente documento que se describen, por motivos de brevedad, en el contexto de una única realización, pueden también proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada. Todas las combinaciones de las realizaciones están específicamente abarcadas dentro de la presente divulgación y se divulgan en el presente documento justo como si todas y cada una de las combinaciones se divulgara individual y explícitamente. Además, todas las subcombinaciones también están específicamente abarcadas dentro de la presente divulgación y se divulgan en el presente documento justo como si todas y cada una de las combinaciones se divulgara individual y explícitamente.

### Ejemplos

El estudio descrito en el presente documento formaba parte de un estudio de fase I/II, doble ciego, aleatorizado, en un único centro y controlado con placebo para tratar el herpes labial recurrente mediante tratamiento tópico con una pomada.

#### Objetivo del estudio

El objetivo principal era determinar el número de recidiva del herpes labial durante seis meses de tratamiento profiláctico y agudo.

#### Evaluación

Una recidiva se definió como signos y síntomas recurrentes del herpes labial, tales como eritema, pápulas, vesículas, ulceración, erosión, inflamación etc.

El área máxima de la lesión se evaluó midiendo la longitud y la anchura de la lesión. El resultado de la multiplicación de estos datos es el área ((mm<sup>2</sup>).

La duración del episodio de recidiva del herpes labial se evaluó contando los días desde los primeros signos prodrómicos de la calentura (sensación de tensión, hipersensibilidad de la piel hormigueo, ardor y picor) hasta la cicatrización completa. La cicatrización se definió como la pérdida de la costra (puede haber eritema residual) y/o el cese de todos los síntomas. El último efecto restante (piel normal o cese de todos los síntomas) se registró y se usó como el criterio de valoración de la duración de la lesión.

El grado de dolor/molestias durante el episodio de recidiva del herpes se evaluó mediante una escala analógica visual (VAS) de 100 mm. Los pacientes marcaron todos los días en la escala VAS su nivel de dolor experimentado durante el día. Los pacientes registraron el nivel de dolor durante todo el tratamiento de recidiva (14 días).

#### Selección de sujetos

Se reclutó a un total de 20 pacientes. Para el estudio se reclutó a pacientes adultos varones y mujeres con antecedentes de herpes labial recurrente (al menos ocho recurrencias en el año anterior, sin limitaciones del número máximo de recurrencias).

Los pacientes entraron en el estudio si cumplían los siguientes criterios de inclusión:

- 5 (1) 18 a 50 años de edad;  
 (2) Antecedentes médicos de herpes labial con lesiones en los labios en el área perioral (a < 1 cm del borde de los labios);  
 (3) Al menos ocho recurrencias de herpes labial durante el año anterior antes de su inclusión en el estudio;  
 (4) Capacidad y voluntad para participar en el estudio; y  
 (5) Han proporcionado voluntariamente un consentimiento informado por escrito.

10 Los pacientes que cumplían uno cualquiera de los criterios siguientes se excluyeron del estudio:

- 15 (1) Mujeres en edad fértil que no están usando un método anticonceptivo fiable médicamente aceptado (p. ej., un dispositivo anticonceptivo intrauterino quirúrgico, píldora para el control de la natalidad, barrera doble, sistemas de liberación de hormonas tales como implantes o inyectables, preservativos o diafragma (cada uno en combinación con cremas, espumas anticonceptivas etc.).  
 (2) Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia o mujeres que están pensando quedarse embarazadas durante el ensayo;  
 (3) Antecedentes médicos de inmunosupresión por radioterapia, quimioterapia, fármacos inmunomoduladores o VIH;  
 (4) Participación en otro estudio clínico en un plazo de 30 días antes de comenzar este estudio;  
 (5) Antecedentes médicos de cualquier enfermedad grave como hepatitis, disfunción renal o hepática, tumor(es) maligno(s) cardiovascular(es), gastrointestinal(es) o trastornos psiquiátricos etc., que podrían influir sobre las evaluaciones o la realización del ensayo.  
 (6) Ingesta o aplicación de antivirales u otros medicamentos concomitantes prohibidos en un plazo de 30 días antes de comenzar este estudio o intención de tomar estos fármacos durante el ensayo;  
 (7) Uso de medicamentos antiinflamatorios y esteroides durante el curso del estudio;  
 (8) Eccema herpético o cualquier antecedente de otra enfermedad cutánea que predispondría a sufrir eccema herpético;  
 (9) Cualquier afección cutánea perioral anormal;  
 (10) Alergias conocidas o posibles o respuesta adversa al PEG;  
 (11) Incapacidad para seguir el protocolo del estudio;  
 (12) Antecedentes médicos de abuso de alcohol y/o drogas en los 12 meses anteriores a la inclusión en el estudio.

