

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



02 116925 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiación : 02116925 00000000 Folios: 132
Fecha (RDC): 2002-12-27 17:13:12
Trámite : 011 PCT-PATENT 370 FASE NACI 411 PRESENTA

----- DIVISION DE CONTROL DE PATENTES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison,
NJ 07940 Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Madison,
Estado de New Jersey, Estados Unidos
De América.

Lugar de Constitución: Estado de
Delaware, Estados Unidos de América
Teléfono: 3264270 Fax: 6069701
E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701
E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número 17.159.881 TP 10.784

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre CHU, Helen-Jue (Steve); LI, Wumin.

Dirección: 1508 13th Avenue North, Fort Dodge, IA 50501; 1519 Knollcrest Drive, Fort
Dodge, IA 50506.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US01/20155

Fecha: 22-06-01

Publicación Internacional No. WO 02/02139 A2

Fecha: 10-01-02

⑥

Título (54) "MÉTODOS Y COMPOSICIÓN DE VACUNAS ORALES"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 39/02

⑧

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

US

(32) Fecha

30-06-00

(31) Número de Solicitud

60/215,359

⑨

Comprobante de Pago No. 02-1.175 y 02-81.630

Fecha: Enero 9, 2002 y Diciembre 5, 2002

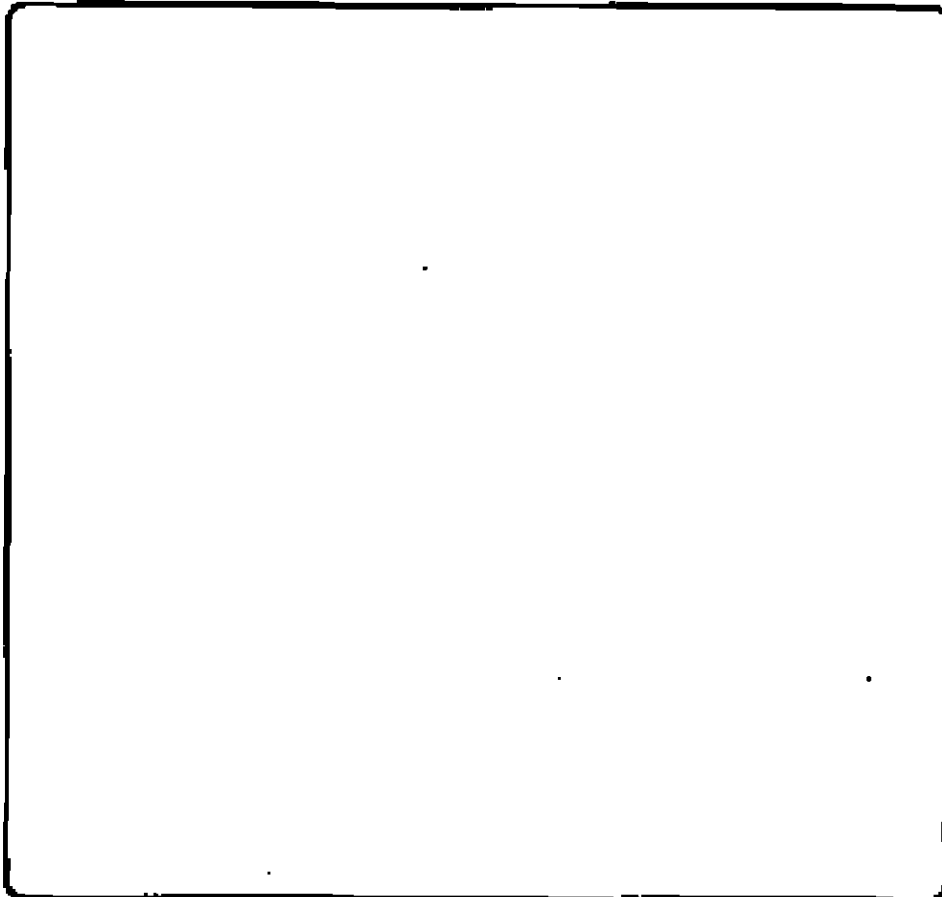
ANEXOS

10

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones y dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ 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.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Opinión Escrita y su traducción, Anexo Explicativo de modificaciones y Documento de fusión del solicitante y su traducción.

FIGURA CARACTERÍSTICA:

11



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE:

JOSE ANTONIO LLORENDA

FIRMA:

C.C. 17.159.881 Bta. T.P. 10.784

rcio

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO Folios: 13
 Radicación: 02116923 00000000
 Fecha (AUD): 2002-12-27 17:12:12
 Trámite: 011 PCI-PAIENY 270 FASE RUCI 411 PRESENDA
 Remisión: PARA ENTREGA DE ARCHIVO REFERENCIAL

CIA

LIT: 300175089-2

CERTIFICACIÓN DE EXCEDENTE: 00 - 01.02.
 FECHA: 1 DICIEMBRE 5 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	VALOR	CUENTA	VAL. PAGO	FECHA PAGO	VAL. PAGO
LUNEDA Y CIA. S. A.	CONSIGNACION	ENERO 2003	356-00119-8	300000	12/12/2002	3,710,000.00

***** C O N T E N I D O *****

CONCEPTO	CANTIDAD	TOTAL CONCEPTO
1 30000-00-67 OTROS SERVICIOS DE PROTECCION	99 OTROS SERVICIOS CONSIGNATIVOS	3,710,000.00
	TOTAL	3,710,000.00

SOL: CIENTO Y OCHENTA MIL PESOS

RESPONSABLE:

FECHA DE CADA APLICACIÓN AL PRESENTE NO:

ESTA CERTIFICACIÓN DE EXCEDENTE DE PAGOS SOLO PODRÁ SER UTILIZADA
 COMO PARTE DE LA CONFIGURACIÓN DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRÁ SER
 SUSTITUIDA POR NINGÚN RECIBO

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
 Conmutador 382 0840
 Fax 350 5220
 E-mail: info@sic.gov.co
 www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia



Superintendencia de Industria y Comercio
Radicación : 02116925 00000000 Folio: 132 A
Fecha (GMD): 2002-12-27 17:13:12
Transmite : 011 PCT-PATENT 370 FASE UNCI 411 PRESENTA
Recepciona: 2002 01/01/01 DE INDUSTRIA Y COMERCIO

217 : 000175957-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 32 - 1.175
ECHA : ENERO 7 DE 2002

***** CONCEPTACION *****

DEBITANTE	TIPO PAGO	CANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PCT	77. PAGO
LOPEZ Y CIA S. A	RECIBO DE CAJA			1117	09/01/2002	2,593,040.00
LOPEZ Y CIA S. A	RECIBO DE CAJA			01752	29/12/2001	277,560.00
LOPEZ Y CIA S. A	RECIBO DE CAJA			01753	29/12/2001	277,560.00
LOPEZ Y CIA S. A	RECIBO DE CAJA			01754	29/12/2001	277,560.00
LOPEZ Y CIA S. A	RECIBO DE CAJA			01755	29/12/2001	277,560.00
LOPEZ Y CIA S. A	RECIBO DE CAJA			01756	29/12/2001	277,560.00
LOPEZ Y CIA S. A	RECIBO DE CAJA			01757	29/12/2001	277,560.00
LOPEZ Y CIA S. A	RECIBO DE CAJA			01758	29/12/2001	277,560.00
LOPEZ Y CIA S. A	RECIBO DE CAJA			01759	29/12/2001	277,560.00
LOPEZ Y CIA S. A	RECIBO DE CAJA			01760	29/12/2001	277,560.00

***** CONCEPTO *****

CONT. PATENTISTAS	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 90005-01-05 TITULOS	10 PATENTE DE INVENCIÓN	269,000.00
1 90005-01-05 TITULOS	40 PUBLICACIÓN DE TÍTULO	26,000.00
	TOTAL :	295,000.00

295. DOSCIENTOS NOVENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

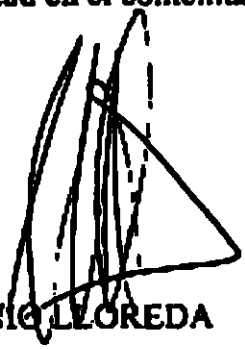
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA 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 esta 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.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

TRADUCCION OFICIAL No. 2002-07-03-411
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO, y/o ALICIA LLOREDA, por WYETH.

Documento escrito simultáneamente en inglés y en español, dado y firmado este día 7 de junio de 2002.

(firma: ilegible)

William H. Calnan; Subsecretario

Certificado Notarial (corporación), documento también escrito en Inglés y en español, firma ilegible por Michelle L. Kalbfell.

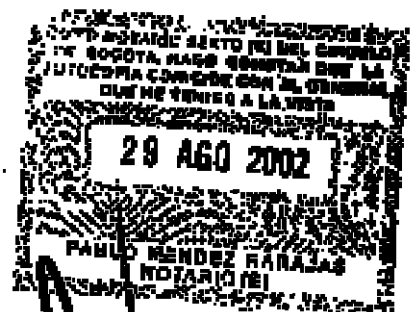
Hay un sello Notarial que dice:

MICHELLE L. KALBFELL

Notario Público, Estado de New Jersey

No. 2108903

La Comisión Expira el 25 de octubre de 2006



APOSTILLA

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

1. País: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2. Este documento público ha sido firmado por:
MICHELLE L. KALBFELL
3. actuando como:
NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY
4. lleva el sello/estampilla de
MICHELLE L. KALBFELL, NOTARIO

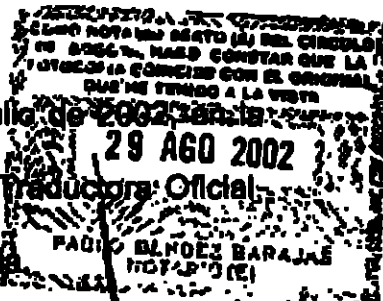
CERTIFICADO

5. en TRENTON, NEW JERSEY
 6. el día 10 de junio de 2002
 7. por: John E McCormac, CPA; TESORERO DE NEW JERSEY
 8. NO. A152470
 9. Sello/Estampilla
 10. Firma: (ilegible)
- Hay un sello dorado.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
4 18911
ANITA ESCOBAR
Cuya firma aparece en el
documento describe
las funciones indicadas

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2002 JUN -4 P 12:07
SER DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 3 de julio de 2002, en la
ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.



TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

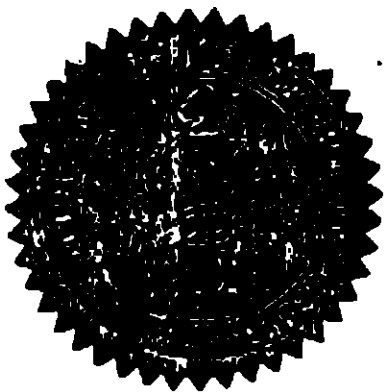
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

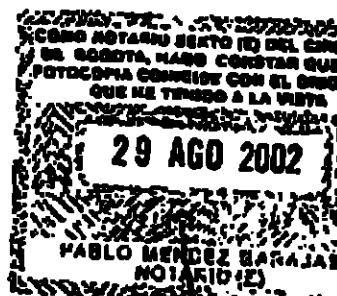
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MICHELLE L KALBFELL
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MICHELLE L KALBFELL, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 10TH DAY OF JUNE 2002
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A152470
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E. McCormac



Los abajo firmados,

Wyeth
Organizada y Existente de Conformidad
con las leyes del Estado de Delaware,
Estados Unidos de América

con domicilio en

Five Giralda Farm
Madison, New Jersey 07940
Estados Unidos de América

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, 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 JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, 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 los facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos y recursos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; 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 JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, 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

William H. Calnan; Secretario Asistente

The undersigned,

Wyeth
Five Giralda Farm
Madison, New Jersey 07940
United States of America

of

Organized and existing under
the laws of Delaware, United
States of America.

hereby appoint, JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, of Bogotá, 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 JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, 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, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to file amendments, oppositions and appeals, 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 our said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

29 AGO 2002

We also authorize doctor JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, 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 7th day of June 2002



William H. Calnan; Assistant Secretary
NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de (ss)
Condado de

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante mí, Notario
Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresen.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de (ss)
Condado de

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante
mí, Notario Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresen.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de New Jersey (ss)
Condado de Morris

Hoy 7 de Junio de 2002, compareció
William H. Calnan, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es Secretario Asistente

de Wyeth
la compañía nombrada en
el documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Delaware, Estados
Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
Madison, Condado de Morris,
Estado de New Jersey, Estados Unidos de
América, legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado, que ejerce
legalmente su objeto conforme a las leyes del Estado
de Delaware, Estados Unidos de América; 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 Madison

Estado de New Jersey, con fecha Abril 25, 2002,
y certifica que ha concurrido con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of (ss)
County of

On this day of 20, personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and
who executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of (ss)
County of

On this day of 20, personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of New Jersey (ss)
County of Morris

On this 7th day of June 2002,
personally came William H. Calnan

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 is the
Assistant Secretary of Wyeth

The company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of the State of Delaware, United States
of America, domiciled at the City of Madison,
County of Morris, State of New Jersey, United States
of America, is duly authorized (of a
period of tenure not yet expired) for corporate
purposes according to the laws of the State
of Delaware, United States of America, that the
deponent is authorized by said Company to confer
this power of attorney; that the power of attorney
by the deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal hereof; 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
Madison, State of New Jersey, under date of
April 25, 2002, and hereby
certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
facts therein contained are true, which he attests.

Michelle K. O'Brien
MICHELLE K. O'BRIEN
NOTARY PUBLIC, State of New Jersey
No. 2108903
Qualified in Morris County
Commission Expires Oct. 25, 2008

23
10

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES PCT REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL.

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente AM100221	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/210) al turno, donde aplique, el Item 5 a continuación.	
Solicitud Internacional No. PCT/US 01/20155	Fecha de registro internacional (días/mes/año) 22/06/2001	Fecha de Prioridad (Primera) (días/mes/año) 30/06/2000
Solicitante AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 18. (Una copia será transmitida a la Oficina Internacional).

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 4 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Base del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en esta letra.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 22.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsecuentemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsecuentemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsecuentemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla II).

4. Respecto al título,

☒ El título es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el título se lee así:

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Resumen III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar enmendaciones a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No.

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☐ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Patente Internacional No.
PCT/US 01/20154

A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC 7 A61K 39:02 A61K39:11 A61P31:00 Según la clasificación de Patentes Internacionales (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (distinta de clasificación según de símbolos de clasificación) IPC 7 A61K Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyen en los campos buscados		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombrar de la base de datos y, donde sea práctica, buscar términos usados) ISOSIS, EPC-internal, PAJ, WPI Data, EMBASE		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Cita(s) de documento, con indicación, donde sea apropiado, de las partes relevantes	Relevancia a la reivindicación No.
X	US 5 882 649 A (PANG G T Y COL) Marzo 16, 1999 (1999-03-16) columna 3, línea 28 -columna 4, línea 17 ---	1-7, 12-17, 21-24, 26
A	US 5 985 336 A (TVEY F.J. Y COL.) Noviembre 16, 1999 (1999-11-16) El documento completo ---	1-26
A	GB 1 102 676 A (HART H.W.) Febrero 7, 1968 (1968-02-07) El documento completo ---	1-26
A	US 5 884 583 A (JOHNSTON J.H. Y COL.) Marzo 23, 1999 (1999-03-23) El documento completo ---	1-26
☒ En el anexo C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados: "A" documento que define el estado general de la técnica al cual no se concede de relevancia particular "E" documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional "I" documento que pueda arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cite para establecer la fecha de publicación de una citación u otra razón especial (según se especifica) "U" documento que se refiere a una revelación oral, una exhibición o otras muestras "P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada "T" documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la anterior pero citado para entender el principio o técnica que sustenta la invención "X" documento de relevancia particular; la relevancia reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que corresponde al caso inventivo cuando el documento se toma solo "Y" documento de relevancia particular; la relevancia reivindicada no puede considerarse que corresponde al caso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica "Z" documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la invención oral de la búsqueda internacional Abril 15 de 2002		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 24/04/2002
Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office, P.B. 5613 Patenklaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 631 openl, Fax No. (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado: Morcan J

25
12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 01/20155

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría	Citas de documentos, con indicación, donde sea apropiada, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 99 59626 A (MKB INVESTMENT'S LIMITED PARTNERSHIP) Noviembre 25, 1999 (1999-11-25) El documento completo —	1-26
A	US 6 010 720 A (DERRIEU G. Y COL) Enero 4, 2000 (2000-01-04) El documento completo —	1-26

At
13

Solicitud Internacional No.
PCT/US 01/20155

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inascribibles (Continuación del Ítem 1 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Si bien las reivindicaciones 1-20 son dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido realizada y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Ítem 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US 01/20155

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación	
US	5882649	A	16-03-1999	AT	162402	T	15-02-1998
				AU	646257	B2	17-02-1994
				AU	7753191	A	11-11-1991
				WO	9116073	A1	31-10-1991
				CA	2080477	A1	25-10-1991
				DE	69128782	D1	26-02-1998
				DE	69128782	T2	10-09-1998
				DK	528859	T3	14-09-1998
				EP	0528859	A1	03-03-1993
				ES	2113882	T3	16-05-1998
				GR	3026569	T3	31-07-1998
				HK	1004060	A1	13-11-1998
				KR	186783	B1	01-05-1999
				SG	46225	A1	20-02-1998
				US	5643577	A	01-07-1997
US	5985336	A	16-11-1999	US	5928686	A	27-07-1999
				AU	723485	B2	31-08-2000
				AU	6153996	A	30-12-1996
				CA	2222515	A1	19-12-1996
				CN	1191469	A	26-08-1998
				CZ	9703821	A3	15-07-1998
				EP	0831718	A1	01-04-1998
				ILU	9900850	A2	28-07-1999
				JP	11506617	T	15-06-1999
				NO	975691	A	05-12-1997
				NZ	310705	A	30-08-1999
				PL	323720	A1	14-04-1998
				SI	9620072	A	31-10-1998
				SK	165097	A3	09-09-1998
				TR	9701559	T1	21-03-1998
				WO	9639862	A1	19-12-1996
				US	6329001	B1	11-12-2001
				US	6210718	B1	03-04-2001
				US	5976580	A	02-11-1999
				ZA	9604883	A	07-01-1997
GB	1102676	A	07-02-1968	US	3353518	A	21-11-1967
				US	3405686	A	15-10-1968
				DE	1550312	A1	19-11-1970
US	5884583	A	23-03-1999	AU	6588098	A	22-10-1998
				BR	9808096	A	08-03-2000
				EP	1011318	A2	28-06-2000
				JP	2001521418	T	06-11-2001
				WO	9843475	A2	08-10-1998
WO	9959626	A	25-11-1999	AU	4078699	A	06-12-1999
				BR	9910438	A	02-01-2001
				EP	1076567	A1	21-02-2001
				WO	9959626	A1	25-11-1999
US	6010720	A	04-01-2000	FR	2710500	A1	07-04-1995
				AT	167984	T	15-07-1998
				AU	680693	B2	07-08-1997
				AU	7786494	A	18-04-1995
				DE	69411579	D1	13-08-1998
				DE	69411579	T2	21-01-1999

14

Informe sobre miembros de familia de pacientes

18
15

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 6010720 A		DE 725570 T1	15-05-1997
		EP 0725570 A1	14-08-1996
		ES 2095817 T1	01-03-1997
		WO 9508931 A1	06-04-1995
		JP 9503914 T	22-04-1997
		NZ 273973 A	27-07-1997

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:
AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION
PATENT LAW DEPARTMENT
Attn. Mandel, Adley F.
Five Giralda Farms
MADISON, NEW JERSEY 07940
UNITED STATES OF AMERICA

**NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
 THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 OR THE DECLARATION**

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing (day/month/year)	24/04/2002
Applicant's or agent's file reference AM100221	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US 01/20155	International filing date (day/month/year) 22/06/2001
Applicant AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION	

APR 29 2002

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 48):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
 34, chemin des Colombettes
 1211 Genève 20, Switzerland
 Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith:

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 80bis.1 and 80bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for International publication.

