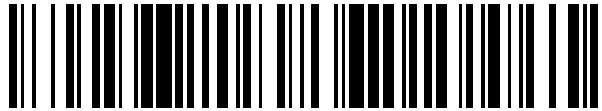


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 729**

51 Int. Cl.:

**A61K 35/74** (2015.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2011 E 11721384 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 2555785**

54 Título: **Utilización del Streptococcus salivarius en el tratamiento de infecciones crónicas del tracto respiratorio**

30 Prioridad:

**07.04.2010 IT RM20100163**

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

**09.06.2016**

73 Titular/es:

**D.M.G. ITALIA SRL (100.0%)  
Via Laurentina Km 26,700  
00071 Pomezia (RM), IT**

72 Inventor/es:

**STEFANI, STEFANIA;  
TIBERI, LICIA y  
SANTAGATI, MARIA.**

74 Agente/Representante:

**MORGADES MANONELLES, Juan Antonio**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 573 729 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

Utilización del *Streptococcus salivarius* en el tratamiento de infecciones crónicas del tracto respiratorio.

5 La presente invención proporciona una nueva cepa microbiana de la especie *Streptococcus salivarius* para su uso en el tratamiento de procesos inflamatorios con o sin etiología infecciosa. Otro objeto de la presente invención son composiciones que comprenden dicha cepa y usos de las mismas.

Estado de la técnica

10 Muchas de las enfermedades ORL (oído, nariz, garganta) pueden originarse a partir de una infección fúngica o bacteriana en el tracto superior del sistema respiratorio; ejemplos de dichas infecciones son algunas formas de otitis, sinusitis y/o poliposis nasal: normalmente el tratamiento de dichas formas se realiza mediante antibióticos tópicos u orales o agentes antiinflamatorios.

15 Recientes estudios clínicos han demostrado que la administración de estreptococos tales como *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus oralis* en forma de aerosol a pacientes afectados por Otitis Media Aguda (OMA) interfiere y/o inhibe el crecimiento de microorganismos patógenos responsables de la enfermedad. Sin embargo, dichas especies de microorganismos cuentan con la seria desventaja de estar clasificados como especies potencialmente patógenas.

20 La solicitud de patente internacional WO2004/072272 describe el uso de un cultivo biológicamente puro de *S. salivarius*, aislado de la cavidad oral de los pacientes, en composiciones antibacterianas para el tratamiento de la otitis media.

25 Walls *et al.* divulgan que el *Streptococcus salivarius* produce sustancias inhibitorias semejantes a las bacteriocinas (SISB) que inhiben la actividad de los patógenos de la otitis media aguda en la flora nasofaríngea de niños y sugieren que debido a su baja patogenicidad el *S. salivarius* podría incorporarse al ensayo de la bacterioterapia de la OMA recurrente (Walls *et al.*, 2003).

30 Recientemente Power *et al.* (Power *et al.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008, 1261-3) han desarrollado estudios preliminares en un grupo de niños afectados por OMA administrando oralmente una composición pediátrica que comprende la cepa *S. salivarius* K12. Esta cepa ha sido utilizada previamente como probiótico para la higiene oral y la anti-halitosi.

35 El estudio realizado por Power y colaboradores ha revelado que solo en un pequeño porcentaje de los pacientes tratados, la cepa *S. salivarius* K12 ha colonizado el tracto respiratorio superior, provocando una mejora de los síntomas de la enfermedad tratada. La baja capacidad de las cepas hasta ahora aisladas de *S. salivarius* para colonizar el tracto respiratorio superior hace menos eficiente su uso en la terapia adyuvante contra infecciones del tracto respiratorio.

40 De modo que estaba clara la necesidad de aislar nuevas cepas no patógenas que además de tener acción bactericida proporcionen una elevada capacidad de colonizar el tracto respiratorio.

45 Resumen de la invención

Los inventores han conseguido aislar de la nasofaringe de un voluntario sano, una nueva cepa bacteriana que pertenece a la especie *S. salivarius* depositada en el Instituto Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ) bajo el número de registro DSM 23307 de fecha 4 de febrero de 2010.