35 Diseño del estudio

Los pacientes no fueron informados del contenido químico de la pomada usada en el estudio, específicamente no se les informó que era, o contenía, PEG o cualquier otro ingrediente.

40 La primera aplicación de la pomada de PEG se realizó en el centro de estudio en la segunda visita. Después de la primera aplicación se observó al paciente durante 30 minutos para garantizar su seguridad y bienestar. Si el paciente tiene una recidiva aguda del herpes labial recurrente en la visita 2, se administró la pomada PEG *cinco veces al día durante 14 días* (dosificación aguda) sobre la totalidad de los labios. Cada vez se aplicó aproximadamente 1,5 cm de pomada sobre el labio superior y 1,5 cm sobre el labio inferior (en conjunto aproximadamente 0,2 g). Después de estos 14 días, la pomada de PEG se aplicó *dos veces al día durante 6 meses* (los 14 días del tratamiento agudo están incluidos en estos 6 meses) sobre la totalidad de los labios (dosificación de profilaxis). En el caso de que no haya una recidiva actual en la visita 2 (no hay signos ni síntomas visibles como sensación de tensión, hipersensibilidad de la piel, hormigueo, ardor y picor, de herpes labial), se aplicó la pomada de PEG *dos veces al día durante 6 meses* sobre la totalidad de los labios.

55 Cada paciente se aplicó todas las demás aplicaciones en su domicilio. En un plazo de 48 horas desde la primera aplicación, el investigador contactó con el paciente por teléfono para conocer la experiencia de la administración, comodidad, molestias, reacciones adversas y el bienestar general. Para comprobar el cumplimiento y todos los síntomas de herpes durante todo el estudio, se pidió al paciente que registrara todas las aplicaciones y cualquier síntoma (sensación de tensión, hipersensibilidad de la piel, hormigueo, ardor y picor) en un diario (marcando con una cruz las aplicaciones realizadas). Además, se pidió a los pacientes que rellenaran en una escala analógica visual (VAS) para registrar los niveles de dolor al final de cada día del episodio de recidiva de herpes agudo.

60 Todas las recidivas se trataron en cuando aparecieron los primeros síntomas (síntomas prodrómicos tales como: sensación de tensión, hipersensibilidad de la piel, hormigueo, ardor y picor) durante *14 días* con pomada de PEG *5 veces al día*.

65 Durante una fase aguda (recidiva), se pidió a los pacientes que acudieran al centro de estudio para visitas el día 1 (en un plazo de 24 horas después de los primeros síntomas), el día 5, el día 10 y el día 14. El día 15, comenzó de nuevo el periodo de profilaxis con dos aplicaciones diarias hasta la siguiente recidiva o el final del estudio (6 meses).

Durante el periodo de profilaxis, se requirió a los pacientes que acudieran al centro del estudio cada 60 días para una exploración de control y a recibir la medicación del estudio.

*Visita de selección (Visita 1).* Se invitó a los pacientes interesados al centro del estudio para tratar del estudio con detalle en una entrevista de formación médica y para recibir la hoja de información para el paciente, que contenía todos los detalles del estudio. Después de firmar el formulario de consentimiento informado en el centro del estudio, el investigador preguntó al paciente sobre el número de recidivas del herpes que había sufrido en el último año. Los pacientes aptos fueron incluidos en el estudio y recibieron números de paciente consecutivos.

*Exploración médica y primera aplicación (Visita 2).* Los pacientes incluidos pasaron una exploración física y el investigador reunió y registró los siguientes datos, y realizó las exploraciones siguientes. (1) historial médico, especialmente en lo que respecta al herpes labial recurrente, aunque también incluyó las alergias, especialmente contra PEG; (2) exploración física completa, incluida la piel (especialmente la región perioral), las orejas, la nariz, la garganta, el cuello y el tiroides, el sistema cardiopulmonar, los ganglios linfáticos, el sistema nervioso y el sistema muscular esquelético, incluyendo las constantes vitales (presión arterial, frecuencia cardíaca); (3) para mujeres en edad fértil se realizó una prueba de embarazo en orina y se requirió un resultado negativo con el fin de que continuaran en el estudio.

La primera dosis de la pomada de PEG se la administró el paciente en el centro de estudio (bajo la supervisión del investigador), donde se observó a los pacientes durante al menos 30 minutos para garantizar su seguridad y bienestar. Cuando no se produjeron reacciones adversas, se liberó a los pacientes y se les pidió que se aplicaran todas las demás dosis en su domicilio de acuerdo con lo anterior hasta que se produjeran eventuales recidivas. En este caso, se pidió a los pacientes que volvieran al centro de estudio en 24 horas, en cuanto sintieran cualquier signo prodromático tal como sensación de tensión, hipersensibilidad de la piel, hormigueo, ardor y picor.

