



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) Número de Publicação: PT 101263 B

(51) Classificação Internacional: (Ed. 7)
A61D007/00 A

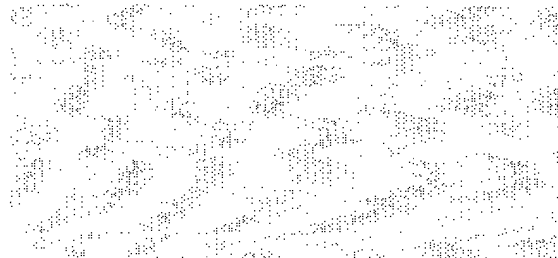
(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1993.05.05	(73) Titular(es): MÉRIAL SOCIÉTÉ PAR ACTIONS SIMPLIFIÉE 17,RUE BOURGELAT F-69002 LYON FR
(30) Prioridade: 1992.05.06 FR 92 05573	
(43) Data de publicação do pedido: 1994.07.29	(72) Inventor(es): DOMINIQUE FRANÇOIS EDOUARD FOURNIER FRANÇOIS XAVIER LE GROS MARCEL JOSEPH WITTMANN FR FR FR
(45) Data e BPI da concessão: 06/00 2000.06.15	(74) Mandatário(s): AMÉRICO DA SILVA CARVALHO RUA CASTILHO 201 3º AND. ESQ. 1070 LISBOA PT

(54) Epígrafe: DISPOSITIVO DE VACINAÇÃO DE COELHOS POR VIA PARENTERICA CONTRA A DOENÇA HEMORRAGICA VIRAL DO COELHO E VACINAS CONDICIONADAS PARA UTILIZAÇÃO NESSE DISPOSITIVO

(57) Resumo:

DISPOSITIVO; VACINAÇÃO; JACTOS; CÂMARA





Modalidade e n.º (11)	T D	Data do pedido: (22)	Classificação Internacional (51)
101263			

Requerente (71):

RHONE MERIEUX, Sociedade Anonima, francesa, industrial e comercial,
com sede em 17 rue de Bourgelat - 69002 LYON - FRANÇA

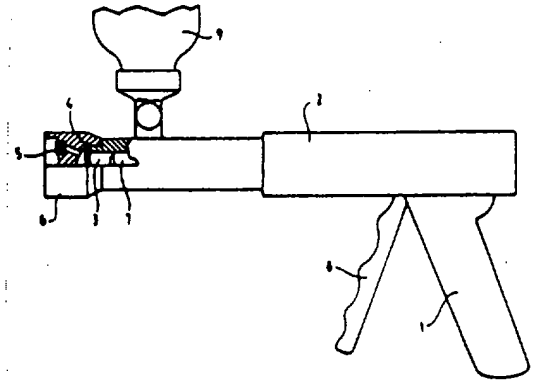
Inventores (72):

DOMINIQUE FRANÇOIS EDOUARD FOURNIER, FRANÇOIS XAVIER LE GROS e
MARCEL JOSEPH WITTMANN

Reivindicação de prioridade(s) (30)

Data do pedido	Pais de Origem	N.º de pedido
06/05/1992	FRANÇA	92 05573

Figura (para interpretação do resumo)



Epigrafe: (54)

"DISPOSITIVO DE VACINAÇÃO DE COELHOS
POR VIA PARENTÉRICA CONTRA A DOENÇA
HEMORRÁGICA VIRAL DO COELHO"

Resumo: (máx. 150 palavras) (57)

A presente invenção refere-se a um dispositivo de vacinação que compreende um aparelho de administração por meio de jactos com uma câmara (3) que permite a administração por intermédio de, pelo menos, três canais (5) uma ou duas vezes, de uma dose total de vacina da ordem de grandeza de 0,2 ml, associado com uma fonte de alimentação que contém, num recipiente (9), doses da referida vacina condicionada e que possuem um título protector no mencionado volume.