50 Los inventores, mediante experimentos *in vitro*, muestran que esta cepa específica de *Streptococcus salivarius* se caracteriza por:

- 55 i) elevada acción inhibitoria hacia *S. pneumoniae*, estable en diversas condiciones de cultivo (BAC y TSYE);
- ii) actividad inhibitoria hacia serotipos especialmente virulentos y multiresistentes a antibióticos responsables de infecciones invasivas tales como la cepa *S. pneumoniae* 19A;
- iii) actividad inhibitoria hacia *S. pyogenes* tipo M 1;
- iv) elevada capacidad de adhesión a las células HEp-2 (células epiteliales de carcinoma humano de la laringe) hasta un 57%;
- 60 v) ausencia de genes de virulencia;
- vi) sensibilidad completa a antibióticos.

65 La capacidad de adhesión de esta cepa a las células HEp-2, junto con las propiedades que la convierten en una especie no patógena o potencialmente patógena y que produce bacteriocinas que pueden inhibir el crecimiento de *S. pneumoniae* y *S. pyogenes*, hacen que la cepa de *Streptococcus salivarius* seleccionada por los inventores y cualquier otra cepa de *Streptococcus salivarius* con dichas características sea especialmente adecuada para el

tratamiento de infecciones bacterianas y/o fúngicas del tracto respiratorio superior. La utilidad de tales organismos, que pueden administrarse mediante composiciones farmacéuticas, se encuentra en su capacidad de colonizar los tractos respiratorios compitiendo con las especies patógenas. Por lo tanto, está claro que la capacidad de adhesión de las cepas administradas a las células tipo HEp-2 juega un papel clave en la eficacia de las mismas. El patrón de adhesión *in vitro* sobre células derivadas del tracto respiratorio superior, proporciona la adhesión y la retención de las cepas que producen bacteriocinas.

Por lo tanto, objeto de la presente invención es una cepa bacteriana que pertenece a la especie *Streptococcus salivarius* caracterizada por su capacidad de adherirse a células HEp-2.

Otro objeto de la invención es dicha cepa bacteriana según se ha definido anteriormente y composiciones que la comprenden para el tratamiento de infecciones y/o inflamaciones del tracto respiratorio superior.

También son objeto de la invención composiciones que comprenden dicha cepa bacteriana y uno o más soportes y/o diluyentes y/o excipientes.

Las ventajas, características y los modos de uso de la presente invención resultan evidentes a partir de la siguiente descripción detallada en algunas realizaciones, presentadas a modo de ejemplo y que no constituyen limitación alguna.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una nueva cepa bacteriana que pertenece a la especie *Streptococcus salivarius* aislada por los inventores de la nasofaringe de sujetos humanos voluntarios; se ha identificado la cepa mediante análisis fenotípico y genotípico.

Los inventores han analizado diversas muestras de exudado faríngeo y nasal de las cuales se aislaron diversas especies de bacterias, pero solo en un caso se ha aislado y seleccionado una cepa con las características deseadas. La cepa posee una morfología típica de la especie *S. salivarius* con una forma circular de la colonia y un tamaño de 1-2 mm de diámetro, con márgenes enteros y lisos. La cepa bacteriana puede crecer en medio de cultivo "Mitis salivarius" a 35°C, preferiblemente en presencia de CO<sub>2</sub> al 5%. La cepa puede adherirse a células HEp-2 e inhibir el crecimiento del patógeno *S. pneumoniae* mediante la producción de bacteriocinas.

La cepa ha recibido el nombre *Streptococcus salivarius* 24 5MBc y se presentó el 4 de febrero de 2010 en el Instituto Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ) GmbH, Braunschweig, Alemania, con el número de registro DSM 23307.

Tal y como se ha descrito anteriormente, la capacidad de adherencia a células HEp-2 hace que esta cepa, y de incluso otras cepas que pertenecen a la especie *Streptococcus salivarius*, tenga unas características que la hacen especialmente adecuada para tratar infecciones y/o inflamaciones del tracto respiratorio superior, preferiblemente para el tratamiento de infecciones que provocan enfermedades tales como otitis media aguda, otitis media recurrente, poliposis nasal, sinusitis.

En la presente descripción se define como tracto respiratorio superior a las cavidades nasal y paranasal, la faringe y la laringe.

