

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 434 833**

51 Int. Cl.:

A61K 35/74 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2008 E 08857635 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 2219658**

54 Título: **Composición a base de bacterias probióticas en asociación con un prebiótico y uso de la misma en la prevención y/o el tratamiento de patologías y/o infecciones respiratorias y en la mejora de la funcionalidad intestinal**

30 Prioridad:

03.12.2007 IT MI20072260

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

17.12.2013

73 Titular/es:

**PROBIOTICAL S.P.A. (100.0%)
VIA MATTEI 3
28100 NOVARA (NO), IT**

72 Inventor/es:

**MOGNA, GIOVANNI;
STROZZI, GIAN PAOLO y
MOGNA, LUCA**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 434 833 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición a base de bacterias probióticas en asociación con un prebiótico y uso de la misma en la prevención y/o el tratamiento de patologías y/o infecciones respiratorias y en la mejora de la funcionalidad intestinal

5 La presente invención se refiere a una composición a base de bacterias probióticas y una sustancia que tiene propiedades probióticas y al uso de la misma para prevenir y/o tratar patologías y/o infecciones respiratorias y mejorar simultáneamente la funcionalidad intestinal, que puede verse comprometida por los tratamientos terapéuticos adoptados para resolver dichos estados patológicos.

10 Dicha composición también puede comprender además una o más sustancias farmacológicamente activas.

15 En los últimos cincuenta años, el uso de bacterias probióticas en la industria alimentaria ha adquirido una importancia creciente.

Los "probióticos" son por definición microorganismos específicos de especies vivas que, cuando se ingieren o se aplican en número suficiente, pueden inducir en el consumidor efectos funcionales y beneficiosos específicos en el estado de salud del huésped.

20 Si la acción del microorganismo probiótico desempeña un papel farmacológicamente activo frente a formas patológicas que afectan al huésped, el microorganismo probiótico puede definirse por el término "agente bioterapéutico", lo que da fe de su potencial como adyuvante válido para terapia médica.

25 Por tanto, considerando que las propiedades beneficiosas de los probióticos pueden ser de una naturaleza sistémica general y estar dirigidas a resolver enfermedades o trastornos específicos, el uso de los mismos es de interés en diversos campos de aplicación, desde la industria alimentaria hasta la industria farmacéutica.

30 En la industria farmacéutica, las bacterias probióticas se emplean comúnmente, por ejemplo, en la prevención y el tratamiento de patologías intestinales de origen y naturaleza variables.

La posible acción beneficiosa de las bacterias probióticas también es objeto de estudio, por ejemplo, en pacientes afectados por diabetes mellitus tipo 2, enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias crónicas, patologías tumorales y altos niveles de colesterol sérico.

35 Con respecto a patologías y/o infecciones respiratorias, éstas se tratan normalmente basándose en la administración de antibióticos y/o fármacos antiinflamatorios, a veces en grandes dosis y durante periodos prolongados.

40 Desafortunadamente, los efectos secundarios provocados por el uso de estos fármacos son a menudo molestos, perjudiciales y debilitantes para el organismo.

El documento WO2006/054135 se refiere a una composición a base de bacterias probióticas que se usa en la prevención y/o el tratamiento de patologías y/o infecciones respiratorias y en la mejora simultánea de la funcionalidad intestinal.

45 El objeto de la presente invención es prevenir y/o tratar terapéuticamente patologías y/o infecciones respiratorias de origen y naturaleza variables sin provocar efectos secundarios no deseados, tales como los inducidos por los tratamientos antiinflamatorios y/o antibióticos tradicionales.

50 Otro objeto de la presente invención es prevenir y/o tratar terapéuticamente patologías y/o infecciones respiratorias de origen y naturaleza variables, mientras que se mejora y/o regula simultáneamente la funcionalidad intestinal del organismo, a menudo comprometida por dichos estados patológicos.

