

**DESCRIÇÃO**  
**DA**  
**PATENTE DE INVENÇÃO**

**N.º 93.141**

**REQUERENTE:** EVA ELISABETH GRAHN e STIG EDVIN FOLKE HOLM, suecos, residentes, respectivamente, em Bondegatan 32, S-902 54 Umã, Suécia e em Gimonsvägen 25, S-902 40 Umã, Suécia,

**EPÍGRAFE:** "Processo para a preparação de composições farmacêuticas contendo certas estirpes de estreptococos apropriadas para o tratamento de amigdalites"

**INVENTORES:**

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

Suécia, 15.02.1989, sob o Nº 8900510-2,

4.

Eva Elisabeth Grahn e Stig Edvin Folke Holm

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS  
CONTENDO CERTAS ESTIRPES DE ESTREPTOCOCOS APROPRIADAS  
PARA O TRATAMENTO DE AMIGDALITES"

A presente invenção refere-se a preparações farmacêuticas para a profilaxia e/ou para o tratamento de amigdalites  $\beta$ -estreptocócicas.

Antecedentes

A amigdalite que consiste numa inflamação das amígdalas, é um problema de saúde muito corrente. Calcula-se que aproximadamente 300.000 pessoas são afectadas cada ano pela amigdalite aguda na Suécia. Cerca de 30 a 50% destes casos são causados pelo  $\beta$ -estreptococos. A amigdalite é tratada habitualmente com penicilina, por exemplo, fenoximetil-penicilina, mas em cerca de 10 a 25% dos casos o tratamento não é eficaz e o doente é afectado por amigdalite recorrente. A amigdalite é particularmente corrente nos centros de dia, nas escolas e também nas famílias, onde as pessoas estão em contacto próximo entre si, ocorrendo diversas oportunidades de infecção. As consequências são o tratamento médico recorrente, participações da doença e tratamento com penicilina o que constitui não somente um grande problema de saúde mas também um problema económico.

Os motivos para a frequência relativamente elevada de tratamentos enifcazes, supõem-se depender, à parte as deficiências locais nas defesas de imunidade do doente e deficiências imunológicas gerais, da actividade antibiótica inadequada no local da infecção. Este último facto inclui factores como a anuência do doente à medicação, a dosagem particular de penicilina, número de doses e a absorção reduzida do fármaco. Também tem sido referida a inactivação da penicilina pela  $\beta$ -lactamase produzida pelas bactérias, resultando numa concentração de penicilina insuficiente no foco infeccioso. Outros factores relacionados com tratamentos ineficazes da amigdalite  $\beta$ -estreptocócica são as perturbações da flora normal resultando numa susceptibilidade acrescida às infecções estreptocócicas e tolerância à penicilina dos  $\beta$ -estreptocócicos do grupo A.

Como se sabe, a interferência das bactérias entre si na flora da garganta pode desempenhar um importante papel na amigdalite. Tem-se demonstrado que certas estirpes de estreptococos inibem o crescimento dos  $\beta$ -estreptococos produtores da infecção corrente. Este facto aplica-se particularmente a certos  $\alpha$ -estreptococos. As pessoas atingidas pelas infecções recorrentes mencionadas anteriormente têm, frequentemente, fraca inibição dos  $\alpha$ -estreptococos na flora normal da gargante, embora as pessoas transportadoras destes  $\alpha$ -estreptococos raramente apresentem amigdalite.

Sanders et al. (Sanders, C., Nelsen, G. Sanders, E., "Bacterial interference", II. Epidemiological determinants of the antagonistic activity of the normal throat flora against group A

streptococci. Infection and Immunity 16; 1977, p. 599-603, provaram que certas estirpes de Streptococcus viridans inibem o desenvolvimento dos estreptococos do grupo A (EGA). Sanders tambem demonstrou um efeito inibidor dos  $\alpha$ -estreptococos que ocorrem normalmente sobre os EGA nas crianças infectadas.

