

O.F.



**Industria y Comercio**  
S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial  
División de Nuevas Creaciones

*[Handwritten mark]*

**PCT**  
SOLICITUD

**PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No.

**06-83413**

54. TÍTULO

USO DE MELOXICAM PARA EL TRATAMIENTO DE  
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS EN CERDOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH

DOMICILIO

INGELHEIM 55216, REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO  
C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

*55.*



**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

**PETITORIO**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad: 06-083413-00000-0000  
Fecha: 2005-08-23 17:44:55 Dep. 2020 NUECREACIONES  
Trib. 11 PATENTEYS  
Ene. 378 FASE NACIONAL  
Act 411 PRESENTACION Folio 51

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT  
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

23/09/06

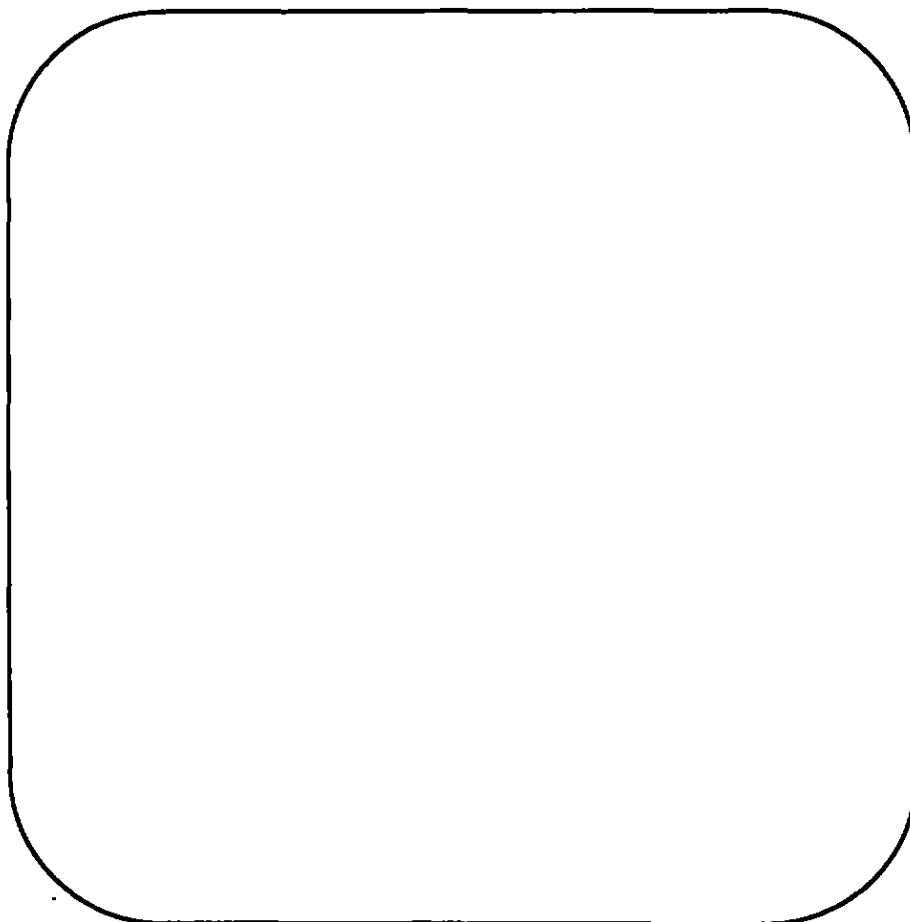
|                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <b>1 SOLICITUD DE:</b><br><input checked="" type="checkbox"/> Patente de Invención. <input type="checkbox"/> Patente de Modelo de Utilidad.<br><input checked="" type="checkbox"/> Capítulo I. <input type="checkbox"/> Capítulo II. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                      |
| <b>2 SOLICITANTE (71)</b>                                                                                                                                                                                                            | Nombre: <b>BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH</b><br>sociedad constituida y existente bajo las leyes de República Federal de Alemania.<br><br>Dirección: Binger Strasse 173<br>Ingelheim 55216<br>República Federal de Alemania<br><br>Domicilio: Ingelheim 55216<br>República Federal de Alemania | <b>IDENTIFICACIÓN</b><br><br>C.C. <input type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/><br>Cual _____<br><br>Número _____                                        |                                                      |
| <b>3 REPRESENTANTE O APODERADO</b>                                                                                                                                                                                                   | Nombre: <b>EMILIO FERRERO</b><br>Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35<br>Teléfono: 347 38 11<br>Fax: 211 88 50<br>E-mail: <u>clientes@camvp.com.</u><br>Domicilio: Bogotá, Colombia.                                                                                                                    | <b>IDENTIFICACIÓN</b><br><br>C.C. <input checked="" type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/><br>Cual _____<br><br>Número <u>438.019</u> T.P. <u>31.929</u> |                                                      |
| <b>4 INVENTOR (ES) (72)</b>                                                                                                                                                                                                          | 1. Ingo Ulrich LANG<br>An der Salzer Mühle 40a<br>Ingelheim am Rhein 55218<br>República Federal de Alemania<br><br>2. Ioannis PAPATSAS<br>P.O.B. 46<br>Asvestochori GR 57010<br>Thessaloniki<br>Grecia                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                      |
| <b>5 PCT (86)</b><br>Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2005/001549</u> Fecha: <u>16 de febrero de 2005</u><br>Publicación Internacional No. <u>WO 2005/079806 A1</u> Fecha: <u>1 de septiembre de 2005</u>                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                      |
| <b>6 Título (54)</b><br><u>USO DE MELOXICAM PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS EN CERDOS</u>                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                      |
| <b>7 Clasificación Internacional (51)</b> <u>A61K 31/5415</u> , <u>A61P 11/00</u>                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                      |
| <b>8 Prioridad</b><br>SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>                                                                                                                                             | <b>(33) País de Origen</b><br><u>EP</u>                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>(32) Fecha</b><br><u>23 de febrero de 2004</u>                                                                                                                                                                               | <b>(31) Número de Solicitud</b><br><u>04004054.5</u> |
| <b>9 Comprobante de pago No.: <u>06- 61.777</u> Fecha: <u>14 de agosto de 2006</u></b>                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                      |

10

**Anex s:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ 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, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ 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, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

**FIGURA CARACTERÍSTICA**

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JDF

**DOCUMENTOS ANEXOS**

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/079806 A1
2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES  
EN FASE INTERNACIONAL**

**BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA**

**Für Patente, Modelle, Muster, Warenzeichen,  
Dienstleistungsmarken, Handelsnamen und  
Embleme.**

**Para patentes, modelos y dibujos; marcas de fábrica y de servicios; nombres comerciales y enseñas.**

## VERTRETUNG UND VOLLMACHT

4484

0569

## REPRESENTACION Y PODER

**ICH (wir) Unterzeichnende (r) / Yo (nosotros), abajo firmado (s)**

**BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH**

**wohnhaft in / domiciliado (a) en** **D-55216 Ingelheim am Rhein**

**Federal Republic of Germany**

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el párrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos;

ernenne(n) hiermit in Übereinstimmung mit Abs. 1 des Artikels 543 des Handelsgesetzbuches GERMAN CAVELIER (Rechtsanwaltsausweis Nr. 832), GONZALO PERDOMO (Rechtsanwaltsausweis Nr. 831), EMILIO FERRERO (Rechtsanwaltsausweis Nr. 31929) und LUZ CLEMENCIA DE PAEZ (Rechtsanwaltsausweis Nr. 23555), mit Geschäftssitz in Bogotá/Kolumbien, Carrera 4ª N° 72-35 zu meinen (unseren) Prozeßbevollmächtigten (GERMAN CAVELIER zum Hauptbevollmächtigten, die anderen - in der genannten Reihenfolge - zu seinen Stellvertretern) in allen Angelegenheiten, die das Gewerbliche Eigentum betreffen. Sie sind befugt, Zustellungen entgegenzunehmen und Prozeßbevollmächtigten und außergerichtliche Bevollmächtigte zu ernennen. Der erste Stellvertreter hat Herrn GERMAN CAVELIER bei dessen Abwesenheit oder im Falle einer vorübergehenden oder endgültigen Verhinderung zu vertreten. Dasselbe gilt, wenn der zweite Stellvertreter den ersten, oder aber der dritte den zweiten, zu vertreten hat. In diesen Fällen wird der Hauptvertreter, oder gegebenenfalls der erste oder zweite Stellvertreter, oder beide, in Form einer durch einen Notar (in Kolumbien) oder durch einen Notar oder sonstigen öffentlichen Beamten oder Konsul von Kolumbien (im Ausland) beglaubigten Erklärung seine Absicht, die Vertretung nicht auszuüben, zum Ausdruck bringen. Sollte eine Verhinderung der Grund dafür sein, ist die entsprechende Bescheinigung beizufügen. Sollte einer der Ernannten endgültig ausscheiden, nimmt der Nachfolgende seine Stelle ein. Bei Beandigung der Abwesenheit oder Verhinderung des Hauptvertreters oder seines ersten oder zweiten Stellvertreters, können GERMAN CAVELIER oder aber - je nach Fall die entsprechenden Stellvertreter, die Vertretung ohne weiteres wieder übernehmen und die jeweilige Stellvertretung gilt als aufgehoben.

Außerdem erteile ich (erstellen wir) den oben genannten Rechtsanwälten die Vollmacht, den Schutz meines (unseres) Gewerblichen Eigentums und bei Unlauterem Wettbewerb zu erlangen. Zu diesem Zweck ermächtigen wir die genannten Bevollmächtigten zur Vertretung vor sämtlichen Stellen oder Personen, gleichgültig ob diese rechtsprochande Gewalt ausüben oder nicht, vor allem vor den Verwaltungsbehörden, vor der Verwaltungsgerichtsbarkeit und Gerichten, als auch vor den Schiedsgerichten und zwar in allen Fragen, die sich auf folgende Angelegenheiten beziehen: Erbringung von Patenten für Erfindungen, Gebrauchsmuster, Modelle, Zeichnungen, die Eintragung von Marken, Warenzeichen, Standzeichen, Handelsmarken, Geschäftszeichen, Werbeslogans, Handelsnamen, Geschäftsbezeichnungen, Sorten und

**A la vuelta →**

**Welter** →

**CAVELIER ABOGADOS**  
**WPPODERE-11 (MINUTA Nº 12.1.14.1.5)**

07 JUL 2006  
JUAN MANUEL BOTERO LEDINA  
NOTARIO

acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiales.

Herkunftsbezeichnungen, ihre Erneuerung, Übertragung, Änderung des Namens oder des Geschäftszweckes, die freiwilligen Verzicht und die Eintragung von Nutzungslizenzen für diese Rechte; b) Klagen wegen Unlauterkeit, Wettbewerb, Verbraucherschutz, Widersprüchen und Einsprüchen, verwaltungsrechtlicher und gerichtlicher Löschung, Nichtigkeit, einstweiligen Verfügungen Konzessionen Lizenzen, der "tutela" und allgemein für zivil, straf-verwaltungsrechtlichen und verwaltungsgerichtlichen Prozessen, die mit diesen Rechten in Verbindung stehen und die wir betreiben oder die gegen uns anhängig gemacht werden. Wir ermächtigen sie ebenfalls dazu, in allen oben genannten Angelegenheiten einen Unterbeauftragten einzusetzen, Vergleiche abzuschließen, zu schlichten, Prozeßsachverhalte anzuerkennen, zurückzutreten, zu quittieren, in Empfang zu nehmen, Verzicht zu erklären und die Rechtsgeschäfte nicht bevollmächtigter Personen zu genehmigen.

Geschehen und unterzeichnet am/Dado y firmado hoy August 2, 1996

Ingelheim am Rhein

in/en

BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH

ppa.

Unterzeichnet

Firma

Reinhold Fleschhut

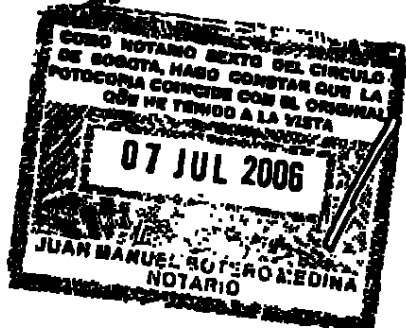
Dr. Dieter Laudien

Managing Director  
LEGALIZACION

Director of Corporate Patent Department  
BEGLAUBIGUNG

Es necesaria la legalización con certificado consular sobre la existencia legal de la compañía, que éste ejerce su objeto social y que la persona que otorga el poder está autorizada para ello. A este efecto las solicitamos que muestren al Cónsul las pruebas que acreditan estos hechos.

Es wird eine Beglaubigung und eine Konsularbescheinigung darüber benötigt, daß die Gesellschaft rechtlich besteht, daß sie ihren Gesellschaftszweck erfüllt und daß die Person, die die Vollmacht erteilt, dazu rechtlich befugt ist. Zu diesem Zweck bitten wir Sie höflich, dem Konsul die entsprechenden Nachweise vorlegen zu wollen.



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

Umseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften von:

1. Herrn ~~Dr.~~ Reinhold F l e s c h h u t, Dipl.-Chemiker, wohnhaft  
in 55218 Ingelheim, Am Mühlborn 16,

2. Herrn Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in  
55127 Mainz, Carl-Orff-Straße 11,

- mir vorgestellt durch die Sekretärin Frau Ingrid May, dienstansässig bei der Firma  
Boehringer Ingelheim GmbH, die sich durch Vorlage ihres Führerscheines ausgewie-  
sen hat -

beglaubige ich hiermit.