55 Estos y aún otros objetos, que resultarán evidentes a partir de la descripción detallada que sigue, se han logrado por el solicitante, quien ha encontrado inesperadamente que una composición según la reivindicación 1, que comprende una mezcla que consiste en bacterias probióticas adecuadas y un componente adecuado que tiene propiedades prebióticas puede proporcionar una respuesta adecuada a los problemas destacados anteriormente.

60 El término "prebiótico" se usa comúnmente para indicar sustancias o componentes de la dieta (por ejemplo fibra) que el organismo no puede digerir ni absorber y que, tras alcanzar el entorno intestinal, son capaces de estimular selectivamente el desarrollo y la actividad de los diversos grupos microbianos beneficiosos para la salud de un individuo.

65 La asociación de probióticos con sustancias prebióticas o alimentos da origen a composiciones indicadas comúnmente por el término "simbiótico".

Por tanto, un objeto de la presente invención es usar una composición simbiótica que comprende una mezcla que

consiste en 5 bacterias probióticas específicas y una sustancia prebiótica específica con el fin de preparar un medicamento para la prevención y/o el tratamiento terapéutico de patologías y/o infecciones respiratorias, tal como se expone en la reivindicación independiente adjunta.

5 Otro objeto de la presente invención se refiere a la composición descrita anteriormente, tal como se expone en la reivindicación independiente adjunta.

Un objeto adicional de la presente invención se refiere a un medicamento que comprende la composición descrita anteriormente, tal como se expone en la reivindicación independiente adjunta.

10 Aún un objeto adicional de la presente invención se refiere a un kit para la administración coordinada de dicha composición en combinación con una o más sustancias farmacológicamente activas, tal como se expone en la reivindicación independiente adjunta.

15 Realizaciones preferidas de la presente invención se describen en las reivindicaciones dependientes adjuntas.

El uso de bacterias probióticas, asociadas posiblemente con prebióticos, en patologías respiratorias está, que sepa el solicitante, poco documentado en la técnica anterior. Por ejemplo, el documento EP-A-1773361 enseña que una mezcla específica que consiste en tres cepas bacterianas probióticas (seleccionadas de entre: *Bifidobacterium lactis* LMG P-21384; *Lactobacillus rhamnosus* DSM 16605; *Lactobacillus plantarum* LMG P-21021; *Lactobacillus plantarum* LMG P-21020; *Lactobacillus plantarum* LMG P-21022 y *Lactobacillus plantarum* LMG P-21023), si es necesario en una mezcla con al menos un prebiótico, es adecuada para el fin especificado anteriormente. Particularmente se prefiere un producto granulado para uso oral que contiene las siguientes cepas bacterianas probióticas: a) *Bifidobacterium lactis* LMG P-21384; *Lactobacillus rhamnosus* DSM 16605; c) *Lactobacillus plantarum* LMG P-21020; y, adicionalmente, d) FOScc como prebiótico y e) glucosa como excipiente.

Las cepas bacterianas mencionadas anteriormente se depositaron, respectivamente, por Anidral S.r.L., Via Pietro Custodi, 12, 28100 Novara (Italia) y Mofin S.r.L., Via Pietro Custodi, 12, 28100 Novara (Italia), con las siguientes instituciones de depósito:

30 *Bifidobacterium lactis* LMG P-21384 (BCCM LMG - Colección Coordinada Belga de Microorganismos, Universiteit Gent, el 31 de enero de 2002; depositante Anidral S.r.L.);

35 *Lactobacillus rhamnosus* DSM 16605 (DSMZ - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig-Alemania, el 20 de julio de 2004; depositante Anidral S.r.L.);

Lactobacillus plantarum LMG P-21021 (BCCM LMG - Colección Coordinada Belga de Microorganismos, Universiteit Gent, el 16 de octubre de 2001, depositante Mofin S.r.L.);

40 *Lactobacillus plantarum* LMG P-21020 (BCCM LMG - Colección Coordinada Belga de Microorganismos, Universiteit Gent, el 16 de octubre de 2001, depositante Mofin S.r.L.);

Lactobacillus plantarum LMG P-21022 (BCCM LMG - Colección Coordinada Belga de Microorganismos, Universiteit Gent, el 16 de octubre de 2001, depositante Mofin S.r.L.);

45 *Lactobacillus plantarum* LMG P-21023 (BCCM LMG - Colección Coordinada Belga de Microorganismos, Universiteit Gent, el 16 de octubre de 2001, depositante Mofin S.r.L.).

A diferencia de y en comparación con la enseñanza de la técnica anterior, el solicitante ha encontrado de manera completamente inesperada que la composición de la presente invención, descrita a continuación en el presente documento y en la reivindicación independiente adjunta, muestra una eficacia mucho mayor en la prevención y/o el tratamiento terapéutico de patologías respiratorias, posiblemente con mejora y/o regulación simultánea de la funcionalidad intestinal del organismo. Además, dicha composición ha revelado ser particularmente útil para preparar una vacuna antigripal.

55 La composición simbiótica según la presente invención comprende (como su principio activo):

a) una mezcla que comprende las siguientes cepas bacterianas (componente probiótico):

60 - *Lactobacillus plantarum* LMG P-21020;

- *Lactobacillus plantarum* LMG P-21021;

- *Lactobacillus rhamnosus* DSM 16605;

65 - *Lactobacillus rhamnosus* DSM 19739;

- *Bifidobacterium lactis* LMG P-21384;

y

b) un componente prebiótico que comprende al menos un FOScc, es decir fructooligosacárido de cadena corta, o GOS, galactooligosacáridos para su uso según la reivindicación 1.

Según la invención, dicha mezcla comprende las cinco cepas de bacterias o consiste en las cinco cepas de bacterias.

Dichas cepas bacterianas probióticas se depositaron, respectivamente, por Anidral S.r.L., Via Pietro Custodi, 12, 28100 Novara (Italia), y Mofin S.r.L., Via Pietro Custodi, 12, 28100 Novara (Italia), con las siguientes instituciones de depósito:

Lactobacillus plantarum LMG P-21020 (BCCM LMG - Colección Coordinada Belga de Microorganismos, Universiteit Gent, el 16 de octubre de 2001, depositante Mofin S.r.L.);

Lactobacillus plantarum LMG P-21021 (BCCM LMG - Colección Coordinada Belga de Microorganismos, Universiteit Gent, el 16 de octubre de 2001, depositante Mofin S.r.L.);

Lactobacillus rhamnosus DSM 16605 (DSMZ - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig-Alemania, el 20 de julio de 2004; depositante Anidral S.r.L.);

Lactobacillus rhamnosus DSM 19739 (DSMZ - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig-Alemania, el 27 de septiembre de 2007; depositante Anidral S.r.L.);

Bifidobacterium lactis LMG P-21384 (BCCM LMG - Colección Coordinada Belga de Microorganismos, Universiteit Gent, el 31 de enero de 2002; depositante Anidral S.r.L.);

Dichos FOScc, o fructooligosacáridos de cadena corta, consisten en una combinación de glúcidos no digeribles, obtenidos comúnmente mediante conversión de azúcar a partir de remolachas azucareras y que comprenden una molécula de sacarosa a la que están unidas, en promedio, de una a tres moléculas de glucosa.

Dicha composición comprende además una cantidad adecuada de excipientes, seleccionados según el método de administración previsto para la propia composición.

La composición de la invención está formulada preferiblemente en una mezcla con excipientes apropiados tales como diluyentes inertes, vehículos, lubricantes, agentes dispersantes, antiaglomerantes, aromatizantes, edulcorantes, estabilizadores, conservantes, antioxidantes y aditivos tales como aminoácidos, vitaminas, enzimas, extractos vegetales y agentes osmóticamente activos usados comúnmente en la técnica de formulación farmacéutica.

