

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication : **2 766 176**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : **97 08964**

⑤① Int Cl⁶ : C 07 C 69/017, B 01 D 11/02, A 61 K 9/50, 7/42, 35/
78, 9/107

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 15.07.97.

③⑦ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 22.01.99 Bulletin 99/03.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : CAUDALIE — FR.

⑦② Inventeur(s) : VERCAUTEREN JOSEPH et CASTA-
GNINO CHANTAL.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : ARMENGAUD AINE.

⑤④ COMPOSITIONS A BASE DE DERIVES DE RESVERATROL.

⑤⑦ Les compositions de l'invention sont essentiellement
des esters de resvératrol, monomères et/ ou oligomères.
Applications en tant que principes actifs dans le domaine
thérapeutique, cosmétique ou en diététique.

FR 2 766 176 - A1



COMPOSITIONS A BASE DE DERIVES DE RESVERATROL

L'invention concerne des compositions à base de
5 dérivés de resvératrol présentant notamment une grande
stabilité à l'air et à la lumière.

Le resvératrol (3, 5, 4'-trihydroxystilbène)
existe sous la forme cis ou trans et se présente sous
forme monomère, ou comme oligomère renfermant
10 généralement 2 à 4 motifs monomères.

Dans la suite de la description et dans les
revendications, on utilisera le terme "ORs" pour désigner
aussi bien le monomère que les oligomères.

L'étude des propriétés du resvératrol a permis
15 de mettre en évidence des activités biologiques
d'intérêt. Des effets cardiovasculaire et anti-
cancérigène ont ainsi été rapportés.

L'utilisation pratique des ORs est rendue
difficile par la difficulté d'accéder à de tels extraits
20 sélectivement à partir des sources végétales qui les
contiennent. Elle l'est également en raison de leur
instabilité, due aux groupes phénoliques qu'ils
renferment, et à leur caractère hydrosoluble, qui pose
des problèmes de miscibilité avec de nombreux excipients
25 utilisés généralement en thérapeutique, cosmétique et
dans le domaine alimentaire, qui présentent au contraire
des propriétés liposolubles.

Pour résoudre ces problèmes, les inventeurs ont
mis au point des méthodes extractives conduisant à des
30 extraits enrichis en ORs, et ont utilisé des groupements
protecteurs des fonctions phénoliques, qui permettent à
la fois de conférer une stabilité satisfaisante au
resvératrol monomère et oligomère et de les rendre
liposolubles, ces groupements étant éliminables in vivo.

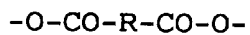
35 L'invention a donc pour but de fournir des
compositions à base de dérivés de monomères et/ou

d'oligomères de resvératrol dont les groupements protecteurs peuvent être aisément éliminés pour libérer le principe actif quand souhaité.

5 Elle vise également à fournir un procédé d'obtention de ces compositions provenant de manière avantageuse d'une matière végétale peu valorisée à ce jour.

10 L'invention vise en outre les applications de ces compositions dans divers domaines, notamment en thérapeutique, en cosmétique et dans l'agro-alimentaire.

15 Les compositions de l'invention sont caractérisées en ce qu'elles sont essentiellement à base d'esters de resvératrol monomères et/ou oligomères, les monomères comportant au moins un groupe ester de formule -O-CO-A, et les oligomères étant formés de motifs monomères réunis par des liaisons carbone-carbone, ou éther, et/ou de monomères réticulés par des groupes



20 - A représentant un radical alkyle d'au moins deux atomes de carbone, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, un radical aryle, aralkyle ou aralkylène, et

25 - R représentant un radical alkylène de 0 à 10 atomes de carbone, saturé ou insaturé, et/ou 1 radical arylène ayant 1 à 3 cycles et/ou un radical hétérocyclique, et les diastéréoisomères de ces motifs.

30 Ces compositions peuvent être conservées sur une longue période sans altération, notamment pendant au moins 2 ans dans des conditions normales de conservation (température de 10 à 22°C, en conditionnement protégeant de la lumière, hygrométrie 40-50 %).

Dans un mode de réalisation de l'invention, les compositions sont à base de monomères et/ou d'oligomères de resvératrol comportant au moins un groupe -O-CO-A.

35 Dans un groupe préféré, A représente un radical d'acide gras saturé ou insaturé.

Dans le cas d'une insaturation, les doubles liaisons sont avantageusement cis, ce qui correspond au cas le plus fréquent chez les produits naturels. Avec des produits obtenus plus particulièrement par synthèse ou hémisynthèse, les liaisons sont trans.

Parmi les acides gras convenant pour la mise en oeuvre de l'invention, on citera les acides butyrique C4:0 ; valérique, C5:0 hexanoïque, C6:0 sorbique, C6:2(n-2) ; laurique C12:0 ; palmitique C16:0 ; stéarique, C18:0 ; oléique, C18:1(n-9) ; linoléique, C18:2(n-6) ; linoléinique, C18:3(n-6) ; α linoléinique, C18:3(n-3) ; arachidonique, C20:4(n-3) ; éicosapentaénoïque C20:5(n-3); et docosahexaénoïque. C22:6(n-3).

Les acides gras en C16 et plus sont particulièrement appropriés en vue d'applications en cosmétique. Ces acides gras sont extraits, par exemple, de microalgues.

Dans un autre groupe préféré, A représente un groupe aryle, tel que le radical phényle.

Dans encore un autre groupe, A représente un groupe aralkyle ou aralkylène, le groupe alkyle ou alkylène étant plus particulièrement en C1 à C8, notamment en C1 à C4. On citera, notamment le groupe benzyle ou styryle.

Dans un autre mode de réalisation de l'invention, les compositions sont à base de monomères et/ou d'oligomères de resvératrol réticulés par l'intermédiaire de ponts -O-CO-R-CO-O-.

Dans cette structure, R représente un radical alkylène de 0 à 10 atomes de carbone, saturé ou insaturé, et/ou un radical arylène comportant 1 à 3 cycles et/ou un radical hétérocyclique.

Des esters réticulés avantageux comprennent, comme substituant R, un radical d'un diacide choisi parmi acide malique, malonique, glutarique, phtalique, d'un

chlorure de diacides, comme le dichlorure de téréphtaloyle, le dichlorure de succinyle, le dichlorure de sébacoyloyle, et le dichlorure d'adipoyloyle, d'un anhydride, ou encore d'un isocyanate comme le diisocyanate de toluène ou d'hexaméthylène.

D'une manière avantageuse, ces compositions réticulées forment des microcapsules ou des masses spongieuses.

L'invention vise également un procédé d'obtention des esters définis ci-dessus.

Ce procédé est caractérisé en ce qu'il comprend la réaction de monomères et/ou d'oligomères de resvératrol avec, comme agents d'acylation, des composés de formule A-CO-O-Al, ou Al-O-CO-R-CO-O-Al, où A et R sont tels que définis ci-dessus, et Al représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un radical alcoyle en C1 à C8, ou aryle, un groupe -CO-A, ou isocyanate.

Les réactions d'estérification avec des acides sont réalisées généralement à température ambiante, en présence d'un agent d'activation. On citera par exemple le dicyclohexylcarbodiimide (DCC) ou le tert-butylchloroformiate.

Les estérifications avec les dérivés d'acide sont effectuées avantageusement selon la réaction de Schotten Baumann, en milieu aqueux alcalin.

Ces réactions conduisent à l'obtention des compositions estérifiées sous forme spongieuse, que l'on isole du mélange réactionnel et que l'on purifie en vue des applications ultérieures envisagées.

Lorsqu'on utilise des diacides ou leurs dérivés, on forme une émulsion de type (E/H) par dispersion, sous agitation, d'une solution aqueuse

alcaline des monomères et/ou oligomères de resvératrol dans un solvant organique non miscible à l'eau, puis on ajoute l'agent de réticulation, Al-O-CO-R-CO-O-Al en solution dans ledit solvant organique non miscible, ou, en variante, on forme une émulsion du type (H/E) par dispersion, sous agitation, d'une solution organique contenant ledit agent de réticulation dans une solution aqueuse de monomères et/ou oligomères de resvératrol, additionnée d'un agent alcalin en solution aqueuse pour ajuster le pH de la phase dispersante à 9-11,5 environ.

On utilise les agents émulsionnants à raison de 2 à 15 % en poids environ, par rapport au poids de la dispersion, notamment de 3 à 8 % environ.

Des agents appropriés correspondent à ceux habituellement utilisés, tels que ceux commercialisés sous la marque Span® (alcools hexyliques estérifiés) ou Tween® (esters d'acides gras et de sorbitol avec de l'oxyde d'éthylène).

Selon les quantités relatives des phases aqueuses et organiques et de l'émulsionnant, on forme une émulsion du type H/E ou E/H.

