

12)

**DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

**A1**

22) Date de dépôt : 15.11.07.

30) Priorité :

43) Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 22.05.09 Bulletin 09/21.

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

60) Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

71) Demandeur(s) : CAUDALIE — FR.

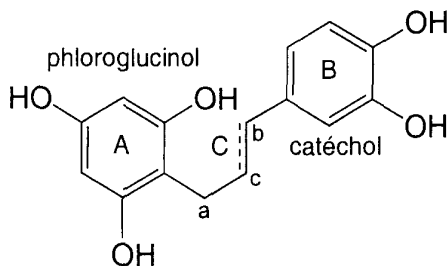
72) Inventeur(s) : VERCAUTEREN JOSEPH.

73) Titulaire(s) :

74) Mandataire(s) : CABINET ARMENGAUD AINE.

54) **COMPOSITIONS DE DERIVES POLYPHENOLIQUES FLAVONOÏDIQUES ET LEURS APPLICATIONS POUR  
LUTTER CONTRE LES PATHOLOGIES ET LE VIEILLISSEMENT DES ORGANISMES VIVANTS.**

57) L'invention a pour objet des compositions de dérivés  
de polyphénols, caractérisées en ce que lesdits polyphénols  
renferment des monomères, des oligomères ou des poly-  
mères d'unités répondant à la formule (1):



( I )

ces unités étant caractérisées par la présence simulta-  
née d'un noyau de type phloroglucinol (noyau A) et d'un  
noyau de type catéchol (noyau B), reliés entre eux par un  
segment à 3 carbones tel que C,

lesdits dérivés étant suractivés, en ce qui concerne leur  
pouvoir nucléophile, par alkylation d'au moins une fonction  
phénolique de chaque unité et stabilisés par estérification  
par des mélanges d'acides gras insaturés (AGI) de toutes  
les autres.

Application desdites compositions notamment en cos-  
métique, diététique et thérapeutique.



Compositions de dérivés polyphénoliques flavonoïdiques et leurs applications pour lutter contre les pathologies et le vieillissement des organismes vivants

5 L'invention a pour objet des compositions de dérivés polyphénoliques flavonoïdiques pour prévenir et lutter contre la plupart des pathologies et le vieillissement des tissus et des organismes vivants. Elle concerne également un procédé de préparation de ces compositions ainsi que leurs applications, 10 notamment, dans les domaines cosmétique, diététique et thérapeutique.

Depuis plus d'un demi-siècle, s'est développée l'hypothèse selon laquelle le vieillissement de l'organisme humain résulte 15 de l'accumulation de multiples dégâts causés aux tissus par des espèces radicalaires ou de réactivités chimiques oxydantes.

Au milieu des années 50, après de nombreux travaux sur le 20 caoutchouc, le chimiste Harman constatait qu'empêcher la formation de radicaux libres était le moyen le plus sûr de lutter contre sa dégradation et son craquèlement. Par analogie, il suggère alors que le vieillissement des tissus chez l'homme (apparition de rides sur la peau, par exemple) 25 serait dû à la formation « anormale » au sein des cellules, d'espèces chimiques très réactives, et notamment, de radicaux libres et aux suites de réactions qu'elles déclenchent.

Des espèces oxygénées réactives (EOR) sont formées au niveau 30 mitochondrial par « transfert » incontrôlé d'électron(s) à l'oxygène (EOR : anion superoxyde, peroxydes, peroxydinitrites, radicaux libres, ...).

Ces EOR se propagent ensuite aux autres compartiments cellulaires ou au cytoplasme, en fonction de leur hydro/liposolubilité, où elles créent des dégâts considérables.

5

Dans un tel contexte, la recherche de substances actives pour lutter contre le vieillissement s'est faite, durant ces dernières décennies, sur la base de leur capacité à briser les réactions d'oxydation en chaîne, c'est-à-dire à prévenir le stress oxydant. Effectivement, toute substance capable d'interagir avec les EOR, en diminue les effets délétères et, sur le plus long terme, aura un impact positif sur la santé et, pour les mêmes raisons, ralentira le vieillissement comme le développement des principales pathologies. Il s'agit de piégeurs de radicaux libres (aptitude à délivrer un seul électron à la fois) et/ou antioxydants (transfert de deux électrons en même temps) tels que les vitamines (E et C) et les polyphénols.

20 Toutefois, les dégâts qui provoquent le vieillissement de l'organisme ou qui accompagnent les principales pathologies, ne seraient pas seulement la conséquence d'un mauvais contrôle du flux d'électrons dus aux « fuites » du métabolisme mitochondrial et des EOR intracellulaires, mais impliqueraient également d'autres sources d'effets délétères potentiels faisant intervenir la « réaction de Maillard » et le stress carbonylé.

Dans le stress carbonylé, la fonction carbonyle (aldéhyde) du glucose exerce ses propriétés électrophiles vis à vis des résidus nucléophiles des protéines (amines, thiols, ...) : c'est le point de départ du stress carbonylé qui s'amplifie par formation de propagateurs.

30

Les espèces chimiques créées, ou produits de glycation, sont considérées comme des produits de fins : ce sont des AGEs pour « Advanced Glycated End-Products », dans lesquels, le glucose ou ses fragments sont liés aux résidus aminoacides de manière  
5 irréversible.

Les réactions de Maillard qui se produisent augmentent dans le même temps, la capacité réductrice des sucres et de leurs dérivés. Les composés dicarboxylés qui se forment, acquièrent  
10 une oxydabilité bien plus forte encore que leurs précurseurs et transfèrent facilement leurs électrons à l'oxygène, par exemple. A partir de l'anion superoxyde formé initialement, une même suite d'EOR que dans le cas du stress intracellulaire est produite. Ainsi, le stress carbonylé se double-t-il d'un  
15 second type de stress oxydant.

