

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

## (12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 30465 B1** (51) Cl. internationale : **C07K 14/45**

(43) Date de publication :  
**01.06.2009**

---

(21) N° Dépôt :  
**31358**

(22) Date de Dépôt :  
**04.11.2008**

(30) Données de Priorité :  
**06.04.2006 IT MI2006A000678**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :  
**PCT/IB2007/002003 06.04.2007**

(71) Demandeur(s) :  
**SANOFI-AVENTIS SPA, Via Luigi Bodio N°.37/B, I-20158 Milano (IT)**

(72) Inventeur(s) :  
**BRESSOLLIER, Philippe ; BRUGO, Maria Attilia ; ROBINEAU, Pascale ; SCHMITTER, Jean-Marie ; SOFEIR, Maurice ; URDACI, Maria Camino ; VERNEUIL, Bernard**

(74) Mandataire :  
**ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

---

(54) Titre : **COMPOSE PEPTIDIQUE DOTE D'UNE ACTIVITE BIOLOGIQUE, SA PREPARATION ET SES APPLICATIONS.**

(57) Abrégé : Titre : **COMPOSÉ PEPTIDIQUE DOTÉ D'UNE ACTIVITÉ BIOLOGIQUE, SA PRÉPARATION ET SES APPLICATIONS** Abrégé : L'invention concerne un composé peptidique doté d'une activité biologique, qui possède en particulier des propriétés antimicrobiennes, sa préparation et ses applications.

Titre : COMPOSÉ PEPTIDIQUE DOTÉ D'UNE ACTIVITÉ  
BIOLOGIQUE, SA PRÉPARATION ET SES APPLICATIONS

Abrégé : L'invention concerne un composé peptidique  
5 doté d'une activité biologique, qui possède en  
particulier des propriétés antimicrobiennes, sa  
préparation et ses applications.

α

01 JUIN 2009

Composé peptidique doté d'une activité biologique, sa  
préparation et ses applications

5 La présente invention concerne un composé peptidique  
doté d'une activité biologique, possédant en  
particulier des propriétés antimicrobiennes, sa  
préparation et ses applications.

10 On sait que certains microorganismes, lorsqu'ils sont  
administrés vivants à des êtres humains ou à des  
animaux, sont capables d'exercer un effet bénéfique sur  
la santé de l'hôte, en particulier en produisant des  
substances antimicrobiennes.

15 Les organismes de ce type sont en général appelés  
« organismes probiotiques ».

20 De nombreuses études ont mis en évidence les effets  
bénéfiques, pour les êtres humains ou pour les animaux,  
de ces organismes probiotiques, en particulier pour le  
traitement de troubles gastro-intestinaux tels que la  
diarrhée, la diarrhée aiguë et la diarrhée associée à  
l'utilisation de médicaments.

25 Les organismes probiotiques les plus étudiés à ce jour  
sont les bactéries lactiques, mais il a également été  
signalé que d'autres organismes vivants pouvaient avoir  
un effet bénéfique sur la santé.

30 Ces autres organismes incluent par exemple *Bacillus*  
*subtilis*, *Bacillus licheniformis*, *Bacillus coagulans*,  
*Bacillus cereus*, *Bacillus clausii*, *Bacillus*  
*polyfermentans*.

35 Parmi ceux-ci, *Bacillus clausii* est utilisé depuis  
plusieurs années dans une composition pharmaceutique  
commercialisée sous le nom de marque Enterogermina®.

2

Cette composition pharmaceutique est prévue en particulier pour lutter contre les troubles gastro-intestinaux et comprend un mélange de quatre souches de *Bacillus clausii*.

5

L'activité biologique antimicrobienne de ces organismes probiotiques est généralement liée à la production naturelle de composés dotés d'une activité antimicrobienne tels que les lantibiotiques. Ainsi, les  
10 souches de *Bacillus clausii*, *Streptomyces mutans* et *Lactococcus lactis* produisent respectivement de la subtiline, des mutacines et des nisines.

De nombreux antibiotiques sont utilisés de nos jours  
15 comme substances thérapeutiques pour le traitement de maladies infectieuses, mais les agents pathogènes deviennent de plus en plus résistants aux produits pharmaceutiques qui sont utilisés. On sait déjà que  
20 parfois extrêmement difficile de traiter les infections qu'ils provoquent.

