

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 612**

21 Número de solicitud: 201031296

51 Int. Cl.:

A61K 36/41 (2006.01)

A61P 17/12 (2006.01)

A61P 31/20 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación: **31.08.2010**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **29.03.2012**

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
29.03.2012

71 Solicitante/s:
**SERVICIO ANDALUZ DE SALUD. CONSEJERÍA
DE SALUD. JUNTA DE ANDALUCÍA
AVDA. DE LA CONSTITUCIÓN, 18
41001 SEVILLA, ES**

72 Inventor/es:
RUIZ CHINCHILLA, JOSÉ MANUEL

74 Agente/Representante:
Illescas Taboada, Manuel

54 Título: **USO DE CRASSULA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS.**

57 Resumen:

Uso de Crassula para el tratamiento de enfermedades proliferativas.

Uso de plantas del género Crassula, de sus extractos, o de un principio activo obtenido a partir del material vegetal de las plantas, o de sus extractos, para el tratamiento de enfermedades proliferativas, tanto benignas como malignas, y principalmente frente a enfermedades proliferativas de la piel, incluyendo las verrugas producidas por infecciones de virus del papiloma humano, y especialmente las verrugas plantares. Composiciones y formulaciones farmacéuticas que comprenden dicho material vegetal, extractos o principios activos.

ES 2 377 612 A1

DESCRIPCIÓN

Uso de *Crassula* para el tratamiento de enfermedades proliferativas.

La presente invención se encuentra dentro del campo de la de la farmacología, la farmacognosia y la medicina, y se refiere al uso de plantas del género *Crassula*, y más concretamente de la planta *Crassula argentea*, de los extractos de dichas plantas o de un principio activo obtenido a partir de dicho material vegetal o de los extractos, y de las formas farmacéuticas que contengan dicha planta, sus extractos o los principios activos o metabolitos secundarios útiles, como antimetabólicos y antiproliferativos, para el tratamiento de enfermedades proliferativas, para el tratamiento de verrugas, y específicamente, para el tratamiento de la verruga plantar.

ESTADO DE LA TÉCNICA

Según datos de la OMS, el 80% de la población mundial – principalmente en países del tercer mundo- se trata con remedios obtenidos de las plantas medicinales. De las cientos de miles de especies de plantas que existen sobre la tierra, apenas una quinta parte ha sido probada médicamente. Además, cada especie puede tener varios principios activos, con igual o distinto efecto terapéutico. También según datos de la OMS, el 25% de las medicinas que se recetan en los países industrializados tienen un origen vegetal, mientras que otro 25% está constituido por derivados modificados químicamente de productos naturales.

En medicina, un papiloma es un término general que se refiere a un tumor benigno de células epiteliales que crece con proyección externa a semejanza de frondas muy pequeñas. En ese contexto, una papila se refiere a la proyección creada por el tumor y no a un tumor creciendo sobre una papila preexistente, como el pezón. Por lo general nacen y crecen desde la piel, conjuntiva, membranas mucosas o conductos glandulares.

Los virus del papiloma humano (VPH o HPV del inglés *human papillomavirus*) son un grupo diverso de virus ADN perteneciente a la familia de los *Papillomaviridae*. Como todos los virus de esta familia, los VPH sólo establecen infecciones productivas en el epitelio estratificado de la piel y mucosas de humanos, así como de una variedad de animales (CIE-10 B 97.7, b 95; CIE-9 079.4 078.1; 079; DiseasesDB 6032; MeSH D030361). Se han identificado alrededor de 200 tipos diferentes de VPH, la mayoría de los cuales no causan ningún síntoma en la mayor parte de la gente. Algunos tipos de VPH pueden causar verrugas o condilomas, mientras otros pueden generar infecciones subclínicas, que pueden (en una minoría de casos) dar lugar a cáncer cervical, cáncer de vulva, vagina y ano en mujeres, o cáncer de ano y pene en hombres.

Una verruga es una lesión cutánea causada por el virus del papiloma humano (VPH). Las verrugas virales son neo formaciones benignas, epidérmicas, de origen viral y de fácil transmisión. Las verrugas se encuentran entre las 10 dermatosis más frecuentes, afectan a ambos sexos, con una prevalencia de infección por VPH del 79% en la población general (Lizárraga et al., 2009. Cent Dermatol Pascua, 18 (1): 5-18). Presentan una forma variable, generalmente de forma globular, que pueden afectar a distintas zonas de la piel. Su extirpación no es fácil ya que las verrugas tienen su propio sistema de irrigación sanguínea que causan sangrados abundantes cuando su extracción es por medios no clínicos; además pueden regenerarse con mayor virulencia. Adicionalmente compromete varios terminales nerviosos, por lo que su extracción o manipulación causa gran dolor. El desarrollo de verrugas se favorece cuando hay fallos en el sistema inmunitario.

Dependiendo del serotipo del virus, la zona afectada es distinta: las manos, la cara, la nuca, los pies, la zona ano-genital, las axilas, o cualquier otra parte del cuerpo. Las tres formas clínicas más frecuentes son: verrugas vulgares (70%), plantares (26%) y planas (4%) (Woolf et al., 2005. Fitzpatrick's, color atlas & synopsis of clinical dermatology. 5a ed. Philadelphia; McGraw-Hill, 776-81; Arenas, 2005. Dermatología. Diagnóstico y tratamiento. 3ª ed. México; McGraw-Hill: 656-667)

Enfermedad	Tipo VPH
Verruga común	2, 7
Verruga plantar	1, 2, 4
Verruga cutánea chata	3, 10
Verruga genital anal	6, 11, 42, 43, 44, 55 y otras
Malignidades genitales	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51
Epidermodisplasia verruciforme	más de 15 tipos
Hiperplasia focal epitelial (oral)	13, 32
Papilomas orales	6, 7, 11, 16, 32

Tabla 1. Enfermedades inducidas por el VPH.

La verruga vulgar se asocia a los genotipos de VPH 1, 2, 4 y 7 y se presenta como excrescencias circunscritas del mismo color de la piel, con superficie córnea y tacto rasposo. Pueden aparecer en cualquier superficie cutánea, preferentemente en el dorso de las manos y dedos, le siguen en frecuencia: cara, cuello y cuero cabelludo.

5 Las verrugas planas se asocian al tipo 3 de VPH, y se presentan como lesiones ligeramente elevadas, de 2-4 mm de diámetro, coloración amarillenta y difícilmente distinguibles de la piel normal. Su consistencia es blanda y la superficie suave al tacto.

Las verrugas anogenitales tienen características y variable potencial oncogénico.