Within 18 months from the priority date, a demand for International preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been placed in the demand or in a later election within 18 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5218 Patentkanal 2
 NL-2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 661 490 st,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Catherine Humbert

6/24/02
MDH/30/02

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 18. 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 18

The applicant has, after having received the international search report, an 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 18 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.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 18, 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 20 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 18 months from the priority date, whichever time first 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 48.1).

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 48.2).

Where a demand for international preliminary examination has been 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 numbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(ii)).

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

What documents must accompany the amendments?

Letter (Section 205(i)):

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 18(1)" (see below, under "Statement under Article 18(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.

25
18

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under Article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)".

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequences if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequences with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/selected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/selected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AM100221	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US 01/ 20155	International filing date (day/month/year) 22/06/2001	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 30/06/2000
Applicant AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION		

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.

☒ 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 the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the text,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ 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 III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☐ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 01/20155

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 59626 A (MKB INVESTMENTS LIMITED PARTNERSHIP) 25 November 1999 (1999-11-25) the whole document	1-26
A	US 6 010 720 A (DERRIEU G. ET AL) 4 January 2000 (2000-01-04) the whole document	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 01/20155

22

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(e) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1-20 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 01/20155

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5882649	A	16-03-1999	AT 162402 T 15-02-1998
			AU 646257 B2 17-02-1994
			AU 7753191 A 11-11-1991
			NO 9116073 A1 31-10-1991
			CA 2080477 A1 25-10-1991
			DE 69128782 D1 26-02-1998
			DE 69128782 T2 10-09-1998
			DK 528859 T3 14-09-1998
			EP 0528859 A1 03-03-1993
			ES 2113882 T3 16-05-1998
			GR 3026569 T3 31-07-1998
			HK 1004060 A1 13-11-1998
			KR 186783 B1 01-05-1999
			SE 46225 A1 20-02-1998
			US 5643577 A 01-07-1997
US 5985336	A	16-11-1999	US 5928686 A 27-07-1999
			AU 723485 B2 31-08-2000
			AU 6153996 A 30-12-1996
			CA 2222515 A1 19-12-1996
			CN 1191469 A 26-08-1998
			CZ 9703821 A3 15-07-1998
			EP 0831718 A1 01-04-1998
			HU 9900850 A2 28-07-1999
			JP 11506617 T 15-06-1999
			NO 975691 A 05-12-1997
			NZ 310706 A 30-08-1999
			PL 323720 A1 14-04-1998
			SI 9620072 A 31-10-1998
			SK 165097 A3 09-09-1998
			TR 9701559 T1 21-03-1998
			WO 9639862 A1 19-12-1996
			US 6329001 B1 11-12-2001
			US 6210718 B1 03-04-2001
			US 6976580 A 02-11-1999
			ZA 9604883 A 07-01-1997
GB 1102676	A	07-02-1968	US 3353518 A 21-11-1967
			US 3405686 A 15-10-1968
			DE 1550312 A1 19-11-1970
US 5884583	A	23-03-1999	AU 6588098 A 22-10-1998
			BR 9808096 A 08-03-2000
			EP 1011318 A2 28-06-2000
			JP 2001521418 T 06-11-2001
			WO 9843475 A2 08-10-1998
WO 9959626	A	25-11-1999	AU 4078699 A 06-12-1999
			BR 9910438 A 02-01-2001
			EP 1076567 A1 21-02-2001
			WO 9959626 A1 25-11-1999
US 6010720	A	04-01-2000	FR 2710500 A1 07-04-1995
			AT 167984 T 15-07-1998
			AU 680693 B2 07-08-1997
			AU 7786494 A 18-04-1995
			DE 69411579 D1 13-08-1998
			DE 69411579 T2 21-01-1999

From PCT/US/01/20155 (patent family member(s) cited in search report)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 01/20155

28
24

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6010720	A	DE 725570 T1	15-05-1997
		EP 0725570 A1	14-08-1996
		ES 2095817 T1	01-03-1997
		WO 9508931 A1	06-04-1995
		JP 9503914 T	22-04-1997
		NZ 273973 A	27-07-1997

74

28
25

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGUN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Boern 10 de 2002 (10.01.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 02/02139 A2

(31) Clasificación Internacional de Patentes: A61K 3802

(21) Número de Solicitud Internacional PCT/US01/20133

(22) Fecha de Registro Internacional Junio 22 de 2001
(22.06.2001)

(25) Idioma de registro: inglés

(26) Idioma de Publicación: inglés

(30) Información de Prioridad

60215359 Janio 30 de 2000 (70.06.2000) US

(71) Solicitante AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION (US/US); Five Glialds Pains, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventores CHU, Hsien-Jen (Steve); 1506 L1st Avenue North, Fort Dodge, IA 50501 (US); T.J. Wundt; 1319 Kaulman Drive, Fort Dodge, IA 50506 (US).

(74) Agente: MANDRA, Adley, F.; American Home Products Corporation, Patent Law Dept., Five Glialds Pains, Madison, NJ 07940 et al. (US).

(31) Estados Designados (nacionales): AF, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BO, BR, BY, BZ, CA, CH, CL, CO, CR, CZ, DE, DK, EM, ES, EE, EG, FI, GR, GB, GE, GH, GM, HN, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TT, UG, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(31) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GF, GM, KP, LS, MW, MZ, SD, SI, SJ, SZ, TZ, UG, ZW), patente Euzástica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FR, GB, GR, HK, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, MU, SN, TD, TG).

Publicado:

- sin repone de búsqueda internacional y para ser republicado a la recepción de esa repone.

Para los códigos de dos letras y otros abreviaturas, véase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada edición regular de la Gaceta PCT.

(54) Título:

"METODOS Y COMPOSICION DE VACCINAS ORALES "

(57) Resumen: La presente invención comprende métodos y composiciones ambas para proporcionar protección contra enfermedades en un animal y para inducir la ingesta aumentada por un animal de una vacuna oralmente administrada. Los métodos de la invención son dirigidos para incorporar un antígeno bacterial o viral con un saborizante agradable hidrosoluble, además de la mezcla de los antígenos incorporados y saborizante con un vehículo hidrosoluble para la administración de la vacuna a un animal con el fin de proporcionar protección contra enfermedades asociadas con la infección por el antígeno incorporado e inducir la ingesta aumentada de la vacuna con el saborizante. La presente invención por lo tanto comprende métodos y composiciones para la vacunación oral de animales sanos a través del agua para beber o jarabes como una ayuda en la prevención de enfermedad. La incorporación del saborizante agradable a la formulación de vacuna con un sabor deseable con el fin de promover la auto-administración de la formulación de vacuna y/o prevenir el rechazo de la formulación cuando sea administrada por un criador de animales.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



INTERNATIONAL BUREAU OF PATENT COOPERATION

(43) International Publication Date
10 January 2002 (10.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/02139 A2

(51) International Patent Classification: A61K 39/02,
39/12, A61P 31/00

(21) International Application Number: PCT/US01/20155

(22) International Filing Date: 22 June 2001 (22.06.2001)

(23) Filing Language: English

(24) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/215,359 30 June 2000 (30.06.2000) US

(52) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AN, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR, GU, HK, HU, ID, IL, IN, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UY, VN, YU, ZA, ZW.

(54) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NR, SN, TD, TG).

(71) Applicant: AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION [US/US]; Five Glendale Farms, Madison, WI 07940 (US).

Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report

(72) Inventors: CHU, Hsiao-Jue (Shore); 1900 13th Avenue North, Fort Dodge, IA 50501 (US); LA, Wanda; 1510 Knutson Drive, Fort Dodge, IA 50506 (US).

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.

(74) Agents: MANDEL, Adley, E.; American Home Products Corporation, Patent Law Dept., Five Glendale Farms, Madison, WI 07940 et al. (US).

(54) Title: METHODS AND COMPOSITION FOR ORAL VACCINATION

(57) Abstract: The present invention encompasses methods and compositions both for providing protection against disease in an animal and for inducing increased intake of an orally administered vaccine by an animal. The methods of the invention are directed to admixing a bacterial or viral antigen with a water soluble palatable flavorant, further admixing the antigen and flavorant mixture with a water soluble vehicle for oral administration of the vaccine to an animal in order to provide protection against disease associated with infection by the admixed antigen and to induce the increased intake of the vaccine with the flavorant. The present invention thus encompasses methods and compositions for the oral vaccination of healthy animals through drinking water or syringe as an aid in the prevention of disease. The admixing of the palatable flavorant provides for a vaccine formulation with a desirable taste in order to promote self-administration of the vaccine formulation and/or to prevent rejection of the formulation when administered by an animal handler.

WO 02/02139 A2

7/12/02

30
27

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente AM100231	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formulario PCT/DP(A)/16)	
Solicitud Internacional No. PCT/US01/20155	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 22/06/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 30/06/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC; A61K39/02		
Solicitante WYETH		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de un total de 8 páginas, incluyendo la carátula.

☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT).

Rese anexos constan de un total de _____ páginas.

3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- I ☒ Usos del Reporte
- II ☐ Prioridad
- III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.
- IV ☐ Falta de unidad de invención
- V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 23-01/2002	Fecha de terminación de este reporte 11-10-2002
Nombre y dirección de la autoridad Internacional de examen preliminar: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 opnu d Fax: +49 89 2399- 4465	Funcionario autorizado Herrero, M Teléfono No. +49 89 2399- 8542

37
28

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas

1-32 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Nos.:

1-26 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (h)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al método y/o secuencia ambos de la revelación en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, páginas

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)).

28
29

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem I y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. No-establishment de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

- ☐ toda la solicitud internacional.
- ☒ reivindicaciones Nos. 1-20

Porque;

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 1-20 se relaciona con el siguiente asunto/ materia que no requiere examen preliminar internacional (especificar):
Ver hoja separada

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. Son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especificar):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☐ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falta del nucleótido y/o listado de secuencia amino-ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.
- ☐ la forma legible por computadora no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 33(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 1-20, 25, 26
	No:	Reivindicaciones 21-24
Nivel inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-26
Aplicabilidad industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones 21-26

32
30

Nº: Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones
Ver hoja separada

SECCION III

Las reivindicaciones 1-20 relacionan materia objeto considerada por esta Autoridad para ser cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) del PCT. En consecuencia no se formulará opinión respecto a la aplicación industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT)

SECCION V

2. CITAS Y EXPLICACIONES

2.1 Los siguientes documentos han sido considerados para los propósitos de este reporte:

D1: US-A-5882649

D2: WO 99/59626

D3: US-A-6010720

D4: WO 98/51279 (citada en la solicitud)

El documento D4 no fue citado en el Reporte de búsqueda internacional. Una copia del documento ha sido proporcionada al solicitante.

2.2 Novedad y nivel inventivo (Artículo 33(2) y (3) del PCT)

La presente solicitud no satisface los criterios expuestos en el Artículo 33(2) y 3 del PCT porque,

a) La materia objeto de las reivindicaciones 21-24 no es nueva con respecto al estado de la técnica anterior como se define en los reglamentos (Regla 64(1)-(3) del PCT).

b) La materia objeto reivindicada no involucra un nivel inventivo (Regla 65(1)(2) del PCT).

38
32

El documento D1 revela formulaciones de vacuna apropiadas para la administración oral a animales (por ejemplo pollos) lo cual parece estar comprendido en los términos de la reivindicaciones 21-24.

Las formulaciones de D1 comprenden como componente activo un antígeno derivado de agentes etiológicos que infectan los tejidos mucosos, especialmente los virus, por ejemplo rotavirus, o bacterias, por ejemplo *E. Coli* (cf párrafo que conecta las columnas 1-2). Un saborizante agradable soluble en agua, por ejemplo con sabor a cereza o naranja (cf columna 3, líneas 57-60) y un vehículo soluble en agua para la administración de las composiciones de vacuna de animales oralmente administradas (párrafo que conecta las columnas 3-4) pueden estar incluidos en las formulaciones descritas en D1.

Las presentes reivindicaciones 21-24 parecerían, por lo tanto, abarcar la materia objeto que no es novedosa ni inventiva sobre el contenido de D1, contrario a los requerimientos del Artículo 33(2) y (3) del PCT.

En comparación con el estado de la técnica anterior disponible, las presentes reivindicaciones 1-20 y 25-26 son consideradas relacionadas a materia objeto que cumple con los requerimientos de novedad del Artículo 33(3) del PCT. Sin embargo, los requerimientos de nivel inventivo impuestos por el artículo 33(3) del PCT parecen no ser cumplidos por dichas reivindicaciones 1-20 y 25-26 por las siguientes razones:

El documento D2, el cual revela un método para inmunizar aves de corral a través de su agua para beber con una composición de vacuna que contiene bacterias atenuadas o muertas como su componente antigénico activo, es considerado como el documento del estado de la técnica más cercano a la materia objeto de las presentes reivindicaciones independientes 1 y 11.

De acuerdo con la parte introductoria de la presente descripción (cf "Antecedentes de la invención" en las páginas 1-3) el problema técnico a ser resuelto por la presente solicitud puede ser considerado como la provisión de un método mejorado para la administración a animales de una vacuna oral a través del agua para beber, método que supera los atrasos asociados con los procedimientos relacionados del estado de la técnica, por ejemplo los métodos revelados en D2.

La solución aquí reivindicada para el problema planteado cuenta con la incorporación de un saborizante agradable soluble en agua con un vehículo soluble en agua empleado para la administración oral

de la composición de vacuna de interés (cf. descripción página 5, líneas 7-17). Esta incorporación resulta en una formulación de vacuna con un sabor deseable que estimula la auto-administración de la formulación de vacuna y previene el rechazo de la formulación cuando sea administrado por el cuidador de animales (cf párrafo que conecta las páginas 5-6 de la descripción).

Sin embargo, a la luz de la técnica anterior disponible la solución propuesta mencionada para el problema planteado no puede considerarse que involucre un nivel inventivo (Artículo 33(3) del PCT), porque la adición a una formulación de interés de un agente mejorador del sabor/sustancia sabrosa para cumplir un propósito equivalente al aquí perseguido (ver arriba), parece ser una aproximación común seguida en el campo de la técnica relacionada con la preparación de composiciones de vacuna adaptada para la preparación oral, (ver en el documento D3, la columna 2, líneas 18-20 y 37-41; columna 3, líneas 65-67; columna 5, líneas 50-52 y el Ejemplo 3 que conecta las columnas 6-7, en el documento D4, página 12, segundo párrafo).

Por lo tanto, esto podría haber sido obvio para la persona versada en la materia, especialmente cuando el mismo resultado es alcanzado, para aplicar esta aproximación común seguida en el estado de la técnica relacionada (por ejemplo en D3 o D4) con el correspondiente efecto para las composiciones y métodos para inmunizar aves de corral de acuerdo al documento D2, con lo cual se llega a la solución del problema planteado equivalente al aquí reivindicado.

Es de anotar que las realizaciones preferidas contempladas en las presentes reivindicaciones 3, 8, 13, 18, 23 y 25 simplemente aumentan la recitación de una colección de agentes etiológicos específicos entre aquellos conocidos para ser capaces de infectar los tejidos mucosos en los animales de interés. Sin embargo, en la ausencia de evidencia que demuestre lo contrario, la selección de antígenos que pertenecen a los agentes infectivos aquí enumerados (incluyendo *Erysipelothrix rhusiopathiae*) parecen no estar asociados con ningún efecto inesperado, y consecuentemente la materia objeto de estas reivindicaciones dependientes no parecen cumplir con los requerimientos del Artículo 33(3) del PCT con respecto al nivel inventivo.

De acuerdo con la anterior discusión de la materia objeto de las reivindicaciones 1-20 y 25-26 no parecen satisfacer los requerimientos del Artículo 33(3) del PCT.

2.3 Aplicación Industrial (Artículo 33(4) del PCT).

Para el análisis de las presentes reivindicaciones 1-20 sobre la cuestión de si son industrialmente aplicables, no existen criterios unificados en los estados contratantes del PCT. La patentabilidad puede ser también dependiente sobre la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia objeto de reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo reivindicaciones para el primer uso de un compuesto conocido en tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

2.4 Comentarios adicionales

- (i) Contrario a los requerimientos de la Regla 5.1(a)(ii) del PCT, los antecedentes relevantes de la técnica revelados en los documentos D1-D3 no son mencionados en la descripción, ni dichos documentos son identificados allí.
- (ii) Un documento que refleja la técnica anterior descrita en la página 2, líneas 14-18, no es identificado en la descripción (Regla 5.1(a)(ii) del PCT).

AM



PATENT COOPERATION TREATY

Wyleth 28
AM/0022/P35

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To: WILEMAN, David F., et al. WYETH LABORATORIES Patents & Trademarks Department Huntercombe Lane South Taplow Maidenhead Berkshire SL6 0PH GRANDE BRETAGNE	RECEIVED 14 OCT 2002 PATENTS DEPT.	13
	NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Rule 71.1)	

Date of mailing (day/month/year)	11.10.2002
-------------------------------------	------------

Applicant's or agent's file reference AM/00221	IMPORTANT NOTIFICATION
---	-------------------------------

International application No. PCT/US01/20165	International filing date (day/month/year) 22/09/2001	Priority date (day/month/year) 30/09/2000
---	--	--

Applicant WYETH	RECEIVED OCT 17 2002
--------------------	-------------------------

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

For the purpose of deciding whether the claimed invention is patentable or not, the elected Offices may apply criteria additional to or different from the criteria on which the international preliminary examination report is based (see Articles 27(5), 33(5)). Additional criteria may include e.g. exemptions from patentability and the requirements of enabling disclosure and of clarity and support of claims.

Name and mailing address of the IPEA/ European Patent Office D-50226 Munich Tel. +49 89 2369-0 Tlx. 833050 epmu d Fax: +49 89 2369-4465	Authorized officer Digiusto, M Tel. +49 89 2369- 62	
--	--	--

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference AM100221		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US01/20155	International filing date (day/month/year) 22/08/2001	Priority date (day/month/year) 30/08/2000	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K38/02			
Applicant WYETH			
1. This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets. 3. This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the report - II ☐ Priority - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 23/01/2002		Date of completion of this report 11.10.2002	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80289 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Fax: +49 89 2369 - 4465		Authorized officer Herrero, M Telephone No. +49 89 2369 8542 	

40
37

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/US01/20155

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):
Description, pages:

1-32 as originally filed

Claims, No.:

1-26 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, No.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/US01/20155

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 1-20 with respect to industrial applicability .

