

⑫ **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION** **A1**

②② Date de dépôt : 09.11.22.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 10.05.24 Bulletin 24/19.

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

⑥③ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

☐ Demande(s) d'extension :

⑦① Demandeur(s) : PLL THERAPEUTICS Société par
actions simplifiée à associé unique — FR.

⑦② Inventeur(s) : ZAMBAUX Jean-Pascal.

⑦③ Titulaire(s) : PLL THERAPEUTICS Société par
actions simplifiée à associé unique.

⑦④ Mandataire(s) : AQUINOV.

⑤④ Principes actifs et leur utilisation pour rétablir la perméabilité intestinale et/ou prévenir ou lutter contre des
maladies multifactorielles.

⑤⑦ La présente invention concerne un principe actif
constitué par les molécules suivantes : acide acétique,
acide butyrique, acide lactique et acide propionique, et/ou
un sel et/ou un ester et/ou un anhydride d'une ou plusieurs
de ces molécules et optionnellement au moins un excipient
pharmaceutiquement acceptable, une composition compre-
nant ledit principe actif et leur utilisation en particulier
comme médicament.



Description

Titre de l'invention : Principes actifs et leur utilisation pour rétablir la perméabilité intestinale et/ou prévenir ou lutter contre des maladies multifactorielles

Domaine technique

- [0001] L'invention concerne la prévention et/ou le traitement de maladies multifactorielles. En particulier l'invention est relative à un principe actif constitué par plusieurs molécules spécifiques sélectionnées, une composition comprenant un tel principe actif et leur utilisation pour diminuer la perméabilité intestinale et/ou rétablir la fonction de la perméabilité intestinale normale et/ou pour prévenir ou lutter contre différentes maladies multifactorielles impliquant une perméabilité intestinale.
- [0002] **Etat de l'art**
- [0003] La plupart des maladies et en particulier des maladies chroniques sont multifactorielles. Elles font toujours intervenir une composante génétique et des composantes immunologiques et toxiques liées à « l'environnement », c'est-à-dire à des bactéries, des virus, des agents chimiques, etc.
- [0004] Parmi les maladies chroniques multifactorielles connues, on peut citer en particulier les maladies dégénératives comme la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, les effets post AVC inflammatoires, la maladie de Charcot (ou sclérose latérale amyotrophique), la maladie de Huntington, etc.
- [0005] Les maladies dégénératives sont des pathologies qui entraînent une dégradation progressive d'un ou plusieurs organes. Souvent d'origine génétique, elles peuvent être déclenchées après une forte et longue exposition à des produits biologiques et/ou toxiques. En effet, tout passage excessif de constituants bactériens et/ou autres toxines à travers les muqueuses, entraîne une activation immunitaire, qui, chez les malades atteints d'affections chroniques, reprend toujours la voie de stimulation de clones auto réactifs s'attaquant aux tissus cibles (dégénérescence). Les maladies dégénératives sont donc intimement liées à une hyperperméabilité intestinale, comme beaucoup de maladies infectieuses et notamment de maladies virales.
- [0006] Dans un intestin humain sain, de petites particules (< 4 Angstrom de rayon) peuvent migrer à travers les pores des Claudines qui sont le composant le plus important des jonctions serrées, mais des particules allant jusqu'à 10-15 Angstrom (3,5LDa) peuvent transiter par la voie d'absorption de l'espace paracellulaire. L'intestin présente normalement une certaine perméabilité, qui permet aux nutriments de traverser l'intestin, tout en maintenant une fonction barrière pour empêcher les substances potentiellement nocives de quitter l'intestin et de migrer plus largement vers le corps.

- [0007] La flore intestinale interagit en permanence avec le système immunitaire intestinal, avec lequel elle est en contact. L'interaction entre la masse considérable d'antigènes constituée par la microflore intestinale et le système immunitaire intestinal est extrêmement complexe, mais dans un organisme en équilibre, cela entretient un « bruit de fond immunitaire », équilibre indispensable entre les bactéries de la flore et le système immunitaire qui les régule.
- [0008] Une flore déséquilibrée, que l'on appelle une dysbiose, entraîne une réponse exacerbée du système immunitaire intestinal, augmentant l'inflammation, ce qui a pour conséquence une altération des jonctions serrées. Le passage de fragments de parois de bactéries détruites par l'intestin, et passant dans la circulation générale, les endotoxines, s'accompagne de la sécrétion importante par l'organisme de cytokines inflammatoires, et si l'arrivée d'endotoxines se fait de manière massive, peuvent être le point de départ de choc septique, de détresse respiratoire, d'ischémie rénale ou d'orage cytokinique. Le dosage dans le sang des endotoxines est d'ailleurs un marqueur fiable d'une hyperperméabilité intestinale.
- [0009] Les causes d'une hyperperméabilité intestinale sont extrêmement nombreuses. Toute perturbation du biotope intestinal, toute dysbiose, entraîne une réponse du système immunitaire, avec libération de cytokines inflammatoires, qui a pour conséquence un état inflammatoire de la muqueuse de l'intestin grêle et du colon, avec altération de l'épithélium. Les causes de cette dysbiose peuvent être notamment :
- Le stress, qui réduit fortement le volume et la qualité de tous les sucs digestifs,
 - Des chocs affectifs et psychiques,
 - Des efforts importants ou des chocs physiques
 - Les antibiothérapies,
 - Les infections virales, bactériennes ou par des parasites,
 - Des radiations
 - Des agents chimiques toxiques : pollution de l'air, de l'eau, des aliments ; pesticides et métaux lourds ; des médicaments (statines, anti-inflammatoires, immuno-dépresseurs, etc.).
- [0010] L'hyperperméabilité intestinale, en plus de participer au déclenchement de maladies dégénératives chez des patients prédisposés génétiquement, est à l'origine de maladies inflammatoires, infectieuses et auto-immunes, mais également d'allergies et d'intolérances alimentaires très invalidantes.
- [0011] Actuellement, les solutions proposées pour prévenir ou lutter contre une dysbiose consistent essentiellement à administrer des probiotiques et/ou des prébiotiques, mais leur efficacité est très variable et dépend de la flore intestinale de base du patient.
- [0012] Par ailleurs, en ce qui concerne spécifiquement les maladies dégénératives, celles-ci sont souvent très lourdes pour le patient. Certains symptômes peuvent être réduits,

mais ces maladies ne sont jamais totalement guéries et il n'existe actuellement aucun traitement satisfaisant. De nombreux agents chimiques ont des propriétés thérapeutiques mais soit leur toxicité, soit leur durée de vie, soit leur élimination rapide les rendent impropre pour le traitement de maladies dégénératives.

[0013] En effet, alors qu'elles sont multifactorielles, les traitements actuels ne visent qu'un seul des facteurs à l'origine de ces maladies, et ne cherchent pas à agir sur l'hyperperméabilité intestinale. Par exemple, la maladie de Charcot est liée à de nombreux facteurs, en particulier à un stress oxydatif, un dysfonctionnement mitochondrial, une neuro-inflammation, une excitotoxicité, une dysfonction et une dégénérescence oligodendrocytaire, une protéostase altérée, un système de réparation de l'ADN altéré, des altérations dans l'ARN nucléocytoplasmique et dans l'ARN lié aux protéines de transport, transport axonal défectueux, transport vésiculaire défectueux. Or, actuellement, le traitement préconisé pour la maladie de Charcot est le Riluzole® qui agit uniquement sur l'inhibition de la libération du glutamate pour lutter contre l'excitotoxicité, et en outre aucune action sur la perméabilité intestinale n'est envisagée. Le constat est identique pour les autres maladies dégénératives.

[0014] Il existe donc un besoin pour une solution efficace, non toxique, facilement administrable, capable d'agir sur différents facteurs pour prévenir et/ou lutter contre les effets d'une hyperperméabilité intestinale et les maladies multifactorielles associées, en particulier contre les maladies dégénératives, auto-immunes, inflammatoires ou infectieuses.

Résumé de l'invention

[0015] Pour répondre à ce besoin, l'invention propose un principe actif P1 qui à la fois :

- réduit le processus inflammatoire
- diminue la perméabilité intestinale
- est administrable en une seule prise, préférentiellement une seule injection
- et préférentiellement rééquilibre les métabolismes neurologiques provoquant la dégénérescence des neurones et moto neurones.

[0016] A cet effet, l'invention a pour objet un principe actif P1 constitué par les molécules suivantes :

- acide acétique,
- acide butyrique,
- acide lactique,
- acide propionique,

et/ou un sel et/ou un ester et/ou un anhydride d'une ou plusieurs de ces molécules, et

- optionnellement au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

[0017] Avantageusement, les molécules constituant le principe actif P1 agissent ensemble

pour permettre de rétablir la fonction de la perméabilité intestinale perturbée par un déséquilibre du microbiote.