O papel protector dos  $\alpha$ -estreptococos da garganta contra as infecções  $\beta$ -estreptocócicas tambem foi demonstrado por Grahn e Holm (Grahn, E., Holm, S. E.; Bacterial interference in the throat flora during a streptococcal tonsillitis out break in an apartment house area. Zentralblatt für Bakteriologia Mikrobiologia und Hygiene A, 256: 72-79, 1983) e Roos et al. (Roos, K., Grahn, E., Holm, S. E.: Evaluations of betalactamase activity and microbial interference in treatment failures of acute streptococcal tonsillitis., "Scandinavian Journal of Infection Diseases", 18; 1986, p. 313-19. Tambem explicaram que a falta de interferência do  $\alpha$ -estreptococos é uma das razões principais do tratamento frequentemente enifcaz da amigdalite estreptocócica.

Além disso, Beck (Interference by an  $\alpha$ -hemolytic streptococcus of  $\beta$ -hemolytic pathogenic streptococci, "Inflamation", 3; 1979, 463-465 encontrou uma estirpe de Streptococcus viridans com uma capacidade inibidora grande sobre os EGA e sugeriu a "implantação" desta estirpe nas pessoas com amigdalite estreptocócica recorrente. Tambem foi apresentado anteriormente um relatório idêntico por Sprunt et al. (Sprunt K., Leidy G., Redman W.; Abnormal colonisation of neonates in an ICV: Conversion to normal colonisation by pharyngeal implantation of alpha-hemolytic streptococcus strain 215 ; "Pediatr Res", 14; 1980, 308-313, que implantou

uma estirpe de  $\alpha$ -estreptococos na nasofaringe de 22 crianças suspeitas de perigo de infecção. A implantação foi bem sucedida em 16 das crianças e modificou a flora normal em 7 de modo a que a estirpe implantada foi a única estirpe de  $\alpha$ -estreptococos a detectar-se 4 a 18 dias após a implantação.

As bactérias da flora normal inibem a bactéria invasora de diferentes formas e os factores remanescentes são, por exemplo, a competição por factores de crescimento importantes, as variações de pH, a acumulação de resíduos, a formação de peróxido, toxinas e enzimas, bacterianas e ainda a produção de substâncias conhecidas como bactericidas. Os bactericidas conhecidos são muito idênticos aos antibióticos, mas diferem pelo facto de terem um efeito muito selectivo e não perturbarem a importante flora bacteriana aneróbica. O efeito inibidor dos  $\alpha$ -estreptococos sobre os  $\beta$ -estreptococos tem mostrado depender, em grande medida, na presença de bactericidas produzidos por  $\alpha$ -estreptococos. Existe portanto a necessidade de preparações farmacêuticas eficazes para a profilaxia e tratamento da amigdalite  $\beta$ -estreptococos.

#### Descrição da Invenção

Num aspecto da presente invenção proporcionam-se preparações farmacêuticas para a profilaxia e/ou tratamento da amigdalite  $\beta$ -estreptocócica cuja preparação é caracterizada por incluir pelo menos uma estirpe de microrganismos viável escolhida no grupo constituído por estirpes de Streptococcus sanguis II com os números de depósito NCIB 40104, NCIB 40105 e NCIB 40106, a estir

pe de Streptococcus mitis com o número de depósito NCIB 40107 e estirpes de estreptococos com essencialmente a mesma capacidade inibidora do  $\beta$ -estreptococos das estirpes depositadas, num meio aceitável em farmácia em que os microrganismos mantêm a sua viabilidade.

Num outro aspecto da presente invenção as preparações citadas anteriormente são utilizadas para a profilaxia e o tratamento da amigdalite, possivelmente após um período de penicilina. Outras características desta invenção são evidentes a partir das reivindicações seguintes.

Num outro aspecto da presente invenção proporciona-se um processo para a preparação das composições mencionadas anteriormente.

Verificou-se que as preparações farmacêuticas de acordo com a presente invenção, são particularmente eficazes na profilaxia e no tratamento da amigdalite  $\beta$ -estreptocócica. Nas experiências descritas em seguida, as preparações de acordo com a presente invenção, num aspecto preferido em que as quatro estirpes diferentes de  $\alpha$ -estreptococos estão simultaneamente presentes, verificou-se eliminarem entre 95 a 98% de  $\beta$ -estreptococos isolados em três locais, na Suécia. As associações de diversas estirpes de microrganismos mencionados são igualmente eficazes, mas o melhor efeito definitivo que já se obteve, foi através da presença simultânea das quatro estirpes. Particularmente, a estirpe NCIB 40104 é, isoladamente, muito eficaz, enquanto que as três estirpes restantes não são, separadamente, tão eficazes quan

to a NCIB 40104.