On réalise l'agitation de manière à homogénéiser rapidement les solutions aqueuses et organiques, par exemple en utilisant un barreau magnétique à 500-1000 t/min. ou une hélice à 800-2000 t/min. La durée de cette étape est généralement de l'ordre de 30 minutes.

La réticulation se produit à l'interface des gouttelettes de l'émulsion.

On récupère les esters réticulés formés, par exemple par centrifugation. Les produits lavés et séchés se présentent sous forme de poudre fluide.

Les esters formés peuvent être également récupérés par dilution du mélange réactionnel à l'aide d'un ou plusieurs solvants, décantation et/ou centrifugation, et lavage.

5 L'observation au microscope montre que les gouttelettes se présentent sous forme de particules sensiblement sphériques, de taille homogène.

Leur diamètre peut varier de 25 à 300 μ environ selon les conditions mises en oeuvre pour leur obtention.

10 Dans le cas de microcapsules renfermant des principes actifs, on ajoute ces derniers de préférence dans la phase aqueuse ou organique dans laquelle ils sont solubles.

15 Les monomères et/ou oligomères de resvératrol, ORs en abrégé, mis en oeuvre dans l'étape d'estérification peuvent être obtenus à partir de diverses sources végétales. On citera les Vitacées, Umbellifères, Myrtacées, Diptérocarpacées, Cypéracées, Gnétacées, Légumineuses, Graminées, Séricées, 20 Haemodoracées, Musacées, Polygonacées, Pinacées, Cupressacées, Césalpiniciacées, Poacées, et Solanacées. De manière avantageuse, on utilise des monomères et/ou oligomères de resvératrol tels qu'obtenus par extraction, à l'aide d'eau et/ou d'un solvant organique, à partir de 25 rafles de vigne.

L'extraction est réalisée en soumettant le mélange réactionnel solvant + rafles à un traitement tel que micro-ondes, ultrasons, macération-lixiviation, ou fluides supercritiques.

30 L'extrait riche en ORs récupéré est avantageusement soumis à une ou plusieurs étapes d'extraction additionnelles à l'aide d'un solvant organique. Comme solvant approprié, on citera par exemple l'acétate d'éthyle ou l'éther éthylique.

Les lipides présents dans l'extrait sont au moins partiellement éliminés avant ou après la nouvelle étape d'extraction. On utilise à cet effet des solvants tels que l'éther de pétrole, l'hexane ou le chloroforme.

5 L'extrait ainsi enrichi est récupéré, lavé et conservé sous forme lyophilisée.

Grâce à l'invention, on dispose d'extraits comportant, comme constituants majoritaires, du resvératrol et/ou des oligomères de ce dernier, comme le
10 montrent les chromatogrammes auxquels il est fait référence dans les exemples.

La dérivatisation des ORs permet de disposer de produits de grand intérêt dans de nombreux domaines.

La présence des groupes esters introduits
15 confère une stabilité à l'air et à la lumière aux structures de resvératrol. De manière avantageuse, ces groupes sont éliminables uniquement lorsqu'ils sont placés dans les conditions où ces compositions doivent agir, ce qui permet d'exploiter les propriétés, notamment
20 anti-radicalaires et anti-oxydantes du resvératrol, dans des conditions optimales.

L'innocuité des dérivés de l'invention les rend particulièrement intéressants pour toutes les applications impliquant une administration ou un usage
25 par l'homme ou l'animal.

L'invention vise donc l'application des compositions définies ci-dessus en thérapeutique.

Les préparations pharmaceutiques de l'invention sont caractérisées en ce qu'elles renferment en
30 association avec un véhicule pharmaceutique inerte, au moins une composition d'esters telle que définie ci-dessus, selon une proportion permettant de disposer d'une quantité efficace d'ORs.

Ces préparations peuvent également contenir
35 d'autres principes actifs, en particulier des produits à

effet protecteur vis-à-vis des réactions d'oxydation. On citera par exemple le β carotène ou la vitamine E.

Les préparations pharmaceutiques de l'invention sont utilisables notamment dans des traitements anti-tumoraux ou vaso-protecteurs.

Comme formes d'administration, on a recours à des formes appropriées pour la voie orale, comme les pilules, tablettes, gélules, ou gouttes. Ces préparations renferment avantageusement environ 50 à 200 mg d'équivalent de composition par unité de prise, de préférence environ 100 à 150 mg.

D'autres formes galéniques sont réalisées pour une administration par voie cutanée, sous-cutanée, intradermique, intramusculaire ou intraveineuse, notamment de gels, solutions et autres.

Les compositions de l'invention sont également utilisables avec avantage pour l'élaboration de préparations cosmétiques.

Ces préparations sont caractérisées en ce qu'elles renferment également au moins une composition de l'invention en une proportion permettant de disposer d'une quantité efficace d'ORs, et comprenant en association les excipients permettant leur application.

Les propriétés liposolubles conférées à ces préparations par la présence des groupes esters permettent de les incorporer aisément aux produits utilisés classiquement en cosmétique.

Les préparations de l'invention se présentent sous forme de crème, pommade, émulsion, gel, liposomes, lotion. Elles renferment environ de 0,5 à 5 % de produit actif.

Les compositions de l'invention sont également utilisables dans le domaine alimentaire. Les propriétés anti-radicalaires des ORs qu'elles renferment assurent une meilleure conservation des aliments.

Elles sont utilisables en tant qu'additifs pour divers produits tels que boissons et produits laitiers.

On peut également les utiliser sous forme de pâtes, de granulés ou de gels dans diverses confiseries.

5 Dans ces différentes applications, les compositions réticulées de l'invention sont en outre utilisables comme vecteurs de principes actifs. Ceux-ci sont retenus dans la masse spongieuse des compositions réticulées ou sont contenus dans les microcapsules.

10 Les microcapsules peuvent renfermer des produits actifs en thérapeutique humaine ou animale, ou utilisables dans le domaine alimentaire, notamment en diététique.

15 L'encapsulation permet de se libérer du caractère liposoluble ou hydrosoluble du produit, et de divers inconvénients, qu'il peut présenter pour les applications envisagées. Elle facilite également l'accès aux sites d'action et permet d'administrer des principes actifs qui jusqu'à présent soulevaient des problèmes à
20 cet égard et/ou de les protéger provisoirement jusqu'à leur arrivée au site d'action.

L'invention sera illustrée ci-après par des exemples de préparation d'esters d'ORs et d'utilisation pour l'élaboration de médicaments et de
25 préparations cosmétiques.

Dans ces exemples, il est fait référence aux figures 1 à 9 qui représentent

30 - les figures 1 à 4, les profils de chromatographie liquide haute performance (CLHP) d'extraits d'ORs selon l'invention,

- les figures 5 à 7, respectivement, les spectres IR, RMN ¹H, et RMN ¹³C du perhexanoate de resvératrol, et

35 - les figures 8 et 9, respectivement, les spectres IR et RMN ¹H du perhexanoate d'ORs.

Exemple 1 : Extraction d'ORs à partir de rafles de vigne

On met en oeuvre les protocoles suivants :

- extraction par traitement aux ultrasons

5 On recueille les rafles de vigne correspondant à un cépage donné et, après les avoir lavées et séchées, on les soumet à une étape de broyage.

10 On ajoute à 100 g de broyat de rafles, 400 à 1000 ml, par exemple 800 ml, d'eau distillée, et/ou d'un ou plusieurs solvants organiques.

On utilise, par exemple : eau ; eau/acétone : 3/2 ou 1/1 ; méthanol ; éthanol ; eau/éthanol: 1/1 ; eau/acétate d'éthyle: 1/1 ; éthanol/acétone : 1/1 ; eau/éthanol/acétone: 2/1/1, 1/2/1 ou 1/1/2.

15 On soumet l'ensemble aux ultrasons, en opérant le plus généralement pendant environ 30 min. à 3 h.

20 On filtre ensuite le mélange, puis on le concentre, ce qui conduit à un extrait plus ou moins riche en ORs, selon les solvants d'extraction utilisés. Cet extrait est à son tour soumis à au moins une autre étape d'extraction. On utilise de l'acétate d'éthyle ou de l'éther éthylique à raison de 3 à 5 fois 100 ml.

25 Une délipidation est effectuée avant ou après cette nouvelle extraction. A cet effet, on ajoute un solvant tel que l'éther de pétrole, l'hexane ou le chloroforme à 100 ml de phase aqueuse et on renouvelle l'opération 2 ou 3 fois.

30 Le produit obtenu est ensuite concentré, repris par de l'eau, lyophilisé et conservé sous forme de poudre.

On vérifie l'activité anti-radicalaire et anti-oxydante des extraits obtenus aux fins de sélection des conditions opératoires.