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-20 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
see separate sheet
- ☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos. .
2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:
- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims 1-20, 25, 26
	No:	Claims 21-24
Inventive step (IS)	Yes:	Claims
	No:	Claims 1-26
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims 21-26

42
39

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/US01/20155

No: Claims

2. Citations and explanations
see separate sheet

43
40

SECTION III

Claims 1-20 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

SECTION V

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS

2.1 The following documents have been considered for the purposes of this report:

D1 : US-A-5882649

D2 : WO 99/59626

D3 : US-A-6010720

D4: WO 98/51279 (cited in the application)

The document D4 was not cited in the international search report. A copy of the document has been provided to the Applicants.

2.2 Novelty and inventive step (Art. 33(2) and (3) PCT)

The present application does not satisfy the criteria set forth in Article 33(2) and (3) PCT because,

- a) the subject-matter of Claims 21-24 is not new in respect of prior art as defined in the regulations (Rule 64(1)-(3) PCT).
- b) the subject-matter claimed does not involve an inventive step (Rule 65(1)(2) PCT).

47

Document D1 discloses vaccine formulations appropriate for oral administration to animals (e.g. chickens) which appear to fall under the wording of Claims 21-24. The formulations of D1 comprise as an active component an antigen derived from etiological agents which infect mucosal tissues, namely viruses, e.g. rotavirus, or bacteria, e.g. *E. coli* (cf paragraph bridging columns 1-2). A water soluble palatable flavorant, e.g. cherry or orange flavour (cf column 3, lines 57-60) and a water soluble vehicle for administration of the orally administered animal vaccine compositions (paragraph bridging columns 3-4) may be included in the formulations described in D1.

Present Claims 21-24 would therefore appear to encompass subject-matter that is neither novel nor inventive over the content of D1, contrary to the requirements of Art. 33(2) and (3) PCT.

In comparison with the available prior art, present Claims 1-20 and 25-28 are considered to relate to subject-matter which complies with the novelty requirements of Art. 33(3) PCT. Nevertheless, the inventive step requirements imposed by Art. 33(3) PCT appear not to be met by said Claims 1-20 and 25-28 for the following reasons:

The document D2, which discloses a method for immunizing poultry through their drinking water with a vaccine composition comprising killed or attenuated bacteria as its active antigenic component, is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of present independent Claims 1 and 11.

In line with the introductory part of the present description (cf "Background of the invention" on pages 1-3) the technical problem to be solved by the present application may be regarded as the provision of an improved method for the administration to animals of an oral vaccine through drinking water, which method overcomes the drawbacks associated with related procedures of the state of the art, e.g. the methods disclosed in D2.

The hereby claimed solution to the problem posed relies on admixing a water soluble palatable flavorant with the water soluble vehicle employed for oral

45
42

administration of the vaccine composition of interest (cf description page 5, lines 7-17). This admixture results in a vaccine formulation with a desirable taste which promotes self-administration of the vaccine formulation and prevents rejection of the formulation when administered by an animal handler (cf paragraph bridging pages 5-6 of the description).

However, in the light of the available prior art the aforementioned proposed solution to the problem posed cannot be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT), because the addition to a formulation of interest of a taste-enhancing agent/palatable substance to serve an equivalent purpose to the one hereby pursued (see above), appears to be a commonplace approach followed in the technical field related to the preparation of vaccine compositions adapted for oral administration, (see in document D3, column 2, lines 18-20 and 37-41; column 3, lines 65-67; column 5, lines 50-52 and Example 3 bridging columns 6-7, in document D4, page 12, second paragraph).

Thus it would have been obvious to the person skilled in the art, namely when the same result is to be achieved, to apply this commonplace approach followed in the related prior art (e.g. in D3 or D4) with corresponding effect to the compositions and methods for immunizing poultry according to document D2, thereby arriving at a solution to the problem posed equivalent to the one hereby claimed.

It is noted that the preferred embodiments contemplated in present dependent Claims 3, 8, 13, 18, 23 and 25 merely amount to the recitation of a collection of specific etiological agents among those known to be capable of infecting mucosal tissues in the animals of interest. However, in the absence of evidence demonstrating the contrary, the selection of antigens belonging to the therein enumerated infective agents (including *Erysipelothrix rhusiopathiae*) seems not to be associated with any unexpected effect, and consequently the subject-matter of these dependent claims does not appear to meet the requirements of Art. 33(3) PCT in respect of inventive step.

In line with the foregoing discussion the subject-matter of Claims 1-20 and 25-26 does not appear to satisfy the requirements of Art. 33(3) PCT.

9

86
43

2.3 Industrial applicability (Art. 33(4) PCT)

For the assessment of the present Claims 1-20 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

2.4 Further comments

- (I) Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(II) PCT, the relevant background art disclosed in the documents D1-D3 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.
- (II) A document reflecting the prior art described on page 2, lines 14-18, is not identified in the description (Rule 5.1(a)(ii) PCT).

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la
AUTORIDAD EXAMINADORA PRELIMINAR INTERNACIONAL

42
44

To: WILEMAN, David F., et al. WYETH LABORATORIES Patent & Trademarks Department Huntercombe Lane South Taplow Maidenhead Berkshire SL6 0PH GRAN BRETAÑA		OPINION ESCRITA (PCT Regla 66)	
Registro de referencia del solicitante o agente AM 100221		Fecha de envío (día/mes/año) 27/06/2002	
Solicitud Internacional No. PCT/US 01/20155		Fecha de registro internacional (día/mes/año) 22/06/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 30/06/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC: A61K39/02			
Solicitante WYETH			
1. Esta opinión escrita la redacta primero la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional. 2. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes temas: - I ☒ Bases de opinión - II ☐ Prioridad - III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial. - IV ☐ Falta de unidad de invención - V ☒ declaración razonada de según la regla 66.2(a)(3) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. - VI ☐ Ciertos documentos citados - VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional - VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional 3. El solicitante por el presente está invitado a contestar a esta opinión. ¿Cuándo? Ver el límite de tiempo indicado anteriormente. El solicitante puede, antes de la expiración del límite de tiempo, solicitar a esta Autoridad que otorgue una extensión, ver Regla 66.2(d). ¿Cómo? Presentando una respuesta escrita, acompañada de, cuando sea apropiado, de enmiendas, según Regla 66.3. Para el formulario y el idioma de las enmiendas, ver las Reglas 66.8 y 66.9 También: Para una oportunidad adicional de presentar enmiendas, ver Regla 66.4. Para la obligación del examinador de considerar las enmiendas y/o argumentos, ver Norma 66.4bis. Para una comunicación informal con el examinador, ver Regla 66.6. Si no se registra una respuesta, el informe del examen preliminar internacional se establecerá según esta opinión. 4. La fecha final por medio de la cual se debe establecer el informe del examen preliminar internacional según la Regla 69.2 es: 30/10/2002			
Nombre y dirección de correo de IPRAJ Oficina de Patentes Europeas D-80298 Munich Tel: (+49-89) 2399-0, Tx: 323656 opm d Fax: (+49-89) 2399-4465		Funcionario autorizado/Examinador Herrero, M Funcionario para Formularios (incl. Extensión de límites de tiempo) Diguato, M Tel: +49-89 2399 8187	

PIÑON ESCRITA**I. Bases de la Opinión**

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en esta opinión como "presentados originalmente"):

Descripción, Páginas:

1-32 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-26 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
- ☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
- ☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, páginas

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga talca modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. No-establishment de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

☐ toda la entidad internacional.

☒ reivindicaciones Nos. 1-20

Porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicación Nos. 1-20 se relaciona con el siguiente asunto/ materia que no requiere examen preliminar internacional (especifique):
Ver hoja separada

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. Son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☐ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un opinión escrita no puede llevarse a cabo debido a la falta del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N) Reivindicaciones 21-24

Nivel inventivo (IS) Reivindicaciones 1-26

Aplicabilidad Industrial (IA) Reivindicaciones

80
47

OPINION ESCRITA

Solicitud internacional No. PCT/US01/20155

2. Citas y explicaciones
Ver hoja separada

87
48

SECCION III

Las reivindicaciones 1-20 relacionan materia objeto considerada por esta Autoridad para ser cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) del PCT. En consecuencia no se formulará opinión respecto a la aplicación industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT)

SECCION V

2. CITAS Y EXPLICACIONES

2.1 La referencia es hecha a los siguientes documentos:

D1: US-A-5882649

D2: WO 99/59626

D3: US-A-6010720

D4: WO 98/51279 (citada en la solicitud)

El documento D4 no fue citado en el reporte de búsqueda internacional. Una copia del documento se anexa aquí.

2.2 Novedad y nivel inventivo (Artículo 33(2) y (3) del PCT)

La presente solicitud no satisface los criterios expuestos en el Artículo 33(2) y (3) del PCT porque,

- a) La materia objeto de las reivindicaciones 21-24 no es nueva con respecto al estado de la técnica anterior como se define en los reglamentos (Regla 64(1)-(3) del PCT).
- b) La materia objeto reivindicada no involucra un nivel inventivo (Regla 65(1)(2) del PCT).

52
49

El documento D1 revela formulaciones de vacuna apropiadas para la administración oral a animales (por ejemplo pollos) lo cual parece estar comprendido en los términos de la reivindicaciones 21-24.

Las formulaciones de D1 comprenden como componente activo un antígeno derivado de agentes etiológicos que infectan los tejidos mucosos, especialmente los virus, por ejemplo rotavirus, o bacteria, por ejemplo *E. Coli* (cf párrafo que conecta las columnas 1-2). Un saborizante agradable soluble en agua, por ejemplo con sabor a cereza o naranja (cf columna 3, líneas 57-60) y un vehículo soluble en agua para la administración de las composiciones de vacuna de animales oralmente administradas (párrafo que conecta las columnas 3-4) pueden estar incluidos en las formulaciones descritas en D1.

Las presentes reivindicaciones 21-24 parecerían, por lo tanto, abarcar la materia objeto que no es novedosa ni inventiva sobre el contenido de D1, contrario a los requerimientos del Artículo 33(2) y (3) del PCT.

En comparación con el estado de la técnica anterior disponible, las presentes reivindicaciones 1-20 y 25-26 son consideradas relacionadas a materia objeto que cumple con los requerimientos de novedad del Artículo 33(3) del PCT. Sin embargo, los requerimientos de nivel inventivo impuestos por el artículo 33(3) del PCT parecen no ser cumplidos por dichas reivindicaciones 1-20 y 25-26 por las siguientes razones:

El documento D2, el cual revela un método para inmunizar aves de corral a través de su agua para beber con una composición de vacuna que contiene bacterias atenuadas o muertas como su componente antigénico activo, es considerado como el documento del estado de la técnica más cercano a la materia objeto de las presentes reivindicaciones independientes 1 y 11.

De acuerdo con la parte introductoria de la presente descripción (cf "Antecedentes de la invención" en las páginas 1-3) el problema técnico a ser resuelto por la presente solicitud puede ser considerado como la provisión de un método mejorado para la administración a animales de una vacuna oral a través del agua de beber, método que supera los atrasos asociados con los procedimientos relacionados del estado de la técnica, por ejemplo los métodos revelados en D2.

La solución aquí reivindicada para el problema planteado cuenta con la incorporación de un saborizante agradable soluble en agua con un vehículo soluble en agua empleado para la administración oral de la composición de vacuna de interés (cf. descripción página 5, líneas

83
50

7-17). Esta incorporación resulta en una formulación de vacuna con un sabor deseable que estimula la auto-administración de la formulación de vacuna y previene el rechazo de la formulación cuando sea administrado por el cuidador de animales (cf párrafo que conecta las páginas 5-6 de la descripción).

Sin embargo, a la luz de la técnica anterior disponible la solución propuesta mencionada para el problema planteado no puede considerarse que involucre un nivel inventivo (Artículo 33(3) del PCT), porque la adición a una formulación de interés de un agente mejorador del gusto/sustancia agradable para cumplir un propósito equivalente al aquí perseguido (ver arriba), parece ser una aproximación común seguida en el campo de la técnica relacionada con la preparación de composiciones de vacuna adaptada para la administración oral, (ver en el documento D3, la columna 2, líneas 18-20 y 37-41; columna 3, líneas 65-67; columna 5, líneas 50-52 y el Ejemplo 3 que conecta las columnas 6-7, en el documento D4, página 12, segundo párrafo).

Por lo tanto, esto podría haber sido obvio para la persona versada en la materia, especialmente cuando el mismo resultado es alcanzado, para aplicar esta aproximación común seguida en el estado de la técnica relacionada (por ejemplo en D3 o D4) con el correspondiente efecto para las composiciones y métodos para inmunizar aves de corral de acuerdo al documento D2, con lo cual se llega a la solución del problema planteado equivalente al aquí reivindicado.

Es de anotar que las realizaciones preferidas contempladas en las presentes reivindicaciones 3, 8, 13, 18, 23 y 25 simplemente aumentan la recitación de una colección de agentes etiológicos específicos entre aquellos conocidos para ser capaces de infectar los tejidos mucosos en los animales de interés. Sin embargo, en la ausencia de evidencia que demuestre lo contrario, la selección de antígenos que pertenecen a los agentes infectivos aquí enumerados (incluyendo *Erysipelothrix rhusiopathiae*) parecen no estar asociados con ningún efecto inesperado, y en consecuencia la materia objeto de estas reivindicaciones dependientes no parecen cumplir los requerimientos del Artículo 33(3) del PCT con respecto al nivel inventivo.

De acuerdo con la anterior discusión de la materia objeto de las reivindicaciones 1-20 y 25-26 no parecen satisfacer los requerimientos del Artículo 33(3) del PCT.

2.3 Aplicación industrial (Artículo 33(4) del PCT).

Para el análisis de las presentes reivindicaciones 1-20 sobre la cuestión de si son industrialmente aplicables, no existen criterios unificados en los estados contratantes del PCT. La patentabilidad puede ser también dependiente sobre la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia objeto de reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo reivindicaciones para el primer uso de un compuesto conocido en tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

2.4 Comentarios adicionales

- (i) Contrario a los requerimientos de la Regla 5.1(a)(ii) del PCT, los antecedentes relevantes de la técnica revelados en los documentos D1-D3 no son mencionados en la descripción, ni dichos documentos son identificados allí.
- (ii) Un documento que refleja la técnica anterior descrita en la página 2, líneas 14-18, no es identificado en la descripción (Regla 5.1(a)(ii) del PCT).
- (iii) Al presente no es aparente qué parte de la solicitud podría servir como base para una nueva reivindicación que podría satisfacer los criterios expuestos en el Artículo 33(1) del PCT.

No obstante el solicitante debe sin embargo, considerar alguna materia particular como adecuada y reivindicación independiente que incluya tal materia particular debe ser presentada tomando en cuenta la Regla 6.3(b) del PCT. El solicitante debe además indicar en la carta de respuesta la diferencia *vis-a-vis* del estado de la técnica (en particular las citadas D1-D4) y el significado de las mismas.

- (iv) Cualquier modificación a ser presentada debe serlo por vía del reemplazo de páginas en la forma estipulada por la Regla 66.8(a) del PCT.

Por otra parte, la atención del solicitante se dirige al hecho de que como consecuencia de la Regla 66.8(a) del PCT al examinador no le está permitido para realizar ninguna modificación según el procedimiento del PCT, sin importar lo pequeñas que estas puedan ser.

55
52

- (v) Con el fin de facilitar el examen de la conformidad de la solicitud modificada con los requerimientos del Artículo 34(2)(b) del PCT, se requiere al solicitante identificar claramente las modificaciones realizadas, no importa si conciernen a modificaciones por adición, reemplazo o cancelación, e indicar los pasajes de la solicitud como se presentó en los cuales están basados dichas modificaciones (ver también Regla 66.8(a) del PCT).

Si el solicitante lo considera como apropiado estas indicaciones podrían ser presentadas en forma manuscrita sobre una copia de las partes relevantes de la solicitud como fue presentada.

- (vi) Cualquier información que el solicitante desee presentar concerniente a la materia objeto de la invención, por ejemplo detalles adicionales de sus ventajas o del problema que resuelve, y para la cual no existen bases en la solicitud como fue presentada, debe estar restringido a la carta de respuesta antes que sea incorporada dentro de la solicitud, Artículo 34(2)(b) del PCT.

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

RECEIVED

01 JUL 2002

PATENTS DEPT.

PCT

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

To:

WILEMAN, David F., et al.
 WYETH LABORATORIES
 Patents & Trademarks Department
 Hunlercombe Lane South
 Taplow
 Maidenhead
 Berkshire SL6 0PH
 GRANDE BRETAGNE

Date of mailing
(day/month/year)

27.06.2002

Applicant's or agent's file reference

AM100221

REPLY DUE

within 2 month(s) and 15 days
from the above date of mailing

International application No.

PCT/US01/20155

International filing date (day/month/year)

22/06/2001

Priority date (day/month/year)

30/05/2000

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

A61K39/02

Applicant

WYETH

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

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

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain document cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(f).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.2. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.5 and 66.9.

Also: For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4. For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis. For an informal communication with the examiner, see Rule 66.8.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 66.2 is: 30/10/2002.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:

European Patent Office
 D-60299 Munich
 Tel. +49 89 2339 - 0 T.x. 523656 epxu d
 Fax: +49 89 2339 - 4405

Authorized officer / Examiner

Herrero, M

Formalities officer (incl. expiration of time limits)

Digiusto, M

Telephone No. +49 89 2339 9102



9/11/02
 11/07/2002

57
54

WRITTEN OPINION

International application No. **PCT/US01/20155**

I. Basis of the opinion

1. With regard to the elements of the international application (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed"):

Description, pages:

1-32 as originally filed

Claims, No.:

1-26 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

58
55

WRITTEN OPINION

International application No. PCT/US01/20155

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been and will not be examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 1-20 with respect to industrial applicability,

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-20 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
see separate sheet
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos. .

2. A written opinion cannot be drawn due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequences listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

V. Reasoned statement under Rule 65.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	21-24
Inventive step (IS)	Claims	1-26
Industrial applicability (IA)	Claims	

29
56

WRITTEN OPINION

International application No. **PCT/US01/20155**

2. Citations and explanations
see separate sheet

SECTION III

Claims 1-20 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

SECTION V

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS

2.1 Reference is made to the following documents:

D1 : US-A-5882649

D2 : WO 99/59626

D3 : US-A-6010720

D4: WO 98/51279 (cited in the application)

The document D4 was not cited in the international search report. A copy of the document is appended hereto.

2.2 Novelty and Inventive step (Art. 33(2) and (3) PCT)

The present application does not satisfy the criteria set forth in Article 33(2) and (3) PCT because,

- a) the subject-matter of Claims 21-24 is not new in respect of prior art as defined in the regulations (Rule 64(1)-(3) PCT).
- b) the subject-matter claimed does not involve an inventive step (Rule 65(1)(2) PCT).

67
58

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US01/20155

Document D1 discloses vaccine formulations appropriate for oral administration to animals (e.g. chickens) which appear to fall under the wording of Claims 21-24. The formulations of D1 comprise as an active component an antigen derived from etiological agents which infect mucosal tissues, namely viruses, e.g. rotavirus, or bacteria, e.g. *E. coli* (cf paragraph bridging columns 1-2). A water soluble palatable flavorant, e.g. cherry or orange flavour (cf column 3, lines 57-60) and a water soluble vehicle for administration of the orally administered animal vaccine compositions (paragraph bridging columns 3-4) may be included in the formulations described in D1.