O meio aceitável do ponto de vista farmacêutico consiste, de preferência, em cloreto de sódio, leite desnatado ou Nutramigen<sup>R</sup> (marca registada comercial em 13 de Março de 1981, registo nº 175 669, propriedade de Mead Johnson & Company, Evansville, Ind., Estados Unidos da América do Norte), mas também se podem utilizar outros meios aceitáveis do ponto de vista farmacêutico em que se mantêm a viabilidade dos microrganismos. Num aspecto da presente invenção utiliza-se solução fisiológica de cloreto de sódio como tampão designada para conferir composição isotónica com pH neutro.

Cada um dos microrganismos da preparação está presente numa concentração no referido meio entre  $10^4$  e  $10^{10}$  UFC/ml (unidades de formação de colónias/ml), de preferência entre  $10^5$  e  $10^9$  UFC/ml.

As réplicas das quatro estirpes de microrganismos, das quais três pertencem ao género Streptococcus sanguis II (a seguir designadas por Q 89a, Q 502 e Q 505) e a quarta estirpe do género Streptococcus mitis (a seguir designada por Q 7213), encontram-se na flora normal da garganta da maior parte das pessoas. A estirpe Q 89a corresponde a NCIB 40104 e as estirpes Q 502, Q 505 e Q 7213 correspondem a NCIB 40105, NCIB 40106 e NCIB 40107, respectivamente.

Microrganismos de acordo com a Presente Invenção

As quatro estirpes mencionadas anteriormente para as preparações de acordo com a presente invenção foram isoladas de acordo com o método seguinte. De cada uma das cerca de 200 pessoas isolaram-se 5 estirpes de  $\alpha$ -estreptococos com colônias de aspecto diferente, o que totaliza cerca de 1.000 estirpes. Ensaíram-se estas estirpes contra diferentes estirpes de  $\beta$ -estreptococos in vitro da seguinte forma.

Fez-se crescer todas as estirpes de  $\alpha$ -estreptococos em caldo Ty, lavaram-se e diluíram-se para uma densidade óptica de 0,3 a 500 nm (Viatron). Isto corresponde a  $10^4$ - $10^5$  UFC/ml. Transferiram-se mini-gotas destas estirpes (contendo 10 a 100 UCF) para placas de agar com sangue (25 estirpes em cada placa) por meio de um replicador de Steers (ver Steers E., Foltz E. L. Graves B. S., Riden J.: An inocula replicating apparatus for routine testing of bacterial susceptibility to antibiotics, "Antibiot Chemother"; 1959, 307-311) e deixaram-se a secar durante 10 a 15 minutos. As placas de agar utilizadas nesta experiência foram preparadas pela BBL Columbia Agar Base (Div. Becton Dickinson & Co., Cockeysville, MD 21030, Estados Unidos da América do Norte) com sangue de cavalo desfibrinado esterilizado a 5%. O pH estava compreendido entre 7,19 e 7,57.

As diferentes estirpes de  $\beta$ -estreptococos foram rapidamente colocadas adjacentes a cada uma das estirpes de  $\alpha$ -estreptococos e incubaram-se as placas a temperatura de 37°C e em atmosfera de CO<sub>2</sub> a 5%. Incubaram-se algumas das placas em condições

anaeróbicas a fim de se eliminar a produção de peróxido. Portanto o efeito inibidor das estirpes  $\alpha$  sobre os  $\beta$ -estreptococoe foi registado de acordo com o estudo do comportamento inibidor do desenvolvimento particular que podia ser lido nas placas de agar.