Objeto de la presente invención son también composiciones que comprenden cepas de *Streptococcus salivarius* tal y como se ha definido anteriormente y uno o más soportes, diluyentes y/o excipientes.

Dichas composiciones comprenden preferiblemente la cepa bacteriana *Streptococcus salivarius* con número de registro DSM 23307.

Las bacterias pueden estar en suspensión, liofilizadas o inactivadas, siempre que no estén muertas. La preparación de las composiciones de la invención puede realizarse mediante la liofilización de cultivos bacterianos, mezclando el liofilizado tanto en suspensión con agua o con otros excipientes adecuados y opcionalmente con la adición de otros principios activos.

La cantidad de bacterias de dicha composición se encuentra preferiblemente en el intervalo de entre 10<sup>3</sup> y 10<sup>10</sup> UFC por cada gramo de composición.

Ejemplos de excipientes que pueden usarse en tales composiciones son: caucho, xantano, carboximetilcelulosa, silicona, vaselina, parafina blanca blanda, estearato de magnesio, maltodextrina, manitol, almidón, glucosa, glicerina, propilenglicol, y similares.

Dichas composiciones pueden incluir también soportes idóneos para mejorar la biodisponibilidad, la estabilidad y la resistencia del microorganismo.

Dicha composición puede comprender soportes que mejoren la adhesión del microorganismo a la superficie mucosa tales como el polímero EG56 (copolímero bis-metoxi PEG-13 PEG-438/PPG-110 SMDI), un polímero sensible al calor capaz de aumentar la viscosidad y así la adherencia aumentando la temperatura o Gantrex (copolímero PVM/MA).

5 Dichas composiciones pueden estar en cualquier forma considerada adecuada por los expertos del ámbito técnico para ser administradas por vía tópica, oral o a través del tracto respiratorio.

10 Para la administración a través del tracto respiratorio de la presente descripción se pretende la administración nasal o por inhalación.

Ejemplos de formas farmacéuticas adecuadas son crema, loción, gel, pomada, solución, suspensión, emulsión, cápsulas, comprimidos, polvos, gránulos, aerosoles, gotas.

15 Preferiblemente, las composiciones estarán formuladas para ser administradas a través del tracto respiratorio con un nebulizador con o sin propelentes.

20 Dichas composiciones pueden prepararse según las técnicas y protocolos conocidos por los expertos del ámbito técnico. Dichas composiciones pueden contener incluso agentes antiinflamatorios tales como ácido 18-beta gliciretínico.

Objeto de la presente invención son las composiciones anteriormente descritas útiles para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio superior, preferiblemente para el tratamiento de infecciones que provocan enfermedades tales como otitis media aguda, otitis media recurrente, poliposis nasal, sinusitis.

25 Ejemplos

Recogida de muestras de exudado nasal y faríngeo de pacientes

30 Han participado en este estudio treinta y un niños de edades comprendidas entre 10 y 12 años. Se han seleccionado niños con uno, pocos o ningún episodio de OMA. Se excluyeron pacientes que hubieran recibido antibióticos en las dos semanas previas, que hubieran sido sometidos a cirugía en el tracto respiratorio superior o con anomalías anatómicas del tracto respiratorio.

35 Se recogió una muestra de exudado nasal y faríngeo de las fosas nasales y la boca de cada paciente con un algodón impregnado de alginato de calcio estéril.

Ensayo microbiológico

40 Con objeto de resaltar la presencia de flora bacteriana en las muestras de exudado nasal y faríngeo del modo descrito anteriormente, todas las muestras se siembran en placas en agar Mitis Salivarius (Difco), un medio selectivo para estreptococos, y sobre "agar chocolate" (base de agar Columbia, OXOID) con un 5% de sangre de caballo para determinar la microflora bacteriana.

45 Se han incubado los cultivos durante 18 horas a 37°C en presencia de CO<sub>2</sub> al 5% y presión atmosférica. Todas las cepas se han congelado a -70°C en "caldo de infusión de cerebro-corazón" (OXOID) con glicerol al 20%.

Ensayo SISB (sustancias inhibitorias semejantes a las bacteriocinas)

50 Cada colonia morfológicamente distinta y aislada, obtenida del crecimiento de bacterias tal y como se ha descrito anteriormente, ha sido sometida a ensayo para detectar su capacidad para inhibir las cepas más representativas causantes de otitis: *S. pyogenes* 2812A, *S. pneumoniae* 11ATN, *H. influenzae* 3ATF, *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. salivarius* ATCC13419, *M. catarrhalis*. La capacidad para inhibir cepas patógenas se ha sometido a ensayo mediante el "ensayo SISB" de la forma desarrollada originalmente por Walls *et al.* (Med microbial 52 (2003)).

55 Se han realizado ensayos utilizando dos medios diferentes: Agar calcio tripticasa de soja con extracto de levadura (TSYCa) + agar sangre y extracto de levadura al 2% + carbonato de calcio (BACa). Los resultados muestran que la cepa de *Streptococcus salivarius* identificada con el número de registro DSM 23307 puede inhibir el crecimiento de *S. pneumoniae* tanto en medio TSYCa como en medio BACa. Además, se ha evaluado la capacidad de la cepa *S. salivarius* DSM 23307 para inhibir cepas especialmente virulentas y multiresistentes de *S. pneumoniae* 19A y *S. pyogenes* de tipo M 1.

60

Análisis de genes de virulencia

65 En *S. salivarius* DSM 23307 la presencia de genes de virulencia es especialmente difusa en estreptococos tales como sag A, smeZ-2 y speB, responsables respectivamente de la producción de la toxina estreptolisina S, la

exotoxina mitogénica y la exotoxina eritrogénica. Los ensayos se han realizado mediante PCR e hibridación con sondas específicas.

Los resultados han demostrado la ausencia de dichos genes de virulencia.

5

Ensayo de adhesión

Para realizar el ensayo, se han cultivado células HEp-2 (ATCC CCL 23) en medio mínimo esencial de Eagle (EMEM) (Invitrogen, Carlsbad, CA). Se añadió al medio suero bovino (FBS) al 10%, penicilina (100 U/ml) y estreptomycin (100 µg/ml). Las bacterias *Streptococcus salivarius* DSM23307 antes de usarse en el ensayo de adhesión han crecido durante 16-18 horas en 5 ml de medio de Todd-Hewitt. Se ha ajustado la densidad bacteriana de acuerdo con lecturas de espectrofotómetro con el fin de obtener un intervalo de densidad de entre 10<sup>5</sup> y 10<sup>6</sup> UFC/ml antes del ensayo. Se ha realizado el ensayo de adhesión en células HEp-2 tal y como se describe en Benga L. *et al.*

15 Ensayo de estabilidad

Se han realizado ensayos de estabilidad incubando la cepa *Streptococcus salivarius* DSM 23307 durante 18 horas con un pH de 8,0 en caldo de "soja tríplico" (CST), Todd-Hewitt e infusión cerebro-corazón (ICCI).

20 Resultados

Identificación de cepa aislada

25 A continuación, se identifican en la tabla 3 las especies a las que pertenece la cepa aislada de las muestras de exudado nasal y faríngeo analizadas:

Tabla 3

Productor de bacteriocinas	Identificación molecular
3A-TF (1)	<i>S. mitis</i>
3A-TF (3)	<i>S. salivarius</i>
8A-TF	<i>S. mitis</i>
11A-TF (2)	<i>S. mitis</i>
11A-TF (2)	<i>S. salivarius</i>
14A-TF (4)	<i>S. salivarius</i>
15A-TF	<i>L. cremoris</i>
19A-TF (1)	<i>S. sanguis</i>
21A-TF (3)	<i>S. mitis</i>
24A-TF (4)	<i>S. salivarius</i>
25A-TF	<i>L. cremoris</i>
25A-TN (2)	<i>S. salivarius</i>
26A-TF (1)	<i>S. mitis</i>
25A-TF (2)	<i>S. mitis</i>

Identificación y caracterización de cepa *Streptococcus salivarius* DSM 23307

30

Se ha aislado la cepa *Streptococcus salivarius* DSM 23307 de la nasofaringe de un sujeto humano. La cepa crece en un medio "Mitis salivarius" a 35 °C, CO<sub>2</sub> al 5%, con la morfología típica de la especie *S. salivarius*.

Forma y tamaño de la colonia: circular, 1-2 mm de diámetro.