[0018] Pour augmenter l'efficacité et la biodisponibilité de ces molécules, elles sont préférentiellement conjuguées à des polymères spécifiques.

[0019] L'invention concerne également une composition C1 comprenant un principe actif P1 selon l'invention.

[0020] L'invention a également pour objet un procédé de fabrication de la composition C1 selon l'invention.

[0021] Le principe actif P1 et/ou la composition C1 selon l'invention peu(ven)t être utilisé(e)(s) comme médicament seul(e)(s) ou combiné(e)(s) à l'utilisation d'au moins un autre principe actif et/ou une autre composition.

[0022] L'invention concerne également un principe actif P2 constitué des molécules suivantes :

- taurine,
 - spermine
 - biotine,
 - co-enzyme Q10,
 - Glutathion,
 - alpha-tocophérol,
- et/ou un sel et/ou un ester et/ou un anhydride d'une ou plusieurs de ces molécules, et
- optionnellement au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable,

[0023] Le principe actif P2 permet avantageusement d'agir de façon combinée :

- comme neuroprotecteur ;
- comme anti-inflammatoire ;
- comme protecteur cellulaire ;
- comme protecteur des membranes cellulaires ;
- comme anti-oxydant ;
- sur la stabilisation des membranes cellulaires ; et
- comme piègeur de radicaux libres et de métaux

[0024] Pour augmenter l'efficacité et la biodisponibilité de ces molécules, elles sont préférentiellement conjuguées à des polymères spécifiques.

[0025] L'invention concerne également une composition C2 comprenant un principe actif P2 selon l'invention.

[0026] L'invention a également pour objet un procédé de fabrication de la composition C2 selon l'invention.

[0027] Le principe actif P2 et/ou la composition C2 selon l'invention peu(ven)t être utilisé(e)(s) comme médicament seul(e)(s) ou combiné(e)(s) à l'utilisation d'au moins un autre principe actif et/ou une autre composition.

[0028] Préférentiellement, le principe actif P1 peut être utilisé en combinaison avec le principe actif P2 dans une composition C3.

[0029] Avantageusement, la composition C3 est administrable en une seule prise, préférentiellement une seule injection.

[0030] D'autres caractéristiques et avantages ressortiront de la description détaillée de l'invention, des exemples et des figures qui vont suivre.

Brève description des figures

[0031] [Fig.1] La [Fig.1] représente un schéma de formations de micelles selon un mode de réalisation de l'invention : 10 = micelles ; 12 = polymère (par exemple la poly-lysine) ; 14 = molécules conjuguées de façon covalente (par exemple acides gras) ; 16 = molécules hautement hydrophobes non conjuguables à la poly-lysine (par exemple co-enzyme Q10)

Description détaillée de l'invention

[0032] Définition

[0033] Par « animal » au sens de l'invention, on entend tout animal à l'exception de l'être humain.

[0034] Par « conjugué amphiphile » au sens de l'invention on entend un conjugué formé par une molécule X hydrophobe et un polymère Y hydrophile, le conjugué présentant ainsi une caractéristique amphiphile.

[0035] Par « molécule X conjuguée à un polymère Y » au sens de l'invention, on entend une molécule X liée par une liaison covalente à un polymère Y, ladite liaison pouvant être préférentiellement une liaison amide, urée ou carbamate en fonction de la nature chimique de la molécule X et du polymère Y. Préférentiellement, la liaison covalente s'effectue de manière directe entre une molécule X et un polymère Y sans l'intermédiaire d'une autre molécule telle qu'un lien.

[0036] Par « excipient pharmaceutiquement acceptable » au sens de l'invention, on entend un composant qui ne confère pas de propriétés thérapeutiques ou préventives, mais qui peut jouer un rôle notamment dans l'absorption, la stabilité, sa formulation, son goût, ou son aspect. Parmi les excipients pharmaceutiquement acceptables on peut citer la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues, un édulcorant, un antiseptique, un agent donnant du goût, un colorant, des agents de dispersion, un agent mouillant, un agent de mise en suspension ou un diluant, un tampon.

[0037] Principe actif P1

[0038] La présente invention a donc pour objet un principe actif P1 constitué par les molécules suivantes :

- acide acétique,

- acide butyrique,
 - acide lactique,
 - acide propionique,
- et/ou un sel et/ou un ester et/ou un anhydride d'une ou plusieurs de ces molécules, et
- optionnellement au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

[0039] De façon surprenante, les inventeurs ont découvert que la combinaison spécifique des molécules constituant le principe actif P1, à savoir plusieurs acides gras à courte chaîne spécifiquement sélectionnés, permet de prévenir et/ou lutter contre les effets d'une hyperperméabilité intestinale et les maladies multifactorielles associées.

[0040] Pour toutes les molécules présentes dans le principe actif P1, lorsqu'elles sont mentionnées dans la présente demande, il peut s'agir des molécules (exemple acide butyrique) en tant que telles et/ou d'un sel (exemple : butyrate) et/ou d'un ester et/ou d'un anhydride de ces molécules (exemple : ester d'acide butyrique).

[0041] Selon une variante le principe actif P1 selon l'invention est constitué exclusivement par les molécules suivantes :

- acide acétique,
 - acide butyrique,
 - acide lactique,
 - acide propionique,
- et/ou un sel et/ou un ester et/ou un anhydride d'une ou plusieurs de ces molécules.

[0042] Selon une autre variante, le principe actif P1 selon l'invention est constitué exclusivement par un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptable, et par les molécules suivantes :

- acide acétique,
 - acide butyrique,
 - acide lactique,
 - acide propionique,
- et/ou un sel et/ou un ester et/ou un anhydride d'une ou plusieurs de ces molécules.

[0043] De façon préférée, la quantité d'acide butyrique dans le principe actif P1 est supérieure à celle de chacune des autres molécules prises individuellement.

[0044] Selon un mode de réalisation, la quantité d'acide butyrique dans le principe actif P1 est au moins deux fois supérieure à celle de chacune des autres molécules prises individuellement.

[0045] Préférentiellement, chacune des molécules actives dans le principe actif P1 représente entre 0,5 E-05 M et 10 E-05 M.

[0046] Selon un mode de réalisation, pour améliorer la solubilité, l'efficacité et la biodisponibilité des molécules du principe actif P1, au moins une des molécules du principe actif P1 choisie parmi l'acide acétique, l'acide butyrique, l'acide lactique, l'acide pro-

pionique, les sels de ces acides, les esters de ces acides et les anhydrides de ces acides, est conjuguée de façon covalente à au moins une molécule d'un polymère choisi parmi la poly-lysine, le poly-éthylène-glycol, la poly-ornithine, la poly-arginine et la poly-histidine.

[0047] En effet, les molécules choisies parmi l'acide acétique, l'acide butyrique, l'acide lactique, l'acide propionique, les sels de ces acides, les esters de ces acides et les anhydrides de ces acides, sont toutes conjuguables de façon covalente avec un polymère choisi parmi la poly-lysine, le poly-éthylène-glycol, la poly-ornithine, la poly-arginine et la poly-histidine, notamment par une liaison amide, urée ou carbamate.

[0048] Selon une variante particulièrement adaptée, toutes les molécules constituant le principe actif P1 selon l'invention sont conjuguées de façon covalente à au moins une molécule d'un polymère choisi parmi la poly-lysine, le poly-éthylène-glycol, la poly-ornithine, la poly-arginine et la poly-histidine.

[0049] Préférentiellement, le ou les polymère(s) conjugués aux molécules sont choisis parmi la poly-L-lysine, le poly-éthylène-glycol, la poly-L-ornithine, la poly-L-arginine et la poly-L-histidine.

[0050] Selon un mode de réalisation il s'agit de la poly-lysine, préférentiellement de la poly-L-lysine. Préférentiellement la poly-lysine utilisée est une epsilon poly-L-lysine de poids moléculaire compris entre 12 000 et 20 000 Da.

[0051] Ainsi, selon une variante, le principe actif P1 est constitué par :

- un ou plusieurs conjugués Acétate-Poly-L-Lysine
- un ou plusieurs conjugués Butyrate-Poly-L-Lysine
- un ou plusieurs conjugués Lactate-Poly-L-Lysine
- un ou plusieurs conjugués Propionate-Poly-L-Lysine, et
- optionnellement au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

[0052] Dans cette variante, la poly-L-Lysine peut être remplacée par une autre poly-lysine ou par le poly-éthylène-glycol, une poly-L-ornithine, une poly-L-arginine ou une poly-L-histidine.

