CSA220706

Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD PCT

PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. 08-120985

54. TÍTULO **"PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OTITIS MEDIA CON CEPAS BACTERIANAS NO PATOGENAS"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **A61K 35/74**

71. SOLICITANTE **NESTEC S.A.**

DOMICILIO VEVEY, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 12 NOV. 2008

(FORMA P 10)

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-120985- -00000-0000
Fecha: 2008-11-12 16:32:09 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 50

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

13 ene 2009

① **SOLICITUD DE:**

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

② **SOLICITANTE (71)**	Nombre: **NESTEC S.A.** Dirección: Avenue Nestlé 55, CH-1800 Vevey, Suiza. Nacionalidad o Domicilio: Vevey, Suiza. Lugar de Constitución: Suiza. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ **REPRESENTANTE O APODERADO**	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
④ **INVENTOR(ES) (72)**	Nombre: FICHOT, Marie-Claire y BRUESSOW, Harald. Dirección: Chemin du Péage 27, CH-1807 Blonay y Ch. de la Chaumény 13, CH-1814 La Tour De Peilz. Nacionalidad o Domicilio: Suiza.	

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/055741 Fecha: 12/06/07

Publicación Internacional No. WO 2007/144334 A1 Fecha: 21/12/07

⑥ **Título (54) "PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OTITIS MEDIA CON CEPAS BACTERIANAS NO PATOGENAS"**

⑦ **Clasificación Internacional (51)** A61K 35/74

⑧ **Prioridad**	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	EP	13-06-06	06115410.0

⑨ **Comprobante de Pago No.** 08-87,911 **Fecha:** Noviembre 7 de 2008

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [X] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [X] Documento de Representación Legal.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [X] Declaraciones **(Declaración bajo las Reglas 4.17(ii) y 51bis.1(a)(ii) que acreditan el traspaso de los inventores al solicitante)**
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [ ] Copia del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- [ ] Traducción del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: **Reporte de Búsqueda Internacional, Publicación y Opinión escrita.**

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 87,911
FECHA : NOVIEMBRE 7 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-120985- -00000-0000
Fecha: 2008-11-12 16:32:09 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 50

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	80211795	07/11/2008	13,309,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL : $	501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

3

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Nestec

TRADUCCIÓN OFICIAL No.283/04 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 01 DE SEPTIEMBRE DE 2004 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL SEGÚN RESOLUCIÓN No. 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de poder conferido en inglés y español por **NESTEC S.A.,** una sociedad organizada y existe de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Avenue Nestlé 55, CH-1800 Vevey, Suiza, y otorgado a los Doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARÍA y/o ENRIQUE ÁLVAREZ, todos domiciliados en Bogotá, Colombia, Calle 72 No. 5 – 83 (Piso 6º).

Dado el 5 de agosto de 2004. Firma ilegible de la Señora Paula Nelson, Vice-Presidente de Nestec S.A.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Legalización por parte del suscrito Notario de la firma de la Señora **Paula NELSON** quien desempeña el cargo de **Vice-Presidente** de la compañía **NESTEC S.A.**, una sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de **Suiza**, domiciliada en **Vevey (Suiza).** Además, dicho Notario certifica que el signatario, según las leyes de **Suiza**, tiene facultad para otorgar el presente documento. Los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos el 24 de marzo de 1997, y de todo ello da fe.

Firma de Jean-Daniel RUMPF.

Sello: Jean-Daniel RUMPF – Notario. Estampilla de 4 Frs.

283/04

Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCES - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
04 AGO 2008
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

4

Legalización No. 7.135. El Notario Jean-Daniel RUMPF, en Vevey, Distrito de Vevey, Cantón de Vaud, Suiza, certifica la firma puesta en la página anterior por la Señora Paula Nelson, Directora adjunta de Nestec S.A., en Vevey, la cual compromete en forma válida con su firma individual.

Dado en Vevey, el once de agosto de dos mil cuatro. Firma ilegible del Notario.

Sello: Jean-Daniel RUMPF – Notario. Estampilla de 4 Frs.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. - País: Suiza

El presente documento público

2. - ha sido firmado por el Señor Jean-Daniel RUMPF

3. - obrando en calidad de Notario en Vevey

4. - con sello de Jean-Daniel RUMPF, Notario

CERTIFICADO

5. - En Lausana 6.- El 12 de agosto de 2004

7. - Por la Cancillería de Estado del Cantón de Vaud

8. - Bajo el número 6705

9. - Sello: Cancillería del Consejo de Estado – Libertad y Patria - Emolumento de 25 Fr.

10. - Por el Canciller de Estado, firma de P. Equey.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

Traducción oficial No. 283/04.

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Bogotá, D.C., 1 de septiembre de 2004.

Traducción Oficial No. 283/04
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCES - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
04 AGO 2008
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

04 AGO 2008

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

061229

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SEP -2 A 11: 09

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Los abajo firmados, **NESTEC S.A.**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza

con domicilio en **Avenue Nestlé 55, CH-1800 Vevey, Suiza**

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, **NESTEC S.A.**, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at **Avenue Nestlé 55, CH-1800 Vevey, Switzerland**

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 5th August 2004

Paula NELSON – Vice President

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

COMO NOTARIO DEL CONSTANTE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

04 AGO 2004

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

04 AGO 2008

JU[illegible] [illegible]EDINA

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Vevey {ss

Hoy 11 de Agosto de 2004, compareció PAULA NELSON, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es Vicepresidente de **NESTEC S.A.**, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de **Suiza**, domiciliada en la ciudad de **Vevey**, **Suiza** legalmente constituida para un periodo de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de **Suiza**, que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en **Vevey**, **Suiza**, con fecha 24 Mar 20, 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Vevey {ss

On this 11th day of August, 2004, personally came *Paula NELSON*, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he/she is the *Vice President* of **NESTEC S.A.**, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the **Switzerland**, domiciled at the City of **Vevey**, **Switzerland** legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of **Switzerland**, that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at **Vevey**, **Switzerland**, under date of March 24 1997 and hereby certifies that under the laws of said County the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

J.-D. RUMPF NOTAIRE

Légalisation No 7'135.-

Le notaire JEAN-DANIEL RUMPF, à Vevey, District de Vevey, Canton de Vaud, Suisse, certifie authentique la signature apposée d'autre --- part par Mme Paula NELSON, directrice-adjointe de la société ----- NESTEC S.A., à Vevey, qu'elle engage valablement par sa signature - individuelle. ----------

