

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 057**

21 Número de solicitud: 201100167

51 Int. Cl.:
A61K 36/60 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 19/04 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación: **16.02.2011**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **12.09.2012**

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
12.09.2012

71 Solicitante/s:
**VALERIA LUCILA SAINZ PRESTEL
SANTIAGO AMÓN 31 4 TO A
28231 LAS ROZAS DE MADRID, ES**

72 Inventor/es:
**SAINZ PRESTEL, VALERIA LUCILA y
SAINZ GUTIERREZ, ADRIAN ALFONSO**

74 Agente/Representante:
No consta

54 Título: **USO DE UN EXTRACTO VEGETAL COMO PRINCIPIO ACTIVO PARA LA ELABORACIÓN DE UN PRODUCTO CON ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA PARA EL TRATAMIENTO DE LESIONES TISULARES Y PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DEL EXTRACTO**

57 Resumen:

La invención se refiere a la elaboración de un producto con actividad farmacológica para tratamiento de procesos infecciosos o traumáticos en los que se requiera regeneración de tejidos. El producto con acción farmacológica está caracterizado por contener al menos un extracto de la resina de los árboles de la familia Moraceae, género Ficus, especies Pertusa L.f y Eximia Schott.

ES 2 387 057 A1

USO DE UN EXTRACTO VEGETAL COMO PRINCIPIO ACTIVO PARA LA ELABORACIÓN DE UN PRODUCTO CON ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA PARA EL TRATAMIENTO DE LESIONES TISULARES Y PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DEL EXTRACTO

5

SECTOR DE LA TÉCNICA

La invención se encuadra dentro del sector de la medicina, más concretamente en el relativo al tratamiento de procesos infecciosos, traumáticos y de lesiones tisulares en general.

10

ESTADO DE LA TÉCNICA

Actualmente dentro del tratamiento de lesiones tisulares se viene investigando y aplicando diversos métodos y sustancias destinadas a lograr la regeneración de tejidos, avances que se encuentran en constante evolución y sobre los que se destinan importantes esfuerzos dada la complejidad que conlleva la regeneración de tejidos, especialmente los que se encuentran involucrados en procesos infecciosos.

En los casos de tratamiento de procesos que involucran tejido óseo se aplican materiales y métodos, que combinados o no, favorecen tres mecanismos básicos: osteogénesis, osteoconducción y osteoinducción (Patente U.S. nº 5.464.439). En los mecanismos de osteogénesis son comunes los procedimientos que favorecen la osteoconducción mediante la utilización de injerto de hueso autólogo, que aporta células osteocomponentes vivas, solo o combinado con plasma rico en factores de crecimiento o con proteínas morfogenéticas óseas (mecanismo osteoinductivo), método que aunque presenta complicaciones referidas a lisis del injerto o infección del mismo, es en la actualidad el más preconizado. Con referencia a la osteoinducción que alude al proceso de estimulación de la osteogénesis promoviendo la liberación de proteínas inductivas que facilitan la diferenciación celular, se utilizan sustancias como el plasma rico en factores de crecimiento que se obtiene de la sangre del propio paciente, las proteínas morfogenéticas óseas recombinantes humanas, especialmente rhBMP-2 y rhBMP-7 y los factores de crecimiento óseo, como el rhGDF-5 entre otros

(documento de patente WO0002905).

Respecto los procesos que involucran tejidos blandos, se conocen y aplican varios métodos que favorecen la regeneración tisular mediante procedimientos que como los injertos y trasposiciones de tejidos, los cultivos de células madre y la denominada ingeniería de tejidos (solicitud de patente española P200702694). Los métodos descritos dentro del estado de la técnica tienen dificultades en su aplicación para la regeneración tisular cuando se encuentran involucrados procesos infecciosos agudos y/o crónicos, por lo que se observa la necesidad y conveniencia de desarrollar métodos y productos nuevos que permitan el tratamiento eficaz de dichas patologías.

El uso de especie vegetales para el tratamiento de enfermedades y lesiones está ampliamente documentado desde épocas ancestrales, siendo que en la actualidad, según la Organización Mundial de la Salud, cerca del 25% de la farmacopea médica mundial está basada en los medicamentos derivados directamente de las plantas y aparentemente esto, directa o indirectamente, podría ampliarse en el transcurso de los años. No obstante, no se encuentra dentro de la literatura médica la utilización de productos basados en extractos vegetales que hayan probado actividad en la limpieza y cicatrización de lesiones que involucren destrucción de tejido óseo. Lo mismo se puede decir del tratamiento de lesiones de tejido blando, especialmente los casos de celulitis necrotizante sinérgica o de úlceras de presión, que determinan extensas áreas de necrosis tisular acompañadas de infecciones difíciles de yugular.

En Odontología se tienen combinaciones de extractos de diferentes plantas que incluyen entre sus componentes, un extracto del género *Ficus* en la prevención y/o tratamiento de procesos periodontales, sin embargo no se tiene referencia de su uso en forma aislada (como extracto único), ni tampoco para el tratamiento de procesos periapicales ni de lesiones de furca o en infecciones tras exodoncia, específicamente en alveolitis, ni en los casos de osteomielitis de maxilares.

El uso de resina *in toto* de diferentes especies de *Ficus* en medicina natural no es nuevo, ya que se conocen sus propiedades como antihelmíntico en varias regiones del mundo. Asimismo, se tienen descritas propiedades analgésicas, antiinflamatorias, rubefacientes, antirreumáticas en productos medicinales que utilizan la especie vegetal sola o en combinación con otras variedades .

Por otro lado, entre otros compuestos derivados de *Ficus* se conoce la ficina, que es una enzima proteolítica cuya actividad es ampliamente conocida y su aplicación industrial es común como ablandador de carne y en el aclaramiento de la cerveza.