Solamente a modo de ejemplo no limitativo, entre los excipientes y aditivos preferidos particularmente puede hacerse mención a maltodextrinas, por ejemplo maltodextrina de patata, fibras insolubles de calidad alimenticia, almidón, Tween, dióxido de silicio, talco, aromatizantes tales como mandarina, pomelo, naranja, limón, albaricoque, pera, fresa, frambuesa, arándano, manzana, banana, tutti frutti, yogur, sacarosa, glucosa, fructosa, sorbitol, manitol, xilitol, maltitol, acesulfamo, sacarina, aspartamo, sucralosa, taumatina, ácido ascórbico, parabenos, glutamina, arginina, superóxido dismutasa y glutatión.

Se prefieren particularmente, en el caso de administración oral, los siguientes:

- maltodextrina, preferiblemente maltodextrina de patata, como diluyente inerte;

- fibra insoluble (calidad alimenticia), como antiaglomerante;

-dióxido de silicio, como antiaglomerante.

Realizaciones particularmente preferidas de la presente invención son composiciones para administración oral.

Formas de formulación preferidas típicas son, por ejemplo, cápsulas, perlas, disoluciones o suspensiones listas para beber, polvos o productos granulados en sobres (para suspenderse o disolverse en agua o en bebidas no carbonatadas, no alcohólicas en el momento de uso) o formas análogas, comprimidos, formulaciones efervescentes y tapas inferiores que contienen la parte en polvo de una formulación que va a incluirse en frascos que contienen la parte líquida de la misma.

Las composiciones de la presente invención también pueden formularse en forma recubierta, recubierta con película, encapsulada o microencapsulada para ser gastrorresistentes.

5 Dichas composiciones también pueden formularse en una forma de liberación controlada, para liberar los principios activos selectivamente dentro del tracto intestinal, en particular en el colon.

10 Entre las realizaciones preferidas de la presente invención, puede hacerse mención a las formulaciones en las que las cepas bacterianas preferidas de la invención se usan preferiblemente en forma liofilizada o secadas por congelación.

10 La liofilización de dichas cepas, por sí mismas o en una mezcla con excipientes adecuados, se logra usando técnicas y equipos empleados comúnmente en procedimientos para el secado por congelación de composiciones alimentarias y/o farmacéuticas.

15 Las composiciones de la presente invención se preparan de manera tradicional, dependiendo del tipo de formulación que va a producirse, usando técnicas de preparación conocidas por el experto en la técnica farmacéutica. A modo de ejemplo no limitativo, una formulación granular, para suspenderse o disolverse en agua en el momento de uso, se preparará mezclando íntimamente los componentes de la composición (principios activos, coadyuvantes, excipientes), reduciéndolos hasta la granulometría y el grado de humedad deseados antes de envasarlos en sobres sellados de dosis individual.

20 Por otro lado, una composición de liberación controlada se preparará por ejemplo microencapsulando o microrrecubriendo la mezcla microgranulada de las sustancias componentes de la formulación con mezclas adecuadas de polímeros biocompatibles (por ejemplo polímeros Eudragit de tipo y estructura variables, goma arábica, almidón, gelatina, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa, poli(alcohol vinílico), alginatos, pectinas, poliacrilatos, etilcelulosa, acetato o nitrato de celulosa, polietileno, polipropileno, siliconas y nailon) resistentes preferiblemente a los jugos gástricos del estómago y que pueden liberar dichos componentes tras haber permanecido durante un periodo de tiempo adecuado en el tracto gastrointestinal o al exponerse a los valores de pH típicos del colon. La mezcla microencapsulada así obtenida se usará, por ejemplo, para la preparación de comprimidos, cápsulas o perlas, según el tipo de presentación comercial elegida.

Ejemplo 1: composición preferida de la invención

35 Como ejemplo de una realización preferida de la invención, que no pretende limitar el alcance de la propia invención, ahora se describirá una composición que va a administrarse a pacientes adultos, envasada (de la manera tradicional, tal como se describió anteriormente) en sobres de gránulos.

40 El recuento declarado mínimo, que debe garantizarse durante toda la vida útil de almacenamiento del producto, es de 5 mil millones de UFC/especie probiótica. Se ha determinado la sobredosificación en el tiempo cero (recuento inicial) basándose en la vida útil de almacenamiento requerida del producto, que debe tener una estabilidad de dos años. El factor de sobredosificación, dependiendo de las características fisicoquímicas de la formulación y las propiedades intrínsecas de las cepas probióticas, usadas preferiblemente en forma liofilizada, está generalmente en el intervalo de 1 a 30 veces.

45 Considerando que las cepas usadas presentan un recuento de 150 mil millones/gramo, la cantidad de producto presente en un sobre individual oscilará entre 6,499 y 3,599 gramos.

La tabla 1 a continuación muestra la composición detallada de la presente realización:

50 Tabla 1: composición de un sobre para administración oral a adultos

Composición	mg por sobre	Recuento inicial por sobre	Recuento declarado por sobre	Función
<i>L. plantarum</i> LMG P-21020	desde 500 hasta 16,7	desde 150 hasta 5 mil millones	5 mil millones	Principios activos: componente probiótico
<i>L. plantarum</i> LMG P-21021	desde 500 hasta 16,7			
<i>L. rhamnosus</i> DSM 16605	desde 500 hasta 16,7	desde 150 hasta 5 mil millones	5 mil millones	
<i>L. rhamnosus</i> DSM 19739	desde 500 hasta 16,7			
<i>B. lactis</i> LMG P-21384	desde 1.000 hasta 33,4	desde 150 hasta 5 mil millones	5 mil millones	

Fructooligosacáridos (FOS)	3.000			Principios activos: componente prebiótico
Maltodextrina de patata	270			Excipientes: diluyente inerte
Fibra alimenticia insoluble	132			Excipientes: antiaglomerantes
Dióxido de silicio	97			
TOTAL	desde 6.499 hasta 3.599			

Recuentos bacterianos: LMG P-21020 y LMG P-21021 = 150 mil millones/gramo
 DSM 16605 y DSM 19739 = 150 mil millones/gramo
 LMG P-21384 = 150 mil millones/gramo

5 En una realización más preferida de la invención, el factor de sobredosificación está entre 2 y 15 veces; se prefiere particularmente, entre 3 y 7 veces.

Ejemplo 2: composición particularmente preferida de la invención

10 En un ejemplo particularmente preferido de realización, el factor de sobredosificación descrito anteriormente es igual a 5 veces: cada especie probiótica se añade de ese modo al producto en el tiempo cero en una cantidad de 25 mil millones de UFC por sobre.

15 La composición prevista para administración a pacientes adultos se envasa (de la manera tradicional, tal como se describió anteriormente) en sobres de gránulos que contienen los componentes mostrados en la tabla 2 a continuación, en una cantidad de 4,0 gramos por sobre.

Tabla 2: composición de un sobre para administración oral a adultos

Composición	mg por sobre	% en peso	Recuento inicial por sobre	Recuento declarado por sobre	Función
<i>L. plantarum</i> LMG P-21020	83,5	2,09	25 mil millones	5 mil millones	Principios activos: componente prebiótico
<i>L. plantarum</i> LMG P-21021	83,5	2,09			
<i>L. rhamnosus</i> DSM 16605	83,5	2,09	25 mil millones	5 mil millones	
<i>L. rhamnosus</i> DSM 19739	83,5	2,09			
<i>B. lactis</i> LMG P-21384	167	4,17	25 mil millones	5 mil millones	
Fructooligosacáridos (FOS)	3.000	75,00			Principios activos: componente prebiótico
Maltodextrina de patata	270	6,75			Excipientes: diluyente inerte
Fibra alimenticia insoluble	132	3,30			Excipientes: antiaglomerantes
Dióxido de silicio	97	2,42			
TOTAL	4.000	100,00			

20 Recuentos bacterianos: LMG P-21020 y LMG P-21021 = 150 mil millones/gramo
 DSM 16605 y DSM 19739 = 150 mil millones/gramo
 LMG P-21384 = 150 mil millones/gramo

25 La dosis prevista es de un sobre por día; el contenido en primer lugar debe disolverse/suspenderse en agua u otra bebida no carbonatada a temperatura ambiente y preferiblemente tomarse con el estómago vacío para permitir un tránsito rápido de la preparación a través del tracto gastroduodenal.

30 Como regla, se recomienda un tratamiento de aproximadamente tres meses, que debe iniciarse preferiblemente al aproximarse la temporada de resfriados y gripes.

En otra realización particularmente preferida, la composición de la presente invención comprende además al menos una sustancia farmacológicamente activa, prevista para realizar una acción en combinación con la proporcionada por dichos principios activos.

5 Ventajosamente, tales asociaciones han revelado ser sinérgicas, haciendo de ese modo posible emplear dosis relativamente bajas del principio activo farmacéutico, y por tanto disminuir significativamente los posibles efectos secundarios inducidos por la administración del fármaco por sí mismo.

10 Se seleccionan sustancias farmacológicamente activas preferidas, por ejemplo, de entre: antibióticos, agentes antiinflamatorios, inmunomoduladores, mucolíticos y espasmolíticos y vitaminas.

Dichas sustancias farmacológicamente activas pueden formularse adecuadamente en una mezcla con los otros componentes de la composición, de modo que puedan tomarse juntos en una administración individual.

15 Dichas sustancias farmacológicamente activas también pueden formularse y envasarse por separado con el fin de permitir una administración independiente (también en diferentes momentos si es necesario) de los componentes, aunque de tal manera que mantengan el efecto sinérgico de los mismos, según las necesidades del paciente.

20 En este caso, se preparan envases independientes, que contienen, respectivamente, la composición de la presente invención y la sustancia o sustancias farmacológicamente activas.

Los envases separados descritos anteriormente se insertan entonces en un kit especial para permitir que el paciente los tome en secuencia, o por separado, para beneficiarse de una terapia que está coordinada de manera adecuada en relación con sus necesidades.

25 Solamente a modo de ejemplo, un kit similar al descrito anteriormente puede contener varios sobres, o cápsulas, para la administración oral de las composiciones de la presente invención, en combinación con un número adecuado de dosis de antibiótico y/o un complejo multivitamínico y/o un fármaco mucolítico, suficiente para una semana de terapia.

30 La composición de la presente invención ha demostrado ser particularmente útil, preferiblemente, para la prevención y/o el tratamiento de las siguientes patologías:

35 1. síndromes pseudogripales, a menudo caracterizados por fiebre y dolencias que afectan al sistema respiratorio (indicadas comúnmente en el sector por medio de la abreviatura ILI, es decir dolencias similares a la gripe, *Influenza Like Illnesses*);

40 2. patologías de bronquios de naturaleza variable (incluyendo las crónicas);

3. patologías que afectan a las vías respiratorias superiores, por ejemplo laringitis y traqueitis (indicadas comúnmente en el sector por medio de la abreviatura URTI, es decir, infecciones de las vías respiratorias superiores, *Upper Respiratory Tract Infections*);

45 4. resfriado común;

5. tos.

50 A modo de ejemplo no limitativo, para proporcionar pruebas que respaldan el amplio potencial de aplicación de la presente invención, se facilita a continuación una ilustración de los resultados de un estudio clínico realizado con la composición preferida de la misma, tal como se describió anteriormente.

55 Se realizó un estudio prospectivo controlado por placebo doble ciego aleatorizado para investigar la eficacia de la composición simbiótica del ejemplo 2, descrito anteriormente, en el mantenimiento de la homeostasis intestinal y, al mismo tiempo, su potencial protector frente a patologías infecciosas que afectan a las vías respiratorias durante el invierno, es decir su capacidad para mejorar la protección del organismo y reestablecer un estado normal de salud frente a infecciones respiratorias.