On recherche par conséquent constamment de nouvelles molécules possédant des propriétés antibiotiques.

25

Le but de cette invention est de répondre à cette demande en proposant un composé doté d'une activité antimicrobienne obtenu à partir de *Bacillus clausii*.

30 Un premier objet de l'invention concerne un composé doté d'une activité antimicrobienne.

Un deuxième objet de l'invention concerne un procédé de  
35 préparation du composé doté d'une activité antimicrobienne de l'invention.

Un troisième objet de l'invention concerne une composition pharmaceutique contenant le composé doté d'une activité antimicrobienne de l'invention.

X

Un quatrième objet de l'invention concerne les utilisations du composé doté d'une activité antimicrobienne de l'invention.

5

Selon un premier aspect, l'invention concerne un composé doté d'une activité antimicrobienne.

10 Ainsi, une molécule produite par *Bacillus clausii* et affichant une activité antimicrobienne a été isolée et caractérisée.

Le composé de l'invention doté d'une activité antimicrobienne est de nature peptidique et peut être  
15 obtenu à partir d'une culture de *Bacillus clausii* dans un milieu approprié jusqu'à sporulation, recueil du surnageant de la culture après centrifugation et filtration et extraction de la fraction présentant une activité antimicrobienne.

20

Le composé de l'invention, qui est principalement actif vis-à-vis des bactéries à Gram positif, peut être obtenu à partir de *Bacillus clausii* et présente un  
25 poids moléculaire de 2107,5 Da, déterminé par spectrométrie de masse par les méthodes MALDI TOF et ESI.

Selon une autre caractéristique, le composé de l'invention est un lantibiotique et comporte des ponts  
30 lanthionine et des acides aminés modifiés dans sa séquence peptidique.

Selon l'une de ses caractéristiques, le composé de l'invention comprend la séquence d'acides aminés et de  
35 dérivés d'acides aminés suivante :

Phe-Dhb-Ala-Val-Dha-Phe-Ala-Abu-Pro-Gly-Ala-Gly-Glu-  
Dhb-Gly-Ala-Phe-Asn-Ala-Phe-Ala  
dans laquelle

Dhb représente un didéhydroaminobutyrate ;

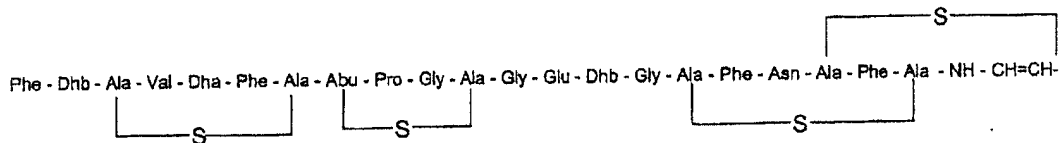
2

Dha représente une didéhydroalanine ;  
Abu représente un aminobutyrate.

Le composé de l'invention possède deux ponts  
5 lanthionine, un entre l'alanine en position 3 et  
l'alanine en position 7 et l'autre entre l'alanine en  
position 16 et l'alanine en position 21.

Un pont méthyl-lanthionine est en outre présent entre  
10 le résidu aminobutyrate en position 8 et l'alanine en  
position 11. Un quatrième pont est présent entre le  
groupe amino-vinyl-cystéine C-terminal et le résidu  
alanine en position 19.

15 Représenté avec les ponts existants, le composé de  
l'invention a la séquence suivante :



20 dans laquelle Dha, Dhb et Abu sont tels que définis ci-  
dessus.

Selon un deuxième aspect, l'invention concerne un  
procédé de préparation du composé de l'invention.

25

Selon l'invention, le composé de l'invention peut être  
extrait à partir de *Bacillus clausii* conformément au  
procédé suivant.

30 Le procédé de préparation du composé de l'invention  
comprend les étapes suivantes :

- la mise en culture de souches de *Bacillus clausii*  
dans un milieu approprié jusqu'à sporulation des  
souches ;
- 35 - le recueil du surnageant de la culture après  
centrifugation et filtration ;
- l'extraction en phase solide de la fraction

obtenue et l'élution.

Si nécessaire, la fraction obtenue, qui correspond à la molécule de l'invention, peut être purifiée par chromatographie liquide haute performance (HPLC).