A la différence des mécanismes évoqués précédemment pour les EOR d'origine mitochondriale, ce nouveau stress oxydant se produit à l'extérieur des cellules, au sein de la matrice  
20 extracellulaire. Il concerne donc les aminoacides ou les résidus des protéines de cette matrice, et notamment, les fibres de collagène et d'élastine. Ce stress oxydant, particulièrement important du fait que les systèmes de protection enzymatiques ne sont pas aussi efficaces que ceux  
25 situés dans la cellule, débouche sur une augmentation des phénomènes d'alkylation qui s'additionnent aux produits de glycation et de glycoxydation, issus du stress carbonylé.

Ainsi, le stress carbonylé, doublé d'un stress oxydant  
30 extracellulaire est au moins aussi important que le stress oxydant intracellulaire dans le développement du vieillissement et la mise en place des altérations tissulaires accompagnant les principales pathologies.

L'étude par les inventeurs des phénomènes conduisant au vieillissement des tissus les ont ainsi amenés à une prise en compte plus étendue des mécanismes biochimiques qui en sont responsables et à dégager de nouveaux concepts permettant de  
5 définir de nouvelles cibles biologiques d'actions complémentaires pour les combattre plus efficacement.

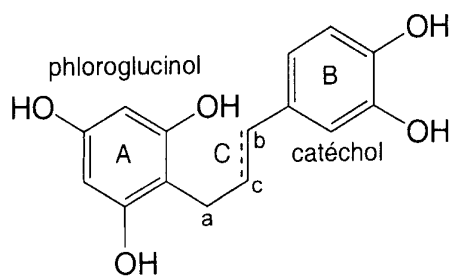
Leurs recherches ont alors conduit à modifier la structure de polyphénols à propriétés anti-oxydantes et piègeuse de  
10 radicaux libres, tels que ceux constitutifs d'extraits végétaux, pour leur conférer de plus grandes aptitudes à piéger également les stressseurs carbonylés.

L'invention a donc pour but de fournir de nouvelles  
15 compositions de dérivés de polyphénols constituant des polyphénols suractivés qui sont à la fois capables d'agir avec une grande efficacité sur un plus grand nombre de cibles biologiques et sont stabilisés.

20 L'invention a également pour but de fournir un procédé permettant d'obtenir de tels dérivés polyphénoliques à partir de polyphénols d'extraits végétaux.

Selon encore un autre aspect, l'invention vise la mise à  
25 profit des propriétés de ces compositions polyphénoliques de type flavonoïdique, en cosmétologie, diététique et en thérapeutique.

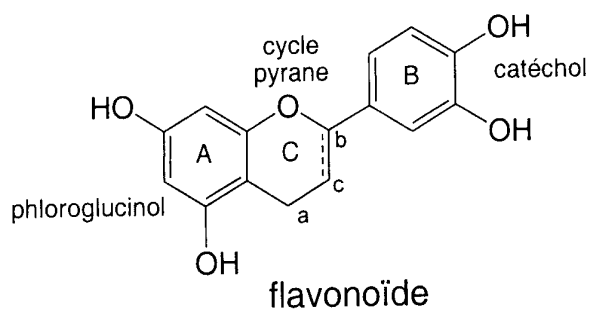
Les compositions de dérivés de polyphénols de l'invention sont  
30 caractérisées en ce que lesdits polyphénols renferment des monomères, des oligomères ou des polymères d'unités répondant à la formule (I) :



(I)

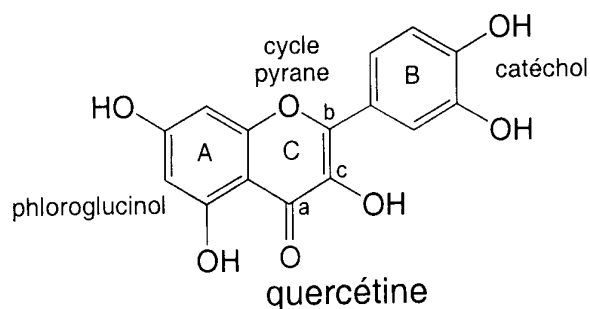
Ces unités se caractérisent par la présence simultanée d'un noyau de type phloroglucinol (noyau A) et d'un noyau de type  
 5 catéchol (noyau B), reliés entre eux par un lien à 3 carbones tel que C.

Dans le cas le plus fréquent, le noyau A est accolé à un hétérocycle oxygéné supplémentaire par formation d'une liaison d'un de ses oxygène avec le carbone b du segment C (cas du  
 10 squelette flavonoïde) de formule (II)



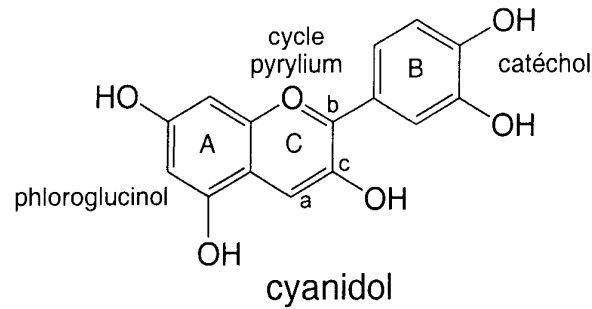
(II)

Les 3 carbones du segment C peuvent être hybridés sp<sup>2</sup> (double liaison entre b et c et carbonyle en a) comme c'est le cas de  
 15 la quercétine de formule (III),



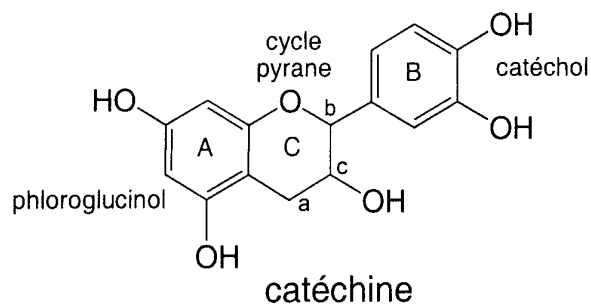
(III)

ou comportent une double liaison entre a et c et carbonyle en b, comme dans le cyanidol de formule (IV),



(IV)

ou son carbone a peut être seul hybridé  $sp^3$ , ou enfin, être  
 tous hybridés  $sp^3$ , comme dans le cas de la catéchine de  
 5 formule (V).