[0053] Selon une autre variante, le principe actif P1 est exclusivement constitué par :

- un ou plusieurs conjugués Acétate-Poly-L-Lysine
- un ou plusieurs conjugués Butyrate-Poly-L-Lysine
- un ou plusieurs conjugués Lactate-Poly-L-Lysine
- un ou plusieurs conjugués Propionate-Poly-L-Lysine.

[0054] Selon un mode de réalisation, le principe actif P1 est constitué par les molécules suivantes :

- au moins 0,72 mg/mL d'Acétate-Poly-L-Lysine ;
- au moins 1,5 mg/mL de Butyrate-Poly-L-Lysine ;
- au moins 0,73 mg/mL de Lactate-Poly-L-Lysine ;

- au moins 0,72 mg/mL Propionate-Poly-L-Lysine.

- [0055] Le principe actif P1 comprend optionnellement au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable choisis en particulier pour répondre aux pH et osmolarité de solution injectables chez l'homme ou l'animal. Il peut s'agir par exemple d'acides ou de bases pour ajuster le pH ou de NaCl pour ajuster l'osmolarité.
- [0056] Le principe actif P1 peut se présenter sous forme liquide ou sous forme solide. La forme solide est préférentiellement obtenue à partir de la forme liquide, de façon préférée par lyophilisation.
- [0057] Lorsque le principe actif P1 est sous forme liquide, il peut comprendre au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable, préférentiellement un tampon, notamment de l'eau pour préparation injectable et/ou un tampon phosphate salin (PBS).
- [0058] Lorsque le principe actif P1 est sous forme solide, il peut ne pas comprendre d'excipient ou il peut comprendre au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable issu de la lyophilisation de la forme liquide, tel que par exemple un tampon PBS déshydraté.
- [0059] Aussi, l'invention concerne également une composition C1 comprenant le principe actif P1.
- [0060] La composition C1 peut se présenter sous forme liquide ou sous forme solide. Lorsqu'elle est sous forme liquide la composition C1 comprend au moins de l'eau et le principe actif P1. La forme solide est préférentiellement obtenue à partir de la forme liquide, de façon préférée par lyophilisation.
- [0061] La composition C1 comprend préférentiellement au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable choisi en particulier pour répondre aux pH et osmolarité de solution injectables chez l'homme ou l'animal. Il peut s'agir par exemple d'acides ou de bases pour ajuster le pH ou de NaCl pour ajuster l'osmolarité.
- [0062] La composition C1 peut se présenter sous forme liquide ou sous forme solide. La forme solide est préférentiellement obtenue à partir de la forme liquide, de façon préférée par lyophilisation.
- [0063] Lorsque la composition C1 est sous forme liquide, elle peut comprendre au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable, préférentiellement un tampon, notamment de l'eau pour préparation injectable et/ou un tampon phosphate salin (PBS).
- [0064] Lorsque la composition est sous forme solide, elle peut comprendre au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable issu de la lyophilisation de la forme liquide, préférentiellement un tampon PBS déshydraté.
- [0065] La composition C1 selon l'invention est destinée à être administrée à l'être humain, ou à un animal et se présente par conséquent sous une forme adaptée à une telle administration. Lorsqu'elle se présente sous forme liquide, elle est préférentiellement adaptée à une administration par voie sous-cutanée ou par voie intraveineuse,

notamment par voie intraveineuse en perfusion, et elle est conditionnée dans des contenants adaptés et connus de l'homme du métier pour conditionner ce type de produits. La composition C1 peut être aussi administrée sous forme liquide via une pompe, du type des pompes à insuline.

[0066] Lorsqu'elle se présente sous forme solide, elle est préférentiellement adaptée à une administration :

- par voie transcutanée et elle est préférentiellement formulée et conditionnée sous forme d'un patch, ou
- par voie nasale sous forme de poudre, ou
- par voie sublinguale sous forme de poudre ou de comprimé, ou
- par voie transmucoale et elle est préférentiellement formulée et conditionnée sous forme d'un comprimé muco-adhésif.

[0067] Avantageusement, la composition C1 peut être administrée en une seule prise, préférentiellement en une seule injection.

[0068] Procédé de fabrication du principe actif P1

[0069] Le principe actif P1 selon l'invention peut être fabriqué par tout procédé adapté.

[0070] Si les molécules qui constituent le principe actif P1 sont utilisées telles quelles dans un solvant, elles peuvent être mélangées toutes ensemble dans ledit solvant.

[0071] Si les molécules dans le principe actif P1 sont conjuguées à des polymères, le procédé de fabrication peut comprendre le mélange dans une solution aqueuse des composés suivants

- un ou plusieurs conjugués Acétate-Poly-L-Lysine
- un ou plusieurs conjugués Butyrate-Poly-L-Lysine
- un ou plusieurs conjugués Lactate-Poly-L-Lysine
- un ou plusieurs conjugués Propionate-Poly-L-Lysine.

[0072] Avantageusement, la nature amphiphile des composants du principe actif rend le procédé de fabrication du principe actif P1 facilement réalisable.

[0073] De façon préférée, le principe actif P1 peut être lyophilisé de façon à se présenter sous forme solide.

[0074] Principe actif P2

[0075] La présente invention a également pour objet un principe actif P2 constitué des molécules suivantes :

- taurine,
- spermine
- biotine,
- co-enzyme Q10,
- Glutathion,
- alpha-tocophérol,

et/ou un sel et/ou un ester et/ou un anhydride d'une ou plusieurs de ces molécules, et
- optionnellement au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

[0076] Pour toutes les molécules actives présentes dans le principe actif P2, lorsqu'elles sont mentionnées dans la présente demande, il peut s'agir des molécules en tant que telles et/ou d'un sel et/ou d'un ester de ces molécules et/ou d'un anhydride.

[0077] Selon une variante le principe actif P2 selon l'invention est constitué exclusivement par les molécules suivantes :

- acide acétique,
- acide butyrique,
- acide lactique,
- acide propionique,

et/ou un sel et/ou un ester et/ou un anhydride d'une ou plusieurs de ces molécules.

[0078] Selon une autre variante, le principe actif P2 selon l'invention est constitué exclusivement par un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptable, et par les molécules suivantes :

- acide acétique,
- acide butyrique,
- acide lactique,
- acide propionique,

et/ou un sel et/ou un ester et/ou un anhydride d'une ou plusieurs de ces molécules.

[0079] De façon préférée, la quantité d'acide butyrique dans le principe actif P1 est supérieure à celle de chacune des autres molécules prises individuellement.

[0080] Selon un mode de réalisation, l'ensemble des molécules constituant le principe actif P2 présente un ratio massique de 1 entre elles. C'est-à-dire que la quantité de chaque molécule constituant P2 est la même.

[0081] Le principe actif P2 présente une concentration de chacune des molécules suivantes : taurine, spermine, biotine, co-enzyme Q10, glutathion et alpha-tocophérol et/ou un sel et/ou un ester et/ou un anhydride d'une ou plusieurs de ces molécules est la même dans le principe actif P2.

[0082] Préférentiellement, chacune des molécules actives dans le principe actif P2 représente entre 6 E-05 M et 18 E-05 M.

[0083] Selon un mode de réalisation, pour améliorer la solubilité, l'efficacité et la biodisponibilité des molécules du principe actif P2, au moins une des molécules de la composition choisies parmi la taurine, la spermine, la biotine, le Glutathion et l'alpha-tocophérol, les sels de ces molécules, les esters de ces molécules et les anhydrides de ces molécules, est conjuguée de façon covalente à au moins une molécule d'un polymère choisi parmi la poly-lysine, le poly-éthylène-glycol, la poly-ornithine, la poly-arginine et la poly-histidine.

- [0084] En effet, les molécules choisies parmi la taurine, la spermine, la biotine, le Glutathion et l'alpha-tocophérol, les sels de ces molécules, les esters de ces molécules et les anhydrides de ces molécules, sont toutes conjugables de façon covalente avec un polymère choisi parmi la poly-lysine, le poly-éthylène-glycol, la poly-ornithine, la poly-arginine et la poly-histidine, notamment par une liaison amide, urée ou carbamate.
- [0085] Selon une variante, particulièrement adaptée toutes les molécules choisies parmi la taurine, la spermine, la biotine, le Glutathion et l'alpha-tocophérol, les sels de ces molécules, les esters de ces molécules et les anhydrides de ces molécules, présentes dans le principe actif P2 selon l'invention sont conjuguées de façon covalente à au moins une molécule d'un polymère choisi parmi la poly-lysine, le poly-éthylène-glycol, la poly-ornithine, la poly-arginine et la poly-histidine.
- [0086] Parmi l'ensemble des molécules à conjuguer, une d'entre elles est hautement hydrophobe (valeurs LogP supérieures à 1, préférentiellement supérieures à 2 et préférentiellement supérieures à 3) et chimiquement non appropriée pour une conjugaison covalente, en raison de l'absence de groupes fonctionnels réactifs et en raison d'incompatibilités chimiques. Il s'agit du co-enzyme Q10. D'autre part, considérant à la fois le caractère hydrophile de certains polymères (comme la poly-lysine, le poly-éthylène-glycol, la poly-ornithine, la poly-arginine ou la poly-histidine) et le caractère hydrophobe de l'alpha-tocophérol convenant à la conjugaison covalente, selon l'invention ces conjugués particuliers se comportent comme des surfactants en solution aqueuse. De cette manière, certains de ces conjugués (amphiphiles) agissent comme des micelles polymères en milieu aqueux, générant une poche hydrophobe, capable d'encapsuler le co-enzyme Q10 hydrophobes, améliorant ainsi considérablement leur solubilité et leur stabilité en solution aqueuse.
- [0087] Le co-enzyme Q10, et les esters, les sels et anhydrides de co-enzyme Q10 ne peuvent en effet pas se lier de façon covalente, ne peuvent pas être conjugués, à un polymère choisi parmi la poly-lysine, le poly-éthylène-glycol, la poly-ornithine, la poly-arginine et la poly-histidine. Aussi, préférentiellement le co-enzyme Q10 et/ou les esters et sels de co-enzyme Q10 sont encapsulés dans des micelles. Ainsi, le principe actif P2 comprend préférentiellement des micelles dans lesquelles sont encapsulées au moins le co-enzyme Q10 et/ou des esters et/ou des sels et/ou des anhydrides de co-enzyme Q10.
- [0088] Selon un mode de réalisation particulièrement adapté, au moins une des micelles du principe actif P2 est formée par des conjugués amphiphiles constitués chacun par au moins une molécule conjuguée de façon covalente à une molécule d'un polymère choisi parmi la poly-lysine, le poly-éthylène-glycol, la poly-ornithine, la poly-arginine et la poly-histidine. Encore plus préférentiellement, tel que représenté sur la [Fig.1], au moins une des micelles 10 du principe actif P2 est formée par des conjugués am-

phiphiles constitués chacun par au moins une molécule 14 choisie parmi la taurine, la biotine, le Glutathion, et l'alpha-tocophérol, les sels de ces molécules, les esters de ces molécules et les anhydrides de ces molécules, conjuguée de façon covalente à une molécule d'un polymère 12 choisi parmi la poly-lysine, le poly-éthylène-glycol, la Poly-ornithine, la poly-arginine et la poly-histidine, encapsulant ainsi le co-enzyme Q10 et/ou des esters et/ou des sels et/ou des anhydrides du co-enzyme Q10 16. En effet, la taurine, la spermine, la biotine, le Glutathion, et l'alpha-tocophérol, les sels de ces molécules, les esters de ces molécules et les anhydrides de ces molécules, sont hydrophobes et la poly-L-lysine, le poly-éthylène-glycol, la poly-ornithine, la poly-arginine ou la poly-histidine sont des polymères hydrophiles.

[0089] Ainsi, le principe actif P2 est constitué préférentiellement :

- des conjugués de la taurine, la spermine, la biotine, le Glutathion, et l'alpha-tocophérol, de sels de ces molécules, d'esters de ces molécules et/ou d'anhydrides de ces molécules, avec la poly-lysine, le poly-éthylène-glycol, la poly-ornithine, la poly-arginine ou la poly-histidine, et
- des micelles formées par au moins un de ces conjugués, lesdits micelles encapsulant le co-enzyme Q10.

[0090] Cette configuration permet en particulier :

- d'augmenter la demi-vie des molécules du principe actif P2 dans l'organisme,
- de cibler les tissus ou les cellules sur lesquelles les molécules du principe actif P2 doivent agir,
- de permettre aux molécules du principe actif P2 de passer la barrière hémato encéphalique et de pénétrer dans les cellules
- d'augmenter la stabilité et la biodisponibilité de l'actif.

[0091] L'efficacité du principe actif P2 est donc plus importante et il est possible d'administrer des doses plus faibles et de réduire la toxicité aigüe ou chronique des molécules actives contenues dans la composition.

[0092] Préférentiellement, le ou les polymère(s) conjugués aux molécules sont choisis parmi la poly-L-lysine, le poly-éthylène-glycol, la poly-L-ornithine, la poly-L-arginine et la poly-L-histidine.

[0093] Selon un mode de réalisation il s'agit de la poly-lysine, préférentiellement de la poly-L-lysine. Préférentiellement la poly-lysine utilisée est une poly-L-lysine de poids moléculaire compris entre 12 000 et 20 000 Da.

[0094] Ainsi, selon une variante, le principe actif P2 est constitué par :

- A. les conjugués suivants, chaque conjugué étant constitué par une molécule liée de façon covalente à une poly-lysine :
 - un ou plusieurs conjugués Taurine-Poly-L-Lysine
 - un ou plusieurs conjugués Spermine-Poly-L-Lysine

- un ou plusieurs conjugués Alpha tocophérol-Poly-L-Lysine
- un ou plusieurs conjugués Biotinyl-Poly-L-Lysine
- un ou plusieurs conjugués Glutathion-Poly-L-Lysine, et

B. Co-enzyme Q10, et/ou un ester et/ou un sel de Co-enzyme Q10, encapsulées dans des micelles, préférentiellement dans des micelles formées par un ou plusieurs des conjugués listés au point A ; et

C. Optionnellement au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

[0095] Selon une autre variante, le principe actif P2 est constitué exclusivement par :

- A. les conjugués suivants, chaque conjugué étant constitué par une molécule liée de façon covalente à une poly-lysine :

- un ou plusieurs conjugués Taurine-Poly-L-Lysine
- un ou plusieurs conjugués Spermine-Poly-L-Lysine
- un ou plusieurs conjugués Alpha tocophérol-Poly-L-Lysine
- un ou plusieurs conjugués Biotinyl-Poly-L-Lysine
- un ou plusieurs conjugués Glutathion-Poly-L-Lysine, et

B. Co-enzyme Q10, et/ou un ester et/ou un sel de Co-enzyme Q10, encapsulées dans des micelles, préférentiellement dans des micelles formées par un ou plusieurs des conjugués listés au point A .

[0096] Dans cette composition, la poly-L-Lysine peut être remplacée par une autre poly-lysine ou par le poly-éthylène-glycol, une poly-L-ornithine, une poly-L-arginine ou une poly-L-histidine.

[0097] Selon un mode de réalisation, le principe actif P2 est constitué par les molécules suivantes :

- au moins 0,86 mg/mL de Taurine-Poly-L-Lysine ;
- au moins 0,86 mg/mL de Spermine-Poly-L-Lysine ;
- au moins 0,86 mg/mL d'Alpha tocophérol-Poly-L-Lysine ;
- au moins 0,86 mg/mL de Biotinyl-Poly-L-Lysine ;
- au moins 0,86 mg/mL de Glutathion-Poly-L-Lysine ; et
- au moins 0,86 mg/mL de Coenzyme Q10.

[0098] Le principe actif P2 comprend optionnellement des excipients pharmaceutiquement acceptables choisis en particulier pour répondre aux pH et osmolarité de solution injectables chez l'homme ou l'animal. Il peut s'agir par exemple d'acides ou de bases pour ajuster le pH ou de NaCl pour ajuster l'osmolarité.

[0099] Le principe actif P2 peut se présenter sous forme liquide ou sous forme solide. La forme solide est préférentiellement obtenue à partir de la forme liquide, de façon préférée par lyophilisation.

[0100] Lorsque le principe actif P2 est sous forme liquide, il peut comprendre au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable, préférentiellement un tampon, notamment

de l'eau pour préparation injectable et/ou un tampon phosphate salin (PBS).

- [0101] Lorsque le principe actif P2 est sous forme solide, il peut ne pas comprendre d'excipient ou il peut comprendre au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable issu de la lyophilisation de la forme liquide, tel que par exemple un tampon PBS déshydraté.
- [0102] Aussi, l'invention concerne également une composition C2 comprenant le principe actif P2.
- [0103] La composition C2 selon l'invention peut se présenter sous forme liquide ou sous forme solide. Lorsqu'elle est sous forme liquide la composition C2 comprend au moins de l'eau et le principe actif P2. La forme solide est préférentiellement obtenue à partir de la forme liquide, de façon préférée par lyophilisation. Ainsi lorsque la composition C2 sous forme liquide comprend des micelles et qu'elle est lyophilisée sous forme solide, les micelles se reforment lorsque la composition C2 sous forme solide est de nouveau mise dans une solution aqueuse.
- [0104] La composition C2 peut comprendre également au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable. Ces excipients peuvent être choisis en particulier pour répondre aux pH et osmolarité de solution injectables chez l'homme ou l'animal. Il peut s'agir par exemple d'acides ou de bases pour ajuster le pH ou de NaCl pour ajuster l'osmolarité.
- [0105] La composition C2 peut se présenter sous forme liquide ou sous forme solide. La forme solide est préférentiellement obtenue à partir de la forme liquide, de façon préférée par lyophilisation.
- [0106] Lorsque la composition C2 est sous forme liquide, elle peut comprendre au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable, préférentiellement un tampon, notamment de l'eau pour préparation injectable et/ou un tampon phosphate salin (PBS).
- [0107] Lorsque la composition est sous forme solide, elle peut comprendre au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable issu de la lyophilisation de la forme liquide, préférentiellement un tampon PBS déshydraté.
- [0108] La composition C2 selon l'invention est destinée à être administrée à l'être humain, ou à un animal et se présente par conséquent sous une forme adaptée à une telle administration. Lorsqu'elle se présente sous forme liquide, elle est préférentiellement adaptée à une administration par voie sous-cutanée ou par voie intraveineuse, notamment par voie intraveineuse en perfusion, et elle est conditionnée dans des contenants adaptés et connus de l'homme du métier pour conditionner ce type de produits. La composition C2 peut être aussi administrée sous forme liquide via une pompe, du type des pompes à insuline.
- [0109] Lorsqu'elle se présente sous forme solide, elle est préférentiellement adaptée à une administration :

- par voie transcutanée et elle est préférentiellement formulée et conditionnée sous forme d'un patch, ou
- par voie nasale sous forme de poudre, ou
- par voie sublinguale sous forme de poudre ou de comprimé, ou
- par voie transmucoale et elle est préférentiellement formulée et conditionnée sous forme d'un comprimé muco-adhésif.

[0110] Avantageusement, la composition C2 peut être administrée en une seule prise, préférentiellement en une seule injection.

[0111] Selon une variante particulièrement préférée, l'invention concerne une composition C3 comprenant le principe actif P1 et le principe actif P2 et éventuellement un ou plusieurs excipients.

[0112] Procédé de fabrication du principe actif P2

[0113] Le principe actif P2 selon l'invention peut être fabriqué par tout procédé adapté.

[0114] Si les molécules qui constituent le principe actif P2 sont utilisées telles quelles dans un solvant, elles peuvent être mélangées toutes ensemble dans ledit solvant.

[0115] Si les molécules dans le principe actif P2 sont conjuguées à des polymères pour une partie et dans des micelles pour d'autres, le procédé de fabrication peut comprendre les étapes suivantes :

- a. créer un premix (pré-mélange) amphiphile : mélanger dans une solution aqueuse un ou plusieurs conjugués choisis parmi :
 - un ou plusieurs conjugués Taurine-Poly-L-Lysine
 - un ou plusieurs conjugués Spermine-Poly-L-Lysine
 - un ou plusieurs conjugués Alpha tocophérol-Poly-L-Lysine
 - un ou plusieurs conjugués Biotinyl-Poly-L-Lysine
 - un ou plusieurs conjugués Glutathion-Poly-L-Lysine
- b. ajouter dans le premix amphiphile au moins du co-enzyme Q10, et mettre sous agitation de façon à former des micelles formées par un ou plusieurs des conjugués du premix amphiphile encapsulant le co-enzyme Q10.

[0116] En effet, une variante de l'invention consiste à tirer parti de la nature amphiphile de la plupart des composants individuels, pour créer un prémélange amphiphile qui permet la solubilisation contrôlée du co-enzyme Q10 hydrophobe. Le processus de solubilisation selon un mode de réalisation préféré consiste en une addition contrôlée des molécules hydrophobes aux prémélanges amphiphiles et à laisser le temps nécessaire à leur dissolution sous agitation.

[0117] La Poly-L-lysine peut être remplacée par une autre poly-lysine ou par le poly-éthylène-glycol, une poly-L-ornithine, une poly-L-arginine ou une poly-L-histidine.

[0118] Préférentiellement, l'agitation est réalisée pendant au moins 5 minutes, encore plus préférentiellement entre 5 et 20 minutes, et de façon préférée à une vitesse d'agitation

inférieure ou égale à 900 tours par minute, en particulier à une vitesse d'agitation comprise entre 50 et 800 tours par minute.

- [0119] Selon un mode de réalisation préféré, le procédé de fabrication selon l'invention comprend également une étape c. de séparation des phases soluble et insoluble, pour récupérer la phase soluble. Dans ce cas la phase insoluble est éliminée et la phase soluble constitue le principe actif P2 selon l'invention. En effet, un processus de séparation physique (filtration, ultrafiltration) est préférentiellement réalisé pour assurer l'isolement de la fraction soluble, contenant à la fois le prémélange amphiphile, les copolymères et les molécules solubilisées.
- [0120] Le principe actif P2 sous forme liquide peut ensuite être lyophilisée ou déshydratée pour être sous forme solide, préférentiellement par lyophilisation lente par exemple entre 12 et 36 heures.
- [0121] Par ailleurs si des conjugués molécule-polymère du principe actif P2 ne sont pas intégrés dans le premix de l'étape a, ceux-ci peuvent être ajoutés dans le mélange après l'étape b. c'est-à-dire après la formation des micelles et l'encapsulation du co-enzyme Q10.
- [0122] Les conjugués molécule active-polymère peuvent être fabriqués par tout moyen connu de l'homme du métier pour conjuguer une molécule de façon covalente à un polymère en fonction de leur nature chimique. Ainsi :
- la spermine et la taurine sont conjugués à un polymère par une liaison urée.
 - le glutathion, la biotine, l'alpha tocophérol sont conjugués à un polymère par une liaison amide.
- [0123] Des exemples de réalisation de liaisons urée et carbamates sont décrits par exemple dans :
- Zhuxian Z, Jianbin T, Qihang S, William J. A multifunctional PEG-PLL drug conjugate forming redox-responsive nanoparticles for intracellular drug delivery Issue 38, 2015. Journal of Materials Chemistry B (liaisons amide),
 - Scheper V, Wolf M, Scholl M, Kadlecova Z, Perrier T, Klok HA, Saulnier P, Lenarz T, Stöver T. Potential novel drug carriers for inner ear treatment: hyper-branched polylysine and lipid nanocapsules. Nanomedicine (Lond). 2009 Aug;4(6):623-35 (liaisons urée),
 - Stéphanie Gac-Breton, Jean Coudane, Mahfoud Boustta & Michel Vert (2004) Norfloxacin-Poly(L-Lysine Citramide Imide) Conjugates and Structure-dependence of the Drug Release, Journal of Drug Targeting, 12:5, 297-307, (liaisons carbamate),
 - Elmore, W. M. (2013). Nanoparticles Stabilized with MPEG-Polylysine Carbamate: Synthesis and Characterization, (liaisons carbamate),
 - Ning-Ping Huang, Janos Vörös, Susan M. De Paul, Marcus Textor, and Nicholas D.

Spencer. Biotin-Derivatized Poly(l-lysine)-g-poly(ethylene glycol): A Novel Polymeric Interface for Bioaffinity Sensing. Langmuir 2002 18 (1), 220-230 (liaisons carbamate).

[0124] Utilisation du principe actif P1

[0125] L'invention concerne également le principe actif P1 pour son utilisation en tant que médicament, en particulier pour prévenir et/ou traiter les maladies multifactorielles, notamment les maladies chroniques multifactorielles, et en particulier les maladies impliquant une perméabilité intestinale.

[0126] Le principe actif P1 est capable d'agir de façon combinée :

- comme substrat synergique cellulaire, en particulier grâce à la présence de butyrate,
- pour réguler les muqueuses et la flore intestinale, en particulier grâce à la présence d'acétate, de lactate, de propionate et de Butyrate

[0127] Les différentes molécules présentes agissent en synergie et permettent notamment de rétablir la fonction de la perméabilité intestinale.

[0128] Avantageusement, la présence de ces 4 acides gras à courte chaîne est suffisante pour rétablir la fonction de la perméabilité intestinale.

[0129] Ainsi, le principe actif P1 peut être utilisée pour rétablir la fonction de la membrane intestinale et/ou pour maintenir la perméabilité intestinale et/ou prévenir ou lutter contre une hyperperméabilité de la muqueuse intestinale.

[0130] Selon une variante, l'invention a pour objet l'utilisation du principe actif P1 comme complément alimentaire chez une personne saine ou un animal sain, en particulier pour diminuer la perméabilité intestinale de la personne ou de l'animal à qui elle est destinée.