VEVEY, LE ONZE AOÛT DEUX MILLE QUATRE. ----------

J.-D. RUMPF NOTAIRE

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

04 AGO 2006

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays: SUISSE

Le présent acte public

2. a été signé par Jean-Daniel Rumpf

3. agissant en qualité de notaire à Vevey

4. est revêtu du sceau/timbre de J.-D. Rumpf notaire

Attesté

5. à Lausanne 6. le 12 août 2004

7. par la Chancellerie d'Etat du Canton de Vaud

8. sous No 6705

9. Sceau/timbre: 10. Signature
pr le Chancelier d'Etat:

Emolument: Fr. 25.- P.Equey

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

04 AGO 2008

JUAN MANUEL OTERO MEDINA
NOTARIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl: A61K 35/74
(22) Fecha de solicitud: 12-11-08	(71)Solicitante(s) **NESTEC S.A.**
(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** 06115410.0 (32) ***Fecha*** 13-06-06 (33) ***País*** EP	(72) Inventor(es) FICHOT, Marie-Claire y BRUESSOW, Harald.
	(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 13-01-09 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: **12/06/07** No. de solicitud ***PCT/EP2007/055741***	(87) Publicación internacional Fecha: **21/12/07** N° publicación: ***WO 2007/144334 A1***
(54) Titulo: **"PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OTITIS MEDIA CON CEPAS BACTERIANAS NO PATOGENAS"**	

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

Una composición adecuada para ser utilizada en la prevención o tratamiento de la otitis media, CARACTERIZADA porque comprende una cepa bacteriana no patógena capaz de reforzar la respuesta inmune sistémica, una cepa bacteriana no patógena capaz de ejercer efectos bacteriostáticos sobre patógenos asociados con el desarrollo de la otitis media y una cepa bacteriana no patógena capaz de ejercer efectos bactericidas sobre patógenos asociados con el desarrollo de la otitis media.

PATENT COOPERATION TREATY

21 SEP. 2007

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
Nestle S.A.
Attn. Dixon, Sarah
Avenue Nestlé 55
CH-1800 Vevey
SUISSE

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ___ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) N° de solicitud:
(22) Fecha de solicitud: 12-11-08
(51) Clasificación Internacional : A61K 35/74

(71)Solicitante(s) **NESTEC S.A.**

(72) Inventor(es) FICHOT, Marie-Claire y BRUESSOW, Harald.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	32) *Fecha*	(33) *País*
	06115410.0	**13-06-06**	**EP**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 13-01-09
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **12-06-07**
No. De solicitud ***PCT/EP2007/055741***

(87) Publicación internacional
Fecha: **21-12-07**
N° publicación: ***WO 2007/144334 A1***

(54) Titulo: **"PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OTITIS MEDIA CON CEPAS BACTERIANAS NO PATOGENAS"**

9

within 19 months [illegible] examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the [illegible] date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Maria Lembidaki

(See notes on accompanying sheet)

Form PCT/ISA/220 (October 2005)

11

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims,description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When? Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How? Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference NO 8205/WO/P	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/EP2007/055741	International filing date *(day/month/year)* 12/06/2007	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)* 13/06/2006
Applicant NESTEC S.A.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____ , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant
   [X] the text has been established by this Authority to read as follows:

   PREVENTION AND TREATMENT OF OTITIS MEDIA WITH NON-PATHOGENIC BACTERIAL STRAINS

5. With regard to the **abstract**,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/055741

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K35/74 A23C9/12 A61P27/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, FSTA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/007526 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; ISOLAURI ERIKA [FI]; SALMINEN SEPPO [FI]) 19 January 2006 (2006-01-19) cited in the application paragraphs [0022], [0023], [0049]; claim 1	1,3,6-13
X	EP 0 994 183 A1 (RIKEN [JP]; A L A CORP [JP]; MIZUTANI TAKEO [JP]) 19 April 2000 (2000-04-19) claim 2	1,3,6-12
X	US 2004/265291 A1 (DRAKE PAMELA M [US] ET AL) 30 December 2004 (2004-12-30) claims 6,25	1,3

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 September 2007	21/09/2007

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bochelen, Damien

7

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/055741

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/072272 A (BLIS TECHNOLOGIES LTD [NZ]; TAGG JOHN ROBERT [NZ]; WALLS TONY MARTIN [) 26 August 2004 (2004-08-26) cited in the application page 5, line 30 - line 34; claims 1,26	1-13
Y	US 2004/241149 A1 (DE SIMONE CLAUDIO [IT]) 2 December 2004 (2004-12-02) claims 3,6	1-13
A	TAGG J R ET AL: "Bacterial replacement therapy: adapting 'germ warfare' to infection prevention" TRENDS IN BIOTECHNOLOGY, ELSEVIER PUBLICATIONS, CAMBRIDGE, GB, vol. 21, no. 5, May 2003 (2003-05), pages 217-223, XP004422157 ISSN: 0167-7799 the whole document	1-13

7

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2007/055741

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006007526 A	19-01-2006	CA 2570481 A1	19-01-2006
		EP 1768681 A1	04-04-2007
		KR 20070052246 A	21-05-2007
EP 0994183 A1	19-04-2000	CN 1255943 A	07-06-2000
		DE 69919953 D1	14-10-2004
		DE 69919953 T2	15-09-2005
		JP 11221071 A	17-08-1999
		WO 9940178 A1	12-08-1999
		US 6827953 B1	07-12-2004
US 2004265291 A1	30-12-2004	NONE	
WO 2004072272 A	26-08-2004	NONE	
US 2004241149 A1	02-12-2004	NONE	

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
21 December 2007 (21.12.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/144334 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 35/74 (2006.01) *A61P 27/16* (2006.01)
A23C 9/12 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/055741

(22) International Filing Date: 12 June 2007 (12.06.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
06115410.0 13 June 2006 (13.06.2006) EP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **NESTEC S.A.** [CH/CH]; Av. Nestle 55, CH-1800 Vevey (CH).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **FICHOT, Marie-Claire** [FR/CH]; Chemin du Péage 27, CH-1807 Blonay (CH). **BRUESSOW, Harald** [DE/CH]; Ch. de la Chaumény 13, CH-1814 La Tour De Peilz (CH).