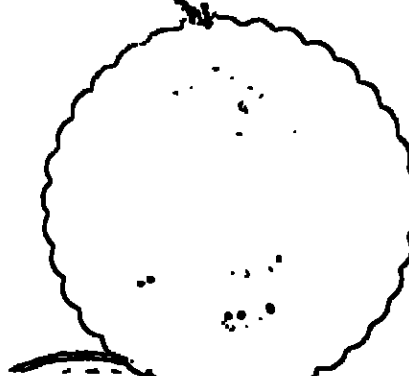
Aufgrund meiner heutigen Einsicht in das Handelsregister des Amtsgerichts  
Bingen bescheinige ich hiermit:

Die Firma Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein  
wurde am 12. Juni 1978 im Handelsregister unter HR B 1491 eingetragen und die  
Herrn ~~Dr.~~ Reinhold Fleischhut und Dr. Dieter Laudien sind gemeinsam zur Vertre-  
tung der Gesellschaft berechtigt.

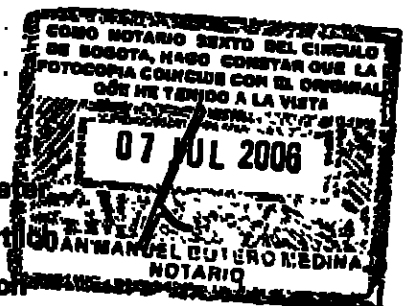
Weiter bescheinige ich, daß die Gesellschaft ihren Sitz in Ingelheim am Rhein hat.

Gegenstand des Unternehmens ist die Entwicklung, die Herstellung und der Ver-  
trieb von veterinärmedizinischen Präparaten und anderen Produkten zur Gesunder-  
haltung von Tieren.

Ingelheim am Rhein, den 02. August 1996/hün



Notarassessor als amtlich bestellter Vertreter  
des Notarassessors Dr. Peter Wirth als amtlich  
bestelltem Notariatsverweser anstelle von  
Notar Justizrat Prof. Weirich in Ingelheim





6

- 910 E 1 -

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors  
Dr. Scholl als amtlich bestellter Vertreter des Notarassessors  
Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof.  
Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedruckten  
Dienst-stempels-siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich  
wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amts-  
handlung gesetzlich befugt war.

**Kostenberechnung:**

Gebühr für Legalis-  
tion

(Wert: DM *100,-*)

JVKostO. v. 23.7.1937

§ 88 Abs. 1 S. 1

DM *100,-*

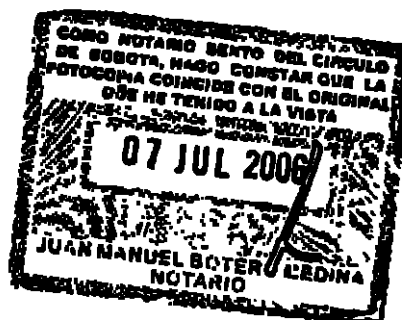
Mainz, den *8. AUG 1936*

*[Signature]*  
Anteilsnehmer



Mainz, den neunten August neunzehn-  
hundertsechszundneunzig  
Der Präsident des Landgerichts

*[Signature]*  
( Dr. Hanns Paul Töttenberg )





# CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 131

El suscrito Cónsul General de Colombia

## CERTIFICA:

Que el señor(a) **Dr. HAS PAUL TÜTTENBERG**, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional de Mainz.

Que la firma **BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH** está registrada en el Registro Mercantil del Juzgado Municipal 653 de Bingen / Rhein, bajo el número **HR B 1491** y que está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las Leyes de la República de Alemania.

Que el señor **Dr. DIETER LAUDIN** y el Señor **REINHOLD FLESCHHUT**, quién(es) firma(n) el presente documento tiene(n) facultad legal y suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

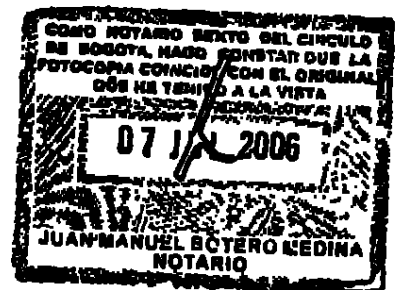
Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

Munich, a 23 de agosto de 1996

  
**RICARDO MOSQUERA MESA**  
Cónsul General de Colombia

|                         |                                  |
|-------------------------|----------------------------------|
| Derechos para la Nación | US \$ 6.-                        |
| Fondo Rotatorio         | US \$ 100.-                      |
| Tasa Consular           | US \$ 1,00 = DM 1.60 = DM 169.60 |

**PAGADO**



BOERHINGER INGENIERIA Y ETNICA  
C. P. B. I.

COLO 00484-801-004-5



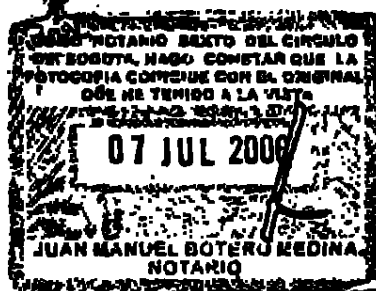
NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD

1446 SET 12 2006  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

205408

CUYA FIRMA APARECE  
DOCUMENTO DESDE  
LAS FUNCIONES INDICADAS



CUYA FIRMA  
DOCUMENTO  
LAS FUNCIONES

ASISISTENTES

ALZADO  
SANTAFÉ

7-5 PM 10

ASUME  
ALZADO TEXTO

8

TRADUCCION OFICIAL No. 5446

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

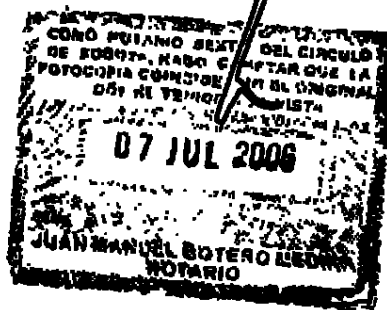
(A continuación de la representación y el poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; BONZALO FERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Reinhold Fleschhut y Dr. Dieter Laudien:)

Legalización

Protocolo notarial No. 1656/96 V

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores:

1. Reinhold F l e s c h h u t, Dipl.Chem. domiciliado en 55218 Ingelheim, Am Mühlborn 16,
2. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz, Carl-Orff-Straße 11,



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ  
INDUSTRIAL  
Venección No. 500 Minutario

-presentados por la secretaria señora Ingrid May, con domicilio comercial en la Boehringer Ingelheim GmbH, quien a su vez se identificó con su licencia de conducción-.

Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen:

Que la firma Boehringer Vetmedica Ingelheim GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, fue inscrita bajo el No. HR B 1491 el 12 de junio de 1978 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Reinhold Fleischhut y Dr. Dieter Laudien, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad. Además certifico que el domicilio de la sociedad es Ingelheim am Rhein.

El objeto social es el desarrollo, producción y venta de preparados médico-veterinarios y otros productos para la salud animal.

Ingelheim am Rhein, 2 de agosto de 1996/hün

Fdo.: firma ilegible

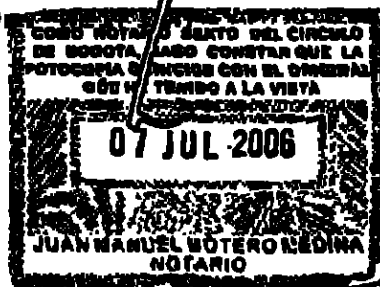
(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

Prof. Dr.



10

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz y en  
hojita adjunta)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr.  
Scholl como notari suplente del Dr. Peter Wirth, notario suplente  
del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello  
oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el  
mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto  
oficial.

Mainz, nueve de agosto de mil novecientos  
noventa y seis

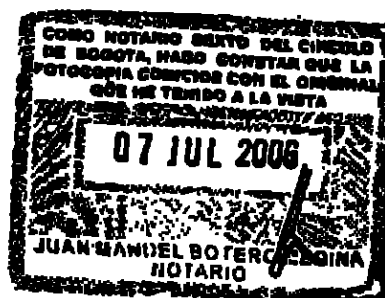
El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

Derechos de legalización  
(Valor: DM 5.000,-)  
JVKostO del 26 de julio 1957  
Gacetas Oficial I Pag. 861  
DM 20,--  
Mainz, 13 de diciembre de 1995  
Fdo.: firma ilegible  
Inspector



Λ

\*\*\*\*\*

1944

96-  
JUZ  
MA  
Suzanne L. Smith  
Counselor at Law

C. C.

**16 SET. 1996**



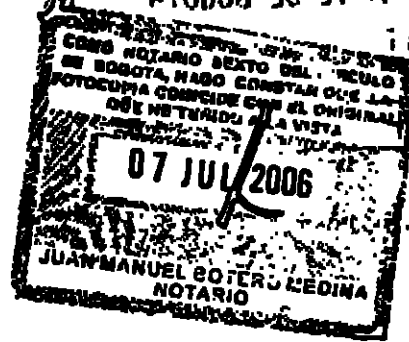
4

ALL INFORMATION CONTAINED  
HEREIN IS UNCLASSIFIED  
DATE 05-08-2010 BY 60322  
UCBAW

1416 SET 63/19 17:32

3 de Agosto de 1962  
CUYA FIRMA APARECE EN  
DOCUMENTO DESEMPLEADO  
LAS FUNCIONES INDICADAS

**JEFE DE LEGALIZACIONES**  
**SANTAFE DE BOGOTA D.C.**



MINISTERIO DE ECONOMIA Y FINANZAS

**CAVELIER**

**ABOGADOS**

TELEFAX (57) (1) 2358660  
CABLES CAVELEYES  
TELEX 45479

EDIFICIO SISKI  
CARRERA 41, No. 72-35  
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE  
TELEFONO (57) (1) 2120100

Señor Jefe de la  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES  
Superintendencia de Industria y Comercio  
E. S. D.

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH

Poder conferido el: 02-08-96

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

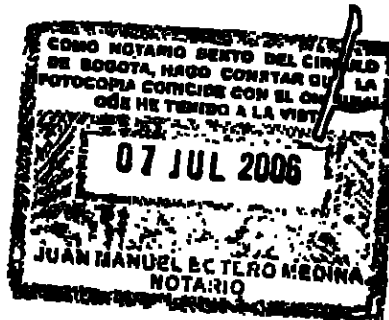
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2

cto: 04484-801-004-5

**NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ**  
**RECONOCIMIENTO Y PRESENTACIÓN PERSONAL**

Santafé de Bogotá D. C. 06 SET 1984

Ante M<sup>te</sup> JUAN MANUEL BOTERO RIVERA

NOTARIO SEXTO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ

Comparecieron personalmente, [Firma]

[Firma]

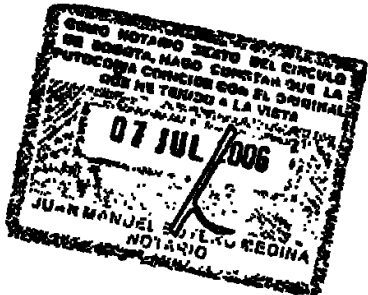
quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C. 458019

y la(s) Libretz(s) Militar(es): 2877924

77652 7721929

d[iciendo] en G[ener]al y declar[aron] que la(s) firma(s) que  
a[ntes] de la presente es(son) la(s) suya(s) y que  
el/los es(son) el/los mismo(s) que  
En consecuencia se hizo esta diligencia.

[Firma]



[Firma]



(19) World Intellectual Property  
Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
1 September 2005 (01.09.2005)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 2005/079806 A1

(51) International Patent Classification<sup>7</sup>: A61K 31/5415,  
A61P 11/00

(21) International Application Number:  
PCT/EP2005/001549

(22) International Filing Date: 16 February 2005 (16.02.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
04004054.5 23 February 2004 (23.02.2004) EP

(71) Applicant (for all designated States except US):  
BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH  
[DI/DB]; Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LANG, Ingo, Ul-  
rich [DE/DE]; Gönsmark 17, 55128 MAINZ (DE). PAPAT-  
SAS, Ioannis [GR/GR]; P.O.B. 46, Asvestochori, GR-570  
10 THIESALONIKI (GR).

(74) Common Representative: BOEHRINGER INGEL-  
HEIM VETMEDICA GMBH; Binger Strasse 173,  
55216 INGELHEIM (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of national protection available): AE, AG, AI, AM,  
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,  
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,  
GB, GD, GE, GH, GM, HR, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,  
PI, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SI, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,  
ZW.

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

Published:

— with international search report

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

(54) Title: USE OF MELOXICAM FOR THE TREATMENT OF RESPIRATORY DISEASES IN PIGS

(57) Abstract: The invention relates to the use of meloxicam or a pharmaceutically acceptable salt thereof for preparing a pharma-  
ceutical composition for the treatment or prevention of respiratory diseases in pigs.

WO 2005/079806 A1

**USE OF MELOXICAM FOR THE TREATMENT OF RESPIRATORY DISEASES**  
**IN PIGS**

5    **BACKGROUND OF THE INVENTION**

**1. TECHNICAL FIELD**

The invention relates to the use of meloxicam or a pharmaceutically acceptable salt thereof for preparing a pharmaceutical composition for the treatment or prevention of respiratory diseases in pigs.

