

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2011.04.07	(73) Titular(es): D.M.G. ITALIA SRL	
(30) Prioridade(s): 2010.04.07 IT RM20100163	VIA LAURENTINA KM 26,700 00040 POMEZIA	
(43) Data de publicação do pedido: 2013.02.13	(RM)	IT
(45) Data e BPI da concessão: 2016.04.06 111/2016	(72) Inventor(es): STEFANIA STEFANI LICIA TIBERI MARIA SANTAGATI	IT IT IT
	(74) Mandatário: JOÃO LUÍS PEREIRA GARCIA RUA CASTILHO, 167 2º 1070-050 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **UTILIZAÇÃO DE STREPTOCOCCUS SALIVARIUS PARA O TRATAMENTO DE INFEÇÕES CRÓNICAS DO TRATO RESPIRATÓRIO**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO FORNECE UMA NOVA ESTIRPE MICROBIANA DA ESPÉCIE STREPTOCOCCUS SALIVARIUS PARA USO NO TRATAMENTO DE PROCESSOS INFLAMATÓRIOS, COM OU SEM ETIOLOGIA INFECIOSA. UM OUTRO OBJETIVO DA PRESENTE INVENÇÃO CONSISTE EM COMPOSIÇÕES QUE COMPREENDEM A REFERIDA ESTIRPE E UTILIZAÇÕES DAS MESMAS.

RESUMO

**UTILIZAÇÃO DE *STREPTOCOCCUS SALIVARIUS* PARA O TRATAMENTO
DE INFEÇÕES CRÓNICAS DO TRATO RESPIRATÓRIO**

A presente invenção fornece uma nova estirpe microbiana da espécie *Streptococcus salivarius* para uso no tratamento de processos inflamatórios, com ou sem etiologia infecciosa. Um outro objetivo da presente invenção consiste em composições que compreendem a referida estirpe e utilizações das mesmas.

DESCRIÇÃO

UTILIZAÇÃO DE *STREPTOCOCCUS SALIVARIUS* PARA O TRATAMENTO DE INFEÇÕES CRÔNICAS DO TRATO RESPIRATÓRIO

A presente invenção fornece uma nova estirpe microbiana da espécie *Streptococcus salivarius* para uso no tratamento de processos inflamatórios, com ou sem etiologia infecciosa. Um outro objetivo da presente invenção são composições que compreendam a referida estirpe e utilizações das mesmas.

ESTADO DA TÉCNICA

Muitas das doenças ENT (do inglês "Ear, Nose and Throat" = Ouvidos, Nariz e Garganta) podem ser originadas por uma infecção fúngica ou bacteriana nos tratos superiores do sistema respiratório; exemplos de tais infecções são algumas formas de otite, sinusite e/ou polipose nasal: normalmente o tratamento dessas formas é efetuado usando agentes anti-inflamatórios ou antibióticos tópicos ou orais.

Recentemente, estudos clínicos demonstraram que a administração de estreptococos tais como *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguinis*, *streptococcus oralis* na forma de *spray* a pacientes afetados por Otite Média Aguda (AOM), interfere e/ou inibe o crescimento de micro-organismos patogénicos responsáveis pela doença. No entanto, estas espécies de micro-organismos têm a desvantagem séria de serem classificadas como espécies potencialmente patogénicas.

O pedido de patente internacional W02004/072272 descreve o uso de uma cultura biologicamente pura de *S. salivarius*,

isolada da cavidade oral de pacientes, em composições antibacterianas para o tratamento da otite média.

Walls *et al.* divulgam que a espécie *Streptococcus salivarius* produz substâncias inibidoras do tipo das bacteriocinas (BLIS) que inibem a atividade dos agentes patogénicos da otite média aguda na flora nasofaríngea de crianças, e sugerem que devido à sua baixa patogenicidade, a espécie *S. salivarius* deve ser incorporada em testes de bacterioterapia de AOM recorrente (Walls *et al.*, 2003).

Recentemente, Power *et al.* (Power *et al.*, Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 2008, 1261-3) levaram a cabo estudos preliminares com um grupo de crianças afetadas por AOM, por administração oral de uma composição pediátrica que compreende a estirpe *S. salivarius* K12. Esta estirpe foi utilizada anteriormente como probiótico para higiene oral e anti-halitose.