10 Las verrugas plantares, que aparecen en las plantas de los pies, también son llamadas *ojos de pescado*. Las verrugas plantares (*verruca pedis*; VP; Infecciones virales caracterizadas por lesiones de la piel y membranas mucosas CIE-10: B07 // ICD-9-CM Diagnosis Code 078.19) son, por tanto, verrugas causadas por el virus del papiloma humano (VPH). Afectan a entre el 7% y 10% de la población general (Chicharro y Alonso, 2007), no se han encontrado diferencias significativas en la prevalencia de esta enfermedad por sexos (Pique y cols., 1997; Lipke, 2006) y la mayor frecuencia de esta lesión se da en pacientes con edades comprendidas entre 5 y 20 años (Palomo, 2000. *Podoscopio*, 1 (11):24-32), calculándose que el 10% de los adolescentes la padecen. Las personas adultas afectadas con este virus presentan con mucha frecuencia un sistema inmunológico deprimido (Llorente, 2003. *Podoscopia*, 22: 4-12). La incidencia depende de la edad del paciente, la hiperhidrosis y el sistema inmunológico. Además los pacientes que han tenido verrugas plantares y palmares tienen 3 veces más posibilidades de desarrollar nuevas lesiones que los no afectados (Palomo, 2000. *Podoscopio*, 1 (11):24-32; Lipke, 2006. *Clinical Medicine & Research*, 4(4), 273-293). Son lesiones pequeñas que aparecen en las plantas de los pies, tienen la apariencia de una coliflor y se caracteriza por tener un halo blanquecino y presentar unos puntos de color marrón negruzco que son las papilas del papiloma. Debido a la presión que ejerce el cuerpo sobre las plantas de los pies, puede formarse un endurecimiento de la piel encima de la verruga. Las verrugas pueden ser dolorosas o no serlo, según su tamaño, tiempo de evolución, localización y subtipo de virus del papiloma humano. En ocasiones se agrupan dando lugar a placas engrosadas con superficie granulosa que se denominan verrugas en mosaico. Las VP se diferencian a menudo de los helomas al observar las estrías cutáneas. Los pies, al igual que las manos, están cubiertos de estas estrías comúnmente llamadas huellas dactilares. Cuando se presentan verrugas plantares, las estrías rodean a la lesión; cuando ésta no es por *verruca pedis*, el ADN celular no se altera y las estrías continúan por encima de ella. Además, las verrugas plantares tienden a causar dolor al aplicar presión a los lados de la lesión más que directamente; los helomas tienden a hacerlo de manera opuesta y duelen al presionarlos directamente y no por las orillas. Las zonas más comunes de la aparición de las verrugas plantares o papilomas son debajo de las cabezas metatarsales, lateral de primer dedo y talón.

Se transmiten comúnmente en baños y piscinas públicas, al compartir zapatos, etcétera.

35 Los papilomas palmares aparecen en la palma de las manos y zona palmar de los dedos, siendo las del dorso de manos, dedos y periungueales las denominadas verrugas vulgares que hay que diferenciar de las anteriores. El lugar en el que aparecen ambos tipos de papilomas (palmares y plantares) implica, por regla general una limitación en las actividades de la vida cotidiana (Lafuente et al., 1999. *Revista Española de Podología*, X (2): 92-96).

40 Entre 30 y 40 de los VPH se transmiten típicamente por contacto sexual, infectando la región anogenital. Algunos tipos de transmisión sexual de VPH (tipos 6 y 11), pueden causar verrugas genitales. Sin embargo, otros tipos de VPH que pueden infectar los genitales no causan ningunos signos apreciables de infección.

Además, una persistente infección con un subgrupo de cerca de 13 VPH sexualmente transmitidos, llamados «de alto riesgo», incluyendo a los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 —que son diferentes de los que causan verrugas— pueden favorecer el desarrollo de:

- 45
- CIN (neoplasia cervical intraepitelial),
 - VIN (neoplasia vulvar intraepitelial),
 - PIN (neoplasia peneana intraepitelial), o
 - AIN (neoplasia anal intraepitelial).

50 Esas son lesiones precancerosas y pueden progresar a cáncer invasivo. Una infección de VPH es un factor necesario en el desarrollo de casi todos los casos de cáncer cervical.

Varios tipos de VPH, particularmente el tipo 16, han sido hallados asociados con carcinoma orofaríngeo de células escamosas, una forma de cáncer de cabeza y cuello.

Existen evidencias de que un gran número de cánceres tienen su origen en la infección por VPH (Zur Hausen 1996. *Biochim Biophys Acta* Oct 9;1288(2):F55-F78), entre los cuales se incluyen: cáncer del cuello del

útero (cervicouterino) y cáncer de varios órganos, tales como: mucosa oral, amígdala, faringe, laringe, esófago, mama, próstata, ovario, uretra y de piel. Trabajos recientes sobre tumores de estirpe melanocítica dan a este virus un relevante rol, sobre todo en los aspectos evolutivos de la enfermedad (Dreau *et al.*, 2000. *Annals of Surgery* 231:664-671). Los cánceres inducidos por VPH con frecuencia tienen secuencias virales integradas en el ADN celular. Algunos de los genes "tempranos" de VPH, como E6 y E7, se conocen de actuar como oncógenos promoviendo el crecimiento tumoral y la transformación a maligno. La proteína p53 previene el crecimiento celular en presencia de ADN dañado primariamente a través del dominio de la proteína X asociada con BCL-2 (BAX) (que bloquea los efectos de la antiapoptosis del receptor BCL-2, mitocondrial. En adición, el p53 también sobreexpone la proteína p21, bloqueando la formación del complejo ciclina D/Cdk4, y así previniendo la fosforilación de RB y, a su vez, haciendo titubear la progresión del ciclo celular por prevenir la activación de E2F. Abreviando, p53 es un gen supresor tumoral que arresta el ciclo celular, cuando hay ADN dañado. Las proteínas E6 y E7 trabajan inhibiendo los genes supresores de tumores, en tal proceso: E6 inhibe p53, mientras E7 inhibe a p53, p21, y a RB.

Una historia de infección con uno o más tipos de VPH de alto riesgo, se cree ser un prerrequisito para el desarrollo de cáncer; de acuerdo a la "Sociedad Estadounidense de Cáncer, ACS", las mujeres sin historia de virus no desarrollan ese tipo de cáncer. Y, la mayoría de las infecciones de VPH son resueltas rápidamente por el sistema inmune y no progresan a cáncer cervical. Debido a que el proceso de transformar células cervicales normales en cancerosas es lento, el cáncer ocurre en gente que han sido infectadas con HPV por un largo tiempo, usualmente una década o más.

Los VPH sexualmente transmitidos también pueden causar la mayor fracción de cáncer anales y aproximadamente el 25% de cáncer de boca y garganta (orofaringe). Este último comúnmente presente en el área de las amígdalas, y el VPH se enlaza con el incremento de cáncer oral en no fumadores.

Los tipos de VPH 6 y 11 pueden causar una rara condición conocida como papilomatosis laríngea recurrente (una papilomatosis respiratoria), en donde las verrugas se forman en la laringe o en otras áreas del tracto respiratorio. Esas verrugas pueden recurrir frecuentemente, y requerir cirugías repetitivas, interferir con la respiración, y en casos extremadamente raros progresar hacia cáncer.

Respecto a los tratamientos, no existe antiviricos específicos para el VPH (Gilaberte y Puig, 2000. *Farmacia Profesional*, 14 (12): 76-81), no hay ningún tratamiento que cure el 100% de los papilomas, y los distintos tratamientos de que se disponen van a prender destruir todas las células infectadas por el virus o lograr que el propio sistema inmunitario del individuo lo realice.

Existen tratamientos basados en fórmulas de mediana acidez o con agentes queratolíticos, para eliminar las células infectadas por el virus, el tejido de la verruga, con varias aplicaciones. Por ejemplo, soluciones de ácido salicílico al 20-40%, fórmulas magistrales de glutaraldehído en forma de gel al 10% o de solución acuosa al 5-10%, retinoides tópicos como la tretinoína al 0.025 – 0.05% para el tratamiento de verrugas planas, nitrato de plata, soluciones de cantaridina al 0.7%. Para tratar verrugas resistentes existen otras opciones, que incluyen el tratamiento por congelación (criocirugía), quemarlas por corriente eléctrica (electrocirugía), quemarlas con ácidos más fuertes, cirugía láser y resección quirúrgica. Chicharro y Alonso (2007. *Revista Española de Podología*, 18: 218-22) aconsejan comenzar por las modalidades más sencillas, menos dolorosas y menos costosas, así la primera línea de actuación serían los queratolíticos, destacando el ácido salicílico (20 – 40%), por su alta eficacia y su fácil aplicación con una tasa de curación entre el 60% y 80% (Gibbs y Harvey, 2003. *Cochrane Database Syst Rev.* (3):CD00178; Llorente *et al.*, 2003. *Podoscopia*, 22: 4-12; Llarden *et al.*, 2006. *Formación Médica Continuada en Atención Primaria* 13, 1: 45-54). En la segunda línea de actuación está la crioterapia, con este frío local se elimina hasta el 80% de verrugas plantares tipo mirmecia y un 50% en verrugas tipo mosaico, seguido de la inmunoterapia intralesional (antígeno cándida) y el laser pulsado. En la tercera línea de actuación se incluirían los citotóxicos (bleomicina intralesional y podofilino), los inmunomodulares (iniquimod, cimetidina) y la escisión quirúrgica. Estos tratamientos se suelen utilizar en verrugas recalcitrantes cuando han fallado la primera y segunda línea de actuación (Micali *et al.*, 2004. *American Journal of Clinical Dermatology*, 5: 311-317). Las recurrencias son muy comunes con la gran mayoría de los tratamiento ya que no logran eliminar el virus completamente (Gibbs *et al.*, 2003. *Cochrane Database Syst Rev.* (3):CD00178)

Por lo tanto, dada la gran incidencia de las infecciones por VPH, de las verrugas y, especialmente, de as verrugas o papilomas plantares y palmares, la variabilidad de tratamientos sin efectividad asegurada, el dolor ocasionado –tanto al tener la lesión como tras la aplicación de algunos tratamientos-, el deterioro de la calidad de vida por incapacidades funcionales y laborales, así como los costes de los tratamientos y bajas, es necesario encontrar un tratamiento para las infecciones por virus de VPH, y capaz de eliminar las lesiones cutáneas con una afectación mínima de los tejidos normales.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Los autores de la presente invención han identificado el efecto terapéutico de plantas del género *Crassula* y específicamente de la planta *Crassula argentea* y de sus extractos frente a enfermedades proliferativas, tanto benignas como malignas, y principalmente frente a enfermedades proliferativas de la piel, incluyendo las verrugas producidas por infecciones de virus del papiloma humano, y especialmente frente a las verrugas plantares. Este

tratamiento presenta las ventajas de que es indoloro, sencillo de aplicar por el propio paciente (autocuidados), de bajísimo coste, y además reduce la incapacidad funcional del enfermo prácticamente desde el inicio del tratamiento. Además, mejora el tiempo de la curación, disminuye el tamaño de los papilomas y reduce el dolor asociado al proceso con respecto al tratamiento con ácido salicílico.

5 Por tanto, un primer aspecto de la invención se refiere al material vegetal de plantas del género *Crassula*, los extractos de dichas plantas, o un principio activo obtenido a partir de dicho material vegetal o de los extractos, de ahora en adelante material vegetal, extracto o principio activo de la invención, para el tratamiento de enfermedades proliferativas o alternativamente, al uso de material vegetal de plantas del género *Crassula*, de los extractos de
10 dichas plantas, o de un principio activo obtenido a partir de dicho material vegetal o de los extractos, para el tratamiento de enfermedades proliferativas.

En esta memoria, por "material vegetal" se entiende tanto las partes aéreas o subterráneas de plantas u otros materiales vegetales tales como jugos, resinas, aceites grasos, aceites esenciales y cualesquiera otras sustancias de esta naturaleza, como combinaciones de los mismos, en estado bruto o en forma de preparaciones vegetales.

15 Los "extractos" son preparaciones concentradas de consistencia líquida, sólida o intermedia, obtenidas normalmente a partir de material vegetal, fresco o más preferiblemente desecado. Para algunas preparaciones, el material a extraer puede requerir un tratamiento previo, como por ejemplo, inactivación de enzimas, trituración o desengrasado. Los extractos se preparan por maceración, percolación o por otros métodos validados adecuados que utilizan etanol u otro disolvente. Después de la extracción, si es necesario, se eliminan las sustancias no
20 deseadas. Métodos de extracción son conocidos por el experto en la materia, y son descritos, por ejemplo pero sin limitarse, en la Real Farmacopea Española o en la Farmacopea Europea. Entre las tecnologías de extracción se encuentra la extracción en fluidos supercríticos y otros métodos más convencionales, como los de arrastre de vapor, los de extracción por solución (sólido – líquido o líquido - líquido) y los de extracción por centrifugación.

25 El término "medicamento", tal y como se usa en esta memoria, hace referencia a cualquier sustancia usada para prevención, diagnóstico, alivio, tratamiento o curación de enfermedades en el hombre y los animales. En el contexto de la presente invención, la enfermedad es una enfermedad proliferativa, preferiblemente es una enfermedad proliferativa de la piel o mucosas, aún más preferiblemente es una infección de virus del papiloma humano, y aún mucho más preferiblemente es la verruga plantar. El medicamento puede ser un medicamento herbario.

30 Los medicamentos herbarios se definen en esta memoria como productos medicinales acabados y etiquetados cuyos ingredientes activos están formados por partes aéreas o subterráneas de plantas u otros materiales vegetales o combinaciones de los mismos, en estado bruto o en forma de preparaciones vegetales. Los medicamentos herbarios pueden también contener ingredientes activos naturales orgánicos o inorgánicos que no son de origen vegetal.

35 Las preparaciones vegetales incluyen materiales vegetales triturados o pulverizados, extractos, tinturas, aceites grasos o esenciales, jugos obtenidos por expresión y preparaciones en cuya producción intervienen el fraccionamiento, la purificación o la concentración.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, el material vegetal es un preparado vegetal.

40 Por "planta" en esta memoria, se entienden todos los organismos que pueden ser clasificados dentro del reino *Viridiplantae*, que incluye las algas verdes y a las plantas terrestres (*Embryophyta*).

Los organismos del género *Crassula* pertenecen al Superreino *Eukaryota*, Reino *Viridiplantae*, Phylum *Streptophyta*, Orden *Saxifragales*, Familia *Crassulaceae*.

