

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 613**

51 Int. Cl.:

**A61K 35/744** (2015.01)

**A61K 31/80** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2015 E 15191268 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019 EP 3015109**

54 Título: **Barrera biológica con simeticona para su uso en el tratamiento de infecciones nasofaringotubáricas**

30 Prioridad:

**28.10.2014 IT RM20140610**

**10.06.2015 IT UB20151275**

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

**20.05.2020**

73 Titular/es:

**D.M.G. ITALIA SRL (100.0%)**

**Via Laurentina Km. 26,700**

**00071 Pomezia (Rome), IT**

72 Inventor/es:

**MERCURI, LUIGI y**

**TIBERI, LICIA**

74 Agente/Representante:

**MARTÍN BADAJOZ, Irene**

**Observaciones:**

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

**ES 2 761 613 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

Barrera biológica con simeticona para su uso en el tratamiento de infecciones nasofaringotubáricas

5 **Alcance de la invención**

La presente memoria descriptiva divulga el tratamiento profiláctico y terapéutico de infecciones de la región nasofaríngea (resfriados frecuentes, sinusitis, amigdalitis, enfermedades relacionadas con hipertrofia adenoidea, alergias respiratorias) y, en particular, del oído medio (otitis, otitis media tubárica, otitis media aguda recurrente).

10

**Antecedentes de la técnica**

La otitis media aguda (OMA) es la infección bacteriana más común en la infancia. La incidencia máxima es a la edad de 1-2 años. La tasa de riesgo de desarrollar un nuevo episodio en un plazo de un mes después de la aparición de la primera infección es del 35%. Los niños propensos a padecer otitis media son aproximadamente el 5% de pacientes que notifican tres o más episodios en un año.

15

El tratamiento de estas infecciones requiere el uso de antiinflamatorios o antibióticos para uso tópico u oral, en una cantidad considerable y durante un tiempo prolongado, especialmente en el caso de episodios recurrentes.

20

Los principales patógenos relacionados con la enfermedad son *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catharralis*. Estas bacterias colonizan la nasofaringe y se propagan a la caja del tímpano.

25

Se ha observado que aproximadamente el 75% de las bacterias asociadas con episodios de otitis media recurrente es debido a infecciones por nuevas cepas bacterianas, mientras que el 25% restante es debido a la reinfección con la misma cepa o al tratamiento infructuoso.

30

Además, la resistencia a los antibióticos es uno de los problemas de salud pública más serios en todo el mundo. El uso excesivo de antibióticos, especialmente en países occidentales, ha dado como resultado la selección de cepas resistentes a los tratamientos, algunas de las cuales incluso en todas las clases de antibióticos actualmente disponibles. La dificultad creciente en encontrar nuevas moléculas de antibiótico eficaces dirigió el interés de la investigación hacia enfoques terapéuticos alternativos, que potencialmente ofrecen mayor especificidad y seguridad, carecen de interacciones farmacológicas y la capacidad de aprovechar el modo de acción complementario de los antibióticos, reduciendo drásticamente el riesgo del desarrollo de resistencia adicional.

35

Por tanto, la prevención de enfermedades nasofaringotubáricas en general, y de OMA en particular, es ahora un objetivo principal de la atención médica pediátrica.

40

Recientemente, se ha demostrado la importancia de la microbiota normal en la protección contra las infecciones de las vías respiratorias altas, y la carencia de bacterias interferentes capaces de inhibir el crecimiento de patógenos comunes del oído, concretamente estreptococos alfa, se ha asociado con una mayor incidencia de reinfección en pacientes con amigdalitis faríngea estreptocócica. Se encontraron cantidades menores de estreptococos alfa en la nasofaringe de niños propensos a padecer otitis media que en los no propensos, y en pacientes con otitis media secretora en comparación con niños sanos.

45

Estudios experimentales han demostrado que la administración de estreptococos mediante pulverización, tales como *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus oralis*, en pacientes con otitis media aguda interfiere y/o inhibe el crecimiento de microorganismos patógenos responsables de la enfermedad.

50

Una cepa probiótica usada específicamente para higiene oral y contra la halitosis, *S. salivarius* K12, se ha administrado por vía oral a un grupo de niños que padecen OMA a través de una composición que comprende; el estudio ha revelado que en un pequeño porcentaje de pacientes tratados, la cepa de *S. salivarius* K12 puede colonizar las vías respiratorias altas mejorando los síntomas de la enfermedad [Power D.A. *et al.* 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, 27: 1261-1263].