60 Se incluyeron en el estudio 250 sujetos con características comparables en cuanto a edad, ocupación y estilo de vida.

Se trataron 84 de dichos pacientes con la composición del ejemplo 1 (muestra 3).

65 Se trataron otros 84 pacientes que formaron un grupo control con la misma composición del ejemplo 1, en el que, sin embargo, el prebiótico FOS se había sustituido por un prebiótico diferente (GOS, es decir galactooligosacáridos) (muestra 1).

Se les administró a 82 pacientes un placebo que consistía en 3,5 gramos de maltodextrina de patata (muestra 2).

5 La edad media de las 3 muestras diferentes era respectivamente de 42 años (desviación estándar 15,3 años), 45 años (desviación estándar 16,3 años) y 42 años (desviación estándar 19,5 años).

Se prescribió la composición en forma granular en sobres de dosis individual, para tomarse por vía oral tras disolver el contenido en una bebida no carbonatada, no alcohólica cada mañana durante 90 días consecutivos.

10 Se monitorizó la tendencia en el estado de salud de los sujetos incluidos en el estudio haciendo que rellenaran un diario en el que registraron la presencia, en cada día, de patologías del sistema respiratorio (rinitis, tos, laringitis y tonsilitis, inflamación febril de las vías respiratorias superiores, bronquitis y neumonía), especificando la duración de las mismas, la percepción subjetiva de los síntomas, la gravedad percibida y cualquier terapia emprendida.

15 Se recogieron los datos en una base de datos, que permitió una clasificación de las características de cada episodio individual.

20 Para comparar la frecuencia de los eventos entre los grupos, se usó la prueba de la chi cuadrada con corrección de Yates, mientras que se compararon la duración y gravedad de los episodios (entendidos como eventos independientes) observados entre los grupos usando ANOVA (análisis de varianza, *ANalysis Of VAriance*), excepto en el caso de no homogeneidad de varianzas (tal como se determina por la prueba de Bartlett), en el que se sustituyó por la prueba de Kruskall-Wallis. Se usó el programa "Epi Info versión 6.04d" para el análisis estadístico.

25 Los resultados obtenidos con respecto al cambio en la funcionalidad intestinal demostraron una mejora estadísticamente significativa en la motilidad intestinal en los dos grupos tratados con las composiciones simbióticas frente al placebo; también se observó una determinada preferencia para el tratamiento con la composición simbiótica del ejemplo 2, según la presente invención.

30 El efecto de reducción de la duración de las ARI (infecciones respiratorias agudas, *Acute Respiratory Infections*) también mostró ser significativo (4,59 para la muestra 3; 4,71 para la muestra 1; 6,10 para el grupo placebo), con una diferencia significativa para las ARI totales, los resfriados y las toses. También en este caso, el grupo tratado con la composición simbiótica del ejemplo 1, según la presente invención (muestra 3), respondió mejor al tratamiento.

35 Sustancialmente en el mismo grado, se observaron diferencias significativas en el número de días por persona durante los cuales los sujetos afectados por patologías respiratorias se ausentaron del trabajo.

Además, no se observaron diferencias entre los diversos grupos en el uso de la terapia farmacológica.

40 Una comparación con un estudio análogo realizado en varios pacientes a los que se les administró la composición preferida de la solicitud de patente EP-A-1773361, mencionada anteriormente, mostró inesperadamente que la composición simbiótica de la presente invención es significativamente más activa cuando se usa para fines tanto preventivos como terapéuticos frente a patologías y/o infecciones respiratorias.

45 Estos hallazgos demuestran que una ingesta regular, a largo plazo de la composición simbiótica según la presente invención puede tener un impacto positivo marcado en la salud del organismo, desde un punto de vista tanto preventivo como terapéutico, con respecto a patologías y/o infecciones respiratorias.

50 Con respecto en particular a la prevención, puede afirmarse que una ingesta regular de dicha composición simbiótica puede proteger el organismo más eficazmente frente a la aparición de las patologías especificadas anteriormente que una vacuna antigripal tradicional, sin inducir los síntomas negativos asociados con esta última (por ejemplo malestar general, fiebre intermitente ocasional, dolor de huesos y articulaciones y reacciones alérgicas).