Se entregó a los pacientes un diario del paciente y se les instruyó sobre cómo rellenar el diario durante todo el periodo de estudio. El diario de los pacientes debía contener un registro de todas las aplicaciones de la pomada de PEG, así como cualquier síntoma relacionado con el herpes labial (p. ej., signos visibles como eritema, vesículas, pápulas etc., además de sensaciones como hormigueo, ardor, picor etc.) y cualquier otro cambio en el bienestar (acontecimientos adversos). Se requirió a los pacientes que marcaran los recuadros respectivos en el diario y que anotaran sobre dolor/molestias en los labios, y acontecimientos adversos, según sea aplicable. Durante un periodo de recidiva de herpes labial, se pidió a los pacientes que marcaran el nivel de dolor/molestias en una escala analógica visual (VAS) de 100 mm cada día en su diario.

*Llamada telefónica (en un plazo de 48 horas desde la primera aplicación).* En un plazo de 48 horas desde la primera aplicación de la pomada de PEG, el investigador contactó con el paciente por teléfono para conocer la experiencia de la administración del fármaco, comodidad, molestias, acontecimientos adversos y el bienestar general.

*Contacto a los dos meses o visitas de control (visitas 3, 4 y 5).* En cada visita de contacto/control, que se realizaron 60 ± 5 días (Visita 3), 120 ± 5 días (Visita 4), 180 ± 5 días (Visita 5) tras la Visita 2, el investigador examinó los labios del paciente en busca de cualquier tipo de anomalía y le preguntó al paciente sobre su experiencia con la aplicación de la pomada y el cumplimiento y sobre la aparición de cualquier acontecimiento adverso desde la última visita.

Los pacientes también llevaron consigo el diario, cuyo cumplimiento y cualquier otra entrada comprobó el investigador. Si el paciente no podía acudir al centro de estudio por indisposición, la visita se sustituyó excepcionalmente por una llamada telefónica.

En caso de una recidiva aguda en una visita programada, el procedimiento fue el mismo que se ha descrito para la visita 1a.

La visita 5 fue la visita de exploración final (fin del estudio). Además de los exámenes descritos para las visitas control, la exploración final también incluyó una exploración física completa, incluyendo la piel (especialmente la región perioral), los oídos, la nariz, la garganta, el cuello y el tiroides, el sistema cardiopulmonar, los ganglios linfáticos, el sistema nervioso y el sistema muscular esquelético, e incluyó las constantes vitales (presión arterial, frecuencia cardíaca).

*Visitas adicionales.* En caso de recidiva del herpes labial, se pidió a los pacientes que acudieran al centro de estudio en cuanto reconocieran cualquier signo y síntoma prodromático en los labios. Durante la fase aguda de la recidiva, los pacientes acudieron al centro de estudio los días 1, 5, 10 y 14 (± 24 horas) después del inicio de los primeros signos y síntomas, y se les pidió que continuaran registrando en su diario.

*Visita 1a, (Día 1 de la fase aguda, en un plazo de 24 horas).* En cuanto los pacientes reconocieron los primeros síntomas de herpes labial (sensación de tensión, hipersensibilidad de la piel, hormigueo, ardor y picor), se les pidió que llamaran al investigador para concertar una visita en el centro de estudio en un plazo de 24 horas. Durante esta visita, el investigador realizó una exploración, que incluyó: registro de la localización de la lesión, medición de la lesión, juicio del estado de la lesión (eritema, pápula, vesícula, ulcerada, erosionada, con costra dura, copos secos, inflamación residual, cicatrizada y asociada a dolor). También se pidió a los pacientes que llevaran consigo su diario

para entregarlo al investigador, que evaluó los datos y comprobó el cumplimiento. El investigador también preguntó la experiencia del paciente con la pomada de PEG y sobre cualquier problema que pudiera haber tenido.

En caso de *otra* recidiva, se pidió a los pacientes que volvieran el centro de estudio en 24 horas desde los primeros síntomas de herpes labial recurrente (sensación de tensión, hipersensibilidad de la piel, hormigueo, ardor y picor), como se indica en lo que antecede. Si aparecieran efectos secundarios, el paciente tenía que acudir al centro de estudio lo antes posible para una exploración.

*Visita 2a, (Día 5 de la fase aguda, ± 1 día).* Se siguió el mismo procedimiento que se ha descrito para la visita 1a.