Por título protector, entende-se a quantidade de vacina contida numa dose suficiente para garantir a protecção dos animais a tratar.

O campo de utilização da invenção é a vacinação de coelhos em cunicultura.

2
Wifan

DESCR I Ç Ã O

A presente invenção refere-se a um dispositivo de vacinação de coelhos por via parentérica contra a doença hemorrágica viral (VHD) do coelho. Ela refere-se igualmente a um processo de vacinação de coelhos contra a doença hemorrágica viral.

A doença hemorrágica viral do coelho é uma doença fortemente letal provocada por vírus de pequenas dimensões caliciforme designado VHD (Ohlinger et al., 1990). Provoca 80 a 100% de mortalidade nas instalações de cunicultura nos coelhos com idades a partir de 10 semanas.

Até ao presente já foi proposta a aplicação de um certo número de vacinas constituídas por culturas tissulares (culturas em tecidos orgânicos) do vírus convenientemente inactivado com formol ou com -propiolactona e adjuvadas com hidróxido de alumínio, saponina ou um agente auxiliar oleoso. Estas vacinas são administradas por via subcutânea ou intramuscular com agulha da seringa, o que confere uma excelente protecção mas necessita uma mudança frequente de agulha para evitar a disseminação de outros agentes patogénicos. A vacinação é uma operação delicada e dispendiosa em mão-de-obra.

A fim de evitar estes inconvenientes, a requerente experimentou proceder a vacinações com auxílio de um aparelho clássico de injeção por jacto sem utilização de agulha, equipado com uma cabeça que possui um canal de ejeção; mas estes ensaios não obtiveram sucesso em virtude da incapacidade do aparelho para injectar



correctamente e de maneira repetitiva a dose mínima indispensável de vacina.

Por consequência, a invenção tem como finalidade proporcionar um dispositivo de vacinação que permite realizar a vacinação contra a doença viral hemorrágica do coelho, à escala industrial, de maneira eficaz e económica.

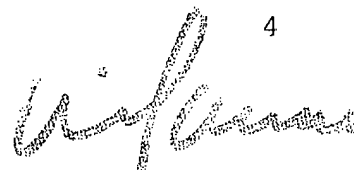
Outro objecto da invenção consiste em realizar essa vacinação com uma probabilidade extremamente elevada de protecção de cada animal.

A invenção tem como objecto um dispositivo de vacinação que permite realizar a vacinação de coelhos por via parentérica contra a doença hemorrágica viral do coelho, à base de cultura em tecidos do vírus inactivado e adjuvada, caracterizado pelo facto de compreender um aparelho de administração por jacto preparado para a distribuição intradérmica, por intermédio de vários jactos, de doses individuais com um volume da ordem de 0,2 ml de vacina, associado com uma fonte de alimentação que contém a referida vacina condicionada para apresentar um título protector no mencionado volume de dose.

Por título protector entende-se a quantidade de vacina que confere ao sistema imune dos coelhos tratados a resistência contra a infecção pelos vírus responsáveis pela doença hemorrágica.

A dose, da ordem de 0,2 ml de vacina, pode ser injectada de uma ou de várias vezes, por exemplo, em dois volumes sucessivos de vacina da ordem de 0,1 ml.

Por aparelho de administração por jacto entende-se um aparelho que permite fazer a administração intradérmica, sem agulha, por formação de um jacto sob alta pressão. De acordo com uma forma de realização aperfeiçoada



particularmente eficaz da presente invenção, utiliza-se um aparelho que tem uma cabeça com canais múltiplos e permite a administração da dose por meio de vários jactos separados, sendo o número de jactos pelo menos preferivelmente igual a três.

O dispositivo de vacinação de acordo com a presente invenção permite assim vacinar cada coelho no interior do pavilhão da orelha com uma cadência industrial.

Os aparelhos para administração de vacinas ou outras preparações medicamentosas por jactos são em si próprios conhecidos e os peritos no assunto podem facilmente procurá-los e adaptá-los para a realização prática da presente invenção.