Selon un autre mode de réalisation, le composé de l'invention peut être préparé par synthèse chimique classique, conformément à des méthodes connues de l'homme de l'art.

Le composé de l'invention présente une activité antimicrobienne vis-à-vis des bactéries à Gram positif. En particulier, il a présenté une activité antimicrobienne vis-à-vis de *S. aureus*, *Enterococcus faecium*, *Micrococcus sp*, *Lactococcus lactis*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Listeria monocytogenes* et les bactéries à Gram positif de la cavité buccale.

De par sa nature lantibiotique, le composé de l'invention peut présenter un spectre d'activité biologique plus vaste, par exemple une activité antivirale, antiparasitaire ou immunomodulatrice.

Le composé de l'invention peut par conséquent être utilisé pour la préparation de produits médicaux.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, l'invention concerne des produits médicaux qui contiennent le composé de l'invention.

Ces produits médicaux trouvent une application en thérapie, en particulier dans le cadre du traitement et de la prévention de maladies infectieuses.

Ces produits médicaux trouvent également une application dans le cadre du traitement et/ou de la prévention de troubles intestinaux, par exemple dans le

2

cadre du traitement et de la prévention d'une dysbiose intestinale et d'un trouble vitaminique endogène, ainsi que dans le cadre d'un traitement d'appoint pour la restauration de la flore microbienne intestinale qui a  
5 été altérée en conséquence d'un traitement antibiotique ou d'une chimiothérapie.

Ils trouvent également une application dans le cadre de la prévention et du traitement de la diarrhée, en  
10 particulier de la diarrhée aiguë et de la diarrhée associée à l'utilisation de produits médicaux.

Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant, à titre de  
15 principe actif, le composé selon l'invention, destinées au traitement et/ou à la prévention des pathologies décrites ci-dessus. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace du composé selon l'invention, ainsi qu'au moins un excipient  
20 pharmaceutiquement efficace.

Lesdits excipients sont choisis, en fonction de la forme pharmaceutique et de la voie d'administration souhaitée, parmi les excipients habituels qui sont  
25 connus de l'homme de l'art.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention destinées à une administration par voie orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire,  
30 intraveineuse, topique, locale, intra-trachéale, nasale, transdermique ou rectale, le composé peut être administré sous forme d'unités de dosage, mélangé à des excipients pharmaceutiques classiques, à des animaux et à des êtres humains, pour la prévention ou pour le  
35 traitement des troubles ou maladies susmentionnés.

Les unités de dosage appropriées comprennent les formes destinées à la voie orale telles que les comprimés, les capsules molles ou dures, les poudres, les granules et



les solutions ou suspensions orales ; les formes d'administration sublinguales, buccales, intra-trachéales, intraoculaires, nasales et pour inhalation ; les formes d'administration topiques, 5 transdermiques, sous-cutanées, intramusculaires ou intraveineuses ; les formes d'administration rectales et les implants. Pour une application topique, les composés selon l'invention peuvent être utilisés dans des crèmes, des gels, des pommades ou des lotions.

10

La composition de l'invention peut être administrée par la voie la plus appropriée et à une dose qui dépend en particulier de la nature de l'infection, du type d'hôte en question, de l'âge, du poids et de l'état général de 15 l'hôte, des traitements concomitants en cours ainsi que de la réponse de l'hôte au traitement et au raisonnement thérapeutique.

En général, pour une administration à des êtres 20 humains, la composition est administrée par voie orale sous forme d'une composition pharmaceutique de spores. Par exemple, la dose peut être égale à environ  $10 \times 10^9$  spores par jour, par exemple de  $1$  à  $8 \times 10^9$  spores par jour, en particulier de  $2$ ,  $4$  ou  $6 \times 10^9$  spores par jour, 25 en une seule dose ou en plusieurs doses.

Il se peut que des cas particuliers se présentent, cas dans lesquels des doses plus élevées ou plus faibles sont appropriées ; de telles doses s'inscrivent 30 toujours dans le cadre de l'invention.

Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne l'utilisation du composé de l'invention pour la préparation d'un produit médicinal prévu pour la 35 prévention et/ou le traitement des pathologies décrites ci-dessus.

Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne également un procédé de traitement des pathologies

X

indiquées ci-dessus, qui comprend l'administration à un patient d'une dose efficace du composé de l'invention.