*Visita 3a, (Día 10 de la fase aguda, ± 1 día).* Se siguió el mismo procedimiento que se ha descrito para la visita 1a.

*Visita 4a, (Día 14 de la fase aguda, ± 1 día).* Esta fue la última visita durante la fase aguda. El investigador confirmó que la lesión estaba en deterioro y, por tanto, la recidiva había terminado. Si la recidiva termina antes de 14 días, la pomada PEG se debía seguir administrando cinco veces al día hasta finalizados los 14 días. EL motivo de ello era la posible replicación viral subclínica en curso. Por tanto, se pidió a los pacientes que continuaran aplicándose la pomada de PEG hasta finalizados los 14 días. Incluso si la recidiva no había finalizado en 14 días, el tratamiento con la pomada de PEG se cambió a dos veces al día hasta la siguiente recidiva o el final del estudio.

#### Pomada de PEG

La pomada de PEG usada en el estudio fue 85 % de PEG 400 (nombre INCI PEG-8) y 15 % en peso de PEG 8000 (nombre INCI PEG-180) y se produjo de acuerdo con las guías de las buenas prácticas de fabricación (BPF).

La calidad del PEG se adecuaba a las normas establecidas en las monografías de la Farmacopea Europea para Macrogol 400 y Macrogol 8000, respectivamente (véase, por ejemplo, la monografía de "Macrogoles", Farmacopea Europea 5.0, 01/2005:1444, pp 1950-1951). Las especificaciones típicas para Macrogol 400 y Macrogol 8000 se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 3		
Propiedad	PEG 400 (Macrogol 400)	PEG 8000 (Macrogol 8000)
Aspecto	Líquido higroscópico transparente, viscoso e incoloro o casi incoloro	Sólido blanco o casi blanco con un aspecto céreo o similar a la parafina
Solubilidad	Miscible en agua, muy soluble en acetona, en alcohol y en cloruro de metileno, prácticamente insoluble en aceites grasos y en aceites minerales	Muy soluble en agua y en cloruro de metileno, prácticamente insoluble en alcohol y en aceites grasos y en aceites minerales
Viscosidad cinemática a 98,9°C (mm <sup>2</sup> /s)	94 - 116	240 - 472
Viscosidad dinámica a 20°C (mPa*s)	105 - 130	260 - 510 *
Densidad (g/ml)	1,120	1,080 *
Valor de hidroxilo	264 - 300	12 - 16
Metales pesados como Pb (ppm)	≤ 20	≤ 20
Agua (% en masa)	≤ 2	≤ 1
Formaldehído (ppm)	≤ 30	≤ 30
Cenizas sulfatadas (% en masa)	≤ 0,2	≤ 0,2
Oxido de etileno (ppm)	≤ 1	≤ 1
Dioxano (ppm)	≤ 10	≤ 10
Etilenglicol y dietilenglicol (% en masa)	≤ 0,4	≤ 0,4
Acidez o alcalinidad (ml, NaOH 0,1N)	≤ 0,1	≤ 0,1
(*) 50 % de masa/solución de masa		

El peso molecular promedio en peso del PEG 400 no era inferior a 95,0 % y no superior a 105,0 % del valor nominal de 400.

El peso molecular promedio en peso del PEG 8000 no era inferior a 87,5 % y no superior a 112,5 % del valor nominal de 8000.

No se comunicó a los pacientes lo que contenía la pomada en el estudio.

#### Administración tópica

Se trató a los pacientes con pomada de PEG, que se aplicó directamente sobre la totalidad de los labios (1,5 cm de pomada sobre el labio superior y 1,5 cm en el labio inferior) de modo que quedaran completamente cubiertos con pomada. Era importante que no hubiera daños, lesiones u otras anomalías (no asociadas con el herpes labial) en los labios ni en la piel (<1 cm del borde de los labios).

5 La primera aplicación la realizó el paciente en el centro de estudio bajo la supervisión del investigador. En el periodo de profilaxis, el paciente se aplicó el fármaco dos veces al día en su domicilio. En la fase aguda, el paciente se aplicó el fármaco cinco veces al día en su domicilio.

10 Medicación concomitante

Durante el estudio y en los 30 días anteriores al comienzo del estudio se prohibieron los siguientes medicamentos: Fármacos inmunomoduladores, citostáticos, cualquier tipo de antiviral, parche para calenturas Compeed™, medicamentos antiinflamatorios, esteroides, cosméticos labiales (p. ej., barra de labios, protector solar para los labios, bálsamo labial etc.). Se permitió el uso de todos los demás medicamentos necesarios para el bienestar del sujeto, pero el investigador debía registrarlo con precisión en el cuaderno de recogidas de datos.

Valoración

20 *Determinación del número de recidivas.* Para cada paciente individual se documentó toda recidiva de herpes que se produjera durante 6 meses de tratamiento profiláctico con PEG.

25 *Determinación del área de lesión máxima.* El área de la lesión se definió como el producto de la longitud y la anchura. Para medirla, se usó una regla con compás o una escala pequeña. Los resultados se anotaron en mm<sup>2</sup> junto con la etapa observada. El área máxima de la lesión se determinó en cada visita adicional durante un episodio de recidiva de herpes.

30 *Determinación de la duración.* Para determinar la duración del episodio se contaron los días desde los primeros signos prodrómicos de la calentura (sensación de tensión, hipersensibilidad de la piel hormigueo, ardor y picor) hasta la cicatrización completa. La cicatrización se definió como la pérdida de la costra (puede haber eritema residual) y/o el cese de todos los síntomas. El último efecto restante (piel normal o cese de todos los síntomas) se registró y se usó como el criterio de valoración de la duración de la lesión.

35 *Determinación del grado del dolor/molestias.* Para determinar el grado de dolor durante una recidiva se usó una escala analógica visual (VAS) de 100 mm (en la que 0 indicaba ausencia de dolor y 10 indicaba dolor insoportable). Durante el tiempo de toda la recidiva (14 días), los pacientes marcaron en la VAS al final de cada día el nivel de dolor que habían experimentado en las últimas 24 horas (solo con respecto a la calentura). La VAS se distribuyó a cada paciente con el diario; en cada una de las “visitas adicionales” trajeron los diarios cumplimentados al centro del estudio, donde fueron evaluados por el investigador.

40 Para una descripción más precisa de los síntomas (y la determinación de la gravedad), también se pidió a los pacientes que anotaran sus sensaciones (signos prodrómicos), como se lustra en la tabla siguiente.

Tabla 4					
Clasificación de los síntomas por el paciente					
Tensión	Hipersensibilidad	Hormigueo	Ardor	Picor	Puntuación
Ninguna	Ninguna	Ninguno	Ninguno	Ninguno	0
Ligera sensación	Ligera sensación	Ligera sensación	Ligera sensación	Ligera sensación	1
Sensación clara	Sensación clara	Sensación clara	Sensación clara	Sensación clara	2
Sensación intensa	Sensación intensa	Sensación intensa	Sensación intensa	Sensación intensa	3

45 Acontecimientos adversos

El bienestar de los pacientes se determinó mediante preguntas neutras (“¿Cómo está?”). El investigador era responsable de notificar todos los acontecimientos adversos que se producían durante el curso del estudio. La intensidad de los acontecimientos adversos se evaluó como leves (apenas evidente, alteración insignificante del bienestar), moderados (molestias marcadas pero tolerables sin alivio inmediato) o intensos (molestias insoportables, requieren alivio inmediato).

55 Un acontecimiento adverso (AA) se definió como cualquier episodio médico indeseable en un paciente o sujeto de investigación clínica al que se ha administrado pomada de PEG y que no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento. Por tanto, un acontecimiento adverso podría ser cualquier signo, síntoma o enfermedad desfavorable e imprevisto (incluido un hallazgo de laboratorio anormal), asociada temporalmente con el uso de la pomada de PEG esté o no relacionada con la pomada de PEG.

Un acontecimiento adverso grave (AAG) se definió como cualquier suceso médico indeseable que, a cualquier dosis: daba lugar a la muerte del paciente; era potencialmente mortal; requería hospitalización o prolongación de una hospitalización actual; daba lugar a una discapacidad/incapacidad persistente o significativa; era una anomalía/defecto de nacimiento congénito (esto hace referencia a una anomalía congénita en la descendencia de un sujeto o un sujeto que ha recibido pomada de PEG); era cualquier acontecimiento médico importante y cualquier acontecimiento que, aunque no esté incluido en lo anterior, podía poner en peligro al sujeto o podría requerir una intervención para evitar uno de los desenlaces indicados anteriormente.

Cualquier otra afección médicamente importante que puede no amenazar la vida del paciente de inmediato o producir la muerte u hospitalización del mismo, pero es posible que ponga en peligro al sujeto o que pueda ser necesaria una intervención para evitar uno de los desenlaces indicados anteriormente también se consideraría (es decir, basado en el criterio médico y científico) normalmente grave. Estos incluyen, por ejemplo: tratamiento intensivo en el domicilio del paciente por broncoespasmo alérgico; determinadas anomalías analíticas (p. ej., discrasias sanguíneas); convulsiones que no dan lugar a hospitalización del paciente; desarrollo de alcoholismo o toxicomanía.