Um aparelho útil é, por exemplo, o vendido pela sociedade Béarn Mécanique Aviation, Billere, França sob a marca Mésoflash ou a marca Sanijet.

A pressão dos jactos é, de preferência, da ordem de 90 a 110 bar.

Por volume da dose da ordem de 0,2 ml, entende-se um volume que de preferência é igual a 0,2 ml mas que de igual forma pode ser ligeiramente diferente e, por exemplo, estar compreendido entre 0,1 e 0,3 ml.

A invenção tem igualmente como objecto o referido dispositivo que possui um recipiente contendo doses multiplas vacinas contra a doença hemorrágica viral do coelho, à base de uma cultura tissular inactivada do vírus VHD, compreendendo um título protector num volume da ordem de 0,2 ml (definido como anteriormente) e contendo de preferência um adjuvante de hidróxido de alumínio.

5
W. P. ...

A vacina é preparada de modo a apresentar um título, de preferência, da ordem de SDV 90 em 0,2 ml.

A invenção tem igualmente como objecto um processo de vacinação contra a doença viral hemorrágica do coelho, caracterizado pelo facto de se administrar no pavilhão da orelha de cada coelho, por via intradérmica sem utilização de agulha, uma dose de vacina da ordem de 0,2 ml por jacto e nomeadamente por pluralidade de jactos, de preferência, por três jactos, de uma vacina à base de cultura tissular de VHD, de preferência, adjuvada com hidróxido de alumínio.

A realização prática da presente invenção pode compreender, além da valência inactivada de VHD, outras valências virais ou bacterianas.

Assim, a vacina pode compreender nomeadamente a valência da mixomatose viva. É particularmente importante que seja possível associar estas duas valências, sendo a valência da mixomatose dissolvida na valência de VHD líquida.

De maneira vantajosa, antes da injeção, retoma-se a quantidade conveniente de vacina liofilizada contra a mixomatose com um volume de vacina líquida contra o VHD adjuvada.

É igualmente importante constatar que, por via intradérmica, se obtém também a protecção contra a mixomatose.

A valência da mixomatose pode, por exemplo, ser constituída pela valência de Shope vivo (estirpe vacinal heteróloga do vírus de Shope contra a mixomatose) ou então uma valência a partir de uma estirpe vacinal homóloga tal como SG₃₃.

W. J. P.

Outras vantagens e características da invenção são evidentes depois da leitura da descrição seguinte, feita a título de exemplo não limitativo e com referência ao desenho anexo, no qual a figura única representa uma vista esquemática de um dispositivo de acordo com a presente invenção.

1ª) Preparação da valência de HVD

Isolou-se a estirpe AG₈₈ do vírus de HVD em Outubro de 1988 a partir de dois coelhos bravos da Borgonha atingidos pela doença hemorrágica viral. O lote de sementeira primária do vírus é distribuído por ampolas e conservado congelado a -70°C. Evidentemente, é possível obter outras estirpes de vírus análogas sem dificuldade por recolha a partir de coelhos doentes.

O vírus é inoculado em coelhos sensíveis por via subcutânea ou intramuscular na proporção de 100 DL₅₀. Depois da manifestação da sintomatologia específica da doença, recolhem-se os fígados de coelhos infectados, esmagam-se e suspendem-se num tampão de fosfato adicionado com antibióticos. A suspensão do produto esmagado é em seguida clarificada por centrifugação e depois por peneiração. A inactivação efectua-se por adição de formaldeído. O produto, assim inactivado, forma o princípio activo e é misturado numa cuva com hidróxido de alumínio no seio de tampão fisiológico contendo mercuriotiolato de sódio.