55

Los estudios llevados a cabo por Santagati *et al.* han permitido la selección de una nueva cepa de *S. salivarius* como posible barrera biológica contra patógenos en las vías respiratorias. [Santagati *et al.* Bacteriocin-producing oral streptococci and inhibition of respiratory pathogens. FEMS Immunol Med Microbiol. 2012,65:23-31]. La nueva cepa se aisló del tracto nasofaríngeo de un voluntario sano. La nueva cepa bacteriana pertenece a la especie *Streptococcus salivarius*, y se ha depositado en el Leibniz-Institut DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH con el número de depósito DSM 23307. Estudios de caracterización de cepas han demostrado que *S. salivarius* DSM 23307 tiene una fuerte actividad inhibidora *in vitro* contra *S. pneumoniae*, es estable en diferentes condiciones de crecimiento y tiene actividad inhibidora contra serotipos multirresistentes a antibióticos particularmente virulentos responsables de infecciones invasivas, tales como cepas de *S. pneumoniae* 19 A. Además, la cepa recién identificada tiene actividad inhibidora contra *S. pyogenes* de tipo M-1, adhesión a

60

65

células HEP-2 (células epiteliales de carcinoma laríngeo humano) hasta el 57%, carencia de genes de virulencia.

La solicitud de patente internacional WO2011/125086 propone el uso de la cepa bacteriana de *Streptococcus salivarius* DSM 23307 para tratar infecciones de las vías respiratorias altas.

Ahora, se ha observado que la actividad terapéutica bien demostrada de esta cepa bacteriana puede consolidarse e implementarse mediante la adición de otros principios activos, que pueden ejercer una acción adicional respecto a complicaciones o efectos secundarios, que se establecen con la infección bacteriana. Por tanto, una acción mucolítica adicional puede ser particularmente útil en el establecimiento de una acción terapéutica mejorada.

El moco nasal, así como el moco de otras regiones del cuerpo, es una sustancia viscoelástica que contiene el 3% de glucoproteína mucina, el 2% de lípidos y electrolitos y el 95% restante de agua. El alto nivel de hidratación del moco es debido a la capacidad del oligosacárido que se une a la mucina de atraer y contener moléculas de agua, también debido a la capacidad de polimerización de la mucina, dando como resultado cadenas de peso molecular alto. La mucina también presenta dominios no glucosilados, que albergan cisteínas en los extremos, formando las regiones hidrófobas de la mucina y provocando una distorsión del filamento de la proteína. Estas regiones son cruciales para la interacción entre mucinas, la agregación de polímeros y la posterior gelificación.

Aunque, desde un punto de vista molecular, las interacciones de la reticulación entre la mucina no están claras, es un punto común que se basen en interacciones hidrófobas y electrostáticas no covalentes con dominios no glucosilados, fundamentales para determinar el nivel de gelificación, la reología/densidad y el volumen del moco nasal.

Los polímeros de simeticona, anfóteros y solubles en agua, debido a mecanismos fisicoquímicos puros, son capaces de intercalarse entre las glucoproteínas del moco y alterar las débiles interacciones hidrófobas/electrostáticas. Tal alteración de la estructura del moco con el consiguiente debilitamiento de las fuerzas internas entre los polímeros de glucoproteína y la densidad, reduce la viscosidad y el volumen del moco.

Por tanto, desde el punto de vista terapéutico, la asociación de simeticona con la cepa bacteriana descrita es particularmente interesante para el tratamiento de las infecciones bacterianas de las vías respiratorias altas.

La solicitud de patente estadounidense n.º 2011/268669 divulga el uso de simeticona para tratar estados inflamatorios, o inflamación de las vías respiratorias altas, sola o en combinación con otros principios activos.

El documento "ProbiophilusProbiotic" publicado en la página de internet URL:[https://web.archive.org/web/20130629080242/http://herbasante.ca/2012/en/products/immune\\_system.php?cat0immune\\_system&prod=probiophilus](https://web.archive.org/web/20130629080242/http://herbasante.ca/2012/en/products/immune_system.php?cat0immune_system&prod=probiophilus) el día 29/07/2013, describe una composición que comprende la bacteria de la cepa de *Streptococcus salivarius* subesp. *Thermophilus* (R-0083) y simeticona.