Se han descrito composiciones basadas en extractos de algunas variedades de ficus, específicamente de *Ficus benghalensis*, *Ficus religiosa*, *Ficus infectoria* y *Ficus racemosa*, en combinación sinérgica con propiedades antimicrobianas y para la cicatrización de heridas (documento WO2005115090). La combinación sinérgica del extracto de dichas especies de vegetales se describe como eficaz para combatir una gran gama de bacterias como *Estafilococos aureus*, *Lutea Sareina*, *estreptococo pyogenes*, *estreptococo Pneumoniae*, *enterococos resistentes a vancomicina*, *E. Coli*, *Ps. Aeruginosa*, *S. Typhi*, de *E. coli* (MDR), *Acinetobacter*, *Proteus Mirabilis* entre otras.

En el documento de patente WO2005115090 asimismo se describe un método de tratar y curar quemaduras incluidas las químicas, eléctricas y por radiación, incluyendo lesiones determinadas por contusiones mediante la aplicación tópica de un compuesto de extractos de *Ficus religiosa*, *Ficus infectoria* y *Azadirachta* indica en mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Sin embargo, hasta la fecha no se ha descrito el uso de extractos de *Ficus pertusa* L. F ni *Ficus eximia* Schott, especies endémicas de América Central y América del Sur, aplicados en el tratamiento de lesiones infecciosas agudas que determinan necrosis extensas de tejido blando, como las que

ocurren en casos de celulitis necrotizante sinérgica, gangrena, úlceras de presión o en casos de fistulas enterocutáneas. Debido a la escasa distribución de ambas especies, ya que el *Ficus pertusa* se encuentra únicamente en las selvas tropicales que se extienden del sur de México hasta el Paraguay y el

5 *Ficus eximia* en las selvas tropicales de Bolivia, Brasil, Paraguay, Perú, Venezuela y Costa Rica, prácticamente no existen descripciones sobre usos industriales ni propiedades terapéuticas de dichas especies.

PROBLEMA TÉCNICO PLANTEADO

10 La elevada morbilidad y altas tasas de mortalidad, en ciertas patologías relacionadas con lesiones tisulares crónicas y agudas, hacen deseable la obtención de un producto que tenga acción farmacológica para el tratamiento de este tipo de lesiones y que permita su resolución de una manera eficaz, simple y segura.

15

La presente invención se basa en la utilización de un extracto natural, como compuesto esencial de un producto, cuya actividad favorece la regeneración tisular en procesos infecciosos agudos y crónicos, permitiendo su tratamiento de forma sencilla, efectiva y sin efectos adversos.

20

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN.

1. La presente invención tiene por objeto el uso del extracto de la resina del árbol de *Ficus pertusa* L.f y/o *Ficus eximia* Schott, como principio activo para la elaboración de un producto con actividad farmacológica para el

25 tratamiento de lesiones tisulares agudas y/o crónicas, tanto de tejido óseo como blando, en particular para la limpieza y cicatrización de lesiones osteomielíticas que involucren destrucción de tejido óseo; el favorecimiento de osteointegración de implantes; la consolidación de fracturas en general y en casos de pseudoartrosis; la prevención de

30 procesos infecciosos de tejido óseo; la limpieza y cicatrización de tejidos blandos, especialmente en casos de celulitis necrotizante sinérgica, úlceras de presión, pie de diabético y/o procesos con extensas áreas de necrosis tisular acompañadas de procesos infecciosos agudos; el tratamiento de procesos odontológicos periapicales; lesiones de furca;

osteomielitis de maxilar; alveolitis; periodontitis; como favorecedor de la osteointegración de implantes dentales y la prevención de procesos infecciosos de éstos.

5 La invención también tiene por objeto la obtención de un extracto de *Ficus pertusa* y/o *Ficus eximia*, como principio activo para la elaboración de un producto con actividad farmacológica para el tratamiento de lesiones tisulares agudas y/o crónicas, tanto de tejido óseo como blando

10 Un procedimiento ventajoso para la obtención de la resina sobre la que se realizará la extracción objeto de la invención, se realiza sobre árboles preferentemente adultos de la familia Moraceae del género *Ficus*, pudiendo realizarse indistintamente sobre las especies *Ficus pertusa* y *Ficus eximia*, aplicando preferentemente el siguiente procedimiento:

15

- Se realizan cortes oblicuos sobre la corteza haciendo coincidir el ápice inferior de cada corte con un canal vertical labrado en el tronco del árbol. En la parte inferior del canal se coloca un contenedor preferentemente de vidrio para recibir la exudación que brota por los cortes hechos en la corteza del árbol.

20

- Una vez obtenida la resina se la coloca en un recipiente herméticamente cerrado y se lo conserva preferentemente a una temperatura de 1° C y 4° C.

25 Un procedimiento ventajoso para la obtención del extracto consiste en realizar dos extracciones, en primer término, un extracto liquido-liquido mediante un solvente de mediana polaridad como por ejemplo el acetato de etilo, para luego efectuar el extracto sólido-liquido metanólico. De forma ventajosa el procedimiento podrá realizarse de la siguiente manera:

30

- Realización de un extracto liquido-liquido mediante la mezcla de la resina con un solvente de mediana polaridad, pudiendo utilizar a modo de ejemplo y sin efecto limitativo, acetato de etilo en una proporción

idealmente de 10 veces el volumen del solvente de mediana polaridad con respecto al volumen de la resina. Esta mezcla se mantiene en agitación a una temperatura de entre 30° C y 45° C, durante un periodo idealmente de 24 horas. Una vez separado el líquido de la primera extracción se repite el procedimiento por al menos dos veces más, logrando, por sedimentación, la separación de los extractos obtenidos y los residuos sólidos, obteniéndose por un lado un extracto líquido y un residuo sólido de color gris.

- El residuo sólido resultante de la separación del extracto con acetato de etilo, se mezcla con un solvente polar, pudiéndose utilizar, a modo de ejemplo y sin efecto limitativo, metanol, etanol, butanol u otros solventes polares, en una proporción idealmente de 2 veces el volumen del solvente polar con respecto al volumen del residuo. Esta mezcla se mantiene en agitación a una temperatura de entre 30° C y 45° C durante un periodo de 24 horas, para posteriormente obtener por sedimentación, la separación de los solutos indeseables, obteniéndose, una vez eliminado el solvente, un extracto líquido de color marrón oscuro. Este extracto una vez desecado, constituye el extracto sólido hidrosoluble que constituye el principio activo para la elaboración de un producto con actividad farmacológica para el tratamiento de lesiones tisulares agudas y/o crónicas, tanto de tejido óseo como blando .
- Cualquiera que sea el modo de preparación utilizado según la invención, se pueden añadir etapas posteriores que pretendan favorecer la conservación y/o la estabilización sin, por ello, modificar la naturaleza misma del extracto.