35

Borde: continuo, liso.  
Color: Azul.

Crecimiento en agar Columbia con sangre de caballo al 5% a 37°C, CO<sub>2</sub> al 5% la cepa no es hemolítica y tiene la siguiente morfología

40

Forma y tamaño de la colonia: circular, 1-2 mm de diámetro.  
Borde: continuo, liso.  
Color: Blanco.

45 Se ha analizado la cepa *Streptococcus salivarius* DSM 23307 con el kit comercial para la identificación de estreptococos API 20 Strep. Pasadas 24 horas de incubación, según las instrucciones del fabricante, ha tenido como resultado el código 5070451, correspondiente a la especie *Streptococcus salivarius*.

Resultados obtenidos mediante API 20 Strep

50

Producción de acetoina: positivo

Hidrólisis: negativo

$\beta$ -glucosidasa: positivo

Pirrolidonil arilamidasa: negativo

5  $\alpha$ -galactosidasa: negativa

$\beta$ -glucuronidasa: positivo

Fosfatasa alcalina: positivo

Leucina arilamidasa: positivo

Arginina dihidrolasa: negativo

10 Ribosa: negativo

L-arabinosa: negativo

Manitol: negativo

Sorbitol: negativo

Lactosa: positivo

15 Trealosa: positivo

Inulina: negativo

Rafinosa: negativo

Glucógeno: negativo

20 Hemólisis b: negativo

El análisis secuencial de los genes 16S y sodA ha demostrado que la cepa identificada pertenece a la especie *S. salivarius* (identidad del 99,8%).

Actividad de *S. salivarius* DSM 23307

25

Incubación	<i>S. pyogenes</i> 2812A tipo M 1	<i>S. pyogenes</i> SF370 tipo M 1	<i>S. pneumoniae</i> 11A-TN	<i>H. influenzae</i> 3A-TF	<i>S. aureus</i>	<i>B. catarrhalis</i>
BACa	-	-	+	-	-	-
TSYE	+	+	+	-	-	-

Experimento de adhesión

30 Los ensayos de adhesión han demostrado que la cepa *Streptococcus salivarius* DSM 23307 tiene una excelente capacidad para adherirse a células HEp-2, hasta un 57%, interfiriendo con la adhesión de bacterias y hongos oportunistas.

Formulaciones

- 35
1. *Streptococcus salivarius* DSM 23307, salino.
  2. *Streptococcus salivarius* DSM 23307, polímero EG56, xantano, carboximetilcelulosa, salino.
  3. *Streptococcus salivarius* DSM 23307, silicona, Vaselina, parafina blanca blanda, estearato de magnesio.
  4. *Streptococcus salivarius* DSM 23307, maltodextrina, manitol, ácido 18 beta-glicirretínico, almidón.
  - 40 5. *Streptococcus salivarius* DSM 23307, glucosa, agua desionizada.
  6. *Streptococcus salivarius* DSM 23307, propilenglicol y/o glicerina.

En conclusión, la presente invención proporciona una nueva cepa bacteriana que pertenece a la especie *Streptococcus salivarius* con características biológicas que la convierten en la única cepa y diferente de otras cepas patentadas indicadas para el tratamiento de las infecciones anteriormente referidas.

45 Particularmente, la cepa *Streptococcus salivarius* DSM 23307 de la presente invención inhibe incluso *S. pneumoniae* (el principal agente patógeno de la OMA) en diferentes condiciones de cultivo (BACa y TSYE) y *S. pyogenes* (TSYE).

50 Esta característica la diferencia de otras cepas descritas que pertenecen a *S. salivarius* tales como *S. salivarius* 30 que posee capacidad inhibitoria exclusivamente hacia *S. pyogenes* en medio BACa y TSYE, expandiendo su rango de acción solo en ensayos realizados en TSYE.

55 Además, sorprendentemente tal y como demuestran los resultados de los ensayos SISB, la cepa *Streptococcus salivarius* DSM 23307 de la presente invención inhibe incluso patógenos importantes tales como *S. pneumoniae* 19A y *S. pyogenes* de tipo M 1, que se aíslan frecuentemente del tracto respiratorio superior.

