

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



PCT

(43) Date de la publication internationale
22 mai 2009 (22.05.2009)

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/063440 A1

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 31/23 (2006.01) A23L 3/3472 (2006.01)
A61P 17/18 (2006.01) A61K 8/37 (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01)

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/IB2008/054818

(22) Date de dépôt international :
17 novembre 2008 (17.11.2008)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
07/08020 15 novembre 2007 (15.11.2007) FR

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : VER-CAUTEREN, Joseph [FR/FR]; 301, Chemin de Caylus, F-34170 Castelnau-le-lez (FR).

(74) Mandataires : PEAUCHELLE, Chantal etc.; CABINET ARMENGAUD AINE 3, Avenue Bugeaud, F-75116 Paris (FR).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

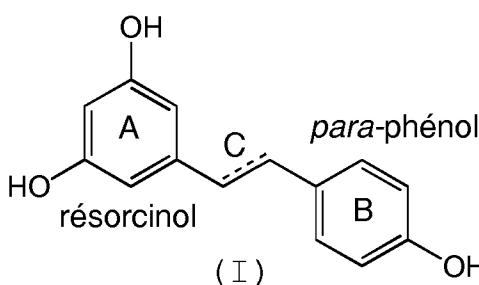
— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv))

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

(54) Title: COMPOSITIONS COMPRISING STILBENE POLYPHENOL DERIVATIVES AND USE THEREOF FOR COMBATING THE AGEING OF LIVING ORGANISMS AND DISEASES AFFECTING SAME

(54) Titre : COMPOSITIONS DE DÉRIVÉS POLYPHÉNOLIQUES STILBENIQUES ET LEURS APPLICATIONS POUR LUTTER CONTRE LES PATHOLOGIES ET LE VIEILLISSEMENT DES ORGANISMES VIVANTS



the other phenol functions. The invention is suitable for use in cosmetics, dietetics and therapeutics.

(57) Abstract: The invention relates to compositions comprising pholyphephenol derivatives, characterised in that said polyphephenols contain monomers, oligomers or polymers with units having formula (I), said units being characterised by the simultaneous presence of a resorcinol nucleus (nucleus A) and a para-phenol nucleus (nucleus B) which are interconnected by a carbon bond C, said derivatives being over-activated, in respect of the nucleophilic power thereof, by alkylation of at least one phenol function of each constituent monomer unit and stabilised by sterification by mixtures of fatty acids in proportions reflecting those of vegetable oils formed mainly by unsaturated fatty acids of all of

WO 2009/063440 A1

(57) Abrégé : L'invention a pour objet des 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) : ces unités étant caractérisées par la présence simultanée d'un noyau de type résorcinol (noyau A) et d'un noyau de type para-phénol (noyau B), reliés entre eux par un lien carboné C, lesdits dérivés étant suractivés, en ce qui concerne leur pouvoir nucléophile, par alkylation d'au moins une fonction phénolique de chaque unité monomérique constitutive et stabilisés par estéification par des mélanges d'acides gras en proportions reflétant celles d'huiles végétales majoritairement constituées d'AGI, de toutes les autres. Application notamment en cosmétique, diététique et thérapeutique.

Compositions de dérivés polyphénoliques stilbéniques 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 stilbéniques 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 craquement. 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, peroxynitrites, 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.

30 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.

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 dicarbonylés 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 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, 20 particulièrement important du fait que les systèmes de protection enzymatiques ne sont pas aussi efficaces que ceux situés dans la cellule, débouche sur une augmentation des 25 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-il 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.

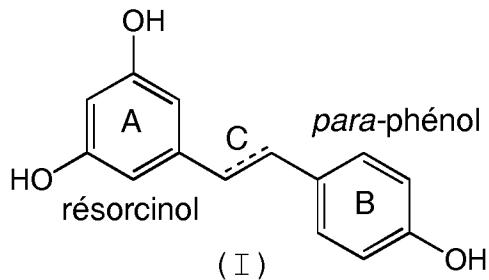
Leurs recherches ont alors conduit à modifier la structure de polyphénols à propriétés anti-oxydantes et piégeuse de 10 radicaux libres, tels que ceux constitutifs d'extraits végétaux, pour leur conférer de plus grandes aptitudes à piéger également les stresseurs carbonylés.

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 (stress oxydants et carbonylé) et sont stabilisés.

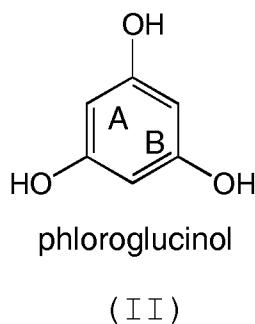
20 L'invention a également pour but de fournir un procédé permettant d'obtenir de tels dérivés polyphénoliques à partir de polyphénols d'extraits végétaux.

Selon encore un autre aspect, l'invention vise la mise à 25 profit des propriétés de ces compositions polyphénoliques de type phloroglucinoliques, 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) :

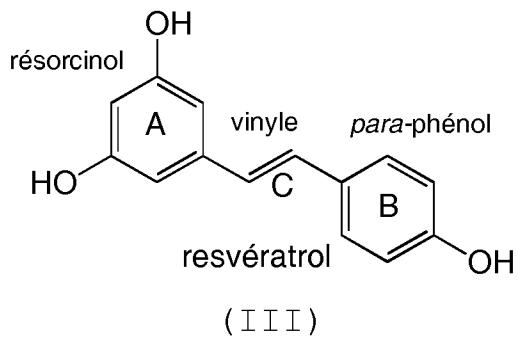


Ces unités se caractérisent par la présence simultanée d'un noyau de type résorcinol (noyau A) et d'un noyau de type para-phénol (noyau B), reliés entre eux par un lien carboné tel que C. Dans le cas le plus simple, les deux noyaux A et B sont confondus et le segment C est inexistant, ce qui correspond au cas du phloroglucinol de formule (II)



(II)

Les noyaux A et B de ces unités sont le plus souvent distincts, et le segment C est constitué de 2 carbones qui sont soit hybridés sp^2 et forment un vinyle : c'est le cas du resvératrol de formule (III)



(III)

Le segment C peut aussi bien être constitué de carbones hybridés sp^3 et servir, notamment, de point d'attachement entre les monomères pour former les polymères.

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 majoritairement insaturés (AGI) 5 de toutes les autres restées libres.

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 10 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 15 molécule et, de préférence, il est de 1 ou 2.

Le ou les groupes alkyles sont plus particulièrement des groupes à effet électrodonneur : méthyles, isopropyles ou tert-butyles, pour renforcer au maximum la nucléophilie des 20 noyaux aromatiques et, en conséquence, leur aptitude à piéger les stresseurs carbonylés.

La stabilisation efficace est obtenue par formation d'esters d'AGI entre les fonctions phénoliques restées libres et les 25 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 des proportions d'acides gras insaturés identiques à celles des huiles dont ils proviennent.

30

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

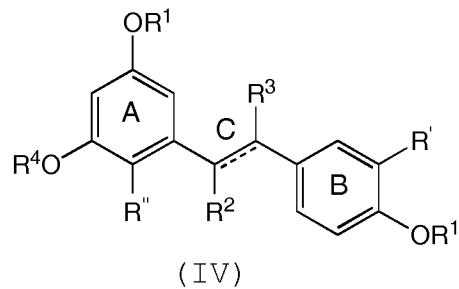
Il s'agit plus spécialement de radicaux R d'acides gras saturés (AGS = ac. stéarique ; 7-8%), d'acides gras monoinsaturés (AGMI = acide oléique ; 55-75%) et d'acides gras polyinsaturés essentiels (AGPI ; 15-18%) : diinsaturés (ac. 5 linoléiques) et triinsaturés (ac. linoléniques) des séries ω -6 et ω -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.

10

Cette stabilisation permet par ailleurs de protéger les polyphénols stilbéniques 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 15 chances d'être résorbés.

Avantageusement, cette stabilisation est cependant temporaire, et n'est plus efficace quand les dérivés sont placés en situation d'agir, afin de leur restituer tout leur pouvoir 20 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 lipases, estérases ou protéases.

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



dans laquelle

- R^1 est un radical alkyle, ou un radical acyle d'un acide gras d'une huile végétale, représenté par R tel que défini ci-dessus,

5 - R^2 est un hydrogène ou le point de jonction en R'' ou à R^2 d'une autre unité,

- $-R^3$ est un hydrogène ou le point de jonction en R'' ou en R^4 d'une autre unité,

10

- R^4 est un radical alkyle, ou un radical acyle d'un acide gras d'une huile végétale, représenté par R tel que défini ci-dessus ou le point de jonction en R^3 d'une autre unité.

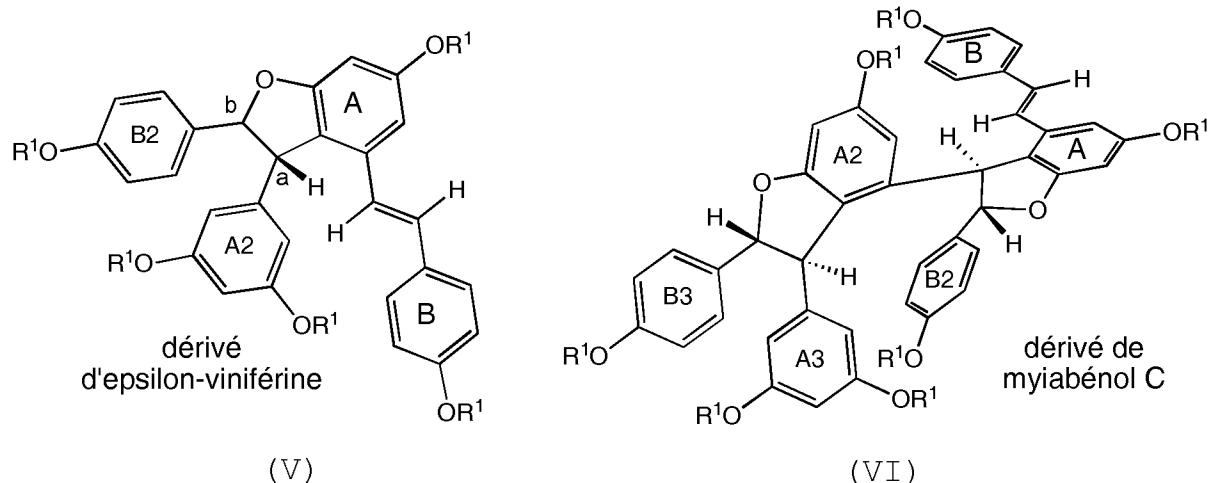
15

- R'' représente H ou le point de jonction en R^2 ou en R^3 d'une autre unité,

20 - R' est un hydrogène ou un radical O-acyle d'un acide gras d'une huile végétale, représenté par R tel que défini ci-dessus

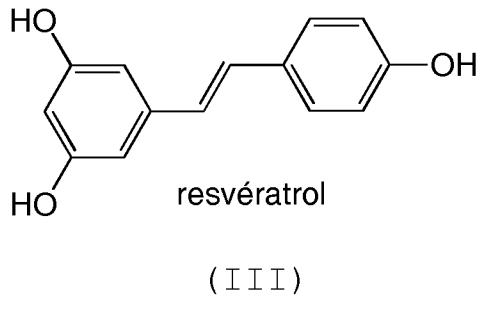
et les diastéréoisomères et les régioisomères de ces motifs.

