

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 797 056**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/122</b>	(2006.01)	<b>A61K 8/36</b>	(2006.01)	<b>A61Q 19/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/192</b>	(2006.01)	<b>A61K 8/365</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/7034</b>	(2006.01)	<b>A61K 8/60</b>	(2006.01)		
<b>A61K 36/68</b>	(2006.01)	<b>A61K 8/97</b>	(2007.01)		
<b>C07C 59/84</b>	(2006.01)	<b>A61Q 7/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 29/00</b>	(2006.01)	<b>A61Q 15/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 17/00</b>	(2006.01)	<b>A61K 9/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 19/02</b>	(2006.01)	<b>A61Q 19/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 11/14</b>	(2006.01)	<b>A61Q 19/06</b>	(2006.01)		
<b>A61K 8/35</b>	(2006.01)	<b>A61Q 19/08</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.01.2015 PCT/FR2015/050064**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.07.2016 WO16113473**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2015 E 15704040 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020 EP 3244882**

54 Título: **Compuestos o-quinónicos como agentes neutralizantes del óxido nítrico**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**01.12.2020**

73 Titular/es:  
**INSTITUT DES SUBSTANCES VÉGÉTALES  
(100.0%)  
19 rue Patrick Dépailler  
63000 Clermont-Ferrand, FR**

72 Inventor/es:  
**JEAN, DANIEL y  
POULIGON, MARYSE**

74 Agente/Representante:  
**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 797 056 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Compuestos o-quinónicos como agentes neutralizantes del óxido nítrico

5 La presente invención se refiere al campo del tratamiento de enfermedades y/o trastornos inflamatorios que resultan de un exceso de óxido nítrico (NO); más en particular tiene por objeto compuestos o-quinónicos como agentes neutralizantes del óxido nítrico y su uso terapéutico o cosmético.

10 El óxido nítrico (NO) es una de las moléculas más pequeñas producidas por los sistemas biológicos. Sus acciones son tan diversas en los organismos como las células capaces de producirlo. De hecho, su estado de radical libre relativamente inestable que le confiere su estructura electrónica (su semivida es de 5 segundos) le permite actuar sobre un gran número de moléculas más o menos sensibles a su acción en los procesos metabólicos celulares y extracelulares.

15 En los 80 se mostró que el óxido nítrico actuaba de manera específica como mediador de la dinámica vascular dirigiendo la relajación de los vasos. Durante los procesos inflamatorios, entre otras células, esta molécula es producida por células endoteliales (1,2) y macrófagos (3,4) mediante enzimas, las óxido nítrico sintasas (NOs), que catalizan la transformación de la arginina en citrulina. Estas enzimas existen de forma constitucional o son inducidas durante las reacciones inmunitarias, se habla entonces de iNOs. La vasodilatación es inducida por la estimulación de la guanilato ciclasa del músculo liso (5). El óxido nítrico también es formado por células endoteliales en respuesta a una variedad de sustancias como la bradiquinina (2), la histamina y la 5-hidroxitriptamina (6). El óxido nítrico también puede ser formado por macrófagos activados por lipopolisacáridos o citoquinas (6).

20 El óxido nítrico también tiene una función en la inmunidad gracias a su fuerte reactividad química que le permite participar en la lisis de gérmenes fagocitados por los macrófagos. En presencia del radical superóxido, el óxido nítrico se transforma en peroxinitrito, él mismo un agente particularmente agresivo como oxidante.

25 La inducción de la síntesis de óxido nítrico se ha mostrado durante la respuesta inflamatoria iniciada por productos microbianos durante infecciones o durante reacciones autoinmunitarias. Por lo tanto, el óxido nítrico es un mediador de la fisiología que tiene un lado positivo al regular la vasodilatación y participar en la función inmunitaria, y un lado negativo cuando es emitido en una cantidad demasiado grande.

Presente en exceso, puede producir una inflamación, una destrucción de células y tejidos y también puede causar una vasodilatación que induce dolor o hipotensión mortal durante los choques sépticos o anafilácticos.

30 Se ha mostrado en particular que el óxido nítrico influía en la proliferación de queratinocitos (7) y se han observado niveles muy altos de óxido nítrico plasmático en sujetos que presentan psoriasis (8), lo que sugiere la influencia de este mediador en esta enfermedad.

35 La atopía es una predisposición a la reacción amplificada de la respuesta inmunitaria. En su forma dermatológica, la dermatitis atópica afecta a aproximadamente 15% de los niños de países desarrollados. Se ha mostrado que está implicada una producción alta de óxido nítrico en la inflamación, vasodilatación y los daños oxidativos en las células y tejidos de la piel de sujetos que presentan una dermatitis atópica (9).

El óxido nítrico también está implicado en el eritema solar (10).

Del mismo modo, a nivel articular, el óxido nítrico está implicado en las manifestaciones inflamatorias de la artritis. También se ha demostrado en modelos animales que la administración de inhibidores de NOs reduce significativamente la inflamación del cartílago (22).

40 Con respecto a la respuesta inflamatoria sistémica a la que se refiere el choque séptico, produce una vasorrelajación generalizada debido a la producción masiva de óxido nítrico, lo que se traduce en una hipotensión que puede conducir a la muerte en ausencia de un tratamiento adecuado aplicado en forma urgente (11). Este mecanismo también es el que se desarrolla durante el choque anafiláctico (12).

45 En consecuencia, aunque a veces puede ser deseable suministrar óxido nítrico a un órgano al que le falta, como es el caso, por ejemplo, en la hipertensión crónica asociada con subsiguiente infarto de miocardio o para prevenirlo, en muchos otros casos, sería necesario neutralizar este mismo óxido nítrico con el fin de reducir sus efectos nocivos, ya sea de forma ambulatoria como en la dermatitis atópica, eccema, psoriasis, tos o artrosis, o sea de forma masiva en forma urgente para tratar los colapsos asociados con el choque séptico o anafiláctico.

50 La producción de óxido nítrico se puede reducir inhibiendo las óxido nítrico sintasas (NOs), enzimas que lo liberan a partir de la L-arginina, o neutralizando el óxido nítrico de manera química o capturándolo con agentes complejantes adecuados.

Se conocen inhibidores de NOs, entre ellos los derivados de arginina, como los derivados metilados, nitrados o propilados de este aminoácido (13), pero su uso en tratamiento terapéutico sistémico conlleva graves inconvenientes (14). De hecho, la inhibición de las NOs es difícil de controlar y para evitar una sobredosis que puede conducir a

hipertensión pulmonar, a menudo es necesario administrar óxido nítrico gaseoso por vía respiratoria al mismo tiempo que el inhibidor de NOs, mientras se vigilan los parámetros cardiovasculares del paciente. Este inconveniente podría deberse a la falta de especificidad de los inhibidores usados frente a las diferentes isoformas de las NOs, pero por el momento, ningún inhibidor específico ha demostrado su eficacia y fiabilidad en estudios clínicos.