(74) Agent: **DIXON, Sarah**; Av. Nestlé 55, CH-1800 Vevey (CH).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:
— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*
— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*
— *of inventorship (Rule 4.17(iv))*

Published:
— *with international search report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

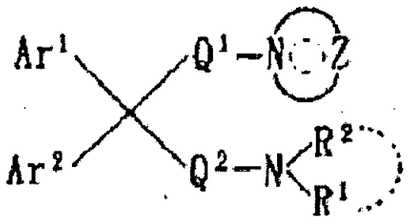
WO 2007/144334 A1

(54) Title: PREVENTION AND TREATMENT OF OTITIS MEDIA WITH NON-PATHOGENIC BACTERIAL STRAINS

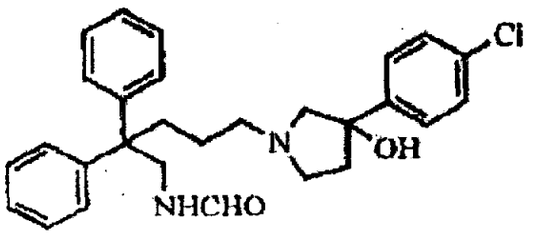
(57) Abstract: This invention relates to a composition comprising a bacterial strain capable of boosting the systemic immune response, a bacterial strain capable of exerting bacteriostatic effects on pathogens associated with development of otitis media such as Streptococcus pneumoniae, untypeable Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis and a bacterial strain capable of exerting bacteriocidal effects on such pathogens. The invention further extends to the use of such a composition in the prevention or treatment of otitis media.

17

El documento D2 describe compuestos y procesos de preparación de compuestos de fórmula:



Entre los cuales se encuentra el ejemplo número 20 de fórmula:



Estos compuestos presentan un núcleo de 4-cloro-fenil-4-pirrolidina sustituida que tiene mucha similitud con los de la fórmula (I) de la presente solicitud, diferenciándose solamente en algunos sustituyentes de este núcleo básico. Además, estos compuestos también son antagonistas de MIP 1-α, lo cual los hace útiles en el tratamiento de trastornos medidos por la acción de estas quimoquinas, entre ellas las enfermedades alérgicas e inflamatorias.

Los compuestos descritos en los documentos citados tienen el mismo mecanismo de acción como moduladores de quimoquinas MCP-1, MCP-2 y MIP-1α, y como se puede apreciar corresponden a derivados de pirrolidina que tienen muy pocas diferencias estructurales con respecto a los de la fórmula (I) de la presente solicitud. Esas diferencias estructurales no parecen concederle a los compuestos reivindicados un efecto técnico inesperado o ventaja con respecto a los presentes en el estado de la técnica, ya que con el mismo mecanismo de acción, siguen siendo útiles para el tratamiento de las mismas enfermedades y no se muestran datos de ensayos que demuestren mayor eficacia de los compuestos reivindicados, por lo tanto se les puede considerar compuestos alternativos a los ya conocidos.

Teniendo en cuenta el problema técnico de la presente solicitud, el cual es la necesidad de proveer compuestos derivados de pirrolidina que funcionen como moduladores de la actividad de receptores de quimoquinas y puedan ser utilizados en el tratamiento de enfermedades alérgicas e inflamatorias, vemos que la información de las anterioridades citadas, le sugieren al experto en la materia, utilizando sus conocimientos generales, a realizar procesos de síntesis conocidos para obtener así compuestos de fórmula (I) y solucionar este problema técnico de manera obvia, por lo tanto el objeto reivindicado en esta solicitud no tiene nivel inventivo.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/EP2007/055741	12.06.2007	13.06.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K35/74 A23C9/12 A61P27/16

Applicant
NESTEC S.A.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Bochelen, Damien Telephone No. +49 89 2399-8150

18

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

   ☐ a sequence listing

   ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

   ☐ on paper

   ☐ in electronic form

   c. time of filing/furnishing:

   ☐ contained in the international application as filed.

   ☐ filed together with the international application in electronic form.

   ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	2,4-5
	No:	Claims	1,13
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-13
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-13
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Prior art:

Reference is made to the following document/s; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure:

D1: WO 2006/007526 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; ISOLAURI ERIKA [FI]; SALMINEN SEPPO [FI]) 19 January 2006 (2006-01-19)
D2: EP-A1-0 994 183 (RIKEN [JP]; A L A CORP [JP]; MIZUTANI TAKEO [JP]) 19 April 2000 (2000-04-19)
D3: US 2004/265291 A1 (DRAKE PAMELA M [US] ET AL) 30 December 2004 (2004-12-30)
D4: WO 2004/072272 A (BLIS TECHNOLOGIES LTD [NZ]; TAGG JOHN ROBERT [NZ]; WALLS TONY MARTIN [) 26 August 2004 (2004-08-26)
D5: US 2004/241149 A1 (DE SIMONE CLAUDIO [IT]) 2 December 2004 (2004-12-02)
D6: TAGG J R ET AL: "Bacterial replacement therapy: adapting 'germ warfare' to infection prevention" TRENDS IN BIOTECHNOLOGY, ELSEVIER PUBLICATIONS, CAMBRIDGE, GB, vol. 21, no. 5, May 2003 (2003-05), pages 217-223, XP004422157 ISSN: 0167-7799

If not indicated otherwise the relevant passages are those mentioned in the search report.

Document D1 discloses compositions for treating otitis media comprising probiotic bacteria, i.e. *Bifidobacteria* which is immunomodulatory and *Lactobacillus rhamnosus*.

Document D2 discloses compositions comprising lactic acid bacteria, e.g. *Lactobacillus rhamnosus* and *Streptococcus thermophillus*.

Document D3 discloses compositions for treating diseases like ear infections, comprising *L. acidophilus*, *L. bulgaricus* and *S. thermophilus*.

Document D4 discloses the use of *Streptococcus salivarius* strain for treating acute otitis media.

Document D5 discloses the use of lactic acid bacteria like *Lactobacillus rhamnosus* or *Streptococcus thermophillus* for treating otitis.

Document D6 discloses the use of bacterial replacement therapy with probiotic bacteria like *Streptococci* in otitis media.

2. Novelty (Art. 33 (1) and (2) PCT):

2.1 Due to lack of clarity of the present claim 1 (see point 4. below), it appears that the compositions comprising the non-pathogenic bacterial strains disclosed in documents D1-D3 fall in the scope of present claim 1. Claim 1 is thus not new.

2.2 Claim 13 lacks novelty in view of documents D1 and D3.

3. Inventive step (Art. 33 (1) and (3) PCT):

3.1 Document which is considered to be the closest prior art discloses compositions for treating otitis media comprising probiotic bacteria, i.e. *Bifidobacteria* which is immunomodulatory and *Lactobacillus rhamnosus*. Claim 2 differs from D1 in that a specific L. rhamnosus strain is used whereas in claims 4-5 further specific bacterial strains, i.e. *M. varians*, *S. thermophilus*, or *S. salivarius* are used. The problem to be solved may thus be regarded as to provide alternative compositions for treating otitis media. The application does not provide any evidence that the use of these particular strains results in an unexpected technical effect over the prior art. Furthermore, S. salivarius and S. thermophilus are already known for treating otitis media or ear infections (see D3-D4). Therefore an inventive step in the sense of Art. 56 EPC is not acknowledged for said claims.