Present Claims 21-24 would therefore appear to encompass subject-matter that is neither novel nor inventive over the content of D1, contrary to the requirements of Art. 33(2) and (3) PCT.

In comparison with the available prior art, present Claims 1-20 and 25-26 are considered to relate to subject-matter which complies with the novelty requirements of Art. 33(3) PCT. Nevertheless, the inventive step requirements imposed by Art. 33(3) PCT appear not to be met by said Claims 1-20 and 25-26 for the following reasons:

The document D2, which discloses a method for immunizing poultry through their drinking water with a vaccine composition comprising killed or attenuated bacteria as its active antigenic component, is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of present independent Claims 1 and 11.

In line with the introductory part of the present description (cf "Background of the invention" on pages 1-3) the technical problem to be solved by the present application may be regarded as the provision of an improved method for the administration to animals of an oral vaccine through drinking water, which method overcomes the drawbacks associated with related procedures of the state of the art, e.g. the methods disclosed in D2.

The hereby claimed solution to the problem posed relies on admixing a water soluble palatable flavorant with the water soluble vehicle employed for oral administration of the vaccine composition of interest (cf description page 5, lines

7-17). This admixture results in a vaccine formulation with a desirable taste which promotes self-administration of the vaccine formulation and prevents rejection of the formulation when administered by an animal handler (cf paragraph bridging pages 5-6 of the description).

However, in the light of the available prior art the aforementioned proposed solution to the problem posed cannot be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT), because the addition to a formulation of interest of a taste-enhancing agent/palatable substance to serve an equivalent purpose to the one hereby pursued (see above), appears to be a commonplace approach followed in the technical field related to the preparation of vaccine compositions adapted for oral administration, (see in document D3, column 2, lines 18-20 and 37-41; column 3, lines 65-67; column 5, lines 50-52 and Example 3 bridging columns 6-7, in document D4, page 12, second paragraph).

Thus it would have been obvious to the person skilled in the art, namely when the same result is to be achieved, to apply this commonplace approach followed in the related prior art (e.g. in D3 or D4) with corresponding effect to the compositions and methods for immunizing poultry according to document D2, thereby arriving at a solution to the problem posed equivalent to the one hereby claimed.

It is noted that the preferred embodiments contemplated in present dependent Claims 3, 8, 13, 18, 23 and 26 merely amount to the recitation of a collection of specific etiological agents among those known to be capable of infecting mucosal tissues in the animals of interest. However, in the absence of evidence demonstrating the contrary, the selection of antigens belonging to the therein enumerated infective agents (including *Erysipelothrix rhusiopathiae*) seems not to be associated with any unexpected effect, and consequently the subject-matter of these dependent claims does not appear to meet the requirements of Art. 33(3) PCT in respect of inventive step.

In line with the foregoing discussion the subject-matter of Claims 1-20 and 25-26 does not appear to satisfy the requirements of Art. 33(3) PCT.

63
60

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US01/20155

2.3 Industrial applicability (Art. 33(4) PCT)

For the assessment of the present Claims 1-20 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

2.4 Further comments

- (i) Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the documents D1-D3 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.
- (ii) A document reflecting the prior art described on page 2, lines 14-18, is not identified in the description (Rule 5.1(a)(ii) PCT).
- (iii) It is not at present apparent which part of the application could serve as a basis for a new claim which would satisfy the criteria set forth in Article 33(1) PCT. Should the Applicant nevertheless regard some particular matter as suitable an independent claim including such particular matter should be filed taking account of Rule 6.3(b) PCT. The applicant should also indicate in the letter of reply the difference vis-à-vis the state of the art (in particular the cited D1-D4) and the significance thereof.
- (iv) Any amendment to be filed should be by way of replacement pages in the manner stipulated by Rule 66.8(a) PCT.

Moreover, the applicant's attention is drawn to the fact that, as a consequence of Rule 66.8(a) PCT the examiner is not permitted to carry out any amendments under the PCT procedure, however minor these may be.

61

**WRITTEN PINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US04/20155

- (v) In order to facilitate the examination of the conformity of the amended application with the requirements of Article 34(2)(b) PCT, the applicant is requested to clearly identify the amendments carried out, no matter whether they concern amendments by addition, replacement or deletion, and to indicate the passages of the application as filed on which these amendments are based (see also Rule 66.8(a) PCT).

If the applicant regards it as appropriate these indications could be submitted in handwritten form on a copy of the relevant parts of the application as filed.

- (vi) Any information the applicant may wish to submit concerning the subject-matter of the invention, for example further details of its advantages or of the problem it solves, and for which there is no basis in the application as filed, should be confined to the letter of reply rather than be incorporated into the application, Article 34(2)(b) PCT.

20016.1-
65
62

- TRADUCCION OFICIAL No. 20020430-196
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

DELAWARE
EL PRIMER ESTADO

Página 1

YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE
DELAWARE, MEDIANTE EL PRESENTE CERTIFICO EL CERTIFICADO DE
PROPIEDAD, QUE FUSIONA A:

"WYETH COMPANY", UNA COPRORACION DE DELAWARE,

CON Y EN "AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION" BAJO EL
NOMBRE DE "WYETH", UNA CORPORACION ORGANIZADA Y EXISTENTE
BAJO LAS LEYES DEL ESTADO DE DELAWARE, SE RECIBIO Y REGISTRO
EN ESTA OFICINA EL DIA VEINTIDOS DE ENERO, A.D. DE 2002 A LAS 10
A.M.



Y ADEMAS CERTIFICO QUE LA CORPORACION ANTERIORMENTE
MENCIONADA SE REGIRA POR LAS LEYES DEL ESTADO DE DELAWARE.

66
63

Y ADEMAS CERTIFICO QUE LA FECHA EFECTIVA DEL CERTIFICADO
DE PROPIEDAD ANTERIORMENTE MENCIONADO ES EL DIA ONCE DE
MARZO, A.D. DE 2002.

(firma: ilegible)

Harriet Smith Windsor

Secretario de Estado

0196024 8330

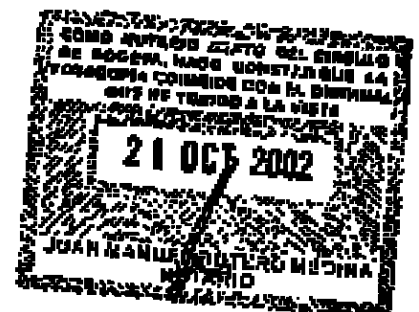
AUTENTICACION:

1667451

020171263

FECHA:

03-14-02



Estado de New Jersey)

) ss:

Condado de Morris)

Yo, Michelle L. Kalbell, un Notario en y para el Condado de Morris, Estado de New Jersey, Estados Unidos de América, y teniendo el cargo de Coordinador de Registro de Patentes Extranjeras de Wyeth, mediante el presente certifico que la copia adjunta es un documento verdadera y exacta.

Fecha este día 18 de abril de 2002 en Florham Park, New Jersey, Estados Unidos de América.

(firma: ilegible)

Notario Público

Sello del Notario:

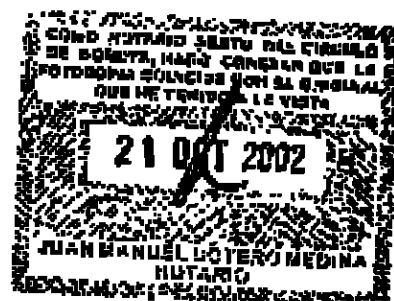
MICHELLE L. KALBFELL

NOTARIO PUBLICO - Estado de New Jersey

No. 2108903

Calificado en el Condado de Morris

La comisión expira: 25 de octubre de 2005



68
65

APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

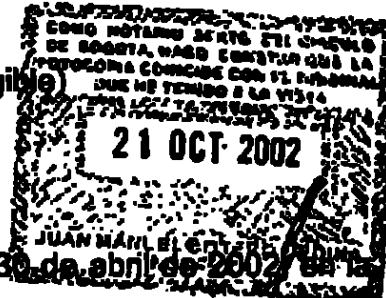
1. País: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. Este documento público ha sido firmado por MICHELLE L KALBFELL
3. actuando como NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY
4. lleva el sello/estampilla de MICHELLE L KALBFELL, NOTARIO

Certificado

5. en TRENTON, NEW JERSEY
6. el día 19 de abril de 2002
7. por el John E McCormac, CPT, Tesorero de New Jersey
8. No. A149864
9. Sello/Estampilla
10. Firma:

Sello del Estado de New Jersey

(ilegible)



Traducido a mi mejor saber y entender, este día 30 de abril de 2002, en la ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

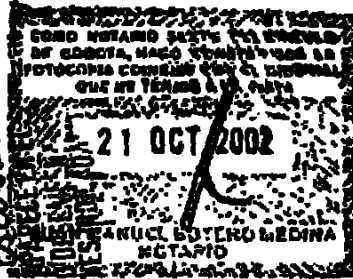
2002 APR -2 A 11: 25

Eds
JEFE DE LEGALIZACIONES
SECRETARIA DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

449839

Anita Escobar
AUTENTICA
DOCUMENTOS
LAS FUNCIONES



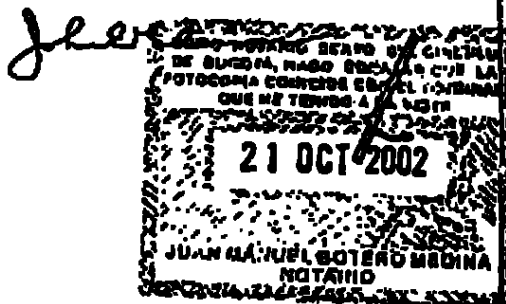
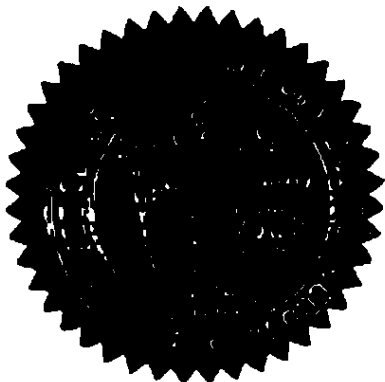
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MICHELLE L KALBFELL
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MICHELLE L KALBFELL, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 19TH DAY OF APRIL 2002
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A149864
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



70
67

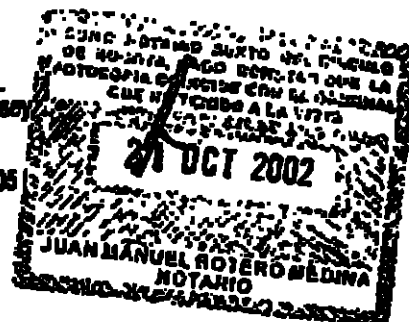
STATE OF NEW JERSEY)
) SS:
COUNTY OF MORRIS)

I, Michelle L. Kalbfell, a Notary in and for the County of Morris, State of New Jersey, United States of America, and holding the position of Foreign Patent Filing Coordinator of Wyeth, do hereby certify that the attached is a true and accurate document.

Dated this 18th day of April 2002 at Florham Park, New Jersey, United States of America.

Michelle L. Kalbfell
Notary Public

MICHELLE L. KALBFELL
NOTARY PUBLIC, State of New Jersey
No. 2108803
Qualified in Morris County
Commission Expires Oct. 25, 2005



Delaware

PAGE 1

31
68

The First State

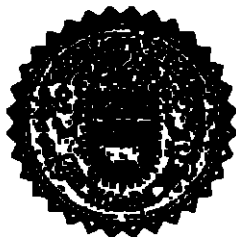
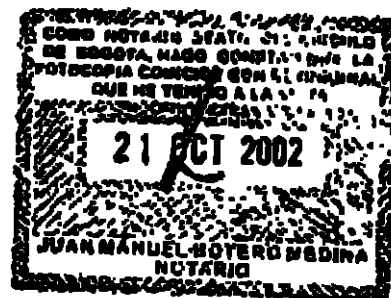
I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE CERTIFICATE OF OWNERSHIP, WHICH MERGES:

"WYETH COMPANY", A DELAWARE CORPORATION,

WITH AND INTO "AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION" UNDER THE NAME OF "WYETH", A CORPORATION ORGANIZED AND EXISTING UNDER THE LAWS OF THE STATE OF DELAWARE, WAS RECEIVED AND FILED IN THIS OFFICE THE TWENTY-SECOND DAY OF JANUARY, A.D. 2002, AT 10 'CLOCK A.M.

AND I DO HEREBY FURTHER CERTIFY THAT THE AFORESAID CORPORATION SHALL BE GOVERNED BY THE LAWS OF THE STATE OF DELAWARE.

AND I DO HEREBY FURTHER CERTIFY THAT THE EFFECTIVE DATE OF THE AFORESAID CERTIFICATE OF OWNERSHIP IS THE ELEVENTH DAY OF MARCH, A.D. 2002.



0196024 8330

020171263

Harriet Smith Windsor
Harriet Smith Windsor, Secretary of State

AUTHENTICATION: 1667451

DATE: 03-14-02

7

72
69

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

METODOS Y COMPOSICION DE VACUNAS ORALES

RESUMEN - OBJETO Y FINALIDAD

La presente invención comprende métodos y composiciones ambas para proporcionar protección contra enfermedades en un animal y para inducir la ingesta aumentada por un animal de una vacuna oralmente administrada. Los métodos de la invención son dirigidos para incorporar un antígeno bacterial o viral con un saborizante agradable hidrosoluble, además de la mezcla de los antígenos incorporados y saborizante con un vehículo hidrosoluble para la administración de la vacuna a un animal con el fin de proporcionar protección contra enfermedades asociadas con la infección por el antígeno incorporado e inducir la ingesta aumentada de la vacuna con el saborizante. La presente invención por lo tanto comprende métodos y composiciones para la vacunación oral de animales sanos a través del agua para beber o jarabes como una ayuda en la prevención de enfermedad. La incorporación del saborizante agradable a la formulación de vacuna con un sabor deseable con el fin de promover la auto-administración de la formulación de vacuna y/o prevenir el rechazo de la formulación cuando sea administrada por un cuidador de animales.

MÉTODOS Y COMPOSICIÓN DE VACUNAS ORALESCAMPO DEL INVENTO

El presente invento trata sobre métodos y composiciones para vacuna oral en animales sanos, por medio de agua de beber o jarabes como una ayuda para la prevención de enfermedades.

ANTECEDENTES DEL INVENTO

Existe una serie de enfermedades infecciosas que pueden afectar poblaciones de animales causándoles debilitamiento y muerte. Los programas exitosos de vacunación contra tales estados infecciosos se han venido llevando a cabo con el fin de controlar o eliminar los síntomas de enfermedades en animales infectados. Las vacunas administradas por vía oral constituyen un método preferible ya que se elimina la necesidad de aplicar inyecciones.

En poblaciones grandes de animales de granja como es el caso de los porcinos, aves de corral, ganado vacuno, ovejas, cabras y caballos, la vacuna por inyección puede ser dispendiosa y requerir de mucho trabajo; por otra parte, una inyección intramuscular, le puede causar daños a la carne y someter al animal a condiciones de estrés.

En animales domésticos, como es el caso de perros y gatos la complicación de aplicarles una inyección intramuscular se puede obviar por el uso de una vacuna eficaz contra

infecciones comunes.

En el mundo entero se han aumentado las unidades que albergan cerdos y aves de corral; así muchas marraneras en la actualidad tienen capacidad para 10.000 cerdos en destete, y a la vez las instalaciones para las aves de corral tienen mayor capacidad. La vacuna para los cerdos o aves de corral aplicando métodos tradicionales es un trabajo difícil que requiere labor intensiva. Los animales deben ser inmovilizados, inyectados por lo menos una vez, y en muchos casos hasta dos veces y contabilizarse dentro del proceso de vacunación.

Debido a estas aplicaciones, una vacuna administrada a grupos de animales a través del agua de beber (administración masiva) podría proteger a los cerdos o aves de corral de infección, lo cual radunda en beneficio para los productores ya que hay un claro ahorro en costos laborales, a la vez que se evita las incomodidades al animal y daños a la carne por cuanto no hay necesidad de utilizar agujas.

Por otra parte los criaderos de vacas, ovejas, y caballos, que por lo general utilizan establos y colocan a los animales en albergues o corrales separados entre sí, podrían beneficiarse de una vacuna oral que se administre a través del agua de beber, de manera que se alivian los costos de inyecciones individuales, y comodidades para los animales y daños de la carne.

36
73

Para terminar, los animales domésticos como perros y gatos resultan beneficiados con la administración de vacunas orales por lo que se reduce su nivel de estrés al evitar las inyecciones.

Anteriormente las principales desventajas que se experimentaban durante una administración masiva de vacunas en el agua de beber en grandes grupos de aves era la inconsistencia de la dosis de la vacuna en razón de fluctuaciones en cuanto a consumo de agua y potencial que presentaban algunos animales de no recibir la vacuna. Por otra parte, la viabilidad y estabilidad del Agente viral o bacterial en la vacuna se pueden ver afectadas en el momento de mezclarse en el agua. La estabilidad en agua se puede disminuir a niveles sorprendentes con el paso del tiempo, por lo tanto sería muy deseable que se suministrara la vacuna en forma masiva a los animales en tiempos limitados con el fin de evitar la desestabilización del agente inmunogénico. Otra ventaja podría ser la de aplicar una vacuna que necesiten los animales con el fin de garantizar una auto administración consistente del agua que contenga la vacuna para beneficio de toda la población de animales.

Otra de las grandes desventajas de la administración oral de vacunas contra agentes infecciosos causantes de enfermedades, es que tales agentes por lo general están asociados con olores o sabores desagradables, en tanto que las formulaciones de vacuna que se administran masivamente a grandes poblaciones de animales deben ser agradables para estos de lo contrario no

37
74

podrían darse una auto administración, es decir no tomarían el agua. De la misma manera, podría ser ventajoso aplicar formulaciones de vacunas a animales de establos o a los que se encuentran en corrales individuales de manera que el producto sea de sabor agradable para estos, de manera que se auto administren dichas formulaciones. Finalmente con respecto de las mascotas, estas por lo general reciben vacunas orales en la boca, las cuales son administradas por el veterinario o el funcionario de salud animal y con frecuencia el animal rechaza las vacunas escupiéndolas. De acuerdo con estos planteamientos, sería altamente ventajoso proporcionar vacunas que se Administren por vía oral en una formulación deseable, es decir agradable para el animal aumentándose la probabilidad de éxito en la administración y de ingesta de la vacuna.

La publicación WO 98/51279 la administración de una vacuna oral que comprende péptidos antigénicos que codifican el ADN y que se incorporan en micro partículas poliméricas. Los agentes que mejoran los sabores se pueden incorporar a tales micro partículas, sin embargo las mismas no son hidrosolubles y tampoco permiten la administración de bacterias o virus causantes de las enfermedades.

