**PCT** WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| (51) Internationale Patentklassifikation 4 : | | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 90/05536 |
|---|---|---|
| A61K 39/00, A23K 1/16, 1/18<br>A23L 1/30 | A1 | (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 31. Mai 1990 (31.05.90) |

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE88/00724

(22) Internationales Anmeldedatum: 18. November 1988 (18.11.88)

(71)(72) Anmelder und Erfinder: TEICHMANN, Reinhard [DE/DE]; Drosselweg 81, D-7417 Pfullingen (DE). LIEBICH, Hans-Georg [DE/DE]; Germaniastr. 5, D-8000 München 40 (DE).

(74) Anwalt: WÄCHTERSHÄUSER, Günter; Tal 29, D-8000 München 2 (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK, FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US.

Veröffentlicht
*Mit internationalem Recherchenbericht.*

(54) Title: PRODUCTS AND PROCESS FOR INCREASING THE GROWTH RATE AND/OR UTILIZATION OF FODDER OR FOODSTUFFS AND/OR RESISTANCE IN ANIMALS AND HUMANS

(54) Bezeichnung: ERZEUGNISSE UND VERFAHREN ZUR STEIGERUNG VON WACHSTUMSGESCHWINDIGKEIT UND/ODER NUTZUNG VON FUTTER- ODER NAHRUNGSMITTELN UND/ODER RESISTENZ BEI TIEREN UND MENSCHEN

(57) Abstract

Products and process for increasing the growth rate and/or utilization of fodder or foodstuffs and/or resistance in animals, in particular monogastric animals, animals with a rumen for digestion of cellulose, poultry, and in humans, characterized by at least one antigen for immunization of animals or humans and prior and/or concomitant and/or subsequent gastrointestinal application, and/or at least one immunostimulating and/or immunosuppressing agent.

(57) Zusammenfassung

Erzeugnisse und Verfahren zur Steigerung von Wachstumsgeschwindigkeit und/oder Nutzung von Futter- oder Nahrungsmitteln und/oder Resistenz bei Tieren, insbesondere monogastrischen Tieren, Tieren mit Zellulose-Verdauung im Pansen, Nutzgeflügel, und Menschen, gekennzeichnet durch mindestens ein Antigen zur Immunisierung von Tieren bzw. Menschen und vorherigen und/oder gleichzeitigen und/oder folgenden gastrointestinalen Applikation und/oder mindestens ein immun-stimulierendes und/oder immun-supprimierendes Agens.

*LEDIGLICH ZUR INFORMATION*

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| AT | Österreich | ES | Spanien | ML | Mali |
| AU | Australien | FI | Finnland | MR | Mauritanien |
| BB | Barbados | FR | Frankreich | MW | Malawi |
| BE | Belgien | GA | Gabon | NL | Niederlande |
| BF | Burkina Faso | GB | Vereinigtes Königreich | NO | Norwegen |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | RO | Rumänien |
| BJ | Benin | IT | Italien | SD | Sudan |
| BR | Brasilien | JP | Japan | SE | Schweden |
| CA | Kanada | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | SN | Senegal |
| CF | Zentrale Afrikanische Republik | KR | Republik Korea | SU | Soviet Union |
| CG | Kongo | LI | Liechtenstein | TD | Tschad |
| CH | Schweiz | LK | Sri Lanka | TG | Togo |
| CM | Kamerun | LU | Luxemburg | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| DE | Deutschland, Bundesrepublik | MC | Monaco | | |
| DK | Dänemark | MG | Madagaskar | | |

# Erzeugnisse und Verfahren zur Steigerung von Wachstumsgeschwindigkeit und/oder Nutzung von Futter- oder Nahrungsmitteln und/oder Resistenz bei Tieren und Menschen

Die Erfindung betrifft Erzeugnisse und Verfahren gemäß dem Oberbegriff der Ansprüche 1 und 11, 32 und 33.

Die seit vielen Jahrzehnten eingesetzten Futtermittel bzw. Futtermittelzusatzstoffe und andere Verfahren zur Förderung des Wachstums der Tiere und zur Verbesserung der Nährstoffnutzung zeigen nur eingeschränkt Erfolg.

Antibiotika in Futtermitteln führen nicht nur zu irreparablen Gesundheitsschäden der Tiere durch zunehmende Bildung von resistenten Erreger-Stämmen mit der Gefahr von Sekundärerkrankungen, sondern erweisen sich auch für den Menschen als Endverbraucher der Lebensmittel tierischen Ursprungs (z.B. Fleisch, Milch, Butter, Eier) als höchst gesundheitsgefährdend.

Hormone schädigen noch stärker u.a. aufgrund ihrer anabolen Förderung der Wachstumsgeschwindigkeit die Gesundheit von Tier und Mensch.

Die genannten Wirkstoffe können zudem nicht im gewünschten Maß wieder aus dem Körper der Tiere ausgeschieden werden, d.h. sie kumulieren im Tier als Rückstande bei Fleisch, Milch, Butter und Eiern.

Die weltweite Verwendung der genannten Wirkstoffe führte in den Industrieländern zur Überproduktion minderwertiger Lebensmittel tierischen Ursprungs, deren Genuß den Menschen besonders stark gesundheitlich gefährdet.

Da die herkömmlichen Erzeugnisse und Verfahren diese zahlreichen gesundheitsschädlichen Nachteile aufweisen und keine geeigneten anderen Verfahren im Zusammenhang mit den kommerziell verwendeten Futtermitteln bekannt sind, besteht seit vielen Jahrzehnten ein dringendes Bedürfnis an neuartigen Erzeugnissen bzw. Verfahren.

ERSATZBLATT

Der jährliche Gesamtproduktionswert der Landwirtschaft allein in Deutschland übersteigt 60 Mrd. DM bei folgenden Anteilen:
- tierische Produktion über 40 Mrd. DM, davon
- Rinder über 25 Mrd. DM und
- Schweine über 11 Mrd. DM

(Horst Kräußlich, Neue Entwicklungen auf dem Gebiet der Tierzucht und deren wirtschaftliche Bedeutung, GRUR 1987, 340).

A u f g a b e der Erfindung ist daher, Erzeugnisse und Verfahren zur Steigerung von Wachstumsgeschwindigkeit bzw. Nutzung von Futter- und Nahrungsmitteln bzw. Resistenz bei Tieren und Menschen anzugeben, die biologisch wirksam und (daher) ohne jegliche Rückstandsprobleme sind.

Der Lösung der Aufgabe liegt die E r k e n n t n i s eines immun-biologischen Mechanismus zugrunde, wie durch Untersuchungen der Erfinder an Labortieren (Hunden und Ratten) und Mast-Schweinen bewiesen.

Die erfindungsgemäße L ö s u n g der Aufgabe erfolgt durch die Lehre nach dem kennzeichnenden Teil der Ansprüche 1, 11 bzw. 32, 33.

Vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung enthalten die übrigen Ansprüche.

Die erfindungsgemäße Steigerung von Wachstumsgeschwindigkeit bzw. Nutzung der Futter- bzw. Nahrungsmittel beträgt leicht errreichbar mindestens einige 10 %,

wie von den Erfindern insbesondere in der Schweinemast (vgl. weiter unten Versuche 1 und 2) nachgewiesen anhand von dort um 30,4 % gesteigerter Futtermittelnutzung.