O estudo levado a cabo por Power e colegas revelou que apenas numa pequena percentagem dos pacientes tratados, a estirpe *S. salivarius* K12 colonizou o trato respiratório superior levando a uma melhoria nos sintomas da doença a ser tratada. A baixa capacidade das estirpes até agora isoladas de *S. salivarius* para colonizarem o trato respiratório superior, torna o seu uso menos eficaz em terapia adjuvante contra infeções dos tratos respiratórios.

Deste modo, sente-se uma forte necessidade de isolar novas estirpes não patogénicas que, para além de atividade bactericida, proporcionem uma capacidade elevada para colonizar o trato respiratório.

RESUMO DA INVENÇÃO

Os inventores conseguiram isolar da nasofaringe de um voluntário saudável, uma nova estirpe bacteriana que pertence à espécie *S. salivarius*, depositada no Instituto Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ) sob o número de depósito DSM 23307 a 4 de fevereiro de 2010.

Os inventores, por meio de experiências *in vitro*, mostram que esta estirpe específica de *Streptococcus salivarius* é caracterizada por:

- i) atividade inibidora elevada para a *S. pneumoniae*, estável em várias condições de cultura (BAC e TSYE);
- ii) atividade inibidora para serotipos particularmente virulentos e multirresistentes a antibióticos, responsáveis por infecções invasivas tais como a estirpe *S. pneumoniae* 19A;
- iii) atividade inibidora para a *S. pyogenes* M do tipo 1;
- iv) capacidade de adesão elevada para as células HEp-2 (células epiteliais do carcinoma humano da laringe), até 57%;
- v) ausência de genes de virulência;
- vi) sensibilidade completa a antibióticos.

A capacidade de adesão desta estirpe a células HEp-2, conjuntamente com as propriedades de não pertencer a uma espécie patogénica ou potencialmente patogénica, e de produção de bacteriocinas capazes de inibir o crescimento das espécies *S. pneumoniae* e *S. pyogenes*, faz com que a estirpe de *Streptococcus salivarius* selecionada pelos inventores e qualquer outra estirpe de *Streptococcus*

salivarius com essas características, sejam particularmente adequadas para tratar infecções bacterianas e/ou fúngicas do trato respiratório superior. A utilidade de tais organismos, que podem ser administrados por meio de composições farmacêuticas, reside na sua capacidade para colonizar as espécies patogênicas que competem pelos tratos respiratórios. É por conseguinte claro que a capacidade de adesão das estirpes administradas às células do tipo HEP-2 desempenha um papel fundamental para a eficácia das mesmas. O padrão de adesão *in vitro* em células derivadas do trato respiratório superior proporciona a adesão e a retenção das estirpes que produzem bacteriocinas.

Por conseguinte, é objetivo da presente invenção uma estirpe bacteriana que pertence à espécie *Streptococcus salivarius*, caracterizada pela capacidade de aderir a células HEP-2.

Um outro objetivo da invenção é a referida estirpe bacteriana tal como definida acima, e composições que compreendem a mesma, para o tratamento de infecções e/ou inflamações do trato respiratório superior.

As composições que compreendem a referida estirpe bacteriana e um ou mais veículos e/ou diluentes e/ou excipientes, são também objetivo da invenção.

As vantagens, características e modos de utilização da presente invenção são evidentes a partir da descrição detalhada que se segue em algumas modalidades, apresentadas como exemplo e sem limitação.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece uma estirpe bacteriana nova que pertence à espécie *Streptococcus salivarius*, isolada pelos inventores a partir da nasofaringe de um sujeito humano voluntário; a estirpe foi identificada por análise fenotípica e genotípica.

Os inventores analisaram vários esfregaços nasais e faríngeos, e isolou-se dos mesmos várias espécies de bactérias, mas em apenas um caso se isolou e selecionou uma estirpe com as características desejadas. A estirpe tem uma morfologia típica da espécie *S. salivarius*, com a forma redonda da colónia e diâmetro entre 1 e 2 mm, com contornos completos e lisos. A estirpe bacteriana pode ser cultivada em meio de cultura "Mitis salivarius" a 35 °C, de preferência na presença de 5% de CO₂. A estirpe é capaz de aderir a células HEp-2 e de inibir o crescimento do agente patogénico *S. pneumonia* por produção de bacteriocinas.