Selon un autre de ses aspects, le composé de l'invention peut également être utilisé en tant qu'additif dans des compositions cosmétiques ou alimentaires.

Selon cette utilisation, le composé de l'invention est ajouté en une quantité suffisante pour inhiber toute augmentation de la croissance bactérienne dans les compositions cosmétiques ou alimentaires et permet ainsi leur conservation.

Les exemples donnés ci-dessous illustrent l'invention sans pour autant la limiter.

#### 1. Production de la molécule

##### 20 Production du surnageant

Une souche O/C de *Bacillus clausii* (obtenue à partir de la composition pharmaceutique commercialisée sous le nom de marque Enterogermina®) est mise en culture pendant trois jours sur milieu Mueller Hinton à 37 °C et 180 t/min jusqu'à sporulation de la souche.

La culture est ensuite centrifugée et le surnageant est filtré à l'aide d'une membrane d'une taille de pores égale à 0,45 µm afin d'éliminer toute cellule résiduelle.

##### Extraction

Le composé doté d'une activité antimicrobienne est extrait en phase solide sur une cartouche Sep Pak plus C<sub>18</sub> (Waters). Pour cela, on dépose 150 ml de surnageant obtenu dans l'étape précédente sur une cartouche et on réalise l'élution avec du méthanol 100 %, après trois

lavages successifs avec du  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  25 mM, pH 8 ; du  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  25 mM, pH 8 + méthanol 10 % et du  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  25 mM, pH 8 + méthanol 50 %.

- 5 La totalité des fractions éluées avec le méthanol 100 % sont combinées et concentrées par évaporation sous vide jusqu'à obtenir un facteur de réduction volumique de 10.
- 10 Le concentré est stocké à  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ . Aucune perte d'activité n'a été observée après 6 mois de stockage dans ces conditions.

#### Purification

- 15 La purification, jusqu'à l'homogénéisation de la substance extraite en phase solide, est réalisée par HPLC.
- 20 Une première étape semi-préparative est effectuée sur une colonne  $\text{C}_4$  Synchropack  $100 \times 8$  mm. Les fractions d'éluat qui affichent une activité antimicrobienne sont recueillies et combinées. La pureté du composé obtenu à la fin de cette étape est supérieure à 80 % et le
- 25 rendement d'extraction - purification est environ égal à 6 mg/l de surnageant.

- Une deuxième étape analytique est réalisée sur une colonne  $\text{C}_1$  Bischoff  $150 \times 4,6$  mm. Les fractions d'éluat
- 30 qui affichent une activité antimicrobienne sont recueillies et combinées. La pureté du composé obtenu à la fin de cette étape est supérieure à 90 %.

#### 2. Etude structurale

35

##### Détermination du poids moléculaire

Le composé purifié obtenu dans l'exemple 1 ci-dessus présente un poids moléculaire égal à 2107,5 Da

$\alpha$

déterminé par spectrométrie de masse à l'aide de la méthode MALDI TOF et confirmé par spectrométrie de masse à l'aide de la méthode ESI.

#### 5 Spectre d'absorption UV/visible

Le composé de l'invention absorbe dans l'ultraviolet et présente en particulier un pic à 265 nm compatible avec la présence d'acides aminés aromatiques dans sa structure.

#### Composition en acides aminés

Après une hydrolyse totale avec du HCl 5,7 N, sous vide, pendant 16 heures à 115 °C, la présence de divers acides aminés est détectée dans la structure du composé purifié.

#### 20 Etude des diverses formes énantiomères des acides aminés

Les formes énantiomères L et D des acides aminés qui composent la séquence du composé doté d'une activité antimicrobienne ont été étudiées après une hydrolyse acide totale, par dérivatisation avec l'amide de N $\alpha$ -(2,4-dinitro-5-fluorophényl)-L-alanine (réactif de Marfey) conformément à la méthode décrite par Szokan (J. Chromato., 1988, 444, p. 115-122). Les résultats indiquent que tous les résidus des acides aminés qui composent la molécule antibiotique sont des énantiomères de forme L.

#### Effets de traitements enzymatiques ou chimiques sur la structure

35

La perte complète d'activité suite à un traitement enzymatique par la pronase confirme la nature peptidique du nouveau composé antibiotique.