Wissenschaftliche Erkenntnisse

Sekretion und damit Verdauung des Magens werden üblicherweise in die kephale, gastrale und intestinale Phase eingeteilt.

Säure- und Pepsin-Sekretion werden dabei am stärksten in der gastralen Phase stimuliert.

Während dieser Phase wird das antrale Hormon Gastrin als der wichtigste Stimulus für die Säure-Sekretion freigesetzt [1]. Die Säure-Sekretion ist notwendig zur Denaturierung der Proteine und ihren Abbau und auch die erste Infektionsbarriere. Die Säure, die über den Pylorus in den Bulbus duodeni gelangt, führt zur Freisetzung von Sekretin und auch in geringem Umfang Cholezystokinin [2].

Sekretin stimuliert stark die wäßrigen Komponenten der Pankreas-Sekretion und spült so die Pankreas-Enzyme heraus.

Durch diese Mechanismen wird die gesamte Kaskade der Verdauung eingeleitet.

Ein Schlüsselhormon in der gastralen Phase der Verdauung und folglich für die Induktion der Verdauungsprozesse im gastrointestinalen Trakt ist das Gastrin. Obwohl es über neurogene, mechanische und hormonale Stimuli freigesetzt wird, ist diese Freisetzung entscheidend jedoch von den einzelnen Nahrungsbestandteilen abhängig, die in den Magen gelangen. Proteine und Peptide sind die wesentlichen Substanzen in der Nahrung, die Gastrin freisetzen.

Die Erfindung geht dabei von der Erkenntnis aus, daß mit jeder Mahlzeit die Schleimhaut (Mukosa) des Magens in Kontakt mit Substanzen kommt, die im Magen-Darm-Trakt als Antigene immun-biologisch wirksam werden könnten.

Untersuchungen an Hunden

Die Erfinder haben entgegen der seit vielen Jahren gängigen Meinung [1] bei Hunden insbesondere folgendes festgestellt:

Bei nicht-immunisierten Hunden (20 Bastard-Hunden)

rief die Gabe in den Magen eines Antigens, nämlich humanes Gammaglobulin (HGG) als ein dem Hund fremdes Eiweiß, keine hormonale Stimulation hervor.

In immunisierten Hunden dagegen

kam es zu hoch-signifikanter und starker Freisetzung von Serumgastrin, gleichzeitig zu signifikanter Zunahme der Durchblutung in der Mukosa des Antrums, des Bulbus duodeni und der Duodenalmukosa nach 10 min.

Nach intragastraler Gabe von menschlichem Albumin als nicht-antigenem Protein zeigte sich keine Freisetzung von Gastrin, was die Spezifität der immunologischen Reaktion beweist.

Wenn der Grad der Immunisierung abnahm, etwa 8 Wochen nach der letzten Boosterung, erfolgte nach Gabe von HGG in den Hundemagen nur noch eine geringfügige Freisetzung von Gastrin. Reimmunisierung führte wieder zu signifikantem Gastrin-Anstieg.

Zusätzlich konnte gezeigt werden, daß die Gabe von kommerziellem Hundefutter vor und nach der Immunisierung mit HGG keinerlei Änderungen in der Gastrinfreisetzung ergab.

Die Gastrin-Freisetzung wurde im weiteren verglichen mit derjenigen nach bekannter Proteinstimulation wie kommerzieller Formular-Diät zur enteralen Ernährung von Menschen (Biosorbin$^{R}$) mit 5 g Proteinanteil, aufgelöst im gleichen Volumen. Dabei ergab sich fast keine Hormonfreisetzung, obwohl der Anteil an Proteinen und Peptiden, berechnet auf molarer Basis, größer im Biosorbin$^{R}$ ist als in der HGG-Lösung.

Andererseits führte die Gabe von 5 g bovinem Serum Albumin (BSA), einem dem Hund bekannten Protein, zu signifikanter Stimulation entsprechend der nach Hundefutter.

Auch die Sekretin-Freisetzung wurde verglichen.

Es kam zu starker Stimulation des Sekretins nach Gabe von 1 g HGG bei immunisierten Tieren, genau so stark, wie nach einer Futterstimulation.

Nach Gabe von BSA kam es allerdings zu keiner Sekretin-Freisetzung, wahrscheinlich bedingt durch die hohe Pufferkapazität dieser Substanz.

Cardiovasculäre und respiratorische Parameter:

Es kam zu keinerlei signifikanten Veränderungen des Herz-Minuten-Volumens, des Blutdrucks und der Blutgase bei beiden Gruppen von Tieren während der Studie, d.h. weder in immunisierten noch in nicht-immunisierten Tieren mit und ohne Antigengabe.

Es wurden keinerlei Einflüsse auf die respiratorischen Funktionen beobachtet.

Untersuchungen an Ratten

Das erfindungsgemäß erkannte Phänomen der immunologischen Stimulation der Verdauung wurde auch bei Ratten von den Erfindern nachgewiesen.

Anwendung der Untersuchungen

Die verbesserte Verdauung und Verstoffwechselung des Eiweißes, das als Antigen benutzt wurde (und aller Eiweiße im Futter), hängt von den Bauchspeicheldrüsen-Enzymen ab.

Dieses Phänomen läßt sich dadurch erklären, daß die gesamte gastroenteropankreatische Kaskade immunologisch stimuliert werden kann:

- Es beginnt mit der Gastrin-Freisetzung,
- gefolgt von der Säure- und Schleim-Produktion,
- die schließlich zu einer Sekretin-Freisetzung mit allen ihren Effekten führt.

Die Entdeckung des immunologischen Mechanismus zur Stimulation der Verdauungsfunktionen bedeutet einen neuen wichtigen Beitrag, um wirksam die Verdauung zu steuern.

Dieser Mechanismus bedient sich physiologischer Prozesse;
er ist "biologischer",
seine Wirksamkeit wurde in Feldversuchen (vgl. weiter unten) unter ökonomisch relevanten Bedingungen nachgewiesen.

Eine verbesserte Futter- oder Nahrungs-Nutzung ist von größter Wichtigkeit für Tier und Mensch mit ähnlich funktionierendem gastrointestinalen System, das ähnlich auf diesen erfindungsgemäß erkannten immunologischen Mechanismus reagiert. Die gleichartige Reaktion in Hund, Ratte und Schwein (vgl. unten) beweist dies.

Das herausragende Merkmal des entdeckten, der Erfindung zugrundegelegten, Mechanismus ist die stark gesteigerte Verdauungsleistung durch Induktion von vor allem Magen- und insbesondere Bauchspeicheldrüsen-Sekretion:

Gelangen in den Magen geringe Mengen des Antigens, gegen das das Tier immunisiert worden war, stellen diese einen sehr starken Stimulus gastrointestinaler Funktionen dar. Gastrin und Sekretin werden im folgenden freigesetzt, Magen- und Bauchspeicheldrüsen-Sekretion steigen an. Diese Vorgänge zeigen, daß geringe Mengen z.B. eines Proteins bei dagegen immunisierten Tieren ein starkes Ansteigen der Verdauungsleistung hervorrufen.