Bell, et, al. (Australian Veterinary Journal 68(3), 1991, pp.85-89) describen la administración de la vacuna de la cepa V4 para la enfermedad Newcastle, vía administración masiva a hoyos. La vacuna se administró aplicando los métodos siguientes: 1) mezclado con leche desnatada y administración en el agua de beber. 2) Administración por aerosol; y 3)

78
75

administración en espray grueso. Si bien se pudo demostrar evidencia serológica de la generación de anticuerpos contra el virus Newcastle, no se realizaron estudios sobre manejo viral. Por lo anterior no fue posible determinar el grado de vacunación contra la enfermedad en estas aves. Lo más importante es que no se hicieron intentos de hacer que la formulación de la vacuna fuera más agradable para las aves.

Grieve, describe la evaluación de vacunas administradas masivamente a pollos, a través del agua, o espray mediante la adición de una tinsión azul a una formulación de vacunas contra la enfermedad de Newcastle. La tinsión se utiliza con el fin de monitorear el consumo de la vacuna por parte de las aves, a través de la pigmentación temporal de las lenguas de las aves. La pigmentación permitió demostrar que tan solo el 80% aproximadamente de estas consumía la vacuna. No se hizo intento de hacer que la formulación de la vacuna de sabor agradable para estos animales.

De acuerdo con lo anterior sería altamente deseable formular y administrar una vacuna eficaz por vía oral que ahorre trabajo y que además sea de sabor agradable para los animales. Estas formulaciones de vacunas podrían ofrecerle a los veterinarios y productores de leche y carne una herramienta adecuada, novedosa y estratégica para optimizar la salud de los animales en manda y de otros, ofreciendo a la vez una vacuna oral más agradable al paladar que no sea rechazada por el animal dentro de la práctica veterinaria.

Resumen del invento

El presente invento comprende un método para suministrar protección contra enfermedades en un animal, y que consiste en lo siguiente:

(a) Mezclar un sabor agradable soluble al agua con un vehículo también soluble en agua para la administración de una vacuna por vía oral;

(b) Mezclar posteriormente a la mezcla del paso (a) un antígeno seleccionado del grupo conformado por una bacteria y un virus como componentes activos de la vacuna administrada por vía oral.

(c) La vacuna administrada por vía oral escrita en el paso (b) con el fin de proporcionar protección contra enfermedades asociadas contra infecciones mediante el antígeno.

El presente invento incluye también un método de inducir una mayor ingesta de una vacuna administrada por vía oral a un animal y que comprende:

(a) mezclado de un sabor agradable e hidrosoluble a un vehículo hidrosoluble para lograr la administración de una vacuna por vía oral,

(b) La adición de a la mezcla del paso (a) al antígeno que se selecciona del grupo conformado por una bacteria y un virus que actúan como componentes activos de la vacuna administrada por vía oral.

(c) La administración de la mezcla de la vacuna descrita en el paso (b) por vía oral al animal,

(d) La introducción de la ingesta aumentada de la vacuna

por vía oral junto con el sabor a "sabor".

El presente invento incluye también una formulación de vacuna para animales que se administran por vía oral y que comprenden a manera de componente activo, un antígeno que se selecciona del trato conformado por una bacteria y un virus, con adyuvante de aplicación hidrosoluble y un vehículo hidrosoluble para la aplicación de la vacuna por vía oral del animal.

Descripción detallada del invento

Todas las patentes, solicitudes de estas, solicitudes y demás materiales citados en esta documentación se incorporan a manera de referencia en su totalidad. En caso de encontrarse discrepancias o inconsistencias, regirán la presente descripción, con sus definiciones.

De acuerdo con este contexto, la expresión "administración masiva" se define como aquella administración a gran escala de vacunas hidrosoluble a grupos de animales que se mantienen juntos en instalaciones de gran tamaño. Básicamente estas instalaciones albergan cerdos y aves de corral. De acuerdo con este contexto, los términos "porcino" y "cerdo o cerdos" se utilizan como sinónimos.

El término "ave de corral" incluye pollos, pavos y patos.

La expresión "sabor agradable" según se demuestra resulta deseable para los animales a los cuales se administra. Este

ST
78

agrad se determina con anterioridad a la formulación en una vacuna que se administre por vía oral, correspondiente al invento, mediante la observación de la auto administración del agua de beber o jarabe que han sido modificados con los sabores. Entre los ejemplos no limitantes de estos sabores están los sabores a frutas como fresas, cerezas, uvas, sandía y otros; Sabores a pescado, de carne y otros sabores preferidos para cada grupo de animal. Los sabores de frutas son preferidos para administración a cerdos, caballos, ovejas, cabras, gatos y perros. Los sabores de carne son preferidos en particular por los perros y gatos. Los sabores de pescados son preferidos por los gatos.

La Expresión " manejador del animal" de acuerdo con este documento incluye al trabajador de las fincas, veterinario, profesional de la salud animal u otra persona responsable del cuidado de los animales, administración de las vacunas y alimentos a los animales.

El presente invento incluye métodos y composiciones para proporcionar protección contra enfermedades a un animal y para inducir a una mejor ingesta de vacunas administrada oralmente. Los métodos del invento están dirigidos a la mezcla de un antígeno bacteriano o viral con un sabor agradable e hidrosoluble y una mezcla posterior del antígeno y de la mezcla de sabores a un vehículo hidrosoluble para lograr la administración oral de la vacuna a un animal, con el fin de brindarle protección contra enfermedades asociadas con infecciones, mediante la mezcla de antígenos, y además inducir

una mayor ingesta de la vacuna con el sabor especial.

El presente invento incluye de esta forma métodos y composiciones para vacuna oral en animales saluables, mediante el agua o jarabes como una ayuda en la prevención de enfermedades. La mezcla del sabor agradable brinda una formulación de vacuna que tiene un sabor deseable para el animal con el fin de promover la auto administración de la vacuna o evitar el rechazo de esta por parte del animal, cuando el cuidador se la proporcione.

Los antígenos formulados en las vacunas del invento son agentes causantes de enfermedades bacterianas y virales. Las bacterias y virus vivos son los que más se prefieren cuando se administran bacterias o virus vivos como antígenos en una formulación de vacunas, la viabilidad del antígeno vivo es de importancia particular. El animal o animales deben tomar la vacuna antes de que se disminuya notoriamente la viabilidad del antígeno, para garantizar de esta manera la mayor antigenicidad posible y obtener una fuerte respuesta inmune.

Una cepa bacteriana o viral "A" virulenta o "inactivada" es aquella que no es capaz de causar enfermedades en un animal y que incluye cualquier cepa que una persona experta en este campo podría considerar como segura para administrársele a un animal a manera de vacuna. Por ejemplo, una cepa que cause signos clínicos menores como son fiebre, secreción nasal cerosa o secreción ocular, estará dentro del alcance de este invento, puesto que estos signos clínicos se consideran como

83
80

efectos colaterales aceptables para la vacuna.

Uno de los métodos antígenos bacteriales o virales de inactivación que se utiliza en el invento consiste en introducir mutaciones de genes como sustituciones de nucleótidos, inserciones y/o eliminaciones en el genoma o el antígeno que abroge su capacidad de causar enfermedad. Los métodos de tecnología recombinante se pueden utilizar para diseñar eliminaciones inserciones y sustituciones en el genoma del antígeno bacteriano o viral para producir cepas atenuadas. Estos métodos son bien conocidos en esta disciplina y se describen por ejemplo en la obra Sambrook et.al (Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 2nd ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989). Existen otros métodos de atenuar e inactivar un antígeno bacteriano o viral que se utiliza en el invento y que son bien conocidos entre las personas familiarizadas con este campo del saber.

De acuerdo con este contexto las expresiones "Virus vivo modificado" o "bacteria viva modificada" será un antígeno viral o bacteriano que se ha alterado típicamente por el paso en las células de cultivos tisulares, con el fin de atenuar su capacidad de causar enfermedades, pero que de todas maneras mantiene su posibilidad de brindar protección contra enfermedades o infecciones siempre y cuando se le administre adecuadamente a los animales.

La expresión "Unidad infecciosa" de un antígeno viral del invento se define como un TCID₅₀, o la cantidad del virus

24.
81

requerida para infectar o causar necrosis en el 50% de las células de cultivos tisulares.

La concentración del antígeno bacteriano en un cultivo de tejido se puede establecer por medio de métodos estandarizados conocidos en este campo, como son el análisis microscópico, conteo de colonias o análisis espectrofotométrico de un cultivo en líquido.

La concentración de antígenos de toxinas bacterianas se puede obtener estableciendo la dosis letal (LD) y LD₅₀ en un modelo de animal adecuado que puede ser una rata macho.

La vacuna se puede preparar utilizando cultivos virales recientemente recolectados aplicando métodos estandarizados de esta ciencia. El desarrollo del virus es monitoreado a través de técnicas estandarizadas como son la observación del efecto citofarínico, inmunofluorescencia y otros estudios usados en anticuerpos, y que se recolectan cuando se alcanza una cantidad o carga de titulación viral lo suficientemente elevada. Los stocks virales pueden ser posteriormente concentrados o liofilizados a través de métodos convencionales antes de introducirlos en la formulación de la vacuna. Existen otros métodos como los descritos en Thomas, et.al. Agri-Practice, V7 No 5, pp.26-30., que se pueden igualmente utilizar.

Las bacterias se desarrollan de acuerdo con métodos ya conocidos en esta ciencia. Los antígenos bacterianos se

85
82

utilizan en formulaciones del invento en forma líquida o también en una presentación Liofilizada y se reconstituyen con anterioridad a su uso utilizando sabores agradables y un vehículo soluble.

En términos generales la cantidad preferida del antígeno bacteriano debe administrarse de acuerdo con la dosis de la vacuna para un solo animal está entre 10^5 hasta 10^{11} aproximadamente de unidades de formación de colonias ("CFU"), preferiblemente de 10^6 hasta 10^{10} CFU aproximadamente y más, preferiblemente de 10^7 a 10^9 CFU aproximadamente.

De acuerdo con otra presentación, la cantidad eficaz está entre 10^5 y 10^6 CFU aproximadamente por dosis.

En general la cantidad preferida de un antígeno viral que deba administrarse en una dosis de vacuna a un animal deberá contener una cantidad que corresponda a $10^{3.0}$ hasta $10^{6.0}$ TCID₅₀/ml, y preferiblemente 10^4 hasta 10^5 TCID₅₀/ml.

La dosificación o cantidad eficaz para cada uno de los antígenos bacterianos o virales que se deban formular en las vacunas del invento, dependerán en términos generales de la edad, salud y estado de inmunidad del animal o de los animales que se van a vacunar, teniendo en cuenta por ejemplo exposición previa, anticuerpos maternos, etc, al igual que los antígenos en particular que se estén utilizando. Los profesionales con adecuada experiencia en este campo podrán determinar la cantidad eficaz y adecuada que incluyan niveles

83
mínimos de antígenos y cálculos de dosificación de agua o jarabes que se deban administrar sistemáticamente.

Según se indicó anteriormente, cualquier agente de origen bacteriano o viral, infeccioso, atenuado o inactivado, o muerto se podrá formular en la vacuna del invento y administrarse de acuerdo con los métodos correspondientes. Entre los ejemplos no limitantes de antígenos particularmente no preferidos están aquellos que infectan a los siguientes animales:

Porcinos: Erysipelothrix rhusiopathiae, Actinobacillus pleuroneumoniae, Mycoplasma hyopneumoniae, E. Coli K88, K99, F41 y 987P, Clostridium perfringens tipo c, Salmonella choleraesuis, Pasteurella multocida, Bordetella bronchiseptica, leptospira bratislava, leptospira canicola, leptospira grippotyphosa, leptospira hardjo, leptospira promona, leptospira ictero, virus de la influenza porcina, Circovirus, virus PRRS, enfermedad eruptiva de los cerdos, Rotavirus, Coronavirus porcino respiratorio, parvo virus, Pseudorabies, agente transmisible de la gastroenteritis.

Caballos: Streptococcus equino, Clostridium tetanus. Virus de la influenza equina, cepas de virus A1 y A2, Neumonidos Equino tipo 1, 1b y 4, Encefalomiелitis equina de Oriente, Encefalomiелitis equina de Occidente, Encefalomiелitis equina de Venezuela, Rotavirus equino.

Ganado Vacuno: E. Coli O157:H7, Pasteurella multocida,

85
84

Pasterurella Haemolytica, leptospira canicola, leptospira grippotyphosa, leptospira hardjo, leptospira promona, leptospira Ictero, Clostridium perferingens type C, Clostridium septicum, Clostridium tetanus, Clostridium haemolyticum, Clostridium oedellii, Salmonella dublin y typhimurium, Rotavirus Bovino, coronavirus Bovino, rhinotracheitis Bovino, virus de la diarrea Bovina, parainfluenza-3, virus sincital respiratorio.

Aves de corral: Salmonella Typhimurium, Sepullina pilosicoli, virus de la enfermedad de Marek's, enfermedad bursal infecciosa, bronquitis infecciosa, virus de la enfermedad de Newcastle, Reo virus, rhinotracheitis Coudiosis.

Perros: Leptospira canicola, Leptospira grippotyphosa, Leptospira hardjo, Leptospira promona, Leptospira ictero, Borella burgdorferi canina, Ehrlichia Canis Canina, Bordetella bronchiseptica canina, giardia Lamblia canina, moquillo canino, adnovirus canino, coronavirus canino, parainfluenza canina, parvovirus canino, rabia canina.

Gatos: Chlamydia psittaci canina, virus de la inmunodeficiencia felina, virus de la peritonitis infecciosa felina, virus de la leucemia felina, rhinotracheitis felina, Paleunkopelia felina, rabia felina. En muchos casos la preparación y producción de los antígenos bacterianos y virales para la formulación en vacunas administradas oralmente del invento dan como resultado un antígeno con sabor desagradable que los animales rechazan, de esta manera,

88
85

cuando la vacuna se administra por vía oral ya sea en el agua o por jarabe los animales no tomarán el agua que contengan la formulación de la vacuna o rechazarán el jarabe escupiéndolo debido a su sabor desagradable. La mezcla de un sabor agradable en las vacunaciones del invento promueve y aumenta la ingesta de vacunas administrada por vía oral estos sabores agradables se mezclan a una concentración que está en función del sabor que se utilice. Las concentraciones preferidas incluyen de 0.01% a 1.0% o más aproximadamente.

Los sabores líquidos se pueden adicionar a las formulaciones de vacuna por goteo o aplicando cualquier otro medio. Si los sabores se presentan en forma de polvo pueden rehidratarse y mezclarse en la formulación de la vacuna.

Cuando se administran las vacunas orales del invento a cerdos o aves de corral, el método preferido de administración es a través de aplicación masiva a grandes grupos de animales que estén albergados conjuntamente. La vacuna se formula en el agua de beber que se le proporciona a los animales a través de una alimentación continua o goteo, de manera que los animales vallan al agua de beber y se auto administren la vacuna contenida en el agua. Un ejemplo de técnica de dispositivo de alimentación continua o goteo es el mecanismo automático de suministro de agua denominado Dosatron™ (Dosatron International Inc. Clearwater, Fla). En una presentación preferida el dispositivo de suministro de agua brinda una aplicación continua de la vacuna/sabores solubles en agua, en

86 29
cantidades pequeñas, aun alimentador por goteo que luego le proporciona el agua a los animales a través de la administración masiva a través de las instalaciones donde se encuentran alojados los animales tales como los goteos a través de un dosificador.

Al administrar las vacunas orales del invento al ganado vacuno, caballar, lanar, cabras y demás animales de granja que se encuentran permanentemente encerrados o se encuentran en establos o corrales independientes, el método de administración es a través de un balde o el agua que se les da de beber.

Al administrar las vacunas orales del invento en forma sencilla a un animal o una mascota como puede ser un gato o un perro, dicha vacuna se le puede dar en el agua de beber o más preferiblemente en jarabe. Dicho jarabe se administra por la boca a través de un dispositivo que puede ser una jeringa.

Este método de administración es el más preferible y su aplicación se hace en la sección posterior de la garganta. Las vacunas orales se pueden formular en jarabes de acuerdo con los métodos conocidos en esta ciencia. Entre los ejemplos no limitantes de los métodos de formulación de jarabes se pueden citar las referencias siguientes:

"preparation of high conversion syrups by using thermostable amylases from thermoanaerobes", Saha, B. C; Zeikus, J.G., Enzyme and Microbial Technology, Vol. 12, No 3, p.229-231

(1990);

"Problem of the Mass-Volume preparation of Medicinal And Table Syrups" Bondarenko, A .I. Farmatsiya (Moscow), vol 33, No 6, p. 70-71 (1984);

"Pharmaceutical development of a new syrup formulation versus cough: From test-size batch to pilot-size batch"., Renaudeau, P; Clair, P; Caire-Maurisier, F, Travaux Scientifiques des Chercheurs du Service de sante des Armees, vol. 0 No 20 (1999), pp. 113-114;

"formulation and evaluation of sustained- release dextromethorphan resinate syrup", El-Samaligy, M. S. Mahmoud, H, A; Omar, I. M. Egyptian Journal of pharmaceutical Sciences, vol 37, No 1-6 (1996), pp 509-519;

"Pharmacokinetics, efficacy, tolerance of a new formulation of quinine (syrup) in uncomplicated malaria in children". Rey, E; pariente-Khayat, A; Dáthis, P Tetanye, E; Varlan, M, Olive,

G; Pons, G, Methods and findings in Experimental and clinical Pharmacology, vol. 18 No suppl. B (1996), pp 125;

"Therapeutic bicequivalence between drop and syrup formulations of a { dextromethorphan-guaifenesin-menglithate)- based cough suppressant", Franchi, F. Rivista di Patologia e clinica, vol 48, No 3 (1993), pp 149-166;

21
88

"continuous preparation of fructose syrups from Jerusalem artichoke tuber using immobilized intracellular inulinase from Kluyveromyces sp. Y-85", wenling ; Le Huiying, Wan Wuguang; Wang, Shiyuan, Process Biochem. (oxford), Vol.34, No 6,7 (1999)pp 643-646;

"Syrups for preparation of impact- modified polymers with large particle size" doyle, Thomas R., Oct. 26 1999, U.S. Patent No 5. 973. 079;

"Enzymatic preparation of glucose syrup from starch", Norman, Barrie Edmund; Hendriksen, Hanne Vang, Sept. 16, 1999 WO 99/46399;

"Acrylate syrup composition with good weather resistance", makino, Takayuki; Takemoto, Toshio; Yanagase, Akira, aug 3, 1999, Japanese patent No 99209431 (Japanese patent application No 1998-24041-A2);

"Microelement syrup and method of its preparation", Sviatko, Peter, Boda, Koloman, Jul. 8, 1998, slovakian patent No 279, 128;

"Monitoring beet sugar evaporator syrup invert and sucrose composition by ion chromatography", Vercellotti, John R, Desimone, Frank, Clarke, Margaret A. Proc, sugar process. Res. Conf (1998), pp 442-448

"preparation of powders from trehalose syrups" Totsuka,

92
89
Atsushi; Yamamoto, Takeshi; Umino, Takehiro, May. 25 1999,
Japanese Patent No 93140094 (Japanese Patent Application No
1997-315993/A2 filed Oct. 31, 1997)

"Human IGF-I syrup composition and its use" shirley, Bret A,
Hora, Maninder S, May 20 1999, WO 99/24062;

"preparation of chloral hydrate syrup", Ishida, Atsuyo;
Miyama, Shuho, Mikayama, Hiroki, Teruyama, Shigeo; Takeyasu,
Akiko, Ohasi, Atsushi; Okamoto, Kazuaki; Onishi, Toshio,
Yasuhara, akihiro, Igaku, Vol. 40 No 2 (1998), pp 329-333.