X

La présence de ponts disulfure est exclue dans la mesure où un dosage spécifique des citernes s'est avéré négatif. Par contre, la présence de ponts lanthionine, sensibles à un traitement réducteur dans un milieu alcalin (Meyer, Anal. Biochem, 223, p. 185-190, 1994), peut expliquer la perte d'activité observée en présence de  $\beta$ -mercaptoéthanol suite à une modification structurale détectée par HPLC en phase inverse. La chute, seulement partielle, d'activité mesurée à la fin d'un traitement moins rigoureux tel qu'une incubation à pH neutre en présence de DTT 25 mM peut résulter de la réduction spécifique des acides didéhydroaminés présents dans la structure. Ces observations permettent de formuler l'hypothèse selon laquelle la molécule antimicrobienne produite par *Bacillus clausii* est un lantibiotique. Cette famille d'antibiotiques est normalement caractérisée par la présence de ponts lanthionine et d'acides aminés modifiés dans leur structure.

20

#### Séquençage de la molécule native

Le séquençage est réalisé à l'aide d'un séquenceur automatique Procise 492 A (Applied Biosystem) par la dégradation récurrente d'Edman en partant de l'extrémité N-terminale. Les PTH-acides aminés formés sont analysés par HPLC en phase inverse sur une colonne microbore C18. Le séquençage de la molécule antibiotique, à l'état natif, est bloqué à la fin de la première étape de la dégradation chimique d'Edman. Le seul résidu identifié correspond à une phénylalanine qui occupe la position N-terminale.

30

#### Séquençage de la molécule après modification chimique

35

Les informations concernant la séquence potentielle de la nouvelle substance antimicrobienne produite par *Bacillus clausii*, déduite de la séquence du gène codant, combinées aux informations obtenues de

9

l'analyse de la composition en acides aminés et du comportement dans le milieu réducteur, ont révélé la présence de modifications post-traductionnelles caractéristiques des lantibiotiques.

5

La présence d'acides didéhydroaminés et de ponts lanthionine dans la structure est à l'origine du blocage du séquençage de la molécule à l'état natif. Les acides déhydroaminés tels que Dha  
10 (didéhydroalanine) et Dhb (didéhydroaminobutyrate) sont désaminés au cours de la dégradation chimique d'Edman et bloquent ainsi la progression du séquençage. Ces mêmes résidus Dha et Dhb ne sont pas détectables par  
15 analyse de la composition en acides aminés après hydrolyse acide totale pour les mêmes raisons, et leur désamination rend inefficace la réaction de dérivatisation avec le carbamate de 6-aminoquinolyl-N-hydroxysuccinimidyle ou l'AQC (Waters), spécifique des  
20 fonctions amine primaires.

20

Afin de venir à bout des problèmes associés à la présence d'acides aminés modifiés et de ponts lanthionine, l'antibiotique peptidique a été soumis à une double réaction chimique avant son séquençage. La  
25 méthode employée a été adaptée à partir des travaux de Smith, Eur. J. Biochem. 2000, 267, p. 6810-6816. Dans ce but, 50 nmol du peptide purifié ont été reprises dans 10 µl de H<sub>2</sub>O + 4 mg de NaBH<sub>4</sub>. 190 µl d'une solution dénaturante et antioxydante (570 mg de chlorure de  
30 guanidine + 0,1 ml de N-éthylmorpholine, ajustés à un pH de 8,5 et à un volume final de 1 ml avec de l'H<sub>2</sub>O) sont ajoutés, puis le mélange réactionnel est incubé dans un courant de N<sub>2</sub> pendant 72 heures à 37 °C.

35 Ce traitement réduit spécifiquement les acides didéhydroaminés sans affecter les ponts lanthionine.

Le peptide ainsi réduit est récupéré sur une colonne Prosorb (Perkin Elmer) équipée d'une membrane de PVDF.

X

Après lavage de la membrane avec 200 µl de TFA 0,1 %, le peptide absorbé sur ce support est soumis à une deuxième réduction en présence d'éthanethiol (ajout de 20 µl d'une solution comprenant 280 µl de méthanol + 5 200 µl d'H<sub>2</sub>O + 65 ml de NaOH + 60 µl d'éthanethiol) pendant une heure à 50 °C.