Für die Stimulation der Verdauung über diese immunologischen Mechanismen ist nicht die Menge der aufgenommenen Nahrung entscheidend, sondern die Zusammensetzung der Nahrung: Die Nahrung muß z.B. das Protein enthalten, das der Magen immunologisch erkennen kann. Dieser immunologische Stimulus ist sogar größer als der durch Vagusnerv, Hormone oder Dehnung des Magens ausgelöste. Diese Erkenntnisse der Erfinder über den immunologischen Mechanismus sind die wissenschaftliche Grundlage der Wachstumssteigerung und der Verbesserung der Futter- bzw. Nahrungsmittelnutzung

Die Behandlung beinhaltet folglich die Verwendung einer natürlich vorkommenden oder einer synthetischen Substanz, die entweder bereits im Futter oder in der Nahrung des Menschen vorhanden ist oder zugesetzt werden kann; vorausgesetzt, daß das Tier oder der Mensch gegen diese spezielle Substanz sensibilisiert wird. Eine orale Sensibilisierung geschieht vorwiegend nur beim Neugeborenen oder beim Frühgeborenen. Die Behandlung besteht nun darin, daß eine biologische (d.h. natürlich vorkommende) oder synthetische Substanz (oder Hapten), gegen die der Organismus immunisiert wird, im Futter oder in der Nahrung, im Trinkwasser oder anderen Flüssigkeiten als feste oder flüssige Form als Tablette, Bolus als Granula oder in Säften, Sirup oder Melasse oder Soßen gegeben wird. Zusätzlich kann die Gabe allein oder in Kombination mit anderen bereits geprüften oder generell als allgemein sicher anerkannten Substanzen oder Nahrungsmitteln, die routinemäßig für ähnliche oder andere Gesundheitszwecke od. dgl. verwandt werden, erfolgen.

Die Menge an biologisch aktivem Zusatz, d.h. z.B. Protein oder Hapten, als Antigen, die benötigt wird, hängt ab von:

- Zusammensetzung des Futters oder der Nahrung,
- Spezies,
- Alter,
- Geschlecht und
- Zucht behandelter Individuen oder Populationen,
- Dosis und Dauer der Immunisierung.

Als Richtlinie sei folgende Erfahrungs-Dosis angegeben:
1 g Eiweiß in 100 g flüssigem Futter für die intragastrale Stimulation.

Das Vorhandensein von Antikörpern aus Immunisierungen ist Voraussetzung für die Wirksamkeit der intragastralen Antigenapplikation.

ERSATZBLATT

Agentien mit immun-stimulierender oder immun-supprimierender Wirkung

Es gibt Gruppen biologischer und synthetischer Substanzen sowie auch Produkte aktivierter Zellen, die auf das Immunsystem stimulierend oder supprimierend wirken.

Dabei wirken diese Agentien über
T-Lymphozyten, B-Lymphozyten, Makrophagen oder natürliche Killerzellen, vgl. Ansprüche 12 und 13.

Die Erfindung ist aber nicht auf bereits bekannte Agentien beschränkt, die in den Ansprüchen 12 und 13 angegeben sind.

Die Agentien können für sich oder in Kombination mit denen von Anspruch 1 gegeben werden.

Einige derartige Agentien wurden bereits klinisch erfolgreich eingesetzt, insbesondere

die immun-stimulierenden Agentien
- BCG bei Mammakarzinom, Melanom, Lymphosarkom und Bronchialkarzinom;
- Bestatin bei Magen- und Mammakarzinom;
- Interferone bei Hepatitis-B, Herpes Zoster und Cytomegalie;
- Thymushormone bei Immundefekten;

das immun-supprimierende Agens
- Cyclosporin häufig bei Organtransplantationen.

Andere derartige Agentien sind zumindest in vitro getestet worden.

A n w e n d u n g der Erfindung

Optimale Ergebnisse werden erzielt bei der Mast von Tieren zur Fleisch-Erzeugung, nämlich Verkürzung der Mastdauer bei geringerem Futterverbrauch bis zum Erreichen des Schlachtendgewichts.

Zusätzlich fördert dieser immun-biologisch wirksame, wachstumsfördernde Effekt die Resistenzmechanismen im Körper, insbesondere bei Streß, durch spezifische und unspezifisch wirkende Abwehrsysteme peripher lymphatischer Organe und zirkulierender Lymphozyten in Blut und Lymphe.

Versuch 1 (Pilotversuch)

In diesem Vorversuch wurden praxisbezogen in einem Schweinemastbetrieb Ferkel nach Absetzen von den Muttertieren mit Molkeeiweiß immunisiert. Danach erhielten die Tiere Molke im Trinkwasser zugesetzt.

Obwohl alle Tiere (n=20) an einer infektiösen Darmerkrankung litten, wurde das Wachstum der Tiere nur in den 10 unbehandelten Kontrolltieren durch die Infektion behindert. Nach Abklingen der Infektion setzte bei den behandelten Tieren eine noch höhere Wachstumsgeschwindigkeit ein.

Die tägliche Gewichtszunahme bis zum Schlachtgewicht betrug 675 g in der behandelten Gruppe und 600 g in der unbehandelten Gruppe.

Die Futterverwertung, d.h. die Menge Futter/kg, die zur Steigerung des Körpergewichts um 1 kg benötigt wurde, war 1 : 2,45 in der behandelten Gruppe gegenüber 1 : 3,25 bei den Kontrollen.

In dieser Pilotstudie verbesserte sich die tägliche Gewichtszunahme um + 12,5 % und die Futterverwertung um + 24 %.

Diese gemachten Erfahrungen und Beobachtungen bildeten die Grundlage für eine zweite Versuchsserie.

Versuch 2 (Doppelblindversuch)

| | |
|---|---|
| Dauer: | 25 Wochen |
| Versuchstiere: | 44 Schweine:<br>deutsches veredeltes Landschwein,<br>22 männliche und 22 weibliche Tiere, als Ferkel in 4 Gruppen à 11 Tiere aufgeteilt. |
| Vorbehandlung und Fütterung: | Im Alter von 28 Tagen wurden die Ferkel von den Muttertieren abgesetzt.<br>Bis zur 10. Woche erhielten die Tiere handelsübliches, standardisiertes Ferkelaufzuchtfutter. |
| | Nach Absetzen wurden die Tiere einer der folgenden Gruppen zufällig zugeteilt: |
| Gruppe 1: | parenterale Sensibilisierung mit Molke und Einzelwiegen |
| Gruppe 2: | parenterale Sensibilisierung mit Molke und Bestimmung des Gruppengewichts bei Beginn und Ende des Versuchs |
| Gruppe 3: | keine Immunisierung (Kochsalzinjektion) und Einzelwiegen |
| Gruppe 4: | keine Immunisierung (Kochsalzinjektion) und Bestimmung des Gruppengewichts bei Beginn und Ende des Versuchs. |

Sensibilisierung:

Die Tiere der Gruppe 1 und 2 wurden 3 x immunisiert, im Alter von 4, 7 und 10 Wochen, durch s.c. Injektion von 1,0 ml kommerzielle, konzentrierte Milch-Protein-Lösung (Molke, Proteingehalt 10 %).