El extracto hidrosoluble obtenido según la descripción puede utilizarse como compuesto único o en combinación con vehículos farmacológicamente aceptables para su uso tópico.

La invención se comprenderá mejor y sus ventajas resaltarán más, a la luz de los ejemplos no limitativos siguientes, dados a título de ilustración únicamente.

Ejemplos ilustrativos de aplicación de la invención en lesiones odontológicas.

En febrero de 2.001 se inició un protocolo de ensayo clínico destinado a pacientes odontológicos, portadores de procesos periapicales crónicos y agudos en el que se realizaron 78 tratamientos en 68 sujetos con distintas afecciones como procesos periapicales crónicos, pulpitis abscedada e infecciosa, necrosis pulpar, gangrena pulpar, ampliado luego a casos de periodontitis y alveolitis. La cantidad de extracto depositado en el conducto en cada aplicación fue de 150 mgrs. y el número de aplicaciones varió de una a diez, durante el tratamiento.

Caso 1.- Mujer de 17 años, que presentaba absceso vestibular en pieza 4/6, con movilidad grado II. Radiológicamente obturación resinosa profunda, con lesión de furca y periapical distal. Se inició el 19 de febrero de 2.001 conductoterapia con 150 mgrs. del extracto de la resina de *Ficus Pertusa*, que fue depositado por medio de léntulo en el conducto dentario en su tercio proximal a la cámara pulpar. Evolucionó favorablemente y a los 11 días de la primera aplicación, con pieza fija y asintomática, la radiografía de control mostró regeneración cortical de furca y periapical. Luego de cinco aplicaciones la pieza fue obturada definitivamente el 16 de marzo de 2.001. En el último control realizado nueve años y medio después, se mantiene clínicamente asintomática y radiológicamente sin lesión.

Caso 2.- Varón de 52 años, portador de un jacket con corona de porcelana en la pieza 4/5 y antecedente de antigua apicectomía con tratamiento a retro. El 16 de octubre de 2.007, presentaba dolor agudo, la radiografía mostró un proceso periapical crónico. Ante la imposibilidad de retirar el perno intrarradicular, se labró un pequeño orificio directamente sobre el proceso periapical a través del cual se introdujo un pequeño fragmento de esponjita de colágeno embebida en 200 mgrs. del extracto de la resina del género *Ficus*, especie *Eximia Schott*, diluido en 1 cc de agua destilada estéril. No se combinó con medicación sistémica. En revisión a las 48 horas, el sujeto refirió estar asintomático y haber estado sin dolor desde que se realizó el

procedimiento descrito. Estando asintomático, un control radiográfico realizado un mes después, mostró la desaparición del área radiolúcida.

Caso 3.- Mujer de 35 años, post exodoncia de la pieza 2/4 presentó alveolitis seca, habiendo recibido como tratamiento múltiples legrados de la cavidad, asociados a antibióticoterapia y antiinflamatorios, generando estos últimos gastritis medicamentosa. En fecha 20 de diciembre de 2004 estando el sujeto con dolor agudo, se administra el extracto de la resina del género *Ficus* de la mezcla 50%/50% de las especies *Ficus pertusa* y *Ficus eximia*. El tratamiento consistió en depositar en la cavidad alveolar, un fragmento de esponjita de colágeno embebida en 200 mgs. del extracto diluido en 1 cc de agua destilada estéril y cierre primario de la encía. A partir de ese momento el sujeto presentó alivio de su sintomatología. En un control radiográfico realizado al año y medio del tratamiento, se constató la regeneración ósea con conservación del espacio, sin retracción ósea.

Ejemplos ilustrativos de aplicación de la invención otro tipo de lesiones óseas.

El extracto también puede ser aplicado en los casos de osteomielitis de cualquier tipo de huesos, para ello en aquellos pacientes que presentan una fístula bien constituida, se puede inyectar mediante una sonda fina tipo K-33 que se canaliza por el orificio externo, 200 mgrs. diluidos en 5 c.c. de agua destilada estéril, cada seis días mientras el orificio se mantenga viable, pudiendo variar en número desde dos hasta diez aplicaciones. En otros casos, si existe una cavidad abierta con el tejido óseo expuesto, se pueden realizar curaciones tópicas, empleando esponjas de colágeno o gasas embebidas en una solución estéril que incluya el extracto, en cantidad suficiente (3 Grs. / Litro).

Caso 1.- Mujer de 82 años, con diagnóstico de osteomielitis tuberculosa de diáfisis de Radio derecho, presentaba orificio fistuloso externo con secreción purulenta a nivel de cara anterior de antebrazo derecho desde hacían dos años. Al momento del examen refería dolor en miembro superior derecho, que requería medicación analgésica diaria. El 25 de junio de 2.004, se inicia tratamiento inyectando 300 mgrs. del extracto de la resina de *Ficus*

Pertusa, diluido en 5 c.c. de agua destilada estéril, a través de una sonda fina canalizada en el trayecto fistuloso. Se programaron aplicaciones semanales del extracto, siguiendo el mismo procedimiento. Luego de la segunda aplicación, el sujeto no requirió seguir con medicación analgésica. Luego de la
5 tercera aplicación, estando asintomática, habiendo desaparecido la secreción purulenta y con evidencias radiológicas de inicio de regeneración ósea, se comenzó tratamiento específico para la tuberculosis. Se aplicó el extracto durante nueve sesiones, habiendo tenido que forzar la introducción de la sonda en las últimas tres debido al proceso de cicatrización del orificio
10 fistuloso externo. Como resultado, el tejido óseo se restituyó ad integrum, tal cual se comprobó en las radiografías de control tomadas a los 12 y 18 meses después de iniciado el tratamiento, así como en la tomografía axial computarizada tomada a los tres años y medio. El sujeto se mantuvo asintomático a partir de la segunda semana del inicio de la medicación con el
15 extracto y conservó desde la primera aplicación su ritmo habitual de vida.