Wilson

Composição da valência de VHD

Cada dose da vacina de valência VHD contém:

- Virus VHD inativado, estirpe AG₈₈..... q. s. para se obter
no mínimo 5 DV90
- Al⁺⁺⁺ (sob a forma de hidróxido)..... 0,35 mg[±] 0,7 mg
- Mercuriotiolato de sódio, no máximo.....0,02 mg
- Formaldeído livre, no máximo.....0,075 mg
- Kanamicina, no máximo.....0,30 mg
- Vancomicina, no máximo.....0,03 mg
- Polimixina, no máximo.....0,06 mg
- Tampão fisiológico, q. s. para0,2 ml

8
W. J. ...

2º) Preparação da valência de Shope

A estirpe de fibroma da Shope sofreu passagens sucessivas de amplificação sobre a derme de coelho e depois passagens de adaptação sobre células IDL7 (células de derme de láparos). O lote de semente primária de vírus é distribuído por ampolas e depois estas são liofilizadas e conservadas a baixa temperatura, inferior a 40° C.

O vírus é multiplicado sobre células IDL7 (células de derme de láparo). Efectua-se a recolha quatro dias mais tarde.

A valência é liofilizada.

Composição da valência de Shope

Cada dose de vacina da valência de Shope contém:

- Vírus de Shope, titulando após a reconstituição com a valência de VHD, no máximo10^{2,7} DICC50
- Sacorose, no máximo7,5 mg
- Albumina bovina, no máximo.....1,0 mg
- Kanamicina, no máximo0,05 mg
- Polimixina, no máximo0,015 mg

W. J. ...

3º) Preparação da valência da mixomatose de SG₃₃

O vírus SG₃₃ é proveniente de uma estirpe de fibroma da mixomatose isolada num coelho doente com mixomatose. Foi submetido a passagens através de coelhos e depois através de ovos embrionários, através de células de rins de coelho a temperaturas decrescentes até 33°C e finalmente através de células de embriões de galinha. A estirpe foi seguidamente submetida a passagens suplementares através de células de embriões de galinha EOPS. O lote de semente primária viral é distribuído por ampolas e depois liofilizado e armazenado a - 40°C.

Composição da valência de SG₃₃

Cada dose de vacina contém:

- Vírus SG₃₃ com um título que, após reconstituição com a valência de VHD, é igual a, no máximo10^{2,0} DICC50
- Sacarose, no máximo8,2 mg
- Albumina bovina, no máximo.....1,1 mg
- Kanamicina, no máximo.....0,055 mg
- Vancomicina, no máximo.....5,5 µg

Wilson
10

4º) Dispositivo de acordo com a invenção

O dispositivo de acordo com a presente invenção compreende, por um lado, um aparelho de administração por jacto e, por outro lado, uma fonte para alimentação de vacina no referido aparelho.

O aparelho de administração por jacto, de tipo completamente clássico, compreende uma pega (1) por cima da qual está instalado um corpo (2) em cuja extremidade anterior se encontra colocada numa câmara (3) com um volume igual a 0,2 ml. A câmara (3) prolonga-se através dum filtro (4) até uma pluralidade de canais de ejeção (5) extremamente finos que atravessam a cabeça de injeção múltipla (6) do aparelho. O mecanismo que permite ejectar a dose contida na câmara e que forma os jactos de alta pressão compreende um êmbolo (8) que penetra na câmara, e pode ser de um tipo qualquer, tendo sido descritos na técnica anterior mecanismos de vários tipos.

Os mecanismos deste género compreendem geralmente uma mola que empurra o êmbolo (7) para diante e um meio motor, eléctrico, pneumático ou manual que permite puxar o êmbolo para trás para uma posição em que fica bloqueado para ser libertado quando se faz actuar um gatilho (8).

A alimentação de vacina à câmara do aparelho efectua-se com o auxílio de um recipiente contendo doses múltiplas (9) fixado na parte superior do aparelho e ligado com a câmara (3) por intermédio de um canal conveniente de tal maneira que, quando se realiza o movimento de expulsão do êmbolo (7) para diante, se interrompe a comunicação com esta fonte ao mesmo tempo que o conteúdo de 0,2 ml da câmara é expulso sob a forma de três jactos enquanto que, pelo contrário, o retorno do êmbolo para trás, depois da administração da dose, provoca a

W. J. J. J.

11

aspiração e o enchimento da câmara com a vacina proveniente do recipiente (9). A pressão do jacto é da ordem de 100 bar.