Die Tiere erhielten von der 10. Woche an ein herkömmliches, einheitliches Mastleistungsfutter und zusätzlich Molke im Trinkwasser. Damit war eine kontinuierliche enterogastrale Stimulation zwischen dem oral aufgenommenen Milchprotein und der parenteral sensibilisierten Magenschleimhaut gesichert.

Durchführung:

Jeweils 11 Schweine wurden in einem Verschlag auf Vollspaltenboden ohne Einstreu mit 2 x täglicher Flüssigfütterung (Molke und Mastfutter) und freiem Trinken (Molke im Trinkwasser) gehalten. Die verbrauchte Futtermenge und Molkemenge wurden für die jeweiligen Boxen elektronisch ermittelt und aufgezeichnet.

Wiegen der Tiere:

Alle Tiere wurden zu Versuchsbeginn, nach 10 Wochen und bei Versuchsende nach 15 Wochen als Gruppe gewogen. In Gruppe 1 und 3 wurden alle Tiere zusätzlich einzeln gewogen, jeweils am Ende der 3., 5., 7. und 11. Woche der Mast. Das durchschnittliche Gewicht / Tier und Gruppe wurde bestimmt.

Schlachtung und Bestimmung der Fleischqualität:

Alle Tiere wurden nach 15 Wochen (im Alter von ca. 25 Wochen) geschlachtet und das Fleisch entsprechend den EG-Richtlinien klassifiziert.

Ergebnisse:

Tägliche Gewichtszunahme, Gesamtkörpergewicht am Ende des Versuchs, Gewichte und Futternutzungsraten aller Gruppen sind dargestellt in

Tabelle 1 und Fig. 1 und 2 .

Die Schlachtkörperbeurteilung aller Tiere unabhängig von der Behandlung ergab nach den EG-Richtlinien die Klassifizierung E-1 (exzellent).

Die Ergebnisse des Versuchs 2 zeigen deutlich, daß nach vorausgegangener Immunisierung und nachfolgender enterogastraler Antigengabe die Futternutzung und damit die tägliche Gewichtszunahme sich erheblich steigern. Folglich sind Lebend- und Schlachtgewicht immunisierter Tiere nach 15 Wochen signifikant um + 16 % bzw. + 18,5 % gesteigert.

Diese Ergebnisse entsprechen jenen des Versuchs 1 und zeigen klar,

daß die Behandlung, d.h. Immunisierung und (nachfolgende) Applikation des Antigens mit Futter bei Tieren unter sonst gleichen Bedingungen,

nicht nur höchst wirksam ist mit um 30,4 % gesteigerter Futternutzung,

sondern auch äußerst wirtschaftlich vorteilhaft für den Mäster, da der Futterverbrauch für die Mast deutlich um 13,5 % sinkt.

Es wurden keine Nebenwirkungen mit dieser Behandlung gesehen.

Im Gegenteil, die Schweine in Gruppe 1 und 2 erholten sich von einer Virusinfektion, die Durchfall hervorrief, schneller als die Kontrolltiere; die tägliche Gewichtszunahme stieg nach überstandener Infektion sofort wieder an (Fig. 2), nicht jedoch in der Kontrollgruppe.

Diese Ergebnisse und Untersuchungen, die unter Feldbedingungen in beiden Versuchen gemacht wurden, beweisen deutlich, daß die Erfindung - basierend auf Untersuchungen an Labortieren - erfolgreich in der Tierproduktion angewendet werden kann.

Literatur:

[1] Grossman, M.I. (1981):
Regulation of gastric acid secretion
In: Physiology of the Gastrointestinal Tract
Ed.: L.R. Johnson. Raven Press, New York, 659 - 671

[2] Chey, W.Y., Lee, Y.H. (1978):
Plasma secretin concentration in fasting and postprandial state in man
Digest. Dis. 23, 981

ERSATZBLATT

Tabelle 1

Gewichtszunahme und Futternutzung bei
mit Molke immunisierten und Kontroll-Tieren (Schweinen)
während 15-wöchiger Mast

| Gruppen & Behandlung | n | Gewichts-zunahme/ Tag (g) | Futter-nutzung | Futter-verbrauch (kg) | nach 15 Wo. Lebend-gewicht(kg) | Schlacht-gewicht(kg) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 + 2 immunisiert mit Molke | 22 | 604 | 2,75 | 175,0 | 97,7[a] | 81,2[a] |
| 3 + 4 Kontrolle | 22 | 530 | 3,95 | 202,4 | 84,2[b] | 68,5[b] |
| Differenz (%) 1+2 vs. 3+4 | | 74 (+14) | 1,20 (+30,4) | 27,4 (-13,5) | 13,5 (+16,0) | 12,7 (+18,5) |

a vs. b: $p < 0,05$ (Wilcoxon-Test für nicht-parametrische Verteilungen)

b mangels Unterschieden innerhalb jeweils der Gruppen 1 + 2 bzw. 3 + 4 sind die Ergebnisse zusammengefaßt

Patentansprüche

1. Erzeugnis zur Steigerung von
   - Wachstumsgeschwindigkeit und/oder
   - Nutzung von Futter- oder Nahrungsmitteln und/oder
   - Resistenz

   bei
   - Tieren, insbesondere
     - monogastrischen Tieren,
     - Tieren mit Zellulose-Verdauung im Pansen,
     - Nutzgeflügel, und
   - Menschen,

   g e k e n n z e i c h n e t durch
   - mindestens ein Antigen zur
     - Immunisierung von Tieren bzw. Menschen und
     - vorherigen und/oder gleichzeitigen und/oder folgenden gastrointestinalen Applikation.

2. Erzeugnis nach Anspruch 1,
   g e k e n n z e i c h n e t durch
   - ohnehin in Futter- oder Nahrungsmitteln enthaltene Antigene.

3. Erzeugnis nach Anspruch 1 oder 2,
   g e k e n n z e i c h n e t durch
   - Antigen-Konzentration zur Immunisierung von
     - 1 - 500 mg/kg Körpergewicht.

4. Erzeugnis nach einem der vorhergehenden Ansprüche
   - zur zeitlich abgestuften Anwendung.

ERSATZBLATT

5. Erzeugnis nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch g e k e n n z e i c h n e t , daß
   - die Antigene sind:
     - tierischen, pflanzlichen, viralen oder bakteriellen Ursprungs,
       - insbesondere
       - Aminosäuren,
       - Peptide,
       - Proteine,
       - Skleroproteine,
       - globuläre Proteine,
       - Histone,
       - Albumine,
       - Globuline,
       - Proteide,
       - Nucleinsäuren,
       - Nucleoside und Nucleotide,
       - Porphyrine und Zellhämine,
       - Lipide,
       - Phospolipide,
       - Glykolipide,
       - Lipoproteine,
       - Fettsäuren,
       - Cerebroside und Ganglioside,
       - Isoprenoidlipide;
       - Steroide und Carotinoide,
       - Polyprenole, Polyprenylchinone,
       - Monosaccharide,
       - Glykoside,
       - Oligosaccharide und Polysaccaride,
       - Glykogen,
       - Homoglykane,
       - Heteroglykane und Glykoproteine,
     - Mikroorganismen,
     - Protozoen.

