



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 18 672 T2 2004.08.19**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 998 445 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 18 672.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/FR98/01548**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 939 682.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/003816**

(86) PCT-Anmeldetag: **15.07.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **28.01.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **10.05.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **01.10.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **19.08.2004**

(51) Int Cl.7: **C07C 69/017**

**C07C 67/14, C07C 67/08, A61K 7/48,
A61K 31/215**

(30) Unionspriorität:

9708964 15.07.1997 FR

(73) Patentinhaber:

Caudalie, Paris, FR

(74) Vertreter:

BOEHMERT & BOEHMERT, 80336 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**VERCAUTEREN, Joseph, F-33600 Pessac, FR;
CASTAGNINO, Chantal, F-33700 Merignac, FR;
DELAUNAY, Jean-Claude, F-33700 Merignac, FR**

(54) Bezeichnung: **COMPOSITIONEN AUF BASIS VON RESVERATROLDERIVATEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft Stoffkompositionen auf der Basis von Resveratrol-derivaten, die besonders eine große Beständigkeit an der Luft und gegenüber Licht aufweisen.

[0002] Das Resveratrol (3,5,4'-Trihydroxystilben) existiert in der Cis- oder Trans-Form und zwar als Monomer oder Oligomer, das im allgemeinen zwei bis vier Monomer-Einheiten enthält.

[0003] In der folgenden Beschreibung und in den Ansprüchen wird der Ausdruck „OR“ verwendet, um sowohl das Monomer wie die Oligomeren zu bezeichnen.

[0004] Die Untersuchung der Eigenschaften des Resveratrols hat interessante biologische Aktivitäten aufgezeigt. Es wurden kardiovaskuläre und anti-karzinogene Effekte berichtet (M. Jang et al., Science, 275, 218–220 (1997)).

[0005] Die praktische Verwendung der OR wird selektiv erschwert durch den schwierigen Zugang zu solchen Extrakten ausgehend von den pflanzlichen Quellen, welche sie enthalten. Die Verwendung ist auch schwierig wegen ihrer Instabilität in Folge der phenolischen Gruppen, welche sie aufweisen, und ihres wasserlöslichen Charakters, der Probleme der Mischbarkeit mit zahlreichen Exzipienten mit sich bringt, die allgemein in Therapeutika, Kosmetika und im Lebensmittelbereich verwendet werden und im Gegensatz dazu fettlösliche Eigenschaften aufweisen.

[0006] Um diese Probleme zu lösen, haben die Erfinder Extraktionsmethoden ausgearbeitet, die zu an OR angereicherten Extrakten führen, und haben Schutzgruppen der Phenolfunktion verwendet, die gleichzeitig ermöglichen, dem Resveratrolmonomer und -oligomer eine ausreichende Stabilität zu verleihen und diese fettlöslich zu machen, wobei diese Gruppen den Vorteil haben, daß sie in vivo eliminierbar sind.

[0007] Die Erfindung hat daher zur Aufgabe, Stoffkompositionen auf der Grundlage von Derivaten von Monomeren und/oder Oligomeren von Resveratrol bereitzustellen, deren Schutzgruppen leicht eliminiert werden können, um das aktive Prinzip dann freizusetzen, wenn es gewünscht wird.

[0008] Die Erfindung hat auch zur Aufgabe, ein Verfahren zu schaffen, um diese Stoffkompositionen sowie die Ausgangsmonomeren und/oder Ausgangs-oligomeren zu liefern.

[0009] Die Erfindung hat weiterhin zur Aufgabe die Anwendungen dieser Stoffkompositionen in verschiedenen Gebieten, besonders in der Therapie, Kosmetik und im Lebensmittelbereich.

[0010] Die erfindungsgemäßen Kompositionen sind dadurch gekennzeichnet, daß sie im wesentlichen monomere und/oder oligomere Resveratrolester zur Grundlage haben, wobei die Monomeren mindestens eine Estergruppe der Formel -O-CO-A aufweisen und die Oligomeren aus Monomer-Einheiten, die durch C-C-Bindungen oder Ether-Bindungen verbunden sind, und/oder aus durch Gruppen -O-CO-R-CO-O vernetzten Monomeren gebildet sind, worin

– A einen geraden oder verzweigten gesättigten oder ungesättigten Alkylrest mit mindestens zwei Kohlenstoffatomen, einen Arylrest, ausgenommen den Phenylrest im Fall einer Komposition von Resveratrol-Monomer, Aralkyl oder Aralkylen bedeutet (S. Nonomura et al. Chem. Abstr., Vol. 60, Nr. 4, Abstrakt Nr. 4240c. 1964); und

– R einen gesättigten oder ungesättigten Alkylrest mit 0 bis 10 Kohlenstoffatomen und/oder einen Arylrest mit 1 bis 3 Ringen und/oder einen heterocyclischen Rest und die Diastereoisomeren dieser Einheiten bedeutet.

[0011] Diese Kompositionen können über einen langen Zeitraum ohne Veränderung gelagert werden, insbesondere während mindestens zwei Jahren unter den normalen Lagerbedingungen (Temperatur von 10 bis 22°C in einer vor Licht schützenden Verpackung (Behälter) bei einer Feuchtigkeit von 40 bis 50%).

[0012] In einer Ausführungsform der Erfindung basieren die Kompositionen auf Monomeren und/oder Oligomeren von Resveratrol mit mindestens einer Gruppe -O-CO-A.

[0013] In einer bevorzugten Gruppe bedeutet A einen gesättigten oder ungesättigten Fettsäurerest.

[0014] Im Fall einer Ungesättigkeit sind die Doppelbindungen vorzugsweise cis, was dem häufigsten Fall bei den Naturprodukten entspricht. Bei den besonders durch Synthese oder Halbsynthese erhaltenen Produkten sind die Bindungen trans.

[0015] Von den zur Durchführung der Erfindung geeigneten Fettsäuren seien erwähnt die Buttersäure C4:O; Valeriansäure C5:O; Hexansäure C6:O; Sorbinsäure C6:2(n-2); Laurinsäure C12:O; Palmitinsäure C16:O; Stearinsäure C18:O; Ölsäure C18:1(n-9); Linolsäure C18:2(n-6); Linolensäure C18:3(n-6); α -Linolensäure C18:3(n-3); Arachidonsäure C20:4(n-3); Eicosapentaensäure C20:5(n-3); und Docosahexaensäure C22:6(n-3).

[0016] Die Fettsäuren mit C16 und mehr sind besonders geeignet für kosmetische Anwendungen. Diese Fettsäuren werden beispielsweise aus Mikroalgen extrahiert.

[0017] In einer anderen bevorzugten Gruppe bedeutet A eine Arylgruppe, ausgenommen, wie oben erwähnt, der Phenylrest im Fall einer Stoffkomposition von Resveratrol-Monomer.

[0018] In noch einer anderen Gruppe bedeutet A eine Aralkyl- oder Aralkylengruppe, wobei die Alkylgruppe

oder Alkylengruppe besonders C1 bis C8, insbesondere C1 bis C4 ist. Besonders erwähnt seien die Benzyl oder Styrylgruppe.

[0019] In einer anderen Ausführungsform der Erfindung sind die Kompositionen auf der Basis von Monomeren und/oder Oligomeren des Resveratrols, die durch -O-CO-R-CO-O- Brücken vernetzt sind.

[0020] In dieser Struktur bedeutet R einen gesättigten oder ungesättigten Alkylrest mit 0 bis 10 Kohlenstoffatomen und/oder einen Arylenrest mit 1 bis 3 Ringen und/oder einen heterocyclischen Rest.

[0021] Die vernetzten Ester weisen als Substituenten R vorzugsweise einen Rest einer Dicarbonsäure auf, die ausgewählt ist unter Äpfelsäure, Malonsäure, Glutarsäure, Phthalsäure, einen Rest eines Dicarbonsäurechlorids, wie Terephthalsäuredichlorid, Bernsteinsäuredichlorid, Sebacinsäuredichlorid und Adipinsäuredichlorid, eines Anhydrids oder auch eines Isocyanats, wie Toluoldiisocyanat oder Hexamethylenisocyanat.