3.2 Dependent claims 3, 6-12 are either disclosed or rendered obvious by the disclosure of documents D1-D5.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

4. Present claim 1 relates to a composition comprising bacterial strains which have given desired properties, namely *boosting systemic immune response* and *exerting bacteriostatic and bactericidal effects on pathogens associated with otitis media*. The functional definitions of the bacterial strains employed are extremely broad and unclear. These definitions do not allow to ascertain the scope of the claim contrary to Art. 6 PCT. It would need undue experimentation for a skilled person to assess which bacterial strains fall in the scope of the claims. Furthermore, the applications does not provide enough information, e.g. in form of a test allowing to screen bacterial strains for the desired properties, for a skilled person to put the invention into practice. The present application does thus not fulfill the requirements of Art. 5 PCT.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OTITIS MEDIA CON CEPAS BACTERIANAS NO PATOGENAS

RESUMEN - OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a una composición que comprende una cepa bacteriana capaz de reforzar la respuesta inmune sistémica, una cepa bacteriana capaz de ejercer efectos bacteriostáticos sobre patógenos asociados con el desarrollo de la otitis media tal como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* no tipificable y *Moraxella catarrhalis* y una cepa bacteriana capaz de ejercer efectos bactericidas sobre dichos patógenos. La invención además se extiende al uso de dicha composición para la prevención o tratamiento de la otitis media.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OTITIS MEDIA CON CEPAS BACTERIANAS NO PATOGENAS

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a la prevención y tratamiento de la otitis media, particularmente en infantes y niños pequeños.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las infecciones de tracto respiratorio son muy comunes, particularmente en infantes y niños pequeños. Por ejemplo, en el primer año de vida, un infante a menudo experimentará desde tres a seis de tales infecciones. Dichas infecciones pueden ser de origen bacteriano o viral.

Ejemplos de infecciones virales del tracto respiratorio incluyen al resfrío común, influenza y virus respiratorio sincicial. Ejemplos de infecciones bacterianas del tracto respiratorio incluyen neumonía y otitis media.

Las infecciones del tracto respiratorio frecuentes a menudo se asocian con otitis media aguda.

Esta es una infección del oído medio en la cual la trompa de Eustaquio que conecta la cavidad del oído medio con el ambiente externo a través de la boca se inflama y luego se bloquea atrapando bacterias en el oído medio. La cavidad del oído medio también se inflama con la acumulación de fluido que conduce a un aumento de la presión la cual es experimentada por

25

el paciente como dolor debido a la incapacidad de igualar la presión entre el oído medio y el ambiente externo a través de la trompa de Eustaquio en individuos sanos. En casos severos, la membrana del tímpano puede reventar bajo presión permitiendo que el líquido infectado alcance el oído interno. Esta es una situación potencialmente peligrosa que puede conducir a una audición permanentemente deteriorada si se deja sin tratar.

El 50% de los niños tendrán al menos un episodio de otitis media aguda en el primer año de vida y el 35% de los niños entre uno y tres años tendrán episodios recurrentes de otitis media aguda. Esto en cambio puede conducir al desarrollo de una condición denominada oído pegajoso en el cual el fluido no drena completamente desde el oído medio entre los períodos de infección. Si se establece esta condición, puede ser necesaria la intervención quirúrgica.

La otitis media aguda parece estar unida a la actividad de bacterias patógenas comúnmente encontradas en la microbiota indígena de al cavidad naso-faríngea.

Cuantitativamente, los patógenos más importantes son *Streptococcus pneumoniae* (35% de los casos), *Haemophilus influenzae* no tipificable (30% de los casos) y *Moraxella catarrhalis* (10% de los casos). Debido a esta razón, la otitis media aguda es por lo general tratada mediante la administración de antibióticos especialmente en infantes. Ciertamente, los antibióticos son recetados más frecuentemente para el tratamiento de la otitis media que para cualquier otra

enfermedad de la infancia. Inevitablemente, esto ha conducido al desarrollo de resistencia a los antibióticos comúnmente recetados en las cepas bacterianas asociadas con la otitis media. Por ejemplo, se piensa que al menos el 20% de las cepas de *S. pneumoniae* son resistentes a las penicilinas y las cefalosporinas. De manera similar, al menos 30% de las cepas de *H. influenzae* y la mayoría de las cepas de *M. catarrhalis* han desarrollado resistencia a antibióticos. Esta frecuencia de prescripción es al menos en parte debida al dolor experimentado por los infantes y niños menores que sufren de otitis media ante la cual ellos reaccionan con llantos prolongados frente a lo cual los padres y quienes los cuidan se ponen muy ansiosos de dar alivio. Por lo cual se observa que claramente existe la necesidad de métodos alternativos para disminuir la incidencia de esta condición dolorosa y potencialmente seria en infantes y niños menores.

Diversas terapias alternativas ya han sido propuestas. Por ejemplo, en la WO 97/17089 se propone utilizar la así llamada preparación láctea inmune para la prevención de la otitis media. Esta preparación contiene inmunoglobulinas anti-otitis del tipo IgG obtenidas de calostro de bovino para complementar la defensa inmune pasiva.

Varias cepas bacterianas también se han propuesto para la prevención/tratamiento de la otitis media. En un ensayo clínico reciente, se rociaron estreptococos alfa hemolíticos inhibidores en las narices de niños con otitis media aguda. Las

27

cepas utilizadas fueron *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguis* y *Streptococcus oralis*. Los niños tratados de este modo presentaron menos episodios de otitis media aguda (Roos et al, Effect of recolonisation with "interfering alpha streptococci" on recurrences of acute and secretory otitis media in children: randomised placebo controlled trial, BMJ 322:210-212). Sin embargo, las cepas bacterianas utilizadas en este ensayo clínico también son reconocidos patógenos para humanos implicados en las condiciones tales como endocarditis e infecciones pulmonares.

La WO 2004/072272 propone el uso de una cepa de *Streptococcus salivarius* específica para la prevención y tratamiento de la otitis media. Se ha declarado que esta cepa es una cepa productora de bacteriocina la cual es no patógena. Puede ser administrada por vía intranasal, a través de inhalación por la boca o en la forma de pastillas o cápsulas.

Preferentemente, la cepa es administrada después de un tratamiento inicial con un antibiótico u otro agente anti-microbiano.