A estirpe foi denominada *Streptococcus salivarius* 24 5MBC, e submetida a 4 de fevereiro de 2010 no Instituto Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ) GmbH, Braunschweig, Alemanha, sob o número de depósito DSM 23307.

Tal como já anteriormente descrito, a capacidade para aderir a células HEp-2 torna esta estirpe, e mesmo outras estirpes que pertencem à espécie *Streptococcus salivarius* e com essa característica, particularmente adequada para tratar infeções e/ou inflamações do trato respiratório superior, de preferência para tratar infeções que provocam doenças tais como a otite média aguda, otite média recorrente, polipose nasal, e sinusite.

Na presente descrição são definidos como tratos respiratórios superiores as cavidades nasal e paranasal, a faringe e a laringe.

São também objetivos da presente invenção, composições que compreendem estirpes de *Streptococcus salivarius* como definidas acima e um ou mais veículos, diluentes e/ou excipientes.

As referidas composições compreendem de preferência a estirpe bacteriana *Streptococcus salivarius*, com o número de depósito DSM 23307.

As bactérias podem estar em suspensão, liofilizadas ou inativadas, desde que não estejam mortas. A preparação das composições da invenção pode então ser implementada por liofilização de culturas de bactérias, mistura do liofilizado em suspensão com água ou outros excipientes adequados, e opcionalmente com adição de outros princípios ativos.

A quantidade de bactérias na referida composição encontra-se de preferência no intervalo de 10^3 a 10^{10} CFU por cada grama de composição.

Exemplos de excipientes que podem ser utilizados em tais composições são: borracha, xantano, carboximetilcelulose, silicone, Vaselina, parafina branca macia, estearato de magnésio, maltodextrina, manitol, amido, glicose, glicerina, propilenoglicol, e outros semelhantes.

As referidas composições podem incluir também veículos idôneos para melhorar a biodisponibilidade, a estabilidade

e a resistência do micro-organismo.

A referida composição pode compreender veículos para melhorar ainda mais a adesão do micro-organismo à superfície das mucosas, tal como o polímero EG56 (Copolímero bis-metoxi-PEG-13-PEG-438/PPG-110-SMDI), um polímero sensível ao calor capaz de aumentar a viscosidade e, assim, a adesão por meio do aumento da temperatura, ou Gantrex (Copolímero PVM/MA).

As referidas composições podem estar em qualquer forma considerada pelo especialista da área técnica como adequada para ser administrada topicamente, oralmente, ou através do trato respiratório.

Para administração através do trato respiratório, na presente descrição, significa administração nasal ou por inalação.

Exemplos de formas farmacêuticas adequadas são cremes, loções, géis, pomadas, soluções, suspensões, emulsões, cápsulas, comprimidos, pós, grânulos, *sprays*, e gotas.

De preferência, as composições podem ser formuladas para serem administradas através do trato respiratório num nebulizador, com ou sem propulsores.

Tais composições podem ser preparadas de acordo com técnicas e protocolos conhecidos dos peritos da área técnica. A referida composição podem mesmo conter agentes anti-inflamatórios tais como o ácido 18-beta-glicirretínico.

São um objetivo da presente invenção as composições acima descritas, úteis no tratamento de infecções do trato respiratório superior, de preferência no tratamento de infecções que provocam doenças tais como a otite média aguda, otite média recorrente, polipose nasal, e sinusite.

EXEMPLOS

Recolha de esfregaços nasais e faríngeos de pacientes

Foram envolvidas neste estudo trinta e uma crianças com idades entre os 10 e os 12 anos. Foram selecionadas crianças que tiveram um, alguns ou nenhum episódio de AOM. Os pacientes que receberam antibiótico nas duas semanas anteriores, que foram operados ao trato respiratório superior, ou com anormalidades anatómicas do trato respiratório, foram excluídos.