[0131] L'intestin joue donc un rôle clef d'initiateur, de régulateur sur la chronicité des maladies. Ainsi, le principe actif P1 peut notamment être administrée à l'Homme ou l'animal pour prévenir ou lutter contre des maladies dans lesquelles l'intestin joue un rôle important, notamment des maladies chroniques, et en particulier des maladies chroniques dégénératives, telles que des maladies neurodégénératives telles que par exemple la maladie de Charcot. Le principe actif P1 peut aussi être utilisée comme activateur du système immunitaire pour prévenir ou lutter contre des maladies auto immunes et infectieuses.

[0132] Le principe actif P1 peut être utilisée en particulier pour diminuer la chronicité des maladies chroniques.

[0133] Préférentiellement, le principe actif P1 est utilisée en prévention ou en traitement dès les premiers symptômes d'une hyperperméabilité intestinale ou d'une maladie chronique, de façon à empêcher le développement de la chronicité de ladite maladie et ainsi éviter l'orage inflammatoire qui découle d'une hyperperméabilité intestinale prolongée.

[0134] De façon spécifique, le principe actif P1 est particulièrement utile pour au moins :

- réduire le processus inflammatoire, et/ou
- réduire le processus auto-immun, et/ou
- diminuer la perméabilité intestinale.

- [0135] En particulier l'invention a pour objet un principe actif P1 pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement d'une pathologie multifactorielle, en particulier une pathologie multifactorielle chronique, notamment une pathologie choisie parmi les maladies inflammatoires, les maladies neurodégénératives, les maladies bactériennes, les maladies virales, les maladies auto-immunes, les allergies et intolérances alimentaires.
- [0136] Selon un mode de réalisation particulier, l'invention a pour objet un principe actif P1 pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement d'une pathologie choisie parmi l'eczéma, le psoriasis, les maladies inflammatoires chroniques intestinales (notamment maladie de Crohn et Coeliaque), la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose en plaque, la maladie de Charcot.
- [0137] Selon un mode de réalisation, le principe actif P1 est administrée en une seule prise, préférentiellement une seule injection.
- [0138] L'invention a donc également pour objet une composition C1 comprenant le principe actif P1 selon l'invention pour son utilisation comme médicament, notamment chez l'Homme ou l'animal c'est-à-dire pour un sujet Humain ou animal.
- [0139] En particulier l'invention a pour objet une composition C1 pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement d'une pathologie multifactorielle, en particulier une pathologie multifactorielle chronique, notamment une pathologie choisie parmi les maladies inflammatoires, les maladies neurodégénératives, les maladies bactériennes, les maladies virales, les maladies auto-immunes, les allergies et intolérances alimentaires.
- [0140] Selon un mode de réalisation particulier, l'invention a pour objet une composition C1 pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement d'une pathologie choisie parmi l'eczéma, le psoriasis, les maladies inflammatoires chroniques intestinales (notamment maladie de Crohn et Coeliaque), la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose en plaque, la maladie de Charcot.
- [0141] Selon un mode de réalisation, la composition C1 est administrée en une seule prise, préférentiellement une seule injection.
- [0142] La composition C1 peut être utilisée seule ou avec une ou plusieurs autres compositions.
- [0143] Selon un autre mode de réalisation, la composition C1 est préférentiellement utilisée avec une composition C2.
- [0144] Les compositions C1 et C2 peuvent également être utilisées seules ou combinées pour traiter ou prévenir des maladies associées à une dysbiose pathologique du mi-

crobiote intestinal. Notamment les compositions C1 et C2 peuvent être utilisées seules ou combinées pour prévenir ou traiter :

- une maladie neurodégénérative associée à une dysbiose pathologique du microbiote intestinal, par exemple une maladie choisie parmi la sclérose latérale amyotrophique, la sclérose en plaque, la maladie de Parkinson, et la maladie d'Alzheimer ;
- une maladie intestinale associée à une dysbiose pathologique du microbiote intestinal, par exemple une maladie choisie parmi la maladie de Crohn, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, la rectocolite hémorragique, le syndrome de l'intestin irritable, la colite ulcéreuse, la polyarthrite rhumatoïde et l'intolérance alimentaire en particulier l'intolérance au gluten.

[0145] Selon un autre mode de réalisation, le principe actif P1 est utilisé en combinaison avec le principe actif P2 dans une composition C3.

[0146] Avantageusement, la composition C3 est administrable en une seule prise, préférentiellement une seule injection.

[0147] Utilisation du principe actif P2

[0148] L'invention concerne également le principe actif P2 pour son utilisation en tant que médicament, en particulier pour prévenir et/ou traiter les maladies multifactorielles, notamment les maladies chroniques multifactorielles, et en particulier le traitement des maladies neurodégénératives, auto-immunes, infectieuses ou des cancers. En particulier, elle présente une grande efficacité dans la prévention et le traitement de la maladie de Charcot. Le principe actif P2 intervient sur les processus classiques et connus pour diminuer la chronicité des maladies. Son action est tout particulièrement adaptée aux maladies neurodégénératives, auto-immunes, cancer et infectieuse.

[0149] Elle est notamment capable d'agir de façon combinée :

- comme neuroprotecteur, en particulier grâce à la présence de taurine et de co-enzyme Q10
- comme anti-inflammatoire, en particulier grâce à la présence de spermine,
- comme protecteur cellulaire, en particulier grâce à la présence de co-enzyme Q10 (protection en particulier au niveau de la chaîne mitochondriale)
- comme protecteur des membranes cellulaires, en particulier grâce à la présence de l'alpha-tocophérol,
- comme anti-oxydant, en particulier grâce à la présence de taurine, spermine, alpha-tocophérol, co-enzyme Q10 et de glutathion
- sur la stabilisation des membranes cellulaires,
- comme piègeur de radicaux libres et de métaux, en particulier grâce à la présence de taurine, spermine, co-enzyme Q10 et de glutathion.

[0150] Les différentes molécules présentes agissent en synergie et permettent notamment de prévenir ou lutter contre les facteurs à l'origine des maladies chroniques et en par-

ticulier de la maladie de Charcot.

- [0151] Ainsi, le principe actif P2 peut être utilisé pour prévenir et/ou lutter contre les maladies chroniques notamment pour agir sur les métabolismes spécifiques de la pathologie. Le principe actif P2 peut être utilisée en particulier pour diminuer la chronicité des maladies chroniques.
- [0152] Préférentiellement, le principe actif P2 est utilisée en prévention ou en traitement dès les premiers symptômes d'une maladie chronique, en particulier une maladie neurodégénérative et spécifiquement la maladie de Charcot.
- [0153] Selon un mode de réalisation, le principe actif P1 est administrée en une seule prise, préférentiellement une seule injection.
- [0154] L'invention a donc également pour objet une composition C2 comprenant le principe actif P2 selon l'invention pour son utilisation comme médicament, notamment chez l'Homme ou l'animal c'est-à-dire pour un sujet Humain ou animal.
- [0155] En particulier l'invention a pour objet une composition C2 pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement d'une pathologie multifactorielle, en particulier une pathologie multifactorielle chronique, notamment une pathologie choisie parmi les maladies inflammatoires, les maladies neurodégénératives, les maladies bactériennes, les maladies virales, les maladies auto-immunes, les allergies et intolérances alimentaires, et en particulier la maladie de Charcot.
- [0156] Selon un mode de réalisation particulier, l'invention a pour objet une composition C2 pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement d'une pathologie choisie parmi l'eczéma, le psoriasis, les maladies inflammatoires chroniques intestinales (notamment maladie de Crohn et Coeliaque), la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose en plaque, la maladie de Charcot.
- [0157] Selon un mode de réalisation, la composition C2 est administrée en une seule prise, préférentiellement une seule injection.
- [0158] La composition C2 est très préférentiellement utilisée avec la composition C1.
- [0159] Un objet particulier de l'invention est par conséquent, la composition C1 pour son utilisation avec la composition C2 comme médicament, en particulier dans la prévention et/ou le traitement d'une pathologie multifactorielle, en particulier une pathologie multifactorielle chronique, notamment une pathologie choisie parmi les maladies inflammatoires, les maladies neurodégénératives, les maladies bactériennes, les maladies virales, les maladies auto-immunes, les allergies et intolérances alimentaires, et notamment dans la prévention et/ou le traitement d'une pathologie choisie parmi l'eczéma, le psoriasis, la maladie de Crohn, la maladie cœliaque, les maladies inflammatoires chroniques intestinales, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose en plaque, la maladie de Charcot.
- [0160] Cette utilisation comme médicament de la composition C1 et de la composition C2

est simultanée, en une seule administration, préférentiellement une seule injection.

[0161] Composition C3

[0162] Aussi, l'invention concerne également une composition C3 comprenant le principe actif P1 et le principe actif P2.