6. Erzeugnis mit
   - Bestandteilen und/oder
   - Produkten,
     - insbesondere Stoffwechsel- oder Abbau-Produkten,

   der Antigene nach Anspruch 5.

7. Erzeugnis nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch g e k e n n z e i c h n e t , daß
   - die Antigene sind
     - derivate Antigene,
       - insbesondere Halbantigene.

8. Erzeugnis nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch g e k e n n z e i c h n e t , daß
   - die Antigene sind:
     - synthetische Proteine,
       - vorzugsweise
       - Peptide,
         - insbesondere
         - Homopolymere,
         - statistische oder alternierende Copolymere,
         - Blockpolymere,
         - Pfropf-Copolymere,
     - mit Antigen-Determinanten zum Auslösen einer Immunantwort.

9. Erzeugnis nach Anspruch 8, dadurch g e k e n n z e i c h n e t , daß
   - die Antigene sind
     - Haptene,
       - insbesondere
       - Nitrophenylessigsäure (NIP),
       - 2-4 Dinitrofluorobenzol (DNP).

10. Erzeugnis nach einem der Ansprüche 5 - 9,
dadurch g e k e n n z e i c h n e t , daß
- die Antigene
- als Haptene an ein Trägerprotein gekoppelt sind.

11. Erzeugnis zur Steigerung von
- Wachstumsgeschwindigkeit und/oder
- Nutzung von Futter- oder Nahrungsmitteln und/oder
- Resistenz
bei
- Tieren, insbesondere
  - monogastrischen Tieren,
  - Tieren mit Zellulose-Verdauung im Pansen,
  - Nutzgeflügel, und
- Menschen,
g e k e n n z e i c h n e t durch
- mindestens ein
- immun-stimulierendes und/oder
- immun-supprimierendes
Agens.

12. Erzeugnis nach Anspruch 11,
dadurch g e k e n n z e i c h n e t , daß
- die immun-stimulierenden Agentien sind:
  - BCG,
  - Wax D,
  - Water Soluble Adjuvant (WSA),
  - Muramyl-Dipeptid (MDP),
  - Methanol Extraction Residue (MER),
  - Bestatin,
  - Lentinan,
  - Glukane,
  - Levamisol,
  - Isoprinosin,
  - Azimexon,
  - MVE-2,
  - Poly I-C,
  - NP 15392,
  - Picibanil,
  - Biostim,
  - Transferfaktor,
  - Interferone,
  - Interleukine,
  - Thymushormone,
  - Retinol,
  - Lipopolysaccharide (LPS),
  - Bordetella pertussis,
  - F-1686,
  - NSC 208828,
  - Corynebacterium parvum,
  - Tuftsin.

13. Erzeugnis nach Anspruch 11,
dadurch g e k e n n z e i c h n e t , daß
- die immun-supprimierenden Agentien sind:
  - Cyclosporin,
  - mono- und/oder polyklonale Antikörper gegen T-Zellen-Differenzierungs-Antigen,
  - Immunglobuline,
  - Bluttransfusionen,
  - mono- und/oder polyklonale Antikörper gegen Tumor-assoziierte Antigene,
  - Tumor-Nekrose-Faktor.

14. Erzeugnis nach gleichzeitig
- einem der Ansprüche 1 - 10 und
- einem der Ansprüche 11 - 13.

ERSATZBLATT

15. Erzeugnis nach einem der vorhergehenden Ansprüche
    - als Allein- oder Ergänzungs- Futter- bzw. Nahrungsmittel.

16. Erzeugnis nach Anspruch 15
    - in fester oder flüssiger Form.

17. Erzeugnis nach einem der vorhergehenden Ansprüche
    - zur enteralen Applikation
    - in fester oder flüssiger galenischer Zubereitung,
      - vorzugsweise als Pulver, Granulat, Körner, Tablette oder Bolus.

18. Erzeugnis nach einem der Ansprüche 1 - 16
    - als Trinkwasser oder anderes Getränk oder flüssiges Futtermittel.

19. Erzeugnis nach einem der Ansprüche 1 - 15
    - zur ein- oder mehrfachen parenteralen Applikation,
      - vorzugsweise muskulär und/oder subcutan,
    - in gebrauchsfertigen Einheiten,
      - vorzugsweise zu 1 - 5 ml steril verpackt,
      - ggf. mit verträglichen Hilfsstoffen.

20. Erzeugnis nach einem der Ansprüche 1 - 15
    - zur ein- oder mehrfachen parenteralen Applikation,
      - vorzugsweise muskulär und/oder subcutan,
    - in größeren gebrauchsfertigen Einheiten,
      - vorzugsweise zu 10, 100 oder 1000 ml steril verpackt,
      - ggf. mit verträglichen Hilfsstoffen.

21. Erzeugnis nach Anspruch 19 oder 20,
g e k e n n z e i c h n e t durch
- Antigen-Konzentration zur Immunisierung durch parenterale Applikation von
  - ca. 1 - 100 mg/kg Körpergewicht je Injektion.

22. Erzeugnis nach einem der vorhergehenden Ansprüche
- zur Applikation kurze Zeit vor und/oder nach Geburt.

23. Erzeugnis nach einem der vorhergehenden Ansprüche
- zur mehrfachen parenteralen Applikation bei Tieren,
  - insbesondere Schweinen, Ferkeln, Jungschweinen; Rindern, Kälbern; Küken.

24. Erzeugnis nach Anspruch 23 für
- erste Injektion innerhalb 4 Wochen nach Geburt,
- zweite Injektion ca. 6 Wochen nach Geburt und ggf.
- dritte Injektion etwa bei Futterumstellung.

25. Erzeugnis nach einem der Ansprüche 1 - 22
- zur Applikation bereits beim
- Muttertier bzw.
- nicht geschlüpften Küken über das Ei.

26. Erzeugnis nach einem der Ansprüche 1 - 21
- zur Applikation bei adulten Tieren,
  - vorzugsweise Schweinen, Rindern und Nutzgeflügel.

27. Erzeugnis nach einem der Ansprüche 1 - 19,
g e k e n n z e i c h n e t durch
- Antigen-Konzentration zur enteralen Applikation von
  - ca. 2 - 500 mg/kg Körpergewicht je Tag.

28. Erzeugnis nach Anspruch 27
    - zur Applikation kontinuierlich, gesondert oder fraktioniert
    - durch Futtermittel oder Trinkflüssigkeit.

29. Erzeugnis nach einem der Ansprüche 26 - 28,
    dadurch g e k e n n z e i c h n e t , daß
    - die Antigene gemischt sind mit
      - festen oder flüssigen Futtermitteln oder
      - galenischen Hilfs- und Zusatzstoffen,
      - ggf. zur Applikation auf Schleimhäute.

30. Erzeugnis nach einem der vorhergehenden Ansprüche
    - für Haustiere
      - zur Produktion von
        - insbesondere
        - Lebensmitteln tierischen Ursprungs,
        - Wolle.