Foi recolhido um esfregaço nasal e faríngeo respetivamente das fossas nasais e da boca de cada paciente, com algodão embebido em alginato de cálcio esterilizado.

Teste microbiológico

De modo a realçar a presença da flora bacteriana de esfregaços nasais e faríngeos, foram colhidas amostras como descrito acima; todas as amostras foram plaqueadas em agar *Mitis Salivarius* (Difco), um meio seletivo para estreptococos, e em "agar de chocolate" (Base de Agar de Columbia, OXOID) contendo 5% de sangue de cavalo, para se determinar a microflora bacteriana.

As culturas foram incubadas durante 18 horas a 37 °C na

presença de 5% de CO₂ e à pressão atmosférica. Todas as estirpes foram congeladas a -70 °C em "Caldo de infusão cérebro e coração" (OXOID) com 20% de glicerol.

Teste BLIS (Substância inibidora do tipo das bacteriocinas)

Cada colônia morfologicamente distinta e isolada, obtida a partir de cultura de bactérias como descrito acima, foi analisada quanto à capacidade para inibir as estirpes mais representativas causadoras de otite: *S. pyogenes* 2812A, *S. pneumoniae* 11ATN, *H. influenzae* 3ATF, *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. salivarius* ATCC13419, *M. catarrhalis*. A capacidade para inibir estirpes de agentes patogênicos foi analisada por meio do "teste BLIS", tal como originalmente desenvolvido por Walls et al. (Med. Microbial 52 (2003)). Os ensaios foram efetuados usando dois meios diferentes: Agar Cálcio Trypticase de Soja com Extrato de Levedura (TSYCa) + 2% de Extrato de Levedura, e Agar de Sangue + carbonato de cálcio (BACa). Os resultados mostraram que a estirpe de *Streptococcus salivarius*, identificada pelo número de depósito DSM 23307, é capaz de inibir o crescimento da espécie *S. pneumoniae* tanto em meio TSYCa como BACa. Para além disso, foi avaliada a capacidade da estirpe *S. salivarius* DSM 23307 inibir estirpes particularmente virulentas e multirresistentes de *S. pneumoniae* 19A e *S. pyogenes* M do tipo 1.

Análise de genes de virulência

Na estirpe *S. salivarius* DSM 23307, foi analisada a presença de genes de virulência particularmente difusos em estreptococos tais como sag A, smeZ-2 e speB, responsáveis respetivamente pela produção da toxina estreptolisina S, da

exotoxina mitogénica e da exotoxina eritrogénica. Os ensaios foram levados a cabo por PCR e hibridização com sondas específicas.

Os resultados mostraram a ausência desses genes de virulência.

Teste de adesão

Para efetuar o teste, cultivou-se células HEP-2 (ATCC CCL 23) em meio mínimo essencial de Eagle (EMEM) (Invitrogen, Carlsbad, CA). O meio foi adicionado com 10% de soro bovino (FBS), penicilina (100 U/mL) e estreptomicina (100 µg/mL). As bactérias *Streptococcus salivarius* DSM23307, antes de serem usadas no ensaio de adesão, foram cultivadas durante 16 a 18 horas em 5 mL de meio de Todd Hewitt. A densidade das bactérias foi ajustada de acordo com leituras espectralométricas, de modo a se ter um intervalo de densidades entre 10^5 e 10^6 CFU/mL antes do teste. O teste de adesão foi efetuado em células HEP-2 tal como descrito em Benga L. *et al.*

Teste de estabilidade

Os testes de estabilidade foram efetuados incubando a estirpe *Streptococcus salivarius* DSM 23307 durante 18 horas a pH 8,0 nos meios de "Soja Triptica" (TSB), Todd Hewitt e Infusão Cérebro e Coração (BHI).

Resultados

Identificação das estirpes isoladas

Na tabela 3 abaixo são identificadas as espécies às quais pertencem as estirpes isoladas dos esfregaços nasais e faríngeos analisados:

Tabela 3

Produtoras de bacteriocinas	Identificação 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>
14A-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>

Identificação e caracterização da estirpe *Streptococcus salivarius* DSM 23307

A estirpe *Streptococcus salivarius* DSM 23307 foi isolada a partir da nasofaringe de um sujeito humano. A estirpe cresce num meio "Mitis salivarius" a 35 °C, 5% de CO₂, tendo a morfologia típica da espécie *S. salivarius*:

Forma e tamanho da colónia: redonda, 1 a 2 mm de diâmetro.