As estirpes de melhor inibição foram depois investigadas em diferentes associações no que se refere à interferência com  $\beta$ -estreptococos e foram seleccionadas as quatro estirpes mais eficazes. Estas quatro estirpes, que são  $\alpha$  89a,  $\alpha$  502,  $\alpha$  505 e  $\alpha$  7213, foram depois cultivadas separadamente em caldo Ty contendo 0,2% de glucose à temperatura de 37°C, durante a noite, foram lavadas e fez-se depois uma suspensão em solução saturada de cloreto de sódio. As quatro estirpes seleccionadas foram depois ensaiadas contra 100 diferentes estirpes de  $\beta$ -estreptococos de Umeå, Uppsala e Gothenburg, e entre 80%, 92% e 89%, respectivamente destas estirpes foram inibidas.

As quatro estirpes de microrganismos, na preparação de acordo com a presente invenção podem, suspensas em qualquer meio aceitável em farmácia, ser congeladas a -20°C ou liofilizadas a fim de serem preservadas. A administração a um doente de um spray pode ser utilizada de um modo adequado pelo qual a preparação líquida descongelada pode ser aplicada oral e/ou nasalmente.

Num aspecto da presente invenção o spray pode conter uma suspensão de  $\alpha$ -estreptococos  $10^9$  UFC/ml em 5 ml de solução de soro fisiológico. Cada dose de spray proporciona  $10^7$  UFC correspondendo a cerca de 0,01 ml.

As estirpes de microrganismos na preparação de acordo com esta invenção estão depositadas na National Collection of Industrial & Marine Bacteria Ltd (NCIMB), Torry Research Station, Po Box 31, 135 Abbey Road, Aberdeen AB9 8DG Grã-Bretanha, em 3 de Fevereiro de 1989 e têm os números de aceitação NCIB40104, NCIB40105, NCIB40106 e NCIB40107. As estirpes de microrganismos mencionadas estão interpretadas ou classificadas de acordo com o sistema API 20 (API-System-La Balme Les Grottes 38390 Montalieu-Vercieu, França). O quadro de interpretação e os resultados de interpretação apresentam-se nas páginas seguintes.

QUADRO DE INTERPRETAÇÃO

TESTES	SUBSTRATOS	REACÇÕES/ENZIMAS	RESULTADOS	
			NEGATIVO	POSITIVO
VP	Piruvato	Produção de acetofina	Incolor	Rosa-vermelho
			VP 1 + VP 2/esperar 10 min	
HIP	Hipurato	Hidrólise	Incolor/Azul Pálido	Azul escuro/Violeta
			MIN/esperar 10 min	
ESC	Esculina	$\beta$ -glucosidase	4 hrs    24 hrs	4 hrs    24 hrs
			Incolor	Incolor    Cinzento    Negro
			Amarelo Pálido	Amarelo Pálido    Negro
				Cinzento Claro
PYRA	Pirrolidiniol 2-naftilamida	pirrolidonilarilamidase	ZYM A + ZYM B/ 10 min (1)	
			se necessário deslocar com luz interior	
			incolor ou laranja muito pálido	Laranja
$\alpha$ GAL	6-Bromo-2-naftil $\alpha$ -D-Galactopiranosido	$\alpha$ -galactosidase	Incolor	Violeta
GUR	Naftol AS-BI -D-glucuronato	-glucuronidase	Incolor	Azul
$\beta$ GAL	2-naftil- $\beta$ -D galactopiranosido	$\beta$ -galactosidase	Incolor ou Violeta muito pálido	Violeta