5º) Utilização do recipiente do dispositivo de acordo com a presente invenção contendo apenas a valência de VHD

Constituem-se dois grupos de coelhos:

- grupo 1 : 10 coelhos
- grupo 2 : 3 coelhos

Cada coelho do primeiro grupo recebe uma dose de 0,2 ml por via intradérmica no pavilhão de uma das orelhas graças a dois movimentos do gatilho que aplicam 0,1 ml em dois locais de injeção diferentes e provocam uma distribuição intradérmica da dose de 0,2 ml em seis pontos de injeção.

Sete dias depois da vacinação, os coelhos dos grupos 1 e 2 recebem, cada um, por via intramuscular 10^2 DL₅₀ da estirpe de vírus a ensaiar.

Os coelhos são observados quotidianamente. São autopsiados ao fim de sete dias depois do ensaio. Os critérios anatômico-patológicos tomados em consideração são: hepatite, pneumonia hemorrágica e hipertrofia do timo. A presença do vírus ensaiado é investigada nos fígados por hemaglutinação.

W. F. ...

Os dez coelhos do grupo 1 mantiveram-se de perfeita saúde e não apresentaram nem sintomas nem lesões ao fim dos setedais após a infecção, enquanto os três coelhos utilizados como testemunhas do grupo 2 morreram ao fim de três dias após a inoculação do vírus. A investigação da presença de vírus nos dez coelhos do grupo 1 revelou-se negativa.

6º) Preparação e estudo de uma vacina bivalente

Associa-se um volume de dose da valência de VHD, preparada de acordo com o Exemplo 1, com uma dose da valência de Shope preparada de acordo com o Exemplo 2. A associação efectua-se retomando a valência de Shope liofilizada no meio líquido da valência de VHD. A valência de Shope poderia ser substituída pela valência de SG₃₃.

A administração realiza-se exactamente da mesma maneira que no Exemplo 5.

**R E I V I N D I C A Ç Õ E S:**

1a. Dispositivo de vacinação de coelhos por via parentérica, caracterizado pelo facto de compreender um aparelho de administração por jacto (6) adequado para a distribuição intradérmica, por meio de vários jactos separados (5), de doses individuais de vacina com um volume da ordem de grandeza de 0,2 ml, compreendendo uma fonte de alimentação (9) que contém a referida vacina condicionada de modo que cada volume da vacina possui o título protector.

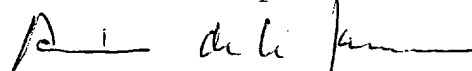
2a. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de ser apropriado para injectar a dose em dois tempos, mediante aplicação de dois volumes sucessivos da ordem de grandeza de 0,1 ml de vacina cada um.

3a. Dispositivo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 e 2, caracterizado pelo facto de distribuir a vacina sob a forma de, pelo menos, três jactos.

4a. Dispositivo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo facto de a pressão dos jactos estar compreendida entre cerca de 90 e 110 bar.

Lisboa,

O Agente Oficial da Propriedade Industrial



AMÉRICO DA SILVA CARVALHO
Agente Oficial da Propriedade Industrial
Rua Marquês de Fronteira, Nº 127-2º
1000 LISBOA

2
Américo

cultura tissular do vírus VHD inactivada, caracterizada pelo facto de possuir um título protector num volume da ordem de grandeza de 0,2 ml.

6a. Vacina de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo facto de a substância veicular auxiliar ser hidróxido de alumínio.

7a. Vacina de acordo com uma qualquer das reivindicações 5 ou 6, caracterizada pelo facto de a dose possuir um título da ordem de SDV 90 num volume igual a 0,2 ml.