El embarazo por sí mismo no se clasificó como un acontecimiento adverso. No obstante, los acontecimientos adversos relacionados con un embarazo se notificaron como cualquier otro acontecimiento adverso. El embarazo se confirmó mediante un análisis de laboratorio fiable. Las sujetos embarazadas deberán ser retiradas del estudio clínico de inmediato.

#### Finalización prematura del estudio

La finalización prematura del tratamiento del estudio por cualquier motivo se documentó por completo. Se realizaron todos los esfuerzos razonables para mantener el cumplimiento del protocolo por el sujeto y su participación en el estudio. El investigador monitorizó el cumplimiento del protocolo por el paciente en cada visita de control mirando en el diario en el que el paciente tiene que marcar los recuadros de las aplicaciones del fármaco del estudio realizadas. Los pacientes eran libres de retirarse del estudio en cualquier momento y sin tener que dar ningún motivo y sin que ello perjudique a su tratamiento posterior. Se permitió al investigador retirar pacientes del estudio por motivos de seguridad. Los pacientes eran obligatoriamente retirados de su participación en el estudio si: se había producido un embarazo; se habían producido problemas de seguridad relevantes o los pacientes no cumplían el protocolo del estudio.

#### Resultados

Como se ha descrito en lo que antecede, en este estudio se reclutó un total de 20 pacientes. Cuatro de los pacientes fueron retirados durante el estudio, lo que dejó 16 para completar el estudio.

Los cuatro pacientes se retiraron del estudio por las siguientes razones: (1) un paciente no volvió y se perdió para el seguimiento; (2) un paciente consideró que el estudio requería demasiado tiempo; el paciente no era tan móvil porque se había roto una pierna; (3) un paciente consideró que el estudio le producía demasiadas restricciones sobre la vida diaria; el tratamiento le producía sequedad de labios y el paciente sentía que tenía poca eficacia; y (4) un paciente interrumpió el estudio por un acontecimiento indeseado (líquen y picor).

Los datos sobre el número de recidivas anuales del herpes labial, tanto antes del estudio como durante el estudio, se resumen en la tabla siguiente.

Tabla 5

Recidiva antes y durante el estudio		
N.º de paciente	Número de recidivas al año antes del estudio	Número de recidivas durante el estudio de seis meses
1	20	0
14	15	0
13	14	0
2	11	0
7	10	0
3	9	0
4	8	0
12	8	0
10	15	1
15	15	1
11	10	1
16	9	1
9	12	2
8	20	3

## ES 2 442 928 T3

6	14	3
5	10	4

De los 16 pacientes que finalizaron el estudio, 8 (50 %) no notificaron recidivas durante el periodo de estudio de seis meses.

5 De los 16 pacientes que finalizaron el estudio, 12 (75 %) notificaron 0 o 1 recidivas durante el periodo de estudio de seis meses.

De los 16 pacientes que finalizaron el estudio, 13 (81 %) notificaron de 0 a 2 recidivas durante el periodo de estudio de seis meses.

10 De los 16 pacientes que finalizaron el estudio, todos (100 %) notificaron de 0 a 4 recidivas durante el periodo de estudio de seis meses.

15 De nuevo, se reclutó a todos los pacientes en base a al menos ocho recidivas en el año anterior, sin limitaciones sobre el número máximo de recidiva.

En 13 pacientes (81 %), el tratamiento durante el periodo de estudio de seis meses tuvo como resultado una reducción de al menos dos veces en el número de recidivas al año.

20 En 12 pacientes (75 %), el tratamiento durante el periodo de estudio de seis meses tuvo como resultado una reducción de al menos cuatro veces en el número de recidivas al año.

25 En 8 pacientes (50 %), el tratamiento durante el periodo de estudio de seis meses tuvo como resultado una reducción mayor de cuatro veces en el número de recidivas al año (en un paciente se alcanzó una reducción superior a diez veces en el número de recidivas al año).

30 Los resultados también se ilustran gráficamente en la Figura 1, que es un gráfico de barras que ilustra la reducción del número de brotes (recidivas) del herpes labiales en los pacientes del estudio descrito en el presente documento. Tanto el % de los pacientes como el %acumulado de los pacientes se notifican por cada reducción del 100 %, 90+ %, 80 %+, 70 %+, y 60 %+ del número de brotes (recidivas).

A partir de los datos está claro que el tratamiento con la pomada de PEG reducía considerablemente el número de recidivas de herpes labial al año.