31. Erzeugnis nach einem der vorhergehenden Ansprüche
    - als natürliches Futtermittel.

32. Verfahren zur Steigerung von
- Wachstumsgeschwindigkeit und/oder
- Nutzung von Futter- oder Nahrungsmitteln und/oder
- Resistenz

bei
- Tieren, insbesondere
  - monogastrischen Tieren,
  - Tieren mit Zellulose-Verdauung im Pansen,
  - Nutzgeflügel, und
- Menschen,

g e k e n n z e i c h n e t durch
- mindestens ein Antigen zur
  - Immunisierung von Tieren bzw. Menschen und
  - vorherigen und/oder gleichzeitigen und/oder nachfolgenden gastrointestinalen Applikation.

33. Verfahren zur Steigerung von
- Wachstumsgeschwindigkeit und/oder
- Nutzung von Futter- oder Nahrungsmitteln und/oder
- Resistenz

bei
- Tieren, insbesondere
  - monogastrischen Tieren,
  - Tieren mit Zellulose-Verdauung im Pansen,
  - Nutzgeflügel, und
- Menschen,

g e k e n n z e i c h n e t durch
- mindestens ein
- immun-stimulierendes und/oder
- immun-supprimierendes

Agens.

34. Verfahren nach Anspruch 32 und 33.

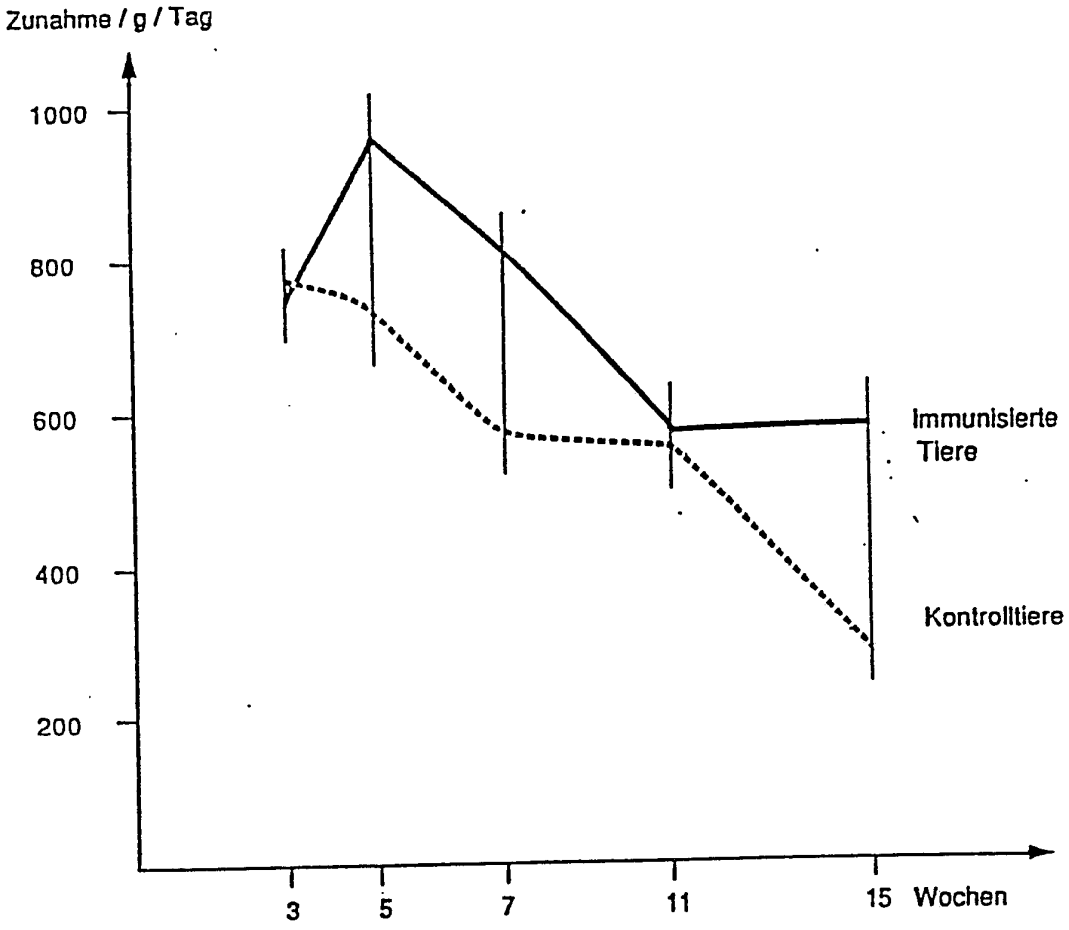



Fig. 1 Durchschnittlicher täglicher Gewichtszuwachs in g bei immunisierten Schweinen und bei Kontrolltieren während der letzten 12 Mastwochen