8a. Vacina de acordo com uma qualquer das reivindicações 5 a 7, caracterizada pelo facto de compreender, pelo menos, uma outra valência viral ou bacteriana.

9a. Vacina de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo facto de, no meio liquido da valência VHD, compreender uma valência de misomatose e, nomeadamente, a valência de Shope vivo ou uma valência homóloga, tal como SG₃₃.

Lisboa, 1993-05-05

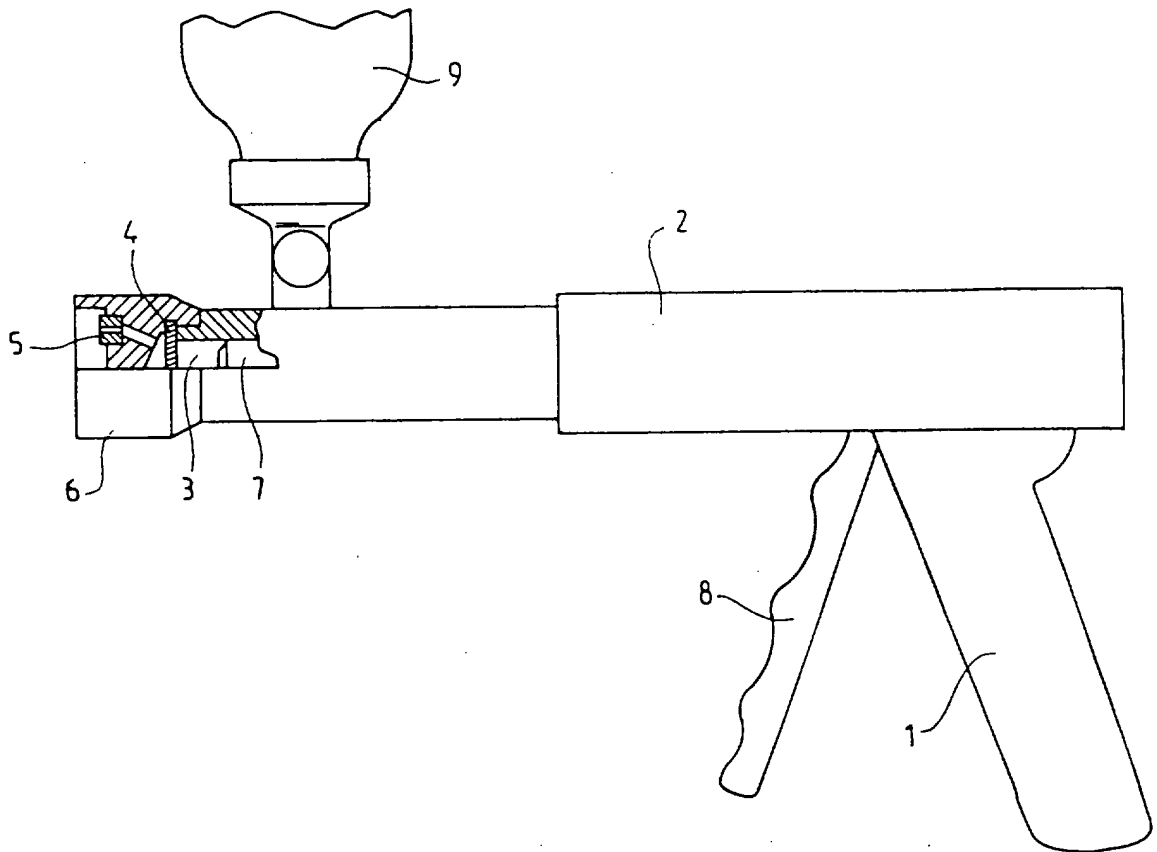
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

Américo da Silva Carvalho

Américo da Silva Carvalho
Agente Oficial da Propriedade Industrial
Rua Marquês de Fronteira, Nº 127-2º
1000 LISBOA-Tels. 3877373-3877453

DESENHO ÚNICO

W. Merieux



Rhône Merieux, S.A.