35 Sur la figure 1, on a représenté le chromatogramme en CLHP d'un extrait acétate d'éthyle obtenu, après traitement de 2 h aux ultrasons, de 100 g

de rafles broyées cépage Cabernet Franc (CF en abrégé) dans 800 ml d'éthanol, et délipidation par le chloroforme. L'élution a été réalisée avec A: H₂O/TFA ; 100/0,0025 (TFA = acide trifluoroacétique) et B :
 5 MeOH/TFA 100/0,0025, selon le gradient

min.	A	B
0	100	0
120	0	100

La figure 2 donne les résultats obtenus après traitement par un mélange eau/acétone: 3/2, pendant 2 h,
 10 et délipidation par l'éther de pétrole, puis extraction par l'acétate d'éthyle (cépage CF).

- extraction par traitement aux micro-ondes (800 à 900 W maximum)

On ajoute à 50 g de rafles broyées 200 à 500 ml, 400 ml par exemple, d'eau distillée et/ou d'un ou plusieurs solvants organiques mentionnés précédemment pour le traitement avec les ultrasons.

La suite du traitement correspond à celle utilisée avec les ultrasons.

20 - extraction par macération-lixiviation

On procède à une délipidation, dans les conditions données ci-dessus, avant ou après l'étape de macération-lixiviation.

25 Dans une colonne ouverte, on introduit 100 g de broyat de rafles de vigne, préparé comme indiqué ci-dessus, puis environ 1 à 2 l de solvant.

On utilise des mélanges eau distillée/solvants organiques, comme par exemple le mélange eau/acétone : 3/2. On laisse le mélange broyat/solvant durant 10 à 20 h
 30 puis on récupère l'extrait que l'on concentre jusqu'à 100 ml dans le cas d'un extrait contenant au moins 100 ml d'eau, ou à sec s'il s'agit d'un extrait contenant

exclusivement un ou plusieurs solvants organiques, le résidu étant repris par 100 ml d'eau.

L'extrait obtenu subit ensuite le traitement appliqué précédemment pour la préparation d'extraits par ultrasons ou micro-ondes.

On rapporte sur les figures 3 et 4 les profils obtenus en CLHP.

Ces figures correspondent à une extraction avec un mélange eau/acétone : 3/2, une délipidation préalable ayant été effectuée dans le cas de la figure 3 avec de l'éther de pétrole, alors que la figure 4 correspond à une délipidation ultérieure avec du chloroforme (cépage CF).

Les rendements des extraits préparés sont le plus généralement supérieurs à 0,5% du poids sec des rafles de départ, et peuvent atteindre 1 à 1,5% selon les conditions d'extraction utilisées et l'origine des rafles.

Exemple 2 : Synthèse de perhexanoate de resvératrol

A 15 mg de resvératrol ($6,58 \times 10^{-5}$ mole) en solution dans 2,5 ml de pyridine est ajouté, sous agitation et goutte à goutte, 0,09 ml de chlorure d'hexanoyle (88 mg ; $6,58 \times 10^{-4}$ mole ; 10 éq.)

Le milieu réactionnel est agité à température ambiante, à l'abri de l'air (sous un léger flux d'azote) et de la lumière, pendant 12 heures.

Après concentration sous pression réduite, le résidu est repris par 20 ml de chloroforme.

La phase organique est ensuite lavée avec deux fois 50 ml d'une solution 0,1 M d'HCl, deux fois 50 ml d'eau distillée, deux fois 50 ml d'une solution de Na_2CO_3 , puis deux fois 50 ml d'eau distillée.

Cette phase est séchée sur Na_2SO_4 anhydre, filtrée sur verre fritté n°4, concentrée à l'évaporateur rotatif

et purifiée par chromatographie préparative sur couche épaisse de silice.

Les figures 5,6 et 7 représentent respectivement les spectres IR, RMN ^1H et ^{13}C , dont les analyses confirment l'obtention de l'ester recherché.

Exemple 3 : Synthèse du perpalmitate d'ORs

Un extrait lyophilisé d'ORs (30 mg ; $1,32 \times 10^{-4}$ mole) préparé selon l'exemple 1, est dissous dans 5 ml de pyridine. A cette solution est ajouté goutte à goutte 0,40 ml de chlorure de palmitoyle (0,36 g ; $1,32 \times 10^{-3}$ mole ; 10 éq.-resvératrol).

Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à 70°C , sous un léger flux d'azote et à l'abri de la lumière, durant 3 heures.

Après concentration sous pression réduite, le résidu est traité comme dans l'exemple 2. Le produit ainsi obtenu est contrôlé par spectrométrie.

Exemple 4 : Synthèse du perhexanoate d'ORs

Le protocole décrit à l'exemple 3 est appliqué en utilisant 200 mg d'extrait lyophilisé d'ORs ($8,77 \times 10^{-4}$ mole) et 1,23 ml de chlorure d'hexanoyle (1,18 g ; $8,77 \times 10^{-3}$ mole ; 10 éq.-resvératrol)

Une analyse par spectrométrie IR et RMN ^1H confirme l'obtention de l'ester recherché (figures 8 et 9 respectivement).

Exemple 5 : Synthèse du perbutyrate d'ORs

A 250 mg d'extrait lyophilisé d'ORs préparé selon l'exemple 1 ($1,10 \times 10^{-3}$ mole), dissous dans 5 ml d'eau distillée, sont additionnés sous agitation vive 25 ml de dichlorométhane.

Puis sont ajoutés 25 ml d'une solution aqueuse tamponnée d'hydrogénophosphate de sodium à 5% (pH # 10), 37 mg d'hydrogénosulfate de tétra-butylammonium ($1,10 \times 10^{-4}$ mole ; 1/10 éq.-resvératrol) et 0,57 ml de chlorure de butyryle (0,58 g ; $5,48 \times 10^{-3}$ mole ; 5 éq.-resvératrol).

Le mélange réactionnel est laissé 45 minutes sous agitation vive.

A la fin de la réaction, la phase organique est récupérée et lavée avec deux fois 15 ml d'eau distillée, puis évaporée sous pression réduite et purifiée par chromatographie préparative sur couche épaisse de silice. Le produit ainsi obtenu est contrôlé par spectrométrie.

15 Exemple 6: Synthèse du perlaurate d'ORs

A un extrait lyophilisé d'ORs (250 mg ; $1,10 \times 10^{-3}$ mole), préparé selon l'exemple 1, sont ajoutés 1,32 g d'acide laurique ($6,58 \times 10^{-3}$ mole ; 6 éq.-resvératrol) en solution dans 20 ml de 1,2-dichloroéthane.

Puis 1,36 g de dicyclocarbodiimide (DCC) ($6,58 \times 10^{-3}$ mole ; 6 éq.-resvératrol) sont dissous dans 5 ml de 1,2-dichloroéthane et ainsi ajoutés à la solution précédemment préparée. On ajoute ensuite 97 mg de 4-pyrrolidinopyridine ($6,58 \times 10^{-4}$ mole ; 6/10 éq.-resvératrol) dissous dans 1 ml de 1,2-dichloroéthane.

Le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 2 heures, à température ambiante, sous un léger flux d'azote et à l'abri de la lumière.

La phase organique est ensuite filtrée et concentrée sous pression réduite.

Le résidu est alors repris par 25 ml d'hexane. La solution hexanique est filtrée, puis lavée avec deux fois 50 ml d'une solution de soude 0,1 M, puis avec deux fois 50 ml d'eau distillée. La phase organique est alors concentrée à l'évaporateur rotatif.

Le produit ainsi obtenu est analysé par spectrométrie.

Exemple 7: Synthèse du persorbate d'ORs

5

Le protocole décrit à l'exemple 6 est appliqué en utilisant 250 mg d'extrait lyophilisé d'ORs ($1,10 \times 10^{-3}$ mole) et 0,74 g d'acide sorbique ($6,58 \times 10^{-3}$ mole ; 6 éq.-resvératrol) et du chloroforme comme solvant organique.

10

Exemple 8: Préparation de microcapsules d'ORs réticulés par le chlorure de téréphtaloyle

15

Un extrait lyophilisé d'ORs (50 mg ; $2,19 \times 10^{-4}$ mole), préparé selon l'exemple 1, est dissous dans 5 ml d'une solution d'hydrogénophosphate de sodium à 5% (pH # 10).

20

Cette solution est émulsionnée dans 20 ml d'une solution chloroformique à 5% de trioléate de sorbitane (Span 85®) par agitation à 3000 t/min. durant 5 minutes.

25

L'agent réticulant, le chlorure de téréphtaloyle (89 mg ; $4,39 \times 10^{-4}$ mole ; 2 éq.-resvératrol), en solution dans 15 ml de chloroforme, est ensuite ajouté à l'émulsion.