[0163] La composition C3 selon l'invention peut se présenter sous forme liquide ou sous forme solide. Lorsqu'elle est sous forme liquide la composition C3 comprend au moins de l'eau et les principes actifs P1 et P2. La forme solide est préférentiellement obtenue à partir de la forme liquide, de façon préférée par lyophilisation. Ainsi lorsque la composition C3 sous forme liquide comprend des micelles et qu'elle est lyophilisée sous forme solide, les micelles se reforment lorsque la composition C3 sous forme solide est de nouveau mise dans une solution aqueuse.

[0164] La composition C3 peut être obtenue par mélange du principe actif P1 et du principe actif P2.

[0165] La composition C3 peut comprendre également au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable. Ces excipients peuvent être choisis en particulier pour répondre aux pH et osmolarité de solution injectables chez l'homme ou l'animal. Il peut s'agir par exemple d'acides ou de bases pour ajuster le pH ou de NaCl pour ajuster l'osmolarité.

[0166] La composition C3 peut se présenter sous forme liquide ou sous forme solide. La forme solide est préférentiellement obtenue à partir de la forme liquide, de façon préférée par lyophilisation.

[0167] Lorsque la composition C3 est sous forme liquide, elle peut comprendre au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable, préférentiellement un tampon, notamment de l'eau pour préparation injectable et/ou un tampon phosphate salin (PBS).

[0168] Lorsque la composition est sous forme solide, elle peut comprendre au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable issu de la lyophilisation de la forme liquide, préférentiellement un tampon PBS déshydraté.

[0169] La composition C3 selon l'invention est destinée à être administrée à l'être humain, ou à un animal et se présente par conséquent sous une forme adaptée à une telle administration. Lorsqu'elle se présente sous forme liquide, elle est préférentiellement adaptée à une administration par voie sous-cutanée ou par voie intraveineuse, notamment par voie intraveineuse en perfusion, et elle est conditionnée dans des contenants adaptés et connus de l'homme du métier pour conditionner ce type de produits. La composition C3 peut être aussi administrée sous forme liquide via une pompe, du type des pompes à insuline.

[0170] Lorsqu'elle se présente sous forme solide, elle est préférentiellement adaptée à une administration :

- par voie transcutanée et elle est préférentiellement formulée et conditionnée sous

forme d'un patch, ou

- par voie nasale sous forme de poudre, ou
- par voie sublinguale sous forme de poudre ou de comprimé, ou
- par voie transmucoale et elle est préférentiellement formulée et conditionnée sous forme d'un comprimé muco-adhésif.

- [0171] Avantageusement, la composition C3 peut être administrée en une seule prise, préférentiellement en une seule injection.
- [0172] Selon une variante particulièrement préférée, l'invention concerne une composition C3 comprenant le principe actif P1 et le principe actif P2 et éventuellement un ou plusieurs excipients.
- [0173] L'invention a également pour objet une composition C3 comprenant le principe actif P1 et le principe actif P2 selon l'invention pour son utilisation comme médicament, notamment chez l'Homme ou l'animal c'est-à-dire pour un sujet Humain ou animal.
- [0174] En particulier l'invention a pour objet une composition C3 pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement d'une pathologie multifactorielle, en particulier une pathologie multifactorielle chronique, notamment une pathologie choisie parmi les maladies inflammatoires, les maladies neurodégénératives, les maladies bactériennes, les maladies virales, les maladies auto-immunes, les allergies et intolérances alimentaires, et en particulier la maladie de Charcot.
- [0175] Selon un mode de réalisation particulier, l'invention a pour objet une composition C3 pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement d'une pathologie choisie parmi l'eczéma, le psoriasis, les maladies inflammatoires chroniques intestinales (notamment maladie de Crohn et Coeliaque), la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose en plaque, la maladie de Charcot.
- [0176] Selon un mode de réalisation, la composition C3 est administrée en une seule prise, préférentiellement une seule injection.
- [0177] La composition C3 peut également être utilisée pour traiter ou prévenir des maladies associées à une dysbiose pathologique du microbiote intestinal. Notamment la composition C3 peut être utilisée pour prévenir ou traiter :
- une maladie neurodégénérative associée à une dysbiose pathologique du microbiote intestinal, par exemple une maladie choisie parmi la sclérose latérale amyotrophique, la sclérose en plaque, la maladie de Parkinson, et la maladie d'Alzheimer ;
 - une maladie intestinale associée à une dysbiose pathologique du microbiote intestinal, par exemple une maladie choisie parmi la maladie de Crohn, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, la rectocolite hémorragique, le syndrome de l'intestin irritable, la colite ulcéreuse, la polyarthrite rhumatoïde et l'intolérance alimentaire en particulier l'intolérance au gluten.

Revendications

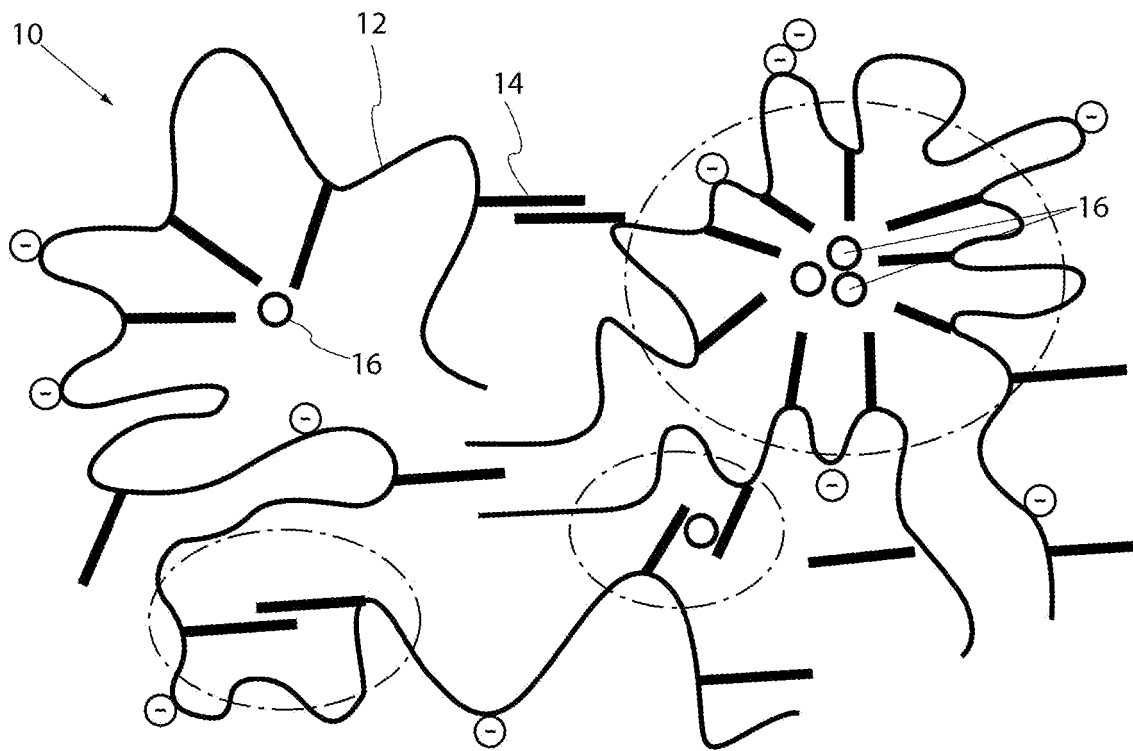
- [Revendication 1] Principe actif constitué par les molécules suivantes :
- Acide acétique
 - Acide Butyrique
 - Acide lactique
 - Acide propionique
- et/ou un sel et/ou un ester et/ou un anhydride d'une ou plusieurs de ces molécules, et
- optionnellement au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- [Revendication 2] Principe actif selon la précédente revendication, caractérisé en ce qu'au moins une des molécules de la composition choisie parmi l'acide acétique, l'acide butyrique, l'acide lactique, l'acide propionique, les sels de ces acides, les esters de ces acides et les anhydrides de ces acides, est conjuguée de façon covalente à au moins une molécule d'un polymère choisi parmi la poly-lysine, le poly-éthylène-glycol, la poly-ornithine, la poly-arginine et la poly-histidine.
- [Revendication 3] Principe actif selon la précédente revendication, caractérisé en ce que la poly-lysine est une poly-L-lysine de poids moléculaire compris entre 12 000 et 20 000 Da.
- [Revendication 4] Composition comprenant un principe actif selon l'une des revendications 1 à 3.
- [Revendication 5] Composition selon la précédente revendication, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme liquide ou sous forme solide.
- [Revendication 6] Composition selon l'une des revendications 4 ou 5, caractérisée en qu'elle comprend également au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- [Revendication 7] Procédé de fabrication d'un principe actif selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il comprend le mélange dans une solution aqueuse des composés suivants :
- un ou plusieurs conjugués Acétate-Poly-L-Lysine
 - un ou plusieurs conjugués Butyrate-Poly-L-Lysine
 - un ou plusieurs conjugués Lactate-Poly-L-Lysine
 - un ou plusieurs conjugués Propionate-Poly-L-Lysine.
- [Revendication 8] Principe actif selon l'une des revendications 1 à 3 ou composition selon l'une des revendications 4 ou 6, pour son utilisation comme médicament.