La WO 2006/007526 describe un estudio de 81 infantes en Finlandia en el cual la incidencia de otitis media en infantes alimentados con una combinación de una cepa de *Lactobacillus rhamnosus* y una cepa de *Bifidobacterium lactis* en un fórmula infantil fue comparada con aquella en un grupo control no alimentado con probióticos. Se encontró que la complementación con estos probióticos, ambos cuales poseen una

28

larga historia de uso en productos alimenticios para humanos, disminuyó el riesgo de una otitis media aguda temprana en comparación con el grupo que no recibió complemento. Este efecto se asoció con una reducción total en el número de infecciones en el grupo que recibió el complemento y se sostiene como hipótesis que este efecto se debió a los efectos inmunoestimuladores sistémicos de estas cepas.

De la anterior, se puede observara que existe una necesidad de tener un método efectivo para la prevención y tratamiento de la otitis media aguda el cual no se base en el uso de antibióticos y el cual sea administrado convenientemente y de manera segura.

DESCRIPCION DE LA INVENCIÓN

Los inventores de esta solicitud han encontrado, sorprendentemente, que la co-administración o administración simultánea de cepa(s) bacterianas con propiedades complementarias es particularmente efectiva para la prevención y tratamiento de la otitis media.

Consecuentemente, en un primer aspecto, la presente invención provee una composición adecuada para el uso en la prevención o tratamiento de la otitis media que comprende una cepa bacteriana no patógena capaz de reforzar la respuesta inmune sistémica, una cepa bacteriana no patógena capaz de ejercer efectos bacteriostáticos sobre patógenos asociado con el desarrollo de la otitis media y una cepa bacteriana no

patógena capaz de ejercer efectos bactericidas sobre patógenos asociado con el desarrollo de la otitis media.

En un segundo aspecto, la presente invención provee el uso de un a cepa bacteriana no patógena capaz de aumentar la respuesta inmune sistémica, una cepa bacteriana no patógena capaz de ejercer efectos bacteriostáticos sobre patógenos asociado con el desarrollo de la otitis media y una cepa bacteriana no patógena capaz de ejercer efectos bactericidas sobre patógenos asociado con el desarrollo de la otitis media en la elaboración de una composición para la prevención o tratamiento de la otitis media.

Además la invención se extiende a un método para la prevención o tratamiento de la otitis media el cual comprende administrar a un individuo que lo necesita una cantidad terapéutica de una cepa bacteriana no patógena capaz de estimular la respuesta inmune sistémica, una cepa bacteriana no patógena capaz de ejercer efectos bacteriostáticos sobre patógenos asociado con el desarrollo de la otitis media y una cepa bacteriana no patógena capaz de ejercer efectos bactericidas sobre patógenos asociado con el desarrollo de otitis media.

Sin desear estar unido a la teoría, los inventores de este desarrollo creen que la eficacia de la(s) cepa(s) bacteriana(s) como se ha descrito anteriormente para la prevención y tratamiento de la otitis media se puede asociar a la patología de la enfermedad. Se piensa que la mera presencia

30

de los patógenos *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis* inevitablemente no resultará en la ocurrencia de otitis media aguda. Más bien, se piensa que primero debe haber una infección viral primaria del tracto respiratorio superior el cual de algún modo no será completamente comprendido pero probablemente será relacionado a que la respuesta inmune sistémica altera la microbiota de la nasofaringe permitiendo que las bacterias patógenas colonicen la mucosa y provoquen un ataque de otitis media. Es posible que impulsando simultáneamente la respuesta inmune sistémica y el número de bacteria no patógenas bacteriostáticas y bactericidas en la cavidad nasofaríngea se puede des-estimular de manera eficiente la colonización de la mucosa nasofaríngea por parte de las bacterias patógenas asociadas con el desarrollo de otitis media.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En la presente memoria descriptiva, para, los siguientes términos se entrega una definición que debe ser considerada cuando se lea e interprete la descripción, ejemplos y reivindicaciones.

Las siguientes definiciones aparecen en el Artículo 1.2 de la European Commission Directive 91/321/EEC del 14 de mayo de 1991 para las fórmulas infantiles y formulas de continuación y son adoptadas en la presente especificación:-

"infante": niño menor a la edad de 12 meses;

31

"formulas infantiles": alimentos dirigidos a un uso nutricional particular por parte de los infantes durante los primeros cuatro a seis meses de vida y que satisfacen por si mismas los requisitos nutricionales de esta categoría de personas.

"formulas de continuación": alimentos dirigidos a un uso nutricional particular por parte de los infantes de más de cuatro meses de edad y que constituye el principal elemento líquido en una dieta progresivamente diversificada de esta categoría de personas.

"leche de crecimiento" representa a una bebida basada en leche adaptada a las necesidades nutricionales específicas de niños menores;

"cepa bacteriana no patógena" representa a una cepa bacteriana la cual no es un patógeno reconocido para el humano;

"patógenos asociados con el desarrollo de otitis media" representa a una o más de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* no tipificable y *Moraxella catarrhalis*.

"niño de corta edad" representa a un niño de una edad comprendida entre el primer año y los seis años de edad.

Todos los porcentajes son en peso, a menos que se indique de otra forma.

Se entenderá que la(s) cepa(s) bacteriana(s) utilizadas en la presente invención deben estar vivas en el momento de su consumo. Por esta razón, las cantidades de las cepas se expresan en términos de unidades formadoras de colonia (cfu).

La cepa bacteriana capaz de aumentar la respuesta inmune sistémica preferente es *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 o *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724. La cepa *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 se puede obtener comercialmente de Valio Oy de Finland bajo la marca comercial LGG®.

Un efecto bacteriostático puede ser exhibido por cepas que son efectivos productoras de ácido láctico. Cuando estas bacterias son administradas por vía oral, ellas producen ácido láctico en cantidades suficientes para ejercer un efecto bacteriostático local apreciable en la vecindad o alrededores de la mucosa nasofaríngea, por lo cual desalienta la colonización por parte de bacterias patógenas. Un ejemplo de tales bacterias son *Streptococcus thermophilus*. Una cepa adecuada de *S. thermophilus* es aquella que se comercializa bajo la marca registrada TH4 de Christian Hansen de Dinamarca.

Algunas cepas bacterianas son capaces de ambas actividades bacteriostática y bactericida.

Tales cepas son preferidas para el uso en la presente invención porque ellas pueden servir como ambos, tanto la cepa bacteriana capaz de ejercer efectos bacteriostáticos y la cepa

bacteriana capaz de ejercer efectos bactericidas, por lo cual simplifica la complejidad de la fabricación. Ejemplos de tales cepas incluyen *Micrococcus varians* MCV8 y *Streptococcus salivarius* DSM 13084 y DSM 13085. La cepa *S salivarius* DSM 13084 se puede obtener comercialmente de BLIS Technologies Limited de Nueva Zelanda bajo la designación K12.