"Properties and composition of concentrates and syrup
obtained by microfiltration of saccharified com starch
hydrolyzate", singh, N; cheryan, M. J Cereal Sci, vol 27, No
3 (1998), pp 315-320;

"Proces of crystalline lactulose from commercial syrups"
Bimbi, Giuseppe, european patent No 622-374-B1;

"Maltitol based sweetening syrup, confections produced using
this syrup and the use of a crystalization propagation
controlling agent in the preparation of these products".
Ribadeau-Dumas, Guillaume; Fouache, Catherine; Serpelloni,
Michel, European Patent No 611, 527-B1;

"Syrup composition", Kawasaki, Yoshihiko; Suzuki, Yukio,
european Patent No 441,307-B1;

93
90
"Carbohydrate syrups and Methods of preparation", PATEL, Mansukh, M; REED, Michael, A; WOKAS, William, J.; KUPES, vasekk, J. ; european patent No 241,543-B1;

"Methadone syrup formulation for diabetic heroin drug addict patients", Gagnaire, L., Fellous, J; Dauphin A.; Bonan, B, Journal de Pharmacie clinique (france), Vol.17 No 4 (1998), pp 264-267;

"Application of sclubilizers on the preparation of stable syrups containing extractum plantaginis fluidum", Tichy, E. Pharmazie (Germany), Vol.52 Feb 1997, pp. 167-168;

"Bioavailability of syrup and tablet formulations of cefetamet pivoxil", Ducharme, M. P.; Edwards, D. J.; McNamara, P.J. Stoeckel, K. Antimicrobial Agents and chemotherapy, vol. 37, Dec. 1993, pp. 2706-2709;

"Comparison of sprinkle versus syrup formulations of valproate for bioavailability, tolerance, and preference", cloyd, J. C.; Kriel, R. L.; Jones- Saete, C.M.; Ong, B. Y; Remmel, R.P. et. Al Journal of Pediatrics, Vol.120, Apr. 1992, pp. 634-638;

"preparation of syrups rich in fructose from tupinambo" , Magro J. Regalo Da; Fonseca, M.M. Revista Portuguesa de Farmacia (Portugal), vol. 30, April-Jun. 1996 pp. 27-32;

"The clinical study of cefpodoxima proxetil dry syrup preparation in the pediatric field", Kasagi, T. Tanimoto, K.; Ogihara, Y; Hayashibara, H, Okuda, H shiraki, K, jpn J. Antibiot, Vol. 47, No 9 , Sept. 1994, pp 1202-9; and

१५
९१

"Acetaminophen or phenobarbital syrup composition", Kawasaki, Yoshihiko; Suzuki, Yukio, U.S. Patent No 5, 154, 926.

La cantidad de solución de stock de la vacuna que se preparará variará en la cantidad de agua que cada animal podría tomar durante el periodo de vacunación.

Los periodos preferidos de vacunación, van desde 0.5 hasta 10 horas aproximadamente para la administración a la hora de beber, según el antígeno. La cantidad de agua que cada animal podría beber se calcula de acuerdo con el peso de cada animal que se va a someter a la vacunación. Cuando se utiliza algún dispositivo automático de suministro del líquido, un método preferido es el que se describe a continuación:

La solución del stock de vacuna se adiciona al dispositivo de suministro de agua a través de una manguera conectora, la cual a su vez se conecta a la fuente de agua. El dispositivo que proporciona el agua bombea la vacuna junto con el agua corrida hasta depositarse en la tubería y luego se dirige hacia el dosificador o dosificadores a través de los cuales se produce el goteo del agua de beber.

Para formular las vacunas de administración oral del invento se establecen una determinación de la cantidad de agua (que se basa en el peso corporal) y que se le debe administrar a los animales en cuestión. El peso total del animal o animales programados para la vacunación se determina según el cálculo del número total de animales que deben vacunarse multiplicado

95
92

por el peso promedio del animal. La cantidad de agua necesaria para el peso del animal o animales se determina de esta manera, y así se calcula la formulación de la vacuna con base en los requerimientos de agua y el tiempo necesario para la administración de la formulación de la vacuna. Uno de los ejemplos no limitados de los tipos de métodos de cálculo que deben aplicarse en la formulación y administración de las vacunas del invento a los cerdos se encontrará en el Ejemplo 1 y Tabla 2.

La cantidad promedio de agua que se le debe administrar a los animales del invento se determinará según criterio de los expertos en este campo. Entre los ejemplos no limitantes de la cantidad promedio de agua administrada a: 1) aves de corral es de 2.5 a 5 galones por cada 1000 aves aproximadamente; 2) el ganado vacuno de levante consume un mínimo de 2.5 galones (9.5 L) de agua/por cabeza/día en época de invierno y hasta 12 galones (45 L)/cabeza/día en época de verano; 3) el ganado vacuno de cría animales de un año, y becerros de 2 años consumen aproximadamente 16 gal. (38 L) de agua al día; 4) los terneros consumen 6-8 gal. (23-30 L) de agua al día; y 5) los pequeños animales como perros y gatos requieren de aproximadamente 250 a 1500 mL de agua al día.

Antes de la administración de la vacuna del invento en el agua de beber, es preferible retirar toda el agua de los animales que se van a vacunar, con el fin de promover la ingesta del líquido. Es preferible quitarles el agua de beber durante la noche antes de la administración de la vacuna que se coloca en

98
93
el agua.

Las vacunas orales del invento se pueden administrar a los animales que se inmunizan en una sola dosis o en dos dosis. Un método preferible del invento es la administración de dos dosis de la vacuna.

Los siguientes ejemplos tienen carácter de ilustraciones no limitantes del presente invento:

Ejemplo 1

Administración Masiva de Vacunas Orales a Cerdos Vía Agua de Beber con Sabores

Se realizó un estudio de inmunogenicidad utilizando un total de treinta cerdos de 8 semanas de nacidos. Entre los treinta animales, veinte fueron vacunados y diez fueron controles no vacunados. Todos los veinte cerdos vacunados se sometieron a la aplicación masiva con la vacuna de Erysipelothrix, Rhusiopathiae, que es un cultivo avirulento vivo, a través del agua de beber utilizando un dispositivo automático de dispensado del líquido (Dosatron). La segunda vacuna se administró dos semanas después de la primera vacuna, utilizando el mismo método de aplicación que se empleo para el primer caso. Todos los cerdos vacunados fueron observados para detectar signos clínicos asociados con erisipelas durante ocho días posteriores a cada aplicación de la vacuna, con el fin de garantizar la seguridad de la vacuna. Al cabo de veintidós días después de la segunda vacuna, los veinte animales vacunados y los diez controles no vacunados fueron inyectados por vía

925
94

intramuscular con una cepa virulenta de *Erysipelothrix rhusiopathiae*. Los cerdos inyectados fueron observados durante siete días con posterioridad a la aplicación para detectar signos de temperatura y valores clínicos asociados con las erisipelas, de acuerdo con lo establecido en 9 CFR 113.67. Ninguno de los animales vacunados mostró signos clínicos de erisipela después de cada aplicación. Después de la vacuna, el ciento por ciento (100%) de los cerdos no vacunados de control mostraron signos clínicos severos de erisipela, que incluían altas temperaturas, artritis, inapetencia, depresión, letargo, enrojecimiento en parches generalizados (lesiones de piel tipo diamante) y muerte súbita durante el período de observación. El setenta por ciento (70%) de los cerdos de control murieron entre los 4 y 6 días posteriores a la aplicación. El *E. rhusiopathiae* se aisló de todas las muestras recolectadas de los cerdos de control post-aplicación o en el momento de la necropsia. Por el contrario, el 100% de los cerdos vacunados no mostraron signos clínicos de erisipelas. Los resultados de este estudio cumplen satisfactoriamente con los requisitos establecidos en 9 CFR 113.67 en relación con la Vacuna *Erysipelothrix Rhusiopathiae*. Los datos recolectados de este estudio demostraron que la Vacuna masiva contra *Erysipelothrix Rhusiopathiae*, El Cultivo Avirulento Vivo, administrados a través del agua de beber, es una práctica segura y eficaz para proteger a los animales de enfermedades causadas por la *E. rhusiopathiae* a un nivel mínimo de aproximadamente 5.06×10^7 CFU por dosis.

No dice que la ingesta se
debe a la adición del
saborizante.

Animales de Prueba

98
95

Especies:	Porcina
Número:	30
Edad:	6 semanas de nacido
Sexo:	Ambos
Cruce:	Mezclado
Identificación:	Rotulación en las orejas
Fuente:	Del corral FDAM SPF.

Alojamiento y Cuidado de los Animales

Los cerdos fueron todos mantenidos unidos a la madre hasta el destete que se produjo al cabo de veintidós días de nacido lo cual es la norma en estas instalaciones. A los cerdos destetados se les proporcionó agua y alimento a disposición (*ad libitum*). Los cerdos iniciaron con una alimentación de inicio temprano libre de antibióticos (Salvados Super Dulce), y se hizo el cambio al Start Amino, de acuerdo con criterio del supervisor del sitio. Los animales vacunados y controles fueron alojados en dos salones separados después de la vacuna hasta la aplicación del challenge.

Para la administración de la vacuna se procedió de la siguiente manera: veinte cerdos vacunados fueron colocados en dos corrales con asignación de diez animales por corral. A cada corral se le proporcionó un dosificador de agua conectado a una manguera. El agua conectada a los dos dosificadores era impulsada por el mismo dispositivo automático de suministro del líquido (Dosetron). Dos días antes de la aplicación del challenge, los animales vacunados y los controles no vacunados se mezclaron en un solo salón y fueron todos sometidos a la aplicación de una cepa virulenta de *E. rhusiopathiae*. Todos

los cerdos a los que se les aplicó el virus permanecieron en dicho salón hasta el final de 1 período de observación.

Composición de la Vacuna

El antígeno liofilizado *Erysipelothrix rhusiopathiae* utilizado para este estudio se produjo al más alto nivel de paso (i.e., Master Seed + 5). El Master Seed del antígeno tiene cultivos de cinco veces. Cada pasaje está designado consecutivamente como MS+1, MS+2, MS+3, MS+4 y MS+5.

99
96
no se dice el sobrio

Diseño Experimental

Los cerdos fueron distribuidos aleatoriamente en grupos de vacunados y de control utilizando un generador de números aleatorios en Microsoft Excel. Se registraron veinte vacunados y diez no vacunados o controles de 6 semanas de nacidos en el momento de la primera vacuna (Apéndice 2). Todos los animales vacunados recibieron dos aplicaciones a las dos semanas entre una dosis y la otra. Tanto los vacunados como los controles no vacunados fueron sometidos a la aplicación del virus a los veintidós días post-segunda vacuna (21DPV2). Para ambas vacunas, ésta se suministro a través del agua de beber, utilizando para ello un dispositivo automático de dispensado de agua (Dosatron). Se recolectaron muestras de suero de los animales vacunados y de control en el día de la vacuna y en el día en el cual se aplicó el challenge para establecer el análisis de serología posible para el futuro. A los siete días posteriores al challenge (7DPC), todos los cerdos que sobrevivieron fueron sacrificados. Las muestras de sangre y de órganos fueron extraídas de los cerdos de control con

no se dice el sobrio

266
97

posterioridad a la aplicación del virus o en la necropsia para hacer el aislamiento del *E. rhusiopathiae*. Las muestras de sangre fueron también tomadas de los animales vacunados en el sacrificio para el aislamiento del *E. rhusiopathiae*.

Registro de Eventos

Procedimientos	Edad de los Cerdos
Primera vacuna	6 semanas
Segunda vacuna	8 semanas
Challenge (virus)	11 semanas
Eutanasia	12 semanas

Apéndice 2: Peso Corporal de los Cerdos Utilizados para este Estudio

Grupo	ID del Animal	Edad en el Momento de la Primera Vacuna (Días de Nacido)	Peso Corporal en el Momento de la Primera Vacuna (lb.)	Peso Corporal en el momento de la Segunda Vacuna (lb.)
Control	0403	38	17.6	36.1
Control	0404	38	13.0	31.5
Control	0406	38	19.1	37.0
Control	0411	42	22.0	44.4
Control	0417	42	18.0	37.0
Control	0421	42	17.8	36.3
Control	0426	41	18.3	33.9
Control	0429	41	20.5	42.2
Control	0432	41	12.1	30.1
Control	273	42	16.5	36.3

A01
99

Vacunado	0401	38	17.2	35.9
Vacunado	0402	38	14.1	32.1
Vacunado	0405	38	14.1	31.2
Vacunado	0407	38	14.1	31.2
Vacunado	0409	42	26.0	45.1
Vacunado	0410	42	18.5	36.5
Vacunado	0412	42	23.7	35.0
Vacunado	0413	42	29.3	46.4
Vacunado	0414	42	11.0	27.9
Vacunado	0416	42	22.7	43.6
Vacunado	0419	42	16.7	33.0
Vacunado	0420	42	22.7	41.8
Vacunado	0422	42	12.5	26.0
Vacunado	0424	41	16.3	30.4
Vacunado	0425	41	21.8	40.7
Vacunado	0427	41	20.2	34.5
Vacunado	0428	41	17.2	35.9
Vacunado	0430	41	19.1	36.5
Vacunado	0431	41	17.2	39.1
Vacunado	2493	38	11.2	26.6

Promedio de Cerdos Vacunados

19.3

35.5

Preparación de las Vacunas

La cantidad de solución stock de la vacuna preparada se basó en la cantidad de agua que cada animal podría tomar durante el período de vacunación de seis horas. La cantidad de agua y el organismo de vacuna que cada animal podría tomar se calculó de acuerdo con el peso corporal promedio de los veinte cerdos que se sometieron al programa de vacunación

402
99

(Apéndice 3). Brevemente, la vacuna liofilizada se resuspendió en un diluyente con sabor (0.5% Givaudan-Roure, Serial No. C-321110). La vacuna rehidratada se adicionó a 5 litros de solución láctea que contenía leche seca sin grasa y se hizo un mezclado adecuado. La solución de stock de la vacuna se diluyó posteriormente a 7 litros utilizando agua y luego el contenedor se colocó en una placa de rebullido para continuar con el mezclado. Esta solución de stock fue luego conectada al dispositivo automático de dispensado de agua a través de una manguera conectora, la cual a su vez se unió a la fuente de agua.

Apéndice 3: Cálculo de la Cantidad Estimada de Vacuna Consumida Durante el Período de Vacunación

Primera Vacunación

1. El peso corporal promedio de los animales vacunados fue de 18.2 lb.
2. $18.2 \text{ lb}/100 \text{ lb} \times 946 \text{ mL} = 173 \text{ mL}$. Este cálculo se basó en el supuesto de que un cerdo de 100 libras bebería un galón (3785.4 mL) de agua durante 24 horas; por consiguiente, este mismo animal bebería 346 mL de agua durante el período de vacunación de 6 horas.
3. Cada recipiente de la vacuna contenía 4.12×10^{10} CFU (2.06×10^9 CFU/mL $\times$ 20 mL).
4. El CFU objetivo por dosis que se tomó de los dosificadores fue de 1×10^6 CFU excluyendo la pérdida del recipiente de solución del stock conectados a los dosificadores.
5. Con el fin de que cada animal obtuviera 1×10^6 CFU en 173

203
100

mL, la concentración del organismo de vacuna proveniente de los dosificadores debería ser de 5.8×10^5 CFU/mL (1×10^6 CFU/173 mL).

6. Para obtener 5.8×10^5 CFU/mL de los dosificadores, la concentración de solución stock de la vacuna debería ser 7.42×10^7 CFU/mL (5.8×10^5 CFU/mL $\times$ 128* = 7.42×10^7 CFU/mL).

7. Para garantizar que la vacuna fluyera continuamente de los dosificadores durante el período de vacunación de 6 horas, se necesitaría 7 litros de la solución stock. El CFU total en la solución stock fue 7.42×10^7 CFU/mL $\times$ 7000 mL = 5.19×10^{11} CFU.

8. Se rehidrataron trece (13) frascos de la vacuna liofilizada con diluyente, y la cantidad de la vacuna rehidratada equivalente a 12.6 frascos (5.19×10^{11} CFU / 4.12×10^{10} CFU/frascos = 12.6 frascos) se mezcló con agua y leche sin grasa con el fin de preparar la solución stock.

Segunda Vacuna

1. El peso corporal promedio de los animales vacunados fue de 35.5 lb.

2. $35.5 \text{ lb} / 100 \text{ lb} \times 946 \text{ mL} = 336 \text{ mL}$. Este cálculo se basó en el supuesto de que un cerdo de 100 libras bebería un galón (3785.4 mL) de agua durante 24 horas; por consiguiente, este mismo animal bebería 946 mL de agua durante el período de vacunación de 6 horas.

3. Cada recipiente de la vacuna contenía 4.12×10^{10} CFU (2.06×10^5 CFU/mL $\times$ 20 mL).

4. El CFU objetivo por dosis que se tomó de los

101

dosificadores fue de 1×10^8 CFU excluyendo la pérdida del recipiente de solución del stock conectados a los dosificadores.

5. Con el fin de que cada animal obtuviera 1×10^8 CFU en 336 mL, la concentración del organismo de vacuna proveniente de los dosificadores debería ser de 2.98×10^5 CFU/mL (1×10^8 CFU/336 mL).

6. Para obtener 2.98×10^5 CFU/mL de los dispensadores, la solución stock de la vacuna debería ser 3.81×10^7 CFU/mL (2.98×10^5 CFU/mL $\times$ 126* = 3.81×10^7 CFU/mL).

7. Para garantizar que la vacuna fluyera continuamente de los dosificadores durante el período de vacunación de 6 horas, se necesitaría 7 litros de la solución stock. El CFU total en la solución stock fue 3.81×10^7 CFU/mL $\times$ 7000 mL = 2.67×10^{11} CFU.

8. Se rehidrataron siete (7) frascos de la vacuna liofilizada con diluyente, y la cantidad de la vacuna rehidratada equivalente a 6.47 frascos (2.67×10^{11} CFU/ 4.12×10^{10} CFU/frascos = 6.47 frascos) se mezcló con agua y leche sin grasa con el fin de preparar la solución stock.

* El dispensador se ajustó a una relación de aplicación 1:126.

Preparación del Sistema Hídrico, Vacuna Administrada por Vía Oral y Procedimiento de Vacunación

Se tomó el dato del peso corporal de cada animal vacunado el día antes de la aplicación (Apéndice 2) y este dato se

105
102

utilizó para calcular la cantidad de stock de vacuna que deberá emplearse durante el período de vacunación. A los animales se les retiró el agua de beber durante la noche (por lo menos 8 a 10 horas) con anterioridad a la vacunación, y luego se le volvió a proporcionar después de iniciada la vacunación. El período duro 6 horas con el fin de garantizar que los animales consumieran la cantidad calculada de la vacuna. En el momento de la primera aplicación, se prepararon 7 litros de la vacuna stock según se describió anteriormente, para asegurarse que existía una cantidad suficiente de la vacuna que pasará continuamente por los dosificadores durante el mencionado período de 6 horas. El dispositivo Dosatron se conectó con el recipiente de la solución stock y luego el dispensador de agua se ajustó para que suministrará una onza por galón de agua a los animales vacunados. El dispositivo automatizado accionó dos dosificadores de agua (uno p r corral) en paralelo y administró la vacuna a los dos dosificadores simultáneamente. El stock de la vacuna se colocó en una placa de rebullido para realizar la mezcla durante el período de vacunación. Se recolectaron muestras de los dos dosificadores cada hora después de haberse iniciado la administración. Se hizo un conteo viable bacteriano en placas agar TSA II con 5% sangre de oveja. Se utilizaron cinco placas para cada una de las muestras.