60 Finalmente, *S. salivarius* DSM 23307, presenta algunas características biológicas, tales como sensibilidad a antibióticos, ausencia de genes de virulencia y capacidad adhesiva de hasta un 57%, que la convierten en la única cepa, bien caracterizada y distinguible de otras cepas de *S. salivarius*, particularmente *S. salivarius* 30. 1.

Bibliografia

1. Power DA, Burton JP, Chilcott CN, Dawes PJ, Tagg JR. Preliminary investigations of the colonisation of upper respiratory tract tissues of infants using a paediatric formulation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008 Dec;27(12):1261-3.  
5
2. Walls T, Power D, Tagg J. Bacteriocin-like inhibitory substance (BLIS) production by the normal flora of the nasopharynx: potential to protect against otitis media? J Med Microbiol. 2003 Sep;52(Pt 9):829-33.
- 10 3. Benga L, Goethe R, Rohde M, Valentin-Weigand P. Non-encapsulated strains reveal novel insights in invasion and survival of *Streptococcus suis* in epithelial cells. Cell Microbiol. 2004 Sep;6(9):867-81.
4. Santagati et al. ESCMID 2010 - Vienna. Poster P1295, p.130.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una cepa bacteriana aislada que pertenece a la especie *S. salivarius* depositada en el instituto Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Alemania, bajo el número de registro DSM 23307.
2. La cepa bacteriana según la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de infecciones y/o inflamaciones del tracto respiratorio superior.
- 10 3. La cepa bacteriana según la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio superior, preferiblemente para el tratamiento de infecciones que provocan enfermedades tales como otitis media aguda, otitis media recurrente, sinusitis, poliposis nasal.
- 15 4. La cepa bacteriana según la reivindicación 1 en donde las bacterias están en suspensión, liofilizadas o inactivadas, siempre que no estén muertas.
5. Composición que comprende la cepa bacteriana según la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de infecciones y/o inflamaciones del tracto respiratorio superior.
- 20 6. Composición que comprende la cepa bacteriana según la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio superior, preferiblemente para el tratamiento de infecciones que provocan enfermedades tales como otitis media aguda, otitis media recurrente, sinusitis, poliposis nasal.
- 25 7. Composición para su uso según las reivindicaciones 5 o 6 realizada mediante el liofilizado del cultivo bacteriano, mezclando bacterias liofilizadas en suspensión con agua o con otros excipientes adecuados y, opcionalmente, añadiendo otros principios activos.
- 30 8. Composición para su uso según las reivindicaciones 5 a 7 en donde la cantidad de bacterias se encuentra preferiblemente en el intervalo entre  $10^3$  y  $10^{10}$  UFC por cada gramo de composición.
- 35 9. Composición para su uso según las reivindicaciones 5 a 8 que comprende uno o más excipientes, agentes aromatizantes o soportes farmacéuticamente aceptables.
10. Composición para su uso según la reivindicación 9 en donde los excipientes usados son: caucho, xantano, carboximetilcelulosa, silicona, Vaselina, parafina blanca blanda, estearato de magnesio, maltodextrina, manitol, almidón, glucosa, glicerina, propilenglicol, y moléculas equivalentes.
- 40 11. Composición para su uso según la reivindicación 9 en donde los soportes usados son idóneos para mejorar la biodisponibilidad, la estabilidad y la resistencia del microorganismo.
- 45 12. Composición para su uso según la reivindicación 9 en donde los soportes usados mejoran la adhesión del microorganismo a la superficie mucosa tales como el copolímero bis-metoxi PEG-13 PEG-438/PPG-110 SMDI.
13. Composición para su uso según las reivindicaciones 5 a 8 que comprende agentes antiinflamatorios tales como ácido 18-beta glicirretínico.
- 50 14. Composición para su uso según las reivindicaciones 5 a 13 caracterizada en estar en cualquier forma adecuada para ser administrada tópica, oralmente o a través del tracto respiratorio.
15. Composición para su uso según la reivindicación 14 caracterizada por estar en la forma farmacéutica de crema, loción, gel, pomada, solución, suspensión, emulsión, cápsula, comprimido, polvo, gránulos, aerosol, gotas.
16. Composición para su uso según la reivindicación 15 caracterizada por estar formulada para ser administrada a través del tracto respiratorio mediante un nebulizador, con o sin propelentes.