(V)

Le carbone a du segment C sert alors d'attachement avec les  
 autres unités pour former les oligomères ou les polymères.

10

Lesdits dérivés sont suractivés, en ce qui concerne leur  
 pouvoir nucléophile, par alkylation d'au moins une fonction  
 phénolique de chaque unité et stabilisés par estérification  
 par des mélanges d'acides gras insaturés (AGI) de toutes les  
 15 autres.

De manière générale, les substitutions spécifiques des dérivés  
 des compositions de l'invention conduisent à une modulation de  
 leur activité et les rendent capables d'inhiber en même temps  
 20 et spécifiquement les mécanismes principaux impliqués dans les  
 pathologies majeures et le vieillissement évoqués ci-dessus.

Avantageusement, le nombre de groupes -O-alkyles par molécule n'égale pas le nombre d'hydroxyles présents en moyenne par unité et, de préférence, il est de 1 ou 2.

- 5 Le ou les groupes alkyles sont plus particulièrement des groupes méthyles.

La stabilisation efficace est obtenue par formation d'esters d'AGI entre les fonctions phénoliques restées libres après alkylation et des acides gras issus d'huiles végétales à acides gras majoritairement insaturés (AGI). Les huiles sont choisies pour leur impact favorable sur la santé. Avantageusement, les actifs obtenus renferment alors les mêmes proportions en ces acides gras que lesdites huiles desquelles ils proviennent.

Lesdits esters comprennent de préférence les mélanges de radicaux acyles des acides gras d'huile d'olive (*Olea europea*) ou d'huile de pépins de raisin (*Vitis vinifera*).

20

Il s'agit plus spécialement de radicaux d'acides gras saturés (AGS = ac. stéarique ; 7-8%), d'acides gras monoinsaturés (AGMI = acide oléique ; 55-75%) et d'acides gras polyinsaturés essentiels (AGPI ; 15-18%) : diinsaturés (ac. linoléiques) et triinsaturés (ac. linoléniques) des séries  $\omega$ -6 et  $\omega$ -3, présents dans les dérivés de l'invention dans des proportions identiques à celles des huiles qui exercent un bénéfice maximal sur la santé, selon les données issues de l'épidémiologie.

30

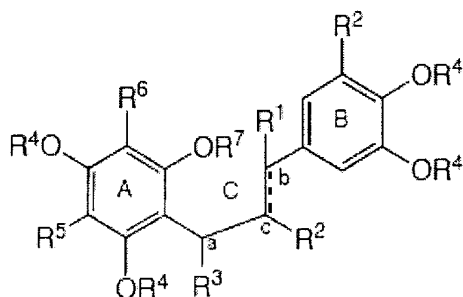
Cette stabilisation permet par ailleurs de protéger les polyphénols flavonoïdiques suractivés d'une destruction prématurée certaine (oxydation à l'air ou à la lumière), tout

en leur donnant un caractère lipophile afin d'augmenter leurs chances d'être résorbés et d'agir.

Avantageusement, cette stabilisation est cependant temporaire,  
 5 et n'est plus efficace quand les dérivés sont placés en situation d'agir, afin de leur restituer tout leur pouvoir antioxydant. Elle doit donc être réversible par simple action des systèmes biologiques auxquels les groupes stabilisants sont alors exposés, et notamment, les enzymes telles que  
 10 lipases, estérases ou protéases.

Plus spécifiquement, l'invention vise des compositions caractérisées en ce que lesdits dérivés unitaires répondent à la formule (VI)

15



(VI)

dans laquelle

- R<sup>1</sup> est un hydrogène ou le point de jonction en R<sup>7</sup> d'une  
 20 même unité
- R<sup>2</sup> est un hydrogène, ou un radical O-acyle d'un acide gras insaturé d'une huile végétale.
- R<sup>3</sup> est un hydrogène, un carbonyle ou le point de jonction en R<sup>5</sup> ou en R<sup>6</sup> d'une autre unité,
- 25 - R<sup>4</sup> est un radical alkyle, ou un radical acyle d'un acide gras insaturé d'une huile végétale,
- R<sup>5</sup> est un hydrogène ou le point de jonction en R<sup>3</sup> d'une autre unité,

- R<sup>6</sup> est un hydrogène ou le point de jonction en R<sup>3</sup> d'une autre unité,

- R<sup>7</sup> est un radical alkyle, ou un radical acyle d'un acide gras insaturé d'une huile végétale, ou le point de jonction en R<sup>1</sup> d'une même unité,

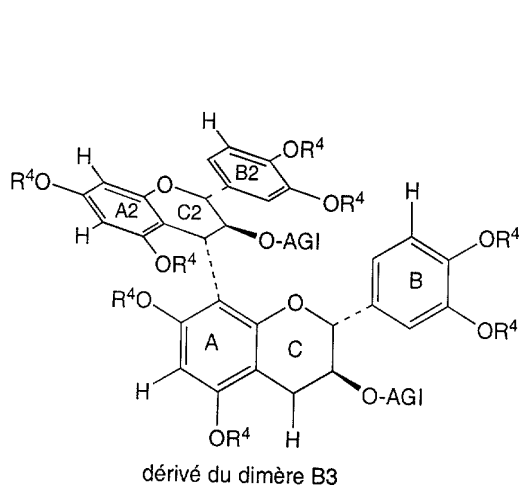
5

et les diastéréoisomères et les régioisomères de ces motifs.