QUADRO DE INTERPRETAÇÃO

		RESULTADOS			
TESTES	SUBSTRATOS	REACÇÕES/ENZIMAS	NEGATIVO	POSITIVO	
PAL	2-fosfato de naftilo	Fosfatase Alcalina	Incolor ou violeta muito pálido	Violeta	
LAP	L-leucina-2- naftilamida	Leucina arilamidase	Incolor	Laranja	
ADH	Arginina	Arginina dihidrolase	Amarelo	Vermelho	
<u>RIB</u>	Ribose	Acidificação	4 hrs Vermelho	24 hrs Laranja/Vermelho	24 hrs Laranja/Amarelo Amarelo
<u>ARA</u>	L-arabinose	Acidificação	Vermelho	Laranja/Vermelho	Laranja/Amarelo Amarelo
<u>MAN</u>	Manitol	Acidificação	Vermelho	Laranja/Vermelho	Laranja/Amarelo Amarelo
<u>SOR</u>	Sorbitol	Acidificação	Vermelho	Laranja/Vermelho	Laranja/Amarelo Amarelo
<u>LAC</u>	Lactose	Acidificação	Vermelho	Laranja/Vermelho	Laranja/Amarelo Amarelo
<u>TRE</u>	Tre-halose	Acidificação	Vermelho	Laranja/Vermelho	Laranja/Amarelo Amarelo
<u>INU</u>	Inulina	Acidificação	Vermelho	Laranja/Vermelho	Laranja/Amarelo Amarelo
<u>RAF</u>	Rafinose	Acidificação	Vermelho	Laranja/Vermelho	Laranja/Amarelo Amarelo
<u>AMD</u>	Amido (2)	Acidificação	Vermelho	Laranja/Vermelho	Laranja/Amarelo Amarelo
GLYG	Glicogênio	Acidificação	Vermelho ou Laranja	Amarelo Vivo	

(1) Durante uma segunda leitura após 24 horas de incubação, pode observar-se um depósito nos tubos em que os reagentes ZYM A e ZYM B se tinham adicionado. Este fenómeno é normal e não deve ser considerado.

(2) A acidificação de amido é frequentemente mais fraca do que a dos outros açúcares.



RESULTADOS OBTIDOS NA INTERPRETAÇÃO DAS ESTIRPES DE ESTREPTOCOCOS

Ensaio	Q 89	Q 502	Q 505	Q 7213
VP	-	-	-	-
HIP	-	-	-	-
ESC	-	-	-	-
PYRA	-	-	-	-
Q GAL	+	+	+	-
B GUR	-	-	-	-
B GAL	-	-	-	-
PAL	+	+	+	+
LAP	+	+	+	+
ADH	+	+	+	+
RIB	-	-	-	-
ARA	-	-	-	-
MAN	-	-	-	-
SOR	-	-	-	-
LAC	+	+	+	+
TRE	(+)	-	-	+
INU	-	-	-	-
RAF	+	+	+	-
AMD	+	+	+	+
GLYG	-	-	-	-
hemólise	-	-	-	- todos apre- sentaram Q- -hemólise (hemólise verde)

S.sanguis II

S.sanguis II

S. mitis

S.sanguis II

## Experiências

O objectivo das experiências que se seguem foi recolonizar doentes com amígdalite recorrente mediante a aplicação de uma preparação de acordo com a presente invenção contendo as quatro estirpes  $\alpha$ -estreptocócicas, preparação que inibe o EGA dos doentes e analisa a capacidade protectora contra a amígdalite EGA recorrente da nova flora.

A família A, (pais e três crianças) tinha tido 25 amígdalites agudas nos últimos três meses e meio de 1986. Culturas repetidas de amostras da garganta tinham revelado a presença de  $\beta$ -estreptococos EGA tipo-T12 em todos os membros da família. Tinha-lhes sido dado alternativamente fenoximetil-penicilina (12,5 mg/kg de massa corporal duas vezes ao dia, durante 10 dias) e eritromicina (20 mg/kg de massa corporal duas vezes ao dia durante 10 dias), mas apenas se observou uma melhoria temporária.

A família B (pais e duas crianças) tinham experimentado 11 amígdalites estreptocócicas agudas (EGA tipo T12) durante os últimos 3 meses de 1986. Como no caso da família A, todos os membros da família foram tratados com fenoximetil-penicilina e eritromicina. Certos isolados de  $\beta$ -estreptococos da família B eram resistentes à eritromicina [CIM (concentração inibidora mínima) superior a 8 mg/l]. A ocorrência da amígdalite estreptocócica das duas famílias está representada no quadro 1.

Os  $\alpha$ -estreptococos isolados num total de nove doentes das duas famílias apresentavam toda a capacidade inibidora

do crescimento contra o seu próprio EGA. O método utilizado para demonstrar a inibição de desenvolvimento, que é uma interferência bacteriana, contra EGA foi descrito por Grahn et al. (Grahn, E., Holm, S. E., Roos, K., Ekedahl, C.; Interference of alfahae-molytic streptococci isolated from tonsillar surface, on beta-hae-molytic streptococci, Streptococcus pyogenes a methodological study, "Zentralblatt für Bakteriologie Mikrobiologie und Hygiene A" , 254, 1983, p. 459-468.