- 5 Se han propuesto inhibidores de NOs para tratar trastornos estéticos de la piel (15, 16), enfermedades que implican una actividad inflamatoria o respuestas a citoquinas proinflamatorias (23), pero su uso está limitado por los efectos secundarios nocivos que pueden manifestar, tales como la hipertensión arterial, y el hecho de que estos inhibidores sean todos productos sintéticos, mientras que los consumidores prefieren hoy en día recurrir a sustancias de origen natural.
- 10 También existen moléculas capaces de neutralizar el óxido nítrico, como la hemoglobina, que se considera la molécula de referencia en este campo, y varias moléculas sintéticas como la carboxi-2-fenil-4,4,5,5-tetrametilimidazolina-1-oxil-3-óxido (carboxi-PTIO) (17) y derivados de rutenio (18). El uso de todas estas moléculas conlleva inconvenientes en particular para aplicaciones terapéuticas y cosméticas; a modo de ejemplo, los derivados de rutenio se consideran potencialmente tóxicos y cancerígenos.
- 15 Aparte de estos tres grupos de moléculas, se ha propuesto un gran número de otros componentes de origen vegetal como posibles agentes neutralizantes del óxido nítrico, como los flavonoides y, más en general, los polifenoles. Pero la evaluación de su efecto neutralizante por el método de Griess que mide el ion  $\text{NO}_2^-$ , no permite evaluar el efecto real de la molécula ensayada. De hecho, cualquier antioxidante capaz de reducir la concentración de radicales de oxígeno en el medio es un inhibidor de la reacción que conduce del NO al ion  $\text{NO}_2^-$  y, por lo tanto, el método de Griess proporciona una indicación errónea del efecto real de la molécula en su poder neutralizante del óxido nítrico, ya que es imposible distinguir entre el poder antioxidante y el poder neutralizante frente al óxido nítrico.
- 20

Con el objetivo de tener una apreciación real del efecto neutralizante del compuesto frente al óxido nítrico, los autores de la invención han desarrollado un método específico in vitro que evalúa directamente la concentración de óxido nítrico en el medio y que mide la neutralización en tiempo real en presencia de las moléculas ensayadas; el ejemplo I describe este método.

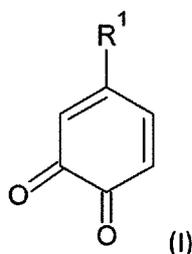
25

Para esto, el óxido nítrico se prepara en un recipiente separado llevando a cabo la reducción del nitrito de sodio mediante sulfato ferroso y es arrastrado por una corriente de nitrógeno gaseoso a otro recipiente que contiene el producto de ensayo en disolución en un tampón. En esta disolución se coloca una sonda amperométrica que mide en tiempo real la corriente producida por la presencia de óxido nítrico en disolución.

- 30 Una vez provistos de este método específico de evaluación de la neutralización del óxido nítrico, los autores de la invención pudieron confirmar el efecto neutralizante de ciertas moléculas conocidas como tales, como la hemoglobina, pero descubrieron también de forma sorprendente que ciertas moléculas descritas como buenos neutralizantes del óxido nítrico en realidad no lo eran, una vez examinadas por este método específico, en particular flavonoides como la quercetina, la catequina y la luteolina.
- 35 También identificaron moléculas que resultaron ser muy buenos neutralizantes del óxido nítrico y que nunca se habían descrito como tales.

Así, la presente invención se dirige a la identificación de compuestos que neutralicen eficazmente el óxido nítrico, que se puedan usar fácilmente en terapia o en cosméticos y que no presenten los inconvenientes de los descritos anteriormente.

- 40 La presente descripción describe un compuesto de fórmula (I):



en la que R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que comprende:

- $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^2$

con R<sup>2</sup> que puede representar:

- 45 - H, una cadena de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> lineal, opcionalmente sustituido con una o varias funciones seleccionadas entre las funciones hidroxilo y ácido carboxílico, con un ciclo bencénico, un difenol o un radical cafeoil;

- Un ciclo C<sub>6</sub> saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con una o varias funciones seleccionadas entre las funciones hidroxilo y ácido carboxílico y/o con un radical cafeoiló;

- La fórmula -Y-O-X-(3,4)difenol (II) con:

5 . Y es un ciclo de piranosa, sustituido con un -CH<sub>2</sub>-OH y al menos una función hidroxilo y opcionalmente sustituido con una ramnosa;

. X que puede representar la cadena -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-;

• -Z-O-R<sup>3</sup>

Con:

- Z que puede representar la cadena -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CH(COOH)-;

10 - R<sup>3</sup> que puede representar:

. -CO-CH=CH-(3,4)difenol o

. La fórmula -W-O-CO-CH=CH-(3,4)difenol (III) siendo W un ciclo de piranosa, sustituido con un -CH<sub>2</sub>-OH y al menos una función hidroxilo y opcionalmente sustituido con una ramnosa;

para su uso para la prevención y/o tratamiento de enfermedades y/o trastornos que resultan de un exceso de NO.

15 Por fisiológicamente aceptable, se entiende compatible con la administración a un sujeto, preferiblemente un mamífero, por cualquier vía de administración.

El exceso de NO se puede determinar midiendo la tasa de nitratos en el suero sanguíneo (9). Por lo tanto, se considera que un individuo humano presenta un exceso de NO cuando su concentración en nitratos en el suero sanguíneo es superior o igual a 14 mmol/l, en particular 30 mmol/l o incluso 50 mmol/l.

20 Según la invención, el compuesto de fórmula (I) es tal que R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que comprende:

• -CH=CH-COOR<sup>2</sup>

representando R<sup>2</sup> la fórmula -Y-O-X-(3,4)difenol (II) con:

. Y representa un ciclo de piranosa, sustituido con un -CH<sub>2</sub>-OH y al menos una función hidroxilo y sustituido con una ramnosa;

25 . X representa la cadena -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;

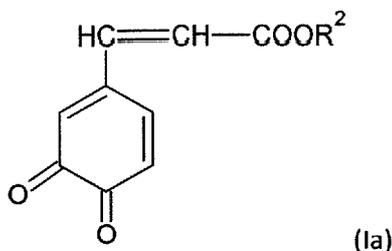
• -Z-O-R<sup>3</sup>

Con:

- Z representa la cadena -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;

30 - R<sup>3</sup> representa la fórmula -W-O-CO-CH=CH-(3,4)difenol (III) representando W un ciclo de piranosa, sustituido con un -CH<sub>2</sub>-OH y al menos una función hidroxilo y sustituido con una ramnosa.

Según una variante de la presente descripción, esta se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) tal que:



pudiendo R<sup>2</sup> representar:

35 - H, una cadena de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> lineal, opcionalmente sustituido con una o varias funciones seleccionadas entre las funciones hidroxilo y ácido carboxílico, con un ciclo bencénico, un difenol o un radical cafeoiló;

- Un ciclo C<sub>6</sub> saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con una o varias funciones seleccionadas entre las

funciones hidroxilo y ácido carboxílico, y/o con un radical cafeoilo;

- La fórmula -Y-O-X-(3,4)difenol (II) con:

. Y es un ciclo de piranosa, sustituido con un -CH<sub>2</sub>-OH y al menos una función hidroxilo y opcionalmente sustituido con una ramnosa;

5 . pudiendo X representar la cadena -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-.