Structure covalente de la molécule d'antibiotique produite par *Bacillus clausii*

10

La structure covalente est en accord avec la totalité des données obtenues. Le poids moléculaire calculé en se basant sur les masses des résidus monoisotopiques est égal à 2107,5 Da. La molécule antimicrobienne 15 sécrétée par *Bacillus clausii* est un lantibiotique possédant 4 ponts lanthionine et de la méthyl-lanthionine ainsi que 3 résidus d'acides didéhydroaminés dans sa structure. La structure est en accord avec la masse trouvée, à savoir 2107,5 Da, avec 20 les résultats obtenus après réalisation de modifications chimiques sur la molécule et avec la séquence d'acides aminés déduite en se basant sur le gène qui code pour sa production, que l'on retrouve chez *B. clausii*. La structure a été confirmée par 25 analyse RMN.

Les trois autres souches (N/R, SIN, T) de *Bacillus clausii* présentes dans la composition pharmaceutique Enterogermina® ont présenté le même profil d'activité 30 antimicrobienne que la souche O/C.

X

## REVENDEICATIONS

1. Composé peptidique qui présente une activité antimicrobienne et qui peut être obtenu à partir  
5 d'une culture de *Bacillus clausii* dans un milieu approprié jusqu'à sporulation, recueil du surnageant de la culture après centrifugation et filtration et extraction de la fraction affichant une activité antimicrobienne.  
10
2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il présente un poids moléculaire égal à 2107,5 Da.
- 15 3. Composé selon les revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un lantibiotique et qu'il possède des ponts lanthionine et des acides aminés modifiés.
- 20 4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il comprend la séquence d'acides aminés suivante :  
  
Phe-Dhb-Ala-Val-Dha-Phe-Ala-Abu-Pro-Gly-Ala-Gly-  
25 Glu-Dhb-Gly-Ala-Phe-Asn-Ala-Phe-Ala  
  
dans laquelle  
Dhb représente un didéhydroaminobutyrate ;  
Dha représente une didéhydroalanine ;  
30 Abu représente un aminobutyrate.
5. Composé selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'il possède deux ponts lanthionine, un entre  
35 l'alanine en position 3 et l'alanine en position 7 et l'autre entre l'alanine en position 16 et l'alanine en position 21 ; un pont méthyl-lanthionine entre le résidu aminobutyrate en position 8 et l'alanine en position 11 et un



quatrième pont entre le groupe amino-vinyl-cystéine C-terminal et le résidu alanine en position 19.

- 5 6. Composé selon l'une quelconque des revendications  
1 à 5, caractérisé en ce que les résidus d'acides  
aminés sont des énantiomères de forme L.
- 10 7. Procédé de préparation d'un composé selon l'une  
quelconque des revendications 1 à 6, qui comprend  
les étapes suivantes :
- 15 - la mise en culture des souches de *Bacillus  
clausii* dans un milieu approprié jusqu'à  
sporulation des souches ;
  - le recueil du surnageant de la culture après  
centrifugation et filtration ;
  - 20 - l'extraction en phase solide de la fraction  
obtenue et l'élution ;
  - si nécessaire, la purification de la fraction  
obtenue par chromatographie liquide haute  
25 performance (HPLC).
8. Produit médicinal caractérisé en ce qu'il comprend  
un composé selon l'une quelconque des  
revendications 1 à 6.
- 30 9. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce  
qu'elle comprend un composé selon l'une quelconque  
des revendications 1 à 6 et au moins un excipient  
pharmaceutiquement acceptable.
- 35 10. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque  
des revendications 1 à 6, pour la préparation d'un  
produit médicinal prévu pour le traitement et/ou  
la prévention de troubles intestinaux ou de

maladies infectieuses.

- 5 11. Utilisation d'un composé selon la revendication 10, pour le traitement et/ou la prévention d'une dysbiose intestinale et d'un trouble vitaminique endogène, pour la restauration de la flore microbienne intestinale altérée en conséquence d'un traitement antibiotique ou d'une chimiothérapie, pour le traitement et la 10 prévention de la diarrhée, en particulier de la diarrhée aiguë ou de la diarrhée associée à l'utilisation de produits médicaux.
- 15 12. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, en tant qu'additif dans des compositions cosmétiques ou alimentaires.

2