Em Fevereiro de 1987 todos os membros das duas famílias foram tratados com a preparação de acordo com a presente invenção. A preparação, numa quantidade de cerca de  $10^7$  UFC/ml de cada um dos quatro  $\alpha$ -estreptococos, num meio aceitável em farmácia, foi pulverizado através do nariz para a epifaringe e através da boca para a região faríngeica dos nove doentes. Este processo repetiu-se uma vez ao dia durante quatro dias, em seguida uma vez por semana durante um mês e em seguida uma vez por mês durante mais dois ou três meses. Controlaram-se os doentes por culturas de amostras colhidas na garganta repetidamente durante 8 meses a partir do início do tratamento. No início da recolonização com os  $\alpha$ -estreptococos escolhidos da preparação de acordo com a presente invenção, todos os nove doentes eram deficientes na interferência de  $\alpha$ -estreptococos contra o seu próprio EGA. Na família A todos os membros eram veículos do EGA antes do tratamento, embora, por outro lado nenhum membro da família B fosse veículo de EGA. Nenhuma das famílias A ou B mostrou quaisquer sinais clínicos de infecção. Quatro meses após o último período de tratamento somente um doente era ainda portador da estirpe EGA original e este indivíduo também era inibidor insuficiente de  $\alpha$ -es-

treptococos. Em todos os doentes restantes se observou um grande desenvolvimento do  $\alpha$ -estreptococos administrado. Este desenvolvimento confirmou-se por um esquema de inibição do desenvolvimento típico para diferentes estirpes EGA e pelas suas reacções bioquímicas. Como se pode observar no quadro 2, que mostra a frequência de tratamento e os resultados microbianos após a administração dos  $\alpha$ -estreptococos inibidores de EGA, as crianças da família B foram expostas a EGA e no seu centro de cuidados diários e constituíram-se portadores da referida bactéria mas não foram afectados pela infecção. Os pais da mesma família não foram, durante o mesmo período, portadores.

O quadro 3 mostra a ocorrência de amigdalite estreptocócica antes e após a recolonização com  $\alpha$ -estreptococos. Após a recolonização com o  $\alpha$ -estreptococos inibidor de EGA e durante um período de "follow up" de oito meses, nenhum dos doentes das duas famílias evidenciou sinais clínicos de amigdalite estreptocócica. É certo que alguns dos membros da família, durante este tempo foram portadores de EGA mas nenhum deles foi afectado por amigdalite.

Como esta experiência demonstra, a preparação de acordo com a presente invenção pode ser utilizada com grande sucesso na profilaxia e no tratamento da amigdalite estreptocócica. A preparação referida pode ser utilizada simultaneamente com a terminação de um período de administração de penicilina ótimo nos casos em que é necessário um tratamento muito poderoso e eficaz da amigdalite.

Quadro 1

Ocorrência de amigdalite estreptocócica. M representa macho e F representa fêmea.

		Sexo/Idade											
		Junho	Julho	Agosto	Setembro	Outubro	Novembro	Dezembro	Janeiro				
Família A	M 30					*	*	*	*				
	F 27				*	*	*	***	*				
	M 7		*		*	*	*	*	*				
	M 4	*			*	*	*	*	*				
	F 1		*	*	*	*	*	*	*				
Família B	M 36						*						
	F 33				*	*	*	*	*				
	M 4						*						
	F 1				*	*		*	*				

Quadro 2

Resultados da incidência microbiológica após a administração da preparação de acordo com a presente invenção contendo  $\alpha$ -estreptococos inibidor de GAS.