Según una variante de la invención, esta se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal que:

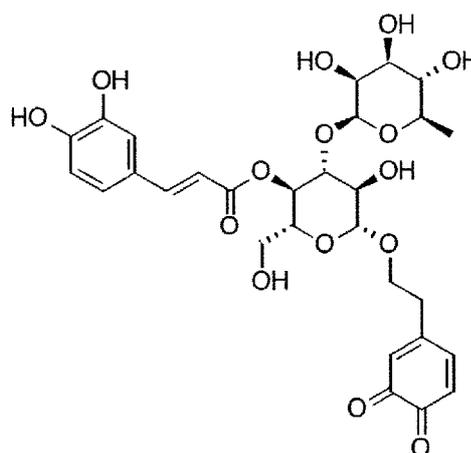
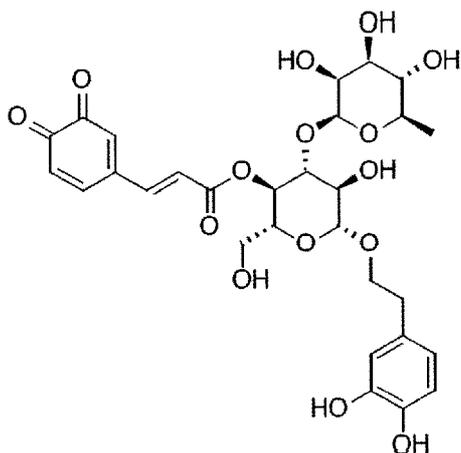
- R<sup>1</sup> es -CH=CH-COOR<sup>2</sup> y R<sup>2</sup> responde a la fórmula -Y-O-X-(3,4)difenol (II) siendo Y glucosa sustituida con una ramnosa y X representa la cadena -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; o

- R<sup>1</sup> es -Z-O-R<sup>3</sup> representando Z la cadena -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;

10 y R<sup>3</sup> representa la fórmula -W-O-CO-CH=CH-(3,4)difenol (III) siendo W una glucosa sustituida con una ramnosa.

Según una variante preferida de la invención, esta se refiere a los compuestos citados antes o a sus sales fisiológicamente aceptables para su uso para la prevención y/o tratamiento de enfermedades y/o trastornos que resultan de un exceso de NO:

- La quinona del verbascósido se presenta en 2 formas:



15

Primera forma de la quinona del verbascósido

Segunda forma de la quinona del verbascósido

Por cadena de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> lineal, opcionalmente sustituido, se indica una cadena hidrocarbonada de 1 a 3 átomos de carbono, saturada, lineal, opcionalmente sustituida, tal como metilo, etilo o propilo.

Por función hidroxilo, se indica el grupo -OH.

20 Por función carboxílica, se indica el grupo -COOH.



Por ciclo bencénico, se indica el grupo funcional aromático de fórmula bruta C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>:

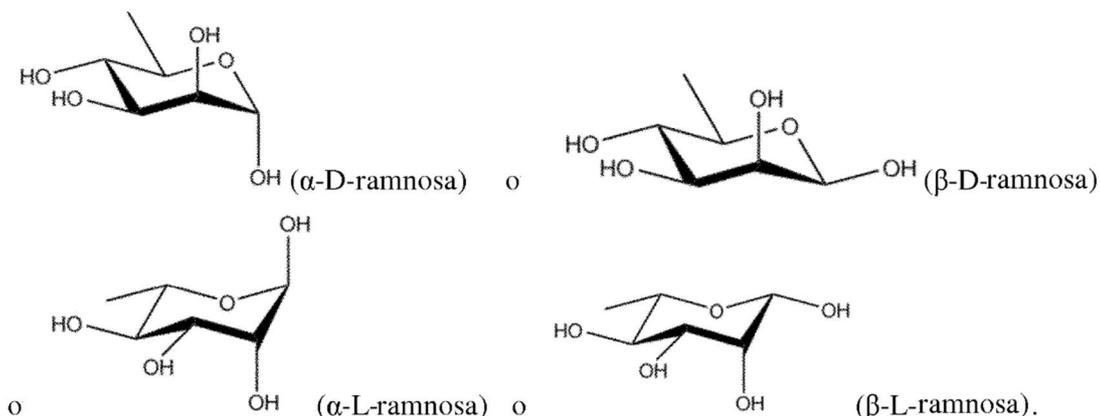
Por difenol, se indica un compuesto aromático, constituido por un ciclo bencénico y dos funciones hidroxilo, de fórmula bruta C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>.

Por radical cafeoilo, se indica el radical derivado del ácido cafeico, de fórmula: -O-CO-CH=CH-(3,4)difenol.

25 Por ciclo de piranosa, se indica un ciclo C<sub>6</sub> saturado, constituido por 5 átomos de carbono y un átomo de oxígeno.

A modo de ejemplo, se puede citar la glucosa que tiene un ciclo de piranosa sustituido con un -CH<sub>2</sub>-OH y 4 hidroxilos -OH.

Por ramnosa, se indica la osa en su conformación D o L, en su forma α o β, de fórmula:



Los compuestos de fórmula (I) se pueden sintetizar químicamente o extraer de plantas.

Como ejemplo, se puede mencionar la ortoquinona del ácido cafeico que se puede obtener cristalizada por oxidación del ácido cafeico con o-cloranilo, según un método descrito en la técnica anterior (20, 21).

- 5 Alternativamente, la ortoquinona del ácido cafeico se puede extraer de plantas tales como *Salvia officinalis*, *Mentha spicata*, *Cinnamomum verum*, *Thymus vulgaris*.

El experto en la técnica conoce los métodos de extracción de compuestos químicos a partir de plantas. Entre estos métodos, se pueden mencionar la maceración de hojas de plantas en agua (25), la extracción usando disolventes químicos, con un fluido supercrítico como el CO<sub>2</sub>, la nanofiltración.

- 10 La quinona del verbascósido se puede extraer de plantas de la familia Lamiaceae (*Phlomis*, *Scrophulariaceae*, *Verbascum phlomoides*, *Verbascum mallophorum*), o de la familia de *Buddlejaceae* (*Buddleja globosa*, *Buddleja cordata*), o de la familia de *Bignoniaceae* (*Pithecoctenium* sp, *Tynanthus panurensis*), o de la familia de *Orobanchaceae* (*Cistanche* sp, *Orobanche rapum-genistae*), en la familia de *Plantaginaceae* (*Plantago lanceolata*, *Verbenaceae*, *Verbena officinalis*, *Aloysia citrodora*) en la familia de *Oleaceae* (*Olea europaea*) en la familia de *Lentibulariaceae* (*Pinguicula lusitanica*) y en la familia de *Byblidaceae* (*Byblis liniflora*).

Además, los autores de la invención han demostrado, de forma sorprendente y contraria a lo que se suponía en la técnica anterior (19), que un extracto de una planta conocida por su efecto antiinflamatorio, el llantén menor (*Plantago lanceolata*), no debe su efecto antiinflamatorio al glucósido fenilhidantoico, el verbascósido que contiene, sino a la quinona que deriva de este polifenol.