L'agitation est maintenue pendant 30 minutes. A la fin de la réaction, le mélange réactionnel est centrifugé.

30

L'interface solide est récupérée, remise en suspension dans 30 ml de chloroforme et centrifugée de nouveau.

35

L'opération est renouvelée une fois avec du chloroforme et deux fois avec de l'eau distillée. Le culot de centrifugation est récupéré et remis en suspension dans 5 ml d'eau distillée. Les microcapsules

ainsi préparées sont séchées par lyophilisation et contrôlées par microscopie optique.

Exemple 9: Préparation de microcapsules d'ORs réticulés par le chlorure de sébacoylé

5

Le protocole décrit à l'exemple 8 est appliqué en utilisant 50 mg d'extrait lyophilisé d'ORs ($2,19 \times 10^{-4}$ mole) et 0,09 ml de chlorure de sébacoylé (0,10 g ; $4,38 \times 10^{-4}$ mole ; 2 éq.-resvératrol).

10

Exemple 10: Préparation de microcapsules d'ORs réticulés par le chlorure d'adipoyle

15

Le protocole décrit à l'exemple 8 est appliqué en utilisant 50 mg d'extrait lyophilisé d'ORs ($2,19 \times 10^{-4}$ mole) et 0,06 ml de chlorure d'adipoyle (80 mg ; $4,38 \times 10^{-4}$ mole ; 2 éq.-resvératrol).

20

Exemple 11 : Préparation cosmétique anti-solaire

25

Une émulsion anti-solaire à propriétés antiviellissement cutané est réalisée en mélangeant un filtre solaire avec un ester préparé selon l'invention et des excipients pour crème.

Exemple de formulation :

30

Néo Héliopan E 1000^R
 (isopropylméthoxycinnamate et
 éthyldiisopropylcinnamate)..... 3 %
 Perlaurate d'ORs
 selon l'exemple 6..... 3 %
 Excipients pour crème E/H..... qs

35

Composition d'excipients :

	- Propylène glycol dicaprylate/dicarate + stéaralkonium hectorite + propylène	
5	carbonate (Miglyol 840 gel B®).....	20,0 %
	- Bis-diglycéril caprylate/caprato/isostéarate/ hydroxystéarate adipate (Softisan 649®).....	5,0 %
	- Isostéaryl diglycéril succinate (Imwitor) 780 K®.....	5,0 %
10	- Huile de paraffine.....	8,0 %
	- Paraffine solide.....	3,0 %
	- Sulfate de magnésium.....	2,0 %
	- Eau.....	qs 100 %

15 Exemple 12 : Préparation de gélules pour utilisation en
diététique

Du perlaurate d'ORS préparé selon l'exemple 6 est
mélangé à du sélénium et de la vitamine E ;

- 20 - Perlaurate d'ORS : 85 mg (correspondant à 25 mg d'ORS),
- Acétate du DL- α -tocophérol 40 mg,
- Sélénium : 50 mg

25 Exemple 13 : Préparation de médicament veinotonique et
vasculoprotecteur

Des gélules sont préparées à partir de 230 mg de
perhexanoate d'ORS (correspondant à 100 mg d'ORS),
préparés selon l'exemple 4, et d'excipients pour un
30 enrobage gastro-résistant, comme l'acétophtalate de
cellulose.

Exemple 14 : Préparation d'un gel buccal utilisable en radiothérapie

5	On formule la composition suivante :	
	- Gel de Carbopol R 934 P à 2 %.....	89,85 g
	- Para hydroxybenzoate de méthyle sodé....	0,13 g
	- Para hydroxybenzoate de propyle sodé....	0,02 g
	- Labrafil R.....	5 g
10	- Perhexanoate d'ORs préparé selon l'exemple 4.....	5 g
	(correspondant à 2,2 g d'ORs)	

REVENDEICATIONS

1/ Compositions à base de dérivés du
resvératrol caractérisées en ce qu'il s'agit
5 essentiellement d'esters de resvératrol, monomères et/ou
oligomères, les monomères comportant au moins un groupe
ester de formule -O-CO-A, et les oligomères étant formés
de motifs monomères réunis par des liaisons carbone-
carbone, ou éther, et/ou de monomères réticulés par des
10 groupes -O-CO-R-CO-O-,

- A représentant un radical alkyle d'au moins deux atomes
de carbone, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, un
radical aryle, aralkyle ou aralkylène, et

- R représentant un radical alkylène de 0 à 10 atomes de
15 carbone, saturé ou insaturé, et/ou 1 radical arylène
ayant 1 à 3 cycles et/ou un radical hétérocyclique, et
les diastéréoisomères de ces motifs.

2/ Compositions selon la revendication 1,
caractérisées en ce qu'elles sont essentiellement à base
20 d'esters monomères et/ou oligomères comportant au moins
un groupe -O-CO-A.

3/ Compositions selon la revendication 2,
caractérisées en ce que A représente un radical d'acide
gras saturé ou insaturé, par exemple d'acide butyrique
25 C4:0 ; valérique, hexanoïque, sorbique, laurique;
palmitique; stéarique, oléique, linoléique; linolénique,
 α linolénique, arachidonique, éicosapentaénoïque; et
docosaénoïque.

4/ Compositions selon la revendication 1,
30 caractérisées en ce qu'elles sont essentiellement à base
de monomères et/ou d'oligomères réticulés par
l'intermédiaire de ponts -CO-R-CO où R représente un
radical alkylène de 0 à 10 atomes de carbone, saturé ou
insaturé, et/ou un radical arylène comportant 1 à 3
35 cycles et/ou un radical hétérocyclique.

5/ Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce que R est un radical d'un diacide choisi parmi l'acide malique, malonique, glutarique, phtalique, d'un chlorure de diacides, comme le dichlorure de téréphtaloyle, le dichlorure de succinyle, le dichlorure de sébacoyale, et le dichlorure d'adipoyale, d'un anhydride, ou encore d'un isocyanate comme le diisocyanate de toluène ou d'hexaméthylène.

6/ Compositions selon l'une quelconque des revendications 4 ou 5, caractérisées en ce qu'elles se présentent sous forme de microcapsules.

7/ Compositions selon l'une quelconque des revendications 4 ou 5, caractérisées en ce qu'elles se présentent sous forme de masse spongieuse.

8/ Procédé d'obtention de compositions à base de dérivés de resvératrol selon la revendication 1, est caractérisé en ce qu'il comprend la réaction de monomères et/ou d'oligomères de resvératrol avec comme agents d'acylation des composés de formule A-CO-O-Al, ou Al-O-CO-R-CO-O-Al, où A et R sont tels que définis ci-dessus, et Al représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un radical alcoyle en C1 à C8, ou aryle, un groupe -CO-A, ou isocyanate.

9/ Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'estérification est réalisée selon la réaction de Schotten Baumann, en milieu aqueux alcalin.

10/ Procédé selon la revendication 8 caractérisé en ce que lorsqu'on utilise des diacides ou leurs dérivés, on forme une émulsion de type (E/H) par dispersion, sous agitation, d'une solution aqueuse alcaline des monomères et/ou oligomères de resvératrol dans un solvant organique non miscible à l'eau, puis on ajoute l'agent de réticulation, Al-O-CO-O-Al en solution dans ledit solvant organique non miscible, ou, en

variante, on forme une émulsion du type (H/E) par dispersion, sous agitation, d'une solution organique contenant ledit agent de réticulation dans une solution aqueuse de monomères et/ou oligomères de resvératrol, additionné d'un agent alcalin en solution aqueuse pour ajuster le pH de la phase dispersante à 9-11,5 environ.

11/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 8 à 10, caractérisé en ce que les monomères et/ou oligomères de resvératrol mis en oeuvre sont tels qu'obtenus par extraction à l'aide d'eau et/ou d'un solvant organique à partir de rafles de vigne.

12/ Application des esters selon l'une des revendications 1 à 7, renfermant le cas échéant un ou plusieurs principes actifs, dans le domaine thérapeutique, cosmétique ou en diététique.