Contorno: contínuo, liso.

Cor: Azul.

Cultivada em agar de Columbia com 5% de sangue de cavalo a 37 °C, 5% de CO₂, a estirpe não é hemolítica e tem a seguinte morfologia:

Forma e tamanho da colónia: redonda, 1 a 2 mm de diâmetro.

Contorno: contínuo, liso.

Cor: Branca.

A estirpe *Streptococcus salivarius* DSM 23307 foi analisada com o kit comercial para identificação de estreptococos, API 20 Strep. Depois de 24 horas de incubação, de acordo com as instruções do fabricante, obteve-se o código 5070451, correspondente à espécie *Streptococcus salivarius*.

Resultados obtidos com API 20 Strep:

Produção de acetoína: positiva

Hidrólise: negativa

β-glicosidase: positiva

Pirrolinodil arilamidase: negativa

α-galactosidase: negativa

β-glicuronidase: positiva

Fosfatase alcalina: positiva

Leucina arilamidase: positiva

Arginina dihidrolase: negativa

Ribose: negativa

L-arabinose: negativa

Manitol: negativo

Sorbitol: negativo

Lactose: positiva

Trealose: positiva

Inulina: negativa

Rafinose: negativa

Glicogénio: negativo

B-hemólise: negativa

A análise das sequências dos genes 16S e *sodA* demonstrou que a estirpe identificada pertence à espécie *S. salivarius* (99,8% de identidade).

Atividade da estirpe *S. salivarius* DSM 23307

Incubação	<i>S. pyogenes</i> 2812A M do tipo 1	<i>S. pyogenes</i> SF370 M do tipo 1	<i>S. pneumoniae</i> 11A-TN	<i>H. Influenzae</i> 3A-TF	<i>S.</i> aureux	<i>B.</i> catarrhalis
BACa	-	-	+	-	-	-
TSYE	+	+	+	-	-	-

Experiência de adesão

Os ensaios de adesão demonstraram que a estirpe *Streptococcus salivarius* DSM 23307 tem uma capacidade excelente para aderir a células HEp-2, até 57%, interferindo com a adesão de bactérias e fungos oportunistas.

Formulações

1. *Streptococcus salivarius* DSM 23307, solução salina.

2. *Streptococcus salivarius* DSM 23307, polímero EG56, xantano, carboximetilcelulose, solução salina.
3. *Streptococcus salivarius* DSM 23307, silicone, Vaselina, parafina branca macia, estearato de magnésio.
4. *Streptococcus salivarius* DSM 23307, maltodextrina, manitol, ácido 18-beta-glicirretínico, amido.
5. *Streptococcus salivarius* DSM 23307, glicose, água desionizada.
6. *Streptococcus salivarius* DSM 23307, propilenoglicol e/ou glicerina.

Em conclusão, a presente invenção fornece uma nova estirpe bacteriana que pertence à espécie *Streptococcus salivarius*, com características biológicas que a tornam única e diferente de outras estirpes patenteadas, indicada para o tratamento das infeções acima referidas.

Em particular, a estirpe *Streptococcus salivarius* DSM 23307 da presente invenção inibe mesmo a espécie *S. pneumoniae* (o agente patogénico principal da AOM) em condições de cultura diferentes (BACa e TSYE), e *S. pyogenes* (TSYE).

Esta característica diferencia-a de outras estirpes descritas que pertencem à espécie *S. salivarius* tais como a *S. salivarius* 30, que tem capacidade inibidora apenas para a espécie *S. pyogenes* nos dois meios BACa e TSYE, expandindo a sua gama de ação apenas em ensaios levados a cabo em TSYE.

Para além disso, de forma surpreendente, tal como demonstrado pelos resultados dos testes BLIS, a estirpe *Streptococcus salivarius* DSM 23307 da presente invenção

inibe mesmo agentes patogénicos importantes tais como *S. pneumoniae* 19A e *S. pyogenes* M do tipo 1, que são frequentemente isolados dos tratos respiratórios superiores.