- 20 Por lo tanto, según otra variante de la invención, esta se refiere a un extracto de *Plantago lanceolata* enriquecido selectivamente en quinona de verbascósido; dicho extracto de *Plantago lanceolata* enriquecido en quinona de verbascósido se obtiene preferiblemente a partir de partes aéreas de la planta por maceración alcohólica; dicho extracto se puede obtener según el procedimiento descrito en el ejemplo 5. Este extracto particular produce un efecto significativo de neutralización del NO.
- 25 La invención se refiere más en particular al uso de un compuesto o un extracto de *Plantago lanceolata* según la invención para la prevención y/o tratamiento de enfermedades y/o trastornos inflamatorios.

- 30 En particular, los compuestos o el extracto de *Plantago lanceolata* según la invención son útiles para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades y/o trastornos inflamatorios cutáneos tales como psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, irritación cutánea, reacción de hipersensibilidad de contacto, manifestaciones alérgicas cutáneas, vasodilatación excesiva, rosácea, eritema solar, acné.

Los compuestos o el extracto de *Plantago lanceolata* según la invención también son útiles para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades y/o trastornos inflamatorios articulares tales como la artritis, que comprende artritis reumatoide, artritis infecciosa y osteoartritis, artrosis, poliartritis reumatoide, espondiloartritis anquilosante, lupus eritematoso, condritis.

- 35 Los autores han mostrado que extractos de *Plantago lanceolata* permitirían una reducción del número de accesos de tos en cobayas (24). Los compuestos o el extracto de *Plantago lanceolata* según la invención se pueden usar para prevenir o tratar la tos, ya sea que esté asociada con una enfermedad de las vías respiratorias, tal como bronquiolitis del lactante, bronquitis, resfriado, tosferina, tuberculosis, un cáncer de pulmón o asociado con un estado y/o ambiente particular como es el caso de tos del fumador o causada por tabaquismo pasivo, tos alérgica, tos asociada con asma o reflujo gastroesofágico.

Los compuestos o el extracto de *Plantago lanceolata* según la invención también se pueden usar para prevenir o tratar

colapsos cardiovasculares asociados a un choque hipovolémico, o a un choque cardiogénico o a un choque anafiláctico o un choque séptico. El colapso cardiovascular corresponde a un colapso de la presión sanguínea; la presión arterial sistólica se vuelve inferior a 80 mm de Hg.

5 El uso de los compuestos o del extracto de *Plantago lanceolata* según la invención también puede tener un propósito cosmético, con el fin de combatir el envejecimiento intrínseco o extrínseco de la piel, más en particular para combatir los signos de envejecimiento de la piel, tales como el fotoenvejecimiento, arrugas, líneas de expresión, pieles secas o agrietadas.

Entre los otros usos de estos compuestos o del extracto de *Plantago lanceolata* según la invención en cosmética, se pueden citar:

10 - lucha contra procesos inflamatorios neurogénicos cutáneos;

- mejora del confort de las pieles sensibles;

- fortalecimiento de la función de barrera de la piel;

- estimulación de la hidratación de la piel;

- mejora del confort de las pieles secas;

15 - control de la sudoración;

- estimulación de la lipólisis;

- inhibición de la caída del cabello.

20 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica o cosmética que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) o un extracto de *Plantago lanceolata* según la invención, así como un vehículo fisiológicamente aceptable.

El experto en la técnica sabrá adaptar la formulación de las composiciones según la invención en función de sus propiedades fisicoquímicas y su vía de administración.

Las composiciones según la invención se podrán administrar por cualquier vía de administración incluyendo en especial la vía tópica, en particular sobre la piel o el cabello, pero también la vía oral.

25 Preferiblemente, cuando las composiciones según la invención se usan para el tratamiento de enfermedades y/o trastornos inflamatorios cutáneos o articulares, o bien cuando se usan con un fin cosmético, se administran por vía tópica y se pueden seleccionar entre una crema, un gel, un aceite, una loción, una leche.

Cuando las composiciones según la invención se usan para tratar la tos, se preferirá administrarlas por vía oral. La forma farmacéutica seleccionada será un jarabe, una pastilla para chupar, una cápsula, un comprimido.

30 **Figura:**

Figura 1: Aparato que permite implementar el método específico para evaluar la neutralización del óxido nítrico como se describe en el ejemplo 1.

### Ejemplos

Ejemplo 1. Método de evaluación de la neutralización del óxido nítrico

35 El óxido nítrico se prepara inmediatamente antes de su uso en un recipiente A, cerrado con un tapón flexible de polímero a través del cual pasan un tubo entrante y un tubo saliente, con un diámetro interno comprendido entre 50  $\mu\text{m}$  y 300  $\mu\text{m}$ , pero en particular 100  $\mu\text{m}$  (véase la figura 1), de un volumen comprendido entre 10 ml y 100 ml, pero en particular de 30 ml, añadiendo un volumen comprendido entre 0,1 y 2 ml, pero en particular de 0,5 ml de una disolución acuosa de nitrito de sodio ( $\text{NaNO}_2$ , ref. Sigma-Aldrich 237213) en una concentración comprendida entre 0,10% y 2,00%, pero en particular 0,70%, en un volumen comprendido entre 5 ml y 80 ml de la siguiente disolución acuosa:

Ácido sulfúrico ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ , ref. Sigma-Aldrich 32.050-1):	1 ml
Sulfato ferroso ( $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , ref. Sigma-Aldrich 215422):	5,5 g
Agua desionizada:	200 ml

45 El recipiente B en el que se mide el óxido nítrico es un recipiente opaco a la luz, con una doble pared que permite una circulación de agua que mantiene la temperatura a 25°C, cerrado con un tapón a través del cual pasa el tubo que procede del recipiente A y un tubo de escape (véase la figura 1), de un volumen comprendido entre 10 ml y 100 ml, preferiblemente 30 ml que recibe un volumen comprendido entre 5 ml y 80 ml, preferiblemente 20 ml, de una disolución

acuosa tampón de fosfato a pH 7,4.

Una vez mezcladas, las disoluciones se agitan durante toda la medición mediante un agitador magnético, en el recipiente A y el recipiente B.

5 Se introduce nitrógeno gaseoso con un caudal comprendido entre 20 ml/min y 120 ml/min, preferiblemente 80 ml/min en el fondo del recipiente A. El nitrógeno arrastra así el óxido nítrico a través del tubo de salida del recipiente A hasta el recipiente B donde se medirá con un dispositivo previsto para este propósito equipado con una sonda amperométrica provista de una membrana específica (dispositivo de ref. TBR 1025 de la compañía World Precision Instruments, sonda ISO-NOP). La sonda suministra así una corriente variable entre 10 y 1000 nA proporcional a la concentración de óxido nítrico en la disolución ensayada, del orden de magnitud de  $\mu\text{M}$ . La corriente eléctrica producida por la sonda  
10 bajo la influencia del óxido nítrico se registra mediante un dispositivo adecuado.

15 Antes de cualquier medición, la sonda se calibra midiendo la corriente producida por la liberación de cantidades conocidas crecientes de óxido nítrico. Se verifica así que existe una relación lineal entre la corriente eléctrica producida por la sonda y la concentración molar de óxido nítrico y se determina la correspondencia entre esta corriente eléctrica y la concentración molar de óxido nítrico. Para esto, se ponen 20 ml de la siguiente disolución acuosa en el recipiente B desconectado del recipiente A mientras dura la calibración:

Ácido sulfúrico ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ , ref. Sigma-Aldrich 32.050-1):	1 ml
Yoduro de potasio (KI, ref. Sigma-Aldrich 12636):	3,31 g
Agua desionizada:	200 ml

20 Después se añaden sucesivamente 50  $\mu\text{l}$ , 100  $\mu\text{l}$ , 150  $\mu\text{l}$  y 200  $\mu\text{l}$  de una disolución de nitrito de sodio ( $\text{NaNO}_2$ , ref. Sigma-Aldrich 237213) en una concentración de 360  $\mu\text{M}$ .

Se representa la curva haciendo corresponder la concentración de óxido nítrico en el medio de reacción y la intensidad eléctrica producida por la sonda expresada en nA para cada adición de disolución de óxido nítrico.

Evaluación del efecto neutralizante de una molécula de ensayo

25 Durante una medición típica, se ponen 20 ml de la disolución de sulfato ferroso en el recipiente A y 20 ml de tampón de fosfato a pH 7,4 en el recipiente B. En el recipiente A, se introduce nitrógeno gaseoso durante 10 min, que pasa hacia el recipiente B, con el fin de eliminar el oxígeno disuelto presente en las disoluciones de los recipientes A y B. Después de estos 10 min, se inicia el registro de la medición de óxido nítrico.

30 En el tiempo  $T_0$ , se inyecta la disolución de nitrito de sodio en el recipiente A a través del tapón de polímero flexible usando una jeringa equipada con una aguja. El registro del óxido nítrico muestra una evolución positiva que se estabilizará brevemente después de aproximadamente 3 min, antes de disminuir lentamente para volver al valor base en aproximadamente 20 min. En el tiempo  $T_1 = T_0 + 4$  min, se inyectan 400  $\mu\text{l}$  de disolución hidroetanolica en una concentración alcohólica comprendida entre 0% y 100% según la solubilidad del producto de ensayo, que contiene una cantidad P de producto de 4 a 8 mg, según la eficacia del producto de ensayo, a través del tapón flexible del recipiente B mediante una jeringa equipada con una aguja.

35 Se lleva a cabo un ensayo en blanco con 400  $\mu\text{l}$  de disolvente en el que se disuelve el producto de ensayo.

El valor E del efecto de neutralización del óxido nítrico por el producto de ensayo, expresado en  $\mu\text{M}$  de óxido nítrico neutralizado por segundo y por mg de producto de ensayo, se obtiene mediante la siguiente expresión:

$$(1) \quad E = \frac{\Delta H_{\text{ensayo}} - \Delta H_{\text{blanco}}}{30P}$$

40 Con:  $\Delta H_{\text{ensayo}}$  = diferencia de concentración en el ensayo de óxido nítrico, expresada en  $\mu\text{M}$  de óxido nítrico entre  $T_1$  y  $T_2 = T_1 + 30$  s, obtenida con la disolución del producto de ensayo.

$\Delta H_{\text{blanco}}$  = diferencia de concentración de óxido nítrico del blanco, expresado en  $\mu\text{M}$  de óxido nítrico entre  $T_1$  y  $T_2 = T_1 + 30$  s, obtenido con el disolvente del producto de ensayo.

P = cantidad de producto de ensayo en mg.

Ejemplo 2. Medición del efecto de neutralización del óxido nítrico y efectos de diversas moléculas.

45 Se llevó a cabo el ensayo descrito en el ejemplo 1 para ensayar las siguientes moléculas:

Ácido rosmarínico (Aldrich 536954)

Ácido p-cumárico (Sigma C9008)

(+)-Catequina hidrato (Sigma C1251)

Ácido cafeico (Sigma-Aldrich C0625)

Ácido clorogénico (Sigma-Aldrich C3878)

Quercetina dihidrato (Sigma Q0125)

Hemoglobina porcina (Sigma H4131)

5 Verbascósido (HWI Analytik GMGH 0082-05-80)

Luteolina (Sigma L9283)

Después de haber calibrado la sonda de medición de la concentración de óxido nítrico del equipo descrito en el ejemplo 1, en el recipiente A, como se describe en el ejemplo 1 y se ilustra en la figura 1, se ponen 20 ml de una solución acuosa de:

10 Ácido sulfúrico ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ , ref. Sigma-Aldrich 32.050-1): 1 ml  
 Sulfato ferroso ( $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , ref. Sigma-Aldrich 215422): 5,5 g  
 Agua desionizada: 200 ml

En el recipiente B, como se describe arriba y la figura 1, se ponen 20 ml de disolución de tampón de fosfato a pH 7,4.

15 Se introduce nitrógeno gaseoso en el aparato con un caudal de 80 ml/min durante 10 min, después se inicia el registro del valor de la intensidad de corriente eléctrica producida por la sonda de detección del óxido nítrico y se inyectan (en el tiempo  $T_0$ ) en el recipiente A, 0,5 ml de una disolución acuosa de nitrito de sodio ( $\text{NaNO}_2$ , ref. Sigma-Aldrich 237213) en una concentración de 0,70%.

20 En el tiempo  $T_1 = T_0 + 4$  min, se inyectan 400  $\mu\text{l}$  de disolución hidroetanólica con una concentración alcohólica comprendida entre 0% y 100%, según la solubilidad del producto de ensayo, que contiene una cantidad P de producto de ensayo expresado en mg, ajustado según la eficacia del producto ensayado.

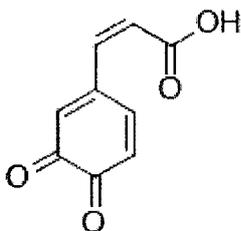
Se toma nota de los valores de las concentraciones de óxido nítrico en el tiempo  $T_0$ ,  $T_1 = T_0 + 4$  min y  $T_2 = T_1 + 30$  s. Los valores de E calculados según la fórmula (1) se muestran en la tabla 1 a continuación.

Tabla 1.

Moléculas ensayadas	E ( $\mu\text{M}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1}$ )
Hemoglobina (control +)	2,27
Ácido cafeico	0,957
Ácido rosmarínico	0,043
Ácido p-cumárico	0,13
Catequina	0,13
Ácido clorogénico	0,043
Luteolina	0,174
Quercetina	0,087
Verbascósido	0,058

25 Ejemplo 3. Preparación y medición del efecto de la o-quinona del ácido cafeico (ejemplo de referencia)

La ortoquinona del ácido cafeico:



Cafeoil-quinona

30 se puede obtener cristalizada, por oxidación del ácido cafeico con o-cloranilo en disolución en una mezcla de éter y tetrahidrofurano (4/1) a  $-70^\circ\text{C}$ , según un método descrito en la técnica anterior (20, 21).

Según el método de medición del efecto neutralizante del óxido nítrico como se describe en el ejemplo 1, la cafeoilquinona produce un efecto E de  $24,36 \mu\text{M}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1}$ .

Por lo tanto, se observa un valor de E alto para esta molécula en comparación con los efectos producidos por moléculas ya conocidas como capaces de neutralizar el óxido nítrico.

Ejemplo 4. Preparación de un extracto de llantén y evaluación de su actividad de neutralización del óxido nítrico.

5 Con el fin de determinar el método de tratamiento de la planta y el método de extracción que conduzcan a la mejor eficacia de neutralización del óxido nítrico, se procedió a la extracción de planta seca y planta fresca mediante disoluciones hidroalcohólicas de concentraciones que variaban de 10 en 10 que iban de 0% a 100% de etanol, ya sea por maceración a temperatura ambiente durante 48 h, en volúmenes de disolvente que correspondían a 10 veces el peso de la planta (v/p), o por extracción a ebullición a reflujo durante 30 min mediante volúmenes de disolventes que corresponden también a 10 veces el peso de la planta (v/p). Después de estos ensayos preliminares, se eligió el  
10 siguiente método ya que produce el extracto más activo:

Se recogen partes aéreas de *Plantago lanceolata* y se congelan rápidamente a -18°C con el fin de asegurar su conservación. Se tritura groseramente 1 kg de este lote y se pone a macerar en 10 litros de etanol acuoso al 60% durante 48 h. Esta concentración alcohólica se define teniendo en cuenta el contenido de agua de la planta, previamente determinado por desecación en una muestra representativa. Al final de la maceración, la planta se elimina por tamizado, después la disolución de extracción se filtra sobre un filtro de porosidad de 0,45 µm para eliminar la mayor parte de los gérmenes presentes. Después, la disolución se concentra a presión reducida de modo que se obtenga un volumen total de 1 litro, completamente desprovisto de etanol.  
15

Esta disolución después se seca por liofilización para obtener un peso final de 43 g.

La eficacia E de neutralización del óxido nítrico es 0,16 µM.s<sup>-1</sup>.mg<sup>-1</sup>.

20 Ejemplo 5. Preparación de un extracto de partes aéreas de *Plantago lanceolata* enriquecido con o-quinonas procedentes de verbascósido

Se recogen partes aéreas de *Plantago lanceolata* y se congelan rápidamente a -18°C con el fin de asegurar su conservación. Se tritura groseramente 1 kg de este lote y se pone a macerar en 10 litros de etanol acuoso al 60% durante 48 h. Esta concentración alcohólica se define teniendo en cuenta el contenido de agua de la planta, previamente determinado por desecado en una muestra representativa. Al final de la maceración, la planta se elimina por tamizado, después la disolución de extracción se filtra sobre un filtro de porosidad de 0,45 µm para eliminar la mayor parte de los gérmenes presentes. Después, la disolución se concentra a presión reducida con el fin de obtener un volumen total de 1 litro, completamente desprovisto de etanol.  
25

Esta disolución concentrada se extrae a continuación en contracorriente con 5 veces 200 ml de acetato de etilo. Las disoluciones orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y después se evaporan a sequedad a presión reducida. De este modo se obtienen 1,12 g de extracto seco que se recoge en 25 ml de etanol puro.  
30

Esta disolución etanólica se somete a cromatografía ultrarrápida (equipo Grace Reveleris X2) en una columna de gel de sílice de 40 g (cartucho de sílice Grace Reveleris de 40 g) con un gradiente de diclorometano-metanol como en la tabla 2 a continuación:  
35

Tiempo (min)	Diclorometano %	Metanol %
0	100	0
15	80	20
18	80	20
18,5	50	50
23,5	50	50

Tabla 2

Se recogen fracciones de 2 ml que se someten al ensayo de neutralización del óxido nítrico. Se conservan las fracciones más activas que corresponden a los volúmenes de elución de 568 ml a 576 ml, que en conjunto proporcionan 17,7 mg de materia seca después de evaporación del disolvente a presión reducida, y que tiene una eficacia E de neutralización del óxido nítrico de 0,96 µM.s<sup>-1</sup>.mg<sup>-1</sup>.  
40

Después se verifica la presencia de o-quinona del verbascósido en espectrometría de masas de alta resolución en tándem, con ionización por electropulverización en modo negativo, por la presencia de un ion doblemente cargado a m/z 311, que corresponde a la quinona considerada y que presenta la fragmentación característica de heterósidos fenilhidantoicos, en este caso relacionados con el del verbascósido.

45 Ejemplo 6. Forma farmacéutica de una crema que contiene un extracto de llantén, destinada a tratar inflamaciones cutáneas (en particular dermatitis, eccema, psoriasis) adecuada para uso corporal.

Se prepara una crema que tiene la siguiente fórmula en peso, según un procedimiento y con materiales convencionales conocidos de la técnica anterior:

	Agua purificada:	67,28%
	Glicerol (Glicerina, AMI Chimie):	20%
	Alcohol cetosteárico (Lanette O, AMI Chimie):	7%
	Ácido palmítico (estearina, Stéarinerie Dubois):	3%
5	Extracto de partes aéreas frescas de <i>Plantago lanceolata</i> como se describe en el Ejemplo 5:	1%
	Alcohol bencílico (Geogard 221, Lonza):	0,87%
	Sulfato de sodio cetosteárico (Lanette E, AMI Chimie):	0,7%
	Ácido deshidroacético (Geogard 221, Lonza):	0,09%
10	Hidróxido de sodio (Sigma-Aldrich):	0,058%

Ejemplo 7. Forma farmacéutica de una crema que contiene un extracto de llantén, dirigida a tratar inflamaciones cutáneas (en particular dermatitis, eccema, psoriasis) adecuada para uso facial.

	Agua purificada :	67,28%
	Glicerol (Glicerina, AMI Chimie):	10%
15	Alcohol cetosteárico (Lanette O, AMI Chimie):	7%
	Miristato de isopropilo (Isopropyle Myristate, Interchimie):	3%
	Extracto de partes aéreas frescas de <i>Plantago lanceolata</i> como se describe en el ejemplo 5:	1%
	Alcohol bencílico (Geogard, Lonza):	0,87%
20	Sulfato de sodio cetosteárico (Lanette E, AMI Chimie):	0,7%
	Ácido deshidroacético (Geogard, Lonza):	0,09%
	Hidróxido de sodio (Sigma-Aldrich):	0,058%

Ejemplo 8: Forma farmacéutica de un gel limpiador que contiene un extracto de llantén, dirigido a lavar el cabello, la cara y el cuerpo de sujetos que presentan inflamaciones cutáneas (en particular, dermatitis, eccema, psoriasis)

25	Mezcla de éter-sulfatos de alcohol graso (Texapon ASV50, AMI Chimie):	50%
	Agua purificada:	34,03%
	Glicerol (Glicerina, AMI Chimie):	10%
	Cloruro de sodio (sodium chloride VWR):	4%
30	Extracto de partes aéreas frescas de <i>Plantago lanceolata</i> como se describe en el Ejemplo 5:	1%
	Alcohol bencílico (Geogard 221, Lonza):	0,87%
	Ácido deshidroacético (Geogard 221, Lonza):	0,09%
	Hidróxido de sodio (Sigma-Aldrich):	0,01%

Ejemplo 9: Forma farmacéutica de un gel dirigido a tratar inflamaciones cutáneas (dermatitis, eccema, psoriasis) adecuado para uso corporal y facial.

	Agua purificada:	95,69%
	Carbomer (Carbopol 980, Lubrizol):	2%
	Extracto de partes aéreas frescas de <i>Plantago lanceolata</i> como se describe en el ejemplo 5:	1%
40	Alcohol bencílico (Geogard 221, Lonza):	0,87%
	Ácido deshidroacético (Geogard 221, Lonza):	0,09%
	Hidróxido de sodio (Sigma-Aldrich):	0,35%

Ejemplo 10. Forma farmacéutica de una crema que contiene un extracto de llantén, dirigida a tratar inflamaciones relacionadas con el acné.

45	Agua purificada:	71,04%
	Alcohol cetosteárico (Lanette O, AMI Chimie):	10%
	Aceite esencial de limón (Myrtéa):	7,5%
	Aceite esencial de naranja dulce (Myrtéa):	7,5%
50	Extracto de partes aéreas frescas de <i>Plantago lanceolata</i> como se describe en el Ejemplo 5:	1%
	Sulfato de sodio cetosteárico (Lanette E, AMI Chimie):	2%
	Alcohol bencílico (Geogard 221, Lonza):	0,87%
	Ácido deshidroacético (Geogard 221, Lonza):	0,09%

Ejemplo 11. Forma farmacéutica de un jarabe para la tos

55	Agua purificada:	44,23%
	Sacarosa:	44,22%
	Glicerol (Glicerina, AMI Chimie):	5%

	Extracto de partes aéreas frescas de <i>Plantago lanceolata</i> como se describe en el ejemplo 5:	4%
	Sabor natural a frambuesa:	1,5%
	Ácido cítrico monohidrato:	0,75%
5	Benzoato de sodio:	0,3%

Ejemplo 12. Forma farmacéutica de cápsulas para tratar las manifestaciones inflamatorias de la artrosis.

Para una cápsula de gelatina nº 0 (Capsugel):

	Extracto de partes aéreas frescas de <i>Plantago lanceolata</i> como se describe en el ejemplo 5:	0,350 g
10	Maltodextrina:	0,045 g

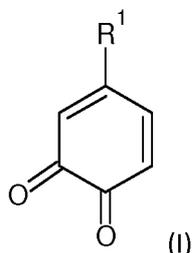
#### Referencias

1. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. R.M. Palmer, D.S. Ashton, S. Moncada. *Nature*, Vol. 333, 6174: 664-666.
2. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. R.M. Palmer, A.G. Ferrige, S. Moncada. *Nature*, Vol. 327, 6122: 524-526.
3. Macrophage Oxidation of L-Arginine to Nitrite and Nitrate: Nitric Oxide Is an Intermediate. M. A. Marietta, P. S. Yoon, R. Iyengar, C. D. Leaf, J. S. Wishnok. *Biochemistry*, 1988, 27: 8706-8711.
4. Nitric oxide: a cytotoxic activated macrophage effector molecule. J.B. Hibbs, R.R. Taintor, Z. Vavrin, E.M. Rachlin. *Biochemical and Biophysical Communications*, 1988, Vol. 157, 1: 87-94.
5. Biosynthesis of nitric oxide from L-Arginine. A pathway for the regulation of cell function and communication. S. Moncada, R.M.J. Palmer, E.A. Higgs. *Biochemical Pharmacology*, 1989, Vol. 38, 11: 1709-1715.
6. Modulation of acute inflammation by endogenous nitric oxide. A. Ialenti, A. Ianaro, S. Moncada, M. Di Rosa. *European Journal of Pharmacology*, 1992, Vol 211: 177-182.
7. Nitric oxide and its implication in skin homeostasis and disease – A review. D. Bruch-Gerharz, T. Ruzicka, V. Kolb-Bachofen. *Arch. Dermatol. Res.*, 1998, 290: 643-651.
8. Nitric Oxide Levels in Patients with Psoriasis Treated with Methotrexate. N. S. Tekin, N. Ilter, B. Sancak, M. G. Ozden, M. A. Gurer. *Mediators of Inflammation*, 2006, Vol. 2006: 1-5.
9. New markers of disease activity in children with atopic dermatitis. A. H. A. Mohsen, H. A. Wahab, E. Allam. *Journal of American Science*, 2011, Vol. 7(10): 404-408.
10. Nitric oxide function in the skin. M.-M. Cals-Grierson, A.D. Ormerod. *Nitric Oxide*, 2004, Vol. 10: 179-193.
11. The role of nitric oxide in sepsis – an overview. K. A. Kirkebøen, A. Strand. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1999, Vol. 43: 275-288.
12. Role of Nitric Oxide in Anaphylactic Shock. H. Mitsuhashi, R. Shimizu, M. M. Yokoyama. *Journal of Clinical Immunology*, 1995, Vol. 15 (6).
13. Arginine-Based Inhibitors of Nitric Oxide Synthase: Therapeutic Potential and Challenges. J. Vítěček, A. Lojek, G. Valacchi, L. Kubala. *Mediators of Inflammation*, 2012, Vol. 2012 : 1-22.

14. Inhibition of nitric oxide synthase during sepsis: revival because of isoform selectivity, W. Stahl, M. Matejovic, P. Radermacher. Shock, 2010, Vol. 34, (3): 321-322.
15. Nos inhibitors for treatment of wrinkles. S. Fujii, E. Lerner. Brevet PCT/US2002/002292.
16. Inhibiteurs de NO synthases et utilisation. M.M. Cals-Grierson. Brevet PCT/FR2002/002064.17. Beneficial effect of carboxy-PTIO on hemodynamic and blood gas changes in septic shock dogs. Chieko Mitaka, Yukio Hirata, Kuninori Yokoyama, Takashi Nagura, Yukio Tsunoda and Keisuke Amaha. Crit Care 1997, 1:45.
18. Ruthenium complexes as nitric oxide scavengers: a potential therapeutic approach to nitric oxide-mediated diseases. Fricker SP, Slade E, Powell NA, Vaughan OJ, Henderson GR, Murrer BA, Megson IL, Bisland SK, Flitney FW. Br. J. Pharmacol. 1997, 122(7):1441-9.
19. Assessment report on *Plantago lanceolata* L., folium. Collective work. European Medicines Agency. EMA/HMPC/437859/2010. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC).
20. The synthesis and isolation of caffeoquinone and caffeoquinone methyl ester. Davies R. Tetrahedron letters, 1976, 4: 313-314.
21. Oxidation Products of Caffeic Acid as Model Substances for the Antigonadotropic Activity of Plant Extracts. Mathias John, Hans Gerd Gumbinger, and Hilke Winterhoff. Planta Medica, 1990, 56:14-18.
22. Nitric oxide in arthritis. Daniel Jang and George A. C. Murrell. Free Radical Biology & Medicine, 1998, 24 (9) : 1511–1519.
23. WO 02/07720
24. Antitussive effect of Plantago lanceolata in Guinea Pigs. Boskabady M.H, Rakhshandah H., Afiat M, Aelami Z, Amiri S. Iran J Med Sci. 2006, 31(3): 143-146.
25. FR 2 733 419.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



en la que R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que constituido por:

5 • -CH=CH-COOR<sup>2</sup>

con R<sup>2</sup> que representa la fórmula -Y-O-X-(3,4)difenol (II) con:

. Y representa un ciclo de piranosa, sustituido con un CH<sub>2</sub>-OH y al menos una función hidroxilo y sustituido con una ramnosa;

. X representa la cadena -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;

10 • -Z-O-R<sup>3</sup>

Con:

- Z representa la cadena -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;

- R<sup>3</sup> representa la fórmula -W-O-CO-CH=CH-(3,4)difenol (III) representando W un ciclo de piranosa, sustituido con un -CH<sub>2</sub>-OH y al menos una función hidroxilo y sustituido con una ramnosa;

15 para su uso para la prevención y/o tratamiento de enfermedades y/o trastornos inflamatorios.

2. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, seleccionado entre la 1<sup>a</sup> forma de la quinona del verbascósido y la 2<sup>a</sup> forma de la quinona del verbascósido.

3. Compuesto para su uso según la reivindicación 2, caracterizado por que está contenido en un extracto de *Plantago lanceolata*.

20 4. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso para la prevención y/o tratamiento de enfermedades y/o trastornos inflamatorios cutáneos seleccionados entre psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, irritación cutánea, reacción de hipersensibilidad de contacto, manifestaciones alérgicas cutáneas, vasodilatación excesiva, rosácea, eritema solar, acné.

25 5. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso para la prevención y/o tratamiento de enfermedades y/o trastornos inflamatorios articulares seleccionados entre artritis, artrosis, poliartritis reumatoide, espondiloartritis anquilosante, lupus eritematoso, condritis.

6. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso para la prevención y/o tratamiento de la tos.

7. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso para la prevención y/o tratamiento de choques anafilácticos o de choques sépticos.

30 8. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso para combatir el envejecimiento intrínseco o extrínseco de la piel; para combatir los signos de envejecimiento de la piel, tales como fotoenvejecimiento, arrugas, líneas de expresión, pieles secas o agrietadas; para combatir los procesos inflamatorios neurogénicos cutáneos; para mejorar el confort de las pieles sensibles; para reforzar la función de barrera de la piel; para estimular la hidratación de la piel; para mejorar el confort de pieles secas; para controlar la sudoración; para estimular la lipólisis; para inhibir la caída de cabello.

9. Composición farmacéutica o cosmética que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) como se describe en una de las reivindicaciones 1 a 3, así como un vehículo fisiológicamente aceptable.

35 10. Composición según la reivindicación 9, caracterizada por que está dirigida a ser aplicada sobre la piel o a ser administrada por vía oral.

11. Composición según la reivindicación 10, caracterizada por que es una crema, un gel, un aceite, una loción, una leche.

12. Composición según la reivindicación 10, caracterizada por que es un jarabe, una pastilla para chupar, una cápsula, un comprimido.

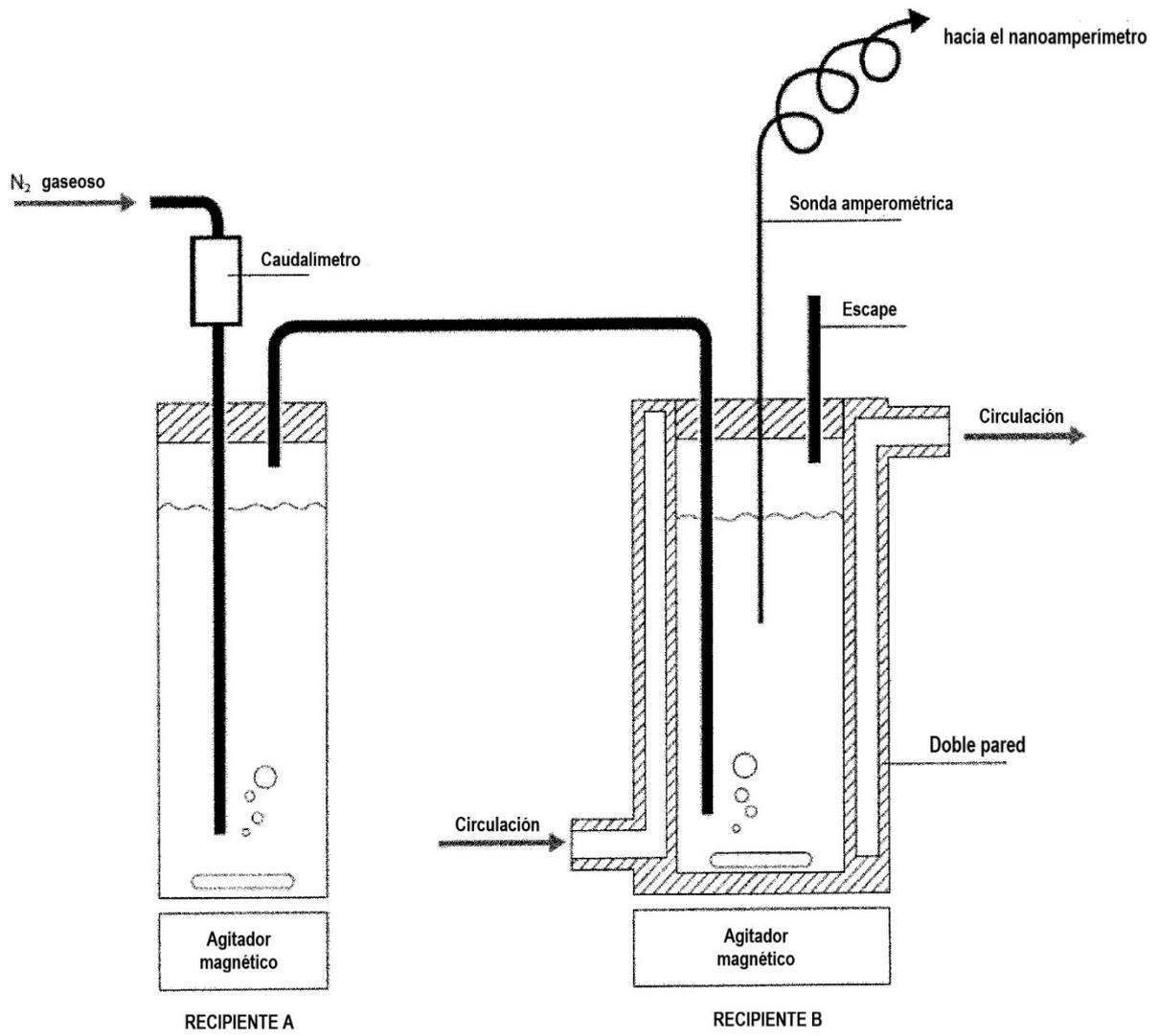


Figura 1