Caso 2.- Varón de 50 años, diagnosticado de osteomielitis de la rama ascendente izquierda del maxilar inferior, con afectación de la glándula parótida, presentando secreción purulenta por orificio submandibular lateral
20 izquierdo, neuralgia trigeminal, aumento de volumen de la mitad izquierda de la cara y trismus. Refirió el antecedente de haber tenido un implante dentario cuatro meses antes que fue removido un mes después por infección, habiendo sido sometido dos meses después a drenaje de absceso subcutáneo, mediante incisión submandibular izquierda. El 14 de abril de 2007, se inicia el
25 tratamiento con 300 mgrs. del extracto de la resina de *Ficus eximia*, diluido en 5cc. de agua destilada estéril, aplicado a través de una sonda fina canalizada en la fístula. Seis días después el sujeto refirió menor dolor, mejoró la apertura de la cavidad oral, disminuyó el volumen de la mitad izquierda de la cara y desapareció la supuración por el orificio que se encontró ocluido, por lo que
30 hubo necesidad de forzar la introducción de la sonda, para aplicar la segunda y última dosis del mismo extracto. Después de esta aplicación, el paciente retornó a sus labores habituales. La evolución fue favorable pese al grado de necrosis ósea que presentaba en la rama izquierda del maxilar, que incluía además una fractura del cóndilo, tal como se comprobó clínicamente y a

través de tomografías axiales computarizadas de control. Catorce meses después del tratamiento, mediante tomografía axial computarizada de control, se observó una restitución ad integrum del maxilar. Clínicamente se comprobó un mecanismo de masticación normal, presentando además por la parótida
5 izquierda una secreción salival normal.

Caso 3.- Varón de 31 años de edad, con el antecedente de fractura de ángulo izquierdo de maxilar inferior debida a un trauma facial, que determinó en el periodo de tiempo entre el 2 de febrero de 2007 y el 17 de mayo de
10 2.007, cinco intervenciones quirúrgicas de reducción, osteosíntesis e injerto óseo de cresta ilíaca, acompañadas de limpiezas y secuestrectomías por la osteomielitis implantada a partir del postoperatorio de la primera. Presentaba supuración fétida por fístula submaxilar izquierda, aumento de volumen de la región maseterina, dolor y limitada apertura oral. El 26 de noviembre de 2007
15 se efectuó una tomografía axial computarizada, en la que se apreció a nivel del injerto óseo lisis de la esponjosa, pseudo artrósis del mismo con ambos bordes del cuerpo mandibular, donde asientan dos miniplacas no osteointegradas. Se inicia el tratamiento con 300 mgrs. de la mezcla 50%/50% del extracto de la resina de *Ficus pertusa* y *Ficus eximia*, diluido en 5c.c. de
20 agua destilada estéril, aplicado a través de una sonda fina canalizada en el trayecto fistuloso, repitiéndose las aplicaciones del mismo extracto una vez por semana durante un mes. Al cabo de la cuarta sesión, se apreció disminución evidente del volumen de la región maseterina izquierda, mayor apertura de la boca, escasa secreción serosa y desaparición del dolor.
25 Mediante control de tomografía axial computarizada tomada a los dos años y cuatro meses de iniciado el tratamiento, se apreció osteointegración de los tornillos y miniplaca e integración del injerto a los bordes del maxilar constituyendo una sola pieza; por otra parte, se observó conservación en amplitud y altura del espacio dejado después de la exodoncia de la pieza 3/7,
30 realizada en el transcurso del tratamiento.

Ejemplos ilustrativos de aplicación de la invención en lesiones de tejidos blandos.

Se trataron con el extracto objeto de la invención, sujetos con patología infecciosa aguda que determinaba necrosis de tejido celular subcutáneo, específicamente Celulitis Necrotizante Sinérgica, úlceras de presión; lesiones en pie diabético; gangrena de orfejos; fistulas enterocutaneas de colon y
5 heridas con pérdida de substancia.

Caso 1.- Mujer de 29 años con un cuadro séptico, debido a celulitis necrotizante sinérgica que abarca periné, glúteo izquierdo, cara posterior y anterior de muslo izquierdo, labio mayor izquierdo en vulva y cuadrantes
10 inferiores de pared anterior de abdomen. Se realiza limpieza quirúrgica, quitando el tejido necrótico, quedando amplias zonas desprovistas de piel, que se cubren con gasas embebidas en 3 gramos de los extractos combinados en proporción de 50/50% de las resinas de *Ficus pertusa* y *Ficus eximia*, diluidos en un litro de solución salina isotónica. Adicionalmente se
15 realizó colostomía de descarga y sondaje vesical, además de soporte hidroelectrolítico y antibióticoterapia. Se realizaron curaciones cada tres días, retirando muy poca cantidad adicional de tejido necrótico, dejando siempre las gasas embebidas en la solución que contiene el extracto combinado antes mencionado en una proporción de 3 Grs. por litro de solución salina isotónica.
20 La evolución fue favorable, permitiendo cerrar al cabo de dos semanas algunas de las aéreas desprovistas de piel, como pared abdominal, y ambos muslos, quedando para cierre por segunda intención el glúteo izquierdo.

Caso 2.- Varón de 68 años diabético, con el diagnóstico de celulitis
25 necrotizante sinérgica en el muslo izquierdo comprendiendo un área extensa desprovista de piel y aponeurosis, que comprendía desde tercio superior de pierna en su cara anterior, ascendía por región patelar y tomaba los dos tercios inferiores de cara externa de muslo, con bordes de piel necróticos y tapizada de tejido necrosado y maloliente. El sujeto tenía antecedentes de
30 amputación de miembro inferior derecho a nivel de muslo, por haber presentado una celulitis necrotizante sinérgica, en años pasados. En fecha 22 de agosto de 2009 se inicia tratamiento en el que no se realizó ningún desbridamiento, cubriéndose simplemente toda el área con gasas embebidas en 3 Grs. del extracto de la resina de *Ficus pertusa* diluido en un litro de

solución salina isotónica. Al cabo de dos días se observó evidente mejoría de la infección, prosiguiéndose del modo descrito por cuatro aplicaciones más. A la conclusión del tratamiento quedaron los tejidos limpios, cubiertos de tejido de granulación, recomendándose proseguir con injertos de piel.

5

Caso 3.- Varón de 35 años, con antecedentes de epilepsia y paraplejia. Presenta sepsis debida a una Ulcera de Presión, profunda, infectada, que abarca toda la región sacro-lumbar, extendiéndose hacia ambos glúteos. En fecha 14 de junio de 2008, al margen de las medidas generales, se inicia tratamiento tópico aplicando esponjas de colágeno embebidas en 3 gramos del extracto de la resina de *Ficus eximia*, diluido en un litro de solución salina isotónica, sin ningún desbridamiento quirúrgico, repitiéndose por 8 veces, cada 4 días. Al cabo de la primera aplicación se evidenció la limpieza de la lesión y la presencia de tejido de granulación. Tras la octava aplicación se remitió al sujeto a cirugía reconstructiva.

10

15

CONCLUSIONES

La investigación sobre la actividad del extracto objeto de la invención junto con la evaluación de los casos estudiados en los protocolos preclínicos y clínicos demostraron las siguientes propiedades del mismo:

20

1.- Tiene un potente efecto analgésico y antiinflamatorio: Los resultados obtenidos en ensayos preclínicos, sobre ratones swiss macho de 20-25 gramos de peso indicaron que el extracto objeto de la invención, posee actividad capaz de bloquear las respuestas de tipo inflamatorio en animales, con un potente efecto analgésico en modelos de dolor tipo inflamatorio. Esto fue corroborado en los ensayos clínicos, ya que la mayoría de los pacientes estuvieron libres de dolor después de las primeras aplicaciones, lo que permitió evitar el uso de medicación analgésica o antiinflamatoria adicional en dichos protocolos.

25

30

2.- Tiene efecto antimicrobiano: Se realizaron cultivos y antibiogramas del material obtenido de conductos dentarios, demostrando in vitro buena sensibilidad contra bacterias gram positivas, especialmente *Estreptococo*

Pneumoniae. Esta propiedad explica la resolución del proceso infeccioso en los casos en lo que no se utilizó antibioticoterapia. Los casos de alveolitis se resolvieron rápidamente después del tratamiento. En los casos de osteomielitis de maxilar y huesos largos, en los que según los cultivos, se
 5 contó con la presencia de varios tipos de bacterias, incluido el bacilo de Koch, los resultados fueron siempre favorables, incluido el caso de una osteomielitis de tibia que mantenía un canal abierto expuesto, que no recibió antibióticoterapia adyuvante pese a lo cual, la supuración maloliente que presentaba desapareció completamente al cabo de la segunda aplicación del
 10 extracto objeto de la invención. Asimismo, en los casos de necrosis de tejido blando, la limpieza y asepsia realizada por el extracto en corto tiempo, es demostrativa de su eficacia antimicrobiana.

3.- Estimula la regeneración tisular: En los estudios clínicos realizados
 15 sobre afecciones dentales, la acción del extracto promovió en el 100% de los casos un crecimiento óseo muy regular, cubriendo totalmente el defecto o cavidad del hueso, regenerando no solo tejido esponjoso sino también cortical y ligamento periodontal. Se evidenció asimismo que en periodos cortos de aproximadamente una semana, la acción farmacológica del extracto promovió
 20 la fijación de piezas dentarias (casos con movilidad grado II, pasaron en una semana a movilidad grado I y en dos semanas fijación completa), incluso en piezas dentales que sufrieron reabsorción radicular. En seguimientos radiológicos, realizados sobre lesiones de maxilar y huesos largos tratados con el extracto objeto de la invención, se constató igualmente la uniforme
 25 reparación de las cavidades desprovistas de trama ósea. En las áreas expuestas de tejido blando se observó después de la primera curación, la acción farmacológica del extracto objeto de la invención para estimular la angiogénesis, notándose rápidamente tejido de granulación, el que cubre posteriormente el defecto.

30

4.- Atraviesa la barrera inflamatoria e infecciosa: En los estudios clínicos realizados sobre afecciones dentales, se observó a través del seguimiento radiológico del relleno osteogénico de la cavidad, que luego del tratamiento con el extracto objeto de la invención no quedaron lagunas o

nichos radiolúcidos que potencialmente podrían desencadenar nuevas infecciones. Asimismo, los estudios clínicos realizados sobre osteomielitis en general, demostraron a través de los controles radiológicos un crecimiento armónico del tejido óseo. En los casos de necrosis del tejido blando, se
5 apreció la acción de limpieza proteolítica que realiza el extracto objeto de la invención, limpiando rápidamente todas las áreas de la lesión.

5.- Es bioreabsorbible: En los protocolos de ensayos clínicos, se comprobó ésta propiedad del extracto, ya que en las consecutivas
10 conductoterapias, aplicaciones, revisiones y exploraciones, no se encontraron trazas de la medicación.

6.- Capacidad de difusión: En los estudios clínicos realizados sobre afecciones dentales, se observó que el extracto objeto de la invención se
15 difunde a través del conducto dental y de los canalículos dentinarios. De esta forma, en los casos en los que por las características de los conductos o por tratamientos previos, no fue posible llegar hasta el ápice de la raíz, la aplicación de la invención en un segmento medio, distal o incluso en la cámara pulpar, no interfirió en la resolución de la patología. Esto se pudo
20 determinar no solo en el seguimiento clínico sino en el de las placas radiográficas, en las que se comprobó que la obturación no llegó hasta el ápice y explica también el éxito alcanzado en la resolución de la infección y osteólisis de los casos de lesión de furca. En casos que por diversas razones no fue posible acceder al conducto, la capacidad de difusión del extracto
25 permitió realizar los tratamientos, mediante la aplicación del extracto a través de un pequeño orificio labrado directamente sobre el defecto periapical, para desde allí difundirse tanto al conducto dentario como a los canalículos dentinarios, corroborado esto por la resolución del cuadro patológico.

7.- Circunscribe rápidamente las lesiones infecciosas agudas: En los
30 estudios clínicos realizados sobre afecciones dentales, se observó que en los casos de infección aguda, el efecto farmacológico del extracto objeto de la invención promovió la circunscripción casi inmediata de las lesiones óseas.

8.- Estabilidad.- En el transcurso de la investigación se comprobó que los extractos mantuvieron su actividad sin disminuir su eficacia luego de cinco años de conservación a temperatura ambiente y sin ningún tipo de aditivo ni aislamiento hermético.

REIVINDICACIONES

1. Uso del extracto de la resina del árbol de *Ficus pertusa* L. f y/o *Ficus eximia* Schott, como principio activo para la elaboración de un producto con actividad farmacológica para el tratamiento de lesiones tisulares agudas y/o crónicas, tanto de tejido óseo como blando.
2. Procedimiento de obtención de un extracto polar de la resina del árbol de *Ficus pertusa* y/o *Ficus eximia* según la reivindicación 1 que comprende en primer término la obtención de la resina preferentemente de la corteza del árbol, para luego realizar un extracto líquido-líquido mediante un disolvente de mediana polaridad que posteriormente se elimina, para luego efectuar un extracto sólido-líquido metanólico.
3. Uso del extracto de la resina del árbol de *Ficus pertusa* y/o *Ficus eximia*, de acuerdo con la reivindicación 1, para la limpieza y cicatrización de lesiones osteomielíticas que involucren destrucción de tejido óseo.
4. Uso del extracto de la resina del árbol de *Ficus pertusa* y/o *Ficus eximia*, de acuerdo con la reivindicación 1, para el favorecimiento de osteointegración de implantes.
5. Uso del extracto de la resina del árbol de *Ficus pertusa* y/o *Ficus eximia*, de acuerdo con la reivindicación 1, para promover y acelerar la consolidación de fracturas óseas.
6. Uso del extracto de la resina del árbol de *Ficus pertusa* y/o *Ficus eximia*, de acuerdo con la reivindicación 1, para el tratamiento y consolidación de callo óseo en casos de pseudoartrosis.

30

7. Uso del extracto de la resina del árbol de *Ficus pertusa* y/o *Ficus eximia*, de acuerdo con la reivindicación 1, para la prevención de procesos infecciosos de tejido óseo.
- 5 8. Uso del extracto de la resina del árbol de *Ficus pertusa* y/o *Ficus eximia*, de acuerdo con la reivindicación 1, para la limpieza y cicatrización de tejidos blandos, en particular para el tratamiento de celulitis necrotizante sinérgica, úlceras de presión, pie diabético y/o procesos con extensas áreas de necrosis tisular acompañadas de procesos infecciosos agudos.
- 10 9. Uso del extracto de la resina del árbol de *Ficus pertusa* y/o *Ficus eximia*, de acuerdo con la reivindicación 1, para el tratamiento y/o prevención de procesos odontológicos periapicales.
- 15 10. Uso del extracto de la resina del árbol de *Ficus pertusa* y/o *Ficus eximia*, de acuerdo con la reivindicación 1, para el tratamiento de lesiones de furca.
- 20 11. Uso del extracto de la resina del árbol de *Ficus pertusa* y/o *Ficus eximia*, de acuerdo con la reivindicación 1, para el tratamiento de alveolitis.
12. Uso del extracto de la resina del árbol de *Ficus pertusa* y/o *Ficus eximia*, de acuerdo con la reivindicación 1, para el tratamiento de periodontitis.
- 25 13. Uso del extracto de la resina del árbol de *Ficus pertusa* y/o *Ficus eximia*, de acuerdo con la reivindicación 1, para favorecer la osteointegración de implantes dentales.
- 30 14. Uso del extracto de la resina del árbol de *Ficus pertusa* y/o *Ficus eximia*, de acuerdo con la reivindicación 1, para el tratamiento de fistulas enterocutáneas.



INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

51 Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	SANZ-BISET, J. et al. A first survey on the medicinal plants of the Chazuta valley (Peruvian Amazon). Journal of Ethnopharmacology, 2009. Vol. 122, nº 2, páginas 333-362. ISSN: 0378-8741. Doi: 10.1016/j.jep.2008.12.009	1, 6
A	YOUNG RAN PARK et al. Hexane-soluble fraction of the common fig, <i>Ficus carica</i> , inhibits osteoclast differentiation in murine bone marrow-derived macrophages and Raw 264.7 cells. Korean J. Physiol Pharmacol, 2009. Vol. 13, nº 6, páginas 417-424. Doi: 10.4196/kjpp.2009.13.6.417.	3 - 14
A	LANSKY, E. P. et al. <i>Ficus</i> spp. (fig): Ethnobotany and potential as anticancer and anti-inflammatory agents. Journal of Ethnopharmacology, 2008. Vol. 119, nº 2, páginas 195-213. ISSN: 0378-8741. Doi: 10.1016/j.jep.2008.06.025	9 - 14
A	ZAMORA-MARTINEZ, M. C. et al. Medicinal plants used in some rural populations of Oaxaca, Puebla and Veracruz, México. Journal of Ethnopharmacology, 1992. Vol. 35, nº 3, páginas 229-257. ISSN: 0378-8741. Doi: 10.1016/0378-8741(92)90021-I	9 - 14
A	MAHYAR, U. W. et al. Medicinal plants of Seberida (Riau Province, Sumatra, Indonesia). Journal of Ethnopharmacology, 1991. Vol. 31, nº 2, páginas 217-237. ISSN: 0378-8741. Doi: 10.1016/0378-8741(91)90007-Z	9 - 14
A	DE FEO, V. et al. Traditional phytotherapy in the Peninsula Sorrentina, Campania, Southern Italy. Journal of Ethnopharmacology, 1992. Vol. 36, nº 2, páginas 113-125. ISSN: 0378-8741. Doi: 10.1016/0378-8741(92)90010-O	1
A	COELHO-FERREIRA, M. Medicinal knowledge and plant utilization in an Amazonian coastal community of Marudá, Pará State (Brazil). Journal of Ethnopharmacology, 2009. Vol. 126, nº 2, páginas 159-175. ISSN: 0378-8741. Doi: 10.1016/j.jep.2009.07.016	1
A	WO 2005115090 A2 (MEHTA, D. S. et al.) 08.12.2005, páginas 2-4; reivindicaciones 1-10	1, 2, 8, 14

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
29.05.2012

Examinador
A. Sukhwani

Página
1/6



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

21 N.º solicitud: 201100167

22 Fecha de presentación de la solicitud: 16.02.2011

32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

51 Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2009141835 A2 (REHMAN, S. M. F. et al.) 26.11.2009, reivindicaciones 1-3, 6, 10	1, 14
A	MAHMOOD AMEEN ABDULLA et al. Role of <i>Ficus deltoidea</i> extract in the enhancement of wound healing in experimental rats. Biomedical Research, 2010. Vol. 21, nº 3, páginas 241-245. http://www.biomedres.org/journal/pdf/380.pdf	1, 9, 12
A	KALYON ROY et al. Wound healing potential of leaf extracts of <i>Ficus religiosa</i> on wistar albino strain rats. International Journal of Pharm Tech Research, 2009. Vol. 1, nº 3, páginas 506-508. ISSN: 0974-4304	2, 8, 14
A	TENE, V. et al. An ethnobotanical survey of medicinal plants used in Loja and Zamora-Chinchi, Ecuador. Journal of Ethnopharmacology, 2007. Vol. 111, nº 1, páginas 63-81. ISSN: 0378-8741. Doi: 10.1016/j.jep.2006.10.032	5

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
29.05.2012

Examinador
A. Sukhwani

Página
2/6

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K36/60 (2006.01)

A61P19/00 (2006.01)

A61P19/04 (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, LIFESCI, PASCAL, SCISEARCH, INTERNET

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 29.05.2012

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1 - 14	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1 - 14	SI
	Reivindicaciones	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 del extracto de la resina del árbol de *Ficus pertusa* L. y/o *Ficus eximia* Schott como principio activo para la elaboración de un producto con actividad farmacológica para el tratamiento de lesiones tisulares agudas y/o crónicas, tanto de tejido óseo como blando (reivindicación 1).

También es objeto de protección el procedimiento de obtención del extracto polar reivindicado que comprende obtención de la resina de la corteza del árbol, extracción líquido-líquido, mediante un disolvente de mediana polaridad, que se elimina para efectuar un extracto sólido-líquido metanólico (reiv. 2).

El extracto de la resina del árbol de *Ficus pertusa* y/o *Ficus eximia* se utiliza para la limpieza y cicatrización de lesiones osteomielíticas que involucren destrucción de tejido óseo (reiv. 3); para favorecer la osteointegración de implantes (reiv. 4); para promover y acelerar la consolidación de fracturas óseas (reiv. 5); para el tratamiento y consolidación de callo óseo en casos de pseudoartrosis (reiv. 6); para la prevención de procesos infecciosos de tejido óseo (reiv. 7); para la limpieza y cicatrización de tejidos blandos como celulitis necrotizante, úlceras de presión, pie diabético, y/o procesos de necrosis tisular acompañadas de procesos infecciosos agudos (reiv. 8).

El extracto también se utiliza para la prevención de procesos odontológicos periapicales, lesiones de furca, tratamiento de alveolitis y periodontitis, para favorecer la osteointegración de implantes dentales y para el tratamiento de fistulas enterocutáneas (reivindicaciones 9-14).

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	SANZ-BISET, J. et al. A first survey on the medicinal plants of the Chazuta valley (Peruvian Amazon). Journal of Ethnopharmacology, 2009. Vol. 122, nº 2, páginas 333-362	2009
D02	YOUNG RAN PARK et al. Hexane-soluble fraction of the common fig, <i>Ficus carica</i> , inhibits osteoclast differentiation in murine bone marrow-derived macrophages and Raw 264.7 cells. Korean J. Physiol Pharmacol, 2009. Vol. 13, nº 6, páginas 417-424	2009
D03	LANSKY, E. P. et al. Ficus spp. (fig): Ethnobotany and potential as anticancer and anti-inflammatory agents. Journal of Ethnopharmacology, 2008. Vol. 119, nº 2, páginas 195-213.	2008
D04	ZAMORA-MARTINEZ, M. C. et al. Medicinal plants used in some rural populations of Oaxaca, Puebla and Veracruz, México. Journal of Ethnopharmacology, 1992. Vol. 35, nº 3, páginas 229-257.	1992
D05	MAHYAR, U. W. et al. Medicinal plants of Seberida (Riau Province, Sumatra, Indonesia). Journal of Ethnopharmacology, 1991. Vol. 31, nº 2, páginas 217-237	1991
D06	DE FEO, V. et al. Traditional phytotherapy in the Peninsula Sorrentina, Campania, Southern Italy. Journal of Ethnopharmacology, 1992. Vol. 36, nº 2, páginas 113-125.	1992
D07	COELHO-FERREIRA, M. Medicinal knowledge and plant utilization in an Amazonian coastal community of Marudá, Pará State (Brazil). Journal of Ethnopharmacology, 2009. Vol. 126, nº 2, páginas 159-175	2009
D08	WO 2005115090 A2 (MEHTA, D. S. et al.)	08.12.2005
D09	WO 2009141835 A2 (REHMAN, S. M. F. et al.)	26.11.2009
D10	MAHMOOD AMEEN ABDULLA et al. Role of <i>Ficus deltoidea</i> extract in the enhancement of wound healing in experimental rats. Biomedical Research, 2010. Vol. 21, nº 3, páginas 241-245.	2010
D11	KALYON ROY et al. Wound healing potential of leaf extracts of <i>Ficus religiosa</i> on wistar albino strain rats. International Journal of Pharm Tech Research, 2009. Vol. 1, nº 3, páginas 506-508	2009
D12	TENE, V. et al. An ethnobotanical survey of medicinal plants used in Loja and Zamora-Chinchipec, Ecuador. Journal of Ethnopharmacology, 2007. Vol. 111, nº 1, páginas 63-81.	2007