35 La puntuación por el paciente de la facilidad para el usuario durante la fase profiláctica (en una escala del 1 al 10, en la que cuanto más alto es el valor, mayor es la satisfacción, como se resume en la tabla siguiente) fue favorable. El 62 % (10/16) de los pacientes puntuó la facilidad para el usuario de 8 o mayor. El 81 % (13/16) de los pacientes puntuó la facilidad para el usuario de 5 o mayor.

40

Tabla 6

Facilidad para el paciente durante la fase profiláctica										
N.º de paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1				X						
2										X
3									X	
4								X		
5		X								
6										X
7									X	
8								X		
9								X		
10								X		
11					X					
12										X
13								X		
14							X			
15						X				
16		X								
Total	0	2	0	1	1	1	1	5	2	3

La puntuación por el paciente de la facilidad para el usuario durante la fase aguda (en una escala del 1 al 10, en la que cuanto más alto es el valor, mayor es la satisfacción, como se resume en la tabla siguiente) fue favorable. El 88 % (7/8) de los pacientes que respondieron puntuó la facilidad para el usuario de 5 o mayor.

Tabla 7

Facilidad para el paciente durante la fase aguda										
N.º de paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1										
2										
3										
4										
5	X									
6										X
7										
8							X			
9									X	
10							X			
11										X
12										
13										
14										
15										X
16					X					
Total	1	0	0	0	1	0	2	0	1	3

5 La satisfacción con el medicamento (en una escala del 1 al 10, en la que cuanto más alto es el valor, mayor es la satisfacción, como se resume en la tabla siguiente) fue muy favorable. El 50 % (8/16) de los pacientes puntuó la satisfacción en el 10, el máximo. El 94 % (15/16) de los pacientes la satisfacción en el 5 o mayor.

Tabla 8

Satisfacción con el medicamento										
N.º de paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1										X
2										X
3										X
4										X
5	X									
6					X					
7									X	
8							X			
9								X		
10							X			
11								X		
12										X
13										X
14										X
15										X
16								X		
Total	1	0	0	0	1	0	2	3	1	8

10 Además, a satisfacción global del paciente con el tratamiento (en una escala del 1 al 10, en la que cuanto más alto es el valor, mayor es la satisfacción, como se resume en la tabla siguiente) fue muy favorable. El 81 % (13/16) de los pacientes puntuó la satisfacción en un 5 o mayor.

Tabla 9

Satisfacción global con el tratamiento										
N.º de paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1					X					
2										X
3									X	
4									X	
5	X									
6		X								
7								X		
8								X		
9									X	

10								X		
11					X					
12										X
13									X	
14				X						
15					X					
16								X		
Total	1	1	0	1	3	0	0	4	4	2

5 Datos adicionales, no mostrados en el presente documento, demuestran que los efectos positivos de PEG no disminuyen sustancialmente cuando la formulación se diluye con hasta un 20 % en peso de un componente que no es PEG. Específicamente, en un estudio paralelo en el que la pomada de PEG se sustituyó por una pomada compuesta por un 80 % en peso de PEG (como mezcla de 85 % en peso de PEG 400 y 15 % en peso de PEG 8000) y un 20 % en peso de otro componente que no es PEG, la tasa de recidiva del herpes labial se redujo sustancialmente pero no suficiente hasta la extensión indicada en el presente documento para PEG sin diluir.

10 Referencias

En el presente documento se cita una serie de publicaciones con el fin de describir más completamente y divulgar la invención y la situación actual de la técnica a la que pertenece la invención. A continuación se proporcionan citas completas de estas publicaciones.

15 Buenzli, D., y col., 2004, "Seroepidemiology of herpes simplex virus type 1 and 2 in western and southern Switzerland in adults aged 25-74 in 1992-93: a population-based study", BMC Infect. Dis., Vol. 4, No. 10.

Lukas, B., y col., 1988, "Antiherpetically active lipstick and the use thereof for the treatment of disorders of the lips and other areas of the face caused by human herpes viruses", United States patent number 4,762,715 granted 09 August 1988.

20 Vitins, P., y col., 2008, "Cyclodextrin Formulations", international patent publication number WO 2008/087034 A2 published 24 July 2008.

Whitley, R.J., 1990, "Herpes simplex viruses", in Virology, (Field, B.N., y col., eds, Raven Press, New York, USA). pp. 1852-1854.