10

**2. BACKGROUND INFORMATION**

Respiratory disease in pigs belongs to the most important health problems in swine production. Porcine respiratory disease is primarily caused by infectious agents, but environmental factors have a strong influence. The relevant pathogens include  
15    mycoplasmas, bacteria and viruses (e.g. Christensen, G., Sorensen, V., & Mousing, J. (1999). Diseases of the respiratory system. In *Diseases of swine*, eds. Straw, B. E., D'Allaire, S., Mengeling, W. L., & Taylor, D. J., pp. 913-940. Iowa State University Press, Ames, Iowa).

20    The most important measures for the control of porcine respiratory disease are to improve herd management and housing conditions and introduce a vaccination programme. However, if pigs have developed respiratory disease, they have to be treated. Current therapy of porcine respiratory disease includes treatment with antibiotics. The successful use of various types of antibiotics is described, including  $\beta$ -lactams, quinolones  
25    and tetracyclines (e.g. Lang, I., Rose, M., Thomas, E., & Zschiesche, E. (2002). A field study of cefquinome for the treatment of pigs with respiratory disease. *Revue Med Vet* 8-9, 575-580).

It is known that Cyclooxygenase-2 (COX-2) plays a relevant role in the pathophysiology of  
30    porcine pleuropneumonia caused by *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Isolated porcine alveolar macrophages increase their COX-2 activity after exposure to *Actinobacillus*

*pleuropneumoniae* (Cho, W. S. & Chae, C. (2003b). In vitro effects of *Actinobacillus pleuropneumoniae* on inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in porcine alveolar macrophages. *Am. J. Vet. Res.* 64, 1514-1518). Moreover, in situ hybridisation (Cho, W. S. & Chae, C. (2003a). Expression of cyclooxygenase-2 in swine naturally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Vet. Pathol.* 40, 25-31) and immunohistochemistry (Cho, W. S. & Chae, C. (2002). Immunohistochemical detection of cyclooxygenase-2 in lungs of pigs naturally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *J. Comp. Pathol.* 127, 274-279) showed increased COX-2 expression in lungs of pigs naturally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

10

Moreover, it is well-known that acetylsalicylic acid (aspirin) can be used for the treatment of pigs with respiratory disease. However, only little information on controlled clinical studies is available. For a review, see Laval, A. (1992). Utilisation des anti-inflammatoires chez le porc. *Rec. Méd. Vét.* 168 (8/9), 733-744. Ketoprofen, and, to a lesser extent, flunixin decrease fever induced by experimental infection with *Actinobacillus pleuropneumoniae* (Swinkels, J. M., Pijpers, A., Vernooy, J. C., Van Nes, A., & Verheijden, J. H. (1994). Effects of ketoprofen and flunixin in pigs experimentally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 17, 299-303). However, no effects on lung lesions were observed. Ketoprofen was further tested in a controlled, blinded clinical field study (De Jong, M. F., Sampimon, O., Arnaud, J. P., Theunissen, G., Groenland, G., & Werf, P. J. A clinical study with a non steroid antiinflammatory drug. 14, 659. 1996. IPVS). In this study, ketoprofen had no effect on clinical score, relapse or cure rate.

Indomethacin alleviated experimental endotoxin-induced respiratory failure in pigs (Olson, N. C., Brown, T. T., Anderson, J. R., & Anderson, D. L. (1985). Dexamethasone and indomethacin modify endotoxin-induced respiratory failure in pigs. *J. Appl. Physiol.* 58, 274-284).

Meloxicam is a non steroidal anti-inflammatory compound that belongs to the oxicam class and exerts potent anti-inflammatory, anti-exudative and anti-pyretic activity. The efficacy of meloxicam as an adjunctive therapy, in the treatment of respiratory infections in cattle

has been widely proven. Recently meloxicam was approved for the treatment of MMA (Hirsch, A. et al. (2003). J Vet Pharmacol Therap 26, 355-360) and locomotor disorders in pigs (Friton, G. et al. (2003) Berl Münch Tierärztl Wschr 116: 421-426).

- 5 A review article (Lees, P. (1991). The pharmacokinetics of drugs used in the treatment of respiratory diseases in cattle and pigs. 67-74. Hatfield, U.K. Proc. Royal Vet. Coll.) focuses on pharmacokinetics used in the treatment of respiratory disease in cattle and pigs. The publication reads that for non-steroidal anti-inflammatory drugs data for pigs were almost entirely lacking and only lists data for cattle including meloxicam.
- 10 The use of meloxicam in conjunction with antibiotics in bovine respiratory disease is well-established (Schmidt, H., Philipp, H., Salomon, E., & Okkinga, K. (2000). Effekte der zusätzlichen Gabe von Metacam (Meloxicam) auf den Krankheitsverlauf bei Rindern mit Atemwegserkrankungen. *Der praktische Tierarzt* 81, 240-244) and registered in the EU. However, to date no information on the use of meloxicam in pigs with respiratory disease
- 15 is publicly available.

Since the pharmacokinetics in pigs and cattle differ substantially for meloxicam (plasma half-time in cattle is 26 hours whereas it is 2.5 hours in pigs), there is no expectation that the successful use of meloxicam in cattle should also be beneficial for pigs.

20

Moreover, the causative agents for bovine and porcine respiratory disease differ substantially.

- The problem underlying the present invention was to provide a medication for the
- 25 prevention or treatment of respiratory diseases in pigs, one of the most important health problems in swine production.

#### BRIEF DESCRIPTION OF THE INVENTION

- 30 It has been found surprisingly that meloxicam can be used for the treatment or prevention of respiratory diseases in pigs.

Accordingly, the invention relates to the use of meloxicam or a pharmaceutically acceptable salt thereof for preparing a pharmaceutical composition for the treatment or prevention of respiratory diseases in pigs.

5

Moreover, the invention relates to a method of treating or preventing respiratory diseases in pigs, which method comprises administering an effective amount of meloxicam to the pigs in need thereof.

10 Furthermore, the invention relates to veterinary preparation containing meloxicam as well as at least one antibiotic selected from the group consisting of  $\beta$ -lactams, quinolones, tetracyclines, sulfonamides, fenicoles and macrolides.

Another aspect of the invention is a ready-to-use two-component system for the treatment  
15 of respiratory diseases in pigs, wherein

- (a) one component contains meloxicam and a pharmaceutically acceptable carrier; and
- (b) the other component contains at least one antibiotic selected from the group consisting of  $\beta$ -lactams, quinolones, tetracyclines, sulfonamides, fenicoles and macrolides and a pharmaceutically acceptable carrier.

20

Still another aspect of the invention is an article of manufacture comprising packaging material contained within which is a composition consisting of meloxicam and a pharmaceutically acceptable carrier, and a label which indicates that said composition can be used to treat or prevent respiratory diseases in pigs.

25

#### BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

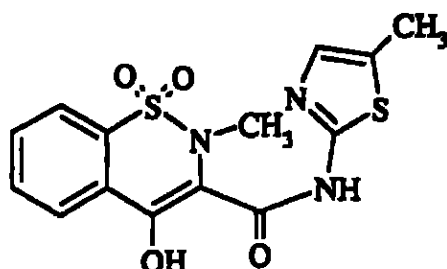
Fig. 1 shows the incidence of fever (rectal temperature  $\geq 40.56$  °C) in percent following the first treatment in a group of pigs treated with oxytetracycline and meloxicam ( $\diamond$ ), in a  
30 group of pigs treated with oxytetracycline alone (o), and in the untreated control ( $\Delta$ ).

Fig. 2 shows the efficacy of meloxicam in drinking water in reducing lung lesions caused by experimental Swine Influenza Virus (SIV) infection on study days 7 and 14.

## 5 DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Preferably the invention relates to the use of meloxicam or a pharmaceutically acceptable salt thereof for preparing a pharmaceutical composition in a form suitable for systemic or oral administration for the treatment or prevention of respiratory diseases in pigs.

10 Meloxicam (4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxide) of formula



is an active substance which belongs to the group of NSAID's (non-steroidal-antiinflammatory drugs). Meloxicam and the sodium and meglumine salt thereof (N-methyl-D-glucamine salt) are described in EP-A-0 002 482.

15

Meloxicam may be used according to the invention in the form of a physiologically acceptable acid addition salt. By physiologically acceptable acid addition salts are meant, according to the invention, the meglumine, sodium, potassium or ammonium salt, preferably the meloxicam meglumine salt.

20

In a further preferred embodiment the pharmaceutical composition is administered corresponding to a daily dose of meloxicam ranging from 0.01 mg/kg to 5.0 mg/kg, preferably from 0.1 mg/kg to 3.5 mg/kg, in particular from 0.2 to 2.0 mg/kg.

The pharmaceutical composition is preferably administered in a form suitable for injection, in particular for intramuscular injection, or in form of water soluble granules for administration *via* drinking water or as top dressing on feed.

A suitable injection formulation is disclosed for example in Example 25 of EP-A-0 002 482, which is hereby incorporated by reference.

Furthermore, such injection solutions may additionally contain excipients selected from among citric acid, lecithin, gluconic acid, tartaric acid, phosphoric acid and EDTA or the salts thereof as disclosed in the Examples 1 to 5 of the International Patent Application WO 01/97813, which are hereby incorporated by reference.

Moreover, an injection solution of meloxicam for needleless injections is disclosed in the International Patent Application WO 03/049733, which is hereby incorporated by reference.

Suitable water soluble granules for administration *via* drinking water or as top dressing on feed are for example disclosed in the International Patent Application PCT/EP03/11802, which is hereby incorporated by reference.

In a preferred embodiment of the invention the meloxicam granules contain a binder which may be selected from among hydroxypropyl-methylcellulose, polyvinylpyrrolidone, gelatine, starch and polyethyleneglycolether, preferably hydroxypropyl-methylcellulose, polyvinylpyrrolidone and polyethyleneglycolether, most preferably hydroxypropyl-methylcellulose and polyvinylpyrrolidone.

In another preferred embodiment of the invention meloxicam granules contain a sweetener, which may be selected from among sodium saccharine, aspartame and Sunett®, preferably sodium saccharine or aspartame.

Particularly preferred according to the invention are meloxicam granules containing a flavouring agent which may be selected from among vanilla, honey flavouring, apple flavouring and contramarum, preferably honey flavouring and apple flavouring.

5 Also particularly preferred are meloxicam granules in which the carrier is selected from among lactose, glucose, mannitol, xylitol, sucrose and sorbitol, preferably glucose, lactose or sorbitol, more preferably glucose or lactose, most preferably glucose.

Most preferred are the following granules of meloxicam:

10

Example A  
0.6% meloxicam granules

Recipe:

15

|                              | g/100 g |
|------------------------------|---------|
| Meloxicam                    | 0.6     |
| Meglumin                     | 0.42    |
| Hydroxypropylmethylcellulose | 3.00    |
| Povidone                     | 2.00    |
| 20 Glucose monohydrate       | 93.98   |

Example B  
1.2% meloxicam granules

25

|                              |       |
|------------------------------|-------|
| Meloxicam                    | 1.2   |
| Meglumin                     | 0.84  |
| Hydroxypropylmethylcellulose | 3.00  |
| Collidone 25                 | 2.0   |
| Glucose Monohydrate          | 92.96 |

30

Example C  
0.6% meloxicam granules

|   |                |       |
|---|----------------|-------|
|   | Meloxicam      | 0.6   |
|   | Meglumin       | 0.42  |
|   | Pharmacoat 606 | 4.0   |
|   | Macrogol 6000  | 1.0   |
| 5 | Acesulfame K   | 0.3   |
|   | Lactose        | 93.68 |

Example D

|    |                                |       |
|----|--------------------------------|-------|
| 10 | <u>0.6% meloxicam granules</u> |       |
|    | Meloxicam                      | 0.6   |
|    | Meglumin                       | 0.42  |
|    | Pharmacoat 606                 | 4.75  |
|    | Macrogol 6000                  | 0.25  |
| 15 | Acesulfame K                   | 0.3   |
|    | Liquid vanilla flavouring      | 0.05  |
|    | Lactose                        | 93.63 |

Particularly preferred are meloxicam granules in which the content of meloxicam is between 0.05 % and 4 %, preferably between 0.1 and 2 %, preferably between 0.3 % and 1.8 %, more preferably between 0.4 % and 1,5 %, most preferably 1.2 %. Also particularly preferred are meloxicam granules which contain meglumin and meloxicam in a molar ratio of about 9:8 to 12:8, preferably 10:8.

Meloxicam can be used according to the invention to treat or prevent respiratory diseases in any breed of swines. Preferably pigs selected from the swine breeds American Landrace, American Yorkshire, Angeln Saddleback, Arapawa Island , Ba Xuyen , Bantu, Bazna, Beijing Black , Belarus Black Pied , Belgian Landrace, Bentheim Black Pied, Berkshire, Black Slavonian, British Landrace, British Lop , Bulgarian White , Cantonese , Chester White, Czech Improved White , Danish Landrace, Dermantsi Pied, Duroc, Dutch Landrace, Fengjing , Finnish Landrace, French Landrace, German Landrace,

Gloucestershire Old Spots, Guinea Hog, Hampshire , Hereford, Hezuo, Iberian, Italian  
 Landrace, Jinhua, Kele, Krskopolje, Kunekune , Lacombe , Large Black, Large Black-  
 white, Large White, Lithuanian Native, Mangalitsa, Meishan, Middle White, Minzhu ,  
 Mong Cai , Mukota, Mora Romagnola, Mourn, Mulefoot, Neijiang, Ningxiang, Norwegian  
 5 Landrace, Ossabaw Island, Oxford Sandy and Black, Philippine Native , Pietrain, Poland  
 China, Red Wattle, Saddleback, Spots, Swabian-Hall, Swedish Landrace, Tamworth,  
 Thuoc Nhieu , Tibetan , Turopolje, Vietnamese Potbelly, Welsh, and Wuzhishan, in  
 particular American Landrace, Belgian Landrace, British Landrace, Danish Landrace,  
 Dutch Landrace Finnish Landrace, French Landrace, German Landrace, Italian Landrace  
 10 and Pietrain can be treated with meloxicam according to the present invention.