La solicitud de patente estadounidense 2004/185032 describe la combinación de probióticos y simeticona para su uso en el tratamiento de la otitis media.

Tras la identificación de la cepa bacteriana de *S. salivarius* DSM 23307, sus propiedades terapéuticas y su uso en las composiciones farmacéuticas para el tratamiento de infecciones de las vías respiratorias, todavía se siente intensamente la necesidad de identificar asociaciones particulares de componentes en combinación con tal cepa bacteriana lo que lleva a la composición de la que forman parte a un efecto técnico mejorado para el tratamiento y la prevención de enfermedades otorrinolaringológicas bacterianas o virales.

### Sumario de la invención

En un primer aspecto de la invención, se refiere a la asociación de al menos la cepa bacteriana de *Streptococcus salivarius* DSM 23307 y simeticona y/o PEG14-dimeticona, como principio activo para su uso en el tratamiento y la prevención de la inflamación e infección nasofaringotubáricas.

En un segundo aspecto, la invención se refiere a la composición que comprende la asociación de al menos la cepa bacteriana de *Streptococcus salivarius* DSM 23307 y simeticona y/o PEG14-dimeticona, que realiza la función de barrera local en el tratamiento y la prevención de la inflamación e infección nasofaringotubáricas.

En un tercer aspecto, la invención proporciona un producto elaborado a partir de la composición que comprende la asociación de al menos la cepa bacteriana de *S. salivarius* DSM 23307 y simeticona o PEG14-dimeticona reconstituida en un disolvente adecuado de manera que pueda administrarse a través de un frasco de pulverización de atomizador en la región nasofaringotubárica.

En un cuarto aspecto, la invención proporciona un kit para un uso más fácil de la composición según la invención por el usuario final.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un método de tratamiento profiláctico y/o terapéutico de infecciones y/o inflamaciones nasofaringotubáricas útil, en particular, en el tratamiento preventivo de la otitis media aguda en la población pediátrica, concretamente con una historia de otitis media aguda recurrente.

- 5 Las ventajas, las características y los modos de empleo de la presente invención resultará evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de algunas realizaciones de la misma, proporcionadas a modo de ejemplo y no de limitación.

#### Descripción detallada de la invención

- 10 Se conoce el uso de composiciones que comprenden determinadas cepas de *S. salivarius* en el tratamiento de la otitis media a partir de las solicitudes de patente WO 2004/072272 y WO 2011/125086.

- 15 En particular, en la solicitud de patente internacional WO 2011/125086, el solicitante ha demostrado la eficacia de la cepa de *S. salivarius* DSM 23307 como probiótico que puede competir con patógenos respiratorios. Las composiciones que comprenden dicho microorganismo son una herramienta terapéutica útil en el tratamiento y la prevención de infecciones de las vías respiratorias altas. La capacidad de interferir con el crecimiento de infecciones por microorganismos patógenos de las vías respiratorias altas proporciona un medio importante de defensa contra patógenos. Entre los diversos mecanismos que contribuyen al bacteriano, existe la competencia por los sitios de adhesión celular. Cuando la flora bacteriana endógena está presente sobre la superficie que va a colonizarse, ocupando espacio, previene eficazmente el acceso al patógeno y la adhesión a la superficie celular, bloqueando de ese modo la colonización, el crecimiento y la posterior infección por cepas patógenas.

- 25 Ahora, se ha encontrado sorprendentemente que la asociación de *S. salivarius* DSM 23307 y simeticona y/o el derivado de la misma, proporciona a la composición que la comprende con un efecto sinérgico tal que tiene una eficacia superior a la obtenida mediante el uso de composiciones que sólo comprenden la cepa bacteriana, realizando una acción útil eficaz en el tratamiento y la prevención de patologías nasofaringotubáricas, tales como la otitis media aguda, particularmente en pacientes con una historia de otitis media aguda recurrente.