FIGURE 1

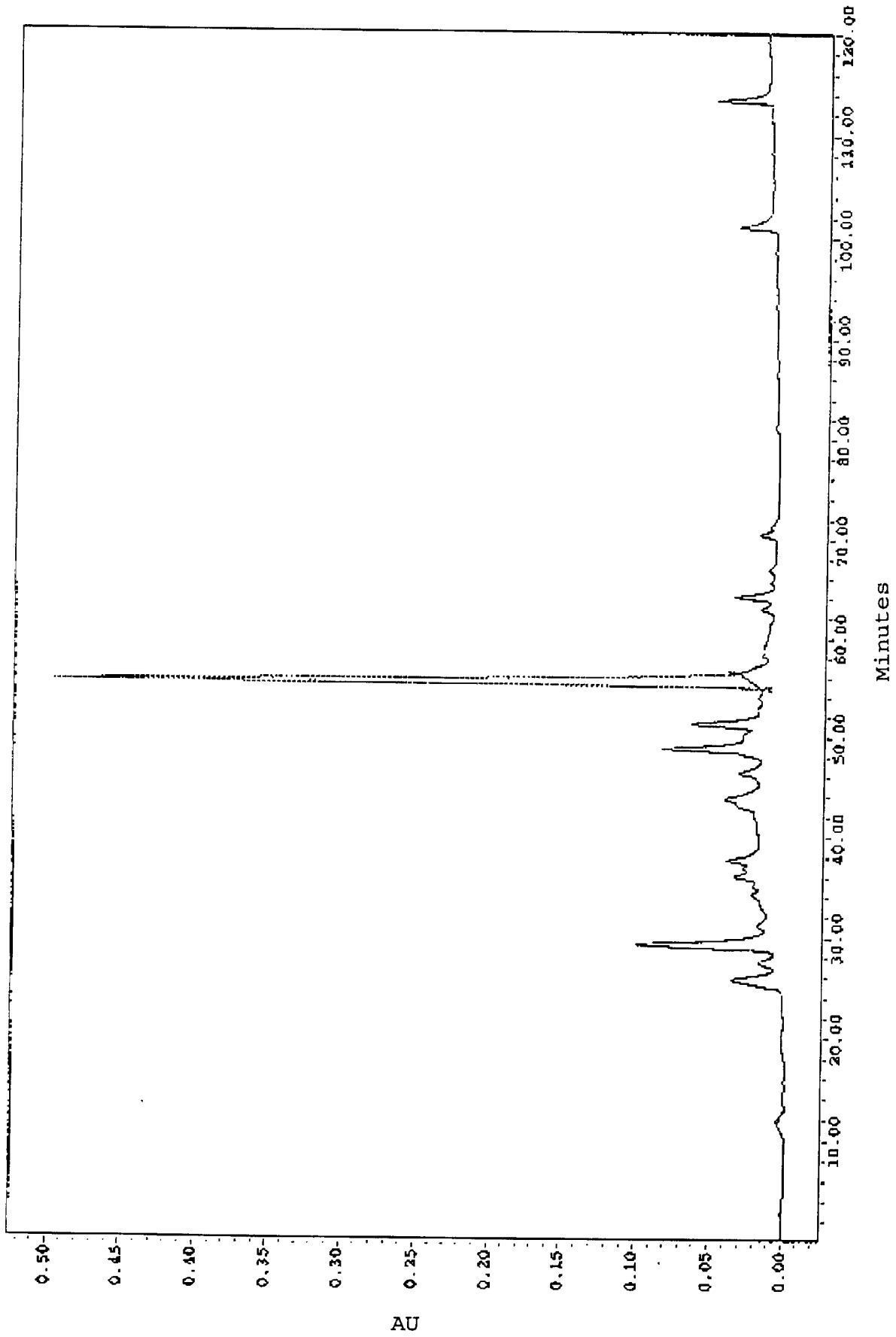
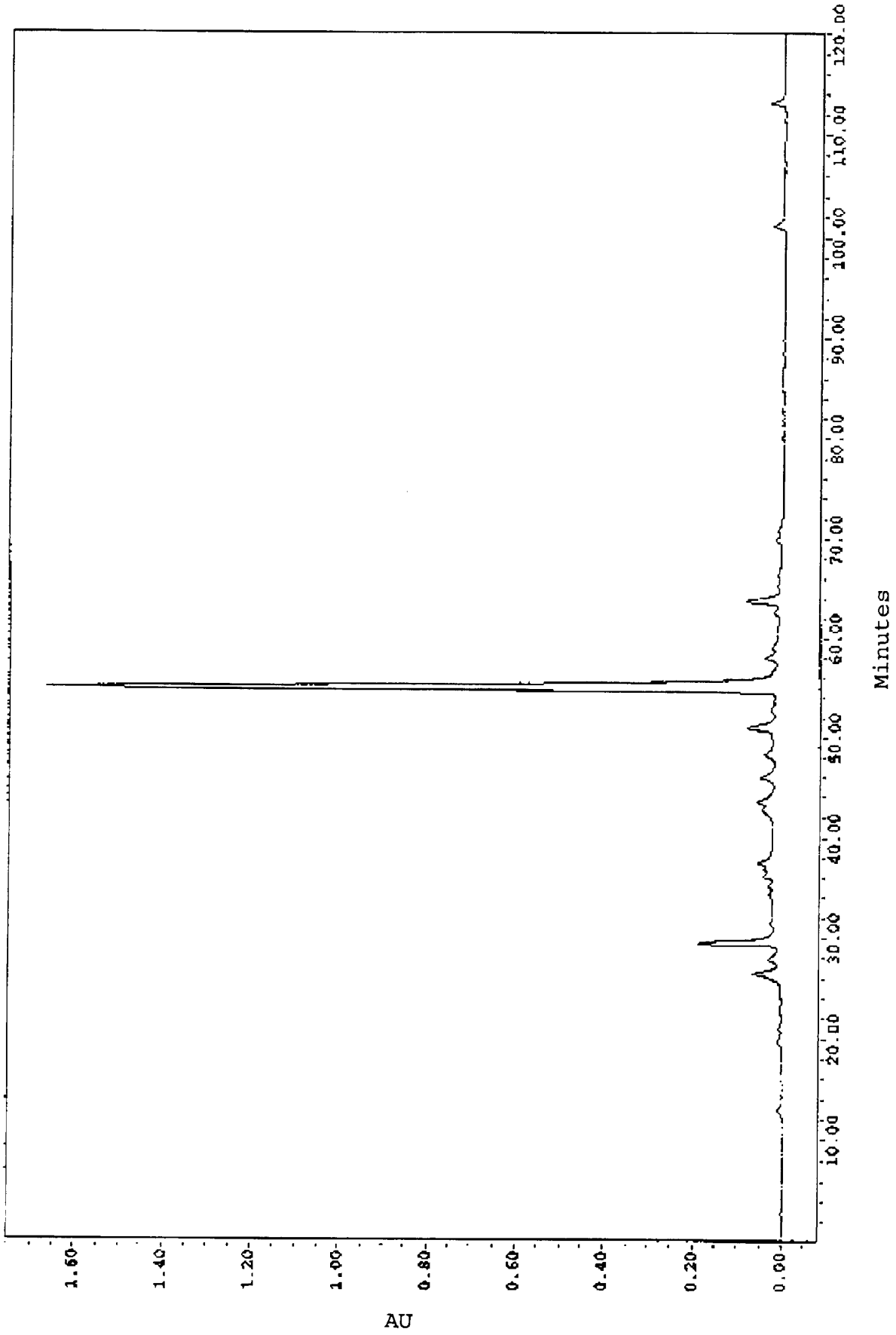