25 À titre d'exemple, on peut donner les dimère (epsilon-viniférine) et trimère (miyabénol C), de formules (V) et (VI) :



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

Ainsi, lesdits extraits végétaux sont essentiellement constitués de dérivés du resvératrol, ce dernier répondant à la formule (III)

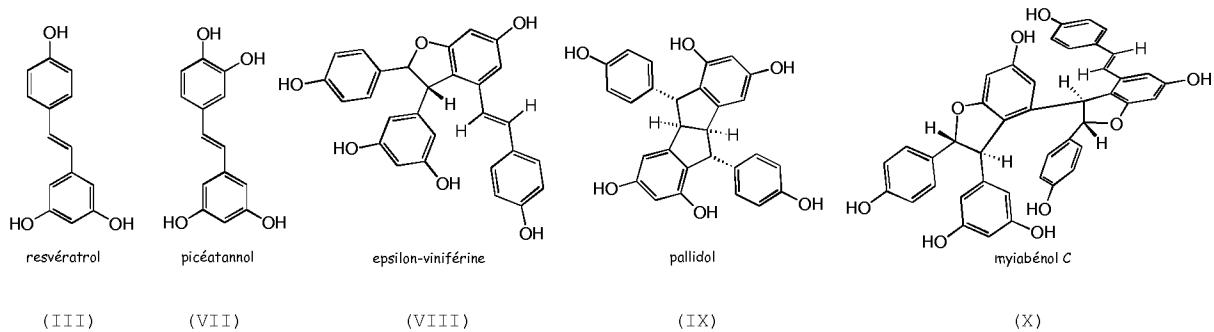


Dans un premier groupe de cette famille, il s'agit plus
15 particulièrement d'extraits de vigne.

L'invention vise tout spécialement les dérivés d'extraits de sarments et/ou de rafles de vigne (*Vitis vinifera*).

20 L'invention vise ainsi des compositions de dérivés de polyphénols d'extraits de sarments de vigne, ces extraits

comportant des quantités importantes de dérivés polyphénoliques constituant, comme indiqué plus haut, des équivalents vinylogues du phloroglucinol. Il s'agit notamment de polyphénols de formules III, VII, VIII, IX et X ci-dessous 5 correspondant respectivement au resvératrol, picéatannol, epsilon-viniférine, pallidol, miyabénol C.



Dans un deuxième groupe de ladite première famille, il s'agit 10 de dérivés d'extraits de *Polygonum* (*Polygonum cuspidatum*).

Dans un troisième groupe, il s'agit de dérivés d'extraits de fruits, par exemple de mûriers (*Morus sp*).

15 Les compositions de dérivés de polyphénols de l'invention sont avantageusement obtenues selon un procédé comprenant la réaction des compositions de polyphénols des extraits végétaux définis ci-dessus

- dans une première étape, avec un agent d'alkylation dans 20 des conditions permettant de substituer l'hydrogène d'au moins 1 groupe OH phénolique par molécule, de préférence de 1 à 2, par un groupe alkyle, et
- dans une deuxième étape, avec un agent d'acylation, notamment, un anhydride ou un chlorure d'acide, dans des 25 conditions permettant de substituer l'hydrogène des groupes -OH, encore libres après alkylation, par un mélange de radicaux acyles -COR libérés par l'agent d'acylation, R étant tel que défini ci-dessus.

La réaction d'alkylation fait appel à des réactifs disponibles commercialement, tels que des halogénures (iodures, bromures, ...), ou des esters sulfuriques à raison d'un et demi équivalent chimique). Ils sont additionnés lentement à une solution de l'extrait polyphénolique dans un solvant aprotique (acétone anhydre, par exemple), et en présence d'une base minérale (carbonate de potassium, ...), porté au reflux, sous agitation et atmosphère inerte (azote, argon, idéalement).

10

La réaction d'alkylation est arrêtée, après refroidissement, par ajout d'un acide dilué (chlorhydrique, par exemple) jusqu'à obtention d'un pH acide. L'agitation est poursuivie pendant 45 min supplémentaires, environ. Le milieu réactionnel est concentré sous vide (évaporation du solvant). La phase aqueuse est extraite par un égal volume de solvant non miscible (acétate d'éthyle, dichlorométhane, ...), qui est lui-même lavé par deux volumes équivalents d'eau distillée (jusqu'à neutralité). Cette phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre, puis filtrée et évaporée sous pression réduite pour abandonner le résidu des polyphénols alkylés.

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

- la saponification des glycérides d'une huile végétale, suivie d'une acidification,
- une activation par déshydratation dans le cas où l'agent d'acylation est un anhydride d'acide, ou par chloruration, dans le cas où il s'agit d'un chlorure d'acide, mais d'autres dérivés conférant le même effet d'activation peuvent être utilisés (transestérification, acylation enzymatique, selon les cas).

La réaction de saponification est effectuée en phase aqueuse en présence d'un agent alcalin comme l'hydroxyde de potassium en quantité au moins stœchiométrique, de préférence à la température de reflux. La solution est alors amenée à pH acide 5 par addition d'acide minéral, puis extraite par un solvant organique afin d'isoler le mélange des acides libres formés lors de la réaction.

La réaction de déshydratation se déroule à reflux, en présence 10 de solvant capable de créer un azéotrope avec l'eau, afin de permettre son élimination, au fur et à mesure de sa formation. On utilise par exemple le toluène et on piège l'eau par un système type « Dean Stark ».

15 La réaction de chloruration est menée en présence de solvant capable de dissoudre les acides gras libres. Elle est catalysée par une base de Lewis et réalisée par addition lente de l'agent de chloruration, à température contrôlée, proche de 0°C. Quand l'addition est terminée, l'agitation est prolongée 20 à la température ambiante, puis le milieu réactionnel est concentré par évaporation sous vide, et les chlorures sont purifiés par distillation.

Avantageusement:

- On utilise comme solvant de la chloruration, du dichlorométhane ou du chloroforme, par exemple, à condition qu'il ne soit pas stabilisé par un alcool,
- L'agent de chloruration est, par exemple, le chlorure de thionyle ou le chlorure d'oxalyle,
- Le catalyseur peut être le diméthylformamide,
- La purification des chlorures d'acyles a lieu par distillation sous vide poussé, dans un « four à boules » (Kugelrohr).

La réaction d'acylation est le plus souvent effectuée en présence d'un solvant permettant une solubilisation, même partielle, des composés polyphénoliques alkylés résultant de la réaction d'alkylation décrite ci-dessus.

5

Des solvants appropriés sont choisis parmi des dérivés halogénés comme le dichlorométhane, le chloroforme ou le 1,2-dichloroéthane, ou des dérivés azotés comme la pyridine, ou même, l'hexane, selon les composés alkylés à dissoudre.

10

Les dérivés polyphénoliques alkylés, en solution dans le solvant de réaction choisi et avantageusement additionnés d'un agent de catalyse basique (par exemple, la triéthylamine ou la pyridine), sont placés sous agitation et atmosphère inerte (argon, azote).

15

Deux équivalents d'anhydrides ou de chlorures d'AG, tels que préparés ci-dessus, sont utilisés comme agents d'acylation. Ils sont additionnés goutte à goutte, en solution dans le solvant de la réaction, s'il ne s'agit pas de pyridine seule. Dans le cas où la pyridine est à la fois le solvant et le catalyseur basique, on procède à une addition « inverse ». C'est la solution des dérivés polyphénoliques qui est additionnée goutte à goutte aux acylpyridiniums préformés.

25

Une alternative qui peut s'appliquer, consiste à ajouter sous agitation énergique, une phase aqueuse basique (Na_3PO_4 , K_3PO_4) à la solution organique (CHCl_3 , CH_2Cl_2) des dérivés polyphénoliques alkylés et des agents d'acylation, réalisant ainsi les conditions de Schotten-Baumann.

Quelle que soit la procédure adoptée, la réaction est réalisée de préférence à température ambiante, sur une durée d'environ 7 à 8 heures.

Les dérivés estérifiés ainsi formés sont purifiés par addition d'eau acidulée (HCl, qs pH acide), puis par plusieurs lavages de la phase organique à l'eau distillée. Après séchage sur 5 sulfate de sodium, la solution est filtrée, puis évaporée à siccité pour livrer les actifs flavonoïdiques alkylés et stabilisés.

Les actifs à double potentialité de l'invention, capables de 10 piéger à la fois les EOR, quelle que soit leur origine intra ou extracellulaire et de piéger les composés dicarbonylés (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.

15

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

Dans ces préparations, les compositions sont associées à des 20 véhicules appropriés pour un usage externe. De manière avantageuse, leur caractère liposoluble favorise leur incorporation dans les formes galéniques habituellement utilisées en cosmétique.

25 L'invention vise donc des 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 stilbéniques telles que définies ci-dessus en association avec des 30 véhicules inertes appropriés pour un usage externe.

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 de 2 à 3 %.

5 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.

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

Elles sont également utilisables telles quelles sous forme
20 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.

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

L'invention vise ainsi des compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment une quantité
30 thérapeutiquement efficace d'au moins une composition telle 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, topique ou parentérale.

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

Pour une administration par voie topique, les compositions se 10 présentent sous forme de crème, pommades, gels, patchs ou lotions.

Pour une administration par voie parentérale, les compositions de présentent sous forme de solution injectable stérile ou 15 stérilisable.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention sont donnés, à titre illustratif, dans les exemples qui suivent dans lesquels il est fait référence aux figures 1 à 11, qui 20 représentent, respectivement:

- figure 1 : le spectre IR-FT en mode ATR, des resvératrols monoalkylés (méthylés) par l'iodure de méthyle,
- Figure 2 : le spectre RMN 2D HMBC ^1H - ^{13}C (500 MHz) des resvératrols monoalkylés (méthylés) par l'iodure de méthyle,
- Figure 3 : le spectre IR-FT des resvératrols monoalkylés (méthylés) par le DMS,
- Figure 4 : le spectre RMN 2D HMBC ^1H - ^{13}C (500 MHz) des resvératrols monoalkylés (méthylés) par l'iodure de méthyle,
- Figure 5 : le spectre IR-FT des acides gras issus de la saponification d'une huile d'olive « vierge », en mode ATR,

- Figure 6 : le chromatogramme en phase gazeuse, détecté par spectrométrie de masse (GC-DSQ2) des esters méthyliques préparés à partir des chlorures d'AG d'olive,
- 5 - Figure 7 : le spectre IR-FT des chlorures d'AG d'olive (en mode ATR),
- Figure 8 : le spectre RMN du proton à 500 MHz (CDCl_3) des chlorures d'AG d'olive,
- Figure 9 : le spectre IR-FT des polyphénols stilbénoïdiques de sarments de vigne alkylés et stabilisés par des AG d'huile d'olive,
- 10 - Figure 10 : le spectre de RMN 2D HMBC ^1H - ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) des polyphénols stilbénoïdiques de sarments de vigne alkylés et stabilisés par des AG d'huile d'olive.

15

Exemple 1 : O-alkylation du phloroglucinol

1,560 g de phloroglucinol (12,3 mmoles) sont dissous dans 20 mL d'acétone anhydre, dans un bicol surmonté d'un réfrigérant. Sous agitation et atmosphère d'argon, en présence de 1,685 g (12,3 mmoles, 2 éq. chimiques) de carbonate de potassium (K_2CO_3), on ajoute 766 microlitres d'iodure de méthyle (= 1,746 g ; $d = 2.28 \text{ g/mL à } 25^\circ\text{C}$), soit 12,3 mmoles = 1 équivalent molaire par rapport au resvératrol. La réaction est portée au reflux pendant 3 heures.

25

Le milieu réactionnel est filtré sur fritté n°4, pour éliminer le K_2CO_3 et l'acétone est évaporée sous vide. Le résidu est repris dans 15 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique, lavée par 2 fois 15 mL d'eau distillée, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à siccité, abandonne un résidu de 1357 mg, identifié au 5-méthoxyrésorcinol (rendement brut = 89 % ; pm = 124) sur la base de ses constantes spectrales : RMN ^1H , acetone- d_6 , 500 MHz, δ ppm : 5,95 (1H, d); 5,90 (2H, d);

3,65 (3H, s, CH₃). RMN ¹³C, acetone-d6, 125 MHz, δ ppm : 167,2 (s); 164,22 (2 s); 100,61 (d); 98,26 (2 d); 59,6 (quad.).

5 **Exemple 2 : O-alkylation du resvératrol**

450 mg de resvératrol (1,97 mmoles) sont dissous dans 10 mL d'acétone anhydre, dans un bicol surmonté d'un réfrigérant. Sous agitation et atmosphère d'argon, en présence de 270 mg (1,97 mmole, 2 éq. chimiques) de carbonate de potassium (K₂CO₃), on ajoute 123 microlitres d'iodure de méthyle (= 280 mg ; d = 2.28 g/mL à 25 °C), soit 1,97 mmoles = 1 équivalent molaire par rapport au resvératrol. La réaction est portée au reflux pendant 3 heures.