Las cepas pueden ser administradas utilizando el mismo vehículo o pueden ser administradas secuencialmente.

Preferentemente, la composición es una composición nutricional la cual es consumida como un líquido y es adecuada para el consumo por parte de infantes y niños de corta edad. La composición puede ser una formula nutricionalmente completa tal como una fórmula infantil, una fórmula de continuación o una leche de crecimiento. Alternativamente para extreme mayor del grupo objetivo de infantes y niños de corta edad, la composición puede ser una bebida de jugo u otra bebida enfriada o de larga vida o una sopa, por ejemplo.

Preferentemente una composición nutricional de acuerdo a la invención contiene desde 104 a 1012 cfu/g de la composición (peso seco) de cada cepa.

Una composición nutricional de acuerdo a la invención preferentemente además contiene al menos un prebiótico en una cantidad de 0,3 a 6%. Un prebiótico es un ingrediente alimenticio no digerible que afecta beneficiosamente al huésped estimulando selectivamente el crecimiento y/o actividad de uno o de un número limitado de

bacterias en el colon, y por ende mejora la salud del huésped. Tales ingredientes no son digeribles en el sentido que estos no son degradados y absorbidos en el estómago o intestino delgado y de este modo pasan intactos al colon donde ellos son selectivamente fermentados por las bacterias beneficiosas. Ejemplos de prebióticos incluyen ciertos oligosacáridos, tales como fructoligosacáridos (FOS) y galactoligosacáridos (GOS). Una combinación de prebiótico se puede utilizar tal como 90% GOS con 10% de fructo-oligosacáridos de cadena corta tal como el producto comercializado bajo la marca comercial Raftilose® o inulina 10% tal como el producto comercializado bajo la marca Raftiline®. Una combinación particularmente preferida de prebióticos e 70% de fructo-oligosacáridos de cadena corta y un 30% de inulina.

La composición general de una fórmula infantil de acuerdo a la invención se describirá ahora a modo de ejemplo. La formula contiene una fuente de proteína.

No se cree que el tipo proteína sea crítico para la presente invención con la condición que los requerimientos mínimos en cuanto al contenido de aminoácido esencial se cumplen y se asegura un crecimiento satisfactorio. Por lo cual, las fuentes de proteína basadas en suero, caseína y mezclas de lo mismo se pueden utilizar así como fuentes de proteína basadas en soya. Hasta donde se refiere a las proteínas de suero, la fuente de proteína puede basarse en suero ácido o suero dulce o mezclas de lo mismo y puede incluir alfa-

35

lactalbumina y betalactoglobulina en cualquier proporción que se desee.

Las proteínas pueden estar intactas o hidrolizadas o una mezcla de proteínas intactas e hidrolizadas. Puede ser deseable suministrar proteínas parcialmente hidrolizadas (u grado de hidrólisis entre 2 y 20%), por ejemplo para infantes que se cree tiene riesgo de desarrollar alergia a la leche de vaca. Si se requiere proteínas hidrolizadas, el proceso de hidrólisis puede ser desarrollado como se desee y como es conocido en el estado del arte. Por ejemplo, un hidrolizado de proteína de suero se puede preparar hidrolizando de manera enzimática la fracción de suero en una o más etapas. Si la fracción de suero utilizada como el material de partida está sustancialmente libre de lactosa, se encuentra que la proteína sufre mucho menos bloqueo de lisina durante el proceso de hidrólisis. Esto hace posible que el rango de bloqueo de lisina sea reducido desde alrededor de 15% en peso de la lisina total a menos de alrededor de 10% en peso de lisina; por ejemplo alrededor de 7% en peso de lisina la cual mejora en gran medida la calidad nutricional de la fuente de proteína.

Una fórmula infantil de acuerdo a la presente invención contiene una fuente de carbohidrato. Cualquier fuente de carbohidrato que se encuentra convencionalmente en una fórmula infantil tal como lactosa, sacarosa, maltodextrina, almidón y mezclas de lo mismo se pueden utilizar a pesar que la fuente de carbohidrato preferida es lactosa. Preferentemente

36

las fuentes de carbohidrato contribuyen con entre 35 y 65% de la energía total de la fórmula.

Una fórmula infantil de acuerdo a la presente invención contiene una fuente de lípidos.

La fuente de lípidos puede ser cualquier lípido o grasa la cual es adecuada para ser utilizada en fórmulas infantiles. Las fuentes de grasa preferidas incluyen oleina de palma, aceite de maravilla con alto oleico y aceite de cártamo con alto oleico. Los ácidos grasos esenciales, ácido linoleico y ácido α-linolenico también se pueden agregar como cantidades pequeñas de aceites que contienen grandes cantidades de ácido araquidónico preformado y de ácido docosahexaenoico tal como aceites de pescado o aceites microbianos. En total, el contenido de grasa, preferentemente es tal para contribuir entre 30 a 55% de la energía total de la fórmula. La fuente de grasa tiene, preferentemente, una proporción de ácidos grasos n-6 a n-3 de alrededor de 5:1 hasta alrededor de 15:1; por ejemplo de alrededor de 8:1 hasta alrededor de 10:1.

La fórmula infantil también contendrá todas las vitaminas y minerales que se entiende son esenciales en la dieta diaria y en cantidades nutricionalmente importantes. Los requirimientos mínimos para ciertas vitaminas y minerales se han establecido. Ejemplos de minerales, vitaminas y otros nutrientes opcionalmente presentes en la fórmula infantil incluyen vitamina A, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12, vitamina E, vitamina K, vitamina C, vitamina D,

37

ácido fólico, inositol, niacina, biotina, ácido pantoténico, colina, calcio, fósforo, yodo, hierro, magnesio, cobre, zinc, manganeso, cloruro, potasio, sodio, selenio, cromo, molibdeno, taurina, y L-carnitina. Por lo general se agrega minerales en forma de sal. La presencia y cantidades de minerales específicos y de otras vitaminas variarán dependiendo de la población infantil a la que se dirija.

Si es necesario, la fórmula infantil puede contener emulsionantes y estabilizantes tales como lecitina de soya, ésteres de ácido cítrico de mono- y di-glicéridos, y similares.

La fórmula infantil puede opcionalmente contener otras sustancias las cuales pueden tener un efecto beneficioso tal como lactoferrina, nucleotidos, nucleosidos, y similares.