25 Young, T.B.? y col., 1988, "Cross-sectional study of recurrent herpes labialis", Am. J. Epidemiol., Vol. 127, pp 612-625.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Polietilenglicol para uso en un procedimiento de reducir el índice de recidiva, retrasar la recidiva y/o prevenir la recidiva del herpes labialis mediante administración tópica, en el que el periodo de administración es de al menos 4 semanas.
2. Polietilenglicol para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el periodo de administración es de al menos 8 semanas.
- 10 3. Polietilenglicol para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el periodo de administración es de al menos 3 meses.
- 15 4. Polietilenglicol para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para reducir el índice de recidiva del herpes labialis mediante administración tópica.
5. Polietilenglicol para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para retrasar la recidiva del herpes labialis mediante administración tópica.
- 20 6. Polietilenglicol para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para prevenir la recidiva del herpes labialis mediante administración tópica.
- 25 7. Polietilenglicol para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la administración tópica se realiza en uno o más sitios que exhiben una infección viral activa o en un sitio en el que no hay signos de una infección activa pero en el que se sabe que se produce o cabe esperar que se produzca una infección activa.
- 30 8. Polietilenglicol para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la administración tópica se realiza sobre y/o alrededor de los labios del paciente a tratar.
9. Polietilenglicol para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la administración tópica se realiza sobre al menos una parte de los labios y en la piel de la cara que los rodea a <1 cm del borde de los labios del paciente a tratar.
- 35 10. Polietilenglicol para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la administración tópica se realiza sobre la totalidad de los labios del paciente a tratar.
11. Polietilenglicol para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la administración tópica se realiza sobre la totalidad los labios y en la piel de la cara que los rodea a <1 cm del borde de los labios del paciente a tratar.
- 40 12. Polietilenglicol para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la administración tópica se realiza de una vez al día a cinco veces al día.
- 45 13. Polietilenglicol para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la administración tópica se realiza de una vez al día a tres veces al día.
14. Polietilenglicol para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la administración tópica se realiza dos veces al día.
- 50 15. Polietilenglicol para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio en peso (Mp) de 200 a 20.000.
16. Polietilenglicol para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el polietilenglicol es polietilenglicol con un peso molecular promedio en peso (Mp) de 200 a 1.000; o polietilenglicol con un peso molecular promedio en peso (Mp) de 1.000 a 15.000, o una mezcla de los mismos.
- 55 17. Uso de polietilenglicol en la fabricación de un medicamento para reducir el índice de recidiva, retrasar la recidiva y/o prevenir la recidiva del herpes labialis mediante administración tópica, en el que el periodo de administración es de al menos 4 semanas.
- 60 18. Uso de polietilenglicol de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el periodo de administración es de al menos 8 semanas.
19. Uso de polietilenglicol de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el periodo de administración es de al menos 3 meses.
- 65 20. Uso de polietilenglicol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, en la fabricación de un

medicamento para reducir el índice de recidiva del herpes labialis mediante administración tópica.

- 5 21. Uso de polietilenglicol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, en la fabricación de un medicamento para retrasar la recidiva del herpes labialis mediante administración tópica.
22. Uso de polietilenglicol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, en la fabricación de un medicamento para prevenir la recidiva del herpes labialis mediante administración tópica.
- 10 23. Uso de polietilenglicol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 22, en el que la administración tópica se realiza en uno o más sitios que exhiben una infección viral activa o en un sitio en el que no hay signos de una infección activa pero en el que se sabe que se produce o cabe esperar que se produzca una infección activa.
- 15 24. Uso de polietilenglicol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 22, en el que la administración tópica se realiza sobre y/o alrededor de los labios del paciente a tratar.
- 20 25. Uso de polietilenglicol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 22, en el que la administración tópica se realiza sobre al menos una parte de los labios y en la piel de la cara que los rodea a <1 cm del borde de los labios del paciente a tratar.
- 25 26. Uso de polietilenglicol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 22, en el que la administración tópica se realiza sobre la totalidad de los labios del paciente a tratar.
27. Uso de polietilenglicol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 22, en el que la administración tópica se realiza sobre la totalidad los labios y en la piel de la cara que los rodea a <1 cm del borde de los labios del paciente a tratar.
- 30 28. Uso de polietilenglicol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 27, en el que la administración tópica se realiza de una vez al día a cinco veces al día.
- 30 29. Uso de polietilenglicol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 27, en el que la administración tópica se realiza de una vez al día a tres veces al día.
- 35 30. Uso de polietilenglicol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 27, en el que la administración tópica se realiza dos veces al día.
31. Uso de polietilenglicol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 30, en el que el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio en peso (Mp) de 200 a 20.000.
- 40 32. Uso de polietilenglicol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 30, en el que el polietilenglicol es polietilenglicol con un peso molecular promedio en peso (Mp) de 200 a 1.000; o polietilenglicol con un peso molecular promedio en peso (Mp) de 1.000 a 15.000, o una mezcla de los mismos.

**FIGURA 1**