15 Le milieu réactionnel est filtré sur fritté n°4, pour éliminer le K₂CO₃ et l'acétone est évaporée sous vide. Le résidu est repris dans 15 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique, lavée par 2 fois 15 mL d'eau distillée, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à siccité, abandonne un résidu de 20 548 mg (rendement brut = 91,6 %, sur la base de resvératrols monométhylés, pm = 304).

L'étude en spectroscopie IR-FT de cet extrait de resvératrols-O-méthylés permet d'établir les caractéristiques communes à tous ces dérivés méthylés, y compris les plus complexes des extraits polyphénoliques stilbénoïdiques de végétaux, repérées par des flèches sur le spectre (Fig. 1) : bandes à 2838 (CH) et 1251, 1143 et 1058 cm⁻¹ (éthers).

30 Ce mélange de resvératrols monométhylés est caractérisé en RMN par les corrélations, diagnostiques de l'alkylation, entre des carbones oxygénés aromatiques du resvératrol (δ = 160 ppm) et les protons des éthers méthyliques (δ = 3,8 ppm). Le spectre de RMN 2D HMBC (Fig. 2), montre des corrélations entre des

carbones aromatiques oxygénés (de 155 à 162 ppm) et les protons des éthers méthyliques, résonnant à une fréquence centrée sur 3,8 ppm.

5

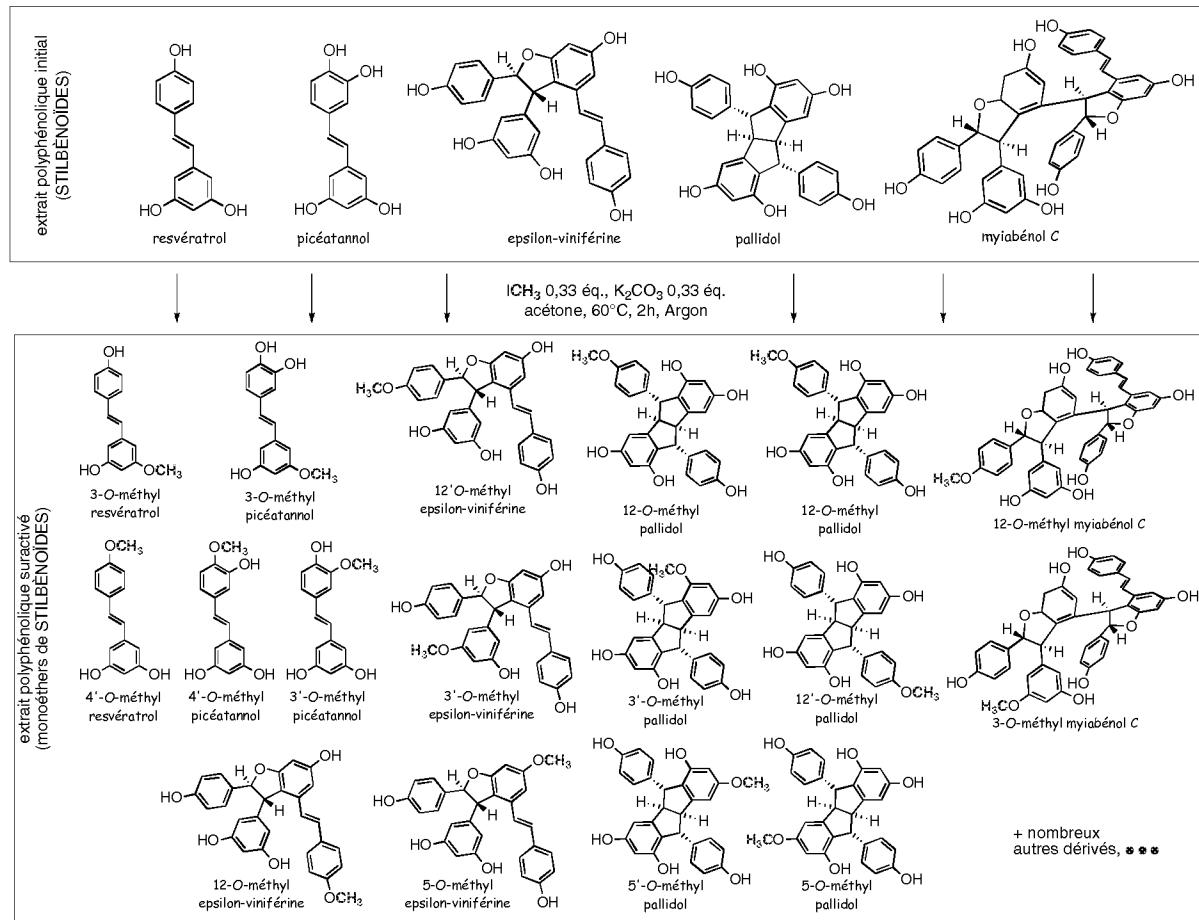
Exemple 3 : Étape d'O-alkylation de polyphénols stilbéniques

On opère sur 10,08 g (44 mmoles) d'extrait de polyphénols stilbénoidiques tel qu'obtenu selon le procédé du brevet FR 2 766176, sont dissous dans 50 mL d'acétone. 12,25 g de K₂CO₃ activé (88 mmoles = 4 éq. chimiques), puis 3,15 mL (33 mmoles, 1,5 éq. chimiques) de l'agent alkylant, ici le diméthylsulfate (DMS), sont ajoutés sous agitation et atmosphère d'argon.

Le calcul des équivalents chimiques se fait en comptant une « moyenne » de 3 résidus hydroxyles par unité de resvératrol. Ainsi, on considère que chaque tranche de 228 g d'extrait correspond à "1 mole de resvératrol", et possède trois fonctions phénoliques dont une seule doit être transformée en éther d'alkyle. L'équivalent chimique du réactif d'alkylation est donc égal au tiers du nombre de moles d'extrait de resvératrol mis en œuvre, en considérant que le poids moléculaire est de 228.

La solution limpide obtenue est portée au reflux pendant 7 heures et la réaction est refroidie. Après addition d'une solution d'acide chlorhydrique dilué, jusqu'à obtention d'un pH acide (220 mL), l'agitation est poursuivie pendant 45 min supplémentaires. Le milieu réactionnel est concentré sous vide (évaporation de l'acétone). La phase aqueuse résiduelle est extraite par un égal volume d'acétate d'éthyle, qui est lavé par deux fois 200 mL d'eau distillée (jusqu'à neutralité de l'eau de lavage). Cette phase organique est ensuite séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et évaporée sous pression réduite pour abandonner le résidu des polyphénols stilbénoidiques alkylés (9,923 g ; rendement brut = 93,2%, pm moyen = 242).

Dans le cas préféré, où chaque molécule de l'extrait initial, subit une seule méthylation par unité stilbénoidique (« resvératrol »), on obtient un mélange des différents régio-
5 et stéréo-isomères possibles, tels que les monomères et dimères figurés ci-dessous.



Exemples de polyphénols stilbénoidiques activés contre les stress carbonylés

10

Généralement, les diverses fonctions phénoliques de chacune des molécules réagissent cependant avec des cinétiques différentes. Pour le resvératrol, par exemple, les proportions entre les différents isomères de position sont les suivantes :

15

resvératrol	6 %
3-O-méthyl-resvératrol	8 %
4'-O-méthyl-resvératrol	13 %
3,4'-di-O-méthyl-resvératrol et 3,5-di-O-méthyl-resvératrol	23 %
3,4',5-tri-O-méthyl-resvératrol	13 %

Il en résulte une grande diversification des actifs stilbеноïdiques suractivés qui sont constitués des dérivés monométhylés de la figure ci-dessus, mais ils sont accompagnés de manière minoritaire cependant, des isomères di- et triméthylés, possibles.

Comme pour l'exemple précédent, les structures alkylées (méthylées), de ces composés stilbеноïdiques, sont déduites de l'analyse de leurs différents spectres :

15

- La présence d'éthers méthyliques phénoliques se traduit en IR (Fig. 3), notamment, par l'apparition de bandes d'absorption entre 2974 et 2836 cm⁻¹ caractéristiques des C-H de méthyles (élongation) et, entre 1040 et 1235 cm⁻¹, celles caractéristiques des fonctions (C-O) éthers.
- Le spectre RMN 2D HMBC (Fig. 4), montre des corrélations entre des carbones aromatiques oxygénés (de 155 à 160 ppm) et les protons des éthers méthyliques, résonnant à une fréquence centrée sur 3,8 ppm.

20

Exemple 4 : Préparation des agents acylants

Étape n° 1 : saponification de l'huile d'olive :

50,46 g d'huile d'olive « vierge » (57 mmoles, = "171 eq") placés dans un ballon équipé d'un condenseur, sont additionnés de 16,08 g d'hydroxyde de potassium (285 mmoles, 1,67 eq), en solution dans 2,5 mL d'éthanol et 50 mL d'eau. La réaction est portée au reflux pendant 5 heures. Elle est agitée encore pendant 14 h, à température ambiante.

Après avoir étendu la solution résultante par 300 mL d'eau, on ajoute de l'acide chlorhydrique au dixième (3,7% ; p/v), jusqu'à obtenir un pH acide de la phase aqueuse (250 mL environ). Le contenu du ballon, qui comporte un « insoluble » pâteux en surface, est alors transféré en ampoule à décanter et extrait par 700 mL d'hexane. La phase organique est séparée puis lavée par 2 fois 300 mL d'eau distillée (obtention d'un pH neutre de cette phase aqueuse).

10

La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée sur fritté n°4, puis évaporée pour livrer un résidu de 42,9 g (rendement brut = 88,8%).

15 Le spectre infrarouge enregistré en mode ATR avec transformée de Fourier (Fig. 5) montre une bande caractéristique des acides organiques libres à 1709 cm⁻¹, en même temps que la disparition des bandes esters de l'huile de départ.

20

Étape n° 2 : **Activation des acides gras issus de la saponification de l'huile d'olive par formation de chlorures :**

La solution de 41,5 g d'acides gras libres (147,1 mmoles) 25 issus de l'étape n° 1, dans 232 ml de chloroforme (stabilisé sur amylène), est agitée, sous atmosphère d'argon, dans un ballon refroidi par un bain de glace. Par le biais d'une ampoule à brome, on introduit goutte à goutte 13,8 mL de chlorure d'oxalyle (162 mM = 1,1 eq), sur une période de 30 minutes. On introduit 1 mL de diméthylformamide (DMF), et 30 l'agitation est poursuivie sur bain de glace pendant 5 minutes. La concentration sous pression réduite du mélange réactionnel (chloroforme et chlorure d'oxalyle en excès),

fournit alors 44,3 g de résidu huileux, légèrement coloré en jaune (Rdt brut = 100%).

Par distillation dans un four à boules (kugelrhor), sous vide important (2 mm Hg), ce résidu est débarrassé de sa coloration (liquide incolore), en collectant les fractions qui distillent de 178 à 195°C.

Dans le but d'analyser la composition du mélange de chlorures d'acides gras obtenus, quelques microlitres de distillat sont exposés à du méthanol. Le totum est alors injecté sur un chromatographe en phase gazeuse équipé d'une colonne de type « FAME » (Fatty Acid Methyl Ester) et d'un détecteur de masse en ligne (DSQ-II). Dans le chromatogramme présenté en Figure 6, le pic à 17,8 min correspond au stéarate ($M^+ = 298$), celui à 18,07 min à l'oléate ($M^+ = 296$), celui à 18,08 min à un linoléate ($M^+ = 294$) et celui à 19,38 min au linolénate ($M^+ = 292$). Leurs intensités relatives sont une bonne indication de leurs proportions respectives.

Les spectres IR-FT (Fig. 7) et de RMN du proton (Fig. 8) sont en parfait accord avec la formation exclusive de ces chlorures :

Une bande à 1798 cm^{-1} , caractéristique des chlorures d'acyles.