[0022] In einer bevorzugten Weise bilden diese vernetzten Kompositionen Mikrokapseln oder schwammartige Massen.

[0023] Die Erfindung sieht auch ein Verfahren zur Gewinnung der oben definierten Ester vor.

[0024] Dieses Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß es die Reaktion der Monomeren und/oder Oligomeren von Resveratrol mit Verbindungen der Formel A-CO-O-A1 oder A1-O-CO-R-CO-O-A1 als Acylierungsmittel umfaßt, worin

- A einen geraden oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Alkylrest mit mindestens zwei Kohlenstoffatomen, einen Aryl-, Aralkyl- oder Alkylrest bedeutet;
- R einen gesättigten oder ungesättigten Alkylrest mit 0 bis 10 Kohlenstoffatomen und/oder einen Arylenrest mit 1 bis 3 Ringen und/oder einen heterocyclischen Rest bedeutet; und
- A1 ein Wasserstoff- oder Halogenatom, einen Alkylrest mit C1 bis C8, oder Arylrest, eine Gruppe -CO-A- oder Isocyanat bedeutet, wobei A und A1 in A-CO-O-A1 nicht einen Phenylrest und ein Chloratom bedeuten können.

[0025] Die Veresterungsreaktionen mit den Säuren werden im allgemeinen bei Raumtemperatur in Gegenwart eines Aktivierungsmittels durchgeführt. Als Beispiel seien erwähnt das Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder das tert-Butylchloroformiat.

[0026] Die Veresterungen mit den Säurederivaten werden vorteilhafterweise nach der Schotten-Baumann-Reaktion in alkalisch wäßrigem Milieu vorgenommen.

[0027] Durch diese Reaktionen erhält man veresterte Kompositionen in schwammiger Form, die man aus der Reaktionsmischung isoliert und im Hinblick auf die gewünschten späteren Anwendungen reinigt.

[0028] Wenn man Dicarbonsäuren oder deren Derivate verwendet, bildet man eine Emulsion vom Typ Wasser/Öl (E/H), indem man unter Rühren eine wäßrige alkalische Lösung der Monomeren und/oder Oligomeren des Resveratrols in einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel dispergiert und dann das Vernetzungsmittel A1-O-CO-R-CO-O-A1 in Lösung in dem nicht mischbaren organischen Lösungsmittel zusetzt oder als Variante eine Emulsion vom Typ Öl/Wasser (H/E) bildet, indem man unter Rühren eine organische Lösung, die das Vernetzungsmittel enthält, in einer wäßrigen Lösung von Monomeren und/oder Oligomeren des Resveratrols dispergiert, der ein alkalisches Mittel in wäßriger Lösung zugesetzt ist, um den pH der dispergierenden Phase auf etwa 9 bis 11,5 einzustellen.

[0029] Man verwendet die Emulgatoren in einem Verhältnis von etwa 2 bis 15 Gewichtsprozent bezogen auf das Gewicht der Dispersion, besonders etwa 3 bis 8 Prozent.

[0030] Geeignete emulgierende Mittel entsprechen den üblicher Weise verwendeten, wie den Handelsprodukten Span® (veresterte Hexylalkohole) oder Tween® (Ester von Fettsäuren und Sorbit mit Ethylenoxid).

[0031] Je nach den relativen Mengen der wäßrigen und organischen Phasen und des Emulgators bildet man eine Emulsion vom Typ H/E oder E/H.

[0032] Man führt das Rühren so durch, daß die wäßrigen und organischen Lösungen rasch homogenisiert werden, beispielsweise unter Verwendung eines Magnetstabrührers mit 500 bis 1000 UpM oder eines Schraubenrührers mit 800 bis 2000 UpM. Diese Stufe dauert im allgemeinen in der Größenordnung von 30 Minuten.

[0033] Die Vernetzung erfolgt an der Grenzfläche der Tröpfchen der Emulsion.

[0034] Man gewinnt die gebildeten vernetzten Ester beispielsweise durch Zentrifugieren. Die gewaschenen und getrockneten Produkte liegen in Form von fließfähigem Pulver vor.

[0035] Die gebildeten Ester können auch gewonnen werden durch Verdünnen des Reaktionsgemisches mit einem oder mehreren Lösungsmitteln, Dekantieren und/oder Zentrifugieren und Waschen.

[0036] Unter dem Mikroskop beobachtet man, daß die Tröpfchen die Form von im wesentlichen kugelförmigen Teilchen von gleichmäßiger Größe haben.

[0037] Ihr Durchmesser kann je nach den angewandten Herstellungsbedingungen von etwa 25 bis 300 µm variieren.

[0038] Im Fall, daß die Mikrokapseln aktive Prinzipien umschließen, fügt man letztere vorzugsweise der wäßrigen oder organischen Phase zu, in der sie löslich sind.

[0039] Die Monomeren und/oder Oligomeren von Resveratrol, abgekürzt OR, die in der Veresterungsstufe

eingesetzt werden, können aus verschiedenen pflanzlichen Quellen erhalten werden. Erwähnt seien die Vitazeen, Umbelliferen, Myrtazeen, Dipterocarpaceen, Zyperazeen, Gnetazeen, Leguminosen, Gramineen, Serizeen, Haemodorazeen, Musazeen, Polygonazeen, Pinazeen, Cupressazeen, Cesalpiniazeen, Poazeen und Solanazeen.

[0040] In vorteilhafterweise verwendet man Monomere und/oder Oligomere von Resveratrol, wie sie durch Extraktion mit Wasser und/oder einem organischen Lösungsmittel aus Rebenranken gewonnen werden.

[0041] Das Verfahren der Gewinnung von Monomeren und Oligomeren von Resveratrol, das auch erfindungsgemäß verwendet wird, weist die folgenden Stufen auf:

- Extraktion, indem man den Rebenranken Wasser und/oder ein oder mehrere organische Lösungsmittel zusetzt und das Ganze einer Behandlung wie Mazerierung/Auslagen mit Ultraschall oder Mikrowellen unterwirft;
- Entfetten vor oder nach der Extraktionsstufe mit Hilfe eines Lösungsmittel vom Typ Petroläther, Hexan oder Chloroform;
- zusätzliche Extraktion des gewonnenen Extrakts durch ein organisches Lösungsmittel vom Typ Ethylacetat oder Ethylether;
- Konzentrierung des erhaltenen Rohextrakts und, falls gewünscht, Lyophilisierung desselben.

[0042] Der Prozentanteil des Resveratrol und der Oligomeren im Rohextrakt hängt eng mit der verwendeten Rebsorte und für eine gegebene Rebsorte von der Extraktionsmethode und den angewandten Lösungsmitteln ab.

[0043] Gemäß einer besonders interessanten Maßnahme, im Hinblick auf die damit erreichbare Anreicherung an OR unterwirft man den Rohextrakt einer Reinigungsstufe durch Chromatographie. Eine besonders brauchbare Methode entspricht der Zentrifugal-Verteilungschromatographie (CPC). Diese Methode ist besonders beschrieben von A. P. FOUCAULT, Ed., Centrifugal Partition Chromatography, Chromatographic Science Series, Marcel Dekker Inc., 1995, 68 oder W. D. CONWAY, Ed., Countercurrent Chromatography apparatus theory and applications, VCH Publishers Inc., 1990.

[0044] Die Zentrifugalverteilungschromatographie beruht auf der Verteilung der gelösten Stoffe zwischen zwei nicht mischbaren flüssigen Phasen, die hergestellt sind durch Mischen von zwei oder mehr Lösungsmitteln oder Lösungen. Die eine der zwei Phasen wird durch eine Zentrifugalkraft stationär gehalten.

[0045] Die Lösungsmittel, ihre Eigenschaften und der gewählte Durchsatz hängen eng sowohl von der Stabilität der stationären Phase im Bereich der CPC-Säule und dem realen Druck ab. Brauchbare Ergebnisse wurden erhalten mit dem Gemisch Hexan/Ethylacetat/Ethanol/Wasser mit beispielsweise jeweiligen Anteilen von 6/48/11/42 oder 4/5/3/3.

[0046] Es ist auch möglich, Hexan wegzulassen oder mindestens eines der genannten Lösungsmittel durch ein äquivalentes Lösungsmittel zu ersetzen, vorausgesetzt daß dessen Anteile nicht verändert werden.