- 30 La asociación según la invención comprende al menos microorganismos de la cepa de *S. salivarius* DSM23307 y simeticona o el derivado de la misma. El solicitante ha demostrado experimentalmente que en la asociación particular de la invención, con una acción combinada, *Streptococcus* y simeticona dan lugar a un principio activo con capacidad aumentada para reducir la tensión superficial del moco nasal y para restablecer la barrera biológica protectora frente a patógenos para su uso en el tratamiento y la prevención de infecciones nasofaringotubáricas.

- 35 En la invención, la asociación de *S. salivarius* DSM 23307 y simeticona comprende además microorganismos que pertenecen a la cepa de *Streptococcus oralis* 89a. *Streptococcus oralis* 89a es un habitante normal de la garganta humana, es la especie predominante en las vías respiratorias altas en individuos sanos, niños y adultos. Se adhiere al tejido epitelial de la garganta, y tiene la capacidad de persistir en la garganta y de interferir *in vitro* e *in vivo* con diferentes serotipos de estreptococos del grupo A (GAS).

- 40 Roos *et al.* han demostrado que en un estudio de seguimiento de tres meses de niños que había recibido una pulverización nasal que comprendía una composición con *S. oralis* 89a, se redujo la tasa de recaída de la infección en comparación con la administración de placebo [Roos *et al.* Effect of recolonisation with interfering  $\alpha$  streptococci on recurrences of acute and secretory otitis media in children: randomized placebo controlled trial. Br. Med. J. 2001; 322:1-4]. En general, el 42% de los niños que habían recibido tal pulverización durante el periodo de estudio no experimentaron otitis media aguda y en la última visita presentaron una membrana timpánica normal en comparación con el 22% de los niños tratados con placebo. Además, el 31% de los niños tratados que no desarrollaron formas recurrentes de OMA, en la última visita mostraron la aparición de una forma secretora de otitis media en comparación con el 56% en el grupo de placebo. En conclusión, el estudio de Roos *et al.* ha demostrado que después de la administración de  $\alpha$ -estreptococos con actividad inhibidora contra patógenos comunes de otitis media, la recolonización bacteriana disminuyó, aunque el nivel de fracaso del tratamiento se mantuvo alto.

- 55 El solicitante ha encontrado sorprendentemente que la asociación de la cepa de *S. salivarius* DSM 23307, *Streptococcus oralis* 89a y simeticona y/o el derivado de la misma, proporciona un efecto sinérgico notable a la composición que comprende una combinación de este tipo con un eficacia claramente superior a la obtenida mediante el uso de composiciones que comprenden los componentes individuales y la composición que comprende la asociación de *S. salivarius* DSM 23307 y simeticona, realizando una acción útil eficaz y más completa en el tratamiento y la terapia preventiva de patologías nasofaringotubáricas, tales como otitis media aguda, particularmente en pacientes con una historia de otitis media aguda recurrente.

En la asociación según la invención, las dos cepas bacterianas, *S. salivarius* DSM 23307 y *Streptococcus oralis* 89a, pueden estar en la proporción de 98:2 expresada como ufc (unidades formadoras de colonias).

- 65 Las composiciones que comprenden la asociación de *Streptococcus* y simeticona en las dos variantes descritas, es decir la asociación de *S. salivarius* DSM 23307, *Streptococcus oralis* 89a y simeticona, y la asociación de *S.*

*salivarius* DSM 23307 y simeticona, puede comprender además uno o más vehículos, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente, también puede comprender principios activos adicionales.

5 Según la invención, las bacterias se proporcionan preferiblemente en forma liofilizada. La preparación de la composición de la invención que comprende estreptococos y simeticona puede implementarse mezclando y disolviendo el cultivo de bacterias liofilizadas en un disolvente adecuado.

10 Un ejemplo de disolvente adecuado para la solubilización de la(s) cepa(s) bacteriana(s) liofilizada(s) según la invención es una solución salina tamponada isotónica con un pH que oscila entre 6,9 y 7,3, siendo preferiblemente el pH 7,0, que comprende el copolímero de PEG/PPG (INCI: copolímero de bis-PEG13 metoxi-PEG-438/PPG-110 SMDI), y los mismos sabores y simeticona; la osmolaridad del disolvente está entre 250 mOsm y 350 mOsm, preferiblemente 300 mOsm. El valor de pH igual a 7,0 y la osmolaridad de 300 mOsm de la solución salina en la que se disuelven los polvos liofilizados se logran mediante el uso del sistema tampón que consiste en fosfato de sodio monobásico/fosfato de sodio dibásico y cloruro de sodio. Según la invención, también pueden usarse otros sistemas tampón conocidos por el experto del sector.