Les protons en alpha du carbonyle ($t, J= 7,5\text{ Hz}$), présentent un déplacement chimique à 2,9 ppm, caractéristique de la transformation des carboxyles en chlorures d'acides.

30 Exemple 5 : Estérification des oligomères de resvératrol O-alkylés

8,4 g (35 mmoles) d'oligomères de resvératrol O-alkylés selon l'exemple 3, sont mis en suspension dans 106 ml d'hexane additionné de 9,3 ml de triéthylamine (70 mmoles), sont agités

sous atmosphère d'argon. On ajoute goutte à goutte, 10,65 g des chlorures préparés à l'exemple 4, dilués dans 45 mL d'hexane (35,1 mmoles, 1 éq.).

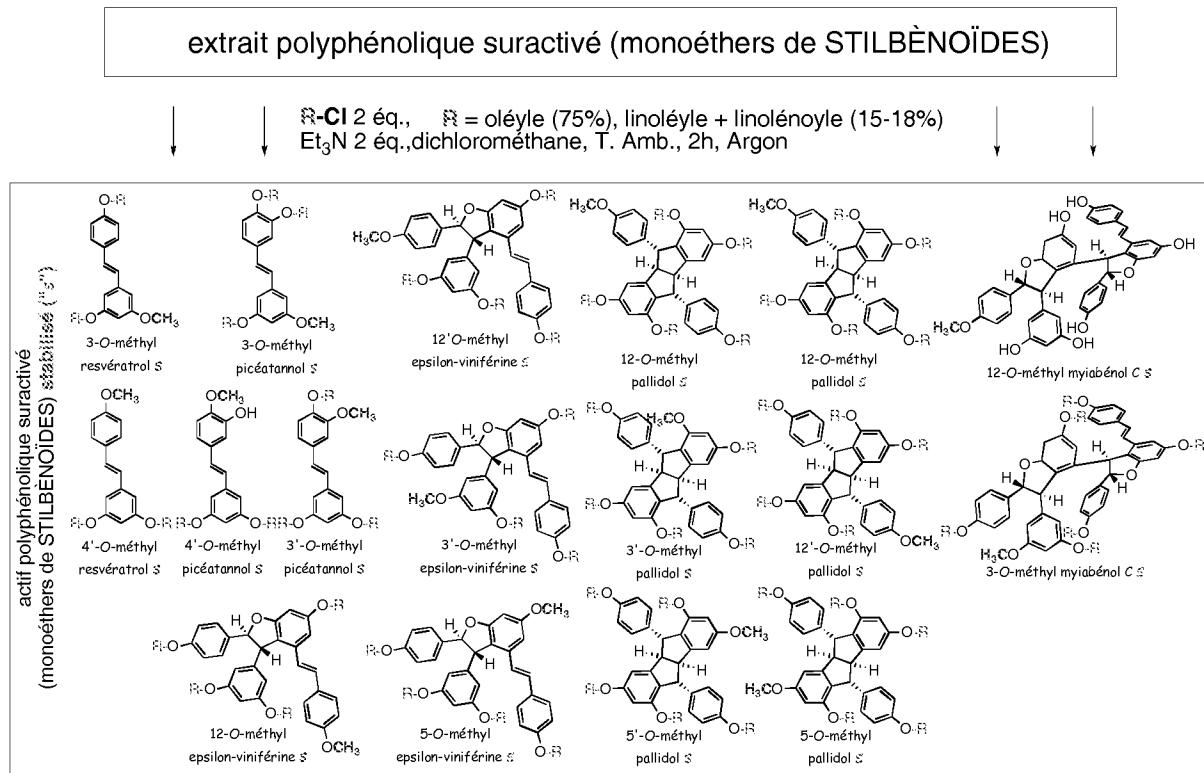
5 La réaction est laissée encore 6 heures sous agitation à température ambiante, avant d'être placée en ampoule à décanter et lavée par 100 mL d'acide chlorhydrique au dixième, puis 90 mL d'une solution de NaHCO₃ à 10% (p/v) dans l'eau, et enfin, par de l'eau distillée jusqu'à neutralité (deux fois 90 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée, puis évaporée à siccité, sous pression réduite. Elle abandonne un résidu de 19,21 g d'actifs stilbénoïdiques de sarments de vigne alkylés et stabilisés (= 24,64 mmoles ; rendement brut = 70,6 %, pm moyen = 774).

15

Dans le but d'obtenir des moyens d'identification de ces actifs, le totum est alors soumis à des mesures spectrales :

- Le spectre infrarouge par transformée de Fourier acquis en mode ATR (Fig. 9), montre l'apparition d'une bande intense à 1764 cm⁻¹, caractéristique des carboxyles d'esters phénoliques, concomitante de la disparition de la bande large centrée sur 3350 cm⁻¹, qui correspondait aux hydroxyles phénoliques libres.
- Le spectre de RMN bidimensionnelle hétéronucléaire ¹H-¹³C à longue distance à 500 MHz (Fig. 10), obtenu en mode inverse (HMBC), fait apparaître nettement, les corrélations qui sont en parfait accord avec les structures diversifiées de polyphénols stilbénoïdiques alkylés (éthers méthyliques d'oxygènes aromatiques) et estérifiés (esters d'acides gras majoritairement insaturés, en mélange statistique tel que résultant de l'huile d'olive utilisée pour préparer les agents d'acylation).

Dans le cas préféré, où chaque molécule de l'extrait initial n'a subi qu'une méthylation par unité stilbénoidique (« resvératrol »), et où les fonctions phénoliques résiduelles sont toutes acylées par le mélange d'AG d'huile d'olive, on obtient un mélange des différents régio- et stéréo-isomères possibles de monomères et dimères figurés ci-dessous:



Exemple 5 : Formulations cosmétiques**- FORMULE A**

PHASES	MATIERES PREMIERES	%
101	Eau	80,8000
102	EDTA Tétrrasodique	0,0500
103	Glycérine	5,0000
104	Carbamère	0,3500
201	Cétéaryl Glycosides de blé	0,7500
202	Cétéaryl Glycosides d'orge	1,7500
203	Alcool Cétéarylique	2,5000
204	Composition de l'invention	0,05 à 1
205	Beurre de 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
401	Fragrance	0,2000
501	Hydroxyde de sodium Qps pH 6,00	

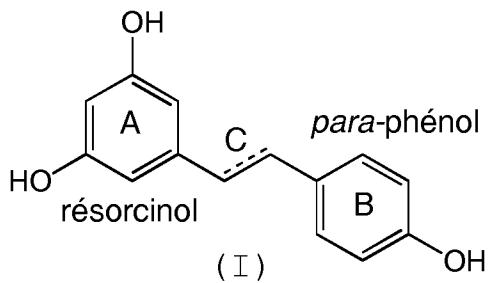
5

- FORMULE B

PHASES	MATIERES PREMIERES	%
101	Eau	79,40000
102	EDTA Tétrrasodique	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	Composition de l'invention	0,05 à 1
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
501	Fragrance	0,50000

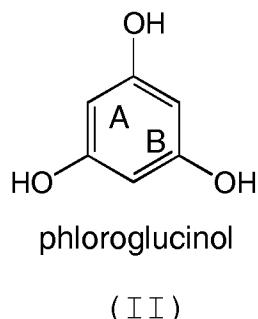
REVENDICATIONS

1. Compositions de dérivés de polyphénols, caractérisées en ce qu'il s'agit de dérivés de polyphénols renfermant des monomères, des oligomères ou des polymères d'unités répondant à la formule (I) :



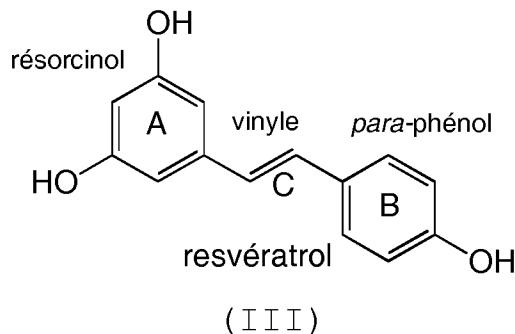
ces unités étant caractérisées par la présence simultanée d'un noyau de type résorcinol (noyau A) et d'un noyau de type para-phénol (noyau B), reliés entre eux par un lien carboné C, lesdits dérivés étant suractivés, en ce qui concerne leur pouvoir nucléophile, par alkylation d'au moins une fonction phénolique de chaque unité et stabilisés par estérification par des mélanges d'acides gras majoritairement insaturés (AGI) de toutes les autres fonctions phénoliques.

2. Compositions selon la revendication 1, caractérisées en ce que dans lesdites unités les noyaux A et B sont confondus et le segment C est inexistant, comme dans le phloroglucinol de formule (II)



3. Compositions selon la revendication 1, caractérisées en ce que les noyaux A et B dans lesdites unités sont distincts, et

le segment C est constitué de 2 carbones qui sont soit hybridés sp₂ et forment un vinyle comme dans le resvératrol de formule (III)



5 ou le segment C est constitué de carbones hybridés sp₃ et sert de point d'attachement entre les monomères pour former les oligomères et polymères.

10 4. Compositions selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisées en ce que le nombre de groupes -O-alkyles par motif n'égale pas le nombre d'hydroxyles présents en moyenne par unité constitutive.

15 5. Compositions selon la revendication 4, caractérisées en ce que le nombre d'hydroxyles présents en moyenne par unité est égal à 1 ou 2.

20 6. Compositions selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisées en ce que le ou les groupes alkyles sont des groupes méthyles, isopropyles ou tert-butyles.

7. Compositions selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisées en ce que lesdits esters sont des esters d'acides gras d'huiles végétales.

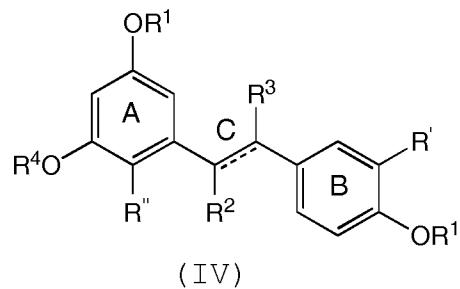
25

8. Compositions selon la revendication 7, caractérisées en ce que ces esters comprennent les radicaux R d'acyles correspondant aux acides gras saturés, comme l'acide stéarique, aux acides gras monoinsaturés, comme l'acide

oléique, et aux acides gras polyinsaturés essentiels, comme les acides linoléiques et linoléniques.

9. Compositions selon la revendication 7 ou 8, caractérisées en ce que les huiles végétales sont choisies parmi l'huile d'olive ou de pépins de raisin.

10. Compositions selon l'une quelconque des revendications 1, 2, 4 à 9, caractérisées en ce que lesdits dérivés répondent à la formule (IV)



dans laquelle

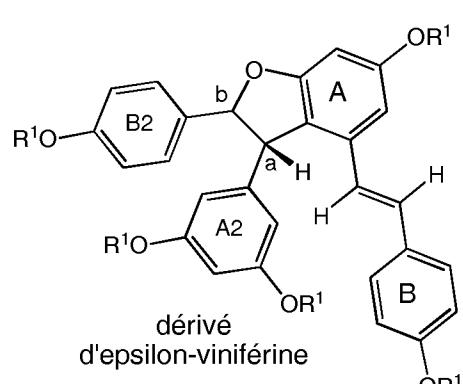
- R¹ est un radical alkyle, ou un radical acyle d'un acide gras d'une huile végétale, représenté par R tel que défini dans la revendication 8,
- R² est un hydrogène ou le point de jonction en R'' ou à R² d'une autre unité,
- -R³ est un hydrogène ou le point de jonction en R'' ou en R⁴ d'une autre unité,
- R⁴ est un radical alkyle, ou un radical acyle d'un acide gras d'une huile végétale, représenté par R tel que défini dans la revendication 8 ou le point de jonction en R³ d'une autre unité.
- R'' représente H ou le point de jonction en R² ou en R³ d'une autre unité,

- R' est un hydrogène ou un radical O-acyle d'un acide gras d'une huile végétale, représenté par R tel que défini ci-dessus

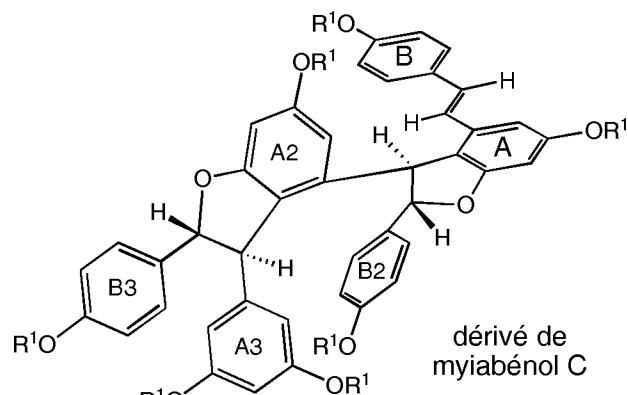
5 et les diastéréoisomères et les régioisomères de ces motifs.