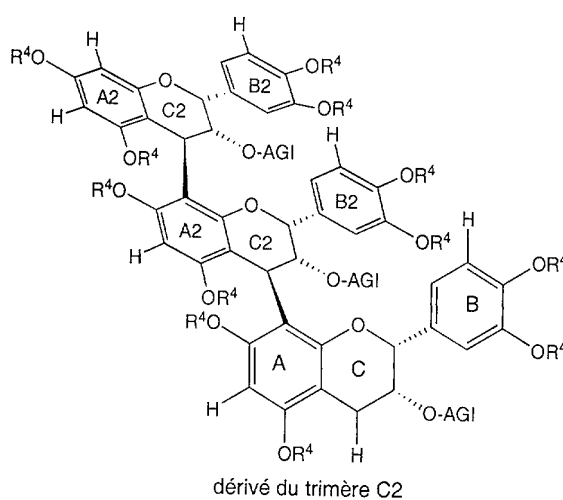
À titre d'exemple, on peut donner les dérivés du dimère de catéchine (B3) et du trimère d'épicatéchine (C2), de formules

10

(VII) et (VIII) :



(VII)



(VIII)

Selon une disposition préférée de l'invention, les dérivés définis ci-dessus correspondent à des dérivés stabilisés et alkylés d'extraits végétaux. Ils présentent donc les structures des polyphénols présents en mélange dans ces extraits végétaux.

15

Il s'agit notamment, comme extraits végétaux, de jus, vigne, thé (*Thea sinensis*), thé vert, fruits, par exemple fèves de cacao (*Theobroma cacao*) ou pin.

20

Les extraits de vigne sont obtenus à partir de pépins ou de marcs de vigne.

25

Conformément à l'invention, les compositions de dérivés de polyphénols définies ci-dessus sont obtenues en faisant réagir les compositions de polyphénols correspondantes

- dans une première étape, avec un agent d'alkylation dans des conditions permettant de substituer au moins 1 groupe OH par molécule, de préférence de 1 à 3, et
- dans une deuxième étape, avec un agent d'acylation, notamment un anhydride d'acide, dans des conditions permettant de substituer les groupes -OH libres par un radical acyle  $-COR_1$  libéré par l'agent d'acylation,  $R_1$  étant tel que défini ci-dessus.

10 L'agent d'acylation est obtenu à partir d'une huile végétale selon un procédé comprenant :

- la saponification des triglycérides de l'huile végétale ;
- la ré-acidification, suivie d'une condensation dans le cas où l'agent d'acylation est un anhydride d'acide.

La réaction de saponification est effectuée en phase aqueuse en présence d'un sel alcalin comme l'hydroxyde de potassium en quantité équivalente, de préférence à température ambiante. La solution est alors neutralisée jusqu'à pH 7 par addition d'acide minéral, puis extraite par un solvant organique afin d'isoler les acides produits lors de la réaction.

La réaction de condensation est menée à reflux et se déroule en présence de solvant dont le point d'ébullition doit être supérieur à la température d'ébullition de l'eau, afin de pouvoir permettre l'élimination de celle-ci au fur et à mesure. On utilise par exemple le toluène.

30 La réaction d'acétylation est effectuée en présence d'un solvant permettant une solubilisation partielle des composés polyphénoliques de départ.

Des solvants appropriés sont choisis parmi des dérivés halogénés comme le dichlorométhane, le chloroforme ou le 1,2-dichloroéthane ou une amine comme la pyridine.

5 La réaction est réalisée de préférence à température ambiante.

L'anhydride acétique est utilisé comme agent d'acétylation, en milieu basique par exemple avec de la triéthylamine.

10 On met alors en présence les dérivés polyphénoliques en suspension dans le chloroforme avec l'agent acétylant et l'agent de catalyse basique dissous dans la phase organique.

Les dérivés acétylés ainsi obtenus sont remis sans séparation  
15 directement en mélange pour la réaction d'acylation.

Lorsque l'on utilise l'anhydride oléique comme agent d'acylation, on réalise avantageusement la réaction en présence d'un agent d'activation de ce dernier. De manière la  
20 plus classique, cet agent est constitué par du méthoxyde de calcium, mais d'autres agents conférant le même effet d'activation peuvent être utilisés.

La réaction est réalisée à température élevée, dans un solvant  
25 à haut point d'ébullition comme le toluène.

On met alors en présence le mélange réactionnel issu de l'acétylation avec les trois équivalents d'anhydrides oléiques dissous dans un solvant organique et le catalyseur basique  
30 comme le méthoxyde de calcium. La réaction est menée à température élevée pendant 24 heures.

Les dérivés estérifiés ainsi obtenus sont purifiés par lavage à l'eau de la phase organique et évaporation des solvants.

Les actifs à double potentialité de l'invention, capables de piéger à la fois les EOR, quelle que soit leur origine intra ou extracellulaire et de piéger les composés dicarboxylés  
5 (anti-glycation et anti-AGEs) présentent un grand intérêt comme moyens de lutte les plus complets et les plus efficaces à ce jour contre le vieillissement cutané.

Les compositions de l'invention sont donc particulièrement  
10 appropriées pour l'élaboration de préparations cosmétiques.

Dans ces préparations, les compositions sont associées à des véhicules appropriés pour un usage externe. De manière avantageuse, leur caractère liposoluble favorise leur  
15 incorporation dans les formes galéniques habituellement utilisées en cosmétique.

L'invention vise donc des compositions cosmétiques caractérisées en ce qu'elles renferment une quantité efficace  
20 pour lutter contre le vieillissement de la peau, d'une ou plusieurs compositions de dérivés de polyphénols flavonoïdiques telles que définies ci-dessus en association avec des véhicules inertes appropriés pour un usage externe.

25 Ces compositions se présentent sous une forme appropriée pour une administration par voie topique telle que crème, pommade, émulsion, gel, liposomes, lotion.

Elles renferment de 0,5 à 5 % de produit actif, de préférence  
30 de 2 à 3 %.