Finalmente, la fórmula contendrá *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 o *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724, *Streptococcus salivarius* DSM 13084 y *Streptococcus thermophilus* TH4® cada uno en una cantidad comprendida entre 10^4 y 10^{12} cfu/g de la composición (peso seco) y desde 0,3 a 6% de una mezcla de 90% GOS y 10% de fructo-oligosacáridos.

La fórmula se puede preparar de una manera adecuada. Por ejemplo, se puede preparar mezclando juntos la proteína, la fuente de carbohidrato, y la fuente de grasa en proporciones adecuadas. Si se utiliza, los emulsionantes se pueden incluir en este punto. Las vitaminas y minerales se pueden agregar en este punto pero son por le general agregadas más tarde para evitar la degradación térmica. Cualquier tipo de vitaminas

lipofílicas, emulsionantes y similares se pueden disolver en la fuente de grasa antes de mezclar. Luego se puede mezclar con agua, preferentemente agua que se ha sometido a osmosis reversa, para formar una mezcla líquida. La temperatura del agua es convenientemente de alrededor de 50°C hasta alrededor de 80°C PATRA ayudar a la dispersión de los ingredientes. Licuefactores comercialmente disponibles se pueden utilizar para formar la mezcla líquida. La mezcla líquida es luego homogeneizada; por ejemplo en dos etapas.

La mezcla líquida se puede tratar luego, térmicamente para reducir las cargas bacterianas, calentando rápidamente la mezcla líquida a una temperatura en el rango de alrededor de 80°C hasta alrededor de 150°C por alrededor de 5 segundos hasta alrededor de 5 minutos, por ejemplo. Esto se puede realizar mediante inyección de vapor, autoclave o mediante intercambiador de calor; por ejemplo un intercambiador de calor de placa.

Entonces, al mezcla líquida se puede enfriar de alrededor de 60°C hasta alrededor de 85°C; por ejemplo mediante enfriamiento rápido. La mezcla líquida puede luego ser nuevamente homogeneizada; por ejemplo en dos etapas a alrededor de 10 MPa hasta alrededor de 30 MPa en la primera etapa y de alrededor de 2 MPa hasta alrededor de 10 MPa en la segunda etapa. La mezcla homogeneizada puede entonces ser adicionalmente enfriada para agregar componentes sensibles al calor; tales como vitaminas y minerales. El pH y el contenido

de sólidos de la mezcla homogeneizada son convenientemente ajustados en este punto.

La mezcla homogeneizada es transferida a un aparato de secado adecuado tal como un secador por rociado o un liofilizador y es convertida en polvo. El polvo debiera tener una contenido de humedad de menos de alrededor de 5% en peso.

Las cepas bacterianas se pueden cultivar de acuerdo a cualquier método adecuado y ser preparadas para la adición a la fórmula infantil seca, por ejemplo, mediante liofilización o secado por rociado o aspersión. Alternativamente, las preparaciones bacterianas se pueden adquirir desde proveedores especialistas ya preparadas en una forma adecuada para la adición a productos alimenticios tal como la fórmula infantil. Las cepas bacterianas se agregan a la fórmula infantil mediante mezclado en seco.

Si el producto líquido es preferido, la mezcla homogeneizada, entonces, se puede esterilizar y asépticamente ser rellenada en envases adecuados o puede ser primero llenada en los envases y luego retortada. Las cepas bacterianas serán entonces suministradas de manera separada lista para ser mezclada con el líquido en el lugar de consumo. Por ejemplo las cepas bacterianas se pueden suministrar envasadas en un sachet separado o en un compartimiento separado del envase que contiene el líquido.

En otra modalidad, la composición puede se un suplemento que incluye las cepas en una cantidad suficiente

para lograr el efecto deseado en un individuo. Esta forma de administración es más adecuada para niños en el extreme superior del grupo de edad objetivo. Preferentemente la dosis diaria de las cepas bacterianas se encuentra entre 10^4 a 10^{12} cfu. La cantidad de bacterias a ser incluidas en el suplemento será seleccionada consecuentemente dependiendo de cómo el suplemento se administrará. Por ejemplo, si el suplemento se administra dos veces al día, cada suplemento contendrá desde 10^2 a 10^6 cfu de cada cepa bacteriana. El suplemento se puede encontrar en la forma de tabletas, cápsulas, pastillas o como un líquido, por ejemplo. El suplemento puede además contener hidrocoloides protectores (tales como gomas, proteínas, almidones modificados), aglomerantes, agentes de formación de película, agentes/materiales de encapsulación, materiales de pared/cubierta, compuestos de matriz, recubrimientos, emulsionantes, agentes tensoactivos, agentes de solubilización (aceites, grasas, ceras, lecitinas etc.), adsorbentes, vehículos, aglomerantes, co-compuestos, agentes de dispersión, agentes de humectación, auxiliares de proceso (solventes), agentes de flujo, agentes enmascaradotes del sabor, agentes de pesaje, agentes gelificantes y agentes formadores de gel. El suplemento puede también contener aditivos farmacéuticos convencionales y adyuvantes, excipientes y diluyentes, incluyendo, pero no limitado a, agua, gelatina de cualquier origen, gomas vegetales, ligninosulfonato, talco, azúcares, almidón, goma arábica, aceites vegetales, polialquilen

41

glicoles, agentes saborizantes, preservantes, estabilizantes, agentes emulsionantes, tampones, lubricantes, colorantes, agentes humectantes, aglomerantes, y similares.

Además, el suplemento puede contener un material de vehículo orgánico o inorgánico adecuado para la administración oral o enteral así como vitaminas, elementos minerales traza y otros micronutrientes de acuerdo con las recomendaciones de organismos de Gobierno tales como la USRDA.

Ejemplo 1

Un ejemplo de la composición de una fórmula infantil de acuerdo a la presente invención se entrega a continuación. Esta composición se entrega solo a modo de ilustración.