11. Compositions selon la revendication 10, caractérisées en ce que lesdits dérivés correspondent aux dimères et trimères de formule, respectivement, V et VI

10



(V)



(VI)

12. Compositions selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisées en ce que lesdits dérivés correspondent à 15 des dérivés stabilisés et alkylés d'extraits végétaux.

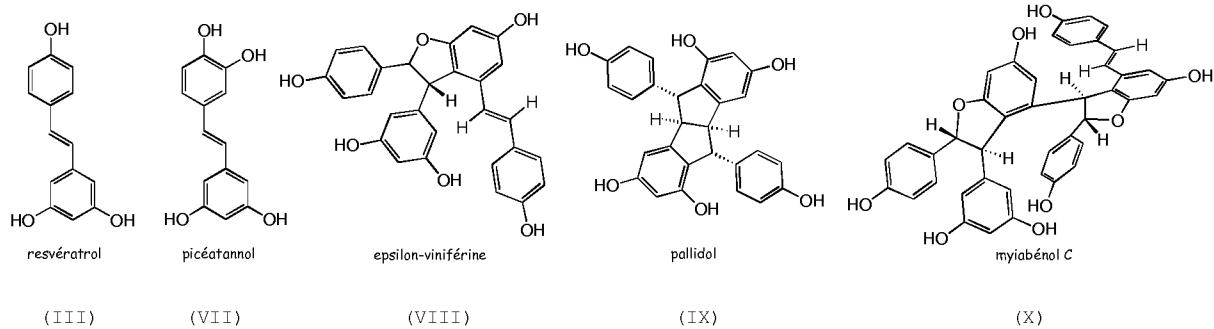
13. Compositions selon la revendication 12, caractérisées en ce que lesdits extraits végétaux sont des extraits de vigne.

20 14. Compositions selon la revendication 13, caractérisées en que lesdits extraits de vigne sont obtenus à partir de sarments et/ou de rafles de vigne.

25 15. Compositions selon la revendication 14, caractérisées en ce qu'il s'agit de dérivés d'extraits de sarments de vigne, ces extraits comprenant des dérivés polyphénoliques

constituant des vinylogues du phloroglucinol, notamment le resvératrol, le picéatannol, l'epsilon-viniférine, le pallidol, le miyabénol C, correspondant respectivement, aux formules III, VII, VIII, IX, et X ci-dessous :

5



16. Compositions selon la revendication 12, caractérisées en ce que lesdits extraits végétaux sont des extraits de 10 Polygonum.

17. Compositions selon la revendication 12, caractérisées en ce que lesdits extraits végétaux sont des extraits de fruits, par exemple de mûriers.

15

18. Procédé de préparation de compositions selon l'une quelconque des revendications 1 à 17, caractérisé en ce qu'on fait réagir les compositions de polyphénols des extraits végétaux définis ci-dessus

- 20 - dans une première étape, avec un agent d'alkylation dans des conditions permettant de substituer l'hydrogène d'au moins 1 groupe OH phénolique par unité monomérique constitutive de chaque molécule, de préférence de 1 à 2, par un groupe alkyle, et
- 25 - dans une deuxième étape, avec un agent d'acylation, notamment, un anhydride ou un chlorure d'acide, dans des conditions permettant de substituer l'hydrogène des groupes -OH, encore libres après alkylation, par un

mélange de radicaux acyles -COR libérés par l'agent d'acylation, R étant tel que défini dans la revendication 8.

5 19. Procédé selon la revendication 18, caractérisé en ce que l'agent d'acylation est obtenu à partir d'une huile végétale selon un procédé comprenant :

- la saponification des glycérides d'une huile végétale, suivie d'une acidification,
- 10 - une activation par déshydratation dans le cas où l'agent d'acylation est un anhydride d'acide, ou par chloruration, dans le cas où il s'agit d'un chlorure d'acide

15 20. 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 19, en association avec des véhicules 20 inertes appropriés pour un usage externe.

21. Compositions selon la revendication 20, caractérisées en ce qu'elles se présentent sous une forme appropriée pour une administration par voie topique telle que crème, pommade, 25 émulsion, gel, liposomes, lotion.

22. Compositions selon la revendication 20 ou 21, caractérisées en ce qu'elles renferment de 0,5 à 5 % de produit actif, de préférence de 2 à 3%.

30

23. Application des compositions selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, en diététique.

24. Application selon la revendication 23, 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 5 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.

25. Compositions selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 16, pour une utilisation comme médicaments.

26. 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 15 16, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

27. Compositions selon la revendication 25 ou 26, caractérisées en ce qu'elles se présentent sous une forme appropriée pour une administration par voie orale, topique ou 20 parentérale.

28. Compositions selon la revendication 27, caractérisées en ce qu'elles se présentent sous une forme pour une 25 administration par voie orale, telle que solution, sirop, comprimé, gélule.

29. Compositions selon la revendication 27, caractérisées en ce qu'elles se présentent sous une forme pour une 30 administration par voie topique, telle que crème, pommade, gels, lotions ou patch.

30. Compositions selon la revendication 27, caractérisées en ce qu'elles se présentent sous une forme pour une

administration par voie parentérale, telle qu'une solution injectable stérile ou stérilisable.