Finalmente, a estirpe *S. salivarius* DSM 23307 apresenta algumas características biológicas tais como sensibilidade a antibióticos, ausência de genes de virulência e capacidade de adesão até 57%, que a tornam única, bem caracterizada e distinguível de outras estirpes de *S. salivarius*, em particular da *S. salivarius* 30. 1.

BIBLIOGRAFIA

1. Power D. A., Burton J. P., Chilcott C. N., Dawes P. J., Tagg J. R., "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.*, dez. de 2008; 27(12):1261-3.
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.*, set. de 2003; 52(Parte 9):829-33.
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.*, set. de 2004; 6(9):867-81.
4. Santagati et al., ESCMID 2010 - Viena. Póster P1295, pág. 130.

Lisboa, 2 de Junho de 2016

REIVINDICAÇÕES

1. Uma estirpe bacteriana isolada que pertence à espécie *S. salivarius*, depositada no Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Alemanha, com o número de acesso DSM 23307.
2. A estirpe bacteriana de acordo com a reivindicação 1 para uso no tratamento de infecções e/ou inflamações do trato respiratório superior.
3. A estirpe bacteriana de acordo com a reivindicação 1 para uso no tratamento de infecções do trato respiratório superior, de preferência no tratamento de infecções que provocam doenças tais como a otite média aguda, otite média recorrente, sinusite, polipose nasal.
4. A estirpe bacteriana de acordo com a reivindicação 1, em que as bactérias estão em suspensão, liofilizadas ou inativadas, desde que não estejam mortas.
5. Composição que compreende a estirpe bacteriana de acordo com a reivindicação 1 para uso no tratamento de infecções e/ou inflamações do trato respiratório superior.
6. Composição que compreende a estirpe bacteriana de acordo com a reivindicação 1 para uso no tratamento de infecções do trato respiratório superior, de preferência no tratamento de infecções que provocam doenças tais como a otite média aguda, otite média recorrente, sinusite, polipose nasal.
7. Composição para uso de acordo com a reivindicação 5 ou 6, implementada por liofilização da cultura de bactérias, por mistura do liofilizado de bactérias em suspensão com água ou outros excipientes adequados, e opcionalmente com adição de outros princípios ativos.

8. Composição para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 7, em que a quantidade de bactérias se encontra de preferência no intervalo de 10^3 a 10^{10} CFU por cada grama de composição.
9. Composição para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 8, que compreende um ou mais excipientes, agentes aromatizantes ou veículos farmacêuticamente aceitáveis.
10. Composição para uso de acordo com a reivindicação 9, em que os excipientes utilizados são: borracha, xantano, carboximetilcelulose, silicone, Vaselina, parafina branca macia, estearato de magnésio, maltodextrina, manitol, amido, glicose, glicerina, propilenoglicol, e moléculas equivalentes.
11. Composição para uso de acordo com a reivindicação 9, em que os veículos usados são idóneos para melhorar a biodisponibilidade, a estabilidade e a resistência do micro-organismo.
12. Composição para uso de acordo com a reivindicação 9, em que os veículos usados melhoram a adesão do micro-organismo à superfície das mucosas, tais como o Copolímero bis-metoxi-PEG-13 PEG-438/PPG-110 SMDI.
13. Composição para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 8, que compreende agentes anti-inflamatórios tais como o ácido 18-beta-glicirretínico.
14. Composição para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 13, **caracterizada por** estar em qualquer forma adequada para ser administrada topicamente, oralmente, ou através do trato respiratório.
15. Composição para uso de acordo com a reivindicação 14, **caracterizada por** estar na forma farmacêutica de

creme, loção, gel, pomada, solução, suspensão, emulsão, cápsula, comprimido, pó, grânulos, sprays, gotas.

16. Composição para uso de acordo com a reivindicação 15, **caracterizada por** ser formulada para ser administrada através do trato respiratório por meio de um nebulizador, com ou sem propulsores.

Lisboa, 2 de Junho de 2016