- [Revendication 9] Principe actif selon l'une des revendications 1 à 3 ou composition selon l'une des revendications 4 à 6, pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement d'une pathologie choisie parmi les maladies inflammatoires, les maladies neurodégénératives, les maladies bactériennes, les maladies virales, les maladies auto-immunes, les allergies et intolérances alimentaires.
- [Revendication 10] Principe actif selon l'une des revendications 1 à 3 ou composition selon l'une des revendications 4 à 6, pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement d'une pathologie choisie parmi l'eczéma, le psoriasis, les maladies inflammatoires chroniques intestinales, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose en plaque, la maladie de Charcot.
- [Revendication 11] Principe actif selon l'une des revendications 1 à 3 ou composition selon l'une des revendications 4 à 6 pour son utilisation selon l'une des revendications 8 à 10, associée à l'utilisation d'un deuxième principe actif constitué des molécules suivantes :
- taurine,
 - spermine
 - biotine,
 - co-enzyme Q10,
 - Glutathion,
 - alpha-tocophérol
- et/ou un sel et/ou un ester et/ou un anhydride d'une ou plusieurs de ces molécules ; et
- optionnellement au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- [Revendication 12] Principe actif selon l'une des revendications 1 à 3 ou composition selon l'une des revendications 4 à 6 pour son utilisation selon la revendication 11, caractérisée en ce que dans le deuxième principe actif au moins une des molécules de la composition choisi parmi par la taurine, la spermine, la biotine et le Glutathion, les sels de ces molécules, les esters de ces molécules, et les anhydrides de ces molécules, est conjuguée de façon covalente à une molécule d'un polymère choisi parmi la polylysine, le poly-éthylène-glycol, la poly-ornithine, la poly-arginine et la poly-histidine.
- [Revendication 13] Principe actif selon l'une des revendications 1 à 3 ou composition selon l'une des revendications 4 à 6 pour son utilisation selon l'une des revendications 11 ou 12, caractérisée en ce que dans le deuxième principe

actif le co-enzyme Q10 est encapsulé dans des micelles.

- [Revendication 14] Principe actif selon l'une des revendications 1 à 3 ou composition selon l'une des revendications 4 ou 5 pour son utilisation selon la revendication 13, caractérisée en ce qu'au moins une micelle du deuxième principe actif est formée par des conjugués amphiphiles constitués chacun par au moins une molécule conjuguée de façon covalente à une molécule d'un polymère choisi parmi la poly-lysine, le poly-éthylène-glycol, la poly-ornithine, la poly-arginine et la poly-histidine.
- [Revendication 15] Principe actif selon l'une des revendications 1 à 3 ou composition selon l'une des revendications 4 à 6 pour son utilisation selon la revendication 13 ou 14, caractérisée en ce qu'au moins une micelle du deuxième principe actif est formée par des conjugués amphiphiles constitués chacun par au moins une molécule choisie parmi la taurine, la spermine, la biotine, le Glutathion et l'alpha-tocophérol, les sels de ces molécules, les esters de ces molécules, et les anhydrides de ces molécules, conjuguée de façon covalente à une molécule d'un polymère choisi parmi la poly-lysine, le poly-éthylène-glycol, la poly-ornithine, la poly-arginine et la poly-histidine.
- [Revendication 16] Principe actif selon l'une des revendications 1 à 3 ou composition selon l'une des revendications 4 ou 5 pour son utilisation selon l'une des revendications 7 à 15, dans la prévention et/ou le traitement d'une dysbiose pathologique du microbiote intestinal.
- [Revendication 17] Principe actif selon l'une des revendications 1 à 3 ou composition selon l'une des revendications 4 à 6 pour son utilisation l'une des revendications 7 à 16, dans la prévention et/ou le traitement d'une maladie de l'intestin associée à une dysbiose pathologique du microbiote intestinal.
- [Revendication 18] Principe actif selon l'une des revendications 1 à 3 ou composition selon l'une des revendications 4 ou 5 pour son utilisation l'une des revendications 7 à 17, dans la prévention et/ou le traitement de l'intestin choisie parmi la maladie de Crohn, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, la rectocolite hémorragique, le syndrome de l'intestin irritable, la colite ulcéreuse, la polyarthrite rhumatoïde et l'intolérance au gluten.

[Fig. 1]



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

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

N° d'enregistrement
national

FA 913271
FR 2211691

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		
X	TAHARA YU ET AL: "Gut Microbiota-Derived Short Chain Fatty Acids Induce Circadian Clock Entrainment in Mouse Peripheral Tissue", SCIENTIFIC REPORTS, vol. 8, no. 1, 23 janvier 2018 (2018-01-23), XP093041507, DOI: 10.1038/s41598-018-19836-7 Extrait de l'Internet: URL:https://www.nature.com/articles/s41598-018-19836-7.pdf> * le document en entier *	1, 4-6, 8	A61K31/19 A61K31/198 A61K31/785 A61K9/127 A61P1/00 A61P25/00
X	WO 2017/157952 A1 (GEFFARD MICHEL [FR]) 21 septembre 2017 (2017-09-21) * page 1, ligne 1 - ligne 4 * * page 9, ligne 14 - ligne 20; composé polycomplexe 6 * * revendications 8,12,14; exemple 6 *	1-9	
X	US 2006/105962 A1 (ROBINSON ROBERT O A [JM]) 18 mai 2006 (2006-05-18) * alinéas [0008], [0012]; revendications 1,2,8; tableau 1 *	1, 4-6, 8, 9,16,17	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61K A61P
Y	IKEDA TAKAKO ET AL: "Short-chain fatty acid receptors and gut microbiota as therapeutic targets in metabolic, immune, and neurological diseases", PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, vol. 239, 1 novembre 2022 (2022-11-01), page 108273, XP093041724, GB ISSN: 0163-7258, DOI: 10.1016/j.pharmthera.2022.108273 * le document en entier *	1-10, 16-18	
		----- -/-	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
25 avril 2023		Hoff, Philippe	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
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		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	

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

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

N° d'enregistrement
national

FA 913271
FR 2211691

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	US 2020/360418 A1 (MILLET GARY [US]) 19 novembre 2020 (2020-11-19) * alinéas [0007], [0036], [0037] * * alinéas [0065], [0066]; revendication 6 * -----	1-10, 16-18	
Y	WO 2018/140687 A1 (UNIV TEMPLE [US]; SPECTOR IRA C [US]) 2 août 2018 (2018-08-02) * page 3, ligne 25 - ligne 31 * * page 5, ligne 4 - ligne 11 * * page 6, ligne 9 - ligne 23 * * page 8, ligne 21 - ligne 31; revendications 1-15, 21, 22 * -----	1-10, 16-18	
E	FR 3 122 571 A1 (HYDRO FILL TECH [FR]) 11 novembre 2022 (2022-11-11) * revendications; exemples * -----	1-18	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
25 avril 2023		Hoff, Philippe	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS 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 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			

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE **RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 2211691 FA 913271**

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 **25-04-2023**
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 2017157952 A1		21-09-2017	CA 3017307 A1	21-09-2017
			CN 109414479 A	01-03-2019
			EP 3429611 A1	23-01-2019
			FR 3048616 A1	15-09-2017
			JP 2019509296 A	04-04-2019
			US 2019083640 A1	21-03-2019
			WO 2017157952 A1	21-09-2017

US 2006105962 A1		18-05-2006	AUCUN	

US 2020360418 A1		19-11-2020	CA 3139910 A1	19-11-2020
			CN 114144199 A	04-03-2022
			EP 3969008 A1	23-03-2022
			US 2020360418 A1	19-11-2020
			WO 2020232362 A1	19-11-2020

WO 2018140687 A1		02-08-2018	CN 110475551 A	19-11-2019
			JP 7161731 B2	27-10-2022
			JP 2020505471 A	20-02-2020
			JP 2022179617 A	02-12-2022
			KR 20190108144 A	23-09-2019
			US 2022142978 A1	12-05-2022
			WO 2018140687 A1	02-08-2018

FR 3122571 A1		11-11-2022	FR 3122571 A1	11-11-2022
			WO 2022238403 A1	17-11-2022