55 Por consiguiente, la composición simbiótica de la presente invención también puede usarse para la preparación de un medicamento que actúa como vacuna antigripal.

60 Además, también se ha observado que la ingesta de una composición simbiótica según la presente invención puede mejorar y/o regular simultáneamente la funcionalidad intestinal del organismo, a menudo comprometida por dichas patologías.

Por consiguiente, la presente invención también se refiere a la composición simbiótica descrita anteriormente y en las reivindicaciones adjuntas, con referencia particular a la composición descrita anteriormente en el ejemplo 2.

65 Además, otro objeto de la presente invención es una nueva cepa bacteriana *Lactobacillus rhamnosus* - DSM 19739, identificada y descrita en la descripción anterior, que es uno de los componentes esenciales de la composición

simbiótica de la presente invención.

5 Se aisló dicha cepa de muestras fecales humanas usando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Se logra un crecimiento óptimo de la cepa, según métodos empleados comúnmente en la técnica, en caldo de cultivo MRS (DIFCO, ref. 288130) a 37°C.

10 La cepa tiene las siguientes características: tiene forma de bastoncillo; también muestra buen crecimiento a temperaturas de 15°C y 45°C; no produce esporas; es gram positiva; es opcionalmente heterofermentativa; y produce isómero L de ácido láctico.

Otro objeto de la presente invención es un kit que comprende al menos dos depósitos.

15 En un primer depósito está contenida una composición simbiótica, según la presente invención, (primer componente).

En un segundo depósito, al menos una sustancia farmacológicamente activa (segundo componente).

20 Los depósitos anteriores se envasan por separado para la administración independiente, secuencial o no secuencial de dichos componentes.

En una realización adicional y preferida de la presente invención, la composición simbiótica consiste en:

25 a) una mezcla que consiste en las cinco cepas bacterianas mencionadas anteriormente (como componente probiótico); y

b) FOScc (como componente prebiótico).

30 En la composición simbiótica, el componente probiótico y el componente prebiótico están comprendidos en una razón en peso de desde 1:10 hasta 10:1, preferiblemente desde 1:5 hasta 5:1, más preferiblemente desde 1:3 hasta 3:1.

En una realización preferida, la razón en peso es de desde 1:2 hasta 2:1, por ejemplo 1:1.

REIVINDICACIONES

1. Composición simbiótica para su uso en la prevención y/o el tratamiento terapéutico de patologías y/o infecciones respiratorias con mejora y/o regulación simultánea de la funcionalidad intestinal que comprende:
- 5 a) una mezcla que comprende las siguientes cepas bacterianas:
- *Lactobacillus plantarum* LMG P-21020;
 - 10 - *Lactobacillus plantarum* LMG P-21021;
 - *Lactobacillus rhamnosus* DSM 16605;
 - *Lactobacillus rhamnosus* DSM 19739;
 - 15 - *Bifidobacterium lactis* LMG P-21384;
- y
- 20 b) un componente prebiótico que comprende al menos un FOScc, fructooligosacárido de cadena corta, o GOS, galactooligosacáridos.
2. Composición para su uso según la reivindicación 1, para preparar una vacuna antigripal.
- 25 3. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo además dicha composición simbiótica una cantidad de excipientes, seleccionados según el método de administración previsto para la propia composición.
4. Composición para su uso según la reivindicación 3, en la que dichos excipientes son los siguientes:
- 30 - maltodextrina de patata;
- fibra alimenticia insoluble;
- 35 -dióxido de silicio.
5. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo además dicha composición al menos una sustancia farmacológicamente activa.
- 40 6. Composición para su uso según la reivindicación 5, en la que dicha sustancia farmacológicamente activa está presente directamente en una mezcla con los otros componentes de dicha composición o está formulada y envasada por separado de los mismos.