FIGURE 2



3/9

Injection à partir d'une
nouvelle solution 2 CI-1 CF

FIGURE 3

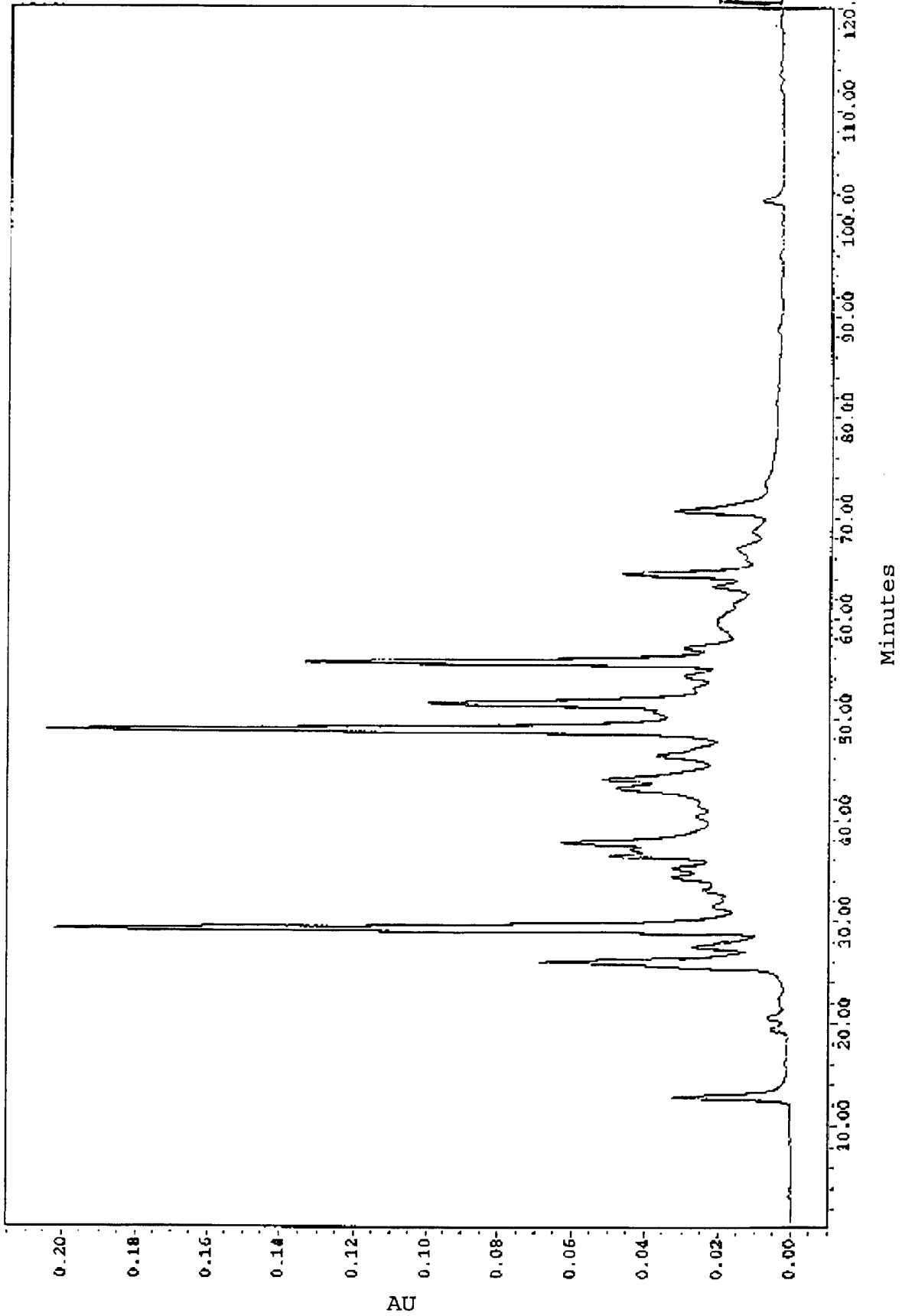


FIGURE 4

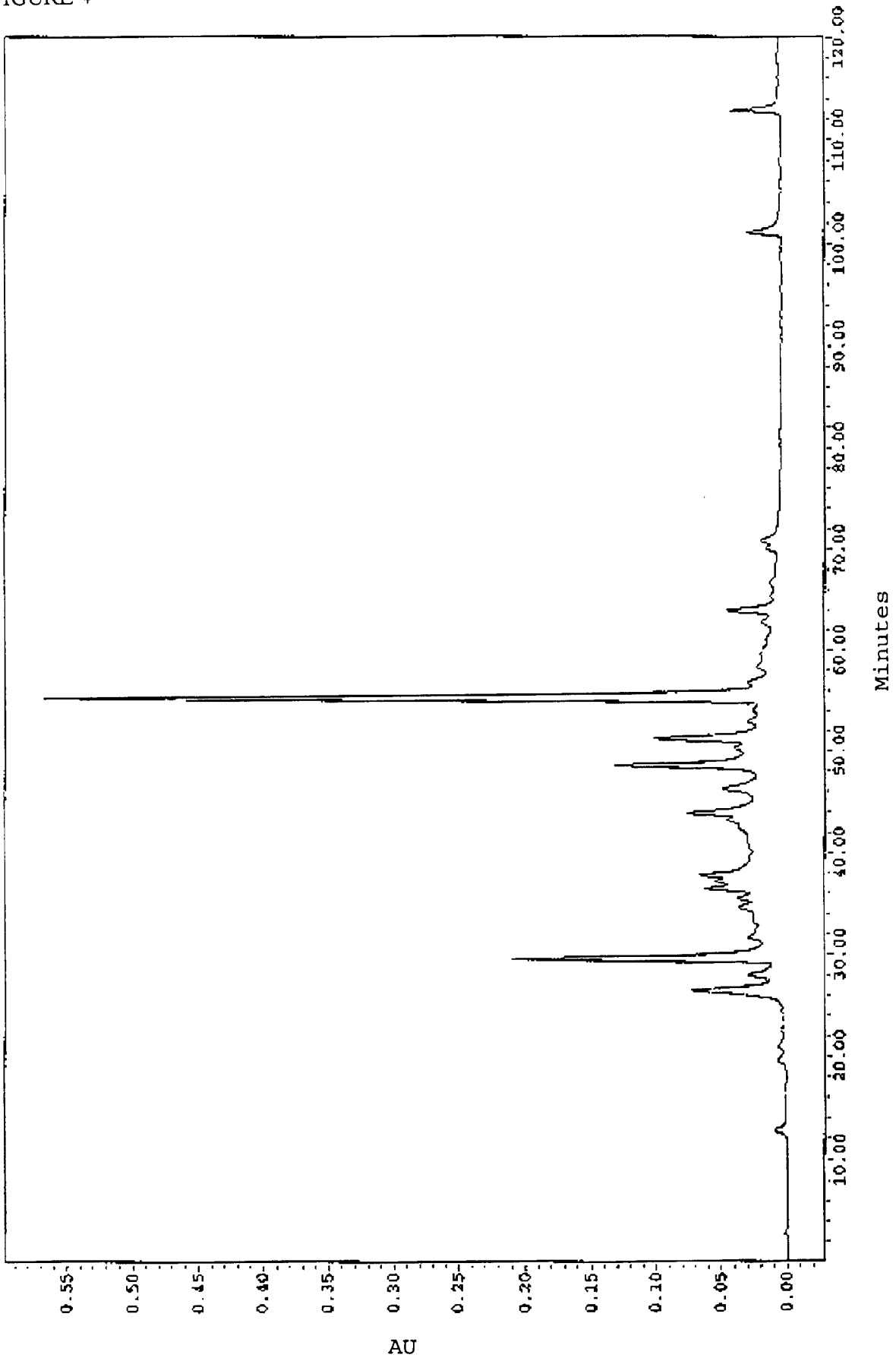


FIGURE 5

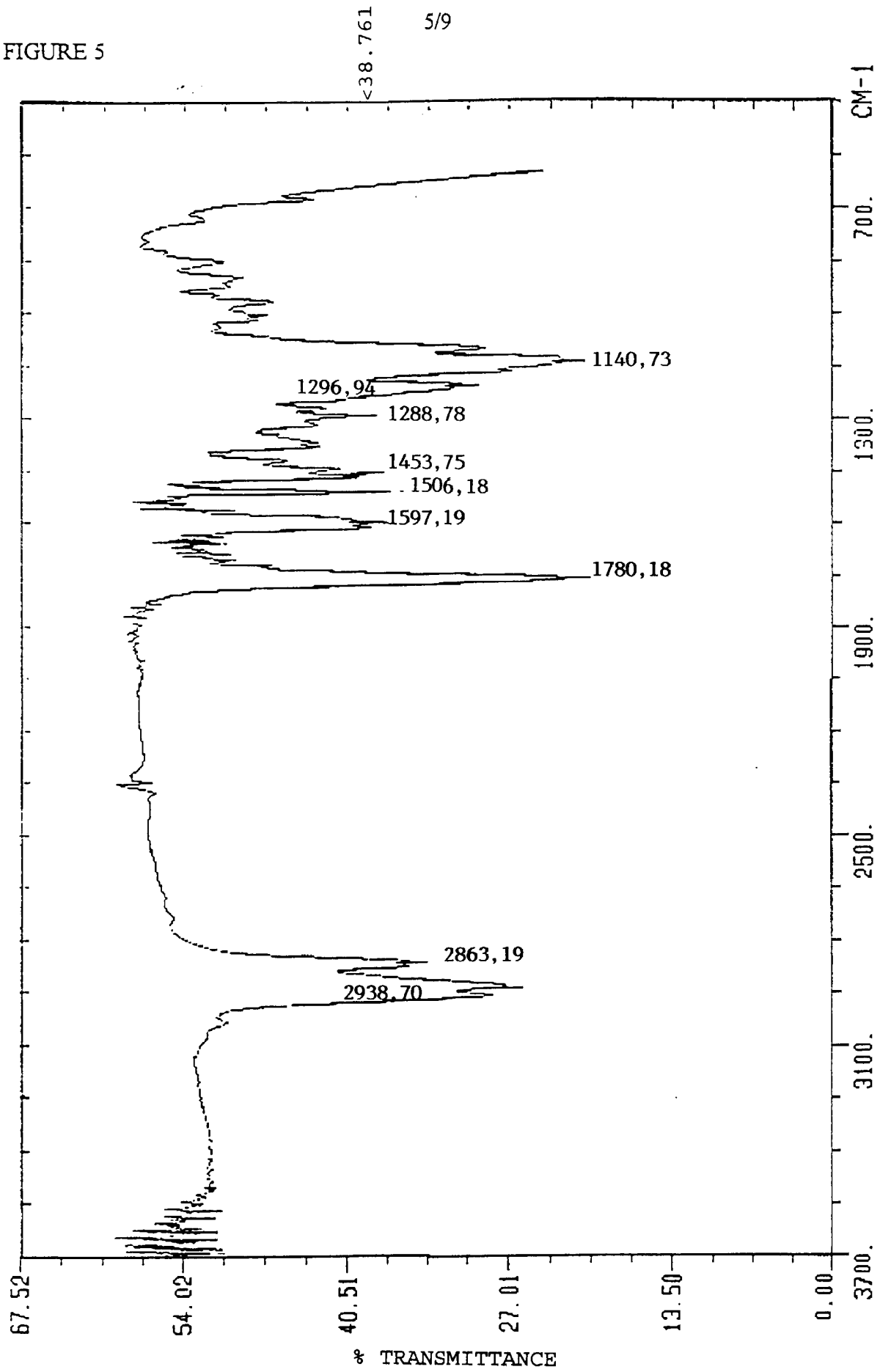


FIGURE 6

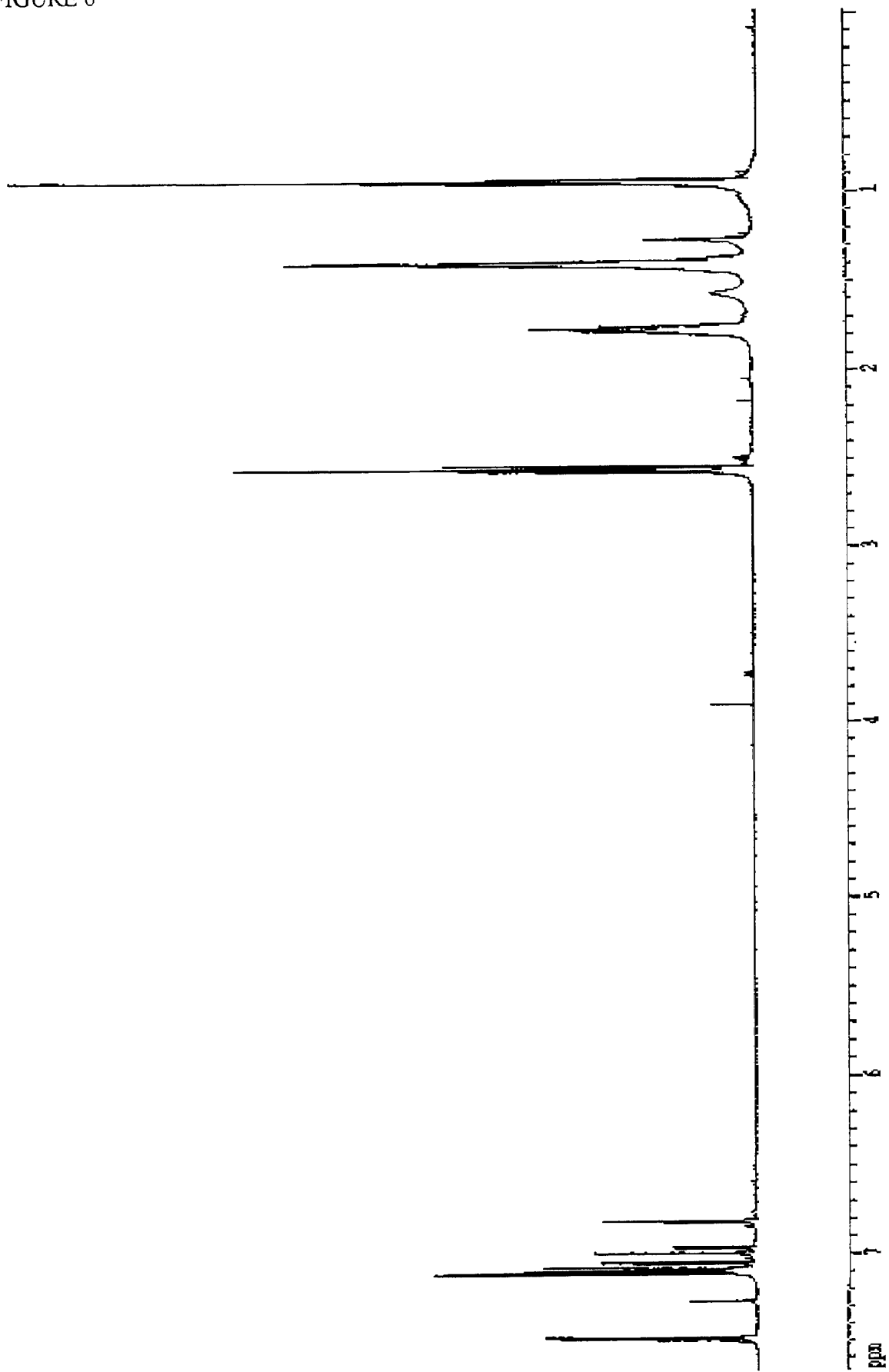


FIGURE 7

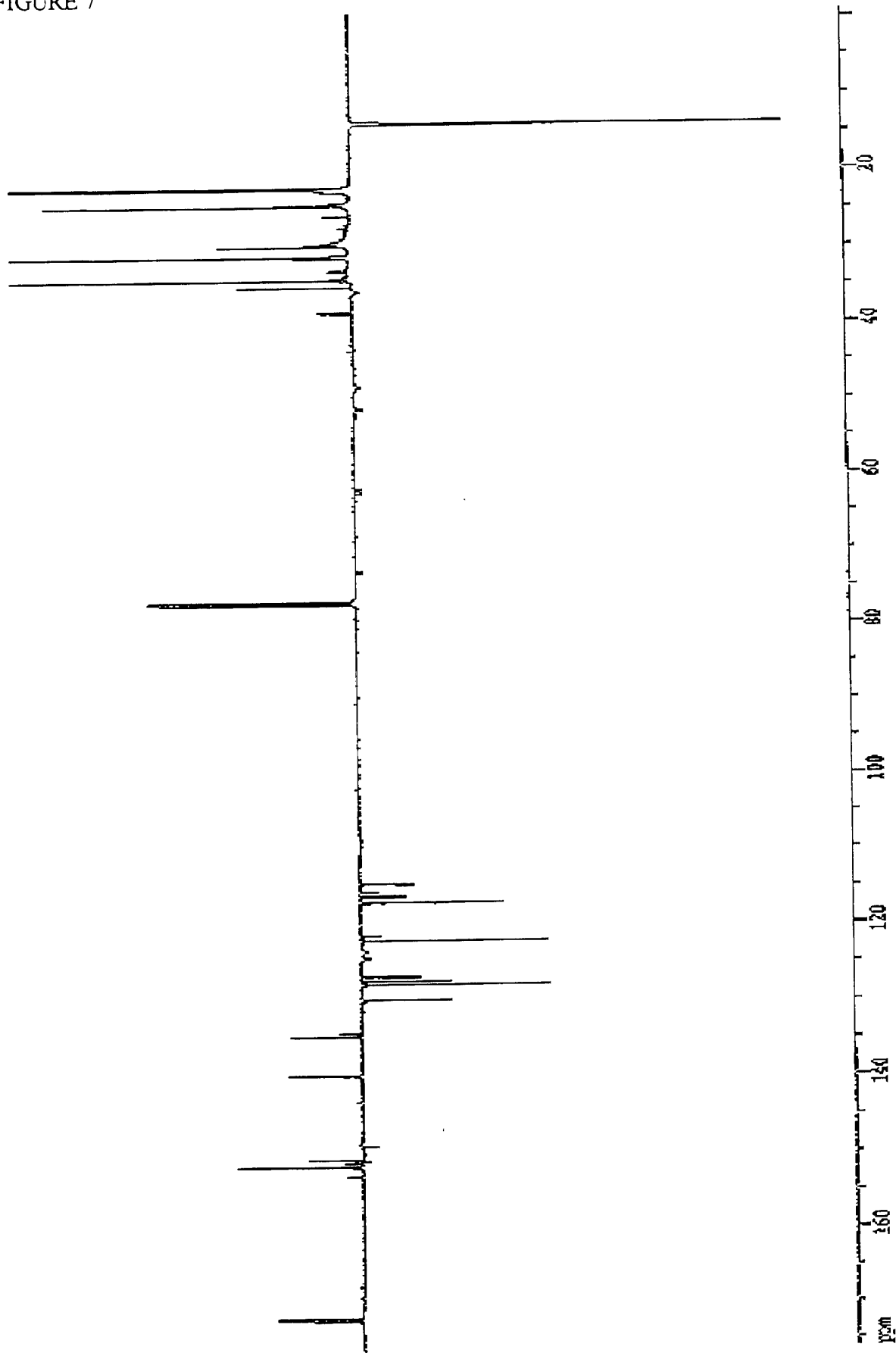


FIGURE 8

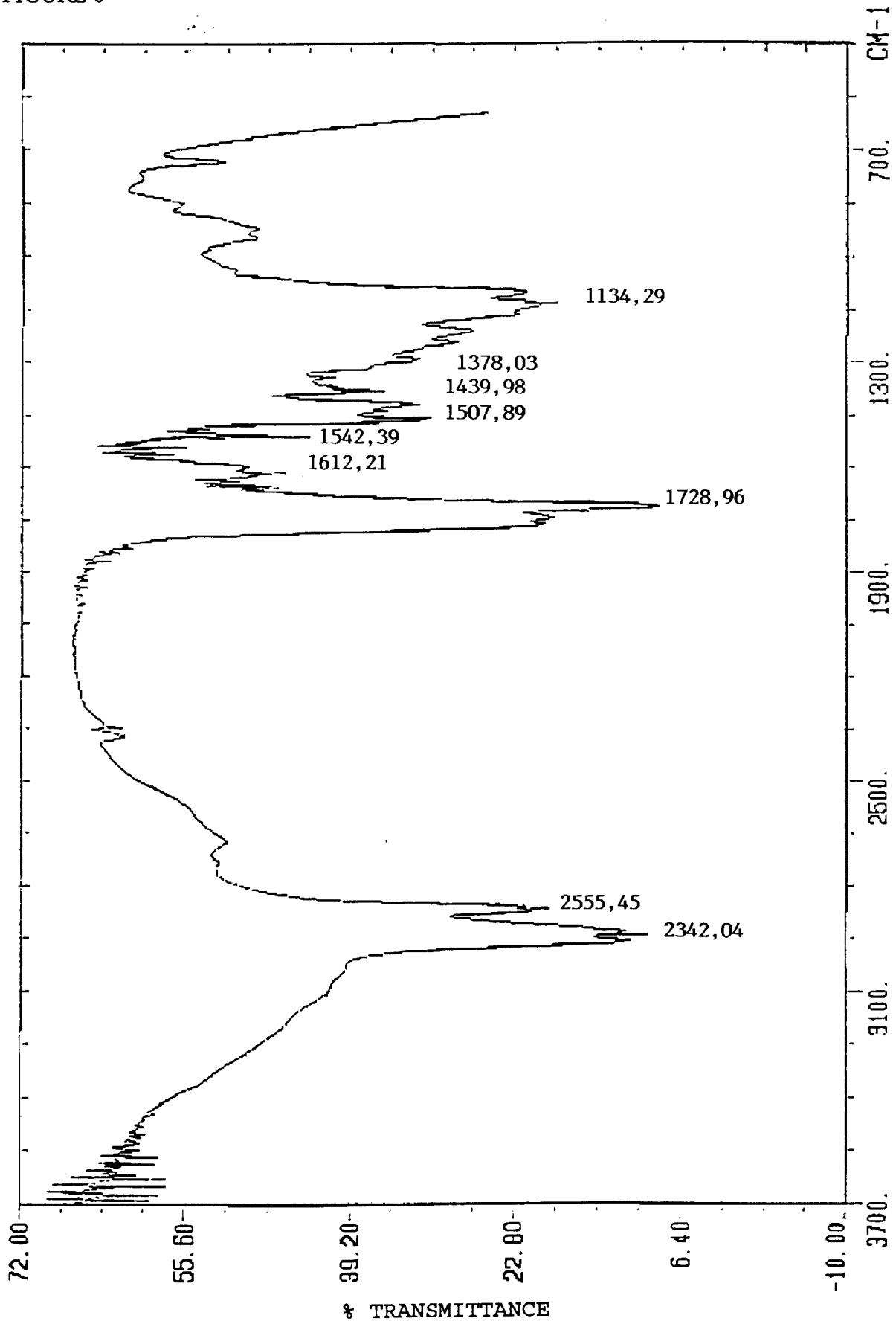