+ representa a presença de GAS

		Sexo/Idade							
Família A	M 30	+++	+	-	-	-	-	-	-
	F 27	+++	-	-	-	-	+	-	-
	M 7	+-	-	-	-	-	-	-	-
	M 4	+-	-	-	-	-	-	-	-
	F 1	+++	-	-	-	-	-	-	-
Família B	M 36	---	-	-	-	-	-	-	-
	F 33	---	-	-	-	-	-	-	-
	M 4	---	+	+	+	-	+	+	-
	F 1	---	+	+	+	+	-	-	-
		Fevereiro	Março	Abril	Maio	Setembro			
		1987							

Quadro 3

Incidência de amigdalite  $\beta$ -estreptocócica antes e após  
a recolonização com  $\alpha$ -estreptococos na preparação  
de acordo com a presente invenção

	Sexo/Idade	Antes da recolonização	Após a recolonização
Família A	M 30		*
	F 27	*	* * * * *
	M 7	*	* * * *
	M 4	*	* * * *
	F 1	*	* * * *
Família B	M 36		*
	F 33		* * * *
	M 4		*
	F 1		* * * *

Junho Julho Agosto Setembro Outubro Novembro Dezembro Janeiro Fevereiro  
Outubro 1986 1987

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas apropriadas para utilizar na profilaxia e/ou no tratamento de amigdalites  $\beta$ -estreptocócicas após administração de uma penicilina, caracterizado pelo facto de se adicionar, pelo menos, uma estirpe viável de microrganismos escolhida entre o grupo constituído por estirpes de Streptococcus sanguis II com os números de depósito NCIB 40104, NCIB 40105 e NCIB 40106, a estirpe de Streptococcus mitis com o número de depósito NCIB 40107 e estirpes de estreptococos com, essencialmente, capacidade para inibir o desenvolvimento de  $\beta$ -estreptococos igual à das estirpes depositadas, a um meio aceitável sob o ponto de vista farmacêutico no qual os microrganismos conservam a sua viabilidade.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se utilizar cada estirpe estreptocócica numa concentração compreendida entre  $10^4$  e  $10^{10}$  UFC/ml, de preferência entre  $10^5$  e  $10^9$  UFC/ml.

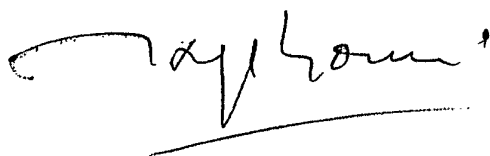
3.- Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo facto de se utilizar, como meio aceitável sob o ponto de vista farmacêutico cloreto de sódio ou leite desnatado, de preferência uma solução tamponada de soro fisiológico.

4.- Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado pelo facto de se adicionar as quatro estirpes de microrganismos.

5.- Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado pelo facto de se adicionar as quatro estirpes de microrganismos.

Lisboa, 14 de Fevereiro de 1990

Agente Oficial da Propriedade Industrial



R E S U M O

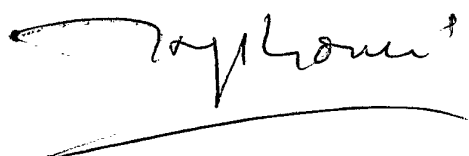
=====

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS  
CONTENDO CERTAS ESTIRPES DE ESTREPTOCOCOS APROPRIADAS  
PARA O TRATAMENTO DE AMIGDALITES"

Descreve-se um processo para a preparação de composições farmacêuticas para utilizar na profilaxia e/ou no tratamento de amigdalites  $\beta$ -estreptocócicas após administração de uma penicilina, sob a forma de spray para administração nasal e/ou oral que consiste em adicionar, pelo menos, uma estirpe viável de microrganismos escolhida entre o grupo constituído por estirpes de Streptococcus sanguis II com os números de depósito NCIB 40104, NCIB 40105 e NCIB 40106, a estirpe de Streptococcus mitis com o número de depósito NCIB 40107 e estirpes de estreptococos com, essencialmente, capacidade para inibir o desenvolvimento de  $\beta$  -estreptococos responsáveis por infecções comuns, igual à das estirpes depositadas, numa concentração compreendida entre  $10^4$  e  $10^{10}$  UFC/ml, de preferência entre  $10^5$  e  $10^9$  UFC/ml, a um meio aceitável sob o ponto de vista farmacêutico no qual os microrganismos conservam a sua viabilidade como, por exemplo, cloreto de sódio ou leite desnatado, de preferência uma solução tamponada de

soro fisiológico.

Lisboa, 14 de Fevereiro de 1990  
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'J. Lourenço', with a long horizontal flourish underneath.