L'invention concerne également une méthode pour prévenir le vieillissement de la peau, caractérisée par l'application sur

la peau ou l'ingestion d'une ou plusieurs compositions cosmétiques telles que définies ci-dessus.

5 Selon un autre aspect de grand intérêt, les compositions de l'invention sont utilisables en diététique. Grâce notamment à leurs propriétés anti-radicalaires, elles assurent une meilleure conservation des aliments. De plus, elles constituent généralement un apport de facteur vitaminique. Elles sont donc ajoutées avec avantage aux boissons, par  
10 exemple aux jus de fruits, boissons toniques, aux produits laitiers et dérivés comme le beurre.

Elles sont également utilisables telles quelles sous forme liquide, ou encore en granulés ou analogues, gels ou sous  
15 forme de pâte, par exemple incorporées dans des confiseries comme les pâtes de fruits, bonbons, pâtes à mâcher.

Les propriétés des compositions de l'invention sont également avantageusement mises à profit pour une utilisation comme  
20 médicaments.

L'invention vise ainsi des compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins une composition telle  
25 que définie ci-dessus, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

Ces compositions se présentent avantageusement sous une forme appropriée pour une administration notamment par voie orale,  
30 topique ou parentérale.

Ainsi, pour une administration par voie orale, les compositions se présentent plus particulièrement sous forme de solutions, comprimés, gélules, ou sirops.

Pour une administration par voie topique, les compositions se présentent sous forme de crème, pommades, gels, lotions ou patches.

- 5 Pour une administration par voie parentérale, les compositions se présentent sous forme de solution injectable stérile ou stérilisable.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention sont  
10 donnés, à titre illustratif, dans les exemples qui suivent.

### **Exemple 1 : Etape d'O-alkylation de polyphénols**

On opère sur un extrait d' $\epsilon$ -viniférine tel qu'obtenu selon le procédé de la demande PCT/FR03/02181, en présence d'un  
15 équivalent molaire de donneur de méthyle (diméthyl sulfate, iodure de méthyle, ...), à la température ambiante. Le calcul des équivalents se fait en comptant une moyenne « maximale » de 3 résidus hydroxyle par unité d' $\epsilon$ -viniférine. Ainsi, on considère que chaque tranche de 228 g d'extrait correspond à 1  
20 mole d' $\epsilon$ -viniférine, et possède trois fonctions phénoliques dont une seule doit être transformée en éther méthylique. L'équivalent chimique du réactif d'alkylation est donc égal au tiers du nombre de moles d'extrait de d' $\epsilon$ -viniférine mis en œuvre :

25 Après deux heures sous atmosphère d'argon, le solvant est évaporé sous vide et le résidu est dissous dans l'acétate d'éthyle, puis lavé par 2 fois avec un volume équivalent d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, puis filtrée et évaporée sous pression réduite. On  
30 obtient un extrait brut réactionnel avec un rendement de 94 %. Dans le cas préféré, où chaque molécule présente dans l'extrait initial subit une seule méthylation, on obtient un mélange des différents régioisomères tels que figurés ci-  
35 dessous.

**Exemple 2 : Saponification**

50 g d'huile émulsionnée avec 50 ml d'eau dans laquelle 8,3 g de KOH ont été précédemment dissous sont mis sous agitation une nuit à température ambiante. La solution est alors  
5 acidifiée jusqu'à neutralisation, puis extraite par de l'hexane (3 x 50 ml). La phase hexanique est séchée par du sulfate de sodium puis évaporée sous pression réduite. On obtient des acides gras libres, issus de l'huile d'olive.

**10 Exemple 3 : Déshydratation**

45 g d'acides gras libres, issus de l'huile d'olive, sont ajoutés dans 50 ml de toluène et portés à reflux à 128°C. L'eau est éliminée au fur et à mesure grâce à un Dean Stark afin de déplacer la réaction. Après 24 heures, on obtient des  
15 anhydrides d'acide gras.

**Exemple 4 : Estérification des oligomères d' $\epsilon$ -viniférine O-alkylés**

10 g d'oligomères d' $\epsilon$ -viniférine O-alkylés selon l'exemple 1  
20 sont mis en suspension dans 50 ml de chloroforme additionné de 5 ml de triéthylamine et de 5 ml d'anhydride acétique (1 eq). Après quelques heures, la solution devient limpide, les oligomères sont solubilisés. On ajoute alors la solution précédemment obtenue par déshydratation et on chauffe à 128°C  
25 pendant 36 heures. La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince (CCM) sur plaque de silice avec un solvant chloré comme le chloroforme pour développer la plaque. Les spots sont alors observés aux UVs (245 et 368 nm) puis révélés grâce au réactif à l'anisaldéhyde.

30

Le mélange ainsi obtenu est alors lavé trois fois à l'eau distillée, séché par du sulfate de sodium et évaporation sous pression réduite à 45°C.

## Exemple 5 : Formulations cosmétiques

## - FORMULE A

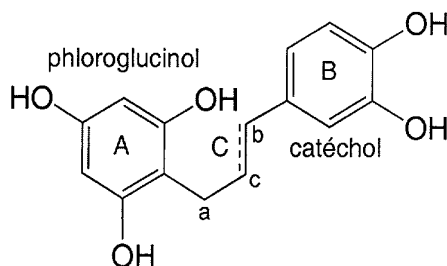
PHASES	MATIERES PREMIERES	%
101	Eau	80,8000
102	EDTA Tétrasodique	0,0500
103	Glycérine	5,0000
104	Carbomère	0,3500
201	Cétéaryl Glycosides de blé	0,7500
202	Cétéaryl Glycosides d'orge	1,7500
203	Alcool Cétéarylique	2,5000
<b>204</b>	<b>Composition de l'invention</b>	<b>0,05 à 1</b>
205	Butyrospermum Parkii	2,5000
206	Acétate de tocophéryle	0,5000
207	Huile de pépins de raisin ( <i>Vitis Vinifera</i> )	3,0000
208	Alcool cétylique	1,0000
209	Cétyl phosphate de potassium	1,0000
301	Conservateurs	0,6000
	Fragrance	
401		
	Hydroxyde de sodium Qps pH 6,00	0,2000
501		

## - FORMULE B

PHASES	MATIERES PREMIERES	%
101	Eau	79,40000
102	EDTA Tétrasodique	0,05000
103	Acide Citrique Qsp pH final 5,5	0,15000
201	Gomme Xanthique	0,30000
202	Butylène Glycol	5,00000
301	Cétéareth-20	1,50000
302	Stéarate de glycéryle	2,00000
303	<b>Composition de l'invention</b>	<b>0,05 à 1</b>
304	beurre de Butyrospermum Parkii	1,00000
305	Laurate d'hexyle	4,00000
306	Diméthicone	3,00000
307	Squalane	2,00000
308	Acétate de tocophéryle	0,50000
401	Conservateurs	0,60000
	Fragrance	
501		0,50000

## REVENDICATIONS

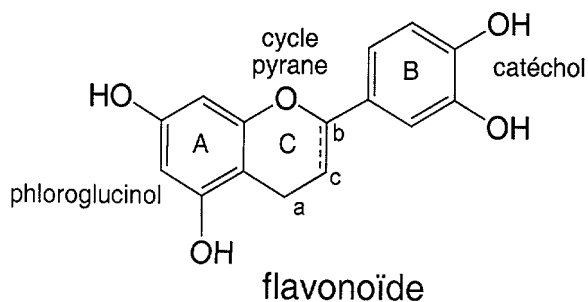
1. Compositions de dérivés de polyphénols, caractérisées en ce que lesdits polyphénols renferment des monomères, des oligomères ou des polymères d'unités répondant à la formule (I) :



(I)

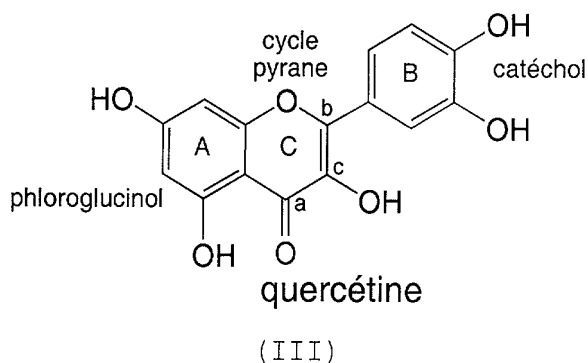
- ces unités étant caractérisées par la présence simultanée d'un noyau de type phloroglucinol (noyau A) et d'un noyau de type catéchol (noyau B), reliés entre eux par un segment à 3 carbones tel que C, lesdits dérivés étant suractivés, en ce qui concerne leur pouvoir nucléophile, par alkylation d'au moins une fonction phénolique de chaque unité et stabilisés par estérification par des mélanges d'acides gras majoritairement insaturés (AGI) de toutes les autres.

2. Compositions selon la revendication 1, caractérisés en ce que le noyau A est accolé à un hétérocycle oxygéné supplémentaire par formation d'une liaison d'un de ses oxygène avec le carbone b du segment C, comme dans le cas du squelette flavonoïde de formule (II)



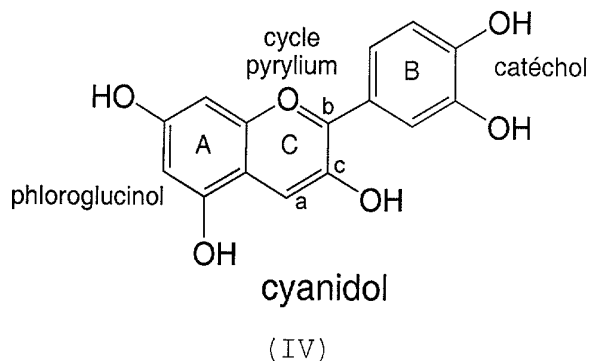
(II)

3. Compositions selon la revendication 1, caractérisées en ce  
 5 que les 3 carbones du segment C sont hybridés  $sp^2$  (double  
 liaison entre b et c et carbonyle en a) comme pour la  
 quercétine de formule (III)



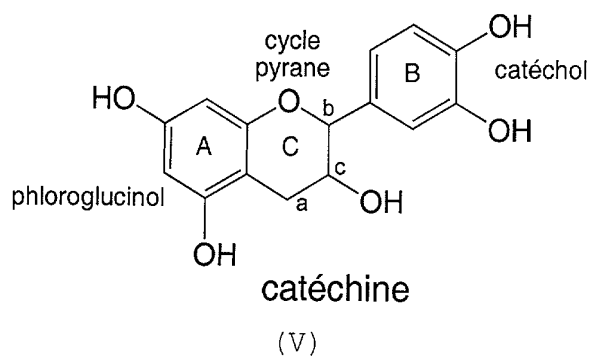
10

ou une double liaison est formée entre a et c et carbonyle en  
b, comme pour le cyanidol de formule (IV),



15

ou le carbone a est seul hybridé  $sp^3$ , ou tous hybridés  $sp^3$ ,  
 comme dans le cas de la catéchine de formule (V)



le carbone a du segment C servant alors d'attachement avec les autres unités pour former les oligomères ou les polymères.

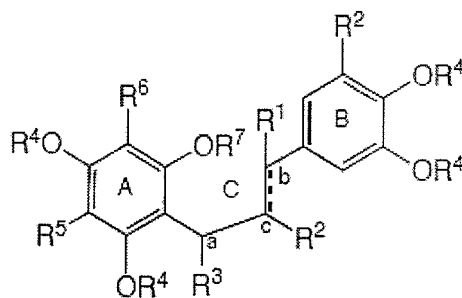
4. Compositions selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisées en ce que le nombre de groupe -O-alkyle par motif n'égale pas le nombre d'hydroxyles présents en moyenne par unité, ce nombre étant de préférence égal à 1 ou 2.

5. Compositions selon la revendication 4, caractérisées en ce que le ou les groupes alkyle sont des groupes méthyles.

6. Compositions selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisées en ce que lesdits esters sont des esters d'acides gras d'huiles végétales comme l'huile d'olive ou de pépins de raisin.

7. Compositions selon la revendication 6, caractérisées en ce que ces esters comprennent les radicaux acyle d'acide gras saturés, comme l'acide stéarique, d'acides gras monoinsaturés, comme l'acide oléique, et d'acides gras polyinsaturés essentiels, comme les acides linoléiques et linoléiques.

8. Compositions selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisées en ce que lesdits dérivés unitaires répondent à la formule (VI)



(VI)

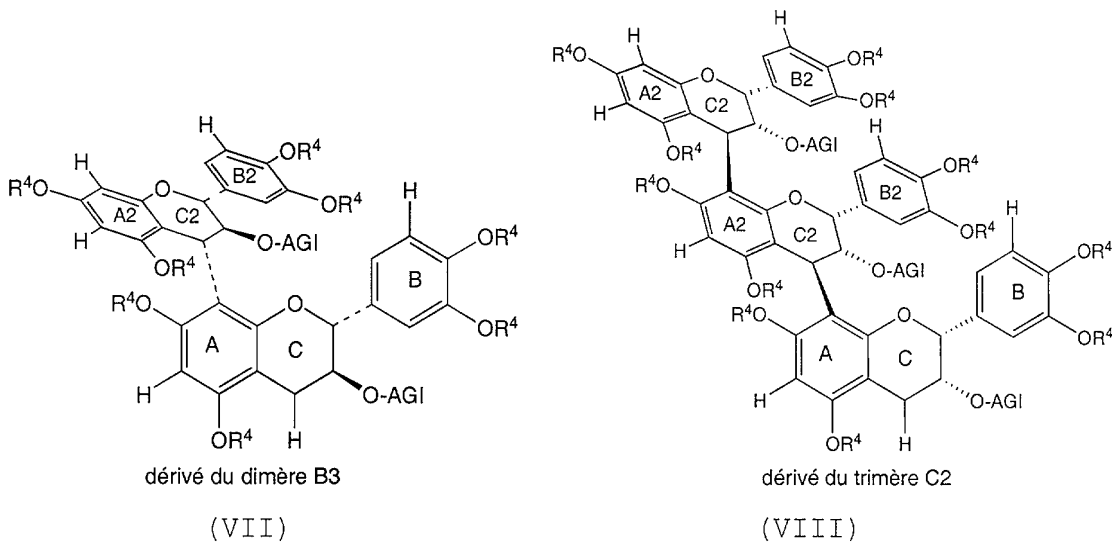
dans laquelle

- R<sup>1</sup> est un hydrogène ou le point de jonction en R<sup>7</sup> d'une même unité
- R<sup>2</sup> est un hydrogène, ou un radical O-acyle d'un acide gras insaturé d'une huile végétale.
- 5 - -R<sup>3</sup> est un hydrogène, un carbonyle ou le point de jonction en R<sup>5</sup> ou en R<sup>6</sup> d'une autre unité,
- R<sup>4</sup> est un radical alkyle, ou un radical acyle d'un acide gras insaturé d'une huile végétale,
- R<sup>5</sup> est un hydrogène ou le point de jonction en R<sup>3</sup> d'une
- 10 autre unité,
- R<sup>6</sup> est un hydrogène ou le point de jonction en R<sup>3</sup> d'une autre unité,
- R<sup>7</sup> est un radical alkyle, ou un radical acyle d'un acide gras insaturé d'une huile végétale, ou le point de
- 15 jonction en R<sup>1</sup> d'une même unité,

et les diastéréoisomères et les régioisomères de ces motifs.

9. Compositions selon la revendication 8, caractérisées en ce que lesdits dérivés sont des dérivés du dimère de catéchine (B3) et du trimère d'épicatéchine (C2), de formules (VII) et

20 (VIII) :



10. Compositions selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisées en ce que lesdits dérivés correspondent à des dérivés stabilisés et alkylés d'extraits végétaux.
- 5 11. Compositions selon la revendication 10, caractérisées en ce que lesdits extraits végétaux sont des extraits de jus, vigne, thé (*Thea sinensis*), thé vert, fruits, par exemple fèves de cacao (*Theobroma cacao*) ou pin.
- 10 12. Compositions selon la revendication 11, caractérisées en ce que lesdits extraits de vigne sont obtenus à partir de pépins ou des marcs de vigne.
13. Procédé de préparation de compositions selon l'une  
15 quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce qu'on fait réagir les compositions de polyphénols correspondantes
- dans une première étape, avec un agent d'alkylation dans des conditions permettant de substituer au moins 1 groupe OH par molécule, de préférence de 1 à 3, et
  - 20 - dans une deuxième étape, avec un agent d'acylation, dans des conditions permettant de substituer les groupes -OH libres par un radical acyle -COR<sub>1</sub> libéré par l'agent d'acylation, R<sub>1</sub> est un résidu d'acide gras insaturé d'une huile végétale.
- 25 14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que l'agent d'acylation est obtenu à partir d'une huile végétale selon un procédé comprenant :
- 30 - la saponification des triglycérides de l'huile végétale ;
  - la ré-acidification, suivie d'une condensation dans le cas où l'agent d'acylation est un anhydride d'acide.

15. Compositions cosmétiques, caractérisées en ce qu'elles renferment une quantité efficace pour lutter contre le vieillissement de la peau, d'une ou plusieurs compositions de dérivés de polyphénols selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, en association avec des véhicules inertes appropriés pour un usage externe.
16. Compositions selon la revendication 15, caractérisées en ce qu'elles se présentent sous une forme appropriée pour une administration par voie topique telle que crème, pommade, émulsion, gel, liposomes, lotion.
17. Compositions selon la revendication 15 ou 16, caractérisées en ce qu'elles renferment de 0,5 à 5 % de produit actif, de préférence de 2 à 3%.
18. Application des compositions selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, en diététique.
19. Application selon la revendication 18, caractérisée en ce que lesdites compositions sont ajoutées aux boissons, par exemple aux jus de fruits, boissons toniques, aux produits laitiers et dérivés comme le beurre, sous forme liquide, ou encore en granulés ou analogues, gels ou sous forme de pâte, par exemple incorporées dans des confiseries comme les pâtes de fruits, bonbons, pâtes à mâcher.
20. Compositions selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, pour une utilisation comme médicaments.
21. Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à

12, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

22. Compositions selon la revendication 20 ou 21,  
5 caractérisées en ce qu'elles se présentent sous une forme appropriée pour une administration par voie orale, topique ou parentérale.

23. Compositions selon la revendication 22, caractérisées en  
10 ce qu'elles se présentent sous une forme pour une administration par voie orale, telle que solution, comprimé, gélule ou sirop.

24. Compositions selon la revendication 22, caractérisée en ce  
15 qu'elle se présente sous une forme pour une administration par voie topique, telle que crème, pommade, gels, lotions ou patch.

25. Compositions selon la revendication 22, caractérisée en ce  
20 qu'elle se présente sous une forme pour une administration par voie parentérale, telle qu'une solution injectable stérile ou stérilisable.



**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement  
national

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

FA 704837  
FR 0708021

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	WO 00/63201 A (MARS INC [US]) 26 octobre 2000 (2000-10-26) * page 4, ligne 20 - page 22, ligne 17 * -----	1-25	A61K31/352 A61K8/49 A61P17/18 A61Q19/08
Y	WO 2005/000831 A (COGNIS FRANCE SA [FR]; MOUSSOU PHILIPPE [FR]; FALCIMAIGNE AUDE [FR]; G) 6 janvier 2005 (2005-01-06) * page 2 - page 5, alinéa 4 * * page 5, alinéa 5 - page 6, alinéa 7 * * page 8, alinéa 5 - page 17, alinéa 3 * -----	1-25	A23L3/3472 A23L1/30
Y	FR 2 778 663 A (COLETICA [FR]) 19 novembre 1999 (1999-11-19) * page 1, ligne 1-13 * * page 4, ligne 8-26 * * page 5, ligne 10-24 * * page 6, ligne 3 - page 8, ligne 6 * * page 9, ligne 3-29 * * page 14, ligne 1-14 * -----	1-25	
Y	FR 2 706 478 A (OVI SA [FR]) 23 décembre 1994 (1994-12-23) * page 1, ligne 4 - page 6, ligne 6 * * page 9, ligne 1-15,34 - page 10, ligne 6 * -----	1-25	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61K A61P
Y	FR 2 893 026 A (POLARIS SOC PAR ACTIONS SIMPLI [FR]) 11 mai 2007 (2007-05-11) * pages 1-2 * * page 3, ligne 12-16 * * page 4, ligne 2-19 * -----	1-25	
		-/--	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
12 juin 2008		Houyvet-Landriscina	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique 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 ..... &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>	

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14) 2

**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FR 704837  
FR 0708021

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	MATSUBARA ET AL: "Epicatechin conjugated with fatty acid is a potent inhibitor of DNA polymerase and angiogenesis" LIFE SCIENCES, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 80, no. 17, 16 mars 2007 (2007-03-16), pages 1578-1585, XP005939381 ISSN: 0024-3205 * abrégé *	1-25	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
Y	MATSUBARA KIMINORI ET AL: "Catechin conjugated with fatty acid inhibits DNA polymerase and angiogenesis." DNA AND CELL BIOLOGY FEB 2006, vol. 25, no. 2, février 2006 (2006-02), pages 95-103, XP002484073 ISSN: 1044-5498 * abrégé *	1-25	
Y	ZHU QIN YAN ET AL: "Influence of cocoa flavanols and procyanidins on free radical-induced human erythrocyte hemolysis." CLINICAL & DEVELOPMENTAL IMMUNOLOGY MAR 2005, vol. 12, no. 1, mars 2005 (2005-03), pages 27-34, XP002484074 ISSN: 1740-2522 * abrégé * * figure 1 *	1-25	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
12 juin 2008		Houyvet-Landriscina	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		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	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0708021 FA 704837**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 12-06-2008

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0063201 A	26-10-2000	AT 342894 T	15-11-2006
		AU 780897 B2	21-04-2005
		AU 4179800 A	02-11-2000
		CA 2369799 A1	26-10-2000
		CN 1355796 A	26-06-2002
		DE 60031394 T2	20-12-2007
		EP 1175415 A1	30-01-2002
		EP 1686123 A2	02-08-2006
		ES 2274784 T3	01-06-2007
		JP 2002542240 T	10-12-2002
		RU 2281943 C2	20-08-2006
		US 2003114691 A1	19-06-2003
		US 7015338 B1	21-03-2006
WO 2005000831 A	06-01-2005	JP 2007516937 T	28-06-2007
		KR 20060082790 A	19-07-2006
		US 2007184098 A1	09-08-2007
FR 2778663 A	19-11-1999	DE 19922287 A1	25-11-1999
		JP 3558922 B2	25-08-2004
		JP 2000026263 A	25-01-2000
		US 6235294 B1	22-05-2001
FR 2706478 A	23-12-1994	AU 7076194 A	03-01-1995
		CA 2164863 A1	22-12-1994
		DE 69429513 D1	31-01-2002
		DE 69429513 T2	08-08-2002
		EP 0703954 A1	03-04-1996
		ES 2166374 T3	16-04-2002
		WO 9429404 A1	22-12-1994
		PT 703954 T	31-05-2002
		US 5844061 A	01-12-1998
FR 2893026 A	11-05-2007	AUCUN	