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

Los documentos citados **D01** a **D12** se refieren a usos de plantas del género *Ficus*, siendo el más relevante el **D01**, porque divulga usos de las especies *Ficus pertusa* y *Ficus eximia*, objeto de la invención. En efecto,

- **D01** se refiere a un primer estudio de plantas medicinales de la Amazonia de Perú y divulga los usos de numerosas especies de *Ficus*, y las partes del árbol que se utilizan. En concreto, divulga que las especies *Ficus pertusa* y *Ficus eximia* se hace uso de la corteza para tratar el reumatismo (página 344). De las partes de las plantas utilizadas divulga que la más utilizada es la hoja, seguido de la corteza, y otras partes utilizadas sería la resina o látex (página 336, segunda columna, párrafo 3.3.), este documento no divulga los usos reivindicados de estas dos especies.

El resto de los documentos citados se refiere a otras especies de *Ficus*. Así:

- **D02** divulga que la fracción soluble en hexano de hojas de *Ficus carica* (higuera común) puede tener efectos terapéuticos en procesos de destrucción de hueso, en artritis reumatoide y reabsorción de hueso periodontal (página 417, primera columna; página 422, segunda columna; resumen), aunque este documento se acerque a varios de los usos reivindicados, la especie es distinta (*Ficus carica*), la parte de la planta distinta (hojas) y el disolvente hexano apolar distinto a los empleados, por lo que no anticipa las reivindicaciones de la solicitud en estudio.

- **D03** se refiere al género *Ficus* spp., a los agentes potenciales anticáncer y antiinflamatorios de este género. Divulga que el látex de la corteza, fruto y ramas jóvenes de *Ficus carica* y *Ficus sycomorus* se ha utilizado en el tratamiento de tumores (página 200, primera columna, penúltimo párrafo), el látex de *Ficus benghalensis* en dolores, contusiones, reumatismo, lumbago, etc. (página 204, Tabla 4), también el látex de distintas especies en eczema, dermatitis, dolor de dientes, etc. (página 205, Tabla 5), pero sin citar la especies reivindicadas.

- La utilización del látex de los *Ficus* para el dolor de muelas está divulgado en **D04** (página 242, primera columna, *Ficus* spp.), también en **D05** con las especies *Ficus padana* y *Ficus auriculata* (páginas 227, Moraceae, *Ficus padana*; página 231, último párrafo), en **D06**, el látex de *Ficus carica* para verrugas (página 120, segunda columna Moraceae, *Ficus carica*), mientras que en **D07** el látex es de *Ficus guianensis* para fracturas (página 169, continuación de Tabla 1, primera cita; página 171, segunda columna, párrafo 3.3).

En el resto de los documentos citados no se hace mención al látex o resina, sino a distintas partes de la planta como es el caso de **D08**, que divulga el uso de extractos *Ficus benghalensis*, *Ficus religiosa*, *Ficus infectoria* y *Ficus racemosa* para cicatrizar heridas (páginas 2-4; reivindicaciones 1-10), en el caso de **D09** es el uso de *Ficus religiosa*, junto con otras plantas para fístula (reivindicaciones 1-3, 6, 10).

También según **D10**, para cicatrizar heridas y dolores de muelas se utilizan las raíces y hojas del extracto acuoso de *Ficus deltoidea* (página 241, segunda columna; página 243, segunda columna) o en **D11** se divulga el uso de las hojas de *Ficus religiosa* para las heridas (página 506, 508) y en **D12**, distintas especies de *Ficus* para bronquitis, dolor inflamación, cistitis, huesos fracturados (página 71, líneas 112-114).

Ninguno de los documentos citando anticipa el uso del extracto de la resina del árbol *Ficus pertusa* y/o *Ficus eximia* para las utilidades reivindicadas.

Por ello, a la vista de los documentos citados D01 a D12, se puede concluir que las reivindicaciones **1 - 14** son nuevas de acuerdo al Artículo 6 LP 11/86.

ACTIVIDAD INVENTIVA

El objeto de usar un extracto de la resina del árbol de *Ficus pertusa* y/o *Ficus eximia* como principio activo para la elaboración de un producto con actividad farmacológica para el tratamiento de lesiones tisulares agudas y/o crónicas, tanto de tejido óseo como blando, no resulta evidente para el experto en la técnica a la vista de los documentos citados **D01 a D12**. En efecto,

- **D01** es el documento más relevante porque divulga el uso para reumatismo de la corteza de *Ficus pertusa* y *Ficus eximia*, pero no divulga el tratamiento de la resina del árbol para lesiones tisulares de tejido óseo o blando, ni para lesiones osteomielíticas, periodontales, etc.

- **D02** se refiere a otra especie *Ficus carica* y divulga los posibles efectos terapéuticos sobre procesos de destrucción de hueso o reabsorción de hueso periodontal pero lo hace con un extracto soluble en hexano, disolvente apolar, y a partir de hojas de esta especie.

- El resto de los documentos son estudios etnobotánicos sobre el género *Ficus* o especies concretas para dolor de muelas o para cicatrizar heridas, en algunos casos sin especificar si el uso de la resina o látex del árbol.

Puesto que el género *Ficus* comprende más de 750 especies, distribuidas por todos los continentes, el experto en la técnica no tendría por qué haber elegido las dos especies reivindicadas *Ficus pertusa* y *Ficus eximia*, y utilizar la resina de estos árboles para los usos reivindicados cuando en el estado de la técnica, estas especies solo están descritas su uso para reumatismo.

Por ello, a la vista de los documentos D01 - D12, se puede concluir que las reivindicaciones **1 - 14** tienen actividad inventiva según el Artículo 8 LP 11/86.