Nutriente	por 100kcal	por litro
Energía (kcal)	100	670
Proteína (g)	1,83	12,3
Grasa (g)	5,3	35,7
Äcido Linoleico (g)	0,79	5,3
Äcido a-Linolenico (mg)	101	675
Lactosa (g)	11,2	74,7
Prebiótico (70%FOS, 30% inulina) (g)	0,64	4,3
Minerales (g)	0,37	2,5
Na (mg)	23	150
K (mg)	89	590
Cl (mg)	64	430
Ca (mg)	62	410
P (mg)	31	210
Mg (mg)	7	50

Mn (μg)	8	50
Se (μg)	2	13
Vitamina A (μg RE)	105	700
Vitamina D (μg)	1,5	10
Vitamina E (mg TE)	0,8	5,4
Vitamina K1 (μg)	8	54
Vitamina C (mg)	10	67
Vitamina B1 (mg)	0,07	0,47
Vitamina B2 (mg)	0,15	1,0
Niacina (mg)	1	6,7
Vitamina B6 (mg)	0,075	0,50
Ácido fólico (μg)	9	60
Ácido pantoténico (mg)	0,45	3
Vitamina B12 (μg)	0,3	2
Biotina (μg)	2,2	15
Colina (mg)	10	67
Fe (mg)	1,2	8
I (μg)	15	100
Cu (mg)	0,06	0,4
Zn (mg)	0,75	5
L. rhamnosus ATCC 53103	$2,10^7$ cfu/g de polvo	
S. salivarius DSM 13084	$2,10^7$ cfu/g de polvo	
S. thermophilus TH4	$2,10^7$ cfu/g de polvo	

Ejemplo 2

Este ejemplo compara el efecto inhibidor de una composición de acuerdo a la invención sobre algunos de los patógenos comúnmente asociados con la otitis media con el efecto de los constituyentes de la composición utilizada sola. Las cepas bacterianas ensayadas fueron *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 y *Streptococcus salivarius* DSM 13084, solas y en combinación. Las cepas patógenas, en referencia a que actividad inhibidora de las cepas bacterianas se evaluó, fueron tres cepas diferentes de *Streptococcus pneumoniae* y una cepa de

Alloiococcus otitidis. El espectro inhibidor de las cepas de ensayo se estableció mediante el uso de antagonismo diferido, tal como se ha descrito previamente (Tagg and Bannister 1979). Brevemente, un cultivo de depósito de dirección diamétral de 1 cm de la cepa de ensayo se inoculó en el agar nutritivamente adecuado. Luego de la incubación, la bacteria macroscopica crecida se retiró con un portaobjetos y las células residuales en la superficie del agar se eliminaron mediante exposición a vapores de cloroformo durante 30 minutos. La superficie del agar se ventiló durante 30 minutos. Cultivos Todd Hewitt broth (THB, Difco) (18h, 37°C) de las cepas patógenas se inocularon en ángulos rectos a través de la línea del cultivo de depósito original utilizando hisopos. Después de la incubación por 24hr a 37°C en presencia de 5% de dióxido de carbono en aire, el grado de la inhibición de cada cepa patógena fue medido. Los resultados se muestran en la Tabla a continuación desde la cual se puede observar que para todas las cepas patógenas probadas, la combinación de *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 y *Streptococcus salivarius* DSM 13084 presentó un mayor efecto inhibidor que cualquiera de estas cepas utilizadas solas.

Tabla

	Patógeno												
		ATCC 53103	*L. rhamnosus*	DSM 13084	*S.*	RX1 *S.*	*pneumoniae*	D39 *S.*	*pneumoniae*	TIGR4 *S.*	*pneumoniae*	NZRCC 3648	*A otitidis*
	Origen	R		R		R		R		R		R	
Inhibidor	Medio												

cepa						
53103	BACA		0	0	0	0
13804	BACA	0		17	17	16
53103/13804	BACA			20	18	18
53103	CHOC					0
13804	CHOC					10
53103/13804	CHOC					15

BACA agar sangre y agar calcio

CHOC agar sangre-chocolate

Origen R= Cultivo de Referencia

48

REIVINDICACIONES

1. Una composición adecuada para ser utilizada en la prevención o tratamiento de la otitis media, CARACTERIZADA porque comprende una cepa bacteriana no patógena capaz de reforzar la respuesta inmune sistémica, una cepa bacteriana no patógena capaz de ejercer efectos bacteriostáticos sobre patógenos asociados con el desarrollo de la otitis media y una cepa bacteriana no patógena capaz de ejercer efectos bactericidas sobre patógenos asociados con el desarrollo de la otitis media.

2. Una composición de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADA porque la cepa bacteriana capaz de reforzar la respuesta inmune sistémica es *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 o *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724.

3. Una composición de acuerdo a la reivindicación 1 o 2, CARACTERIZADA porque los efectos bactericida y bacteriostático son ejercidos por una única cepa bacteriana.

4. Una composición de acuerdo a la reivindicación 3 CARACTERIZADA porque la única cepa bacteriana es *Micrococcus varians* MCV8 o *Streptococcus salivarius* DSM 13084.

5. Una composición de acuerdo a la reivindicación 4 CARACTERIZADA porque además comprende *Streptococcus thermophilus*.

6. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADA porque es una composición nutricional.

7. Una composición de acuerdo a la reivindicación 6 CARACTERIZADA porque comprende desde 10^4 hasta 10^{12} cfu/g de la composición (peso seco) de cada cepa.

8. Una composición de acuerdo a la reivindicación 6 o 7, CARACTERIZADA porque además comprende al menos un prebiótico en una cantidad desde 0,3 hasta 6% en peso de la composición.

47

9. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, CARACTERIZADA porque es una fórmula infantil.

10. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, CARACTERIZADA porque es una fórmula de continuación.

11. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, CARACTERIZADA porque es una leche de crecimiento.

12. Una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADA porque es un suplemento y el cual comprende desde 10^4 a 10^{12} cfu de cada cepa por dosis unitaria.

13. Uso de una composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, CARACTERIZADA porque sirve para la preparación de un medicamento o composición nutricional terapéutica para la prevención o tratamiento de la otitis media.

48

VIII-2-1	**Declaración: Derecho de solicitar y que se otorgue una patente** Declaración en cuanto al derecho del solicitante, en cuanto a la fecha de registro internacional, para solicitar y que se otorgue una patente (Reglas 4.17(ii) y 51bis.1(a)(ii)), en un caso en que la declaración no sea apropiada de conformidad con la Regla 4.17(iv): Nombre (APELLIDO, primer nombre)	**en relación con esta solicitud internacional** **NESTEC S.A. tiene derecho a solicitar y a que se le otorgue una patente en virtud de lo siguiente:**
VIII-2-1 (iv)		**Un traspaso de FICHOT, Marie-Claire a NESTEC S.A., con fecha 30 de Enero de 1996 (30.01.1996)**
VIII-2-1 (v)		**Un traspaso de BRUESSOW, Harald a NESTEC S.A., con fecha 15 de Julio de 1981 (15.07.1981)**

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
NITA ESCOBAR DE TAMAYO

VIII-2-1	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application NESTEC S.A. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(iv)		an assignment from FICHOT, Marie-Claire to NESTEC S.A., dated 30 January 1996 (30.01.1996)
VIII-2-1(iv)		an assignment from BRUESSOW, Harald to NESTEC S.A., dated 15 July 1981 (15.07.1981)