20 Según la invención, la cantidad de simeticona y/o el derivado de la misma, en dicho disolvente oscila entre el 0,0005 y el 10,00% en peso. Alternativamente, en una realización particularmente preferida de la invención, la simeticona también se proporciona como un polvo liofilizado. La mezcla de bacterias y polvo liofilizado de simeticona se produce a través de un procedimiento específico basado en el método convencional de fermentación y liofilización conocido por los expertos del sector con modificaciones y adaptaciones específicas. A modo de ejemplo, un procedimiento convencional para la obtención de bacterias liofilizadas se describe en la patente italiana n.º 0001338516.

25 Alternativamente, en otra realización particularmente preferida de la composición según la invención, la simeticona se proporciona en forma liofilizada junto con los microorganismos que deben reconstituirse en el disolvente que comprende la solución salina isotónica tamponada que comprende el copolímero de PEG/PPG (nombre de INCI: copolímero de bis-metoxi-PEG13 PEG-438/PPG-110 SMDI) y aromas.

30 Proporcionar simeticona en forma liofilizada junto con los microorganismos es un aspecto peculiar de la invención dado que, siendo la simeticona una molécula altamente insoluble en disolución acuosa, esto podría no ser miscible en el disolvente isotónico tamponado a pH 7,0 en el que se reconstituyen las bacterias liofilizadas. La liofilización conjunta de estreptococos y simeticona aumenta la biodisponibilidad de esta última, lo que puede contribuir más a la acción sinérgica con la bacteria para determinar el efecto final de la composición.

35 En la invención se ha usado un derivado de simeticona altamente soluble, concretamente, PEG14-dimeticona. La suspensión reconstituida final contiene estreptococos en una cantidad que oscila entre  $3 \times 10^5$  y  $3 \times 10^{14}$  ufc (unidades formadoras de colonias) por gramo de composición en un volumen de 10-50 ml, preferiblemente  $1-5 \times 10^{11}$  ufc por gramo de composición en un volumen de 10-15 ml.

40 Ejemplos de excipientes adicionales que pueden usarse en la composición según la invención son goma xantana, carboximetilcelulosa, silicona, petrolato, petrolato blanco, estearato de magnesio, maltodextrina, manitol, almidón, glucosa, glicerina, propilenglicol y similares.

45 Dichas composiciones también pueden incluir portadores adecuados para aumentar la biodisponibilidad, la estabilidad y la tolerancia de los microorganismos.

50 Dicha composición puede incluir además portadores para mejorar adicionalmente la adhesión del microorganismo en la superficie mucosa tal como el polímero de PEG/PPG (copolímero de bis-metoxi-PEG 438 PEG-13/PPG-110 SMDI), un polímero termosensible capaz de aumentar la viscosidad, y por tanto la adhesividad con temperaturas crecientes.

La composición puede estar en cualquier forma adecuada para administrarse a través de las vías respiratorias.

55 En la presente descripción, por "administración a través de las vías respiratorias" se entiende administración intranasal o inhalación.

60 Ejemplos de formas adecuadas para la administración son disoluciones, suspensiones, emulsiones, pulverizaciones, gotas, pomada, gel.

Preferiblemente, las composiciones pueden formularse para administrarse a través de las vías respiratorias mediante una pulverización de nebulizador con o sin propelentes.

65 Las dosificaciones y el momento de la ingesta deben determinarse por el médico basándose en el estado de salud general del paciente y en la gravedad de los estados clínicos del mismo.

## ES 2 761 613 T3

Generalmente, se recomiendan dos pulverizaciones en cada fosa nasal o en la boca diariamente durante 7 días al mes durante 3/5 meses.

5 La solución salina, en la que las bacterias liofilizadas deben disolverse, aparece como una disolución transparente, incolora, ligeramente viscosa, con un olor característico, cuya formulación es la siguiente:

Copolímero de bis-metoxi-PEG13 PEG438/PPG SMDI 110	2,0% en peso
Dihidrogenofosfato de sodio	0,15% en peso
Fosfato de sodio dibásico	0,40% en peso
Cloruro de sodio	0,60% en peso
PEG14-dimeticona	0,25% en peso
Saborizantes	0,10% en peso
Agua purificada	c.s. hasta alcanzar 100

Esta solución salina se esteriliza mediante filtración hasta 0,2 µM.

10 Un objeto de la presente memoria descriptiva también es un producto que consiste en un sobre termosellado en formato barra que contiene la mezcla de bacterias liofilizadas, es decir la mezcla de *S. salivarius* DSM 23307 y *S. oralis* 89a, o *S. salivarius* DSM 23307 solo, y un agente antiplaquetario liofilizado, y en un vial que contiene 10 ml de solución salina, tal como se describió anteriormente, en el que la mezcla liofilizada se disuelve y se pulveriza con un boquilla.

15 En el sobre termosellado en formato barra que contiene la mezcla de bacterias liofilizadas y el agente antiplaquetario están contenidos 2,3 g de polvo liofilizado que comprende al menos  $260 \times 10^9$  ufc/g de las dos bacterias juntas, en el que *S. salivarius* DSM 23307 representa el 98% en ufc y *Streptococcus oralis* 89a representa el 2% en ufc. Después del mezclado y la disolución del polvo liofilizado contenido en el sobre termosellado en el volumen (10 ml) de solución salina contenido en el vial, cada ml del producto resuspendido contiene al menos  $25 \times 10^9$  ufc y cada volumen de pulverización de 100 µl de pulverizado usando la pulverización de nebulizador proporcionado contiene al menos  $2,5 \times 10^9$  ufc. La disolución final se asemeja a una disolución lechosa con polvo suspendido y olor característico.

20  
25 La composición final lista para su uso que comprende la asociación de la cepa bacteriana de *S. salivarius* DSM 23307, la cepa bacteriana de *Streptococcus oralis* 89a y simeticona, o la asociación de la cepa bacteriana de *S. salivarius* DSM 23307 y simeticona, según esta memoria descriptiva, en el disolvente descrito anteriormente permite la administración a través de las vías respiratorias de forma instantánea por el usuario final en un periodo de tiempo de 7 días, en el que las bacterias en disolución mantiene su vitalidad.

30 La invención también proporciona un método de tratamiento que consiste en al menos competir en la colonización de la región nasofaringotubárica por microorganismos responsables de la aparición de enfermedades bacterianas o virales. El tratamiento consiste en la administración de una cantidad eficaz de la composición a un sujeto, o paciente, que lo necesita. El tratamiento está dirigido a determinar la curación del sujeto, o paciente, que está sometiéndose a tratamiento, o reducir la gravedad de la sintomatología relacionada con la infección. El tratamiento se lleva a cabo administrando a través de las vías respiratorias del paciente la composición según la invención. Las dosificaciones y el momento de la ingesta deben determinarse por un médico basándose en el estado de salud general del paciente y la gravedad del estado clínico. En una realización adicional, el método de tratamiento puede incluir una etapa de tratamiento previo del paciente para reducir la población de la microflora normal que incluye la cepa bacteriana patógena particular que va a inhibirse. Tal tratamiento previo puede llevarse a cabo mediante administración de antibióticos. Un ejemplo de antibióticos adecuados para este propósito es amoxicilina + ácido clavulánico. También pueden usarse clorexidina, eritromicina, penicilina y otros agentes antibióticos conocidos por el experto del sector.

40  
45 Con el fin de evaluar la eficacia y la tolerancia de la composición según la invención, se ha llevado a cabo un estudio aleatorizado controlado con placebo, de doble ciego.

Los resultados clínicos recogidos están analizándose y evaluándose actualmente.

50 Aspectos adicionales de la invención se ilustrarán ahora a modo de ejemplo y no con propósitos de limitación en los ejemplos facilitados a continuación.