[0047] So kann das Hexan ersetzt werden durch gesättigte, ungesättigte, unpolare und mit Wasser nicht mischbare Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Heptan, Cyclohexan oder auch chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform.

[0048] Ebenso kann man anstelle des Ethylacetats Lösungsmittel mit Carbonyl- oder Carboxylgruppen verwenden, wie Aceton, Methylethylketon, Methylisobutylketon, Methyltertbutylketon.

[0049] Es können auch andere Alkohole als Ethanol in der oben definierten Mischung eingesetzt werden, wie beispielsweise Methanol, n-Propanol, Propan-2-ol, n-Butanol, Butan-2-ol. Das Wasser kann mindestens teilweise oder vollständig durch Acetonitril ersetzt werden.

[0050] Der Fachmann wird also das oder die am besten geeigneten Lösungsmittel je nach der Art des der CPC unterworfenen gereinigten Extrakts wählen.

[0051] Erfindungsgemäß erhält man so Rohextrakte und angereicherte Fraktionen, die als Hauptbestandteile Resveratrol und/oder dessen Oligomere enthalten, wie die Chromatogramme zeigen, auf die in den Beispielen Bezug genommen wird. Diese verschiedenen Extrakte, nämlich Rohextrakte oder angereicherte Extrakte liegen also ebenfalls als solche im Rahmen der Erfindung.

[0052] Die Durchführung von zusätzlichen Trennstufen des CPC ermöglicht, aus diesen angereicherten Extrakten einerseits das Resveratrol-Monomer und andererseits das Resveratrol in Form von Oligomeren zu isolieren. Diese Trennungen können an den aus einem Rohextrakt erhaltenen angereicherten Fraktionen oder am Rohextrakt selbst ausgeführt werden, indem man Mischungen geeigneter Lösungsmittel entsprechend den für die gewünschte Trennung geeigneten Anteilen verwendet.

[0053] Durch die Herstellung von Derivaten der OR gemäß der Erfindung verfügt man über Produkte von großem Interesse in zahlreichen Gebieten.

[0054] Die Anwesenheit der eingeführten Estergruppen verleiht den Resveratrol-Strukturen eine Stabilität an der Luft und gegen Licht. In vorteilhafter Weise sind diese Gruppen nur entfernbare, wenn sie in Bedingungen gebracht werden, wo diese Kompositionen wirken sollen, was ermöglicht, die Eigenschaften, besonders die Antiradikal- und antioxidativen Eigenschaften des Resveratrols unter optimalen Bedingungen zu nutzen.

- [0055] Die Unschädlichkeit der erfindungsgemäßen Derivate macht sie besonders interessant für alle Anwendungen, die eine Verabreichung an oder einen Gebrauch durch den Menschen oder das Tier beinhalten.
- [0056] Die Erfindung sieht daher die Verwendung der oben definierten Esterkompositionen zur Herstellung von Medikamenten vor.
- [0057] Diese Medikamente können auch andere Wirkstoffe enthalten, insbesondere Produkte mit Schutzwirkung gegen Oxydationsreaktionen. Besonders erwähnt seien beispielsweise β -Karotin oder Vitamin E.
- [0058] Die erfindungsgemäß hergestellten pharmazeutischen Präparate sind besonders verwendbar bei Antitumor- oder Vasoprotektor-Behandlungen.
- [0059] Als Verabreichungsform benutzt man geeignete Formen für die orale Verabreichung, wie Pillen, Tabletten, Gelatinekapseln oder Tropfen. Diese Präparate enthalten vorteilhafterweise etwa 50 bis 200 mg des Äquivalents der Komposition pro Doseinheit, vorzugsweise etwa 100 bis 150 mg.
- [0060] Andere galenische Formen werden hergestellt für eine Verabreichung auf kutanem, subkutanem, intradermale, intramuskulären oder intravenösem Weg, besonders Gele, Lösungen und andere.
- [0061] Die erfindungsgemäßen Kompositionen sind auch mit Vorteil verwendbar zur Herstellung von kosmetischen Präparaten. Diese Präparate sind dadurch gekennzeichnet, daß sie auch mindestens eine erfindungsgemäße Komposition in einem Anteil enthalten, der eine wirksame Menge von OR liefert und zusammen damit die Exzipienten (Vehikel) enthält, die deren Anwendung ermöglichen.
- [0062] Die diesen Präparaten durch die Anwesenheit von Estergruppen verliehenen fettlöslichen Eigenschaften ermöglichen, sie ohne Schwierigkeiten in die klassisch in der Kosmetik verwendeten Produkte einzuarbeiten.
- [0063] Die erfindungsgemäßen Präparate liegen in Form von Creme, Pommade, Emulsion, Gel, Liposomen, Lösung vor. Sie enthalten etwa 0,2 bis 5% des aktiven Produkts.
- [0064] Die erfindungsgemäßen Kompositionen sind auch im Nahrungsmittelbereich verwendbar. Die Antiradikal-Eigenschaften der OR, die sie enthalten, gewährleisten eine bessere Konservierung der Nahrungsmittel. Sie sind als Additive für verschiedene Produkte, wie Getränke oder Milchprodukte verwendbar.
- [0065] Man kann sie auch in Form von Teig, Körnern oder Gel in verschiedenen Süßwarenprodukten verwenden.
- [0066] In diesen verschiedenen Anwendungen sind die erfindungsgemäßen vernetzten Kompositionen auch verwendbar als Vektoren der aktiven Prinzipien. Diese sind in der schwammartigen Masse der vernetzten Kompositionen zurückgehalten oder in den Mikrokapseln enthalten.
- [0067] Die Mikrokapseln können Produkte einschließen, die in der Human- oder Tiertherapie wirksam sind, oder im Nahrungsmittelbereich, besonders in der Diät verwendbar sind.
- [0068] Die Verkapselung ermöglicht, sich vom fettlöslichem oder wasserlöslichem Charakter des Produkts und von verschiedenen Nachteilen zu befreien, die bei den gewünschten Anwendungen vorliegen können. Sie erleichtert auch den Zugang zu den Wirkungsplätzen und ermöglicht die Verabreichung der aktiven Prinzipien, was bisher in dieser Hinsicht Probleme aufwarf und/oder deren provisorischen Schutz bis zu ihrer Ankunft an der Wirkungsstelle.
- [0069] Die Erfindung wird im folgenden durch Beispiele der Herstellung von OR-Estern und die Verwendung zur Herstellung von Medikamenten und kosmetischen Präparaten erläutert. Die Beispiele beziehen sich auf die **Fig. 1 bis 5**, worin
- [0070] die **Fig. 1 bis 4** die Kurven der Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (CLHP) von erfindungsgemäßen OR-Extrakten zeigen;
- [0071] **Fig. 5** das NMR-Spektrum ^1H des Resveratrol-Perhexanoats zeigt.

Beispiel 1: Extraktion von OR aus Rebenranken

[0072] Man arbeitet nach den folgenden Protokollen:

– Extraktion durch Ultraschallbehandlung

- [0073] Man sammelt die einer bestimmten Rebsorte entsprechenden Rebenranken, wäscht und trocknet sie und zerkleinert sie dann zu einem Granulat.
- [0074] Zu 100 g des Weinrankengranulats gibt man 400 bis 1000 ml, beispielsweise 800 ml destilliertes Wasser und/oder ein oder mehrere organische Lösungsmittel.
- [0075] Man verwendet beispielsweise Wasser; Wasser/Aceton: 3/2 oder 1/1; Methanol; Ethanol; Wasser/Ethanol: 1/1; Wasser/Ethylacetat: 1/1; Ethanol/Aceton: 1/1; Wasser/Ethanol/Aceton: 2/1/1, 1/2/1 oder 1/1/2.
- [0076] Das Gemenge wird mit Ultraschall behandelt, indem man allgemein während 30 Minuten bis 3 Stunden behandelt.
- [0077] Anschließend filtriert man das Gemisch und trocknet es dann.

[0078] Eine Entfettung wird vor oder nach dieser Extraktionsstufe durchgeführt. Zu diesem Zweck extrahiert man mit einem Lösungsmittel wie Petrolether, Hexan oder Chloroform. Dieser Extrakt wird seinerseits mindestens einer Extraktionsstufe unterworfen. Man verwendet Ethylacetat oder Ethylether im Verhältnis 3 bis 5 Mal 100 ml.

[0079] Das erhaltene Produkt wird anschließend konzentriert, in Wasser aufgenommen, lyophilisiert und in Form von Pulver konserviert. Man verfügt so über ein Rohextrakt von OR.

[0080] Man verifiziert die Antiradikal- und Antioxydanzien-Aktivität der erhaltenen Extrakte, um die geeigneten Verarbeitungsbedingungen auszuwählen.

[0081] In **Fig. 1** ist das CLHP-Chromatogramm eines Ethylacetat-Extrakts dargestellt, das nach 2 Stunden Behandlung mit Ultraschall aus 100 g zerkleinerten Rebenranken (Rebsorte Merlot) in 800 ml Wasser/Aceton: 3/2 und Entfetten mit Petrolether erhalten wurde. Die Elution wurde mit A: H₂O/TFA; 100/0,0025 (TFA = Trifluoressigsäure) und B: MeOH/TFA 100/0,0025 nach dem folgenden Gradienten durchgeführt:

Minimum	A	B
0	100	0
120	0	100

– Extraktion durch Behandlung mit Mikrowellen (200 bis 900 W maximum)

[0082] Als Variante arbeitet man wie oben, ersetzt jedoch die Ultraschallbehandlung durch die mit Mikrowellen.

– Extraktion durch Mazerierung-Auslaugen

[0083] Man führt eine Entfettung unter den unten angegebenen Bedingungen vor oder nach der Mazerierungs-Auslaugungstufe durch.

[0084] In eine offene Säule gibt man 100 g der zerkleinerten Rebenranken, die wie oben hergestellt wurden und dann etwa 1 bis 2 Liter Lösungsmittel.

[0085] Man verwendet Gemische von destilliertem Wasser/organischem Lösungsmittel, wie beispielsweise die Mischung Wasser/Aceton: 3/2. Man läßt das Gemisch Granulat/Lösungsmittel 10 bis 20 Stunden stehen und gewinnt dann den Extrakt, den man im Fall eines mindestens 100 ml Wasser enthaltenen Extrakts bis auf 100 ml konzentriert oder bis zur Trockene, wenn es sich um einen ausschließlich ein oder mehrere organische Lösungsmittel enthaltenen Extrakt handelt, wobei der Rückstand in 100 ml Wasser wieder aufgenommen wird.

[0086] Eine Entfettung wird vor oder nach dieser Extraktionsstufe wie oben beschrieben vorgenommen.

[0087] Der erhaltene Extrakt wird anschließend einer Extraktionsstufe mit Ethylacetat oder Ethylether unterworfen, wie oben für die Herstellung von Extrakten durch Ultraschall oder Mikrowellen beschrieben.

[0088] Die Ausbeuten an gewonnenen Rohextrakten sind im allgemeinen zumeist höher als 0,5% des Trockengewichts der Ausgangsrebenranken und können 1 bis 1,5% erreichen, je nach den angewandten Extraktionsbedingungen und der Herkunft der Rebenranken.

Beispiel 2: Gewinnung von an OR angereicherten Fraktionen durch CPC

[0089] **Fig. 1** zeigt das CLHP-Chromatogramm eines Rohextrakts, wie er nach Beispiel 1 erhalten wurde, der hauptsächlich Resveratrol und Katechin in praktisch äquivalenten Anteilen enthält.

[0090] 1 g dieses Extrakts gelöst in 4 ml stationärer Phase wird in CPC injiziert.

[0091] Man verwendet ein Gerät SANKI Modell LLB-M hergestellt und vertrieben von Sanki Engineering (Kyoto, Japan).

Hauptmerkmale dieses Geräts:

- Umdrehungsgeschwindigkeit: 0–2000 UpM
- Kapazität der Säule: 230 ml
- Maximaler Druck: 60×10^5 Pa
- Rotormaterial: Polyphenylensulfid (PPS)
- Verteilungsscheibe: Reihe von Scheiben
- Verteilungszelle: 2136
- Länge der Zellen: 15 mm.

[0092] Die stationären und mobilen Phasen sind jeweils die unteren und oberen Phasen, die nach Rühren

und Dekantieren des Gemisches Hexan/Ethylacetat/Ethanol/Wasser: 6/48/11/42 gewonnen wurden, wobei in diesem Beispiel die aufsteigende Methode durchgeführt wird.

[0093] Die Umdrehungsgeschwindigkeit ist auf 1100 UpM, der Durchsatz auf 2 ml/Min und der Druck auf 30×10^5 Pa festgelegt.

[0094] Unter diesen Bedingungen wird die an Resveratrol und Oligomeren angereicherte Fraktion rasch aufgefangen, dann werden die OR in den ersten 30 Minuten eluiert. **Fig. 2** zeigt das mit dieser an OR angereicherten Fraktion registrierte CLHP-Chromatogramm. Man gewinnt so 120 mg OR, d. h. eine Anreicherung in der Größenordnung von 8.

Beispiel 3: Gewinnung von einerseits Resveratrol-Monomer und andererseits oligomeren Formen durch CPC

[0095] Die in Beispiel 2 gewonnenen 120 mg OR gelöst in 2 ml stationärer Phase werden in aufsteigendem Modus getrennt. Die stationäre Phase bildet die untere Phase des Gemisches Hexan/Ethylacetat/Ethanol/Wasser: 4/5/3/3 und die mobile Phase die obere Phase dieser gleichen Mischung. Die Umdrehungsgeschwindigkeit beträgt 1100 UpM, der Durchsatz 2 ml/Min und der Druck 44×10^5 Pa. Unter diesen Bedingungen gewinnt man die an Resveratrol angereicherte Fraktion nach 150 Minuten Elution und die an Oligomeren des Resveratrols angereicherte nach 240 Minuten.

[0096] Die Anreicherungen der Fraktion von einerseits Resveratrol-Monomer (7 mg) und andererseits Oligomeren (20,5 mg) betragen so jeweils in der Größenordnung von 17 und 6. Man leitet daraus eine neue Anreicherung an OR in der Größenordnung von 4,5 ab.

[0097] Die Anreicherung mit Bezug auf den Ausgangs-Rohextrakt beträgt so etwa 36.

[0098] Die CLHP-Analyse zeigt einen Resveratrol-Prozentgehalt in der Größenordnung von 81 % ($t_R = 55,6$ Min), d. h. 5,7 mg reines Resveratrol, sowie die Prozentanteile an Resveratrol-Oligomeren in der Größenordnung von 31% ($t_R = 48,5$ Min) und 53% ($t_R = 63,8$ Min), d. h. 17,2 mg gereinigte Oligomere.

Beispiel 4:

[0099] Indem man direkt die im Beispiel 3 beschriebene Methode (Dauer von 4 Stunden) auf den Ausgangs-Rohextrakt anwendet, der im Beispiel 2 verwendet wurde, gelangt man zur Reinigung des Resveratrols (8 mg) und der Resveratrol-Oligomeren (30 mg) in der gleichen Weise.

[0100] Die Ergebnisse am Ausgang der CLHP-Chromatogramme sind befriedigend. Tatsächlich erhält man zwei Fraktionen, die eine stark angereichert an Resveratrol ($t_R = 56,1$ Min) mit einem Prozentgehalt von 74,0, die andere sehr angereichert an Resveratrol-Oligomeren ($t_R = 48,9$ Min und $t_R = 64,2$ Min) mit einem Prozentgehalt von 65, 6.

Beispiel 5: Variante der Gewinnung von an OR angereicherten Fraktionen durch CPC, wie im Beispiel 1 erhalten, ausgehend von einem hauptsächlich Resveratrol enthaltenden Rohextrakt

[0101] **Fig. 3** zeigt das CLHP-Chromatogramm des OR Rohextrakts vor seiner Untersuchung mit CPC.

[0102] Die Bedingungen der Trennung sind identisch mit den im Beispiel 2 beschriebenen.

[0103] Ausgehend von 1 g des Ausgangs-Rohextrakts werden 200 mg angereicherte OR am Ende von 40 Minuten gewonnen, d. h. ein Anreicherungsfaktor gleich 5.

[0104] Die CLHP-Analyse der entsprechenden angereicherten Fraktion zeigt einen Prozentsatz an Resveratrol ($t_R = 54,6$ Min) von 88%, d. h. 176 mg reines Resveratrol (Anreicherungsfaktor in der Größenordnung von 6).

Beispiel 6:

[0105] Die Fraktionierung des gleichen Ausgangs-Rohextrakts (Beispiel 5) nach dem im vorangehenden Beispiel 3 angewandten experimentellen Protokoll führt zu einer besseren Anreicherung an reinem Resveratrol.

[0106] Tatsächlich zeigt das CLHP-Chromatogramm (**Fig. 4**) eine Reinheit des so erhaltenen Resveratrols von 99% ($t_R = 54,4$ Min).

Beispiel 7: Synthese von Resveratrol-Perhexanoat

[0107] Zu 15 mg Resveratrol ($6,58 \times 10^{-5}$ Mol) gelöst in 2,5 ml Pyridin werden unter Rühren tropfenweise 0,09 ml Hexanoylchlorid (88 mg; $6,58 \times 10^{-4}$ Mol; 10 Äqu.) zugesetzt.

[0108] Das Reaktionsmilieu wird bei Raumtemperatur unter Luftabschluß (unter einem leichten Stickstoffstrom) und Lichtausschluß während 12 Stunden gerührt.

[0109] Nach Konzentration unter verringertem Druck wird der Rückstand in 20 ml Chloroform aufgenommen.

[0110] Die organische Phase wird anschließend zweimal mit 50 ml einer 0,1 M HCl-Lösung, zweimal mit 50

ml destilliertem Wasser, zweimal mit 50 ml einer Na₂CO₃-Lösung und dann zweimal mit 50 ml destilliertem Wasser gewaschen.

[0111] Diese Phase wird über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet, durch eine Glasfritte Nr. 4 filtriert, im Rotationsverdampfer konzentriert und durch präparative Chromatographie an einer dicken Siliziumdioxidschicht gereinigt.

[0112] **Fig. 5** zeigt das NMR ¹H-Spektrum.

[0113] Die Analysen der IR-, NMR ¹H- und ¹³C-Spektren bestätigen, daß der gewünschte Ester erhalten wurde.

Beispiel 8: Synthese von OR-Perpalmitat

[0114] Ein lyophilisierter Extrakt von OR (30 mg; $1,32 \times 10^{-4}$ Mol), der nach Beispiel 1 hergestellt wurde, wird in 5 ml Pyridin gelöst. Zu dieser Lösung werden tropfenweise 0,40 ml Palmitoylchlorid (0,36 g; $1,32 \times 10^{-3}$ Mol; 10 Äqu.-Resveratrol) gegeben.

[0115] Man beläßt das Reaktionsgemisch 3 Stunden unter Rühren bei 70°C unter einem schwachen Stickstoffstrom und unter Ausschluß von Licht.

[0116] Nach Konzentration unter verringertem Druck wird der Rückstand wie im Beispiel 7 behandelt. Das erhaltene Produkt wird durch Spektrometrie kontrolliert.

Beispiel 9: Synthese von OR-Perhexanoat

[0117] Das im Beispiel 8 beschriebene Protokoll wird angewandt unter Verwendung von 200 mg lyophilisiertem OR-Extrakt ($8,77 \times 10^{-4}$ Mol) und 1,23 ml Hexanoylchlorid (1,18 g; $8,77 \times 10^{-3}$ Mol; 10 Äqu.-Resveratrol).

[0118] Eine Analyse durch IR- und NMR ¹H-Spektrometrie bestätigt, daß der gewünschte Ester erhalten wurde.

Beispiel 10: Synthese von OR-Perbutyrat

[0119] Zu 250 mg des gemäß Beispiel 1 hergestellten lyophilisierten Extrakts von OR ($1,10 \times 10^{-3}$ Mol) gelöst in 5 ml destilliertem Wasser werden unter kräftigem Rühren 25 ml Dichlormethan zugesetzt.

[0120] Anschließend fügt man 25 ml einer mit 5% Natriumhydrogenphosphat gepufferten wäßrigen Lösung (pH #10), 37 mg Tetrabutylammoniumhydrogensulfat ($1,10 \times 10^{-4}$ Mol; 1/10 Äqu.-Resveratrol) und 0,57 ml Butyrylchlorid (0,58 g; $5,48 \times 10^{-3}$ Mol; 5 Äqu.-Resveratrol) zu.

[0121] Man beläßt das Reaktionsgemisch 45 Minuten unter kräftigem Rühren.

[0122] Am Ende der Reaktion wird die organische Phase gewonnen und zweimal mit 15 ml destilliertem Wasser gewaschen, dann unter verringertem Druck verdampft und durch präparative Chromatographie an einer dicken Siliziumdioxidschicht gereinigt.

[0123] Das so erhaltene Produkt wird durch Spektrometrie kontrolliert.

Beispiel 11: Synthese des OR-Perlaurats

[0124] Zu einem nach Beispiel 1 hergestellten lyophilisierten Extrakt von OR (250 mg; $1,10 \times 10^{-3}$ Mol) werden 1,32 g Laurinsäure ($6,58 \times 10^{-3}$ Mol; 6 Äqu.-Resveratrol) gelöst in 20 ml 1,2-Dichlorethan zugesetzt.

[0125] Dann werden 1,36 g Dicyclocarbodiimid (DCC) ($6,58 \times 10^{-3}$ Mol; 6 Äqu.-Resveratrol) in 5 ml 1,2-Dichlorethan gelöst und so zu der zuvor bereiteten Lösung zugesetzt. Anschließend fügt man 97 mg 4-Pyrrolidinopyridin ($6,58 \times 10^{-4}$ Mol; 6/10 Äqu.-Resveratrol) gelöst in 1 ml 1,2-Dichlorethan zu.

[0126] Man beläßt das Reaktionsgemisch unter Rühren während 2 Stunden bei Raumtemperatur unter einem schwachen Stickstoffstrom und unter Ausschluß von Licht.

[0127] Die organische Phase wird anschließend filtriert und unter verringertem Druck konzentriert. Der Rest wird dann in 25 ml Hexan aufgenommen. Die Hexanlösung wird filtriert, dann zweimal mit 50 ml einer 0,1 M Natriumhydroxidlösung und dann zweimal mit 50 ml destilliertem Wasser gewaschen. Die organische Phase wird dann im Drehverdampfer konzentriert.

[0128] Das so erhaltene Produkt wird durch Spektrometrie analysiert.

Beispiel 12: Synthese des Persorbinats von OR

[0129] Das im Beispiel 11 beschriebene Protokoll wird angewandt, indem man 250 mg des lyophilisierten Extrakts von OR ($1,10 \times 10^{-3}$ Mol) und 0,74 g Sorbinsäure ($6,58 \times 10^{-3}$ Mol; 6 Äqu.-Resveratrol) und Chloroform als organisches Lösungsmittel verwendet.

Beispiel 13: Herstellung von Mikrokapseln von durch Terephthaloylchlorid vernetzten OR

[0130] Ein nach Beispiel 1 hergestellter lyophilisierter Extrakt von OR (50 mg; $2,19 \times 10^{-4}$ Mol) wird in 5 ml einer 5%-igen Natriumhydrogenphosphatlösung (pH #10) gelöst.

[0131] Diese Lösung wird in 20 ml einer Lösung von 5% Sorbitantrioleat (Span 85®) in Chloroform durch Rühren mit 3000 UpM während 5 Minuten emulgiert.

[0132] Dann wird das Vernetzungsmittel, das Terephthaloylchlorid (89 mg; $4,39 \times 10^{-4}$ Mol; 2 Äqu.-Resveratrol) gelöst in 15 ml Chloroform der Emulsion zugesetzt.

[0133] Das Rühren wird während 30 Minuten fortgesetzt. Am Ende der Reaktion wird die Reaktionsmischung zentrifugiert.

[0134] Die feste Grenzfläche wird gewonnen, in 30 ml Chloroform wieder suspendiert und erneut zentrifugiert.

[0135] Der Arbeitsgang wird einmal mit Chloroform und zweimal mit destilliertem Wasser wiederholt. Der Bodensatz beim Zentrifugieren wird gewonnen und in 5 ml destilliertem Wasser wieder suspendiert. Die so hergestellten Mikrokapseln werden durch Lyophilisierung getrocknet und durch optische Mikroskopie kontrolliert.

Beispiel 14: Herstellung von Mikrokapseln von durch Sebacylchlorid vernetzten OR

[0136] Das im Beispiel 13 beschriebene Protokoll wird angewandt, indem man 50 mg des lyophilisierten Extrakts von OR ($2,19 \times 10^{-4}$ Mol) und 0,09 ml Sebacylchlorid (0,10 g; $4,38 \times 10^{-4}$ Mol; 2 Äqu.-Resveratrol) verwendet.

Beispiel 15: Herstellung von Mikrokapseln von durch Adipoylchlorid vernetzten OR

[0137] Das im Beispiel 13 beschriebene Protokoll wird angewandt, indem man 50 mg des lyophilisierten Extrakts von OR ($2,19 \times 10^{-4}$ Mol) und 0,06 ml Adipoylchlorid (80 mg; $4,38 \times 10^{-4}$ Mol; 2 Äqu.-Resveratrol) verwendet.

Beispiel 16: Herstellung eines kosmetischen Sonnenschutzpräparats

[0138] Eine Sonnenschutzemulsion mit Wirkung gegen die Hautalterung wird hergestellt, indem man ein Sonnenlichtfilter mit einem erfindungsgemäß hergestellten Ester und Exzipienten für eine Creme mischt.

Rezepturbeispiel:

Neo Heliopan E 1000® (Isopropylmethoxycinnamat und Ethyl-diisopropylcinnamat)	3%
Perlaurat von OR nach Beispiel 6	3%
Exzipienten für einen Creme E/H	qs

Zusammensetzung der Exzipienten (Vehikel):

Propylenglykoldicaprylat/Dicarat + Stearalkoniumhektorit + Propylencarbonat (Miglycol 840 gel B®)	20%
Bis-Diglycerylcaprylat/Caprat/Isostearat/ Hydroxystearatadipat (Softisan 649®)	5,0%
Isostearyldiglycerylsuccinat (Imwitor) 780 K®	5,0%
Paraffinöl	8%
Festes Paraffin	3%
Magnesiumsulfat	2%
Wasser	qsp 100%

Beispiel 17: Herstellung von Gelatine-kapseln für Diätverwendung

[0139] Nach Beispiel 11 hergestelltes Perlaurat von OR wird mit Selen und Vitamin E gemischt;

- Perlaurat von OR: 85 mg (entsprechend 25 mg OR)
- DL- α -Tocopherolacetat: 40 mg;
- Selen: 50 mg.

Beispiel 18: Herstellung eines Medikaments als Venentonicum und Gefäßschutz

[0140] Gelatinekapseln werden hergestellt ausgehend von 230 mg Perhexanoat von OR (entsprechend 100 mg OR), das nach Beispiel 9 hergestellt wurde, und Exzipienten für eine Gastro-resistente Umhüllung, wie Zelloseacetophthalat.

Beispiel 19: Herstellung eines in der Radiotherapie verwendbaren Mundgels

[0141] Man formuliert die folgende Komposition:

Carbopol® 934 P-Gel mit 2%	89,85 g
Natrium-Methylparahydroxybenzoat	0,13 g
Natrium-Propylparahydroxybenzoat	0,02 g
Labrafil®	5 g
Perhexanoat von OR, hergestellt nach Beispiel 9 (entsprechend 2,2 g OR)	5 g

Patentansprüche

1. Stoffkomposition auf der Grundlage von Resveratrol-Derivaten, **dadurch gekennzeichnet**, daß es sich im wesentlichen um monomere und/oder oligomere Resveratrol-ester handelt, wobei die monomeren mindestens eine Estergruppe der Formel -O-CO-A enthalten und die oligomeren aus Monomer-Einheiten, die durch C-C-Bindungen oder Etherbindungen verbunden sind, und/oder durch Gruppen -O-CO-R-CO-O- vernetzte Monomere gebildet sind, wobei

– A einen Alkylrest mit mindestens zwei C-Atomen, der gradkettig oder vernetzt, gesättigt oder ungesättigt ist, einen Arylrest, ausgenommen Phenyl im Fall einer Stoffkomposition von Resveratrol-Monomer, Aralkyl oder Aralkylen bedeutet, und

– R einen Alkylrest mit 0 bis 10 C-Atomen, der gesättigt oder ungesättigt ist, und/oder einen Arylenrest mit 1 bis 3 Ringen und/oder einen heterocyclischen Rest bedeutet, und die Diastereomeren dieser Einheiten.

2. Komposition nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie im wesentlichen auf der Grundlage von monomeren und/oder oligomeren Estern mit mindestens einer Gruppe -O-CO-A vorliegen.

3. Komposition nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß A einen Rest einer gesättigten oder ungesättigten Fettsäure, beispielsweise Buttersäure, Valeriansäure, Hexansäure, Sorbinsäure, Laurinsäure, Palmittinsäure, Stearinsäure, Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure, α -Linolensäure, Arachidonsäure, Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure bedeutet.

4. Komposition nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß ihre Grundlage im wesentlichen Monomere und/oder Oligomere sind, die mittels -CO-R-CO- vernetzt sind, worin R einen Alkylrest mit 0 bis 10 C-Atomen, der gesättigt oder ungesättigt ist, und/oder einen Arylenrest mit 1 bis 3 Ringen und/oder einen heterocyclischen Rest bedeutet.

5. Komposition nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß R ein Rest einer Dicarbonsäure ist, die ausgewählt ist unter Äpfelsäure, Malonsäure, Glutarsäure, Phthalsäure, einem Chlorid von Dicarbonsäuren, wie das Dichlorid von Terephthalsäure, Bernsteinsäure, Sebacinsäure und Adipinsäure, einem Anhydrid oder auch einem Isocyanat, wie Toluol-diisocyanat oder Hexamethylen-diisocyanat.

6. Komposition nach einem der Ansprüche 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form von Mikrokapseln vorliegen.

7. Komposition nach einem der Ansprüche 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form einer schwammartigen Masse vorliegen.

8. Verfahren zur Herstellung von Stoffkompositionen auf der Grundlage von Resveratrol-Derivaten, dadurch gekennzeichnet, daß es die Umsetzung von Monomeren und/oder Oligomeren von Resveratrol mit Verbindungen der Formel A-CO-O-A1 oder A1-O-CO-R-CO-O-A1 als Acylierungsmittel umfaßt, wobei

– A einen Alkylrest mit mindestens zwei C-Atomen, der gradkettig oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt ist, einen Aryl-, Aralkyl- oder Aralkylenrest bedeutet,

– R einen Alkylrest mit 0 bis 10 C-Atomen, der gesättigt oder ungesättigt ist, und/oder einen Arylenrest mit

1 bis 3 Ringen und/oder einen heterocyclischen Rest bedeutet, und

– A1 ein Wasserstoffatom, Halogenatom, einen C1- bis C8-Alkoylrest, oder Arylrest, eine Gruppe -CO-A oder Isocyanat bedeutet, wobei A und A1 in A-CO-O-A1 jeweils nicht einen Phenylrest und ein Chloratom bedeuten können.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Veresterung nach der Schotten-Baumann-Reaktion in wässrig-alkalischem Milieu durchgeführt wird.

10. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man bei Verwendung von Dicarbonsäuren oder deren Derivaten eine Emulsion vom Typ Wasser/Öl (E/H) bildet, indem man unter Rühren eine wässrig-alkalische Lösung von Monomeren und/oder Oligomeren von Resveratrol in einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel dispergiert und dann das Vernetzungsmittel A1-O-CO-R-CO-O-A1 in Lösung in dem nicht mischbaren organischen Lösungsmittel zufügt oder als Abwandlung eine Emulsion vom Typ Öl/Wasser (H/E) bildet, indem man unter Rühren eine organische Lösung, welche das Vernetzungsmittel enthält, in einer wässrigen Lösung von Monomeren und/oder Oligomeren von Resveratrol dispergiert, der ein alkalisches Mittel in wässriger Lösung zugesetzt ist, um den pH der dispergierenden Phase auf etwa 9 bis 11,5 einzustellen.

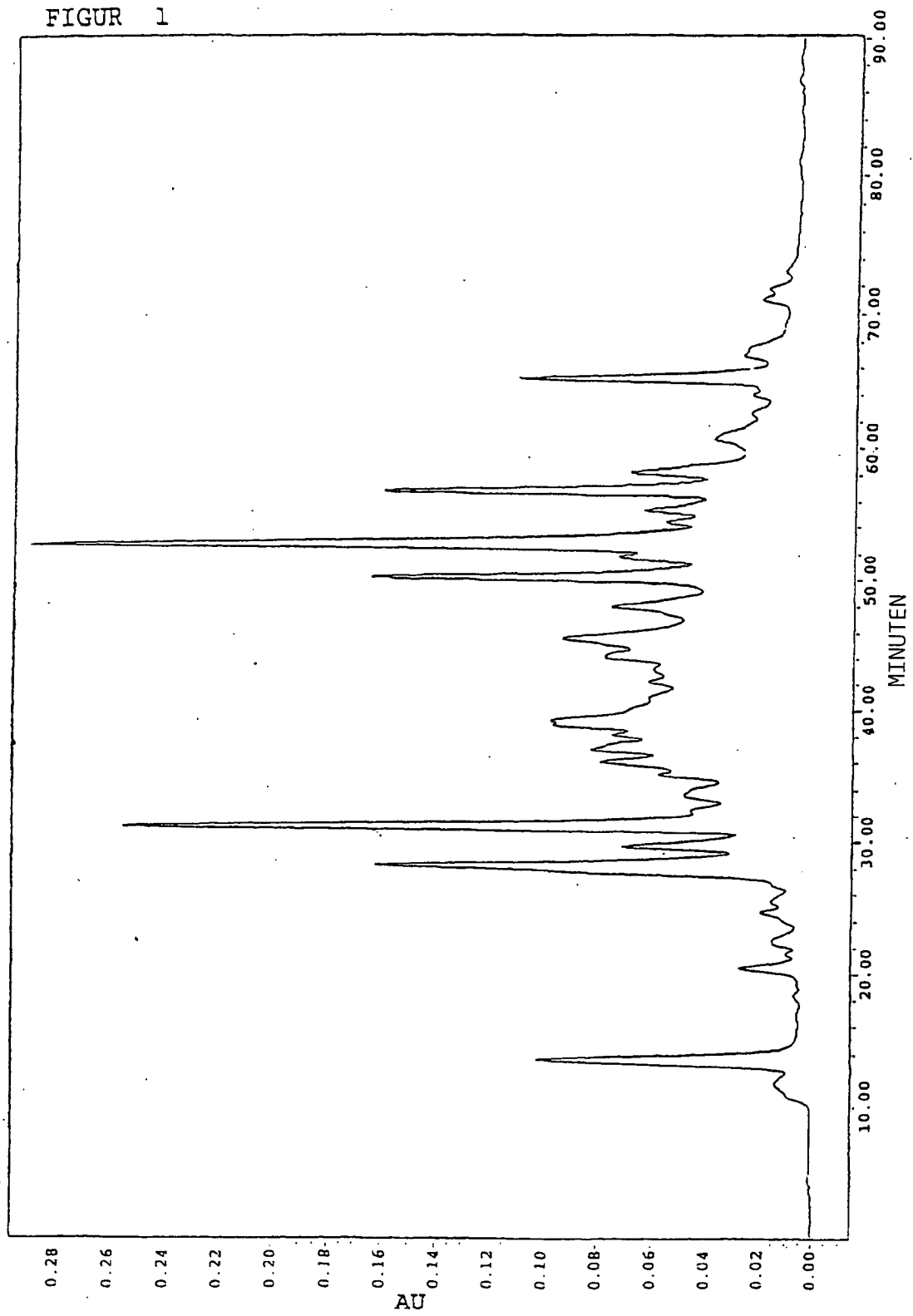
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die eingesetzten Monomeren oder Oligomeren von Resveratrol solche sind, die aus Rebenranken durch Extraktion mit Wasser und/oder einem organischen Lösungsmittel erhalten wurden.

12. Verwendung von Estern nach einem der Ansprüche 1 bis 7, welche gegebenenfalls ein oder mehrere aktive Prinzipien einschließen, im Gebiet der Kosmetik oder diätetischen Ernährung.

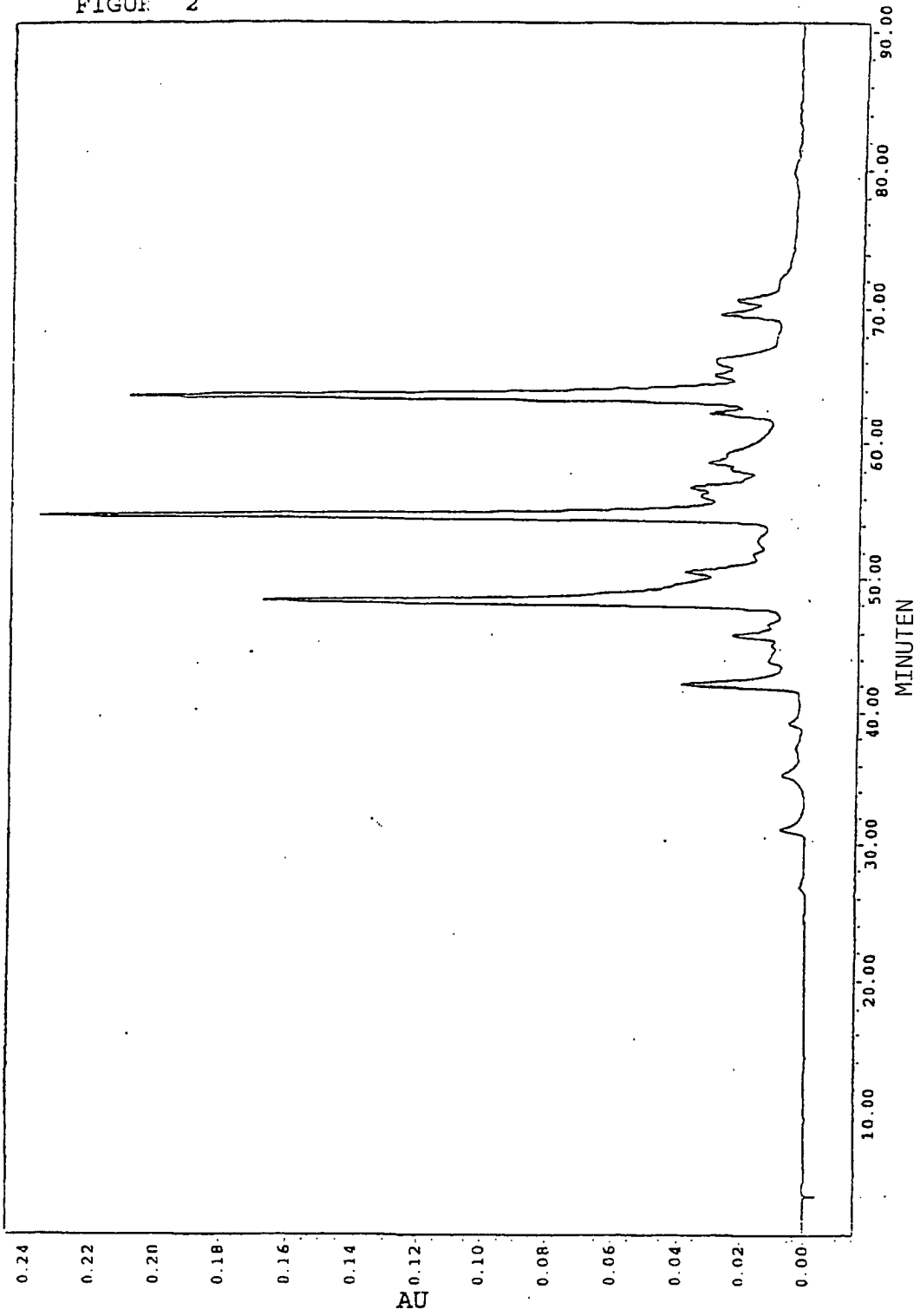
13. Verwendung von Estern nach einem der Ansprüche 1 bis 7, welche gegebenenfalls ein oder mehrere aktive Prinzipien umfassen, zur Herstellung eines Medikaments.

Es folgen 5 Blatt Zeichnungen

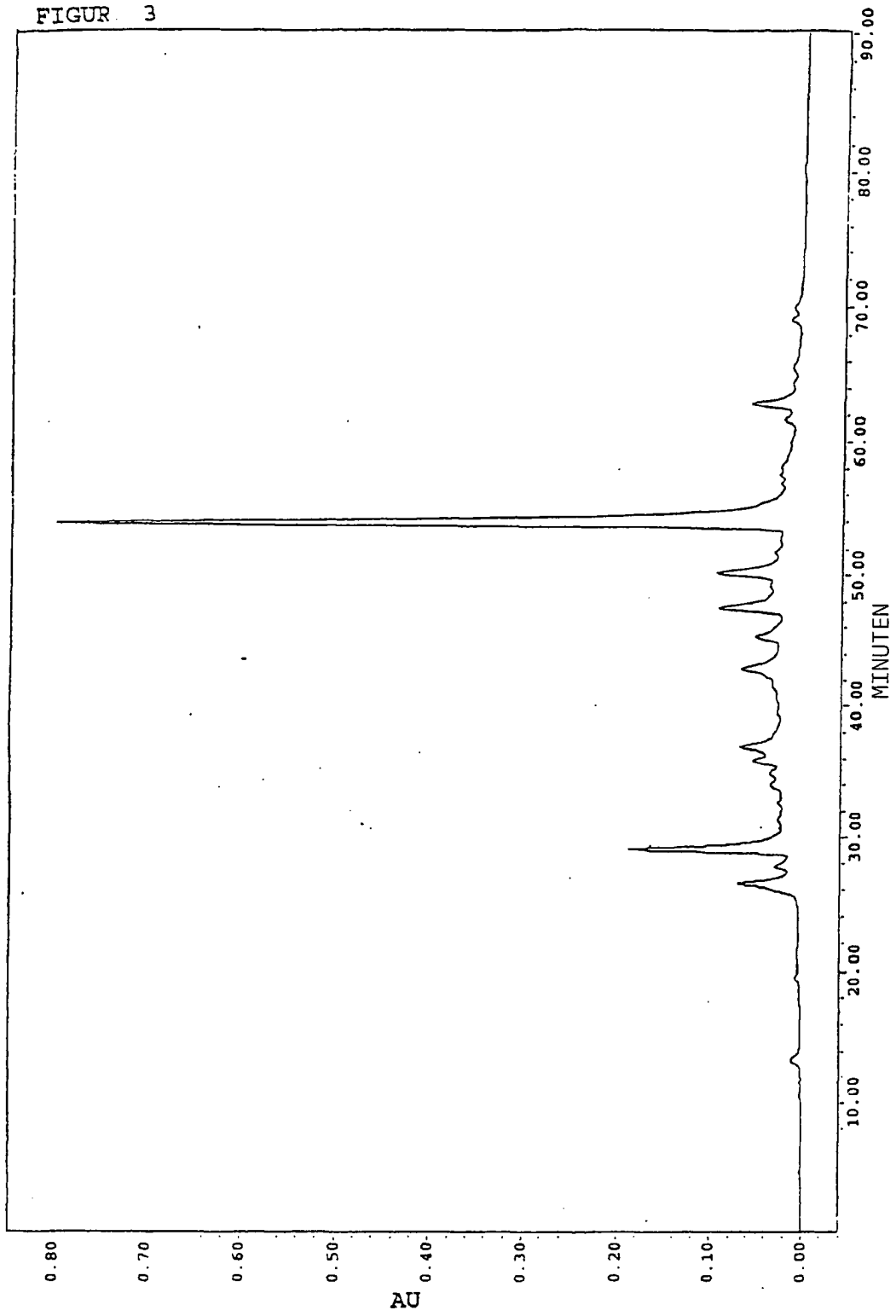
Anhängende Zeichnungen

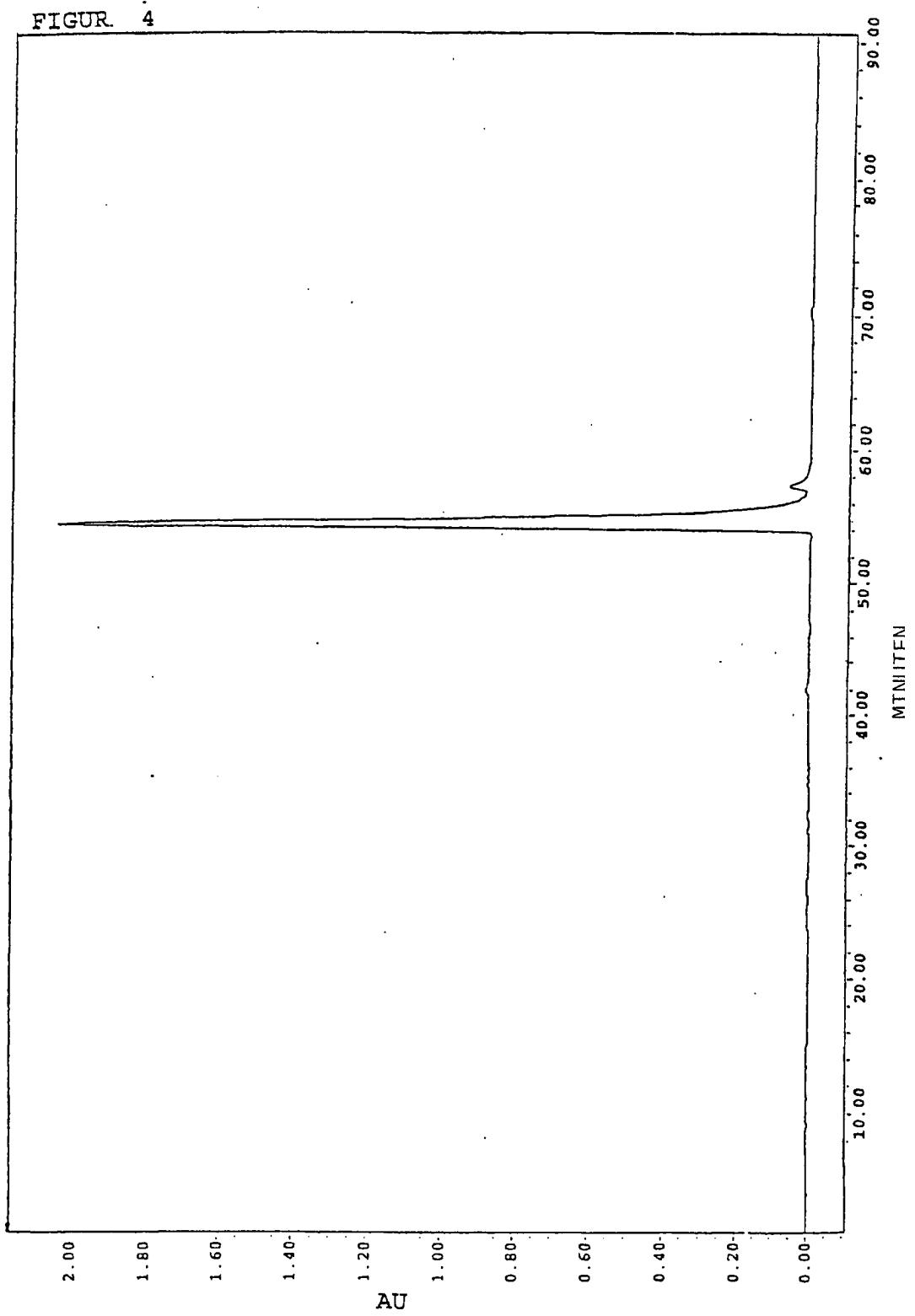


FIGUR 2



FIGUR 3





FIGUR 5