45 Las plantas del género *Crassula* son plantas herbáceas, en nuestras latitudes anuales; en otras latitudes perennes, arbustos o subarbustos suculentos. Hojas ± carnosas, opuestas, decusadas de ordinario, a veces soldadas formando una vaina basilar, generalmente simples, indivisas y enteras, planas, semicilíndricas, cilíndricas, ovoides, etc. Flores tetrámeras o pentámeras, excepcionalmente trímeras, simétricas, pequeñas y poco vistosas, solitarias, en parejas, en cimas agrupadas en fascículos sésiles o pedunculados, en inflorescencias tirsoideas o corimbosas, axilares o terminales. Sépalos libres o ± soldados en la base, ± suculentos. Corola persistente, generalmente blanca, a veces rosada, roja o de color carmín, pero solo en muy raras ocasiones amarilla; pétalos
50 erectos, estrellados, ± patentes, soldados en la base formando un tubo ± corto. Estambres libres y con los filamentos soldados en la base del tubo de la corola, alternipétalos; anteras ovadas, oblongas o subesféricas. Carpelos libres o soldados en la base, atenuados o contraídos en un estilo, graboso o papiloso en la sutura; estilo a veces muy corto o subnulo; rudimentos seminales 1-4 o numerosos en cada carpelo. Fruto polifolículo. Semillas 1-12 en cada folículo. Escamas nectarífera más cortas que los carpelos, hialinas, rojo-acastañadas o rosadas, de espatulazas a obovadas
55 o cuneadas.

El género está integrado por más de 300 especies, la mayor parte de ellas propias de África del Sur, otras de África tropical, América del Norte, Madagascar, la India, Europa y algunas, por último, de distribución

subcosmopolita.

Algunos autores segregan las especies herbáceas, diminutas (con todas sus partes reducidas), adaptadas a vivir dependiendo del medio húmedo (semiacuáticas), con una diferente apertura de los folículos y con menor número de rudimentos seminales, en un género autónomo, que se denominaría Tillada L. (tipo: *T. muscosa* L.). Todas las especies que espontáneamente se crían en la Península y en las Islas Baleares pertenecerían a este género.

Por el contrario, el género *Crassula*, s.str (tipo: *C. perfoliata* L.) pertenecen plantas que esporádicamente se pueden hallar como asilvestradas en España., como *C. lycopodioides* Lam, Encycl. 2: 173 (1783), *Crassula argentea* Thunb. (Nova Acta Phys.-Med. Acad. Caes. Leop.-Carol. Nat. Cur. 6: 329, 337. 1778, *C. rupestres* L. fil., Suppl. Pl.: 189 (1782) y *C. arborescens* Willd., Sp. Pl. 1: 1554(1798).

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la planta pertenece a la especie *Crassula argentea* Thunb. (Nova Acta Phys.-Med. Acad. Caes. Leop.-Carol. Nat. Cur. 6: 329, 337. 1778).

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la planta pertenece a la especie *Crassula ovata* (Mill.) Druce (Bot. Soc. Exch. Club. Brit. Isles: 617, 1917)

Los organismos de la especie *Crassula argentea* y *C. ovata* pertenecen al Superreino *Eukaryota*, Reino *Viridiplantae*, Phylum *Streptophyta*, Orden *Saxifragales*, Familia *Crassulaceae* y Género *Crassula*.

Las enfermedades proliferativas pueden ser benignas o malignas, y entre ellas se encuentran, por ejemplo pero sin limitarse, los tumores y las enfermedades proliferativas de la piel. Ejemplos de tumores incluyen pero sin limitación: cáncer pulmonar (por ejemplo, adenocarcinoma pulmonar), cánceres pancreáticos (tal como por ejemplo, carcinoma pancreático, carcinoma pancreático exócrino), cánceres de colon (por ejemplo, carcinomas colonorrectales, por ejemplo, adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), leucemias mieloides (por ejemplo, leucemia mielógena aguda (AML)), cáncer folicular de tiroide, síndrome mielodisplástico (MDS), carcinoma de vejiga y carcinoma epidérmico. Ejemplos de enfermedades proliferativas de la piel se encuentran, pero sin limitarse, queratosis actínica, carcinoma de células basales, carcinoma de células pavimentosas, histiocitoma fibroso, dermatofibrosarcoma protuberans, hemangioma, nevo flamígero, xantoma, sarcoma de Kaposi, mastocitosis, micosis fungoides, léntigo, nevo nevocelular, léntigo maligno, melanoma maligno, carcinoma metastático, psoriasis o infecciones productivas de virus del papiloma humano (VPH o HPV del inglés *human papillomavirus*) en el epitelio estratificado de la piel y mucosas de humanos, así como de una variedad de animales.

En otra realización preferida, la enfermedad proliferativa se selecciona de la lista que comprende: cáncer pulmonar, cánceres pancreáticos, cánceres de colon, leucemias mieloides, cáncer folicular de tiroide, síndrome mielodisplástico (MDS), carcinoma de vejiga, carcinoma epidérmico y enfermedades proliferativas de la piel. En otra realización preferida, la enfermedad proliferativa es una enfermedad proliferativa de la piel. En otra realización aún más preferida la enfermedad proliferativa de la piel se selecciona de la lista que comprende: queratosis actínica, carcinoma de células basales, carcinoma de células pavimentosas, histiocitoma fibroso, dermatofibrosarcoma protuberans, hemangioma, nevo flamígero, xantoma, sarcoma de Kaposi, mastocitosis, micosis fungoides, léntigo, nevo nevocelular, léntigo maligno, melanoma maligno, carcinoma metastático, psoriasis o infecciones de los virus del papiloma humano.

En otra realización aún más preferida, las enfermedades provocadas por la infección del virus del papiloma humano se selecciona de la lista que comprende: carcinoma de células escamosas de piel, neoplasia intraepitelial cervical, cáncer cervicouterino, cáncer de la mucosa oral, amígdala, faringe, laringe, esófago, mama, próstata, ovario, vulva, uretra, pene y de piel, tumores de estirpe melanocítica, verruga común, verruga plantar, verruga cutánea chata, verrugas genitales, epidermodisplasia verruciforme, hiperplasia focal epitelial (oral), o papilomas orales. En otra realización aún más preferida, la infección del virus del papiloma humano es la verruga plantar. En una realización particular la verruga plantar es producida por la infección del virus del papiloma humano tipo 1. En otra realización particular la verruga plantar es producida por la infección del virus del papiloma humano tipo 2. En otra realización particular la verruga plantar es producida por la infección del virus del papiloma humano tipo 4.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición, de ahora en adelante primera composición de la invención, que comprende el material vegetal, el extracto o un principio activo de la invención.

Dicha composición puede ser una composición farmacéutica. Por tanto, otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica, de ahora en adelante segunda composición de la invención, que comprende el material vegetal, el extracto o un principio activo de la invención.

Las composiciones de la presente invención pueden formularse para su administración a un animal, y más preferiblemente a un mamífero, incluyendo al hombre, en una variedad de formas conocidas en el estado de la técnica. Así, pueden estar, sin limitarse, en disolución acuosa estéril o en fluidos biológicos, tal como suero. Las disoluciones acuosas pueden estar tamponadas o no tamponadas y tienen componentes activos o inactivos adicionales. Los componentes adicionales incluyen sales para modular la fuerza iónica, conservantes incluyendo, pero sin limitarse a, agentes antimicrobianos, antioxidantes, quelantes, y similares, y nutrientes incluyendo glucosa,

dextrosa, vitaminas y minerales. Alternativamente, las composiciones pueden prepararse para su administración en forma sólida. Las composiciones pueden combinarse con varios vehículos o excipientes inertes, incluyendo pero sin limitarse a; aglutinantes tales como celulosa microcristalina, goma tragacanto, o gelatina; excipientes tales como almidón o lactosa; agentes dispersantes tales como ácido algínico o almidón de maíz; lubricantes tales como estearato de magnesio, deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; o agentes aromatizantes tales como menta o salicilato de metilo.

Por tanto, en una realización preferida de este aspecto de la invención, la composición farmacéutica puede comprender, además un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización preferida la composición farmacéutica comprende, además, excipientes. En otra realización preferida la composición farmacéutica puede comprender, además, otro principio activo.

Como se emplea aquí, el término “principio activo”, “sustancia activa”, “sustancia farmacéuticamente activa”, “ingrediente activo” ó “ingrediente farmacéuticamente activo” significa cualquier componente que potencialmente proporcione una actividad farmacológica u otro efecto diferente en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento, o prevención de una enfermedad, o que afecta a la estructura o función del cuerpo del hombre u otros animales. El término incluye aquellos componentes que promueven un cambio químico en la elaboración del fármaco y están presentes en el mismo de una forma modificada prevista que proporciona la actividad específica o el efecto.

Otro aspecto de la invención se refiere a una forma farmacéutica, de ahora e adelante forma farmacéutica de la invención, que comprende la segunda composición de la invención. En una realización preferida de este aspecto de la invención la forma farmacéutica de la invención se selecciona de la lista que comprende: emplasto, pomada, pasta, crema, solución, suspensión, emulsión, loción, linimento, gel, espuma, polvo, o cualquiera de sus combinaciones. En una realización aún mucho más preferida, la forma farmacéutica es un emplasto.

En esta memoria se entiende por “forma farmacéutica” la mezcla de uno o más principios activos con o sin aditivos que presentan características físicas para su adecuada dosificación, conservación, administración y biodisponibilidad.

Un “emplasto” o “parche” es una forma farmacéutica que consiste en una forma sólida o semisólida que contiene el o los principios activos y aditivos, extendidos sobre una tela, plástico o cinta adhesiva, que sirve como soporte y protección, además de tener un efecto oclusivo y acción macerante que permite además el contacto directo con la piel y se reblandece con la temperatura corporal.

Un “ungüento” o “pomada” es una forma farmacéutica que consiste en una preparación de consistencia blanda que contiene el o los principios activos y aditivos incorporados a una base apropiada que le da masa y consistencia. Se adhiere y se aplica en la piel y mucosas. Esta base puede ser liposoluble o hidrosoluble, generalmente es anhidra o con un máximo de 20 por ciento de agua. También se denomina unguento hidrofílico cuando contiene una base lavable o removible con agua.

Una “pasta” es una forma farmacéutica que consiste en una forma semisólida que contiene el o los principios activos y aditivos, hecha a base de una alta concentración de polvos insolubles (20 a 50 por ciento), en bases grasas o acuosas, absorbentes o abrasivos débiles combinados con jabones.

Una “crema” es una forma farmacéutica que consiste en una preparación líquida o semisólida que contiene el o los principios activos y aditivos necesarios para obtener una emulsión, generalmente aceite en agua, con un contenido de agua superior al 20 por ciento.

Una “solución” es una forma farmacéutica que consiste en un preparado líquido, transparente y homogéneo, obtenido por disolución de él o los principios activos y aditivos en agua, y que se utiliza para el uso externo o interno. En el caso de soluciones inyectables, oftálmicas y óticas deben ser soluciones estériles.

Una “suspensión” es una forma farmacéutica que consiste en un sistema disperso, compuesto de dos fases, las cuales contienen el o los principios activos y aditivos. Una de las fases, la continua o la externa es generalmente un líquido o un semisólido y la fase dispersa o interna, esta constituida de sólidos (principios activos) insolubles, pero dispersables en la fase externa. En el caso de inyectables deben ser estériles.

Una “emulsión” es una forma farmacéutica que consiste en un sistema heterogéneo, generalmente constituido por dos líquidos no miscibles entre sí; en el que la fase dispersa está compuesta de pequeños glóbulos distribuidos en el vehículo en cual son inmiscibles. La fase dispersa se conoce también como interna y el medio de dispersión se conoce como fase externa o continua. Existen emulsiones de tipo agua / aceite o aceite / agua y pueden presentarse como semisólidos o líquidos. El o los principios activos y aditivos pueden estar en la fase externa o interna.

Una “loción” es una forma farmacéutica que se puede presentar como solución, suspensión o emulsión, que contiene el o los principios activos y aditivos, y cuyo agente dispersante es predominantemente agua.

Un “linimento” es una forma farmacéutica que consiste en una presentación líquida, solución o emulsión

que contiene el o los principios activos y aditivos cuyo vehículo es acuoso, alcohólico u oleoso.

Una "jalea" es una forma farmacéutica que consiste en un coloide semisólido que contiene el o los principios activos y aditivos, cuya base hidrosoluble por lo general esta constituida por gomas como la de tragacanto, otras bases usadas son: la glicerina, pectina, alginatos, compuestos boroglicerinados, derivados sintéticos o sustancias naturales como la carboximetilcelulosa.

Un "gel" es una forma farmacéutica que consiste en preparación semisólida, que contiene el o los principios activos y aditivos, sólidos en un líquido que puede ser agua, alcohol o aceite, de tal manera que se forma una red de partículas atrapadas en la fase líquida.

Una "espuma" es una forma farmacéutica que consiste en una preparación semisólida, constituida por dos fases: una líquida que lleva el o los principios activos y aditivos, y otra gaseosa que lleva gas propulsor para que el producto salga en forma de nube.

El "polvo" es una forma farmacéutica que consiste en una forma sólida que contiene el o los principios activos y aditivos finamente molidos y mezclados para asegurar su homogeneidad.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de la segunda composición o de la forma farmacéutica de la invención, para la elaboración de un medicamento, o alternativamente, a la segunda composición o a la forma farmacéutica de la invención para su uso como medicamento.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de la segunda composición o de la forma farmacéutica de la invención, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades proliferativas, o alternativamente, a la segunda composición o a la forma farmacéutica de la invención para el tratamiento de enfermedades proliferativas. En una realización preferida de este aspecto de la invención donde la enfermedad proliferativa se selecciona de la lista que comprende: cáncer pulmonar, cánceres pancreáticos, cánceres de colon, leucemias mieloides, cáncer folicular de tiroide, síndrome mielodisplástico (MDS), carcinoma de vejiga, carcinoma epidérmico y enfermedades proliferativas de la piel.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención la enfermedad proliferativa de la piel se selecciona de la lista que comprende: queratosis actínica, carcinoma de células basales, carcinoma de células pavimentosas, histiocitoma fibroso, dermatofibrosarcoma protuberans, hemangioma, nevo flamígero, xantoma, sarcoma de Kaposi, mastocitosis, micosis fungoides, léntigo, nevo nevocelular, léntigo maligno, melanoma maligno, carcinoma metastático, psoriasis o enfermedades provocadas por infecciones de los virus del papiloma humano. En otra realización más preferida las enfermedades provocadas por la infección de los virus del papiloma humano se seleccionan de la lista que comprende: carcinoma de células escamosas de piel, neoplasia intraepitelial cervical, cáncer cervicouterino, cáncer de la mucosa oral, amígdala, faringe, laringe, esófago, mama, próstata, ovario, vulva, uretra, pene y de piel, tumores de estirpe melanocítica, verruga común, verruga plantar, verruga cutánea chata, verrugas genitales, epidermodisplasia verruciforme, hiperplasia focal epitelial (oral), o papilomas orales. Otra realización aún más preferida se refiere al uso de una composición farmacéutica o de una forma farmacéutica de la invención, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de verrugas, o alternativamente, a una composición farmacéutica o de una forma farmacéutica de la invención para su uso en el tratamiento de verrugas. Otra realización aún más preferida se refiere al uso de una composición farmacéutica o de una forma farmacéutica de la invención, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la verruga plantar, o alternativamente, a una composición farmacéutica o de una forma farmacéutica de la invención para su uso en el tratamiento de la verruga plantar. Otra realización aún más preferida se refiere al uso de una composición farmacéutica o de una forma farmacéutica de la invención, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la verruga palmar, o alternativamente, a una composición farmacéutica o de una forma farmacéutica de la invención para su uso en el tratamiento de la verruga palmar.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de la segunda composición o de la forma farmacéutica de la invención, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades virales, o alternativamente, a la segunda composición o a la forma farmacéutica de la invención, para el tratamiento de enfermedades virales. En una realización preferida de este aspecto de la invención, la enfermedad viral es una infección de un virus del papiloma humano. En otra realización más preferida, la infección del virus del papiloma humano da lugar a una verruga. En una realización aún más preferida, la verruga es una verruga plantar. En otra realización más preferida, la verruga es una verruga palmar.

Las composiciones y/o sus formulaciones pueden administrarse a un animal, incluyendo un mamífero y, por tanto, al hombre, en una variedad de formas, incluyendo, pero sin limitarse a, intraperitoneal, intravenoso, intramuscular, subcutáneo, intracecal, intraventricular, oral, enteral, parenteral, intranasal o tópica. Preferiblemente, la administración de las composiciones de la invención es tópica.

La dosificación para obtener una cantidad terapéuticamente efectiva depende de una variedad de factores, como por ejemplo, la edad, peso, sexo, tolerancia,... del mamífero. En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de materia vegetal de plantas del género *Crassula*, extractos o un principio activos obtenido a partir del material vegetal o de los extractos, que produzcan el

efecto deseado y, en general, vendrá determinada, entre otras causas, por las características propias de dichos profármacos, derivados o análogos y el efecto terapéutico a conseguir. Los “adyuvantes” y “vehículos farmacéuticamente aceptables” que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los vehículos conocidos por los técnicos en la materia.

5 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

10 DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Fig. 1. Caso 1 de verruga plantar. **A)** Imagen de la región afectada el 27.01.07. **B)** Imagen de la región afectada el 24.06.07. **C)** Imagen de la región afectada el 24.05.08. **D)** Imagen de la región afectada el 01.07.08 tras el tratamiento. **E)** Imagen de la región afectada el 21.10.10 tras el tratamiento.

15 **Fig. 2. Caso 2 de verruga plantar.** **A)** Imagen de la región afectada el 30.09.09. **B)** Imagen de la región afectada el 28.10.09. **C)** Imagen de la región afectada el 25.11.09. **D)** Imagen de la región afectada el 02.12.09 tras el tratamiento. **E)** Imagen de la región afectada el 03.02.10 tras el tratamiento.

Fig. 3. Caso de verruga palmar. **A)** Imagen de la región afectada el 23.12.09. **B)** Imagen de la región afectada el 17.02.10 tras el tratamiento.

EJEMPLOS

20 A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores.

Elaboración de una pomada a partir de material vegetal de *Crassula argentea*.

25 Se hierven a fuego lento dos cucharadas soperas de la planta en 200 g de vaselina durante aproximadamente diez minutos, es posible usar una sola planta o una mezcla de raíces frescas o secas, hojas o flores. Preferiblemente se emplean hojas. Alternativamente se puede utilizar como base una mezcla de diversos aceites en lugar de vaselina. Esta mezcla de aceites actúa como vehículo para los componentes activos y contribuye a que penetren a través de la piel, además de ayudar a conseguir la textura deseada.

Elaboración de compresas o emplastos a partir de material vegetal de *Crassula argentea*.

Las compresas o fomentos, así como las cataplasmas o emplastos, son un método muy eficaz para aplicar sustancias medicinales a la piel.

30 Una compresa se prepara con una tela (algodón, gasa) que se empapa en una infusión o decocción caliente sobre la zona afectada. El calor aumenta el efecto de las plantas, habrá que cambiar la compresa cuando se enfríe o colocar sobre ella un plástico.

El modo de actuar del emplasto es muy semejante al de una compresa, pero con la diferencia que se prepara con material vegetal sólido en lugar de líquido.

35 Para preparar emplasto se puede emplear la planta fresca o seca. En el primer caso, se deben aplicar las hojas o el material procedente de la raíz directamente sobre la piel o envuelto con una gasa fina. Si se trata de plantas secas, se prepara una pasta mediante la adición de agua caliente o vinagre de manzana, hasta que adquiera la consistencia adecuada. Para mantener la cataplasma caliente colocar una botella con agua caliente sobre la cataplasma.

40 También se puede aplicar la planta directamente sobre la piel. Cuando se aplica la planta directamente sobre la piel, conviene recubrir esta con un poco de aceite, con el fin de protegerla y facilitar la retirada posterior del emplasto.

Otras formas de preparación

Una infusión de hojas de *Crassula argentea* se prepara poniendo en remojo aproximadamente 4 cm³ de dichas hojas en 1 litro de agua, a una temperatura adecuada, y durante un tiempo no inferior a 10 minutos. Si se desea, se puede ejercer presión sobre el residuo antes de la administración.

5 Si se desea una infusión más potente, se pueden emplear 16 m³ de hojas por cada litro de agua. La infusión se puede preparar, también, a partir de agua que ha hervido previamente, o cociendo el residuo en el agua.

10 Una tintura se puede preparar poniendo en remojo el material vegetal de *Crassula argentea* en una solución de aproximadamente un 60% de etanol y un 40% de agua. Se puede emplear etanol puro, acetona, cloroformo, vinagre u otros agentes similares. El volumen de la solución resultante debe ser de 3 o 4 veces el volumen del material vegetal empleado. La mezcla debe agitarse, al menos ocasionalmente, en un periodo de alrededor de dos horas, con un máximo de extracción obtenido después de 6 horas. Si se deja la tintura toda la noche, produce excelentes resultados.

Se pueden prepara gotas reduciendo la tintura mediante calor, o mediante evaporación pasiva. Las gotas se concentran en un factor de aproximadamente 10 veces.

15 Se puede preparar una loción, una crema, o un champú, añadiendo a una loción, una crema, o un champú comercial gotas o tintura hasta alcanzar aproximadamente el 25% del volumen de dicha loción, crema, o champú.

Administración a pacientes con verrugas.

Se debe considerar el área de infección y la sensibilidad del paciente. Cuando la sensibilidad es elevada, se deben emplear infusiones. Las infusiones funcionan bien en el cuero cabelludo, o como baños para pies, área genital, o como ducha.

20 Las gotas, de mayor concentración, pueden emplearse en áreas menos sensibles, y se recomienda el empleo de tinturas o emplastos en estas áreas. Para el tratamiento de verrugas orales o de cuello, puede emplearse un aerosol o una loción.

Administración a pacientes con verrugas plantares (*verruca pedis*).

25 La forma farmacéutica más efectiva para el tratamiento de las verrugas plantares son los emplastos, incluso la aplicación directa de las hojas de la planta e el área afectada. La aplicación puede repetirse varios días, hasta la desaparición de la verruga plantar.

30 También se puede aplicar directamente la pulpa de la hoja de planta *Crassula argentea* que obtendremos al abrir la hoja longitudinalmente, como si fuésemos a hacer un bocadillo. La hoja debe tener un tamaño aproximado de 3 a 5 cm de largo, de 2 a 3 cm de ancho y unos 2 ó 3 milímetros de grosor. La aplicación deberá de ser diaria, por la noche, al acostarse, y consistirá en poner la parte de la pulpa en contacto directo con la lesión y sujetar la misma con un esparadrapo. Por la mañana retirar la planta.

La efectividad de este tratamiento se ha demostrado en más de 160 pacientes. En las Fig. 1, 2 y 3 se muestran imágenes de la evolución temporal de dos casos de verrugas plantares, y uno de verruga palmar,

REIVINDICACIONES

1. Uso de:

- a. material vegetal de plantas del género *Crassula*,
- b. los extractos de las plantas de (a), o
- c. de un principio activo de (a) ó (b),

5 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades proliferativas.

2. Uso de:

- a. material vegetal de plantas del género *Crassula*,
- b. los extractos de las plantas de (a), o
- c. de un principio activo de (a) ó (b),

10 según la reivindicación anterior, donde la planta pertenece a la especie *Crassula argentea*.

3. Uso de:

- a. material vegetal de plantas del género *Crassula*,
- b. los extractos de las plantas de (a), o
- c. de un principio activo de (a) ó (b),

15 según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde la enfermedad proliferativa se selecciona de la lista que comprende: cáncer pulmonar, cánceres pancreáticos, cánceres de colon, leucemias mieloides, cáncer folicular de tiroide, síndrome mielodisplástico (MDS), carcinoma de vejiga, carcinoma epidérmico y enfermedades proliferativas de la piel

4. Uso de:

- a. material vegetal de plantas del género *Crassula*,
- b. los extractos de las plantas de (a), o
- c. de un principio activo de (a) ó (b),

25 según la reivindicación 3, donde la enfermedad proliferativa de la piel se selecciona de la lista que comprende: queratosis actínica, carcinoma de células basales, carcinoma de células pavimentosas, histiocitoma fibroso, dermatofibrosarcoma protuberans, hemangioma, nevo flamígero, xantoma, sarcoma de Kaposi, mastocitosis, micosis fungoides, léntigo, nevo nevocelular, léntigo maligno, melanoma maligno, carcinoma metastático, psoriasis o enfermedades provocadas por la infección de los virus del papiloma humano.

5. Uso de:

- a. material vegetal de plantas del género *Crassula*,
- b. los extractos de las plantas de (a), o
- c. de un principio activo de (a) ó (b),

35 según la reivindicación 4, donde las enfermedades provocadas por la infección de los virus del papiloma humano se seleccionan de la lista que comprende: carcinoma de células escamosas de piel, neoplasia intraepitelial cervical, cáncer cervicouterino, cáncer de la mucosa oral, amígdala, faringe, laringe, esófago, mama, próstata, ovario, vulva, uretra, pene y de piel, tumores de estirpe melanocítica, verruga común, verruga plantar, verruga cutánea chata, verrugas genitales, epidermodisplasia verruciforme, hiperplasia focal epitelial (oral), o papilomas orales.

6. Uso de:

- a. material vegetal de plantas del género *Crassula*,
- b. los extractos de las plantas de (a), o
- c. de un principio activo de (a) ó (b),

40

según la reivindicación 5, para el tratamiento de la verruga plantar.

7. Composición farmacéutica que comprende materia vegetal de plantas del género *Crassula*, los extractos de dichas plantas o los principios activos según se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-6.

5 8. Composición farmacéutica según la reivindicación anterior, que además que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7-8, que además comprende otro principio activo.

10. Forma farmacéutica que comprende la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7-9.

10 11. Forma farmacéutica según la reivindicación anterior que se selecciona de la lista que comprende: emplasto, pomada, pasta, crema, solución, suspensión, emulsión, loción, linimento, jalea, gel, espuma, polvo, o cualquiera de sus combinaciones.

12. Uso de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7-9 o de una forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 10-11, para la elaboración de un medicamento.

15 13. Uso de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7-9 o de una forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 10-11, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades proliferativas.

20 14. Uso de una composición farmacéutica o de una forma farmacéutica según la reivindicación anterior, donde la enfermedad proliferativa se selecciona de la lista que comprende: cáncer pulmonar, cánceres pancreáticos, cánceres de colon, leucemias mieloides, cáncer folicular de tiroide, síndrome mielodisplásico (MDS), carcinoma de vejiga, carcinoma epidérmico y enfermedades proliferativas de la piel.

25 15. Uso de una composición farmacéutica o de una forma farmacéutica según la reivindicación 14, donde la enfermedad proliferativa de la piel se selecciona de la lista que comprende: queratosis actínica, carcinoma de células basales, carcinoma de células pavimentosas, histiocitoma fibroso, dermatofibrosarcoma protuberans, hemangioma, nevo flamígero, xantoma, sarcoma de Kaposi, mastocitosis, micosis fungoides, léntigo, nevo nevocelular, léntigo maligno, melanoma maligno, carcinoma metastático, psoriasis o enfermedades provocadas por infección de los virus del papiloma humano.

30 16. Uso de una composición farmacéutica o de una forma farmacéutica según la reivindicación 15, donde las enfermedades provocadas por la infección de los virus del papiloma humano se seleccionan de la lista que comprende: carcinoma de células escamosas de piel, neoplasia intraepitelial cervical, cáncer cervicouterino, cáncer de la mucosa oral, amígdala, faringe, laringe, esófago, mama, próstata, ovario, vulva, uretra, pene y de piel, tumores de estirpe melanocítica, verruga común, verruga plantar, verruga cutánea chata, verrugas genitales, epidermodisplasia verruciforme, hiperplasia focal epitelial (oral), o papilomas orales.

35 17. Uso de una composición farmacéutica o de una forma farmacéutica según la reivindicación 16, para el tratamiento de las verrugas.

18. Uso de una composición farmacéutica o de una forma farmacéutica según la reivindicación 17, para el tratamiento de la verruga plantar.

19. Uso de una composición farmacéutica o de una forma farmacéutica según la reivindicación 17, para el tratamiento de la verruga palmar.

A)



B)



C)



Fig. 1

D)



E)



Fig. 1 (continuación)

A)



B)



C)



Fig. 2

D)



E)



Fig. 2 (continuación)

A)



B)



FIG. 3



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201031296

②② Fecha de presentación de la solicitud: 31.08.2010

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	CN 1203091 A (PEOP. REP. CHINA) 30.12.1998, (resumen) [en línea] [recuperado el 22.12.2012] Recuperado de STN CAPLUS Database.	1-5,7-16
X	MEDICAL USES FOR JADE PLANTS. BETH, N.18.11.2009 [en línea] [recuperado el 22.12.2011] Recuperado de Internet: <URL:http://voices.yahoo.com/medicinal-uses-jade-plants-4918816.html?cat=68	1,2,5-13,16-19
X	EARTH CLINIC – JADE PLANT, 12.03.2007 [en línea] [recuperado el 22.12.2011] Recuperado de Internet: <URL:http://www.earthclinic.com/printpost.php?action=Feedback&id=3827&title=JADE PLANT	1,2,5-13,16-19
A	WO 205830 A2 (KANE, S. G.) 24.01.2002, página 6, líneas 17-22; páginas 18-20,33.	1,2,5-13,16-19
A	BEUSCHER, N. et al. Journal of Ethnopharmacology, 1994. Vol. 42, nº 2, páginas 101-109. ISSN 0378-8741, doi: 10.1016/0378-8741(94) 90103-1. Ver páginas 105,106.	4,5,7-12,15,16

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
26.12.2011

Examinador
A. Sukhwani

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K36/41 (2006.01)

A61P17/12 (2006.01)

A61P31/20 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, X-FULL, NPL, XPTK, CAPLUS, HEALSAFE, KOSMET, LIFESCI, PASCAL, SCISEARCH

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 26.12.2011

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1 - 19	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1 - 19	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

Consideraciones:

La presente invención tiene por objeto el uso de:

- a) material vegetal de plantas del género *Crassula*,
- b) los extractos de las plantas de a), o
- c) de un principio activo de a) o b),

para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades proliferativas (reivindicación 1), como cáncer pulmonar, cánceres pancreáticos, de colon, leucemias mieloides, cáncer folicular de tiroides, síndrome mielodisplásico (MDS), carcinoma de vejiga, carcinoma epidérmico y enfermedades proliferativas de la piel (reiv. 3).

Donde la planta pertenece a la especie *Crassula argentea* (reiv. 2).

El uso para enfermedades proliferativas comprende: queratosis actínica, carcinoma de células basales, carcinoma de células pavimentosas, histiocitoma fibroso, dermatofibrosarcoma protuberans, hemangioma, nevo flamígero, xantoma sarcoma de Kaposi, mastocitosis, micosis fungoides, lentigo, nevo nevocelular, lentigo maligno, carcinoma metastático, psoriasis o enfermedades provocadas por la infección de los virus del papiloma humano (reiv. 4).

El uso para enfermedades proliferativas que comprende carcinoma de células escamosas de piel, neoplasia intraepitelial cervical, cáncer cervicouterino, cáncer de la mucosa oral, amígdala, faringe, laringe, esófago, mama, próstata, ovario, vulva, uretra, pene y piel, tumores, verruga común, verruga plantar, verruga cutánea chata, verrugas genitales, epidermodisplasia verruciforme, hiperplasia focal epitelial, o papilomas orales (reiv. 5), en particular, el uso para el tratamiento de la verruga plantar (reiv. 6).

También es objeto de protección la composición farmacéutica que comprende material vegetal de plantas del género *Crassula*, los extractos o principios activos de dicha planta (reiv. 7) y un vehículo farmacéutico aceptable (reiv. 8), además de otro principio activo (reiv. 9) y la forma farmacéutica que comprende: emplasto, pomada, pasta, crema, solución, suspensión, emulsión, loción, linimento, jalea, espuma, polvo, o cualquiera de sus combinaciones (reiv. 11).

Por último es objeto de protección el uso de una composición farmacéutica o de una forma farmacéutica según las reivindicaciones anteriores, para la elaboración de un medicamento (reiv. 12) para el tratamiento de enfermedades proliferativas (reiv. 13) tales como las que se han enumerado en las reivindicaciones 3-5 (reivs. 14-16), en particular, para el tratamiento de las verrugas (reiv. 17) como la verruga plantar (reiv. 18) y la verruga palmar (reiv. 19).

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	CN 1203091 A (PEOP. REP. CHINA)	30.12.1998
D02	MEDICAL USES FOR JADE PLANTS. BETH, N. [en línea] [recuperado el 22.12.2011] Recuperado de Internet: <URL:http://voices.yahoo.com/medicinal-uses-jade-plants-4918816.html?cat=68	18.11.2009
D03	EARTH CLINIC – JADE PLANT, [en línea] [recuperado el 22.12.2011] Recuperado de Internet: <URL:http://www.earthclinic.com/printpost.php?action=Feedback&id=3827&title=JADE PLANT	12.03.2007
D04	WO 205830 A2 (KANE, S. G.)	24.01.2002
D05	BEUSCHER, N. et al. Journal of Ethnopharmacology, Vol. 42, nº 2, páginas 101-109. ISSN 0378-8741, doi: 10.1016/0378-8741(94) 90103-1.	1994

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**NOVEDAD y ACTIVIDAD INVENTIVA**

Los documentos citados **D01** a **D03** se refieren a *Crassula argentea* o planta del jade (sinónimo de *Crassula ovata* y *Crassula portulacaea*), siendo el más relevante el **D01**. En efecto,

- **D01** divulga un proceso de preparación de un polisacárido de *Crassula argentea* (CPS) que tiene efectos antiinflamatorios, anticáncer e inmoestimulantes, y que se puede utilizar en hemorroides, tumores, carcinomas (resumen), anticipando las características técnicas de las reivindicaciones 1-5, 7-16.

- **D02** se refiere a los usos medicinales de las plantas de jade, siendo el uso más común el de tratar las verrugas, abriendo la hoja para que la pulpa del centro se coloque sobre la verruga y se ajusta con un vendaje o esparadrapo (página 1).

- **D03** se refiere al mismo tratamiento de la pulpa de la planta del jade sobre la primera verruga o verruga madre a la que se fija con una cinta adhesiva o con un vendaje (comentario).

Los documentos **D02** y **D03** anticipan, pues, los usos de las reivindicaciones 1, 2, 5-13, 16-19.

Los documentos **D04** y **D05** son del estado de la técnica. Así,

- **D04** divulga el uso de extractos de plantas como las Crasuláceas para curar heridas y reparar la piel en humanos (página 6, líneas 17-22). Se presentan en distintos tipos de composiciones farmacéuticas, entre ellas de uso tópico, en forma de parches (páginas 18-20) o en cremas (página 33).

- **D05** se refiere a la actividad antiviral de plantas medicinales africanas y divulga la acción de dos especies de *Crassula* contra poliovirus y rinovirus (página 105, Tabla 2; página 106, Tablas 3).

Por ello, a la vista de los documentos D01 a D03, se puede concluir que las reivindicaciones **1 – 19** carecen de novedad según el Artículo 6 LP 11/86 y carecen de actividad inventiva según el Artículo 8 LP 11/86.