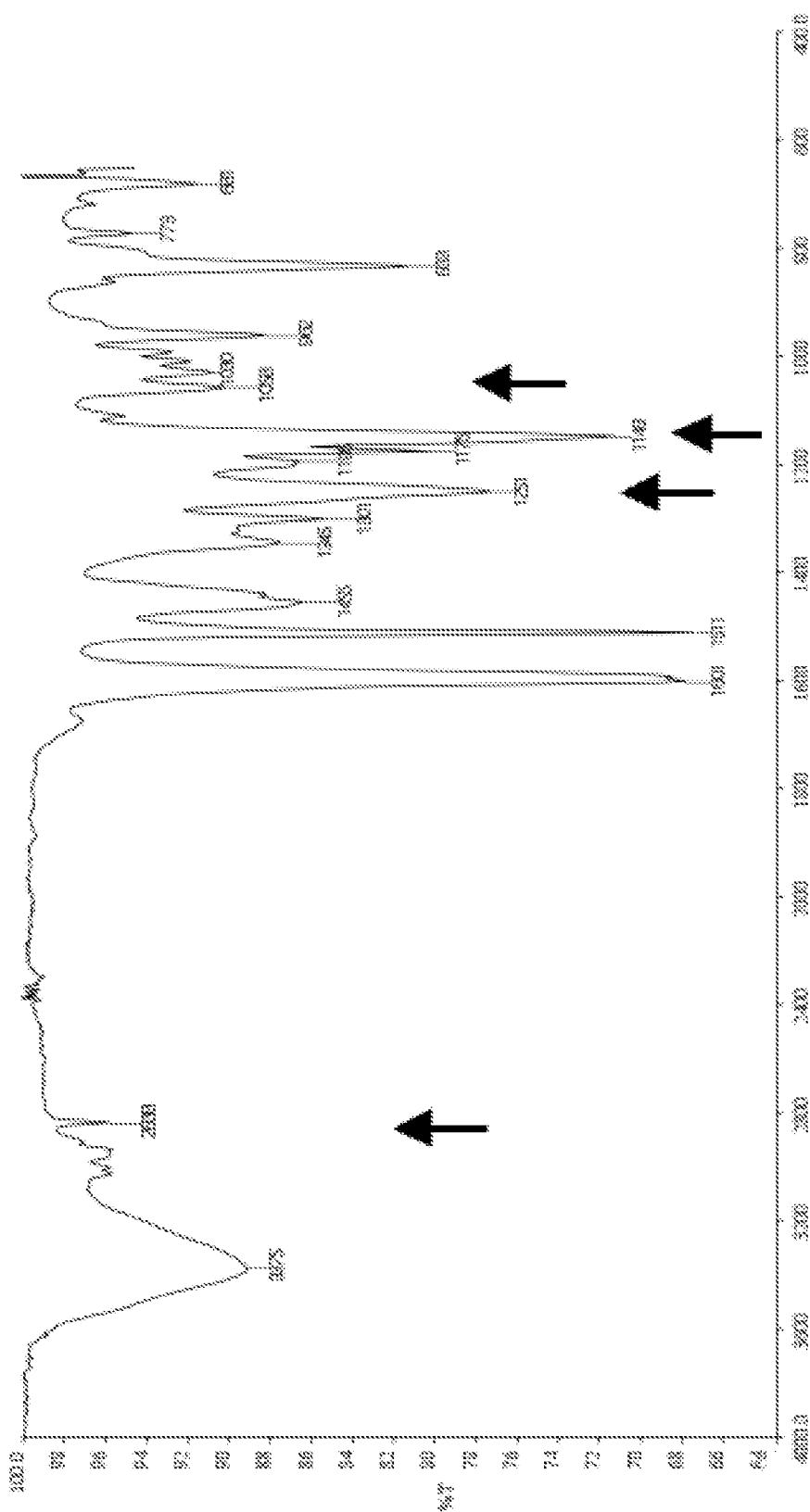
Fig. 1

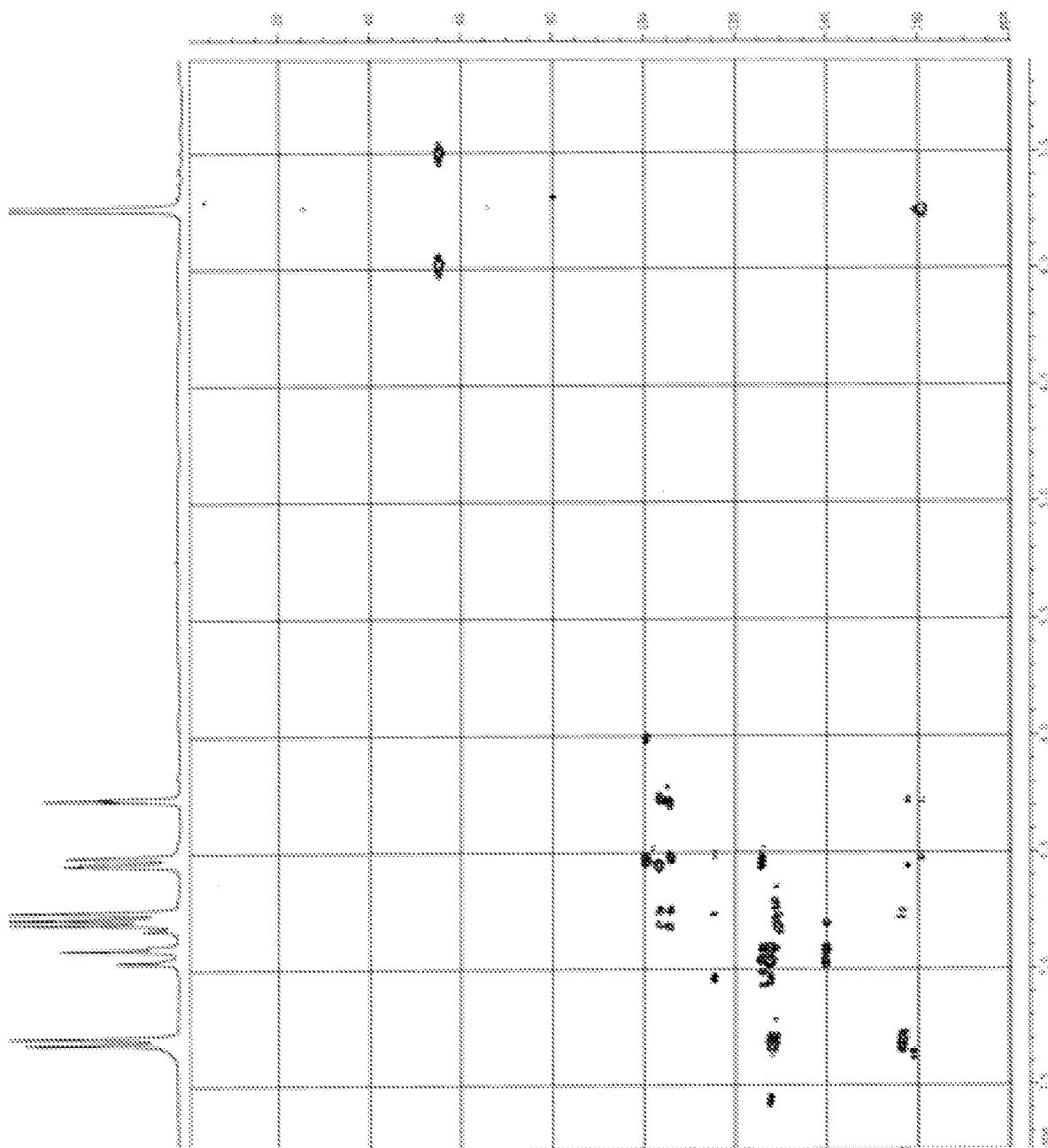
Fig. 2

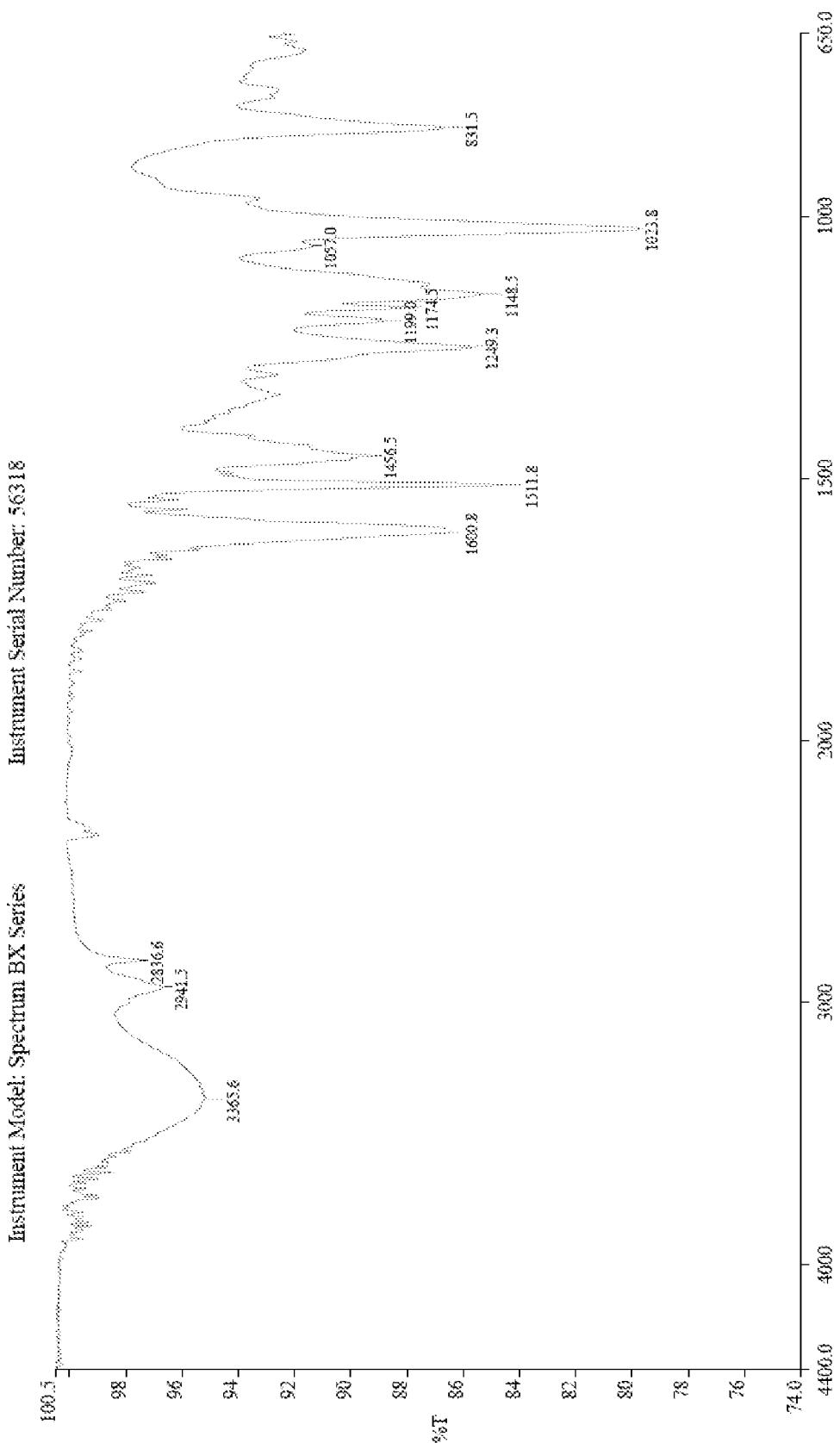
Fig. 3

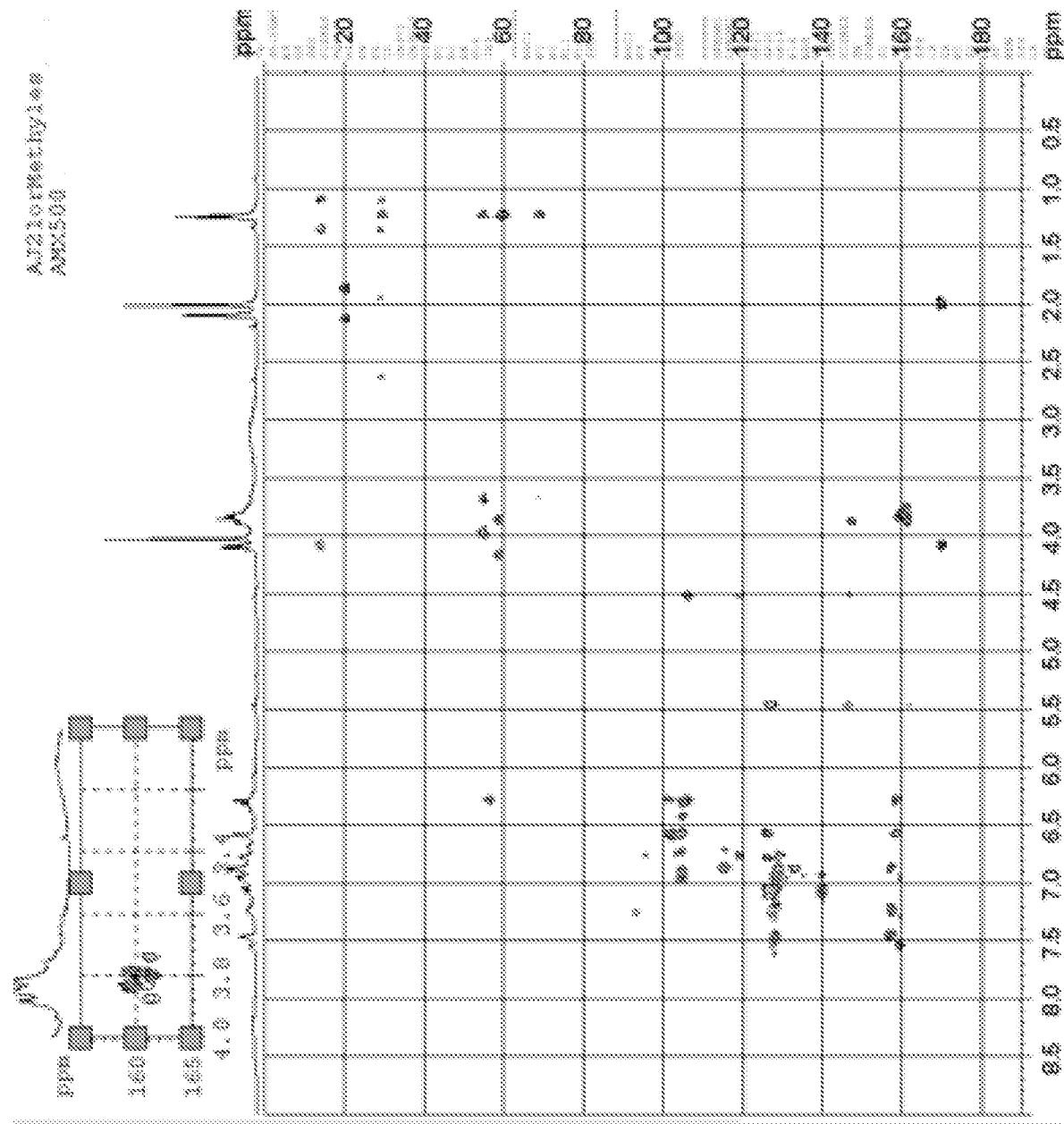
Fig. 4

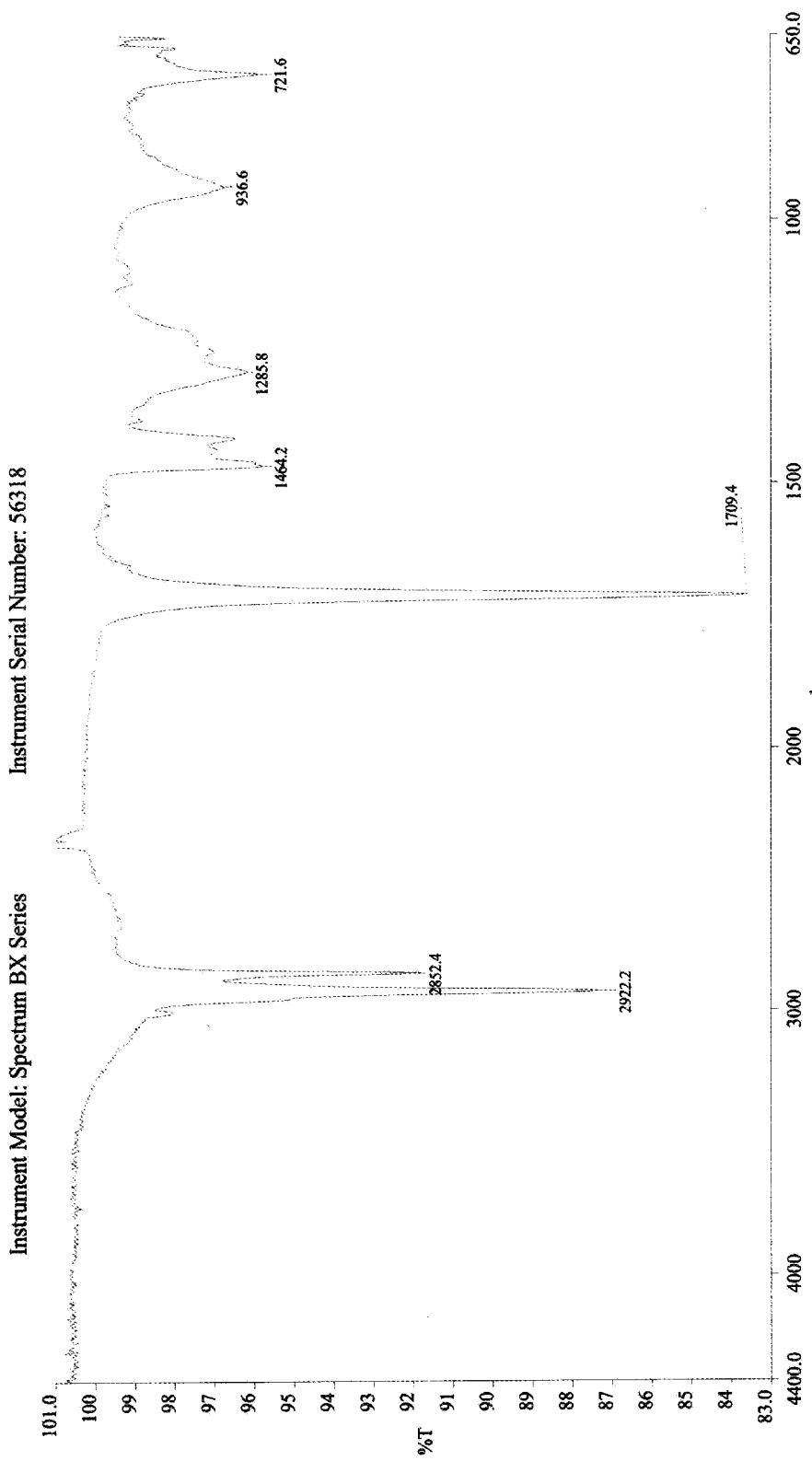
Fig. 5

Fig. 6

5

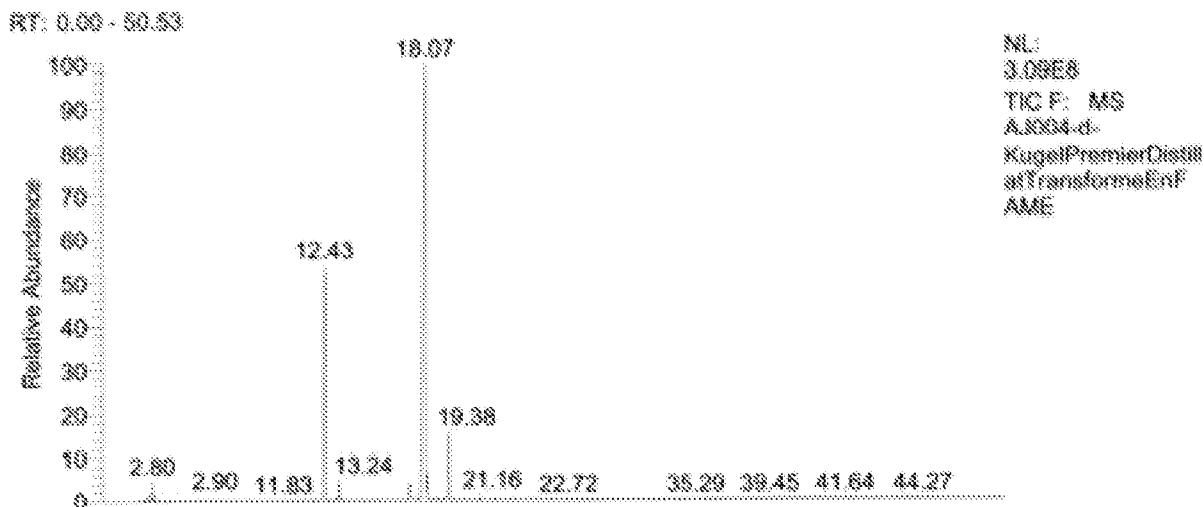


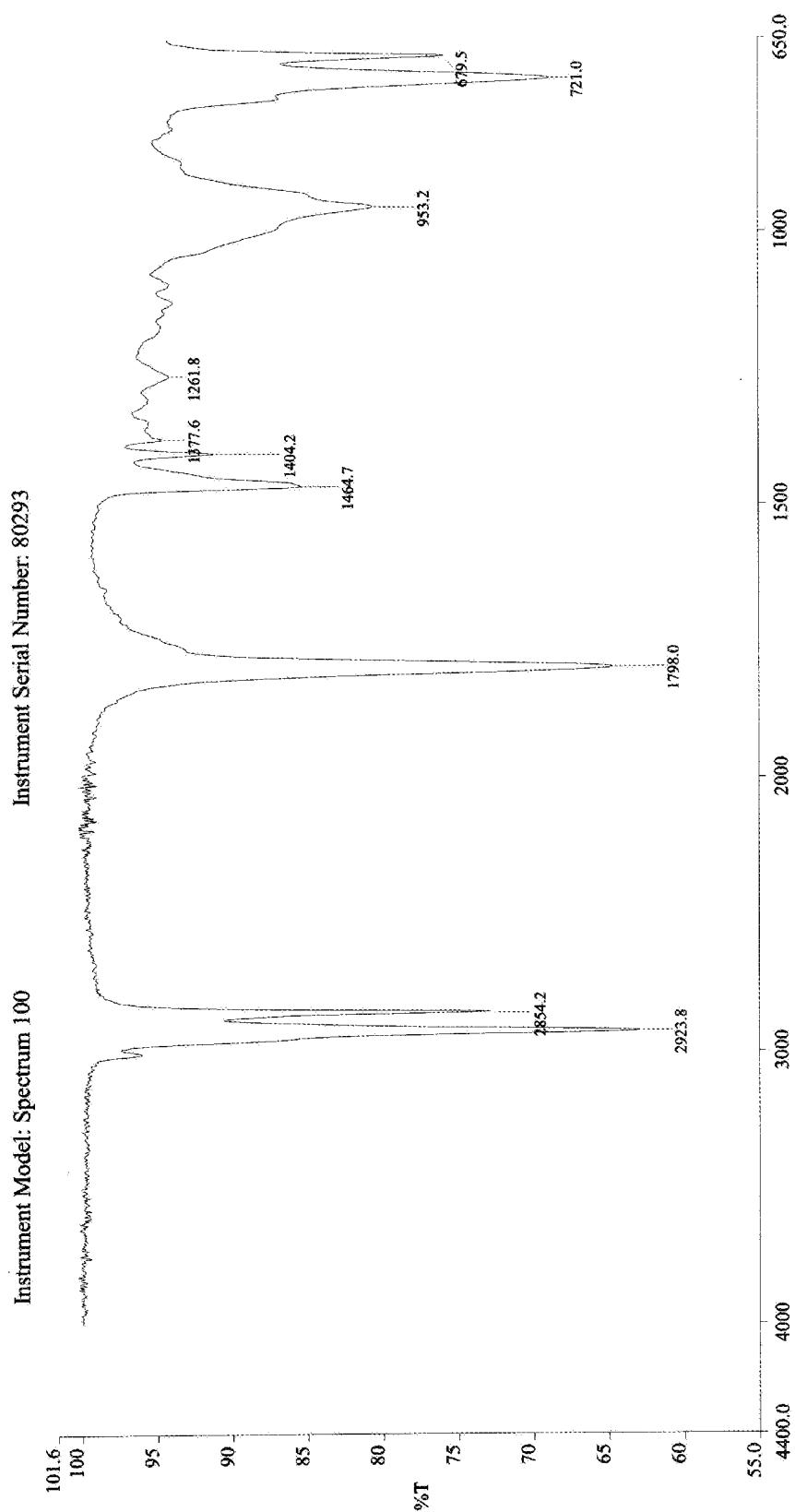
Fig. 7

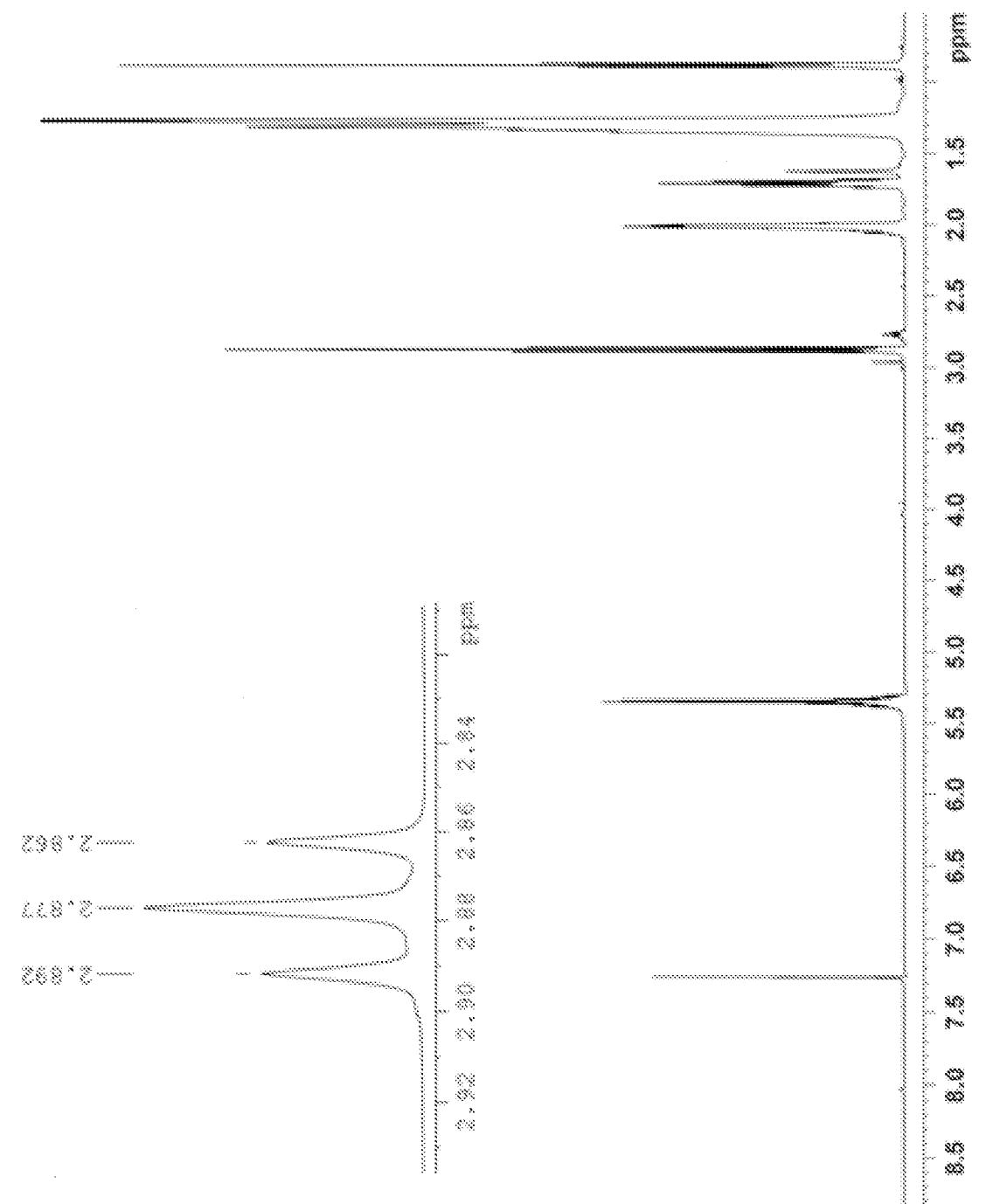
Fig. 8

Fig. 9

Instrument Model: Spectrum 100

Instrument Serial Number: 80293

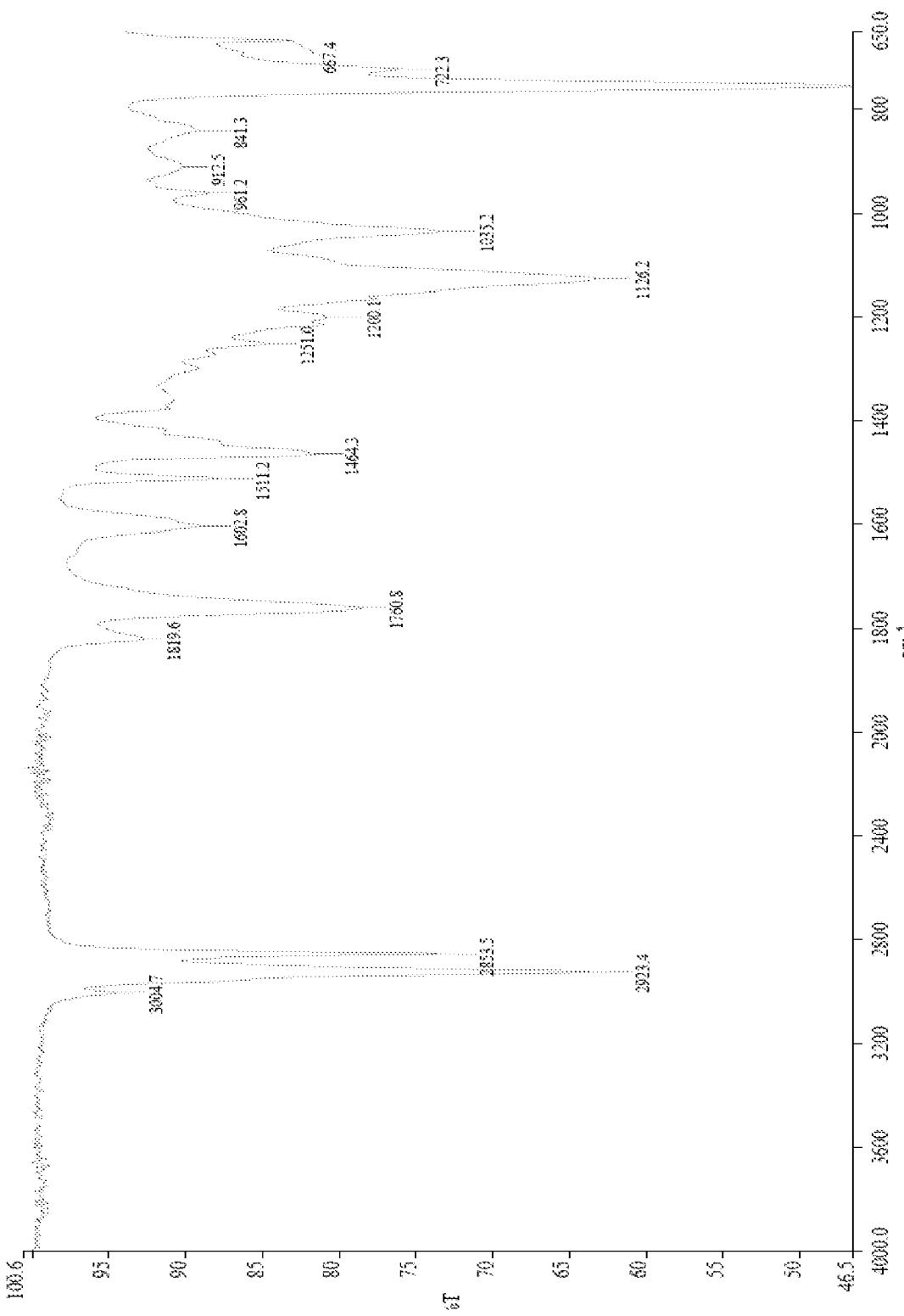
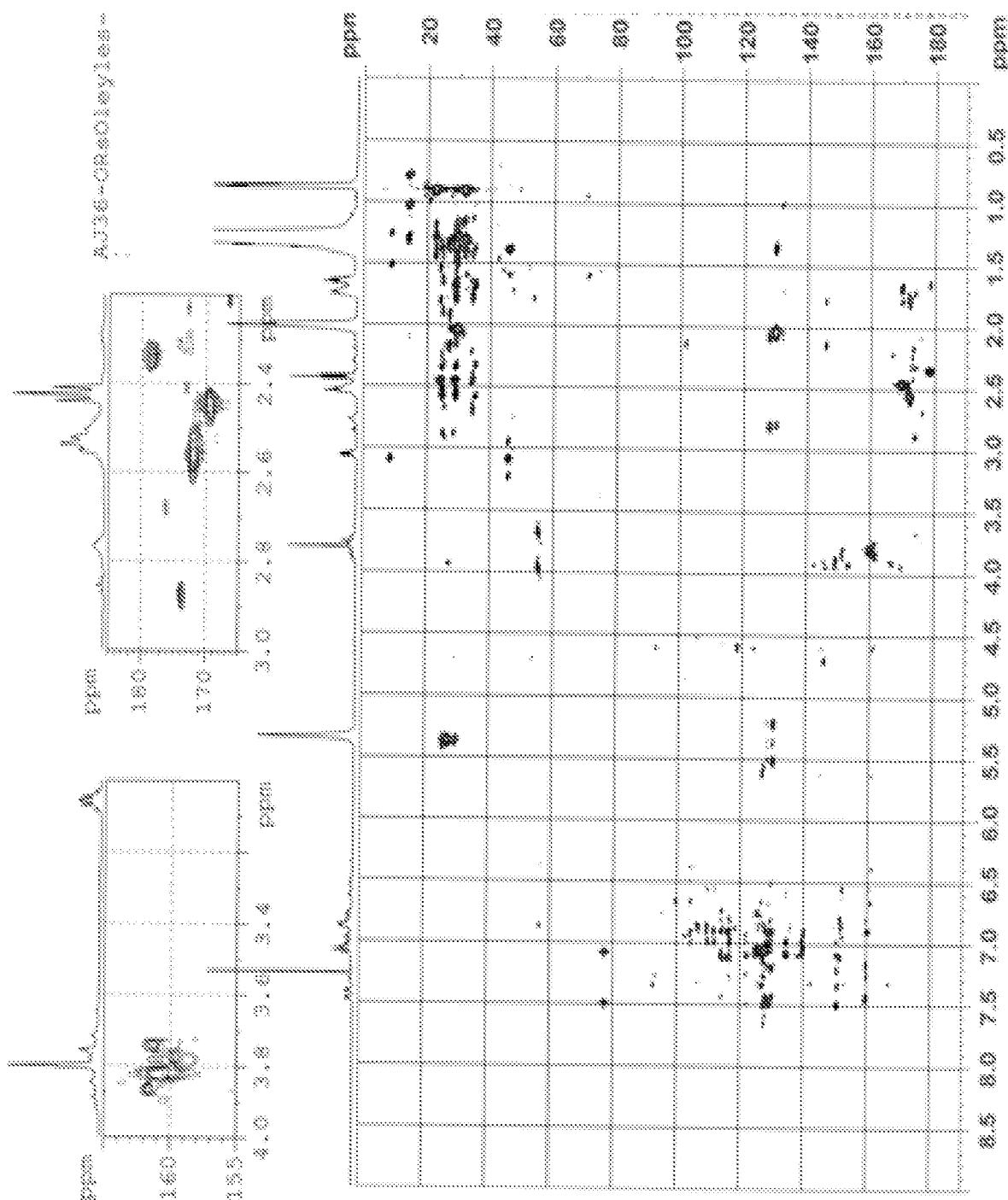


Fig. 10



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2008/054818

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER	INV.	A61K31/23	A61P17/18	A23L1/30	A23L3/3472	A61K8/37
-------------------------------------	------	-----------	-----------	----------	------------	----------

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A23L A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, EMBASE, CHEM ABS Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FR 2 766 176 A (CAUDALIE [FR]) 22 January 1999 (1999-01-22) cited in the application page 6, lines 4-9 examples 11-13 page 1, lines 7-13, 30-34 page 2, lines 26-30 -----	1-29
Y	FR 2 772 613 A (OREAL [FR]) 25 June 1999 (1999-06-25) page 3, lines 4-9, 21-26 -----	1-29
A	WO 91/09595 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]) 11 July 1991 (1991-07-11) pages 12-13 ----- -/-	2, 6-29

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 mars 2009	18/03/2009

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer
--	--------------------

Trifilieff-Riolo, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2008/054818

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/91695 A (D B P DI ROSSI VALENTINA E C S [IT]; ROSA ROBERTO DE [IT]; ROSSI FABIA) 6 December 2001 (2001-12-06) page 5, lines 1-6 -----	1, 3-29