### Ejemplos

55 Ejemplo 1: formulación de la solución salina isotónica que comprende una mezcla de simeticona y PEG14-dimeticona, en la que deben reconstituirse los microorganismos liofilizados.

a) Formulación del disolvente:

Componente	Cantidad
------------	----------

## ES 2 761 613 T3

Copolímero de bis-Metoxi-PEG13 PEG438/PPG 110 SMDI	0,01-10% p/p
Fosfato de sodio monobásico	c.s. hasta alcanzar pH 7,00 y 300 mOsm
Fosfato de sodio dibásico	
Cloruro de sodio	
Simeticona/PEG14-dimeticona	0,0005-10,00% p/p
Saborizantes	0,0001-0,50% p/p
Agua desionizada	c.s. hasta alcanzar el 100% p/p

b) Formulación de las bacterias liofilizadas (*Streptococcus salivarius* DSM 23307 solo):

Componente	Cantidad	Barra en peso
<i>Streptococcus salivarius</i> DSM 23307	$3 \times 10^5 > 3 \times 10^{14}$ ufc/g	1-10 g por barra

5 O

b1) Formulación de las bacterias liofilizadas:

Componente	Cantidad	Barra en peso
<i>Streptococcus salivarius</i> DSM 23307 y <i>Streptococcus oralis</i> 89a (98:2 en ufc)	$3 \times 10^5 > 3 \times 10^{14}$ ufc/g	de 1 a 10 g por barra

10 Ejemplo 2: formulación de la solución salina isotónica sin simeticona en la que deben reconstituirse los microorganismos liofilizados.

b) Formulación del disolvente:

Componente	Cantidad
Copolímero de bis-Metoxi-PEG13 PEG438/PPG 110 SMDI	0,01-10% p/p
Fosfato de sodio monobásico	c.s. hasta alcanzar pH 7,00 y 300 mOsm
Fosfato de sodio dibásico	
Cloruro de sodio	
Saborizantes	0,0001-0,50% p/p
Agua desionizada	c.s. hasta alcanzar el 100% p/p

15

b) Formulación de las bacterias liofilizadas (*Streptococcus salivarius* DSM 23307 solo):

Componente	Cantidad	Barra en peso
<i>Streptococcus salivarius</i> DSM 23307	$3 \times 10^5 > 3 \times 10^{14}$ ufc/g	1-10 g por barra

O

20

b1) Formulación de las bacterias liofilizadas (*Streptococcus salivarius* DSM 23307 y *Streptococcus oralis* 89a):

Componente	Cantidad	Barra en peso
<i>Streptococcus salivarius</i> DSM 23307 y <i>Streptococcus oralis</i> 89a (98:2 en ufc)	$3 \times 10^5 > 3 \times 10^{14}$ ufc/g	de 1 a 10 g por barra

**REIVINDICACIONES**

1. Asociación que comprende al menos la cepa bacteriana de *Streptococcus salivarius* DSM 23307, simeticona y/o PEG14-dimeticona, y que comprende además la cepa bacteriana de *Streptococcus oralis* 89a.
2. Asociación según la reivindicación 1, en la que *Streptococcus salivarius* DSM 23307 y *Streptococcus oralis* 89a están en la proporción de 98:2 expresada como ufc.
3. Asociación según las reivindicaciones 1-3, en la que la asociación es para su uso en el tratamiento y la profilaxis de inflamaciones e infecciones de las vías respiratorias altas.
4. Asociación según la reivindicación 1 ó 2, en la que la asociación es para su uso en el tratamiento y la terapia preventiva de patologías nasofaringotubáricas, preferiblemente otitis media aguda.
5. Composición caracterizada por el hecho de comprender la asociación según la reivindicación 1, y que comprende además uno o más agentes portadores, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.
6. Composición según la reivindicación 5, en la que *Streptococcus salivarius* DSM 23307 y *Streptococcus oralis* 89a están en la proporción de 98:2 expresada como ufc.
7. Composición según la reivindicación 5 ó 6, para uso médico.
8. Composición según la reivindicación 5, para su uso en el tratamiento de inflamaciones e infecciones de las vías respiratorias altas.
9. Composición según la reivindicación 7, para su uso en el tratamiento y la terapia preventiva de patologías nasofaringotubáricas, preferiblemente otitis media aguda.
10. Composición según las reivindicaciones 5-6, caracterizada porque las bacterias liofilizadas se disuelven en un disolvente salino isotónico tamponado a pH 7,0 que comprende copolímero de bis-metoxi-PEG13 PEG438/PPG 110 SMDI, simeticona y/o PEG14-dimeticona, y saborizantes, que tiene una osmolaridad de 300 mOsm.
11. Composición según las reivindicaciones 5-6, en la que las bacterias liofilizadas y simeticona y/o PEG14-dimeticona, están en forma de mezcla liofilizada disuelta en un disolvente isotónico salino tamponado a pH 7,0 que comprende copolímero de bis-metoxi-PEG13 PEG438/PPG 110 SMDI y saborizantes, que tiene una osmolaridad de 300 mOsm.
12. Composición según las reivindicaciones 5-6 y 10-11, en la que la suspensión bacteriana reconstituida final contiene estreptococos en una cantidad que oscila entre  $3 \times 10^5$  y  $3 \times 10^{14}$  ufc (unidades formadoras de colonias) por gramo de composición en un volumen de 10-15 ml.
13. Composición según la reivindicación 6, en la que la suspensión bacteriana reconstituida final contiene estreptococos en una cantidad igual a  $1-5 \times 10^{11}$  ufc por gramo de composición en un volumen de 10-15 ml.
14. Composición según la reivindicación 10, caracterizada porque se disuelven de 1 a 10 g de estreptococos ( $3 \times 10^5$  -  $3 \times 10^{14}$  ufc/g) en 10-15 ml de solución salina isotónica que tiene la formulación:

Copolímero de bis-metoxi-PEG13 PEG438/PPG 110 SMDI	0,01-10% p/p
Fosfato de sodio monobásico	c.s. hasta alcanzar pH 7,00 y 300 mOsm
Fosfato de sodio dibásico	
Cloruro de sodio	
Simeticona/PEG14-dimeticona	0,0005-10,00% p/p
Saborizante	0,0001-0,50% p/p
Agua desionizada	c.s. hasta alcanzar un 100% p/p

15. Composición según la reivindicación 11, caracterizada porque se disuelven de 1 a 10 g de estreptococos ( $3 \times 10^5$  -  $3 \times 10^{14}$  ufc/g) en 10-15 ml de solución salina isotónica que tiene la formulación:

Copolímero de bis-metoxi-PEG13 PEG438/PPG 110 SMDI	0,01-10% p/p
Fosfato de sodio monobásico	c.s. hasta alcanzar pH 7,00 y 300 mOsm
Fosfato de sodio dibásico	
Cloruro de sodio	

## ES 2 761 613 T3

Saborizante	0,0001-0,50% p/p
Agua desionizada	c.s. hasta alcanzar un 100% p/p

16. Composición según las reivindicaciones 5-6 y 10-15, en una forma adecuada para la administración a través de las vías respiratorias, para administración intranasal, para administración por inhalación.
- 5 17. Composición según la reivindicación 16, en forma de disolución, suspensión, emulsión, pulverización, gotas, pomada, gel.
18. Kit que comprende:
- 10 (i) vial estéril de 10-15 ml que contiene solución salina isotónica estéril tamponada a pH 7,0 que comprende copolímero de PEG13-metoxi-PEG438/PPG 110 SMDI, simeticona y/o PEG14-dimeticona, y saborizantes;
- 15 ii) sobre termosellado en formato de barra que contiene la asociación liofilizada de al menos la cepa bacteriana de *Streptococcus salivarius* DSM 23307;
- iii) atomizador de pulverización esterilizado con tapa protectora;
- iv) prospecto de información con instrucciones para el montaje, uso y almacenamiento del producto.
- 20 19. Kit que comprende:
- i) vial estéril de 10-15 ml que contiene solución salina isotónica estéril tamponada a pH 7,0 que comprende copolímero de PEG13-metoxi-PEG438/PPG 110 SMDI, y saborizantes;
- 25 ii) sobre termosellado en formato de barra que contiene la mezcla de material liofilizado de al menos la cepa bacteriana de *Streptococcus salivarius* DSM 23307 y simeticona y/o PEG14-dimeticona;
- iii) atomizador de pulverización esterilizado con tapa protectora;
- 30 iv) prospecto de información con instrucciones para el montaje, uso y almacenamiento del producto.
20. Kit según las reivindicaciones 18-19, en el que el sobre termosellado en formato de barra que contiene la mezcla de material liofilizado de al menos la cepa bacteriana de *Streptococcus salivarius* DSM 23307 y simeticona y/o PEG14-dimeticona, contiene además la cepa bacteriana de *Streptococcus oralis* 89a en la proporción de 98:2 expresada como ufc.
- 35