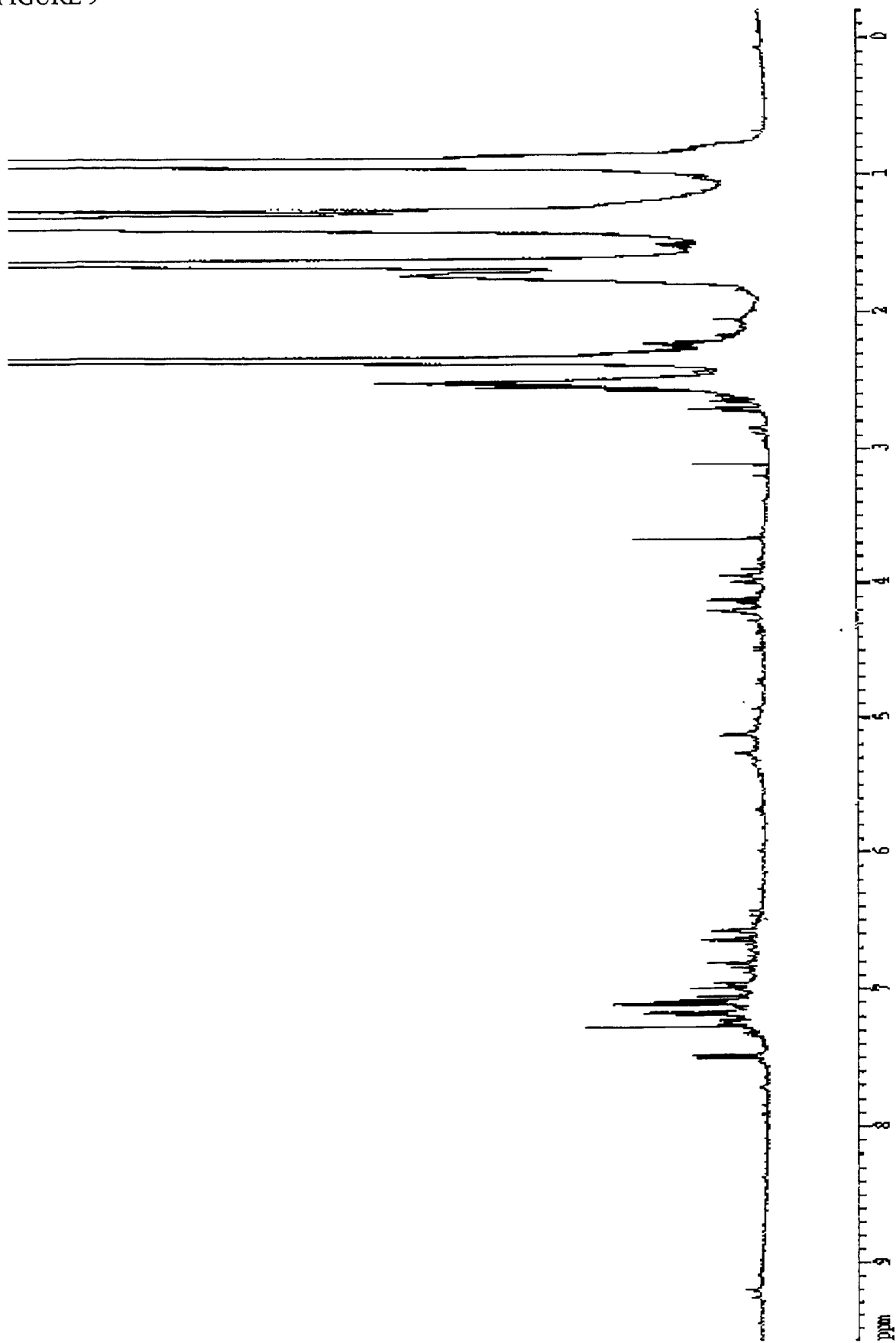


FIGURE 9



DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 60, no. 4, 17 février 1964 Columbus, Ohio, US; abstract no. 4240c, SUSUMU NONOMURA ET AL: "Chemical constituents of polygonaceous plants.I.Components of Polygonum cuspidatum" colonne 4240; XP002058089 * abrégé * & SUSUMU NONOMURA TE AL.: YAKUGAKU ZASSHI, vol. 83, 1963, JAPAN, pages 988-990, -----	1,2,8
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		C07C
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
9 mars 1998		Kinzinger, J
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
<p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p>		
<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1