A	M.G. SARPIETRO ET AL.: "INTERACTION OF RESVERATROL AND ITS TRIMETHYL AND TRIACETY DERIVATIVES WITH BIOMEMBRANE MODELS STUDIED BY DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY" JOURNAL OF AGRICULTURAL FOOD CHEMISTRY, vol. 55, 2 May 2007 (2007-05-02), pages 3720-3728, XP002478612 the whole document -----	1, 3-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/IB2008/054818	
---	--

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
FR 2766176	A 22-01-1999	AT 251108 T DE 69818672 D1 DE 69818672 T2 EP 0998445 A1 ES 2209187 T3 WO 9903816 A1 US 6572882 B1		15-10-2003 06-11-2003 19-08-2004 10-05-2000 16-06-2004 28-01-1999 03-06-2003
FR 2772613	A 25-06-1999	CA 2255222 A1 DE 69821087 D1 DE 69821087 T2 EP 0931542 A1 ES 2214689 T3 JP 3162028 B2 JP 11246328 A US 6054137 A		19-06-1999 19-02-2004 23-12-2004 28-07-1999 16-09-2004 25-04-2001 14-09-1999 25-04-2000
WO 9109595	A 11-07-1991	AU 6976191 A IE 904690 A1 PT 96331 A		24-07-1991 17-07-1991 15-10-1991
WO 0191695	A 06-12-2001	AU 8179201 A AU 2001281792 B2 CA 2410571 A1 EP 1299076 A2 IT NA20000037 A1 JP 2004532790 T US 2004009197 A1		11-12-2001 15-09-2005 06-12-2001 09-04-2003 03-12-2001 28-10-2004 15-01-2004

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale n°
PCT/IB2008/054818

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. A61K31/23 A61P17/18 A23L1/30 A23L3/3472 A61K8/37

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

A61K A23L A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, EMBASE, CHEM ABS Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	FR 2 766 176 A (CAUDALIE [FR]) 22 janvier 1999 (1999-01-22) cité dans la demande page 6, ligne 4-9 exemples 11-13 page 1, ligne 7-13, 30-34 page 2, ligne 26-30 -----	1-29
Y	FR 2 772 613 A (OREAL [FR]) 25 juin 1999 (1999-06-25) page 3, ligne 4-9, 21-26 -----	1-29