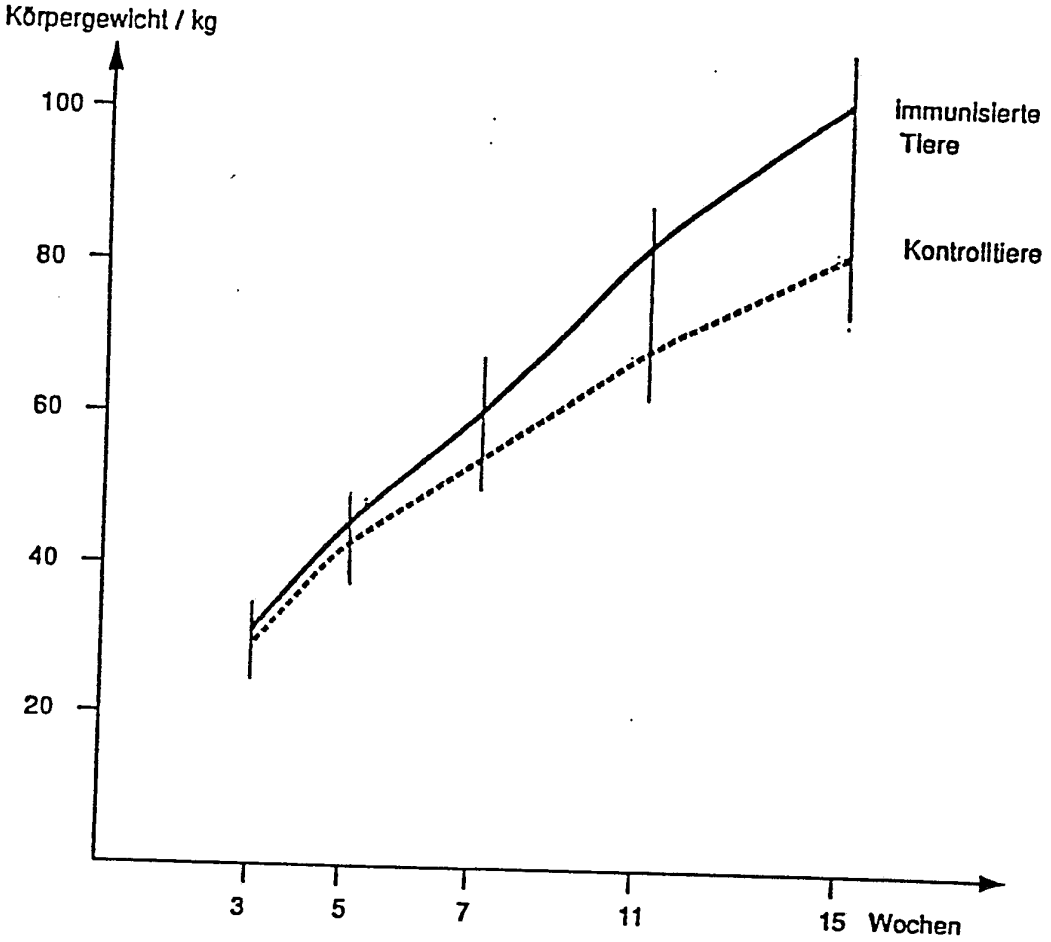



Fig. 2 Körpergewicht - Zunahme bei immunisierten Schweinen und bei Kontrolltieren während der letzten 12 Mastwochen

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/DE 88/00724

## I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) *

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int.Cl.[4]: A 61 K 39/00, A 23 K 1/16, A 23 K 1/18, A 23 L 1/30

## II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched †

| Classification System | Classification Symbols |
|---|---|
| Int.Cl.[4] | A 61 K, A 23 K, A 23 L |

Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are included in the Fields Searched §

## III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT §

| Category * | Citation of Document, ‡‡ with indication, where appropriate, of the relevant passages †† | Relevant to Claim No. †† |
|---|---|---|
| X | EP,A,0286847 (TEICHMANN,R.K. et al.) 19 October 1988 see claims 1-17, 19; page 3,line 46- page 7, line 25;page 7,line 36-page 8,line 18;examples 1-5 | 1-34 |
| X | WO,A,86/07539 (EMORY UNIVERSITY) 31 December 1986 see claims 1,3; page 21,line 27- page 22,line 2; page 22,lines 13-31;page 24,lines 28-35;page 25, lines 5-9, 16-20,29-34; page 26,lines 1-4; page 36 line 34- page 38, line 8,page 39,line 31- page 40, line 13; page 50, line 1- page 53, line 23; page 57, line 26- page 58,line 2 | 1-11,14,19-21, 23,26,32-34 |
| X | WO,A,86/03409 (LEGUERN,JAQUES) 19 June 1986, see claims, page 1,line 23- page 2, line 25 | 1,4,5,11,13,14, 19,20,32-34 |
| X | WO,A,87/04050 (LANIER INDUSTRIES,INC.) 16 July 1987, see claims 1,8,9,12-15,23-25,32; page 3,line 33- page 4,line 5;page 6,lines 5-20; page 7,line 22- page 8,line 5;page 8,line 33- page 9,line 25; page 24,line 22- page 25,line 33; page 27,line 29- page 28, line 14; examples 1-3; page 46,line 21- page 47,line 25; page 55,lines 20-24; page 69, lines 1-13;page 82,line 21- page 85, line 2 | 11,13,33 |

* Special categories of cited documents: ††

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

## IV. CERTIFICATION

| Date of the Actual Completion of the International Search | Date of Mailing of this International Search Report |
|---|---|
| 13 July 1989 (13.07.89) | 13 November 1989 (13.11.89) |
| **International Searching Authority** | **Signature of Authorized Officer** |
| European Patent Office | |

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)

| Category * | Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to Claim No |
|---|---|---|
| A | -- | 1-5,14-18,22,26-32,34 |
| X | EP,A,0219979 (CETUS CORPORATION) 29 April 1987,see claims 1,7-10,12;column 1,lines 1-6 -- | 11,12,33 |
| X | WO,A,88/08699 (UNILEVER) 17 November 1988,see claims 1,13; page 9, line 27- page 11,line 4; page 12, lines 20-35 -- | 1,5,14-17,22, 26-30,32,34 |
| X | GB,A,2008404 (UNILEVER) 06 June 1979,see claims 1,2, 6,7,11,20 -- | 1,5,14-18,22, 26,28-30,32,34 |
| X | The Veterinary Record, Vol.97,No.2, 12 July 1975 (GB), P.Porter et al.:"Oral immunisation and its significance in the prophylactic control of enteritis in the preruminant calf",pages 24-28 see page 24,abstract -- | 1,2,5,14-18,22, 27-32,34 |
| A | GB,A,2132466 (IMPRO PRODUCTS INC.) 11 July 1984 see title page, abstract; page 2,lines 80-91;page 3,claims 1,2,5-7 ---------- | 1,11-14,32-34 |

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET**

**V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE [1]**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☐ Claim numbers....., because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claim numbers....., 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. ☐ Claim numbers....., because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

**VI. ☒ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING [2]**

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

See form PCT/ISA/206 of 31 July 1989.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.

2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:

3. ☐ 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 claim numbers:

4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. DE 8800724 SA 25202

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 07/11/89
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| EP-A- 0286847 | 19-10-88 | DE-A- 3712890 | 27-10-88 |
| | | AU-A- 1370088 | 20-10-88 |
| | | ZA-A- 8802504 | 11-10-88 |
| WO-A- 8607539 | 31-12-86 | AU-A- 6123686 | 13-01-87 |
| | | EP-A- 0228448 | 15-07-87 |
| | | JP-T- 63501499 | 09-06-88 |
| WO-A- 8603409 | 19-06-86 | EP-A- 0203917 | 10-12-86 |
| WO-A- 8704050 | 16-07-87 | US-A- 4816252 | 28-03-89 |
| | | US-A- 4834974 | 30-05-89 |
| | | AU-A- 6754387 | 16-07-87 |
| | | EP-A- 0239722 | 07-10-87 |
| EP-A- 0219979 | 29-04-87 | US-A- 4818769 | 04-04-89 |
| | | AU-A- 6294386 | 26-03-87 |
| | | JP-A- 62123129 | 04-06-87 |
| WO-A- 8808699 | 17-11-88 | AU-A- 1611688 | 17-11-88 |
| | | EP-A- 0294941 | 14-12-88 |
| | | GB-A- 2211412 | 05-07-89 |
| GB-A- 2008404 | 06-06-79 | CA-A- 1114292 | 15-12-81 |
| | | DE-A,C 2849226 | 17-05-79 |
| | | FR-A,B 2408351 | 08-06-79 |
| | | NL-A- 7811230 | 16-05-79 |
| | | US-A- 4544548 | 01-10-85 |
| | | US-A- 4552759 | 12-11-85 |
| | | US-A- 4752475 | 21-06-88 |
| GB-A- 2132466 | 11-07-84 | None | |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 88/00724

## I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)[6]

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

Int Cl.[4] A 61 K 39/00, A 23 K 1/16, A 23 K 1/18, A 23 L 1/30

## II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff[7]

| Klassifikationssystem | Klassifikationssymbole |
|---|---|
| Int. Cl.[4] | A 61 K, A 23 K, A 23 L |

Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen[8]