Furthermore preferred is the administration of meloxicam is in conjunction with an  
 antibiotic, preferably selected from the group consisting of  $\beta$ -lactams, quinolones,  
 tetracyclines, sulfonamides, fenicoles, and macrolides.

Most preferred are amoxicillin, oxytetracycline, florfenicol, tylosin, tilmicosin and  
 15 sulfamethazine

The dose of antibiotic is not critical per se and depends strongly on the different efficacies  
 of the antibiotics used. As a rule up to 150.0 mg/kg, preferably from 0.1 mg/kg to 120  
 mg/kg, in particular from 10 to 110 mg/kg of an antibiotic are co-administered together  
 with meloxicam.

20 The following dose ranges are most preferred:

|                  |                                               |
|------------------|-----------------------------------------------|
| Amoxicillin:     | 5 to 30 mg/kg, in particular about 10 mg/kg,  |
| Oxytetracycline: | 20 to 70 mg/kg, in particular about 30 mg/kg; |
| Florfenicol:     | 10 to 20 mg/kg, in particular about 15 mg/kg, |
| Tylosin:         | 10 to 25 mg/kg, in particular about 16 mg/kg, |

Tilmicosin: 5 to 30 mg/kg, in particular 10 to 20 mg/kg.

Sulfamethazine: 80 to 150 mg/kg, in particular about 100 mg/kg.

The phrase "co-administration" (or "administration in conjunction with"), in defining use  
5 of meloxicam and an antibiotic, is intended to embrace administration of each agent in a  
sequential manner in a regimen that will provide beneficial effects, in particular reduction  
of the symptoms of the respiratory disease in the affected pig of the drug combination. The  
phrase also is intended to embrace co-administration of these agents in a substantially  
simultaneous manner, such as in a single capsule or injection solution having a fixed ratio  
10 of these active agents or in multiple, separate capsules for each agent.

Accordingly, meloxicam and the antibiotic may be co-administered in a combined form, or  
separately or separately and sequentially wherein the sequential administration is  
preferably close in time.

15 Preferably the medicament according to this invention is used for the prevention or  
treatment of Porcine Respiratory Disease Complex in growing or fattening pigs; or

for the prevention or treatment of respiratory diseases in pigs caused by mycoplasmas, in  
particular *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Mycoplasma hyorhinis*,

for the prevention or treatment of respiratory diseases in pigs caused by bacteria in  
20 particular *Actinobacillus* spp., in particular *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Bordetella*  
*bronchiseptica*, *Pasteurella multocida*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Streptococcus* spp, and  
*Staphylococcus* spp., or

for the prevention or treatment of respiratory diseases in pigs caused by viruses, in  
particular Swine Influenza Virus, Aujeszky's Virus, Porcine Reproductive and Respiratory  
25 Syndrome Virus, Porcine Circovirus, and Transmissible Gastroenteritis and Porcine  
Respiratory Coronavirus.

Most preferably the medicament according to this invention is used for the prevention or treatment of respiratory diseases in pigs caused by *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica*, *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis*, Swine Influenza Virus, Porcine Reproductive and Respiratory  
5 Syndrome Virus.

The Examples that follow serve to illustrate the use of meloxicam according to the invention. They are intended solely as possible procedures described by way of example, without restricting the invention to their content.  
10

#### Example 1

##### ***Efficacy of meloxicam in pigs with experimental Actinobacillus pleuropneumoniae infection*** 15

The study was a controlled, randomised and blinded exploratory study under experimental conditions with a parallel group design.

Crossbred pigs of about 10 weeks of age were challenged with a single intranasal  
20 inoculation of *Actinobacillus pleuropneumoniae*. The next day, pigs were included in the study and treated if they fulfilled the following inclusion criteria: rectal temperature  $\geq 40^{\circ}\text{C}$  and clinical symptoms of acute or subacute infectious respiratory disease.

Twenty-four (12 castrated male and 12 female) pigs were included and randomly allocated  
25 to three treatment groups with 8 pigs per group. The treatment groups were:

| Group | Treatment                     |
|-------|-------------------------------|
| 1     | Untreated                     |
| 2     | Oxytetracycline               |
| 3     | Oxytetracycline and meloxicam |

Meloxicam was administered as 0.5 % solution, at 0.5 mg/Kg daily on three consecutive days, oxytetracycline as 20 % long-acting solution (Oxytet® 200) at 20 mg/Kg as single injection.

- 5 Relevant criteria for the evaluation of efficacy were incidence of fever, clinical parameters of respiratory disease, deaths, and lung lesions at necropsy 10 days after first treatment or after spontaneous death. The percentage of affected lung tissue was calculated by lobe and averaged for the total lung.

- 10 Challenge with *Actinobacillus pleuropneumoniae* lead to severe pleuropneumonia within 12 hours.

The incidence of fever (rectal temperature  $\geq 40.56$  °C) following the first treatment was lower in group 3 (♦) than in groups 1 (Δ), and 2 (o) (cp. Fig. 1).

15

The best treatment response in clinical parameters was observed in group 3.

The number of pigs which died during the three days following first treatment is displayed below.

| Group (n=8 per group) | Deaths |
|-----------------------|--------|
| 1                     | 7      |
| 2                     | 1      |
| 3                     | 0      |

20

The mean extent of lung lesions was less severe in group 3 than in the other groups (see below).

| Group | Lung lesions (%) |
|-------|------------------|
| 1     | 60               |
| 2     | 35               |
| 3     | 14               |

Meloxicam in addition to antibiotic treatment effectively reduced fever, clinical symptoms of respiratory disease, deaths, and the extent of lung lesions in pigs with experimental *Actinobacillus pleuropneumoniae*-infection.

5

## Example 2

### ***Efficacy of meloxicam in drinking water in experimental Swine Influenza Virus infection***

10 The aim of this study was to test the efficacy of meloxicam granules dissolved in drinking water in pigs experimentally infected with Swine Influenza Virus (SIV).

The study was an open, negative controlled, randomised laboratory study carried out according to GCP at one site.

15

Meloxicam granules containing 6 mg meloxicam per gram were offered to the pigs in the treatment groups (A+B) via drinking water in a concentration of 1 g granules per litre drinking water *ad libitum* for 7 consecutive days. This resulted in an actual meloxicam uptake of 0.8 mg per kg body weight per day. The pigs in the control group (C) received  
20 municipal drinking water *ad libitum*.

30 pigs were infected with SIV on study day 0. 10 pigs were allocated to each of the three groups A, B, and C. Treatment (groups A and B) started after SIV challenge on the same day.

25

The study animals were clinically examined daily on study days 0–7 and 14. They were weighed on study days 7 and 14. All animals of group A and 5 animals of group C were

euthanised and necropsied on study day 7, the remaining study animals—group B and 5 study animals of group C—on study day 14.

5 It is the major finding of this study that meloxicam granules administered continuously in the drinking water at an approximate daily dose of 0.8 mg/kg body weight significantly alleviated the development of lung lesions caused by experimental infection with SIV during the first week after challenge. Fig. 2 shows the quantity of lung lesions by lung lobe on study days 7 and 14.

10 On study day 7 the percentage of lung tissue affected with SIV-related lesions (median value) was 8.9 % in meloxicam group A and 23.8 % in the control group (5 study animals of group C).

15 Moreover, meloxicam-treated pigs reached significantly higher weight gains during the two weeks following infection than untreated controls. Mean daily weight gain in the interval study day 0–7 was 557 g in meloxicam group A and 257 g in the control (5 study animals of group C). In the interval study day 0–14 mean daily weight gain was 629 g in meloxicam group B and 486 g in the control (5 study animals of group C).

20 The area under the curve of the clinical index score (CIS), a sum of the relevant clinical parameters, over study days 0–7 was significantly smaller in groups A and B than in group C.

Thus oral treatment with meloxicam granules at a dose of 0.8 mg meloxicam per kg body weight per day for 7 consecutive was an efficacious treatment for SIV infection.

### Example 3

#### ***Field trial regarding the effect of meloxicam in the Porcine Respiratory Disease Complex (PRDC) in growing / fattening pigs***

##### **5 Materials and Methods**

A medium scale farm (560 sows), with previous history of recurring PRDC episodes, was selected. A double-blinded randomized study was carried out with the selection of 162 growing animals with a mean age of 90 days at the onset of PRDC clinical signs. Animals were randomly allocated to 8 pens and divided into two treatment groups, with respect to equal sex ratio, same housing and feeding conditions and genetic background. Group 1 (PC) received 800 ppm chlorotetracycline in the feed over 8 consecutive days plus a single IM injection of a placebo (isotonic saline) at d0 (start of the trial, n = 82). Group 2 (M) received 800 ppm chlorotetracycline in the feed over 8 consecutive days plus a single IM injection of 0.4 mg/Kg bodyweight meloxicam (Metacam® 2%, Boehringer Ingelheim GmbH) at d0 (n = 80). Clinical parameters were assessed as the daily Respiratory Score (RS), using a 3 point score (0 = absence of signs to 3 = abdominal breathing and disordered general condition) over 8 consecutive days and the total number of additional required injectable medications (AIM). Growth performance data for each group included the Average Daily Gain (ADG) for the following trial periods: d90 to d117, d117 to d170 (slaughtering) and d90 to d170 of age. Mortality was also calculated for these time periods. Slaughterhouse records per group, included the percentage of each lung surface (LS) affected by chronic and acute respiratory lesions.

Student's t-Test and Pearson's Chi-Square Test were used for the consequent comparisons of means and frequencies between trial groups.

##### **Results and Discussion**

RS and AIM in the meloxicam group were significantly lower ( $p < 0.05$ ) compared to the control group

30

Same applies for LS affected by acute lesions ( $p < 0.01$ ), while no differences were observed for LS in chronic cases (Table 1).

The analysis of growth performance data revealed significant differences between groups  
5 at d90 to d117 ( $p < 0.05$ , Table 2).

Table 1 RS, LS: Mean (SD); AIM number (%)

|             | Treatment Group           |                          | Significance     |
|-------------|---------------------------|--------------------------|------------------|
|             | PC                        | M                        |                  |
| RS          | 0.70 (0.63) <sup>a</sup>  | 0.50 (0.51) <sup>b</sup> | $p = 0.0289$     |
| AIM (%)     | 10/82(12.2%) <sup>a</sup> | 2/80(2.5%) <sup>b</sup>  | $\chi^2 = 4.226$ |
| LS(chronic) | 5.96 (2.28) <sup>a</sup>  | 5.91 (2.32) <sup>a</sup> | $p = 0.893$      |
| LS (acute)  | 3.71 (1.81) <sup>a</sup>  | 2.64 (2.03) <sup>b</sup> | $p = 0.0007$     |

<sup>a,b</sup> Values in a row with different superscripts differ significantly

10

Table 2 ADG: Mean (SD)

| Group | Trial Period             |                          |                          |
|-------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|       | d90 to d117              | d117 to d170             | d90 to d170              |
| PC    | 0.64 (0.09) <sup>a</sup> | 0.89 (0.06) <sup>a</sup> | 0.81 (0.03) <sup>a</sup> |
| M     | 0.67 (0.10) <sup>b</sup> | 0.89 (0.06) <sup>a</sup> | 0.82 (0.03) <sup>a</sup> |

15

Table 3 Mortality: Number of animals/group (%)

| Group | Trial Period              |              |              |
|-------|---------------------------|--------------|--------------|
|       | d90 to d117               | d117 to d170 | d90 to d170  |
| PC    | 6/82 (7.32%) <sup>a</sup> | 1/76 (1.22%) | 7/82 (8.54%) |
| M     | 0/80 (0.00%) <sup>b</sup> | 1/80 (1.25%) | 1/80 (1.25%) |

<sup>a,b</sup> Values in a column with different superscripts differ significantly ( $p < 0.05$ ; Table 2 and 3)

Under the conditions of this study, the reduction of the prevalence of respiratory signs as well as the reduced overall number of required injectable antibiotic medications are indicative for the potent anti-inflammatory activity of meloxicam. The latter could become  
5 a valuable adjunctive measure, especially when respiratory distress is associated with remarkable reduction of the feed intake. The initial differences in growth performance and in mortality rate could be explained by the fact that meloxicam, when combined with proper antimicrobial medication, contributes to faster recovery from a respiratory inflammation and faster restoring of the distorted growth rate of affected animals. Further  
10 research on the evaluation of feed intake and the use of meloxicam in PRDC recurring episodes is required.

**CLAIMS**

1. Use of meloxicam or a pharmaceutically acceptable salt thereof for preparing a pharmaceutical composition for the treatment or prevention of respiratory diseases in pigs.  
5
2. Use according to claims 1, characterised in that the pharmaceutical composition is in a form suitable for systemic or oral administration.
3. Use according to claims 1 or 2, characterised in that the pharmaceutical composition is administered in a daily dose ranging from 0.01 mg/kg to 5.0 mg/kg.
- 10 4. Use according to one of claims 1 to 3, characterised in that the pharmaceutical composition is in a form suitable for injection or in form of soluble granules for administration *via* drinking water or as top dressing on feed.
5. Use according to one of claims 1 to 4, characterised in that meloxicam is administered in conjunction with an antibiotic.
- 15 6. Use according to one of claims 1 to 5, characterised in that meloxicam is administered in conjunction with an antibiotic selected from the group consisting of  $\beta$ -lactams, quinolones, tetracyclines, sulfonamides, fenicoles and macrolides.
7. Use according to one of claims 1 to 6, characterised in that meloxicam is administered in conjunction with oxytetracycline or chlorotetracycline.
- 20 8. Use according to one of claims 1 to 7, characterised in that the medicament is used for the prevention or treatment of Porcine Respiratory Disease Complex in growing or fattening pigs.

9. Use according to one of claims 1 to 8, characterised in that the medicament is used for the prevention or treatment of respiratory diseases in pigs caused by mycoplasmas, bacteria or viruses.
10. Use according to one of claims 1 to 9, characterised in that the medicament is used for the prevention or treatment of respiratory diseases in pigs caused by *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Mycoplasma hyorhinis*, *Actinobacillus* spp., in particular *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica*, *Pasteurella multocida*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Streptococcus* spp, and *Staphylococcus* spp., Swine Influenza Virus, Aujeszky's Virus, Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus, Porcine Circovirus, and Transmissible Gastroenteritis and Porcine Respiratory Coronavirus.
11. A method of treating or preventing respiratory diseases in a pig, which method comprises administering an effective amount of meloxicam to the pig in need thereof.
12. Ready-to-use two-component system for the treatment of respiratory diseases in pigs, wherein
- (a) one component contains meloxicam and a pharmaceutically acceptable carrier; and
- (b) the other component contains at least one antibiotic selected from the group consisting of  $\beta$ -lactams, quinolones, tetracyclines, sulfonamides, fenicolos, and macrolides and a pharmaceutically acceptable carrier.
13. An article of manufacture comprising packaging material contained within which is a composition consisting of meloxicam and a pharmaceutically acceptable carrier, and a label which indicates that said composition can be used to treat or prevent respiratory diseases in pigs.

## DRAWINGS

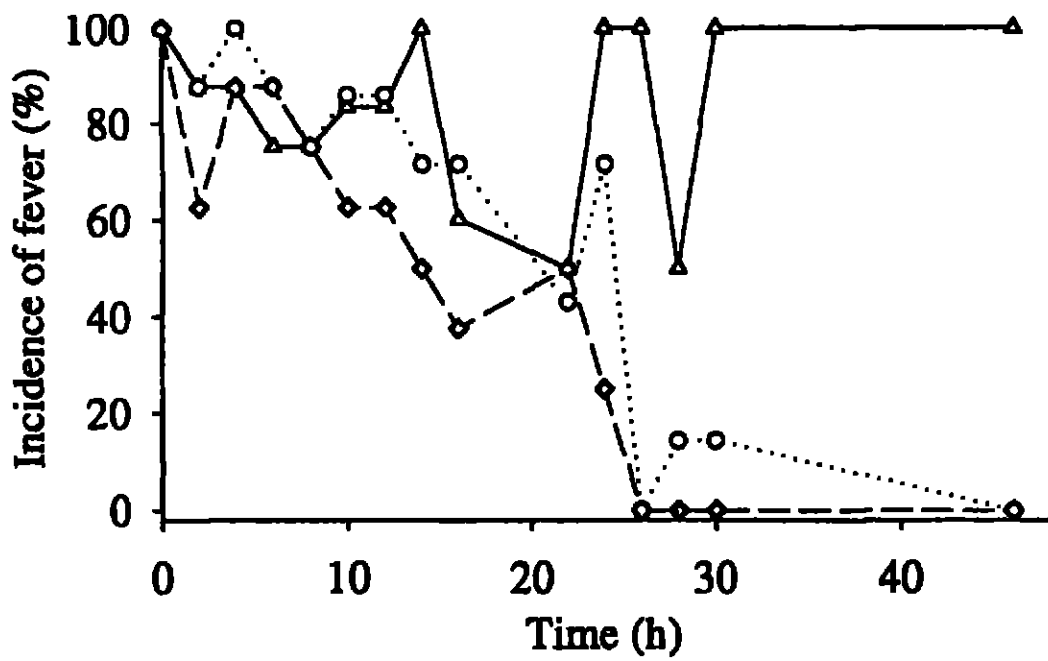


Fig. 1

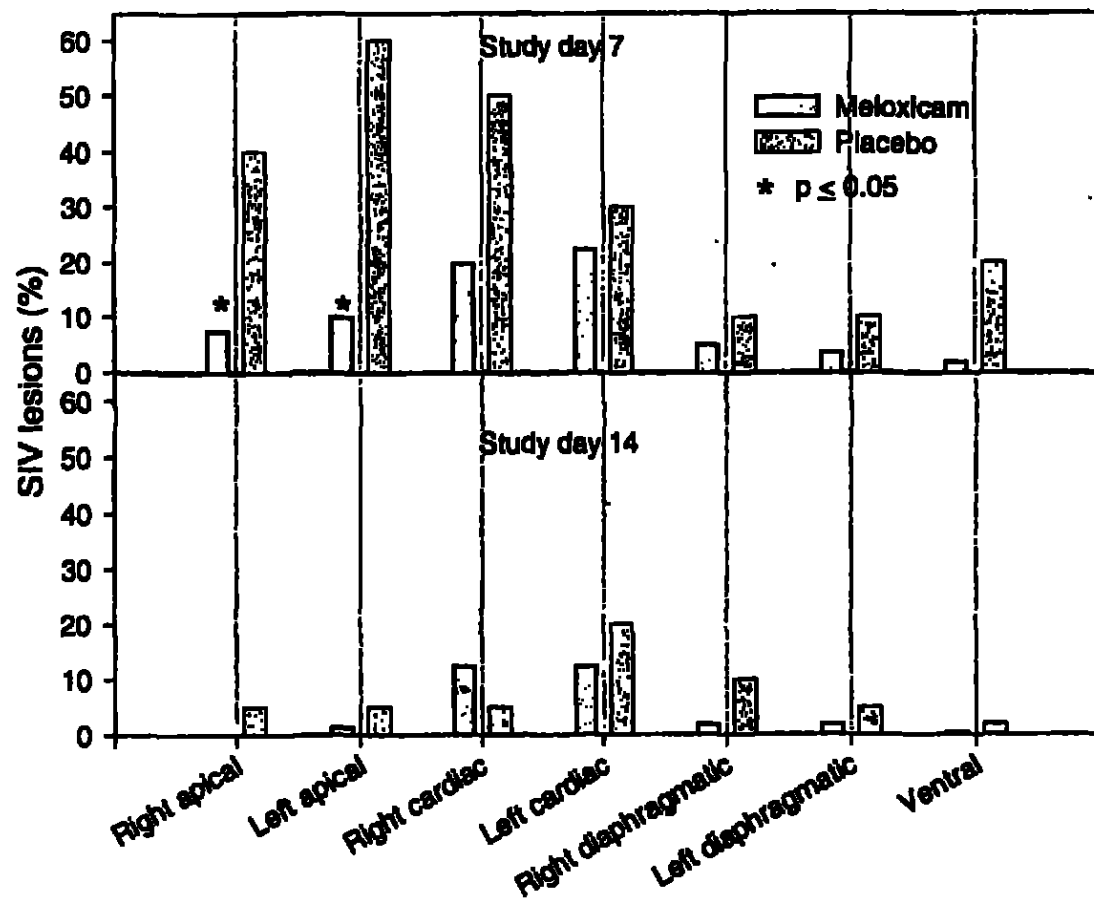


Fig. 2

USO DE MELOXICAM PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS EN CERDOS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. CAMPO TÉCNICO

5        La invención se refiere al uso de meloxicam o su sal farmacéuticamente aceptable para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de enfermedades respiratorias en cerdos.

2. INFORMACIÓN ANTECEDENTE

10        La enfermedad respiratoria en el cerdo pertenece a los problemas sanitarios más importantes en la producción de porcinos. La enfermedad respiratoria porcina es causada principalmente por agentes infecciosos, pero los factores ambientales tienen una fuerte influencia. Los patógenos  
15        relevantes incluyen micoplasmas, bacterias y virus (p. ej., Christensen, G., Sorensen, V., & Mousing, J. (1999). Diseases of the respiratory system. En *Diseases of swine*, eds. Straw, B. E., D'Allaire, S., Mengeling, W. L., & Taylor, D. J., pp. 913-940. Iowa State University Press, Ames, Iowa).

20        Las medidas más importantes para el control de la enfermedad respiratoria porcina son mejorar el manejo de la manada y las condiciones de alojamiento e introducir un programa de vacunación. No obstante, si los cerdos han contraído la enfermedad respiratoria, deberán ser tratados.

25        La terapia actual de la enfermedad respiratoria porcina incluye el tratamiento con antibióticos. Se describe el uso exitoso de diversos tipos de antibióticos, incluyendo las  $\beta$ -lactamas, quinolonas y tetraciclinas (p. ej., Lang, I., Rose, M., Thomas, E., & Zschiesche, E. (2002). A field study of  
30        cefquinome for the treatment of pigs with respiratory disease. *Revue Med Vet* 8-9, 575-580).

      Se sabe que la Cicloxigenasa 2 (COX-2) cumple una función importante en la patofisiología de la pleuroneumonía porcina causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Los  
35        macrófagos alveolares porcinos aislados aumentan su actividad de COX-2 tras la exposición a *Actinobacillus pleuropneumoniae* (Cho, W. S. & Chae, C. (2003b). "In vitro effects of

*Actinobacillus pleuropneumoniae* on inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in porcine alveolar macrophages". *Am.J Vet Res.* 64, 1514-1518). Asimismo, la hibridación in situ (Cho, W. S. & Chae, C. (2003a).  
5 "Expression of cyclooxygenase-2 in swine naturally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*." *Vet Pathol.* 40, 25-31) y la inmunohistoquímica (Cho, W. S. & Chae, C. (2002). "Immunohistochemical detection of cyclooxygenase-2 in lungs of pigs naturally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*." *J Comp Pathol.* 127, 274-279) demostraron  
10 un aumento en la expresión de COX-2 en los pulmones de cerdos naturalmente infectados con *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Además, se sabe que el ácido acetilsalicílico (aspirina) se puede utilizar para el tratamiento de cerdos con  
15 enfermedades respiratorias. No obstante, existe poca información sobre estudios clínicos controlados. Para un análisis, véase Laval, A. (1992). Utilisation des anti-inflammatoires chez le porc. *Rec Méd Vét* 168 (8/9), 733-744. El ketoprofeno y, en un grado menor, la flunixin,   
20 disminuyeron la fiebre inducida por infección experimental con *Actinobacillus pleuropneumoniae* (Swinkels, J. M., Pijpers, A., Vernooy, J. C., Van Nes, A., & Verheijden, J. H. (1994). Effects of ketoprofen and flunixin in pigs experimentally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*.  
25 *J Vet Pharmacol Ther* 17, 299-303). No obstante, no se observaron efectos sobre las lesiones pulmonares. El ketoprofeno fue también probado en un estudio de campo clínico controlado, ciego (De Jong, M. F., Sampimon, O., Arnaud, J. P., Theunissen, G., Groenland, G., & Werf, P. J. A  
30 clinical study with a non steroid antiinflammatory drug. 14, 659. 1996. IPVS). En este estudio, el ketoprofeno no tuvo ningún efecto sobre el puntaje clínico, la tasa de recidiva o de cura.

La indometacina alivió la insuficiencia cardíaca  
35 inducida por endotoxina experimental en cerdos (Olson, N. C., Brown, T. T., Anderson, J. R., & Anderson, D. L. (1985).

Dexamethasone and indomethacin modify endotoxin-induced respiratory failure in pigs. *J. Appl. Physiol.* 58, 274-284).

El meloxicam es un compuesto antiinflamatorio no esteroideo que pertenece a la clase oxicam y ejerce una potente actividad antiinflamatoria, antiexudativa y antipirética. La eficacia del meloxicam como terapia complementaria en el tratamiento de infecciones respiratorias en ganado ha sido ampliamente comprobada. Recientemente, el meloxicam fue aprobado para el tratamiento de MMA (Hirsch, A. et al. (2003). *J Vet Pharmacol Therap* 26, 355-360) y trastornos locomotores en cerdos (Friton, G. et al. (2003) *Berl Münch Tierärztl Wschr* 116: 421-426).

Un artículo de reseña (Lees, P. (1991). *The pharmacokinetics of drugs used in the treatment of respiratory diseases in cattle and pigs.* 67-74. Hatfield, U.K. *Proc. Royal Vet. Coll.*) se concentra en la farmacocinética utilizada en el tratamiento de la enfermedad respiratoria en ganado y cerdos. La publicación explica que para fármacos antiinflamatorios no esteroideos prácticamente se carece de datos en cerdos y únicamente menciona datos para ganado que incluyen meloxicam.

El uso de meloxicam junto con antibióticos en la enfermedad respiratoria bovina está bien establecido y registrado en la (Schmidt, H., Philipp, H., Salomon, E., & Okkinga, K. (2000). *Effekte der zusätzlichen Gabe von Metacam (Meloxicam) auf den Krankheitsverlauf bei Rindern mit Atemwegserkrankungen. Der praktische Tierarzt* 81, 240-244) Unión Europea. Sin embargo, a la fecha no hay información públicamente disponible sobre el uso de meloxicam en cerdos con enfermedad respiratoria.

Ya que la farmacocinética en cerdos y ganado difiere sustancialmente para meloxicam (el tiempo medio en plasma en ganado es de 26 horas mientras que en cerdos es de 2,5 horas), no hay expectativa de que el uso exitoso de meloxicam en ganado pueda ser beneficio en cerdos.

A su vez, los agentes causales de la enfermedad respiratoria bovina y porcina difieren sustancialmente.

El problema que subyace a la presente invención es proveer una medicación para la prevención o el tratamiento de enfermedades respiratorias en cerdos, uno de los problemas sanitarios más importantes en la producción de porcinos.

5       BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Sorprendentemente, se ha descubierto que el meloxicam se puede utilizar para el tratamiento o la prevención de enfermedades respiratorias en cerdos.

10       Por consiguiente, la invención se refiere al uso de meloxicam o su sal farmacéuticamente aceptable para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de enfermedades respiratorias en cerdos.

15       Asimismo, la invención se refiere a un método para tratar o prevenir enfermedades respiratorias en cerdos, cuyo método comprende administrar una cantidad eficaz de meloxicam a los cerdos que lo necesitan.

20       A su vez, la invención se refiere a una preparación veterinaria que contiene meloxicam, como también por lo menos un antibiótico seleccionado entre el grupo que consiste en  $\beta$ -lactamas, quinolonas, tetraciclinas, sulfonamidas, fenicoles y macrólidos.

Otro aspecto de la invención es un sistema de dos componentes listo para usar en el tratamiento de enfermedades respiratorias en cerdos, en el que

25       (a) un componente contiene meloxicam y un vehículo farmacéuticamente aceptable; y

30       (b) el otro componente contiene por lo menos un antibiótico seleccionado entre el grupo que consiste en  $\beta$ -lactamas, quinolonas, tetraciclinas, sulfonamidas, fenicoles y macrólidos y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Incluso otro aspecto de la invención es un artículo de fabricación que comprende dentro material de envasado, que es una composición que consiste en meloxicam y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y una etiqueta que indica que  
35       dicha composición se puede utilizar para tratar o prevenir enfermedades respiratorias en cerdos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

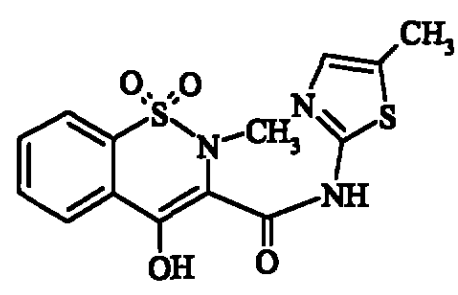
La Fig. 1 muestra la incidencia de fiebre (temperatura rectal  $\geq 40,56^{\circ}\text{C}$ ) en porcentaje tras el primer tratamiento en un grupo de cerdos tratados con oxitetraciclina y meloxicam ( $\blacklozenge$ ), en un grupo de cerdos tratados con oxitetraciclina sola (o), y en el control no tratado ( $\Delta$ ).

La Fig. 2 muestra la eficacia del meloxicam en agua potable, reduciendo lesiones causadas por la infección del Virus de la Gripe Porcina (Swine Influenza Virus o SIV) experimental en los días 7 y 14 del estudio.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Preferentemente, la invención se refiere al uso de meloxicam o su sal farmacéuticamente aceptable para preparar una composición farmacéutica en una forma adecuada para administración sistémica u oral para el tratamiento o la prevención de enfermedades respiratorias en cerdos.

El meloxicam (4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dióxido) de fórmula



es una sustancia activa que pertenece al grupo de los AINE (fármacos antiinflamatorios no esteroideos). El meloxicam y su sal de sodio y meglumina (sal de N-metil-D-glucamina) se describen en la publicación internacional EP-A-0 002 482.

El meloxicam se puede utilizar de acuerdo con la invención en la forma de una sal de adición de ácido fisiológicamente aceptable. Por sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables se entiende, de acuerdo con la invención, la sal de meglumina, sodio, potasio o amonio, preferentemente la sal de meloxicam meglumina.

En otra realización preferida, la composición farmacéutica se administra correspondiente a una dosis diaria de meloxicam comprendida entre 0,01 mg/kg y 5,0 mg/kg, preferentemente entre 0,1 mg/kg y 3,5 mg/kg, en particular entre 0,2 y 2,0 mg/kg.

La composición farmacéutica se administra preferentemente en una forma adecuada para inyección, en particular para inyección intramuscular, o en la forma de gránulos hidrosolubles para administración vía agua potable o  
5 como aderezo en la alimentación.

Una formulación para inyección adecuada se describe, por ejemplo, en el Ejemplo 25 de la publicación internacional EP-A-0 002 482, que se incorpora a la presente por referencia.

Asimismo, dichas disoluciones para inyección pueden  
10 además contener excipientes seleccionados entre ácido cítrico, lecitina, ácido glucónico, ácido tartárico, ácido fosfórico y EDTA o sus sales, tal como se describe en los Ejemplos 1 a 5 de la solicitud de patente internacional WO 01/97813, que se incorpora a la presente por referencia.

Asimismo, una disolución para inyección de meloxicam  
15 para inyecciones sin aguja se describe en la solicitud de patente internacional WO 03/049733, que se incorpora a la presente por referencia.

Los gránulos hidrosolubles adecuados para administración  
20 vía agua potable o como aderezo en la alimentación se describen, por ejemplo, en la solicitud de patente internacional PCT/EP03/11802, que se incorpora a la presente por referencia.

En una realización preferida de la invención, los  
25 gránulos de meloxicam contienen un aglutinante que se puede seleccionar entre hidroxipropil-metilcelulosa, polivinilpirrolidona, gelatina, almidón y polietilenglicoléter, preferentemente hidroxipropil-metilcelulosa, polivinilpirrolidona y polietilenglicoléter,  
30 más preferentemente hidroxipropil-metilcelulosa y polivinilpirrolidona.

En otra realización preferida de la invención, los  
gránulos de meloxicam contienen un edulcorante, que se puede seleccionar entre sacarina sódica, aspartamo y Sunett®,  
35 preferentemente sacarina o aspartamo.

Se prefieren particularmente de acuerdo con la invención los gránulos de meloxicam que contienen un agente saborizante

que se puede seleccionar entre vainilla, saborizante de miel, saborizante de manzana y contramarum, preferentemente saborizante de miel y saborizante de manzana.

También se prefieren particularmente los gránulos de  
5 meloxicam en los que el vehículo se selecciona entre lactosa, glucosa, manitol, xilitol, sacarosa y sorbitol, preferentemente glucosa, lactosa o sorbitol, más preferentemente glucosa o lactosa, más preferentemente glucosa.

10 Los más preferidos son los siguientes gránulos de meloxicam:

Ejemplo A

0,6% gránulos de meloxicam

Receta:

|    |                            |         |
|----|----------------------------|---------|
| 15 |                            | g/100 g |
|    | Meloxicam                  | 0,6     |
|    | Meglumina                  | 0,42    |
|    | Hidroxipropilmetilcelulosa | 3,00    |
|    | Povidona                   | 2,00    |
| 20 | Glucosa monohidratada      | 93,98   |

Ejemplo B

1,2% gránulos de meloxicam

|    |                            |       |
|----|----------------------------|-------|
|    | Meloxicam                  | 1,2   |
| 25 | Meglumina                  | 0,84  |
|    | Hidroxipropilmetilcelulosa | 3,00  |
|    | Colidona 25                | 2,0   |
|    | Glucosa monohidratada      | 92,96 |

30 Ejemplo C

0,6% gránulos de meloxicam

|    |                |       |
|----|----------------|-------|
|    | Meloxicam      | 0,6   |
|    | Meglumina      | 0,42  |
|    | Pharmacoat 606 | 4,0   |
| 35 | Macrogol 6000  | 1,0   |
|    | Acesulfamo K   | 0,3   |
|    | Lactosa        | 93,68 |

Ejemplo D

0,6% gránulos de meloxicam

|    |                                 |       |
|----|---------------------------------|-------|
|    | Meloxicam                       | 0,6   |
| 5  | Meglumina                       | 0,42  |
|    | Pharmacoat 606                  | 4,75  |
|    | Macrogol 6000                   | 0,25  |
|    | Acesulfamo K                    | 0,3   |
|    | Saborizante líquido de vainilla | 0,05  |
| 10 | Lactosa                         | 93,63 |

Se prefieren particularmente los gránulos de meloxicam en los que el contenido de meloxicam está comprendido entre 0,05% y 4%, preferentemente entre 0,1 y 2%, preferentemente entre 0,3% y 1,8%, más preferentemente entre 0,4% y 1,5%, más preferentemente 1,2%. Se prefieren también particularmente los gránulos de meloxicam que contienen meglumina y meloxicam en una relación molar de aproximadamente 9:8 a 12:8, preferentemente 10:8.

El meloxicam se puede utilizar de acuerdo con la invención para tratar o prevenir enfermedades respiratorias en cualquier raza de porcinos. Preferentemente, los cerdos seleccionados entre las razas porcinas American Landrace, American Yorkshire, Angeln Saddleback, Arapawa Island , Ba Xuyen , Bantu, Bazna, Beijing Black , Belarus Black Pied , Belgian Landrace, Bentheim Black Pied, Berkshire, Black Slavonian, British Landrace, British Lop , Bulgarian White, Cantonese , Chester White, Czech Improved White , Danish Landrace, Dermantsi Pied, Duroc, Dutch Landrace, Fengjing , Finnish Landrace, French Landrace, German Landrace, Gloucestershire Old Spots, Guinea Hog, Hampshire , Hereford, Hezuo, Iberian, Italian Landrace, Jinhua, Kele, Krskopolje, Kunekune , Lacombe , Large Black, Large Black-white, Large White, Lithuanian Native, Mangalitsa, Meishan, Middle White, Minzhu , Mong Cai , Mukota, Mora Romagnola, Moura, Mulefoot, Neijiang, Ningxiang, Norwegian Landrace, Ossabaw Island, Oxford Sandy and Black, Philippine Native , Pietrain, Poland China, Red Wattle, Saddleback, Spots, Swabian-Hall, Swedish

Landrace, Tamworth, Thuoc Nhieu , Tibetan , Turopolje, Vietnamese Potbelly, Welsh y Wuzhishan, en particular American Landrace, Belgian Landrace, British Landrace, Danish Landrace, Dutch Landrace Finnish Landrace, French Landrace, 5 German Landrace, Italian Landrace y Pietrain se pueden tratar con meloxicam de acuerdo con la presente invención.

Asimismo, se prefiere la administración de meloxicam junto con un antibiótico, preferentemente seleccionado entre el grupo que consiste en  $\beta$ -lactamas, quinolonas, 10 tetraciclinas, sulfonamidas, fenicoles y macrólidos.

Los más preferidos son amoxicilina, oxitetraciclina, florfenicol, tilosina, tilmicosin y sulfametazina

La dosis de antibiótico no es crítica por sí misma y depende fuertemente de las diferentes eficacias de los antibióticos 15 utilizados. Como norma, se co-administran hasta 150,0 mg/kg, preferentemente entre 0,1 mg/kg y 120 mg/kg, en particular entre 10 y 110 mg/kg de un antibiótico junto con meloxicam.

Los siguientes intervalos de dosis son los más preferidos:

|    |                           |                                                          |
|----|---------------------------|----------------------------------------------------------|
| 20 | Amoxicilina:              | 5 a 30 mg/kg, en particular aproximadamente 10 mg/kg,    |
|    | Oxitetraciclina:          | 20 a 70 mg/kg, en particular aproximadamente 30 mg/kg;   |
|    | Florfenicol:              | 10 a 20 mg/kg, en particular                             |
| 25 | aproximadamente 15 mg/kg, |                                                          |
|    | Tilosina:                 | 10 a 25 mg/kg, en particular aproximadamente 16 mg/kg,   |
|    | Tilmicosin:               | 5 a 30 mg/kg, en particular 10 a 20 mg/kg,               |
| 30 | Sulfametazina:            | 80 a 150 mg/kg, en particular aproximadamente 100 mg/kg. |

La frase "co-administración" (o "administración conjunta"), para definir el uso de meloxicam y un antibiótico, abarca la administración de cada agente en un 35 modo secuencial en un régimen de combinación de los fármacos que proporcionará efectos beneficiosos, en particular reducción de los síntomas de la enfermedad respiratoria en el

cerdo afectado. La frase también abarca la co-administración de estos agentes en un modo prácticamente simultáneo, tal como en una única cápsula o disolución para inyección que tiene una relación fija de estos agentes activos, o en  
5 cápsulas separadas múltiples para cada agente.

Por consiguiente, el meloxicam y el antibiótico se pueden co-administrar en forma combinada o separadamente, o separada y secuencialmente, donde la administración secuencial preferentemente se efectúa en horarios regulares.

10 Preferentemente, el medicamento de acuerdo con la invención se utiliza para la prevención o el tratamiento del Complejo Respiratorio Porcino (Porcine Respiratory Disease Complex o PRDC) en cerdos en crecimiento o engorde; o para la prevención o el tratamiento de enfermedades respiratorias en  
15 cerdos causadas por micoplasmas, en particular *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Mycoplasma hyorhinis*, para la prevención o el tratamiento de enfermedades respiratorias en cerdos causadas por bacterias, en particular *Actinobacillus* spp., en particular *Actinobacillus*  
20 *pleuropneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica*, *Pasteurella multocida*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Streptococcus* spp y *Staphylococcus* spp., o para la prevención o el tratamiento de enfermedades respiratorias en cerdos causadas por virus, en particular Virus de la Gripe Porcina, Virus de Aujeszky,  
25 Virus del Síndrome Reproductivo y Respiratorio Porcino, Circovirus Porcino y Gastroenteritis Transmisible y Coronavirus Respiratorio Porcino.

Más preferentemente, el medicamento de acuerdo con la presente invención se utiliza para la prevención o el  
30 tratamiento de enfermedades respiratorias en cerdos causadas por *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica*, *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis*, Virus de la Gripe Porcina, Virus del Síndrome Reproductivo y Respiratorio Porcino.

35 Los ejemplos que siguen sirven para ilustrar el uso de meloxicam de acuerdo con la invención. Se pretende que sean

sólo procedimientos posibles descritos como ejemplo, sin restringir la invención a su contenido.

Ejemplo 1

**Eficacia de meloxicam en cerdos con infección**  
**5 Actinobacillus pleuropneumoniae experimental**

El estudio fue un estudio exploratorio, controlado, aleatorizado y ciego bajo condiciones experimentales con un diseño de grupo paralelo.

Se expusieron cerdos hibridados de aproximadamente 10  
10 semanas de vida a una única inoculación intranasal de *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Al día siguiente, los cerdos fueron incluidos en el estudio y se trataron si cumplían con los siguientes criterios de inclusión: temperatura rectal  $\geq 40^{\circ}\text{C}$  y síntomas clínicos de enfermedad respiratoria  
15 infecciosa aguda o subaguda.

Se incluyeron veinticuatro cerdos (12 machos castrados y 12 hembras) y se asignaron aleatoriamente a tres grupos de tratamiento con 8 cerdos por grupo. Los grupos de tratamiento fueron:

20

| Grupo | Tratamiento                 |
|-------|-----------------------------|
| 1     | Sin tratar                  |
| 2     | Oxitetraciclina             |
| 3     | Oxitetraciclina y meloxicam |

Se administró meloxicam como disolución al 0,5%, a 0,5 mg/Kg diarios durante tres días consecutivos, oxitetraciclina como disolución de acción prolongada al 20% (Oxytet® 200) a 20  
25 mg/Kg como única inyección.

Los criterios relevantes para la evaluación de eficacia fueron la incidencia de fiebre, parámetros clínicos de enfermedad respiratoria, muertes y lesiones pulmonares en la autopsia 10 días después del primer tratamiento o después de  
30 la muerte espontánea. Se calculó el porcentaje de tejido pulmonar afectado por lóbulo y se promedió para el pulmón total.

La inoculación con *Actinobacillus pleuropneumoniae* condujo a pleuroneumonía grave dentro de las 12 horas.

La incidencia de fiebre (temperatura rectal  $\geq 40,56$  °C) tras el primer tratamiento fue menor en el grupo 3 (♦) que en los grupos 1 (Δ) y 2 (o) (cp. Fig. 1).

La mejor respuesta al tratamiento en los parámetros clínicos se observó en el grupo 3.

La cantidad de cerdos que murieron durante los tres días posteriores al primer tratamiento se exhibe a continuación.

10

| Grupo (n=8 por grupo) | Muertes |
|-----------------------|---------|
| 1                     | 7       |
| 2                     | 1       |
| 3                     | 0       |

La media del grado de lesiones pulmonares fue menos grave en el grupo 3 que en otros grupos (véase a continuación).

15

| Grupo | Lesiones pulmonares (%) |
|-------|-------------------------|
| 1     | 60                      |
| 2     | 35                      |
| 3     | 14                      |

El meloxicam, además del tratamiento con antibiótico, redujo eficazmente la fiebre, los síntomas clínicos de enfermedad respiratoria, las muertes y el grado de lesiones pulmonares en cerdos con infección experimental de *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Ejemplo 2

**Eficacia del meloxicam en agua potable en infección del Virus de la Gripe Porcina experimental**

25

El objetivo de este estudio fue probar la eficacia de los gránulos de meloxicam disueltos en agua potable en cerdos experimentalmente infectados con el Virus de la Gripe Porcina (SIV).

El estudio fue un estudio de laboratorio abierto, aleatorizado con control negativo que se llevó a cabo en un sitio de acuerdo con las Prácticas Clínicas Adecuadas (Good Clinical Practice o GCP).

5 Se ofreció a los cerdos gránulos de meloxicam que contenían 6 mg de meloxicam por gramo en los grupos de tratamiento (A+B) vía agua potable en una concentración de 1 g gránulos por litro de agua potable a voluntad durante 7 días consecutivos. Esto produjo una ingesta real de meloxicam  
10 de 0,8 mg por kg de peso corporal por día. Los cerdos del grupo de control (C) recibieron agua potable municipal a voluntad.

Se infectaron 30 cerdos con SIV en el día 0 del estudio. Se asignaron 10 cerdos a cada uno de los tres grupos A, B y  
15 C. El tratamiento (grupos A y B) comenzó después de la inoculación con SIV ese mismo día.

Los animales del estudio fueron examinados clínicamente a diario en los días 0-7 y 14 del estudio. Se pesaron en los días 7 y 14 del estudio. A todos los animales del grupo A y a  
20 5 animales del grupo C se les practicó eutanasia y autopsia en el día 7 del estudio, el resto de los animales del estudio del grupo B y los 5 animales del estudio del grupo C en el día 14 del estudio.

El principal hallazgo de este estudio es que los  
25 gránulos de meloxicam administrados continuamente en agua potable en una dosis diaria aproximada de 0,8 mg/kg de peso corporal alivian significativamente el desarrollo de lesiones pulmonares por infección experimental con SIV durante la primera semana siguiente a la inoculación. La Fig. 2 muestra  
30 la cantidad de lesiones pulmonares por lóbulo pulmonar en los días 7 y 14 del estudio.

En el día 7 del estudio, el porcentaje de tejido pulmonar afectado con lesiones relacionadas con el SIV (mediana) fue de 8,9% en el grupo A de meloxicam y 23,8% en  
35 el grupo de control (5 animales del grupo C del estudio).

Además, los cerdos tratados con meloxicam alcanzaron aumentos de peso significativamente mayores durante las dos

semanas posteriores a la infección que los controles no tratados. La media de aumento de peso diario en los días del estudio 0-7 fue de 557 g en el grupo A de meloxicam y 257 g en el control (5 animales del grupo C del estudio). En el día 5 0-14 del estudio, la media de aumento de peso diario fue de 629 g en el grupo B de meloxicam y 486 g en el control (5 animales del grupo C del estudio).

El área bajo la curva del puntaje de índice clínico (Clinical Index Score o CIS), una suma de los parámetros 10 clínicos relevantes, en comparación con los días del estudio 0-7 fue significativamente más pequeña en los grupos A y B que en el grupo C.

Por lo tanto, el tratamiento oral con gránulos de meloxicam en una dosis de 0,8 mg de meloxicam por kg de peso 15 corporal por día durante 7 días consecutivos fue un tratamiento eficaz para la infección del SIV.

### Ejemplo 3

**Ensayo de campo en relación con el efecto de meloxicam en el Complejo Respiratorio Porcino (PRDC) en cerdos en 20 crecimiento/engorde**

#### **Materiales y Métodos:**

Se seleccionó una granja de mediana escala (560 cerdos), con antecedentes previos de episodios de PRDC recurrentes. Se llevó a cabo un estudio aleatorizado doble ciego con la 25 selección de 162 animales en crecimiento con una edad promedio de 90 días al inicio de los signos clínicos de PRDC. Los animales se asignaron aleatoriamente a 8 corrales y se dividieron en dos grupos de tratamiento, con respecto a una relación de sexo equivalente, las mismas condiciones de 30 alojamiento y alimentación, y antecedentes genéticos. El Grupo 1 (PC) recibió 800 ppm clorotetraciclina en la alimentación durante 8 días consecutivos más una única inyección IM de placebo (disolución salina isotónica) a d0 (comienzo del ensayo, n = 82). El Grupo 2 (M) recibió 800 ppm 35 clorotetraciclina en la alimentación durante 8 días consecutivos más una única inyección IM de 0,4 mg/Kg de peso corporal de meloxicam (Metacam® 2%, Boehringer Ingelheim

GmbH) a d0 (n = 80). Se evaluaron los parámetros clínicos como el Puntaje Respiratorio diario (RS), usando un puntaje de 3 puntos (0 = ausencia de signos a 3 = respiración abdominal y estado general con trastornos) durante 8 días consecutivos y la cantidad total de medicamentos inyectables adicionales (AIM) requeridos. Los datos de desempeño del crecimiento para cada grupo incluyeron el Aumento Diario Promedio (ADG) durante los siguientes períodos de ensayo: d90 a d117, d117 a d170 (sacrificio) y d90 a d170 de edad. También se calculó la mortalidad durante estos períodos de tiempo. Los registros de matadero por grupo incluyeron el porcentaje de cada superficie pulmonar (LS) afectada por lesiones respiratorias crónicas y agudas.

Se utilizaron la prueba de la t de Student y la prueba de la ji al cuadrado de Pearson para las comparaciones consecuentes de medias y frecuencias entres los grupos de ensayo.

**Resultados y análisis**

El RS y los AIM en el grupo de meloxicam fueron significativamente inferiores ( $p < 0,05$ ) en comparación con el grupo de control.

Lo mismo se aplica para la LS afectada por lesiones agudas ( $p < 0,01$ ), mientras que no se observaron diferencias para la LS en casos crónicos (Tabla 1).

El análisis de datos del desempeño del crecimiento reveló diferencias significativas entre los grupos en d90 a d117 ( $p < 0,05$ , Tabla 2).

**Tabla 1 RS, LS: Media (SD); Cantidad de AIM (%)**

|                 | Grupo de tratamiento           |                              | Significación    |
|-----------------|--------------------------------|------------------------------|------------------|
|                 | PC                             | M                            |                  |
| RS              | 0,70<br>(0,63) <sup>a</sup>    | 0,50<br>(0,51) <sup>b</sup>  | $p = 0,0289$     |
| AIM (%)         | 10/82 (12,2<br>%) <sup>a</sup> | 2/80 (2,5%<br>) <sup>b</sup> | $\chi^2 = 4,226$ |
| LS<br>(crónica) | 5,96<br>(2,28) <sup>a</sup>    | 5,91<br>(2,32) <sup>a</sup>  | $p = 0,893$      |

|         |                     |                     |           |
|---------|---------------------|---------------------|-----------|
| LS      | 3,71                | 2,64                | p =0,0007 |
| (aguda) | (1,81) <sup>a</sup> | (2,03) <sup>b</sup> |           |

<sup>a,b</sup> Los valores en una fila con diferentes supraíndices difieren significativamente

Tabla 2 ADG: Media (SD)

| Grupo | Período de ensayo           |                             |                             |
|-------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|       | d90 a d117                  | d117 a d170                 | d90 a d170                  |
| PC    | 0,64<br>(0,09) <sup>a</sup> | 0,89<br>(0,06) <sup>a</sup> | 0,81<br>(0,03) <sup>a</sup> |
| M     | 0,67<br>(0,10) <sup>b</sup> | 0,89<br>(0,06) <sup>a</sup> | 0,82<br>(0,03) <sup>a</sup> |

5

Tabla 3 Mortalidad: Cantidad de animales/grupo (%)

| Grupo | Período de ensayo            |                 |              |
|-------|------------------------------|-----------------|--------------|
|       | d90 a d117                   | d117 a d170     | d90 a d170   |
| PC    | 6/82<br>(7,32%) <sup>a</sup> | 1/76<br>(1,22%) | 7/82 (8,54%) |
| M     | 0/80<br>(0,00%) <sup>b</sup> | 1/80<br>(1,25%) | 1/80 (1,25%) |

<sup>a,b</sup> Los valores en una columna con diferentes supraíndices difieren significativamente (p < 0,05; Tablas 2 y 3)

10        Bajo las condiciones de este estudio, la reducción de la  
prevalencia de signos respiratorios, como también de la  
cantidad total de medicamentos antibióticos inyectables  
requeridos es indicativa de una potente actividad  
15        antiinflamatoria del meloxicam. Este último podría convertirse  
en una medida complementaria valiosa, especialmente cuando la  
disnea se asocia con una notable reducción de la ingesta de  
alimentos. Las diferencias iniciales en el desempeño del  
crecimiento y en la tasa de mortalidad podrían explicarse  
20        mediante el hecho de que el meloxicam, cuando se combina con  
medicación antimicrobiana adecuada, contribuye a una  
recuperación más veloz de una inflamación respiratoria y a  
una restauración más veloz de la tasa de crecimiento

distorsionada en los animales infectados. Se requiere más investigación de la evaluación de la ingesta de alimentos y el uso de meloxicam en episodios recurrentes de PRDC.

**REIVINDICACIONES**

1. Uso de meloxicam o su sal farmacéuticamente aceptable para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de enfermedades respiratorias en  
5 cerdos.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la composición farmacéutica es en forma adecuada para administración sistémica u oral.

3. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque la composición farmacéutica se  
10 administra en una dosis diaria comprendida entre 0,01 mg/kg y 5,0 mg/kg.

4. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la composición farmacéutica es en forma  
15 adecuada para inyección o en forma de gránulos solubles para administración vía agua potable o aderezo de alimentos.

5. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el meloxicam se administra junto con un antibiótico.

20 6. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el meloxicam se administra junto con un antibiótico seleccionado entre el grupo que consiste en  $\beta$ -lactamas, quinolonas, tetraciclinas, sulfonamidas, fenicoles y macrólidos.

25 7. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el meloxicam se administra junto con oxitetraciclina o clorotetraciclina.

8. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el medicamento se utiliza para la  
30 prevención o el tratamiento del Complejo Respiratorio Porcino en cerdos en crecimiento o engorde.

9. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque el medicamento se utiliza para la  
35 prevención o el tratamiento de enfermedades respiratorias en cerdos causadas por micoplasmas, bacterias o virus.

10. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque el medicamento se utiliza para la

prevención o el tratamiento de enfermedades respiratorias en cerdos causadas por *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Mycoplasma hyorhinis*, *Actinobacillus* spp., en particular *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica*, *Pasteurella*  
5 *multocida*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Streptococcus* spp y *Staphylococcus* spp., Virus de la Gripe Porcina, Virus de Aujeszky, Virus del Síndrome Reproductivo y Respiratorio Porcino, Circovirus Porcino y Gastroenteritis Transmisible y Coronavirus Respiratorio Porcino.

10 11. Un método para tratar o prevenir enfermedades respiratorias en un cerdo, en el que el método comprende administrar una cantidad eficaz de meloxicam al cerdo que lo necesita.

15 12. Sistema de dos componentes listo para usar en el tratamiento de enfermedades respiratorias en cerdos, en el que

(a) un componente contiene meloxicam y un vehículo farmacéuticamente aceptable; y  
(b) el otro componente contiene por lo menos un antibiótico  
20 seleccionado entre el grupo que consiste en  $\beta$ -lactamas, quinolonas, tetraciclinas, sulfonamidas, fenicoles y macrólidos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Un artículo de fabricación que comprende dentro material de envasado, que es una composición que consiste en  
25 meloxicam y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y una etiqueta que indica que dicha composición se puede utilizar para tratar o prevenir enfermedades respiratorias en cerdos.

**RESUMEN**

La invención se refiere al uso de meloxicam o su sal farmacéuticamente aceptable para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de  
5 enfermedades respiratorias en cerdos.

SS

1/2

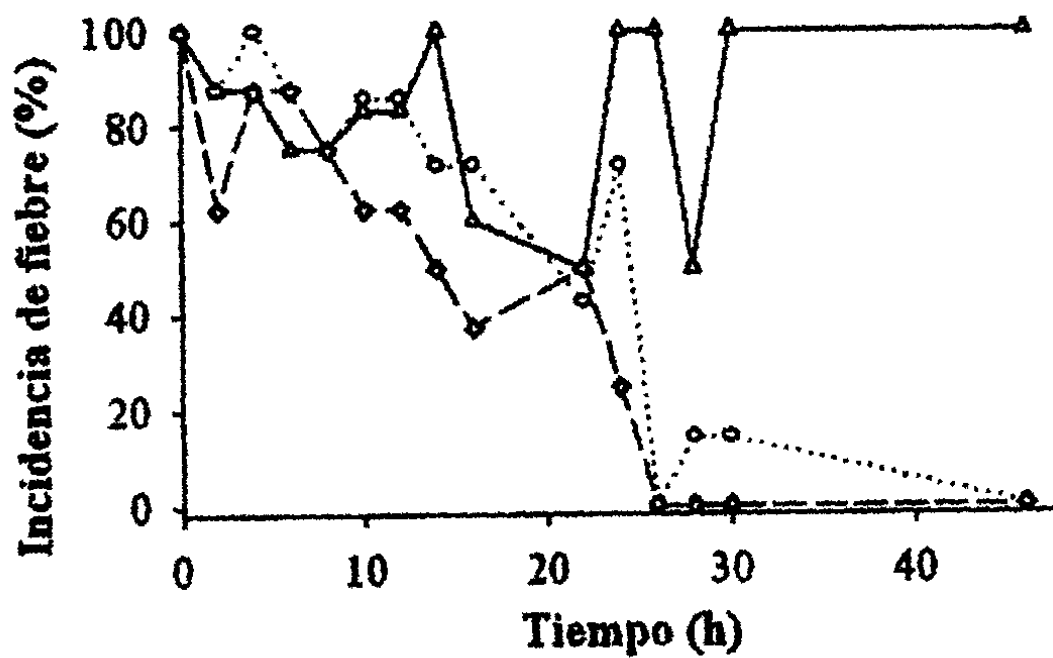


Fig. 1

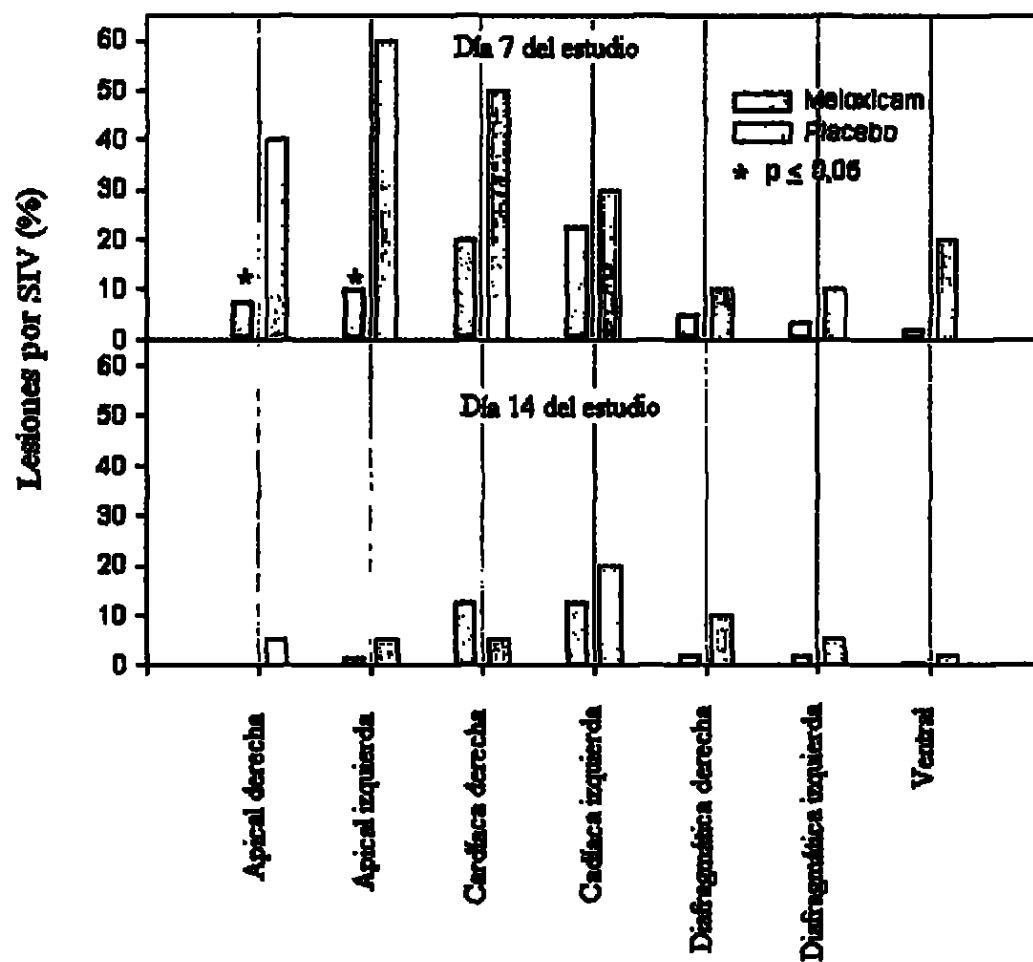


Fig. 2

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/EP2005/001549

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K31/5415 A61P11/00

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Relevant to claim No. |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X          | <p>EMA: "Meloxicam (Extension to pigs)"<br/>COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL<br/>PRODUCTS, 'Online!<br/>December 2000 (2000-12), pages 1/3-3/3,<br/>XP002288695<br/>Retrieved from the Internet:<br/>URL: <a href="http://www.emea.eu.int/pdfs/vet/mrls/076500en.pdf">http://www.emea.eu.int/pdfs/vet/mrls/076500en.pdf</a> 'retrieved on 2004-07-16!<br/>page 1/3, item 1</p> <p style="text-align: center;">—<br/>-/-</p> | 1-13                  |



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (see specification)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"4" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 June 2005

Date of mailing of the international search report

14/06/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5010, Postfach 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 spa nl,  
Fax: (+31-70) 340-3010

Authorized officer

Borst, M

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP2005/001549

## Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Article 52 (4) EPC - Method for treatment of the human or animal body by therapy: Although claim 11 is directed to a method of treatment of the human/animal body (Article 52(4) EPC), 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 III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 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.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/EP2005/001549

59

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                       |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category *                                           | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Referred to claim No. |
| A                                                    | CHO WAN-SEOB ET AL: "In vitro effects of <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> on inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in porcine alveolar macrophages."<br>AMERICAN JOURNAL OF VETERINARY RESEARCH, vol. 64, no. 12, December 2003 (2003-12), pages 1514-1518, XP009033760<br>ISSN: 0002-9645<br>page 1517-1518, paragraph entitled "Discussion" | 1-13                  |
| A                                                    | ENGELHARDT G ET AL: "Meloxicam: Influence on arachidonic acid metabolism"<br>BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, vol. 51, no. 1, 1996, pages 21-28, XP002288696<br>ISSN: 0006-2952<br>the whole document                                                                                                                                                                     | 1-13                  |
| X                                                    | METACAM - COMMUNITY REGISTER OF VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, 'Online' pages 1-2, XP002288697<br>Retrieved from the Internet:<br>URL: <a href="http://pharmacos.eudra.org/F2/register/v004.htm">http://pharmacos.eudra.org/F2/register/v004.htm</a><br>the whole document                                                                                         | 13                    |

|                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <b>INDUSTRIA Y COMERCIO</b><br><b>DIVISION DE NUEVAS CREACIONES</b><br><b>EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN</b><br><b>SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT</b> |                                                                                                                                                                                                               |
| (21) N° de solicitud: <b>06-003413</b><br>(22) Fecha de solicitud: <b>23/08/06</b><br>(30) Prioridad (31) 04004054.5 (32) 23/02/04 (33) EP                                                                                                | (51) Int Cl: <b>A61K 31/5415</b><br>(71) Solicitante(s) <b>BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH</b><br>(72) Inventor(es) <b>INGO ULRICH LANG<br/>IOANNIS PAPATSAS</b><br>(74) Apoderado: <b>EMILIO FERRERO</b> |
| (85) Fecha límite inicio fase nacional: <b>23/09/06</b><br>(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT<br>Fecha de presentación de la solicitud: <b>18/02/2004</b><br>No. de solicitud PCT/EP2005/001549                   | (87) Publicación internacional<br>Fecha: <b>01/09/2005</b><br>N° publicación: <b>WO 2005/079806 A1</b>                                                                                                        |
| (54) Título: <b>USO DE MELOXICAM PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS EN CERDOS</b>                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                               |

**Reivindicación(es):**

1. Uso de meloxicam o su sal farmacéuticamente aceptable para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de enfermedades respiratorias en cerdos.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la composición farmacéutica es en forma adecuada para administración sistémica u oral.

3. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque la composición farmacéutica se administra en una dosis diaria comprendida entre 0,01 mg/kg y 5,0 mg/kg.

4. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la composición farmacéutica es en forma adecuada para inyección o en forma de gránulos solubles para administración vía agua potable o aderezo de alimentos.

5. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el meloxicam se administra junto con un antibiótico.

6. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el meloxicam se administra junto con un antibiótico seleccionado entre el grupo que consiste en  $\beta$ -lactamas, quinolonas, tetraciclinas, sulfonamidas, fenicoles y macrólidos.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad: 06-083413- 00000-0000  
Fec: 2006-08-29 17:44:55 Dep. 2020 NUECREACIONES  
Tm. 11 PATENTENYII  
Ere: 576 FASENACIONALI  
Act 411 PRESENTACION Folio: 51

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 860176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 61,777  
FECHA : AGOSTO 14 DE 2006

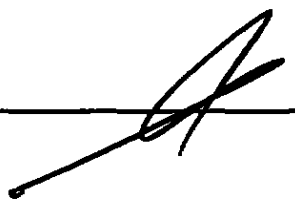
\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO    |
|-------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|-------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 54928397 | 14/08/2006 | 48,212,440. |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. CONTABILITICO       | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1 50003-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 463,000.00     |
|                           | TOTAL :                             | 463,000.       |

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. 060 04484-841-005-4

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE  
PCT**

PATENTE DE INVENCION

[X]

MODELO DE UTILIDAD [ ]

- ◇ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◇ Descripción de la Invención [X]
- ◇ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

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

COMPLETA [ ]

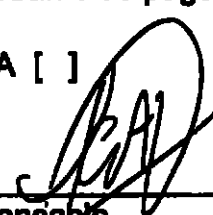
INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

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

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

  
Firma Responsable

Fecha

23 AGO. 2006

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10  
Conmutador: 3 82 08 40  
Fax: 350 52 20  
E-mail: [info@slc.gov.co](mailto:info@slc.gov.co)  
[www.slc.gov.co](http://www.slc.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,  
2020

Doctor(a)  
FERRERO EMILIO  
Apoderado(a) y/o Representante de  
BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH.

|            |                            |               |
|------------|----------------------------|---------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 6 83413       |
|            | Solicitud internacional    | EP2005/001549 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 23/09/2006    |
|            | Trámite                    | 11            |
|            | Evento                     | 378           |
|            | Actuación                  | 430           |
|            | Oficio No.                 | 11917         |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL  
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 20 OCT. 2006  
aalvarado

11/11/06  
score