A	WO 91/09595 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]) 11 juillet 1991 (1991-07-11) pages 12-13 -----	2, 6-29
	-/-	

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

& document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

12 mars 2009

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

18/03/2009

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Trifilieff-Riolo, S

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/IB2008/054818

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 01/91695 A (D B P DI ROSSI VALENTINA E C S [IT]; ROSA ROBERTO DE [IT]; ROSSI FABIA) 6 décembre 2001 (2001-12-06) page 5, ligne 1-6 -----	1, 3-29
A	M.G. SARPIETRO ET AL.: "INTERACTION OF RESVERATROL AND ITS TRIMETHYL AND TRIACETY DERIVATIVES WITH BIOMEMBRANE MODELS STUDIED BY DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY" JOURNAL OF AGRICULTURAL FOOD CHEMISTRY, vol. 55, 2 mai 2007 (2007-05-02), pages 3720-3728, XP002478612 le document en entier -----	1, 3-29
2		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale n°

PCT/IB2008/054818

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
FR 2766176	A	22-01-1999	AT 251108 T DE 69818672 D1 DE 69818672 T2 EP 0998445 A1 ES 2209187 T3 WO 9903816 A1 US 6572882 B1		15-10-2003 06-11-2003 19-08-2004 10-05-2000 16-06-2004 28-01-1999 03-06-2003
FR 2772613	A	25-06-1999	CA 2255222 A1 DE 69821087 D1 DE 69821087 T2 EP 0931542 A1 ES 2214689 T3 JP 3162028 B2 JP 11246328 A US 6054137 A		19-06-1999 19-02-2004 23-12-2004 28-07-1999 16-09-2004 25-04-2001 14-09-1999 25-04-2000
WO 9109595	A	11-07-1991	AU 6976191 A IE 904690 A1 PT 96331 A		24-07-1991 17-07-1991 15-10-1991
WO 0191695	A	06-12-2001	AU 8179201 A AU 2001281792 B2 CA 2410571 A1 EP 1299076 A2 IT NA20000037 A1 JP 2004532790 T US 2004009197 A1		11-12-2001 15-09-2005 06-12-2001 09-04-2003 03-12-2001 28-10-2004 15-01-2004