En el momento de la segunda vacuna, se encontró que el procedimiento de rehidratación de la vacuna, el montaje del dispensador de agua y la recolección de muestra fueron iguales que en la primera vacuna.

Calcula de la Dosis de Vacunación

La concentración de la vacuna y la determinación de dosis en el agua de beber se aprecia en los datos del Apéndice 4. El conteo viable promedio de los dos dosificadores en la primera vacuna fue de 3.50×10^5 CFU/mL y la cantidad estimada de agua que consumió cada animal fue de aproximadamente 173 mL, con base en el cuerpo corporal del grupo y de los promedios publicados de consumo del líquido; por consiguiente, el CFU por dosis que animal recibió en realidad se calculo como 3.50×10^5 CFU/mL x 173 mL = 6.06×10^7 CFU.

De manera análoga. el conteo viable promedio de los dos dosificadores en la segunda vacuna fue de 1.42×10^5 CFU/mL y la cantidad de agua que cada animal podría consumir fue de aproximadamente 336 mL; por consiguiente, el CFU por dosis que cada animal recibió en realidad durante la segunda vacuna se calculo como 1.42×10^5 CFU/mL x 336 mL = 4.77×10^7 CFU.

Apéndice 4: Confirmación de viabilidad de Vacuna y Determinación de Dosis en el Agua de Beber

Vacunación	Muestra Recolectada con Posterioridad al Tiempo Inicial de Vacunación (Horas)	Dosificador 1 (CFU/mL)	Dosificador 2 (CFU/mL)
Primera	0	2.81E+05	2.84E+05
Primera	1	3.86E+05	2.86E+05
Primera	2	2.91E+05	3.40E+05
Primera	3	3.57E+05	3.71E+05
Primera	4	4.45E+05	3.34E+05
Primera	5	4.73E+05	4.34E+05
Primera	6	2.74E+05	2.54E+05
Primera	Promedio	3.50E+05	3.41E+05
		Promedio de Dos Dosificadores	1.58×10^5 CFU/mL

207
104

Capacidad Estimada de Agua (mL), que Cada Animal Podría Consumir	10.1 lb./100 lb. x 946 mL = 97.1 mL
--	-------------------------------------

CFU/Unidad, Dosis según Administración Real	1.42x10 ⁵ CFU/mL (1.42x10 ⁵ mL/dosis para dosis = 6.99x10 ⁻⁷ CFU/dosis para cada
---	---

Vacunación	Muestra Muestreada con Posterioridad al Tiempo Inicial de Vacunación (Horas)	Contador 1 (CFU/mL)	Contador 2 (CFU/mL)
Segunda	0	1.42E+05	1.42E+05
Segunda	1	1.42E+05	1.42E+05
Segunda	2	1.42E+05	1.42E+05
Segunda	3	1.42E+05	1.42E+05
Segunda	4	1.42E+05	1.42E+05
Segunda	5	1.42E+05	1.42E+05
Segunda	6	1.42E+05	1.42E+05
Segunda	Promedio	1.42E+05	1.42E+05
		Promedio de Dos Contadores	1.42x10 ⁵ CFU/mL

Capacidad Estimada de Agua (mL), que Cada Animal Podría Consumir	39.5 lb./100 lb. x 946 mL = 373.6 mL
--	--------------------------------------

CFU/Unidad, Dosis según Administración Real	1.42x10 ⁵ CFU/mL (1.42x10 ⁵ mL/dosis para dosis = 6.99x10 ⁻⁷ CFU/dosis para cada
---	---

946 mL se basa en el calculo que indica que un animal de 100 libras podría beber 1 galón (3785.4 mL) durante 24 horas. Por lo tanto, un animal de 100 libras podría beber 946 mL de agua durante el período de vacunación de 6 horas.

Comparación del Conteo Viable de Organismo de Vacuna entre la Solución Stock y las Muestras de Dispensador

El conteo viable del organismo de vacuna entre la solución stock y las muestras de dosificador se sometieron a una comparación y los resultados de la primera y segunda vacuna se

408
105

pueden apreciar en las Tablas 1 y 2 respectivamente. Para la primera vacuna, el conteo viable promedio de la solución stock fue de 1.26×10^8 CFU/mL. El CFU/mL promedio de los dos dosificadores fue de 3.49×10^8 CFU/mL y el promedio teórico CFU/mL (promedio CFU/mL de la solución stock/128) fue de 1.06×10^8 CFU/mL. La diferencia entre el promedio de dosificadores y la concentración teórica fue de un valor de 0.48 log. De manera análoga, en la segunda vacuna, el conteo viable promedio de la solución stock fue de 3.51×10^7 CFU/mL. El CFU/mL promedio de los dos dosificadores fue de 1.42×10^8 CFU/mL y el valor teórico promedio CFU/mL (CFU/mL promedio de la solución stock/128) fue de 2.74×10^7 CFU/mL. La diferencia entre el promedio de dosificadores y la concentración teórica fue de un valor de 0.29 log. Los datos recolectados de este estudio indican que la concentración promedio de administración entre las muestras de dosificadores y la solución stock no estuvo muy alejada de lo que se esperaba (es decir, fue de menos de 0.5 log) y este valor se ubica dentro del rango normal esperado para la determinación CFU.

Tabla 1 Primera Vacuna Comparación del Conteo Viable del Organismo de Vacuna entre la Solución Stock y las Muestras de Dosificación

Tiempo de Muestra por Horas	Solución Stock (CFU/mL)	Dosificador 1 (CFU/mL)	Dosificador 2 (CFU/mL)	Promedio de los Dos Dosificadores (CFU/mL)	Valor Teórico 10^4 CFU/mL	Diferencia entre el Promedio de los Dosificadores y el Valor Teórico CFU/mL (valor 10 ⁴)
0	2 70E+08	2 61E+05	2 68E+05	2 75E+05	2 1.E+06	-0 886
1	1 71E+08	3 86E+05	2 86E+05	3 36E+05	8 67E+05	-0 412
2	9 12E+07	2 91E+05	3 48E+05	3 20E+05	7 17E+05	-0 348
3	9 48E+07	3 57E+05	3 71E+05	3 64E+05	7 41E+05	-0 308
4	2 92E+08	4 45E+05	4 24E+05	4 35E+05	1 73E+06	-0 560
5	9 48E+07	4 73E+05	4 34E+05	4 54E+05	7 41E+05	-0 213
6	9 04E+07	2 74E+05	2 54E+05	2 64E+05	7 06E+05	-0 427
Promedio	1 36E+08	3 58E+05	3 41E+05	3 49E+05	1 06E+06	-0 484

El proporcionador se ajustó a un promedio de administración de 1 128

* El valor teórico CFU/mL se calculó con base en la solución stock/128

102

Tabla 2 Segunda Vacuna Comparación del Conteo Viable del Organismo de Vacuna entre la Solución Stock y las Muestras de Dosificación

Tiempo de Muestra por Horas	Solución Stock (CFU/mL)	Dosificador 1 (CFU/mL)	Dosificador 2 (CFU/mL)	Promedio de los Dos Dosificadores (CFU/mL)	Valor Teórico* CFU/mL	Diferencia entre el Promedio de los Dosificadores y el Valor Teórico CFU/mL (valor log)
0	3 21E+07	1 63E+05	1 26E+05	1 45E+05	2 51E+05	-0 239
1	3 53E+07	1 02E+05	1 08E+05	1 05E+05	2 76E+05	-0 419
2	3 44E+07	1 33E+05	1 35E+05	1 33E+05	2 69E+05	-0 305
3	3 65E+07	1 59E+05	1 59E+05	1 59E+05	2 85E+05	-0 254
4	3 66E+07	1 88E+05	1 80E+05	1 84E+05	2 86E+05	-0 191
5	3 63E+07	1 54E+05	1 51E+05	1 53E+05	2 84E+05	-0 269
6	3 42E+07	1 43E+05	8 50E+05	1 14E+05	2 67E+05	-0 370
Promedio	3 51E+07	1 49E+05	1 35E+05	1 42E+05	2 74E+05	-0 286

El proporcionador se ajustó a un promedio de administración de 1 128
* El valor teórico CFU/mL se calculó con base en la solución stock/128

470

Observación Post Vacunas

Los cerdos vacunados se observaron para detectar signos clínicos asociados con erisipelas durante 8 días post-vacunas, con el fin de garantizar la seguridad de dichas vacunas. Se midió la temperatura rectal diaria durante el período de observación.

Observación y Procedimientos de Aplicación del Virus (Challenge)

A las tres semanas posteriores a la segunda vacuna, todos los cerdos del grupo de vacunados y de control fueron sometidos a la aplicación de un virus con una cepa virulenta de *E. rhusiopathiae*. La cepa challenge (El-6P, IRP ERC Serial 4, USDA, APHIS, CVB-L, 9-97 challenge) se preparó según se describe en SOP #all-015-02 (*E. rhusiopathiae* Serotype 1, Challenge para Cerdos SPF). Brevemente, se recibió el cultivo del CVB-L, Ames, Iowa, y se desarrolló en un medio modificado de Feist. Se determinó el valor CFU/mL y luego el cultivo se almacenó en condiciones de congelación. Para la aplicación del virus (challenge), el stock congelado se descongeló rápidamente y cada animal recibió 1 mL del cultivo challenge por vía intramuscular en el área de cuello. La dosis de challenge (5.7×10^4 CFU/mL) se confirmó mediante conteo CFU del material de challenge en placas agar de sangre TSA II con anterioridad y posterioridad al challenge. Todos los animales fueron observados para detectarles sus signos clínicos asociados con erisipelas que se tomó temperatura rectal durante dos días antes del challenge y durante siete días con posterioridad al mismo, de acuerdo con lo establecido en 9 CFR

A continuación se muestra un protocolo en detalle para realizar el experimento de aplicación del virus (challenge):

A. Materiales

1. Equipos Protectores (guantes, bata de laboratorio y gafas de seguridad).
2. Un vial, E. rhu. Cepa E1-6P IRP ERC Serial 4 - 9/97, primer paso desde el cultivo challenge NVSL.
3. Caldo de soya Tríptico esterilizado.
4. Cerdos susceptibles tomados de una cría SPF.
5. jeringas.
6. Agujas.
7. Termómetro rectal.
8. Pipetas esterilizadas.
9. Tubos esterilizados para dilución.
10. Placas agar para sangre.
11. Bucles (loops) esterilizados para inoculación.
12. Pipetor de 200 ul.
13. Puntas de pipeta esterilizadas.

B. Métodos

1. Uso de ropa y accesorios de protección (guantes, bata de laboratorio y caretas de seguridad) para proteger al cuidador contra peligros potenciales. El *Erysipelothrix rhusiopathiae* es un patógeno humano conocido que puede causar septicemia, lesiones en piel, artritis y/o muerte. La enfermedad se transmite mediante fluidos corporales y heridas abiertas. Cualquier caso de exposición sospechosa

debe consultarse de inmediato .

2. Los días -2, -1 y -0 antes del challenge, se toma la temperatura rectal (que se utiliza como temperatura basal para cada animal). Tomar el registro de las temperaturas.
3. Reparar de manera aséptica el material de inoculación del virus (challenge) (E. rhu. Cepa E1-6P IRP ERC Serial 4-9/97) justo antes de su administración. Descongelar rápidamente el vial del challenge frotándolo con las manos. Tomar el dato de tiempo en que la semilla se descongela en el Attachment II. Agitar ligeramente el vial de la semilla, y diluirla en un Caldo de Soya de Trypticase (TSB) hasta lograr una concentración final de 6.5×10^6 CFU/mL aplicando el método siguiente (la concentración de la semilla es de aproximadamente 2.15×10^7 CFU/ml). Adicionar asépticamente, 0.5 ml del material de semilla de challenge a 4.5 ml de solución esterilizada TSB (Tubo 1- 2.15×10^6 CFU/ml). Conservar el tubo 1 a temperatura ambiente durante 15 minutos, luego mezclar totalmente dicho tubo 1 y adicionar asépticamente 3.0 ml del tubo 1 a 7.0 ml de solución esterilizada TSB (Tubo 2- 6.5×10^5 CFU/ml). Mezclar totalmente el contenido del tubo 2 y realizar en forma aséptica una dilución 1:10 del tubo 2 en TSB (Tubo 3- 6.5×10^4 CFU/ml). Hacer una cantidad suficiente de esta dilución para aplicarla a manera de challenge a un número adecuado de animales (es decir, si se necesita aplicarle el virus (challenge) a 25 animales con una dosis de 1.0 ml de 6.5×10^4 CFU/ml de material de challenge, deberá elaborarse por lo menos 30 ml de 6.5×10^4 CFU/ml de material de challenge. Para

- 444
411
- realizar esta preparación, adicionar asépticamente 3.0 ml del tubo 2 a 27.0 ml de solución esterilización TSB). Mantener todo el material de challenge y los tubos de dilución en hielo hasta el momento de su aplicación.
4. Determinar la concentración del material del challenge. Mezclar totalmente el contenido del tubo 3 y adicionar asépticamente 0.5 ml del contenido del tubo 3 a 4.5 ml de solución esterilizada TSB (Tubo 4- 6.5×10^3 CFU/ml). Mezclar completamente el contenido del tubo 4 y adicionar asépticamente 0.5 ml del contenido del tubo 4 a 7.0 ml de solución esterilizada TSB (Tubo 5- 4.3×10^3 CFU/ml).
 5. Etiquetar 3 el agar de sangre de oveja en placas (SBA) con el contenido de "tubo 5-prechallenge *E. rhusiopathiae*", indicando fecha e iniciales del responsable. Mezclar totalmente el contenido del tubo 5, y retirar asépticamente tres alicuotas separadas de 0.1 ml que se encuentren en el tubo 5 y colocar este contenido sobre tres placas SBA. Utilizar un loop esterilizado para inoculación con el fin de esparcir las muestras sobre la superficie de las placas SBA sin acercarse demasiado al borde. Incubar las placas de 20 a 48 horas a una temperatura de 37°C. Tomar el registro de tiempo en que se colocaron en placas los CFU con anterioridad a la aplicación del virus. Colocar todos los tubos de dilución en hielo.
 6. Inocular a todos los animales con el virus (challenge) en la musculatura de cuello en cantidad de 1.0 ml, IM, del material de challenge tomado del tubo 3 (6.5×10^4

- CFU/ml) preparados en el paso IV.B.3. Tomar el registro del lado del cuello en el cual fueron inoculados los animales. Mantener todo el material de challenge en hielo durante el período de inoculación.
7. Después de que se han inoculado los cerdos, mezclar totalmente el contenido del tubo 5. Etiquetar tres placas SBA con la siguiente información: "tubo 5-post challenge *E. rhusiopathiae*" y fecha. Retirar asépticamente tres alícuotas independientes de 0.1 ml del tubo del 5 y colocarlas sobre tres placas agar de sangre de oveja. Utilizar un loop de inoculación esterilizado para esparcir la muestra sobre la superficie de las placas SBA sin acercarse demasiado al borde. Incubar las placas durante 20 a 48 horas a una temperatura de 37°C. Anotar la hora en que los CFU post-challenge fueron colocados sobre las placas y calcular el tiempo transcurrido desde el momento en que el material de challenge fue descongelado hasta el momento en que se realizaron los CFU post-challenge.
 8. Tomar temperatura y registrar el dato para cada animal durante 7 días consecutivos. Revisar cada animal para establecer sus signos clínicos de erisipelas (depresión con anorexia, rigidez y/o compromiso de articulaciones, estado de moribundos con o sin lesiones metastásicas de piel y registro de las demás observaciones. Igualmente revisar y llevar registro de las reacciones en los puntos de inyección, sobre enrojecimiento de la piel con parches generalizados, inapetencia o cianosis.

- M6
113
9. El veterinario deberá realizar una necropsia para determinar causa de muerte de cada animal que fallezca durante el estudio pero que no haya mostrado signos clínicos de erisipelas.
 10. Descartar el material de challenge sobrante por incineración o autoclave.
 11. Contar y promediar el número de colonias sobre placas duplicadas y tomar registros.

C. Cálculos/Interpretaciones

1. Se considera que un cerdo de control es positivo de Erisipela si presenta signos clínicos y/o temperatura de 105.6°F durante dos días consecutivos (sin contar los días previos al challenge). (Consultar 9 CFR 113.67). Los animales que satisfacen los criterios para ser considerados positivos podrán ser tratados con penicilina para aliviar el dolor e incomodidad a criterio del supervisor del sitio o del veterinario que atiende a los animales.
2. Por lo menos 80% de los animales de control deberán mostrar signos positivos de Erisipelas durante el período de observación para que el challenge sea válido (Ver 9 CFR 113.67).
3. Multiplicar el número promedio de colonias contadas por la dilución final en placa. Promediar las concentraciones de pre y post challenge CFU. La concentración promedio del material de challenge deberá ubicarse entre 5×10^4 y 9×10^4 CFU/ml para que el challenge sea válido.

Signos Clínicos y Temperatura después de la Primera Vacuna

Todos los animales vacunados fueron observados hasta ocho días después de la primera vacuna, y ninguno de ellos mostró signos clínicos asociados con erisipelas. La mayor parte de los animales presentaron temperatura normal durante el período de observación posterior a la vacuna, excepto dos animales que tuvieron una temperatura en un solo día de 104.6°F en el 4DPV1 y 5 DPV1, respectivamente. No se observaron signos clínicos en los animales antes mencionados y algunos de los animales vacunados mostraron una temperatura de 1°F por encima del valor basal durante el período de observación, lo cual pudo deberse a la excitación de los cerdos durante la manipulación. De igual manera, algunos controles no vacunados (al igual que los cerdos vacunados) tuvieron uno o dos días de alta temperatura sin signos clínicos).

Signos Clínicos y Temperatura posterior a la Segunda Vacuna

Ninguno de los cerdos vacunados mostraron signos clínicos asociados con erisipelas durante ocho días posteriores a la segunda vacunación. Los animales en su totalidad presentaron una temperatura normal durante el período de observación, exceptuando uno de ellos que tuvo una temperatura en un solo día de 104.2°F en el 6DPV2 y otro cerdo que presentó una temperatura de 140.1°F en el 5 y 6DPV2, respectivamente. Ninguno de los dos animales mostró signos clínicos durante el período de observación, de manera análoga, un animal de control mostró una temperatura de 104.3°F en un solo día, más

248
115
concretamente en el 7DPV2 sin signos clínicos. Estas altas temperaturas en un solo día se debieron probablemente a la excitación de los animales durante su manejo. Los datos recolectados de observaciones clínicas y temperaturas posteriores a cada vacunación demuestran que esta cepa de la vacuna es segura para los cerdos y no causa signos clínicos asociados con erisipelas después de su administración.