## III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN[9]

| Art* | Kennzeichnung der Veröffentlichung[11], soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile[12] | Betr. Anspruch Nr.[13] |
|---|---|---|
| X | EP, A, 0286847 (TEICHMANN, R.K. et al.) 19. Oktober 1988 siehe Ansprüche 1-17,19; Seite 3, Zeile 46 - Seite 7, Zeile 25; Seite 7, Zeile 36 - Seite 8, Zeile 18; Beispiele 1-5 -- | 1-34 |
| X | WO, A, 86/07539 (EMORY UNIVERSITY) 31. Dezember 1986 siehe Ansprüche 1,3; Seite 21, Zeile 27 - Seite 22, Zeile 2; Seite 22, Zeilen 13-31; Seite 24, Zeilen 28-35; Seite 25, Zeilen 5-9,16-20,29-34; Seite 26, Zeilen 1-4; Seite 36, Zeile 34 - Seite 38, Zeile 8; Seite 39, Zeile 31 - Seite 40, Zeile 13; Seite 50, Zeile 1 - Seite 53, Zeile 23; Seite 57, Zeile 26 - Seite 58, Zeile 2 -- | 1-11,14,19-21,23,26,32-34 |
| X | WO, A, 86/03409 (LEGUERN, JAQUES) 19. Juni 1986 | 1,4,5,11,13,14,19, |

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen[10]:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung *nicht* kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

## IV. BESCHEINIGUNG

| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche | Absendedatum des internationalen Recherchenberichts |
|---|---|
| 13. Juli 1989 | 13 NOV. 1989 |
| Internationale Recherchenbehörde | Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten |
| Europäisches Patentamt | T.K. WILLIS |

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)

| Art * | Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|---|---|---|
| | siehe Ansprüche; Seite 1, Zeile 23 - Seite 2, Zeile 25 | 20,32-34 |
| | -- | |
| X | WO, A, 87/04050 (LANIER INDUSTRIES, INC.) 16. Juli 1987 siehe Ansprüche 1,8,9,12-15,23-25,32; Seite 3, Zeile 33 - Seite 4, Zeile 5; Seite 6, Zeilen 5-20; Seite 7, Zeile 22 - Seite 8, Zeile 5; Seite 8, Zeile 33 - Seite 9, Zeile 25; Seite 24, Zeile 22 - Seite 25, Zeile 33; Seite 27, Zeile 29 - Seite 28, Zeile 14; Beispiele 1-3; Seite 46, Zeile 21 - Seite 47, Zeile 25; Seite 55, Zeilen 20-24; Seite 69, Zeilen 1-13; Seite 82, Zeile 21 - Seite 85, Zeile 2 | 11,13,33 |
| A | | 1-5,14-18, 22,26-32, 34 |
| | -- | |
| X | EP, A, 0219979 (CETUS CORPORATION) 29. April 1987 siehe Ansprüche 1,7-10,12; Spalte 1, Zeilen 1-6 | 11,12,33 |
| | -- | |
| X | WO, A, 88/08699 (UNILEVER) 17. November 1988 siehe Ansprüche 1,13; Seite 9, Zeile 27 - Seite 11, Zeile 4; Seite 12, Zeilen 20-35 | 1,5,14-17, 22,26-30, 32,34 |
| | -- | |
| X | GB, A, 2008404 (UNILEVER) 6. Juni 1979 siehe Ansprüche 1,2,6,7,11,20 | 1,5,14-18, 22,26,28-30,32,34 |
| | -- | |
| X | The Veterinary Record, Band 97, Nr. 2, 12. Juli 1975, (GB), P . Porter et al.: "Oral immunisation and its significance in the prophylactic control of enteritis in the preruminant calf", Seiten 24-28 siehe Seite 24, Zusammenfassung | 1,2,5,14-18,22,27-32,34 |
| | -- | |
| A | GB, A, 2132466 (IMPRO PRODUCTS INC.) 11. Juli 1984 siehe Titelseite, Zusammenfassung; Seite 2, Zeilen 80-91; Seite 3, Ansprüche 1,2,5-7 | 1,11-14, 32-34 |
| | -------- | |

**WEITERE ANGABEN ZU BLATT 2**

## V. BEMERKUNGEN ZU DEN ANSPRÜCHEN, DIE SICH ALS NICHT RECHERCHIERBAR ERWIESEN HABEN[1]

Gemäß Artikel 17 Absatz 2 Buchstabe a sind bestimmte Ansprüche aus folgenden Gründen nicht Gegenstand der internationalen Recherche gewesen:

1. ☐ Ansprüche Nr. ....., weil sie sich auf Gegenstände beziehen, die zu recherchieren die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. ☐ Ansprüche Nr. ....., weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. ☐ Ansprüche Nr. ....., weil sie abhängige Ansprüche und nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) PCT abgefaßt sind.

## VI. ☒ BEMERKUNGEN BEI MANGELNDER EINHEITLICHKEIT DER ERFINDUNG[2]

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

Siehe Formblatt PCT/ISA/206 vom 31. Juli 1989.

1. ☒ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich der internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.

2. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich der internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren gezahlt worden sind, nämlich

3. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; sie ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

4. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche eine Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde eine solche Gebühr nicht verlangt.

Bemerkung hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☒ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

# ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

DE 8800724
SA 25202

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 07/11/89
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | | Datum der Veröffentlichung |
|---|---|---|---|---|
| EP-A- 0286847 | 19-10-88 | DE-A- | 3712890 | 27-10-88 |
| | | AU-A- | 1370088 | 20-10-88 |
| | | ZA-A- | 8802504 | 11-10-88 |
| WO-A- 8607539 | 31-12-86 | AU-A- | 6123686 | 13-01-87 |
| | | EP-A- | 0228448 | 15-07-87 |
| | | JP-T- | 63501499 | 09-06-88 |
| WO-A- 8603409 | 19-06-86 | EP-A- | 0203917 | 10-12-86 |
| WO-A- 8704050 | 16-07-87 | US-A- | 4816252 | 28-03-89 |
| | | US-A- | 4834974 | 30-05-89 |
| | | AU-A- | 6754387 | 16-07-87 |
| | | EP-A- | 0239722 | 07-10-87 |
| EP-A- 0219979 | 29-04-87 | US-A- | 4818769 | 04-04-89 |
| | | AU-A- | 6294386 | 26-03-87 |
| | | JP-A- | 62123129 | 04-06-87 |
| WO-A- 8808699 | 17-11-88 | AU-A- | 1611688 | 17-11-88 |
| | | EP-A- | 0294941 | 14-12-88 |
| | | GB-A- | 2211412 | 05-07-89 |
| GB-A- 2008404 | 06-06-79 | CA-A- | 1114292 | 15-12-81 |
| | | DE-A,C | 2849226 | 17-05-79 |
| | | FR-A,B | 2408351 | 08-06-79 |
| | | NL-A- | 7811230 | 16-05-79 |
| | | US-A- | 4544548 | 01-10-85 |
| | | US-A- | 4552759 | 12-11-85 |
| | | US-A- | 4752475 | 21-06-88 |
| GB-A- 2132466 | 11-07-84 | Keine | | |

EPO FORM P0473

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82