Observaciones clínicas posteriores a la inoculación del virus (challenge)

A los veintiún días post-segunda vacunación, los veinte animales vacunados y los diez de control fueron inoculados con una cepa virulenta de *E. rhusiopathiae*. Los animales en su totalidad fueron observados en cuanto a signos clínicos asociados con erisipelas y se tomó su temperatura rectal durante dos días anteriores al challenge y durante 7 días con posterioridad al mismo.

Signos Clínicos de los Animales de Control con Posterioridad a la Inoculación del Virus (Challenge)

Todos los controles no vacunados (100%) desarrollaron signos clínicos severos asociados con erisipelas, incluyendo artritis, enrojecimiento generalizado (lesiones de piel tipo diamante), letargia, anorexia, depresión y muerte súbita. A los cuatro días con posterioridad al challenge, cuatro cerdos de control, 0404, 0417, 0421 y 0432 fallecieron. Los cerdos 0406 y R73 fueron encontrados muertos en el 5DPC y el cerdo 0403 fue encontrado muerto en el 6DPC. A los siete posteriores al challenge siete de diez (70%) de los animales de control estaban muertos. El cerdo 0403 tenía una temperatura de

119
116

105.7°F el día 5DPC antes de su muerte. Los cerdos 0404 y 0406 presentaron temperaturas de 103.1°F y 102.4°F, respectivamente, antes de morir. Los cerdos 0417, 0421, 0432 y R73 presentaron temperaturas de 105.2°F, 104.9°F, 99.5°F y 105.6°F, respectivamente antes de morir. Tres cerdos de control, el 0411, 0426 y 0429 sobrevivieron al challenge con severos signos clínicos.

Signos Clínicos de los Animales Vacunados con Posterioridad a la Inoculación (Challenge)

El ciento por ciento (20 de 20) de los vacunados no mostraron signos clínicos típicos relacionados con erisipelas durante el período de observación. El cerdo 0409 mostró enrojecimiento en el punto de la inyección en el día 2DPC. Ninguno de los animales vacunados mostró temperaturas por encima de 104.0°F durante el período de observación con posterioridad a la inoculación del virus (challenge). Los datos recolectados de los animales vacunados demostraron que el 100% de ellos estaban protegidos contra el *E. rhusiopathiae*. Estos resultados satisfacen plenamente los requisitos 9 CFR para calificar como una vacuna eficaz para proteger a los cerdos contra la infección *E. rhusiopathiae*.

Aislamiento del *E. rhusiopathiae* de los animales con posterioridad a la inoculación del virus (Challenge)

El aislamiento *E. rhusiopathiae* se realizó a partir de sangre, vaso, hígado y nódulo linfático mesentérico que se tomaron de los cerdos de control con posterioridad al challenge o en el

220
117

momento de la necropsia. De acuerdo con lo observado, el *E. rhusiopathiae* se aisló de las muestras recolectadas de los animales de control 0403, 0406, 0411, 0426, 0429 y R73. Los animales 0404, 0417, 0421 y 0432 se encontraron muertos en el día 4DPC y no hubo recolección de muestras en ese momento. Las muestras de sangre también se recolectaron de los animales vacunados al día 7DPC y no hubo ningún aislamiento del *E. rhusiopathiae* de los animales vacunados. Los resultados del aislamiento *E. rhusiopathiae* de los animales de control satisfacen los requerimientos del 9 CFR en relación con un challenge válido de *E. rhusiopathiae*.

Conclusión

Los datos tomados de este estudio demuestran que una formulación de vacuna con sabor descrita en el invento, para este caso, que comprende una vacuna contra *Erysipelothrix Rhusiopathiae*, Cultivo Avirulento Vivo, administrado en forma masiva, de acuerdo con el método de la invención, a un promedio de aproximadamente 6.06×10^7 CFU/dosis a través del agua de beber utilizando un dispositivo automático de dispensado de agua, es seguro y eficaz para proteger a los cerdos contra las enfermedades causadas por la infección *E. rhusiopathiae*. Los resultados de este estudio cumplen satisfactoriamente con los requisitos expuestos en el 9 CFR 113.67 y califican a la vacuna *Erysipelothrix Rhusiopathiae*, Cultivo Avirulento Vivo, para la respectiva licencia.

Ejemplo 2

Vacuna con Sabores Administrada por Vía Oral, Comparada con

Vacuna Sin Sabores

Con el fin de demostrar que la vacuna administrada por vía oral y con sabor del invento proporcionó una mayor protección contra la infección, en comparación con un protocolo de vacuna sin sabores, similar al descrito en el Ejemplo 1, se llevo a cabo un experimento utilizando una formulación de vacuna de sabor a fresa utilizando el *Erysipelothrix rhusiopathiae* liofilizado a manera de antígeno, una formulación de vacuna sin sabor con *Erysipelothrix rhusiopathiae* liofilizado a manera de antígeno y una formulación de control sin sabor o antígeno agregados. Todas las vacunas y formulaciones de control se prepararon de acuerdo con la descripción del Ejemplo 1. Los experimentos de inoculación del virus (challenge) se llevaron de acabo de acuerdo con la descripción que se encuentra en el Ejemplo 1.

Los experimentos y datos correspondientes se describen en las tablas a continuación:

Tabla 4: Administración de Formulación de Vacuna con Sabor - Estudio I

Grupo	Dosis por Cerdo	Número de Cerdos	% de Protección en el Momento del Challenge
1	Una sola dosis 5×10^7	5	100%
2	Una sola dosis 5×10^6	5	100%
3	Una sola dosis 5×10^7	5	100%
4	Una sola dosis 5×10^6	5	100%
Control	N/A	5	NA-100% Enfermedad

122
119

Tabla 5: Administración de Formulación de Vacuna con Sabor - 2
Estudio II

Grupo	Dosis por Cerdo	Número de Cerdos	% de Protección en el Momento del Challenge
Vacunados	Una sola dosis 5×10^7	20	50%
Control	NA	10	NA-100% Enfermedad
Vacunados	2 Dosis 1×10^7 /dosis	20	75%
Control	N/A	10	NA-100% Enfermedad

Tabla 6: Administración de Formulación de Vacuna Sin Sabores

Grupo	Dosis por Cerdo	Número de Cerdos	% de Protección en el Momento del Challenge
1	Una sola dosis 1×10^7	20	10%
2	Una sola dosis 2×10^7	20	22%
Control	N/A	10	NA-100% Enfermedad

Ejemplo 3

Con el fin de demostrar que el antígeno es activo en las formulaciones de vacunas sin sabores, a los cerdos se les administró una sola dosis de vacuna formulada sin sabor mediante jeringas. Estos datos se encuentran en la Tabla 7 a continuación y demuestran que el antígeno es activo y proporciona evidencia de que el sabor proporciona una mayor ingesta por parte de los cerdos de la vacuna con sabor administrada por vía oral y colocada en el agua de beber.

Tabla 7: Aplicación por Jeringa de Vacunas Sin Sabores

Grupo	Dosis por Cerdo	Número de Cerdos	% de Protección en el Momento del Challenge
Vacunado	Una sola dosis 1×10^7	3	100%

423
120

Control	N/A	3	MA-100% Enfermedad
---------	-----	---	--------------------

Referencias

M. L. Augenstein, L. J. Johnston, G.C. Shureon, J.D. Hawton
and J. E. Pettigrew. Formulating Farm-Specific Swine Diets;
University of Minnesota Extension Service. 1994.

Reivindicaciones

1. Una formulación de vacuna para animal administrada por vía oral que comprende como componente activo un antígeno seleccionado del grupo conformado por bacterias y virus, un sabor agradable e hidrosoluble con un vehículo hidrosoluble, con el fin de brindarle protección contra enfermedades asociadas con la infección por el antígeno.

2. La formulación de la vacuna de la reivindicación 1, donde el antígeno es capaz de causar enfermedad en un animal seleccionado del grupo conformado por cerdos, aves de corral, ganado vacuno, cabras, caballos, gatos y perros. *Result.*

3. La formulación de la vacuna de la reivindicación 2, donde el antígeno se selecciona a partir del grupo conformado por: *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *E. Coli* K88, K99, F41 y 987P, *Clostridium perfringens* tipo C, *Salmonella choleraesuis*, *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica*, *Leptospira Bratislava*, *Leptospira canicola*, *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira hardjo*, *Leptospira promona*, *Leptospira ictero*, virus de la influenza porcina, *Circovirus*, virus PARS, enfermedad eruptiva de los cerdos, *Rotavirus*, *Coronavirus Porcino Respiratorio*, *Parvo virus*,

425
122

Pseudorabies, agente transmisible de la gastroenteritis, Streptococcus equino, Clostridium tetanus. Virus de la influenza equina, cepas de virus A1 y A2, Neumonidos Equino tipo 1, 1b y 4, Encefalomiелitis equina de Oriente, Encefalomiелitis equina de Occidente, Encefalomiелitis equina de Venezuela, Rotavirus equino, E. Coil O157: H7, Pasterurella multocida, Pasterurella Haemolytica, leptospira canicola, leptospira grippotyphosa, leptospira hardjo, leptospira promona, leptospira Ictero, Clostridium perfirengens tipo C, Clostridium septicum, Clostridium tetanus, Colstridium haemolyticum, Clostridium sodellii, Salmonella diblin y typhimurium, Rotavirus Bovino, coronavirus bovino, rhinotracheitis Bovino, virus de la diarrea Bovina, Parainfluenza-3, virus sincital respiratorio, Sepullina Pilosicoli, virus de la enfermedad de Marek's, enfermedad bursal infecciosa, bronquitis infecciosa, virus de la enfermedad de Newcastle, Reo virus, rhinotracheitis, Couidiosis, Borrelia burgdorferi canina, Ehrlichia Canis Canina, Bordetella bronchiseptica canina, giardia Lamblia canina, moquillo canino, adnovirus canino, coronavirus canino, parainfluenza canina parvovirus canino, rabia canina Chlamydia psittaci canina, virus de la inmunodeficiencia felina, virus de la perintonitis infecciosa felina, virus de la leucemia

felina, rhinotracheitis felina, Pneumonia felina, rabia felina.

4. La formulación de la vacuna de la reivindicación 1, donde la vacuna se administra a través del agua de beber.

5. La formulación de la vacuna de la reivindicación 1, en donde el animal se selecciona del grupo conformado por cerdos, aves de corral, ganado vacuno, ovejas, cabras, caballos, gatos y perros.

repet.

6. La formulación de la vacuna de la reivindicación 1, en donde el animal se selecciona del grupo conformado por cerdos y aves de corral.

repet.

7. La formulación de la vacuna de la reivindicación 6, en donde la administración de la vacuna por vía oral es una administración tipo masivo a través del agua de beber.

repet. no cambio

8. La formulación de la vacuna de la reivindicación 7, donde el animal es un cerdo y el antígeno es *Erysipelothrix rhusiopathiae*.

422
129

9. La formulación de la vacuna de la reivindicación 1, donde el animal se selecciona del grupo conformado por perros y gatos. *resulta*

10. La formulación de la vacuna de la reivindicación 7, donde la administración de la vacuna oral se hace en la boca a través de una jeringa. *¡Veo!*

11. Una formulación de vacuna para animal administrada por vía oral que comprende como componente activo un antígeno seleccionado del grupo conformado por bacterias y virus, un sabor agradable e hidrosoluble con un vehículo hidrosoluble para inducir la ingesta aumentada de la vacuna por vía oral junto con el sabor. *= campo*

12. La formulación de la vacuna de la reivindicación 11, en donde el antígeno es capaz de causar enfermedad en un animal seleccionado del grupo conformado por cerdos, aves de corral, ganado vacuno, cabras, caballos, gatos y perros.

13. La formulación de la vacuna de la reivindicación 12, en donde el antígeno se selecciona a partir del grupo conformado por: *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, E. Coli K88, K99, F41 y

428
125

987P, *Clostridium perferingens* tipo c, *Salmonella choleraesuis*, *Pasterurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica*, *Leptospira bratislava*, *Leptospira canicola*, *Leptospira grippityphosa*, *Leptospira hardjo*, *Leptospira promona*, *Leptospira ictero*, virus de la influenza porcina, *Circovirus*, virus PRRS, enfermedad eruptiva de los cerdos, *Rotavirus*, *Coronavirus Porcino Respiratorio*, *Farvo virus*, *Pseudorabies*, agente transmisible de la gastroenteritis, *Streptococcus equino*, *Clostridium tetanus*. Virus de la influenza equina, cepas de virus A1 y A2, *Neumonides Equino* tipo 1, 1b y 4, *Encefalomiелitis equina de Oriente*, *Encefalomiелitis equina de Occidente*, *Encefalomiелitis equina de Venezuela*, *Rotavirus equino*, *E. Coli* O157: H7, *Pasterurella multocida*, *Pasterurella Haemolytica*, *leptospira canicola*, *leptospira grippityphosa*, *leptospira hardjo*, *leptospira promona*, *leptospira Ictero*, *Clostridium perferingens* tipo C, *Clostridium septicum*, *Clostridium tetanus*, *Colstridium haemolyticum*, *Clostridium rodellii*, *Salmonella dublin* y *typhimurium*, *Rotavirus Bovino*, *coronavirus Bovino*, virus de la diarrea Bovina, *Parainfluenza-3*, virus sincital respiratorio, *Sepullina Pilosicoli*, virus de la enfermedad de Marek's, enfermedad bursal infecciosa, bronquitis infecciosa, virus de la enfermedad de Newcastle, *Reo virus*, *rhinotracheitis*, *Couidiosis*, *Borella burgdorferi canina*, *Ehrlichia*

129
126

Canis Canina, Bordetella bronchiseptica canina, giardia Lamblia canina, moquillo canino, adenovirus canino, coronavirus canino, parainfluenza canina, parvovirus canino, rabia canina, Chlamydia psittaci canina, virus de la inmunodeficiencia felina, virus de la peritonitis infecciosa felina, rinotraqueítis felina, Paleontopelia felina, rabia felina.

14. La formulación de la vacuna de la reivindicación 11, en donde la vacuna se administra a través del agua de beber.

15. La formulación de la vacuna de la reivindicación 11, en donde el animal se selecciona del grupo conformado por cerdos, aves de corral, ganado vacuno, ovejas, cabras, caballos, gatos y perros.

16. La formulación de la vacuna de la reivindicación 15, en donde el animal se selecciona del grupo conformado por cerdos y aves de corral.

17. La formulación de la vacuna de la reivindicación 16, en donde la administración de la vacuna por vía oral es una administración tipo masivo a través del agua de beber.

230
127

18. La formulación de la vacuna de la reivindicación 17, en donde el animal es un cerdo y el antígeno es *Erysipelothrix rhusiopathiae*.

19. La formulación de la vacuna de la reivindicación 11, en donde el animal se selecciona del grupo conformado por perros y gatos.

20. La formulación de la vacuna de la reivindicación 19, en donde la administración de la vacuna oral se hace en la sección posterior de la boca a través de una jeringa.

21. Una formulación de vacuna para animal administrada por vía oral y que comprende un componente activo, un antígeno seleccionado del grupo conformado por bacterias y virus, sabores agradable e hidrosolubles y un vehículo hidrosoluble para la administración de la vacuna al animal por vía oral.

22. La formulación de la vacuna de la reivindicación 21, donde el antígeno es capaz de causar enfermedad en un animal seleccionado del grupo conformado por cerdos, aves de corral, ganado vacuno, cabras, caballos, gatos y perros.

23. La formulación de la vacuna de la reivindicación 22, donde el antígeno se selecciona

del grupo conformado por: *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *E. Coli* K88, K99, F41 y 987P, *Clostridium perfringens* tipo c, *Salmonella choleraesuis*, *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica*, *Leptospira bratislava*, *Leptospira canicola*, *Leptospira grippityphosa*, *Leptospira hardjo*, *Leptospira promona*, *Leptospira ictero*, virus de la influenza porcina, *Circovirus*, virus PRRS, enfermedad eruptiva de los cerdos, *Rotavirus*, *Coronavirus Porcino Respiratorio*, *Parvo virus*, *Pseudorabies*, agente transmisible de la gastroenteritis, *Streptococcus equinus*, *Clostridium tetanus*. Virus de la influenza equina, cepas de virus A1 y A2, Neumonías Equinas tipo 1, 1b y 4, Encefalomielitis equina de Oriente, Encefalomielitis equina de Occidente, Encefalomielitis equina de Venezuela, *Rotavirus equino*, *E. Coli* O157: H7, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica*, *leptospira canicola*, *leptospira grippityphosa*, *leptospira hardjo*, *leptospira promona*, *leptospira ictero*, *Clostridium perfringens* tipo C, *Clostridium septicum*, *Clostridium tetanus*, *Clostridium haemolyticum*, *Clostridium sodellii*, *Salmonella dublin* y *typhimurium*, *Rotavirus Bovino*, *coronavirus Bovino*, *rhinotracheitis Bovino*, virus de la diarrea Bovina, *Parainfluenza-3*, virus sincital respiratorio, *Sepullina filicicli*, virus de la enfermedad de

Marek's, enfermedad bucal infecciosa, bronquitis infecciosa, virus de la enfermedad de Newcastle, Reo virus, rinotracheitis, Coidiosis, Borella burgdorferi canina, Ehrlichia Canis Canina, Bordetella bronchiseptica canina, giardia Lamblia canina, moquillo canino, adnovirus canino, coronavirus canino, parainfluenza canina, parvovirus canino, rabia canina, Chlamydia psittaci canina, virus de la inmunodeficiencia felina, virus de la peritonitis infecciosa felina, virus de la leucemia felina, rinotranfelitis felina, Paleunkopelia felina, rabia felina.

24. La formulación de la vacuna de la reivindicación 21, en donde el vehículo para su administración es el agua para beber.

25. La formulación de la vacuna de la reivindicación 21, en donde el animal es un cerdo y el antígeno es *Erysipelothrix rhusiopathiae*.

26. La formulación de la vacuna de la reivindicación 21, en donde el animal se selecciona del grupo conformado por perros y gatos y el vehículo de administración es un jarabe..

130

MINISTERIO Y CORRECCIÓN

Replicación: 0216323 00000000. Folios: 12/12 (1)
Fecha: 2024-12-27 17:11:22
Trámite: 021 PCT-PATENT 376 FASE: INICI 411 PRESENTA C I A
Sección: 1212 DIVISION DE MARCAS Y DISEÑOS

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION ☒)

MODELO DE UTILIDAD (☐)

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 14
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 14
- Descripción de la invención ☒ 173
- Dibujos de ser estos pertinentes ☐ 1
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☒ 243

COMPLETA ☒)

INCOMPLETA (☐)

DISEÑO INDUSTRIAL (☐)

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. ☐ 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐ 1
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. ☐ 1
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐ 1

COMPLETA (☐)

INCOMPLETA (☐)

ESQUEMA DE TRAZADO (☐)

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. ☐ 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐ 1
- Representación gráfica del esquema de trazado ☐ 1
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐ 1

COMPLETA (☐)

INCOMPLETA (☐)

Andrea Posse
Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 12 No. 27-00 Piso 3 y 10
Contactador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@isc.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia