

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 596 307**

51 Int. Cl.:

**A61K 39/295** (2006.01)  
**A61K 39/116** (2006.01)  
**A61K 39/00** (2006.01)  
**A61K 48/00** (2006.01)  
**A01N 63/00** (2006.01)  
**A61K 39/112** (2006.01)  
**A61K 39/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2006 PCT/US2006/009618**  
87 Fecha y número de publicación internacional: **21.09.2006 WO06099561**  
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2006 E 06738652 (4)**  
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.07.2016 EP 1865984**

54 Título: **Composiciones inmunogénicas que comprenden Lawsonia intracellularis**

30 Prioridad:

**14.03.2005 US 661352 P**  
**13.03.2006 US 374350**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.01.2017**

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA, INC.**  
**(100.0%)**  
**2621 North Belt Highway**  
**St. Joseph, MO 64506, US**

72 Inventor/es:

**KROLL, JEREMY y**  
**ROOF, MIKE**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 596 307 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composiciones inmunogénicas que comprenden *Lawsonia intracellularis*

**Antecedentes**

5 Se describen vacunas de combinación o vacunas multivalentes que comprenden antígeno de *Lawsonia intracellularis* (*L. intracellularis*) y al menos otro antígeno de uno o más patógenos porcinos distintos de *L. intracellularis*. Más particularmente, se describen composiciones inmunogénicas eficaces para inducir una respuesta inmune contra la infección por *L. intracellularis* y al menos otro organismo causante de la enfermedad porcina.

10 *L. intracellularis*, el agente causante de la enteropatía proliferativa porcina (del inglés, "PPE"), afecta a casi todos los animales, incluyendo: conejos, hurones, hámsters, zorros, caballos, y otros animales tan diversos como avestruces y emús. La PPE es una enfermedad diarreica común de cerdos reproductores jóvenes y desarrollados, caracterizada por hiperplasia e inflamación del íleon y del colon. A menudo es leve y auto-limitante pero a veces causa diarrea persistente, enteritis necrótica severa, o enteritis hemorrágica con alta mortalidad.

15 La bacteria asociada con la PPE ha sido referida como "organismos similares a *Campylobacter*". S. McOrist *et al.*, Vet. Pathol., Vol. 26, 260-264 (1989). Posteriormente, la bacteria causante ha sido identificada como un nuevo género y especie taxonómicos vulgarmente referida como *Ileal symbiont* (IS) *intracellularis*. C. Gebhart *et al.*, Int'l. J. Of Systemic Bacteriology, Vol. 43, N° 3, 533-538 (1993). Más recientemente, a estas nuevas bacterias se le ha dado el nombre taxonómico de *Lawsonia* (*L.*) *intracellularis*. S. McOrist *et al.*, Int'l. J. of Systemic Bacteriology, Vol. 45, N° 4, 820-825 (1995). Estos tres nombres se han utilizado de forma intercambiable para referirse al mismo organismo que se identifica y describe en la presente memoria. Los postulados de Koch se han completado mediante la inoculación de cultivos puros de *L. intracellularis* en cerdos criados convencionalmente; se produjeron las típicas lesiones de la enfermedad, y se aisló *L. intracellularis* de las lesiones. La forma no hemorrágica más común de la enfermedad, afecta a menudo a los cerdos de 18 a 36 kg y se caracteriza por la aparición repentina de diarrea. Las heces son de acuosas a pastosas, de color marrón, o ligeramente teñidas de sangre. Después de ~2 días, los cerdos pueden expulsar heces amarillas fibrinonecroticas que se han formado en el íleon. La mayoría de los cerdos afectados se recuperan espontáneamente, pero un número significativo desarrolla enteritis necrótica crónica con emaciación progresiva. La forma hemorrágica se caracteriza por palidez cutánea, debilidad, y expulsión de heces hemorrágicas o negras, alquitranadas. Las cerdas embarazadas pueden abortar. Las lesiones pueden ocurrir en cualquier parte de la mitad inferior del intestino delgado, del ciego, o del colon pero son más frecuentes y obvias en el íleon. La pared del intestino es gruesa, y la del mesenterio puede ser edematosa. Los ganglios linfáticos mesentéricos están agrandados. La mucosa intestinal aparece gruesa y rugosa, puede estar recubierta con una membrana fibronecrótica de color marrón o amarillo, y a veces tiene hemorragias petequiales. Las heces necróticas amarillas se pueden formar en el íleon o a su paso a través del colon. La necrosis mucosal completa en casos crónicos causa la rigidez del intestino, parecido a una manguera de jardín. Las lesiones mucosales proliferativas están a menudo en el colon pero sólo se detectan mediante la inspección cuidadosa en la necropsia. En la forma profusamente hemorrágica, hay heces alquitranadas, rojizas o negras, en el colon y sangre coagulada en el íleon. En general, *L. intracellularis* es una causa particularmente importante de pérdidas en piaras de cerdos en Europa y en los Estados Unidos.

40 *L. intracellularis* es una bacteria intracelular obligada, que no puede cultivarse por métodos bacteriológicos normales en un medio de cultivo convencional y se ha pensado que requiere de células para su crecimiento. S. McOrist *et al.*, Infection and Immunity, Vol. 61, N° 19, 4286-4292 (1993) y G. Lawson *et al.*, J. of Clinical Microbiology, Vol. 31, N° 5, 1136-1142 (1993) discuten sobre el cultivo de *L. intracellularis* usando monocapas de células IEC-18 epiteliales intestinales de rata en matraces de cultivo tisular convencionales. En las Patentes de EE.UU. N°s 5.714.375 y 5.885.823 se describe el cultivo de *L. intracellularis* en células de huésped suspendidas.

45 Las cepas de bacterias atenuadas patógenas y no patógenas de *L. intracellularis* son bien conocidas en el estado de la técnica. Por ejemplo, WO 96/39629 y WO 05/011731 describen cepas atenuadas no patógenas de *L. intracellularis*. Se conocen además cepas de bacterias atenuadas de *L. intracellularis* a partir de WO 02/26250 y WO 03/00665. En particular, WO 05/011731 describe un nuevo aislado nuevo de *L. intracellularis* de origen Europeo y un método de preparación de un producto liofilizado que contiene el aislado Europeo atenuado como el producto de una vacuna. Además, WO 05/011731 en general describe una vacuna para la inmunización de un animal, que comprende el aislado avirulento de *Lawsonia intracellularis* y material antigénico procedente de otros patógenos.

55 *Actinobacillus pleuropneumonia*, también conocida como APP y *Haemophilus pleuropneumonia*, es causada por la bacteria *Actinobacillus pleuropneumonia*. Actualmente hay descritos 15 serotipos y la gravedad de los signos clínicos varían entre los diferentes serovirus y la presencia de otros factores. Los serovirus 1, 5, 9, 10, y 11 son considerados los más virulentos. Además, los serovirus 1, 9, y 11; 2, 6, y 8; y 4 y 7 pueden dar reacciones cruzadas. Son susceptibles cerdos de todas las edades. Los signos clínicos son los de una enfermedad repentina que da como resultado animales postrados y que presentan una temperatura rectal alta de 41,5° Celsius. Los animales están generalmente anoréxicos y no beben, sus extremidades se vuelven cianóticas y frías al tacto. La cianosis puede extenderse por todo el cuerpo y desarrollar antes de la muerte, dificultad respiratoria grave, a menudo con respiración bucal. Se puede ver espuma teñida de sangre en la boca y en las fosas nasales y la muerte

generalmente ocurre en el espacio de 24-48 horas. Los signos clínicos agudos incluyen un elevado porcentaje de animales en un grupo, que están deprimidos y postrados, con temperaturas rectales altas de 40,5 – 41° Celsius, anorexia, y sin ganas de beber, dificultad respiratoria grave, tos, respiración bucal, cianosis, vómitos, y aborto. Los signos clínicos sub-agudos incluyen, en un grupo de cerdos, tos intermitente, pérdida general de apetito, y reducción en el crecimiento. El serotipo 3 se presenta con artritis, endocarditis y abscesos. En piaras crónicas, puede que no se vea afectada la ganancia de peso diaria, pero se puede escuchar una tos intermitente.

Infección por *Bordetella bronchiseptica*: Cerdos asintomáticos pueden albergar en la cavidad nasal y en la tráquea a esta bacteria gram-negativa no esporulada con forma de barra. Las infecciones subclínicas son más comunes en colonias, pero pueden ocurrir rápidamente brotes epizooticos con alta morbilidad y mortalidad. La transmisión es mediante aerosol o, en su forma genital, a través de contacto sexual. La infección genital puede causar infertilidad, mortinatos, y abortos. Otras especies pueden ser portadoras asintomáticas de las vías respiratorias altas, incluyendo perros, gatos, conejos, ratas, y ratones. El contacto con estos hospedadores potenciales debería evitarse. La necropsia puede revelar consolidación pulmonar y exudado mucopurulento en el bronquio, tráquea, y oído medio.

La colitis espiroquetel es causada por la bacteria *Brachyspira pilosicoli*. Esta infección afecta generalmente a cerdos en crecimiento/finalización de 10-20 semanas de vida. Se caracteriza por una diarrea acuosa no fatal en cerdos en crecimiento que da como resultado un aumento en el número de días necesario para la finalización. La diarrea también da como resultado una reducción en la eficacia de la alimentación y produce diarrea acuosa o heces sueltas. Alrededor de la mitad de los cerdos puede mostrar diarrea de temporal a persistente, de de color marrón a verde y, de acuosa a mucosa, sin sangre. Los signos clínicos son más comunes a los 10-14 días después de mezclar y cambiar la alimentación. La disentería porcina es causada por la bacteria *Brachyspira hyodysenteriae*. En este momento hay doce serotipos conocidos. Los signos clínicos en la piara estabulada incluyen diarrea, una pérdida rápida de la condición en algunos cerdos, una apariencia peluda, deshidratación, dolor abdominal, y la muerte de uno o dos cerdos antes de que otros muestren ningún signo. En un brote importante en piaras sin exposición previa, se pueden ver afectados todos los grupos de edad, desde los lechones lactantes hasta las cerdas adultas.

La brucelosis es causada por la bacteria del género *Brucella* y se caracteriza por aborto, retención de placenta, infertilidad, orquitis en verracos y metritis grave en cerdas. En lechones, la enfermedad se caracteriza por parálisis posterior y cojera. La enfermedad en cerdos es causada casi exclusivamente por *Brucella suis* biovars 1, 2, y 3. Un número de otros mamíferos pueden portar y transmitir *Brucella suis* a cerdos. La infección se extiende rápidamente y causa muchos abortos en piaras sin vacunar. La transmisión ocurre principalmente por contacto con otros cerdos, aunque la transmisión venérea es posible. El diagnóstico serológico puede dificultarse debido a un organismo relativamente común, *Yersinia enterocolitica* O:9 que comparte un antígeno común con *Brucella* y a menudo causa resultados positivos falsos. Las lesiones post-mortem usualmente incluyen metritis y orquitis, y pueden incluir abscesos, algunas veces con foco de necrosis en el hígado.

La Diarrea Porcina Epidémica (PED) es causada por un *coronavirus* algo similar al que causa TGE. Este virus está muy extendido en Europa. El virus daña las vellosidades del intestino reduciendo la superficie de absorción, con la consiguiente pérdida de fluido e hidratación. Después de la introducción del virus dentro de una piara reproductora susceptible, se desarrolla una fuerte inmunidad a lo largo de dos a tres semanas. La inmunidad calostroal protege luego a los lechones. El virus desaparece usualmente de forma espontánea de las piaras reproductoras particularmente pequeñas (< 300 cerdas). Los brotes de diarrea agudos ocurren cuando el virus se introduce primero dentro de una población susceptible. En tales casos pueden afectarse hasta el 100% de las cerdas, mostrando una diarrea de leve a muy acuosa. Se reconocen dos cuadros clínicos: PED Tipo I, que afecta sólo a cerdos en crecimiento, mientras que el PED Tipo II afecta a todas las edades, incluyendo a cerdos lactantes y a cerdas maduras. El período de incubación es de aproximadamente 2 días y la diarrea dura de 7 a 14 días. En cerdos lactantes la enfermedad puede ser leve o grave con mortalidades de hasta el 40%. En piaras reproductoras grandes, particularmente si se mantienen en extensivo, no todas las hembras se pueden infectar la primera vez y podría haber agravamiento. Esto ocurre sólo en lechones lactantes de cerdas que no tienen anticuerpos y, por lo tanto, es esporádico.

*Clostridium* es una bacteria universal gram-positiva, de la familia clostridiaceae, que se encuentra generalmente en el suelo, pero que también aparece naturalmente en el intestino de muchos animales. Las infecciones por *C. difficile* en cerdos se caracterizan por edema mesocolónico grave, diarrea, y edema en otros tejidos tales como el hidrotórax. La enteritis por *Clostridium* en cerdos es causada por *C. perfringens*, y se caracteriza por enteritis crónica, que se acompaña por diarrea, pérdida de peso y fiebre. La infección con *C. perfringens* tipos A, B y C causan enteritis grave, disentería, toxemia y alta mortalidad en crías jóvenes. Ambos Tipos B y C producen la toxina  $\beta$  altamente necrotizante y letal que es responsable del grave daño intestinal. Esta toxina es sensible a enzimas proteolíticas, y la enfermedad se asocia con la inhibición de la proteólisis en el intestino. El calostro de la cerda, que contiene un inhibidor de la tripsina, se ha sugerido como un factor en la susceptibilidad de los lechones jóvenes. La enfermedad puede causar la muerte repentina en lechones de menos de una semana de edad, y es más común dentro de los tres días tras el nacimiento. En cerdos mayores, la enteritis por *Clostridium* causa un engrosamiento del intestino delgado haciendo que se dificulte la absorción de comida y nutrientes. Los lechones generalmente mueren como resultado de una combinación de la infección y falta de nutrientes. La muerte puede ocurrir en unas pocas horas, pero en casos menos graves pueden sobrevivir durante unos pocos días, y es posible la recuperación

a lo largo de un período de varios días. La lesión más importante en todas las especies es la enteritis hemorrágica con ulceración de la mucosa. Macroscópicamente, la porción afectada del intestino es de un color azul-púrpura oscuro y, a primera vista, parece ser un infarto asociado con torsión mesentérica. Puede examinarse el frotis de contenidos intestinales para la determinación de gran cantidad de bacterias gram-positivas, en forma de bastones, y pueden hacerse filtrados para la detección de las toxinas y posterior identificación por neutralización con antisuero específico. *Clostridium novyi* es sospechoso pero aún no se ha confirmado como una causa de muerte repentina en vacas y cerdos alimentados con dietas con un alto nivel de grano, y en los cuales no se detectaron lesiones pre-existentes en el hígado. Las toxinas letales y necrotizantes (primariamente toxina  $\alpha$ ) dañan el parénquima hepático, permitiendo así a la bacteria multiplicarse y producir una cantidad letal de toxina. Generalmente, la muerte es repentina con signos no bien definidos. Los animales afectados tienden a rezagarse detrás de la piara, adoptan la posición tumbada, y mueren en pocas horas. La mayoría de los casos ocurren en verano y a comienzos del otoño cuando la infección por trematodos del hígado alcanza su apogeo. La enfermedad es más prevalente de 1 a 4-años de edad en ovejas y se limita a animales infectados con trematodos hepáticos. La diferencia con la fascioliasis puede ser difícil, pero muertes de animales en la fase aguda que muestran lesiones típicas en la necropsia debería levantar sospecha de infecciones por hepatitis necrótica. La mayor característica de las lesiones es el foco necrótico amarillo grisáceo en el hígado que a menudo sigue con rutas migratorias de los trematodos jóvenes. Otros descubrimientos comunes son un gran pericardio lleno con un fluido de color pajizo claro, y un exceso de fluido en las cavidades peritoneal y torácica. Generalmente, hay una rotura extensa de los capilares en el tejido subcutáneo, que causa que la piel adyacente se vuelva negra (de ahí el nombre común, enfermedad negra). *Clostridium septicum* se encuentra en el suelo y en contenidos intestinales de animales (incluido el hombre) por todo el mundo. La infección normalmente ocurre a través de la contaminación de heridas que contienen tejido desvitalizado, el suelo, o algún otro tejido debilitado. Las heridas que se causan por accidente, castración, acoplamiento, vacunación insalubre, y parto pueden llegar a infectarse. Signos generales, tales como anorexia, intoxicación, y fiebre alta, así como lesiones locales, se desarrollan dentro de pocas horas a pocos días después del daño. Las lesiones locales son inflamaciones suaves que dependen de la presión y se extienden rápidamente debido a la formación de grandes cantidades de exudado que se infiltran en el tejido subcutáneo y conectivo intramuscular de la áreas afectadas. Las acumulaciones de gas no son comunes. El edema maligno asociado con laceraciones se caracteriza por edema marcado, toxemia grave, y muerte en 24-48 horas. La toxemia por tétanos es causada por una neurotoxina específica producida por *Clostridium tetani* en tejido necrótico. Casi todos los mamíferos, incluidos los cerdos, son susceptibles a esta enfermedad. Aunque la distribución del tétanos es mundial, hay algunas áreas, tales como la parte norte de las Montañas Rocosas de los E.E.U.U, donde el organismo se encuentra raramente en el suelo y donde el tétanos es casi desconocido. En general, la aparición de *C. tetani* en el suelo y la incidencia del tétanos en el hombre es mayor en las partes más cálidas de los distintos continentes. *Clostridium tetani*, es un anaerobio con esporas esféricas, terminales, que se encuentra en el suelo y en tractos intestinales. En la mayoría de los casos, se introduce dentro de los tejidos a través de heridas, particularmente heridas punzantes profundas, que proporcionan un ambiente anaerobio adecuado.

*Escherichia coli* es una bacteria de la familia enterbacteriaceae y es uno de los principales tipos de bacteria que aparece naturalmente en el intestino delgado de todos los mamíferos. Aunque generalmente son inoocuos, algunos tipos de cepas de *E. coli* producen un número de exo- y endotoxinas que causan infección y enfermedad. Las exotoxinas termo-lábiles (LT) y termo-estables (ST) son producidas activamente por algunas cepas y son responsables de causar diarrea blanca. Una variante de la toxina tipo II similar a Shigela (SLT-IIe), Stx2e y verotoxina actúan sobre la pared de pequeñas arterias dando como resultado edema. Endotoxinas, tales como el Lípido A, juegan un papel en la mastitis y en las infecciones del tracto urinario. La infección por *E. coli* se caracteriza por un número de síntomas diferente que dependen de la cepa implicada en particular, que incluyen diarrea, ojos hundidos, mal estado, visible pérdida de peso, retraso en el crecimiento, edema intestinal, mastitis, cistitis, pielonefritis y muerte. *E. coli* se puede clasificar y codificar por su pared celular ( antígenos O) y por sus fimbrias (antígenos F). Por ejemplo, la diarrea blanca se asocia a menudo con *E. coli* Abbotstown: O147, F4, F5, mientras que el edema intestinal se asocia con F18 fimbria. Identificar correctamente el código es esencial para la selección de la vacuna correcta. Las infecciones por *E. coli* comprometen el sistema inmune del cerdo y a menudo la muerte es el resultado de infecciones secundarias y de la enfermedad.

La encefalomiocarditis, o EMC, infecta y causa enfermedad en una amplia gama de animales vertebrados pero los cerdos parecen ser los más susceptibles de las especies animales de granja. El virus, *Encephalomyocarditis virus* es mundial pero difiere en la patogenicidad y virulencia en los diferentes países y regiones. En la mayoría de los países de Europa, particularmente en aquellos en la UE, tiende a ser relativamente leve o no patogénica y la enfermedad en cerdos es raramente diagnosticada. En Australia las cepas parecen ser mucho más virulentas para los cerdos que en Nueva Zelanda. Las cepas virulentas en Florida, el Caribe y probablemente en América Central dañan el corazón y causan la muerte mientras que aquellas del Medio Oeste de E.E.U.U tienden a causar problemas reproductivos. La enfermedad clínica en cerdos tiende a ocurrir cuando aumenta el número de ratas a niveles de plaga. Los cerdos se pueden infectar a partir de las ratas o partir la comida o agua contaminada por la rata. No parece propagarse fácilmente entre los cerdos. En piaras afectadas generalmente no hay signos clínicos en cerdos destetados y en crecimiento.

La *Eperythrozoonosis* es una enfermedad Rickettsial (hemotrófica) causada por *Eperythrozoon suis*, un organismo bacteriano extracelular que se adhiere a las membranas eritrocíticas del cerdo, induciendo a su deformación y daño.

La enfermedad se caracteriza por anemia e ictericia (coloración amarilla de las membranas mucosas, esclerótica y oído medio). Puede conducir a pobres tasas de concepción, otros problemas reproductivos indefinidos e incluso la muerte.

5 La erisipela porcina es causada por una bacteria, *Erysipelothrix rhusiopathiae* que se encuentra en la mayoría, sino en todas, las granjas de cerdos. Hasta el 50% de los animales pueden transportarla en sus amígdalas. Está siempre presente, ya sea en el cerdo o en el ambiente, porque se excreta vía salival, por heces u orina. Se encuentra también en otras muchas especies, incluyendo aves y ovejas y, pueden sobrevivir fuera del cerdo durante unas pocas semanas y más en suelos ligeros. Por tanto es imposible eliminarlo de una piara. Las heces infectadas son probablemente la principal fuente de infección, particularmente en recintos en crecimiento y finalización. La bacteria en solitario puede causar la enfermedad pero las infecciones de virus paralelas, tales como PRRS o gripe, pueden desencadenar brotes. La enfermedad es relativamente poco común en cerdos de menos de 8-12 semanas de vida debido a la protección proporcionada por los anticuerpos maternos de la cerda a través del calostro. Los animales más susceptibles son los cerdos en crecimiento, cerdas no vacunadas y hasta cerdas hasta el 4º parto. El organismo se multiplica en el cuerpo, e invade el torrente sanguíneo para producir una septicemia. La rapidez de multiplicación y el nivel de inmunidad del cerdo determinan posteriormente los síntomas clínicos.

La enfermedad de Glässer es causada por la bacteria *Haemophilus parasuis* (Hps), de la cual hay al menos quince tipos diferentes. Se encuentra en todo el mundo y los organismos están presentes incluso en piaras de gran salud. Si tales piaras se configuran utilizando técnicas SPF o MEW y están libres de Hps pueden ser devastadoras cuando se infecten por primera vez, produciendo una enfermedad similar al ántrax con una alta mortalidad en cerdas. En la mayoría de las piaras en las que la bacteria es endémica, las cerdas producen una fuerte inmunidad materna que normalmente persiste en su descendencia hasta las 8 a 12 semanas de vida. Como resultado, los efectos de la infección en lechones son generalmente inexistentes o mínimos. Sin embargo la enfermedad se puede ver en cerdos lactantes. Generalmente los cerdos infectados se vuelven sub-clínicos cuando aún están protegidos por el anticuerpo materno y tras estimular su propia respuesta inmune. Sin embargo, si la inmunidad materna desaparece antes de que se infecten pueden desarrollar una enfermedad grave. Esto es habitual poco tiempo después del destete. Puede actuar también como un patógeno secundario de otras enfermedades importantes particularmente la neumonía enzoótica (EP) (*Mycoplasma hyopneumoniae*). Los brotes de la enfermedad se experimentan algunas veces en cerdos lactantes, particularmente en cerdas lactantes. El Hps ataca las superficies lisas de las articulaciones, revestimientos del intestino, pulmones, corazón y cerebro, causando neumonía, infección del pericardio del corazón, peritonitis y pleuritis. Se propaga por la respiración. La enfermedad causada por Hps es rara en cerdas a menos que la cerda no lactante no se haya expuesto a tratamiento previo. La cojera o rigidez, inflamación ligera sobre las articulaciones y tendones, y raramente meningitis, se ven ocasionalmente en cerdas. En lechones, la enfermedad aguda se presenta rápidamente con cerdos deprimidos, temperatura elevada, inapetencia, y resistencia a levantarse. Un rasgo característico es una tos corta de 2-3 episodios. La muerte repentina de buenos cerdos lactantes es bastante común. La Hps es también conocida por causar casos individuales de artritis y cojeras con fiebre e inapetencia. La enfermedad crónica se caracteriza por palidez y un pobre crecimiento de los cerdos. Puede aparecer también la muerte repentina. Para los cerdos destetados y en crecimiento, los cerdos con la Enfermedad de Glässer se vuelven rápidamente depresivos o pueden sencillamente ser encontrados muertos. Otros síntomas incluyen temperatura elevada, anorexia, y resistencia a levantarse, signos nerviosos tales como ataques y convulsiones que incluyen meningitis, artritis, y cerdos débiles, que dan a menudo como resultado un pelo desgastado y velludo. En cerdos jóvenes en crecimiento, los síntomas siguientes son los más comunes: fiebre, meningitis ligera, cojera, neumonía, infección del pericardio, peritonitis y pleuritis. De nuevo, un rasgo característico es una tos corta de sólo 2-3 episodios.

45 La *Leptospirosis* es una enfermedad contagiosa de animales, incluyendo el hombre, causada por varios serotipos de leptospira distintos inmunológicamente, la mayoría de los cuales son considerados como subgrupos de *Leptospira interrogans*. Hay seis serotipos y grupos que son importantes en cerdos: *pomona*, *australis*, *tarassovi*, *canicola*, *icterohaemorrhagicae*, y *grippotyphosa*. Las infecciones pueden ser asintomáticas o causar varios signos, que incluyen anorexia, pirexia, apatía, ictericia, abortos, mortinatos y otros problemas reproductivos indiferenciados, y la muerte. Después de la infección aguda, las leptospiras se localizan frecuentemente en los riñones o en órganos reproductivos que consisten en un pequeño foco gris disperso de una nefritis intersticial focal, que se elimina en la orina, a veces en grandes cantidades durante meses o años. Debido a que los organismos sobreviven en la superficie de las aguas durante periodos extensos, la enfermedad es a menudo marítima. En los E.E.U.U. la enfermedad es principalmente debida a los serotipos *Leptospira hardjo*, *Leptospira pomona*, y *Leptospira grppotyphosa*. El diagnóstico puede ser difícil porque los títulos pueden ser transitorios, durando menos de un mes. Además, se puede encontrar *Leptospira* en animales saludables. El serotipo bratislava de *L. australis* es el más comúnmente asociado con problemas reproductivos. Las piaras infectadas crónicamente presentan abortos, mortinatos y lechones débiles.

La tuberculosis afecta a los mamíferos, incluyendo a las personas, aves, y cerdos. El organismo causal, *Mycobacterium tuberculosis*, se sub-clasifica dentro de tipos, el humano, el bovino y el aviar. El tipo aviar es referido como *M. avium* o más a menudo como el complejo *aviar/intracelular* porque no es una especie uniforme. *M. avium* por sí mismo infecta principalmente a aves pero también se ha encontrado en el ambiente junto con *M. intracellulare*, que es predominante en saprófitos o de vida libre. Los cerdos se infectan raramente por los tipos humano o bovino pero se infectan comúnmente por el complejo *aviar/intracelular*. El complejo *aviar/intracelular* también causa

infección sub-clínica no progresiva en personas sanas. La principal preocupación es que podría causar una enfermedad más grave en personas inmunodeprimidas y personas con SIDA. En la mayoría de los países si en el matadero encuentran las lesiones en el cuello, se decomisa completamente la cabeza y, si las encuentran en los ganglios linfáticos mesentéricos que drenan los intestinos se decomisan los despojos. Si están más extendidas en el cuerpo, lo cual es raro, la canal completa podría ser decomisada o cocinada. Si las pequeñas lesiones no son detectadas por el inspector, la cocción normal en la cocina destruye los organismos. En todos los cerdos, la infección causa pequeños nódulos en los ganglios linfáticos del cuello y en aquellos que drenan al intestino delgado. En la gran mayoría de casos las lesiones no son progresivas, no se diseminan a través del cuerpo, no hacen que el cerdo enferme y no se excretan. No hay síntomas clínicos y no hay diferencia en el rendimiento entre cerdos infectados y no infectados.

*Mycoplasma hyopneumoniae* (*M. hyo*) es una pequeña bacteria (400-1200 nm) clasificada en la familia mycoplasmataceae. *M. hyo* se asocia con la Neumonía Enzootica, una enfermedad respiratoria porcina comúnmente vista en cerdos en crecimiento y en finalización. *M. hyo* ataca las células epiteliales del cilio de la tráquea y los pulmones, causando que el cilio deje de funcionar (ciliostasis) y eventualmente causa que se colapsen áreas de los pulmones. Dependiendo de la extensión de la enfermedad la ganancia de peso diaria en vivo de los cerdos infectados se puede deducir hasta un 17%. La Neumonía Enzootica está ampliamente extendida en poblaciones porcinas y está presente en la mayoría de las piaras. *M. hyo* se considera ser un patógeno primario que facilita la entrada de PRRSV y otros patógenos respiratorios dentro de los pulmones. Se han secuenciado los genomas de tres cepas separadas, 232, J & 7448 (Minion et al., J. Bacteriol. 186: 7123-33, 2004; Vasconcelos et al., Bacteriol. 187: 5568-77, 2005).

La *Parvovirus* es una enfermedad caracterizada por problemas reproductivos en cerdos. El agente causal es un ADN pequeño de un virus no desarrollado. Los fetos son el único grupo afectado y el efecto en el feto depende de la edad a la que se infecta. A los 10-30 días de edad, la infección resulta en muerte y reabsorción del feto. Entre los 30-70 días de edad, la infección resulta en muerte y momificación. Y desde los 70 días hasta término, la infección resulta en el nacimiento de lechones débiles y momificados. La enfermedad es capaz de atravesar la placenta y después moverse a cada feto a lo largo del útero. En la cerda, los signos clínicos son mortinatos, lechones momificados, muertes de embriones, infertilidad, y la producción de un número significativamente reducido de descendientes nacidos vivos. El aborto no es un rasgo característico de la infección por parvovirus.

*Pneumonic pasteurellosis* es causada por *Pasteurella multocida*. La infección por el agente causal representa generalmente la etapa final del síndrome respiratorio post-destete. Los signos clínicos aparecen de tres formas, la forma aguda es más comúnmente asociada con el serotipo B de *P. multocida*. Los animales se presentan con disnea, respiración dificultosa, golpes, fiebre alta (42,2 Celsius), postración, y finalmente la muerte. En algunos casos el abdomen se vuelve púrpura con decoloración. Una segunda forma es una forma sub-aguda caracterizada por pleuritis, tos, y dificultad respiratoria. Los cerdos pueden perder cantidades significativas de peso y pueden tener un pobre o ningún crecimiento con serias consecuencias en el curso del cerdo. La forma crónica se presenta con tos ocasional, golpes y escasa o ninguna fiebre. Esta forma afecta generalmente a cerdos desde las 10-16 semanas de vida.

*Porcine circovirus* es un virus de ADN no desarrollado, pequeño (17-22 nm de diámetro), icosaedro, que contiene un genoma monocatenario circular. El circovirus porcino tipo 2, PCV2, comparte aproximadamente el 80% de la secuencia idéntica a la del circovirus porcino tipo 1 (PCV1). Sin embargo, en contraste con el PCV1, que es generalmente no-virulento, el cerdo infectado con el PCV2 exhibe un síndrome referido comúnmente como Síndrome de Emaciación Multisistémica Post-destete (de sus siglas en inglés, PMWS). El PMWS se caracteriza clínicamente por emaciación, palidez de la piel, mal estado de salud, dificultad respiratoria, diarrea, e ictericia. En algunos cerdos afectados, aparecerán una combinación de todos los síntomas mientras que en otros cerdos solo tendrán uno o dos de estos síntomas. Durante la necropsia, microscopía y macroscopía, también aparecen lesiones en múltiples tejidos y órganos, siendo los órganos linfáticos los sitios más comunes para las lesiones. Se ha observado una fuerte correlación entre la cantidad de ácido nucleico o antígeno PCV2 y la gravedad de las lesiones linfáticas microscópicas. Las tasas de mortalidad para los cerdos infectados con PCV2 pueden alcanzar el 80%

*Síndrome Respiratorio y Reproductivo Porcino* (de sus siglas en inglés, PRRS) es causado por un virus que se aisló y clasificó recientemente primero como un arterivirus, en 1991. El síndrome de la enfermedad se reconoció primero en los E.E.U.U en la mitad de los años 80 y se llamó "enfermedad misteriosa porcina". También se ha llamado enfermedad del oído azul. El nombre de arterivirus porcino se ha propuesto recientemente. El virus de PRRS tiene una afinidad particular por los macrófagos, particularmente por aquellos que se encuentran en el pulmón. Los macrófagos son una parte de las defensas del cuerpo. Aquellos que se presentan en el pulmón se llaman macrófagos alveolares. Éstos por invasión, ingieren y eliminan las bacterias y virus, pero no en el caso de los virus PRRS. Por lo contrario, los virus se multiplican en su interior produciendo más virus y matando a los macrófagos. Una vez que ha entrado en una pira tiende a permanecer presente y activo indefinidamente. Se destruyen hasta un 40% de los macrófagos, lo que elimina la mayor parte del mecanismo de defensa del cuerpo y permite a las bacterias y a otros virus proliferar y dañar. Un ejemplo común de esto es el incremento notable en la gravedad de la neumonía enzootica en unidades de cerdos en crecimiento/finalización cuando se infectan con el virus PRRS. Puede llevar hasta un año infectar por primera vez a todos los reproductores, particularmente en grandes piaras, y aunque el virus parece propagarse rápidamente en una pira, pasarán de unos 4-5 meses para que al menos el 90% de las

cerdas se vuelvan sero-positivas. Algunas cerdas permanecen sin tratamiento previo. Además, es común que para piaras de cerdas de 1-2 años después de la infección haya menos del 20% de los animales con positivos serológicos. Sin embargo esto no significa necesariamente que no sean aún inmunes o signifique que hayan parado de pasar la inmunidad a su descendencia. Los animales adultos excretan el virus durante periodos de tiempo mucho más cortos (14 días) comparado con los cerdos en crecimiento, que pueden excretarlo durante 1-2 meses. El cuadro clínico puede variar tremendamente de una piara a otra. Como guía, por cada tres piaras que se exponen al PRRS por primera vez, una no mostrará enfermedad reconocible, la segunda mostrará una enfermedad leve, y la tercera, una enfermedad de moderada a grave. Las razones para esto no se comprenden con claridad. Sin embargo en la piara de mayor estado de salud, los efectos de la enfermedad son menos graves. Esto puede ser porque el virus está mutando y se multiplica, elevando a algunas cepas que son altamente virulentas y algunas que no lo son. El PRRS infecta a todo tipo de piaras incluyendo a las de estado de salud alto o común y tanto a las unidades de interior como a las de exterior, independientemente del tamaño.

*Pseudorabies*, también conocido como virus de la rabia porcina, o virus herpes Suid en el que el agente causal es un virus de ADN que desarrolla herpes. En piaras sin exposición previa, los cerdos recién nacidos se presentan con signos nerviosos centrales en la coordinación que oscilan de adecuados a graves. Se puede presentar una parálisis posterior en lechones, que se sientan de una forma parecida a la de los perros. Además, la mortalidad es mayor. En cerdos destetados, los signos nerviosos centrales pueden estar reducidos pero pueden estar acompañados por un aumento de signos respiratorios. A veces, las enfermedades respiratorias se asocian con infecciones secundarias. Los cerdos destetados pueden debilitarse y padecer un mal estado de salud y, a menudo están poco desarrollados. En cerdos en crecimiento, los signos nerviosos centrales continúan reduciéndose mientras que los signos respiratorios aumentan. El grado de la enfermedad respiratoria depende de la presencia y gravedad de infecciones secundarias. En adultos, predominan los signos reproductivos. Las cerdas pueden abortar y los animales infectados cerca de término son propensos a parir lechones mortinatos o débiles. En piaras establecidas, puede haber pocos signos clínicos.

La infección por *Rotavirus* es una infección vírica que está muy extendida en poblaciones de cerdos. Se presenta en la mayoría, si no en todas, las piaras de cerdos con prácticamente un 100% de sero-conversión en la población. Otro rasgo epidemiológico es su persistencia fuera del cerdo donde es resistente a los cambios medioambientales y a muchos desinfectantes. Los anticuerpos maternos persisten durante 3-6 semanas, después los cerdos se vuelven susceptibles a la infección pero la exposición no resulta necesariamente en enfermedad. Se estima que sólo el 10-15% de las diarreas porcinas se inician por una infección de rotavirus primaria. En una piara madura la enfermedad aparece después de que los lechones tengan de 7 a 10 días de edad. Ésta se vuelve progresivamente menos importante con la edad. Sin embargo si están presentes cepas patógenas de *E. coli*, puede aparecer una enfermedad grave con alta mortalidad.

La infección con *Salmonella spp* puede producir diarrea en animales de todas las edades, especialmente en aquellos que están estresados, íntimamente abastecidos, o expuestos a una alimentación o suministro de agua altamente contaminada. La salmonelosis es causada por muchas especies de salmonella y se caracteriza clínicamente por uno o más de tres síndromes principales-septicemia, enteritis aguda y enteritis crónica. La incidencia ha aumentado con la intensificación de la producción ganadera. Aunque varios tipos de *Salmonella* pueden causar infecciones en cerdos, las salmonellas clásicas encontradas en cerdos son *S. choleraesuis* y *S. typhimurium*. Los patrones clínicos resultantes de la mayoría de las salmonellas no son distintos y las diferentes especies de salmonella tienden a diferir en su epidemiología. Los perfiles plasmídicos y los patrones de resistencia a fármacos son a veces marcadores útiles para los estudios epidemiológicos. La septicemia por salmonelosis está a menudo asociada con *S. choleraesuis*. Los lechones infectados muestran una reticencia a moverse, anorexia, una fiebre alta de 40,5C – 41,6C, y pueden tener una tos superficial. Los lechones también pueden encontrarse muertos con extremidades cianóticas. *S. choleraesuis* es una de las enfermedades raras que puede causar tanto neumonía como diarrea y la mortalidad de los lechones infectados es a menudo alta. La enterocolitis se asocia generalmente con la *S. typhimurium* más común. Las infecciones se caracterizan por diarrea amarillenta o acuosa que puede contener sangre o moco conforme avanza la infección. La mortalidad es baja y a menudo se asocia con deshidratación y deficiencia de potasio por la diarrea. Las heces de los animales infectados pueden contaminar la comida y el agua, las carnes frescas y procesadas desde los mataderos, los productos de plantas y animales usados como fertilizantes o piensos, el pasto y el pastizal, y muchos materiales inertes. Aunque *S. choleraesuis* raramente se encuentra en el pienso. También puede pasar directamente a través del contacto con otro animal infectado. La *Salmonella* puede sobrevivir durante meses en áreas cálidas, húmedas, tales como en los comederos de los establos de los cerdos o en los fosos del agua. Los roedores y las aves salvajes también son fuentes de infección. La prevalencia de la infección varía entre las especies y los países y es mucho mayor que la incidencia de la enfermedad clínica, que se ocasiona comúnmente por situaciones de estrés tales como falta repentina de la comida, transporte, sequía, hacinamiento, parto, y la administración de algunos fármacos.

La epidermitis exudativa es causada por la bacteria *Staphylococcus hyicus* que normalmente vive en la piel sin causar enfermedad. No se conoce por qué a veces se inflama y causa una dermatitis que exuda un fluido graso. Se producen toxinas que se absorben en el sistema y que dañan el hígado y los riñones. En los lechones lactantes la enfermedad, generalmente está confinada a animales individuales, pero puede ser un problema importante en nuevas cerdas lactantes y cerdos destetados. Durante los días que preceden inmediatamente al parto, la bacteria se multiplica profusamente en la vagina de la cerda por lo que los lechones se infectan durante el proceso del

nacimiento o poco después. Los síntomas en las cerdas incluyen lesiones poco comunes pero localizadas que se pueden ver particularmente detrás de la cara y de los ojos. Los lechones gravemente afectados morirán. En lechones, los síntomas incluyen lesiones localizadas en los costados y detrás de las orejas. Las lesiones normalmente comienzan con áreas de infección pequeñas, oscuras, localizadas alrededor de la cara o en las patas. La piel a lo largo de los costados del vientre y entre las patas cambia gradualmente a un color marrón que afecta a todo el cuerpo. La piel se vuelve rugosa con descamación en grandes áreas y tiene un tacto graso. En casos graves la piel se vuelve negra debido a la necrosis y los lechones mueren. Se ve un cuadro más localizado si la cerda ha pasado algo de inmunidad al lechón, con lesiones pequeñas circunscritas de aproximadamente 5-10mm de diámetro que no se propagan. Para lechones destetados y cerdos en crecimiento, los síntomas comienzan generalmente alrededor de los 3 días después del destete, con áreas marrones localizadas de infección o dermatitis alrededor de la cara o en las patas, donde la piel se ha dañado. Ésta puede ulcerar. La piel a lo largo de los costados del vientre y entre las patas cambia gradualmente a un color marrón que afecta a todo el cuerpo. La piel se vuelve rugosa con descamación en grandes áreas y progresa a una textura grasa oscura que en casos graves se vuelve negra. Tales casos generalmente se mueren debido a las toxinas producidas por los organismos de estafilococos. En los criaderos, puede estar implicada hasta el 15% de la población y es común la deshidratación.

La meningitis estreptocócica causa inflamación de las meninges, que son las membranas que recubren el cerebro. En lechones lactantes, generalmente es causada por la bacteria de *Streptococcus spp*, por ejemplo *Streptococcus suis*, *Haemophilus parasuis*, o a veces bacterias tales como *E. coli* y otros estreptococos. *S. suis* tienen muchos serotipos. En muchos países, *S. suis* tipo 1 es el principal en lechones lactantes, pero esto puede no ser así en otros países. Por ejemplo, en Dinamarca es el tipo 7. *S. suis* causa también problemas articulares, particularmente los tipos 1 y 14. *S. suis* se transporta durante largos períodos en las amígdalas y se pueden transmitir al lechón lactante desde la cerda o desde otros lechones. La cerda también proporciona un nivel variable de inmunidad en el calostro. La meningitis estreptocócica en lechones lactantes es esporádica en lechones individuales. La meningitis estreptocócica puede ser peor en lechones lactantes cuando el organismo se ha introducido en la piara por primera vez, o donde es secundaria a una infección con PRRS.

La enfermedad de Aujeszky, o AD, es una enfermedad importante en cerdos, causada por el *virus del herpes porcino*. El virus puede permanecer escondido en los nervios del cerdo en un estado de portador durante largos períodos de tiempo y después ser reactivado. Una vez introducidos en la piara el virus generalmente permanece allí y puede afectar continuamente el rendimiento reproductivo a diferentes niveles. El virus puede sobrevivir hasta tres semanas fuera del cerdo. Los brotes agudos de la enfermedad ocurren cuando cepas virulentas del virus infectan por primera vez a una piara susceptible sin vacunar. Los virus atraviesan el útero y la placenta e infectan a los fetos. El cerdo es el huésped principal. Sin embargo, también pueden infectarse los perros y el ganado, mostrar signos nerviosos, y morir.

El *Virus de la Gripe Porcina* causa la gripe porcina y pertenece al grupo de virus Tipo A de la gripe. En piaras sin tratamiento previo, los signos clínicos se pueden presentar en brotes explosivos con todos o muchos animales que enferman al mismo tiempo. Los animales pueden presentar inactividad, depresión, apiñamiento/sudoración y anorexia. Los animales a menudo respiran por la boca y tienen respiración dificultosa. Puede surgir tos tras el movimiento. Otros signos clínicos incluyen secreción nasal y ojos hinchados, con temperaturas rectales entre 40,5 – 41,5° Celsius. Las altas temperaturas en reproductores pueden dar como resultado abortos, infertilidad, producción de crías pequeñas débiles, e incremento de mortinatos. En piaras estabilizadas, aparece reinfección anual.

La *Viruela Porcina* es una enfermedad que causa lesiones en la piel, pápulas, pústulas y costras. Está causada por el virus *Swine pox*.

La Enfermedad Vesicular Porcina (SVD) es un virus diferente del virus que causa la enfermedad de los pies y la boca (FMD). Sin embargo, produce en cerdos una enfermedad que es clínicamente indistinguible de la FMD. Esta enfermedad se debería considerar siempre si aparece cojera repentina generalizada con vesículas o ampollas en el morro, lengua y superficies de las pezuñas.

La *gastroenteritis transmisible* (TGE) es una enfermedad de los intestinos causada por un coronavirus (*Virus transmisible de gastroenteritis*). Es de la misma familia que el *Coronavirus respiratorio porcino*, el virus de la diarrea epidémica, y el *Virus de la encefalomiелitis hemaglutinante*. Los signos clínicos iniciales son diarrea acuosa, vómitos, y anorexia. Los lechones de menos de 21 días de edad generalmente mueren, los destetados tienen mal estado, mientras que los que están en crecimiento, en finalización, y los adultos, se afectan generalmente de forma ligera y sobrevivirán si se les proporciona agua adecuada.

### Descripción de la invención

La presente invención proporciona vacunas de combinación que comprenden i) *Lawsonia intracellularis* viva modificada eficaz para reducir la incidencia o disminuir la gravedad de la enteropatía proliferativa porcina causada por *Lawsonia intracellularis*, y ii) *Salmonella choleraesuis* viva modificada eficaz en el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por *Salmonella choleraesuis*, y iii) *Erysipelothrix rhusiopathiae* viva modificada eficaz en el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por *Erysipelothrix rhusiopathiae*.

Como se emplea en la presente memoria, el término "*L. intracellularis*" significa la bacteria intracelular curvada, gram-negativa, descrita en detalle por Gebhart *et al.*, Int'l. J. of Systemic Bacteriology, Vol. 43, Nº 3, 533-538 (1993) y S. McOrist *et al.*, Int'l. J. of Systemic Bacteriology, Vol. 45, Nº 4, 820-825 (1995), e incluye pero no se limita a los aislados descritos en WO 96/39629 y WO/ 05/011731. En particular, el término "*L. intracellularis*" significa también, pero no se limita a, los aislados depositados bajo el Tratado de Budapest con la Colección Americana de Cultivos Tipo (del inglés, ATCC), 10801 Universidad Boulevard, Manassas, Virginia 20110-2209 y asignado bajo el número de acceso de la ATCC PTA 4926 o el número de acceso ATCC 55783. Ambos aislados se describen en WO 96/39629 y WO/ 05/011731, respectivamente. El término "*L. intracellularis*" significa también, pero no se limita a, cualquier otra cepa de bacteria *L. intracellularis* o aislado que tiene preferiblemente las propiedades inmunogénicas de al menos una de las cepas de *L. intracellularis* descritas en WO 96/39629 y WO 05/011731, en particular que tiene las propiedades inmunogénicas de al menos uno de los aislados depositados bajo el Tratado de Budapest con la Colección Americana de Cultivos Tipo, 10801 Universidad Boulevard, Manassas, Virginia 20110-2209 y asignado bajo el número de acceso de la ATCC PTA 4926 o el número de acceso ATCC 55783.

Una cepa o aislado tiene las "propiedades inmunogénicas" de al menos una de las cepas de *L. intracellularis* descritas en WO 96/39629 y WO 05/011731, en particular, de los aislados depositados como número de acceso de la ATCC PTA 4926 o el número de acceso ATCC 55783, cuando es detectable al menos con uno de los anticuerpos específicos anti-*L. intracellularis*, descrito en WO 06/01294 en un ensayo de detección que está descrito también en WO 06/01294. Los anticuerpos se seleccionan preferiblemente a partir de aquellos anticuerpos que tienen los números de referencia 301:39, 287:6, 268:29, 110:9, 113:2 y 268:18. Preferiblemente, el ensayo de detección es un sándwich ELISA como se describen en el Ejemplo 2 y 3 de WO 06/12949, mientras que el anticuerpo 110:9 se usa como un anticuerpo de captura y el anticuerpo 268:29 se usa como anticuerpo conjugado. Todos los anticuerpos descritos en WO 06/12949 se producen por células de hibridoma, que están depositadas en el Centro de Microbiología Aplicada e Investigación (del inglés, CAMR) y la Colección Europea de Cultivos Celulares (del inglés, ECACC), Salisbury, Wiltshire SP4 0JG, Reino Unido, como un depósito de patente según el Tratado de Budapest. La fecha del depósito fue el 11 de Mayo, 2004. La LÍNEA CELULAR DE HIBRIDOMA 110:9 se depositó satisfactoriamente bajo el Nº de acceso de la ECACC 04092204. La LÍNEA CELULAR DE HIBRIDOMA 113:2 se depositó satisfactoriamente bajo el Nº de acceso de la ECACC 04092201. La LÍNEA CELULAR DE HIBRIDOMA 268:18 se depositó satisfactoriamente bajo el Nº de acceso de la ECACC 04092202. La LÍNEA CELULAR DE HIBRIDOMA 268:29 se depositó satisfactoriamente bajo el Nº de acceso de la ECACC 04092206. La LÍNEA CELULAR DE HIBRIDOMA 287:6 se depositó satisfactoriamente bajo el Nº de acceso de la ECACC 04092203. La LÍNEA CELULAR DE HIBRIDOMA 301:39 se depositó satisfactoriamente bajo el Nº de acceso de la ECACC 04092205.

Por otra parte, el término "*L. intracellularis*" significa también cualquier antígeno de *L. intracellularis*. El término "antígeno de *L. intracellularis*" como se emplea en la presente memoria significa, pero no se limita a, cualquier composición de materia, que comprende al menos un antígeno que puede inducir, estimular o mejorar la respuesta inmune contra una infección causada por *L. intracellularis*, cuando se administra a un cerdo. Preferiblemente, dicho antígeno de *L. intracellularis* es una bacteria completa de *L. intracellularis*, en particular una forma inactiva (también llamada bacteria muerta), una bacteria de *L. intracellularis* viva modificada o atenuada (también llamada MLB), un vector quimérico que comprende al menos una secuencia de aminoácidos inmunogénica de *L. intracellularis*, o cualquier otro polipéptido o componente, que comprende al menos una secuencia de aminoácidos inmunogénica de *L. intracellularis*. Los términos "proteína inmunogénica", "polipéptido inmunogénico" o "secuencia de aminoácidos inmunogénica" como se emplea en la presente memoria se refiere a cualquier secuencia de aminoácidos que provoca una respuesta inmune en un huésped contra un patógeno que comprende dicha proteína inmunogénica, polipéptido inmunogénico o secuencia de aminoácidos inmunogénica. En particular, una "proteína inmunogénica", "polipéptido inmunogénico" o "secuencia de aminoácidos inmunogénica" de *L. intracellularis* significa cualquier secuencia de aminoácidos que codifica para un antígeno que provoca una respuesta inmunológica contra *L. intracellularis* en un huésped al que se administra dicha "proteína inmunogénica", "polipéptido inmunogénico" o "secuencia de aminoácidos inmunogénica".

Una "proteína inmunogénica", "polipéptido inmunogénico" o "secuencia de aminoácidos inmunogénica" como se emplea en la presente memoria, incluye pero no se limita a la secuencia de longitud completa de cualquier proteína, análogos de la misma, o fragmentos inmunogénicos de la misma. El término "fragmento inmunogénico" significa un fragmento de una proteína que incluye uno o más epítopos y que provoca por tanto la respuesta inmunológica contra el patógeno correspondiente. Tales fragmentos se pueden identificar utilizando cualquier número de técnicas de mapeo del epítipo, que son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology, Vol. 66 (Glenn E. Morris, Ed., 1996) Humana Press, Totowa, New Jersey. (Cuyas enseñanzas y contenido se incorporan por referencia en la presente memoria). Por ejemplo, se pueden determinar epítopos lineales mediante por ejemplo, síntesis simultánea de grandes números de péptidos en soportes sólidos, los péptidos corresponden a porciones de la molécula de proteína, y los péptidos reaccionan con anticuerpos mientras los péptidos estén aún unidos a los soportes. Tales técnicas son conocidas en la técnica y se describen en, por ejemplo, la Patente de E.E.U.U Nº 4.708.871; Geysen et al. (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. E.E.U.U 81:3998-4002; Geysen et al. (1986) Molec. Immunol. 23:709-715. De forma similar, los epítopos conformacionales se identifican fácilmente por determinación de la conformación espacial de los aminoácidos, tales como, por ejemplo, por cristalografía de rayos-x y resonancia magnética nuclear bi-dimensional. Véase, por ejemplo, Epitope Mapping

5 Protocols, supra. Dentro de la definición están incluidos también los antígenos sintéticos, por ejemplo, poliepitopos, epitopos complementarios, y otros antígenos recombinantes o derivados sintéticamente. Véase, por ejemplo, Bergmann et al. (1993) Eur. J. Immunol. 23:2777-2781; Bergmann et al. (1996), J. Immunol. 157:3242-3249; Suhrbier, A. (1997), Immunol. and Cell Biol. 75:402-408; Gardner et al., (1998) 12ª Conferencia Mundial del SIDA, Ginebra, Suiza, 28 de Junio-3 Julio, 1998.

Una "respuesta inmunológica o inmune" para una composición o vacuna es el desarrollo en el huésped de una respuesta inmune celular y/o mediada por un anticuerpo para la composición o vacuna de interés. Generalmente, una "respuesta inmune" incluye pero no se limita a una o más de los siguientes efectos: la producción o activación de anticuerpos, células B, células T colaboradoras, células T supresoras, y/o células T citotóxicas, y/o células T yd, dirigidas específicamente a un antígeno o antígenos incluidos en la composición o vacuna de interés. Preferiblemente, el huésped mostrará una respuesta o bien terapéutica o bien protectora, tal que la resistencia a una nueva infección mejorará y/o reducirá la gravedad clínica de la enfermedad. Tal protección se demostrará por la reducción o ausencia de síntomas asociados con las infecciones del huésped como se describen anteriormente.

15 Antígenos de *L. intracellularis* adecuados incluyen, pero no se limitan a los descritos en EP 1219711; E.E.U.U 6.605.696; WO 96/39629; WO 97/20050; WO 00/69903; WO 00/69904; WO 00/69905; WO 00/69906; WO 02/38594; WO 02/26250; WO 03/006665; WO 04/033631; WO 05/026200; WO 05/011731.

Se describen vacunas de combinación que comprenden i) un agente inmunológico eficaz para reducir la incidencia o disminuir la gravedad de la PPE causada por *L. intracellularis*, y ii) uno o más componentes activos inmunológicos eficaces en el tratamiento y/o profilaxis de al menos otro organismo que causa enfermedad en cerdos. Preferiblemente el otro organismo que causa enfermedad en cerdos se selecciona del grupo que consiste en: patógenos entéricos que incluyen Salmonella spp. (1), en particular *S. typhimurium* (1a), *S. choleraesuis* (1b); Astrovirus (2); Rotavirus (3); Virus de la gastroenteritis transmisible (4); Brachyspira spp (5), en particular *B. hyodysenteriae* (5a), *B. pilosicoli* (5b); Clostridium spp (6), en particular *C. difficile* (6a), *C. perfringens* tipos A, B y C (6b), *C. novyi* (6c), *C. septicum* (6d), *C. tetani* (6e); Picornavirus porcino entérico (7); Calicivirus porcino entérico (8); patógenos respiratorios, que incluyen: Actinobacillus pleuropneumonia (9); Bordetella bronchiseptica (10); Erysipelothrix rhusiopathiae (11); Haemophilus parasuis (12), en particular los subtipos 1, 7, y 14; Pasteurella spp. (13), en particular *P. multocida* (13a); Mycoplasma spp. (14), en particular *M. hyopneumoniae* (14a), *M. hyorhinis* (14b); Virus de la gripe porcina (15); Virus PRRS (16); Circovirus porcino (17); Parvovirus porcino (18); Virus pseudorabies (19); Eperitrozoosis porcina (20); Mycobacterium spp. (21), en particular *M. avium* (21a), *M. intracellulare* (21b), *M. bovis* (21c); Coronavirus respiratorio porcino (22); Arcanobacterium pyogenes (23); Adenovirus porcino (24); Fiebre porcina clásica (25); Cytomegalovirus porcino (26); Fiebre porcina africana (27); u otros patógenos, que incluyen Escherichia coli (28), Streptococcus spp. (29), en particular *S. suis* (29a), *S. porcinus* (29b), *S. dysgalactiae* (29c), preferiblemente la subsp. equisimilis (29c1); Brucella suis (30), en particular los serotipos 1, 2 y 3; Leptospira spp. (31), en particular *L. australis* (31a), *L. canicola* (31b), *L. grippityphosa* (31c), *L. pomona* (31d), *L. icterohaemorrhagiae* (31e), *L. interrogans* (31f), *L. tarassovi* (31g), *L. hardjo* (31h), *L. sejroe* (31i); Virus de la encefalomiocarditis (32); Virus de la encefalomielititis hemaglutinante (33); Virus de la encefalitis japonesa (34); Virus del Nilo Occidental (35); Reovirus (36); Rubulavirus (37); Virus Menangle (38); Virus Nipah (39); Virus de la estomatitis vesicular (40); Virus del exantema vesicular porcino (41); Virus de la viruela porcina (42); Virus del herpes porcino (43); y Staphylococcus hyicus (44).

40 Cualquier referencia hecha a continuación a uno o más de los patógenos porcinos enumerados anteriormente se hace bien por el nombre del patógeno, por ejemplo *M. hyopneumoniae*, o bien haciendo referencia al número que está puesto entre paréntesis detrás del patógeno, por ejemplo (*M. hyopneumoniae* = (14a)).

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis del cerdo, que comprende i) un agente inmunológico eficaz para reducir la incidencia de o disminuir la gravedad de una infección de *L. intracellularis*, preferiblemente un antígeno de *L. intracellularis*, y ii) uno o más componentes activos inmunológicos eficaces para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causada por uno o más de los patógenos porcinos seleccionados del grupo que consiste en: (1), (1a), (1b), (2), (3), (4), (5), (5a), (5b), (6), (6a), (6b), (6c), (6d), (6e), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (13a), (14), (14a), (14b), (15), (16), (17), (18), (19), (20), (21), (21a), (21b), (21c), (22), (23), (24), (25), (26), (27), (28), (29), (29a), (29b), (29c), (29c1), (30), (31), (31a), (31b), (31c), (31d), (31e), (31f), (31g), (31h), (31i), (32), (33), (34), (35), (36), (37), (38), (39), (40), (41), (42), (43), y (44). Preferiblemente el componente activo inmunológico de dicha vacuna de combinación comprende o consiste en uno o más microorganismos vivos modificados, uno o más microorganismos muertos, o uno o más partes activas inmunológicas de uno o más microorganismos que se seleccionan del grupo que consiste en: (1), (1a), (1b), (2), (3), (4), (5), (5a), (5b), (6), (6a), (6b), (6c), (6d), (6e), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (13a), (14), (14a), (14b), (15), (16), (17), (18), (19), (20), (21), (21a), (21b), (21c), (22), (23), (24), (25), (26), (27), (28), (29), (29a), (29b), (29c), (29c1), (30), (31), (31a), (31b), (31c), (31d), (31e), (31f), (31g), (31h), (31i), (32), (33), (34), (35), (36), (37), (38), (39), (40), (41), (42), (43), y (44). [combinación 1].

Un "componente activo inmunológico" como se emplea en la presente memoria significa un componente que induce o estimula la respuesta inmune en un animal al que se le administra dicho componente. Preferiblemente, la respuesta inmune se dirige a dicho componente o a un microorganismo que comprende dicho componente. Preferiblemente, el componente activo inmunológico es un microorganismo atenuado, que incluye pero no se limita a

una bacteria (MLV o MLB) o virus vivo modificado, un microorganismo muerto o al menos una parte activa inmunológica de un microorganismo.

5 “Parte activa inmunológica de un microorganismo” como se emplea en la presente memoria significa una fracción de un microorganismo que contiene proteína, azúcar, y/o glicoproteína la y que comprende al menos un antígeno que induce o estimula la respuesta inmune en un animal al que se le administra dicho componente. Preferiblemente, dicha respuesta inmune se dirige a dicha parte activa inmunológica del microorganismo o al microorganismo que comprende dicha parte activa inmunológica.

10 Preferiblemente el componente activo inmunológico de la [combinación 1] es eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por el patógeno porcino (11) [combinación 2], preferiblemente dicho componente activo inmunológico comprende una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dicho patógeno porcino (11) [combinación 3].

15 Preferiblemente el componente activo inmunológico de la [combinación 1] es eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por el patógeno porcino (9) [combinación 4], preferiblemente dicho componente activo inmunológico comprende una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dicho patógeno porcino (9) [combinación 5].

Preferiblemente el componente activo inmunológico de la [combinación 1] es eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por el patógeno porcino (10) [combinación 6], preferiblemente dicho componente activo inmunológico comprende una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dicho patógeno porcino (10) [combinación 7].

20 Preferiblemente el componente activo inmunológico de la [combinación 1] es eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por el patógeno porcino (12) [combinación 8], preferiblemente dicho componente activo inmunológico comprende una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dicho patógeno porcino (12) [combinación 9].

25 Preferiblemente el componente activo inmunológico de la [combinación 1] es eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por el patógeno porcino (13), en particular (13a) [combinación 10], preferiblemente dicho componente activo inmunológico comprende una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dicho patógeno porcino (13), en particular (13a) [combinación 11].

30 Preferiblemente el componente activo inmunológico de la [combinación 1] es eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por el patógeno porcino (14), en particular (14a) y/o (14b) [combinación 12], preferiblemente dicho componente activo inmunológico comprende una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dicho patógeno porcino (14), en particular (14a) y/o (14b) [combinación 13].

35 Preferiblemente el componente activo inmunológico de la [combinación 1] es eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por el patógeno porcino (15) [combinación 14], preferiblemente dicho componente activo inmunológico comprende una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dicho patógeno porcino (15) [combinación 15].

Preferiblemente el componente activo inmunológico de la [combinación 1] es eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por el patógeno porcino (16) [combinación 16], preferiblemente dicho componente activo inmunológico comprende una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dicho patógeno porcino (16) [combinación 17].

40 Preferiblemente el componente activo inmunológico de la [combinación 1] es eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por el patógeno porcino (17) [combinación 18], preferiblemente dicho componente activo inmunológico comprende una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dicho patógeno porcino (17) [combinación 19].

45 Preferiblemente el componente activo inmunológico de la [combinación 1] es eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por el patógeno porcino (18) [combinación 20], preferiblemente dicho componente activo inmunológico comprende una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dicho patógeno porcino (18) [combinación 21].

50 Preferiblemente el componente activo inmunológico de la [combinación 1] es eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por el patógeno porcino (19) [combinación 22], preferiblemente dicho componente activo inmunológico comprende una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dicho patógeno porcino (19) [combinación 23].

55 Preferiblemente el componente activo inmunológico de la [combinación 1] es eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por el patógeno porcino (29), en particular (29a) [combinación 24], preferiblemente dicho componente activo inmunológico comprende una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dicho patógeno porcino (29), en particular (29a) [combinación 25].



- 5 Preferiblemente el componente activo inmunológico de la **[combinación 1]** es eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por los patógenos porcinos (9); y (11) **[combinación 52]**, preferiblemente dicho componente activo inmunológico comprende una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dichos patógenos porcinos (9); y (11) **[combinación 53]**. Más preferiblemente el componente activo inmunológico de la **[combinación 1]** es Enterisol®SC-54 (Salmonella choleraesuis, Boehringer Ingelheim Vetmedica Inc., St. Joseph, MO, E.E.U.U) e Ingelvac® ERY-ALC (Erysipelothrix rhusiopathiae, Boehringer Ingelheim Vetmedica Inc., St. Joseph, MO, E.E.U.U) **[combinación 54]**. Preferiblemente, el antígeno *L. intracellularis* de la combinación 54 es Enterisol® Ileitis FF (Boehringer Ingelheim Vetmedica Inc., St. Joseph, MO, E.E.U.U) **[combinación 55]** o Enterisol® Ileitis Liofilizado (Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania) **[combinación 56]**.
- 10 Preferiblemente el componente activo inmunológico de la **[combinación 1]** es eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por los patógenos porcinos (9); y (12) **[combinación 57]**, preferiblemente dicho componente activo inmunológico comprende una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dichos patógenos porcinos (9); y (12) **[combinación 58]**.
- 15 Preferiblemente el componente activo inmunológico de la **[combinación 1]** es eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por los patógenos porcinos (9); y (13), en particular (13a) **[combinación 59]**, preferiblemente dicho componente activo inmunológico comprende una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dichos patógenos porcinos (9); y (13), en particular (13a) **[combinación 60]**.
- 20 Preferiblemente el componente activo inmunológico de la **[combinación 1]** es eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por los patógenos porcinos (9); y (14), en particular (14a) y/o (14b) **[combinación 61]**, preferiblemente dicho componente activo inmunológico comprende una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dichos patógenos porcinos (9); y (14), en particular (14a) y/o (14b) **[combinación 62]**.
- 25 Preferiblemente el componente activo inmunológico de la **[combinación 1]** es eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por los patógenos porcinos (9); y (15) **[combinación 63]**, preferiblemente dicho componente activo inmunológico comprende una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dichos patógenos porcinos (9); y (15) **[combinación 64]**.
- 30 Preferiblemente el componente activo inmunológico de la **[combinación 1]** es eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por los patógenos porcinos (9); y (16) **[combinación 65]**, preferiblemente dicho componente activo inmunológico comprende una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dichos patógenos porcinos (9); y (16) **[combinación 66]**.
- 35 Preferiblemente el componente activo inmunológico de la **[combinación 1]** es eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por los patógenos porcinos (9); y (17) **[combinación 67]**, preferiblemente dicho componente activo inmunológico comprende una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dichos patógenos porcinos (9); y (17) **[combinación 68]**.
- 40 Preferiblemente el componente activo inmunológico de la **[combinación 1]** es eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por los patógenos porcinos (9); y (18) **[combinación 69]**, preferiblemente dicho componente activo inmunológico comprende una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dichos patógenos porcinos (9); y (18) **[combinación 70]**.
- 45 Preferiblemente el componente activo inmunológico de la **[combinación 1]** es eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por los patógenos porcinos (9); y (19) **[combinación 71]**, preferiblemente dicho componente activo inmunológico comprende una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dichos patógenos porcinos (9); y (19) **[combinación 72]**.
- 50 Preferiblemente el componente activo inmunológico de la **[combinación 1]** es eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por los patógenos porcinos (9); y (29), en particular (29a) **[combinación 73]**, preferiblemente dicho componente activo inmunológico comprende una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dichos patógenos porcinos (9); y (29), en particular (29a) **[combinación 74]**.
- 55 Preferiblemente el componente activo inmunológico de la **[combinación 1]** es eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por los patógenos porcinos (10); y (11) **[combinación 75]**, preferiblemente dicho componente activo inmunológico comprende una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dichos patógenos porcinos (10); y (11) **[combinación 76]**.
- Preferiblemente el componente activo inmunológico de la **[combinación 1]** es eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por los patógenos porcinos (10); y (12) **[combinación 77]**, preferiblemente dicho componente activo inmunológico comprende una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dichos patógenos porcinos (10); y (12) **[combinación 78]**.





















































5 Preferiblemente el componente activo inmunológico de la **[combinación 1]** es eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por los patógenos porcinos (16); (19); y (29), en particular (29a) **[combinación 713]**, preferiblemente dicho componente activo inmunológico comprende una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dichos patógenos porcinos (16); (19); y (29), en particular (29a) **[combinación 714]**.

10 Preferiblemente el componente activo inmunológico de la **[combinación 1]** es eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por los patógenos porcinos (14), en particular (14a), (16); (17); y (11) **[combinación 715]**, preferiblemente dicho componente activo inmunológico comprende una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dichos patógenos porcinos (14), en particular (14a), (16); (17); y (11) **[combinación 716]**.

15 Preferiblemente el componente activo inmunológico de la **[combinación 1]** es eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por los patógenos porcinos (14), en particular (14a), (16); (17); y (9) **[combinación 717]**, preferiblemente dicho componente activo inmunológico comprende una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dichos patógenos porcinos (14), en particular (14a), (16); (17); y (9) **[combinación 718]**.

20 Preferiblemente el componente activo inmunológico de la **[combinación 1]** es eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por los patógenos porcinos (14), en particular (14a), (16); (17); y (10) **[combinación 719]**, preferiblemente dicho componente activo inmunológico comprende una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dichos patógenos porcinos (14), en particular (14a), (16); (17); y (10) **[combinación 720]**.

25 Preferiblemente el componente activo inmunológico de la **[combinación 1]** es eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por los patógenos porcinos (14), en particular (14a), (16); (17); y (12) **[combinación 721]**, preferiblemente dicho componente activo inmunológico comprende una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dichos patógenos porcinos (14), en particular (14a), (16); (17); y (12) **[combinación 722]**.

30 Preferiblemente el componente activo inmunológico de la **[combinación 1]** es eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por los patógenos porcinos (14), en particular (14a), (16); (17); y (13), en particular (13a) **[combinación 723]**, preferiblemente dicho componente activo inmunológico comprende una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dichos patógenos porcinos (14), en particular (14a), (16); (17); y (13), en particular (13a) **[combinación 724]**.

35 Preferiblemente el componente activo inmunológico de la **[combinación 1]** es eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por los patógenos porcinos (14), en particular (14a), (16); (17); y (15) **[combinación 725]**, preferiblemente dicho componente activo inmunológico comprende una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dichos patógenos porcinos (14), en particular (14a), (16); (17); y (15) **[combinación 726]**.

40 Preferiblemente el componente activo inmunológico de la **[combinación 1]** es eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por los patógenos porcinos (14), en particular (14a), (16); (17); y (18) **[combinación 727]**, preferiblemente dicho componente activo inmunológico comprende una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dichos patógenos porcinos (14), en particular (14a), (16); (17); y (18) **[combinación 728]**.

45 Preferiblemente el componente activo inmunológico de la **[combinación 1]** es eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por los patógenos porcinos (14), en particular (14a), (16); (17); y (19) **[combinación 729]**, preferiblemente dicho componente activo inmunológico comprende una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dichos patógenos porcinos (14), en particular (14a), (16); (17); y (19) **[combinación 730]**.

50 Preferiblemente el componente activo inmunológico de la **[combinación 1]** es eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por los patógenos porcinos (14), en particular (14a), (16); (17); y (29), en particular (29a) **[combinación 731]**, preferiblemente dicho componente activo inmunológico comprende una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dichos patógenos porcinos (14), en particular (14a), (16); (17); y (29), en particular (29a) **[combinación 732]**.

55 Preferiblemente el componente activo inmunológico de la **[combinación 1]** es eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por los patógenos porcinos (9), (11); (12); (14), en particular (14a); (16); y (17) **[combinación 733]**, preferiblemente dicho componente activo inmunológico comprende una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dichos patógenos porcinos (9), (11); (12); (14), en particular (14a); (16); y (17) **[combinación 734]**.

Se describe además una vacuna de combinación según la **[combinación 733 ó 734]**, que comprende además un componente activo inmunológico eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por el patógeno

porcino (13), en particular (13a); **[combinación 735]**, o preferiblemente, en donde dicho componente activo inmunológico comprende además una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dicho patógeno porcino (13), en particular (13a) **[combinación 736]**.

5 Se describe además una vacuna de combinación según cualquiera de las **[combinaciones 733, 734, 735 ó 736]**, que comprende además un componente activo inmunológico eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por el patógeno porcino (10) **[combinación 737]**, o preferiblemente, en donde dicho componente activo inmunológico comprende además una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dicho patógeno porcino (10), **[combinación 738]**.

10 Se describe además una vacuna de combinación según cualquiera de las **[combinaciones 733, 734, 735, 736, 737 ó 738]**, que comprende además un componente activo inmunológico eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por el patógeno porcino (1), en particular (1a) y/o (1b) **[combinación 739]**, o preferiblemente, en donde dicho componente activo inmunológico comprende además una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dicho patógeno porcino (1), en particular (1a) y/o (1b) **[combinación 740]**.

15 Se describe además una vacuna de combinación según cualquiera de las **[combinaciones 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739 ó 740]**, que comprende además un componente activo inmunológico eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por el patógeno porcino (29), en particular (29a) **[combinación 741]**, o preferiblemente, en donde dicho componente activo inmunológico comprende además una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dicho patógeno porcino (29), en particular (29a) **[combinación 742]**.

20 Se describe además una vacuna de combinación según cualquiera de las **[combinaciones 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741 ó 742]**, que comprende además un componente activo inmunológico eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por el patógeno porcino (15) **[combinación 743]**, o preferiblemente, en donde dicho componente activo inmunológico comprende además una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dicho patógeno porcino (15) **[combinación 744]**.

25 Se describe además una vacuna de combinación según cualquiera de las **[combinaciones 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743 ó 744]**, que comprende además un componente activo inmunológico eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por el patógeno porcino (18) **[combinación 745]**, o preferiblemente, en donde dicho componente activo inmunológico comprende además una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dicho patógeno porcino (18) **[combinación 746]**.

30 Se describe además una vacuna de combinación según cualquiera de las **[combinaciones 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745 ó 746]**, que comprende además un componente activo inmunológico eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por el patógeno porcino (19) **[combinación 747]**, o preferiblemente, en donde dicho componente activo inmunológico comprende además una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dicho patógeno porcino (19) **[combinación 748]**.

35 Se describe además una vacuna de combinación según cualquiera de las **[combinaciones 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602,**

603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747 ó 748], que además comprende un componente activo inmunológico eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por el patógeno porcino (2) [combinación 749], o preferiblemente, en donde dicho componente activo inmunológico comprende además una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dicho patógeno porcino (2) [combinación 750].

Se describe además una vacuna de combinación según cualquiera de las [combinaciones 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749 ó 750], que además comprende un componente activo inmunológico eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por el patógeno porcino (3) [combinación 751], o preferiblemente, en donde dicho componente activo inmunológico comprende además una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dicho patógeno porcino (3) [combinación 752].

Se describe además una vacuna de combinación según cualquiera de las [combinaciones 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372,

5 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395,  
 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418,  
 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441,  
 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464,  
 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487,  
 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510,  
 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533,  
 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556,  
 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579,  
 10 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602,  
 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625,  
 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648,  
 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671,  
 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694,  
 15 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717,  
 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740,  
 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751 ó 752], que además comprende un componente activo  
 inmunológico eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por el patógeno porcino (4)  
 [combinación 753], o preferiblemente, en donde dicho componente activo inmunológico comprende además una  
 20 forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dicho patógeno porcino (4)  
 [combinación 754].

Se describe además una vacuna de combinación según cualquiera de las [combinaciones 001, 002, 003, 004, 005,  
 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028,  
 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050,  
 25 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073,  
 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096,  
 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119,  
 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142,  
 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165,  
 30 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188,  
 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211,  
 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234,  
 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257,  
 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280,  
 35 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303,  
 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326,  
 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349,  
 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372,  
 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395,  
 40 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418,  
 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441,  
 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464,  
 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487,  
 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510,  
 45 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533,  
 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556,  
 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579,  
 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602,  
 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625,  
 50 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648,  
 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671,  
 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694,  
 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717,  
 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740,  
 55 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753 ó 754], que además comprende un componente  
 activo inmunológico eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por el patógeno porcino (5), en  
 particular (5a) y/o (5b) [combinación 755], o preferiblemente, en donde dicho componente activo inmunológico  
 comprende además una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dicho  
 patógeno porcino (5), en particular (5a) y/o (5b) [combinación 756].

60 Se describe además una vacuna de combinación según cualquiera de las [combinaciones 001, 002, 003, 004, 005,  
 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028,  
 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050,  
 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073,  
 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096,

097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755 ó 756], que además comprende un componente activo inmunológico eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por el patógeno porcino (6), en particular (6a), (6b), (6c), (6d), y/o (6e) [**combinación 757**], o preferiblemente, en donde dicho componente activo inmunológico comprende además una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dicho patógeno porcino (6), en particular (6a), (6b), (6c), (6d), y/o (6e) [**combinación 758**].

Se describe además una vacuna de combinación según cualquiera de las [**combinaciones 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717,**

718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757 ó 758], que además comprende un componente activo inmunológico eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por el patógeno porcino (20), [combinación 759], o preferiblemente, en donde dicho componente activo inmunológico comprende además una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dicho patógeno porcino (20) [combinación 760].

Se describe además una vacuna de combinación según cualquiera de las [combinaciones 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759 ó 760], que además comprende un componente activo inmunológico eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por el patógeno porcino (21), en particular (21a), (21b) y/o (21c) [combinación 761], o preferiblemente, en donde dicho componente activo inmunológico comprende además una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dicho patógeno porcino (21), en particular (21a), (21b) y/o (21c) [combinación 762].

Se describe además una vacuna de combinación según cualquiera de las [combinaciones 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441,

442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761 ó 762], que además comprende un componente activo inmunológico eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por el patógeno porcino (22) [combinación 763], o preferiblemente, en donde dicho componente activo inmunológico comprende además una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dicho patógeno porcino (22) [combinación 764].

Se describe además una vacuna de combinación según cualquiera de las [combinaciones 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, ó 764], que además comprende un componente activo inmunológico eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por patógenos porcinos (29b) y/o (29c), en particular (29c1) [combinación 765], o preferiblemente, en donde dicho componente activo inmunológico comprende además una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dicho patógeno porcino (29b) y/o (29c), en particular (29c1) [combinación 766].

Se describe además una vacuna de combinación según cualquiera de las [combinaciones 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142,

143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765 ó 766], que además comprende un componente activo inmunológico eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por el patógeno porcino (30) [combinación 767], o preferiblemente, en donde dicho componente activo inmunológico comprende además una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dicho patógeno porcino (30) [combinación 768].

Se describe además una vacuna de combinación según cualquiera de las [combinaciones 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763,

**764, 765, 766, 767 ó 768]**, que además comprende un componente activo inmunológico eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por el patógeno porcino (31), en particular (31a), (31b), (31c), (31d), (31e), (31f), (31g), (31h) y/o (31i) [**combinación 769**], o preferiblemente, en donde dicho componente activo inmunológico comprende además una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dicho patógeno porcino (31), en particular (31a), (31b), (31c), (31d), (31e), (31f), (31g), (31h) y/o (31i) [**combinación 770**].

Se describe además una vacuna de combinación según cualquiera de las [**combinaciones 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769 ó 770]**, que además comprende un componente activo inmunológico eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por patógenos porcinos (7), (8), (23), (24), (25), (26), (27), (28), (32), (33), (34), (35), (36), (37), (38), (39), (40), (41), (42), (43) y/o (44) [**combinación 771**], o preferiblemente, en donde dicho componente activo inmunológico comprende además una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de dicho patógeno porcino (7), (8), (23), (24), (25), (26), (27), (28), (32), (33), (34), (35), (36), (37), (38), (39), (40), (41), (42), (43) y/o (44) [**combinación 772**].

Preferiblemente, la vacuna de combinación comprende *L. intracellularis* y al menos un componente activo inmunológico que comprende una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de uno o más patógenos porcinos que se seleccionan del grupo que consiste en: (1b); (11); (4); (6), en particular (6a), (6b), (6c), (6d) y/o (6e); y (44) [**combinación 773**].

Preferiblemente, la vacuna de combinación comprende *L. intracellularis* y al menos un componente activo inmunológico que comprende una forma viva modificada, una forma muerta, o una parte activa inmunológica de uno o más patógenos porcinos que se seleccionan del grupo que consiste en: *Clostridium* spp. (por ejemplo, *Clostridium tetani*), virus de la gripe equina (EIV) (por ejemplo, EIV-1, EIV-2), virus del herpes equino (EHV) (por ejemplo, EHV-1, EHV-2, EHV-3, EHV-4, EHV-5, EHV-6, EHV-7), alfavirus (por ejemplo, virus de la encefalitis oriental, virus de la encefalitis occidental, virus de la encefalitis Venezolona), o virus del Nilo Occidental [**combinación 774**].

Preferiblemente, el antígeno *L. intracellularis* se puede combinar también con el antígeno o antígenos, o con la formulación de la vacuna final enumerada a continuación [**combinación 775**]: ENTERISOL® SC-54; ENTERISOL® SC-54 FF; Enterisol® Coli 3Plus; Enterisol® Coli-Clost; Ingelvac® Aujeszky MLV; INGELVAC® APP ALC; INGELVAC®AR4; INGELVAC®ERY-ALC; INGELVAC®Flu; HP-1 INGELVAC®HP-1; INGELVAC®M.HYO; INGELVAC® PRRS ATP; INGELVAC®PRRS MLV; Ingelvac® PRRS KV; INGELVAC®PRV-G1; REPROCYC® PRRS-PLE; TETGUARD™; TOXIVAC®AD+E; TOXIVAC®PLUS PARASUIS (Boehringer Ingelheim); Argus® SC/ST; E-Bac®; End-FLUence®; EndFLUence®2; MaGESTic®7 con SPUR®; Myco Silencer® BPM; Myco Silencer® BPME; Myco Silencer® M; Myco Silencer® MEH; Myco Silencer® Once; Porcilis® APP; Porcilis® AR-T;

5 Porcilis® Begonia; Porcilis® Glässer; Porcilis® PRRS; ProSystem® CE; ProSystem® Pilimune; ProSystem® RCE; ProSystem® TGE; ProSystem® TGE/Rota; ProSystem® TREC; Rhinogen® BPE; Rhinogen® CTE 5000; Sow Bac® CE II; Sow Bac® E II; Sow Bac® TREC; Strep Bac® con Imugen® II; SUPER-TET® con HAVLOGEN (**Intervet Inc.**); BratiVac-6; ER BAC® PLUS/LEPTOFERM-5®; ER BAC PLUS; FARROWSURE® PLUS; FARROWSURE® PLUS B; FLUSURE™, FLUSURE™ RTU; FLUSURE™/ER BAC® PLUS; FLUSURE™/RESPISURE®; FLUSURE™/RESPISURE ONE®; FLUSURE™/RESPISURE® RTU; FLUSURE™/RESPISURE-ONE®/ER BAC® PLUS; LITTERGUARD®; LITTERGUARD® LT; LITTERGUARD® LT-C; PARVO-VAC®/LEPTOFERM-5®; RESPISURE®; RespiSure/ER® Bac Plus®; RESPISURE-ONE®; RESPISURE-ONE/ER BAC PLUS (**Pfizer Inc.**); HYORESP®; NEOCOLIPOR®; PROGRESSIS® (**Merial LTD**); M+Pac®; MaxiVac® XL3; SS Pac®; PNEU PAC®; PARAPAC®; PNEU PAC® -ER; AR-PARAPAC® +ER; PNEU PARAPAC® +ER; AR-Pac-P® +ER; SCOURMUNE®; PRV/Marker Gold®; PRV/Marker Gold®; MaxiVac-FLU® (**Schering Plough Animal Health Corporation**); SUVAXYN® RespiFend® MH; SUVAXYN® MH-one; SUVAXYN® RespiFend® MH/HPS; SUVAXYN® RespiFend® HPS; SUVAXYN® RespiFend® APP; SUVAXYN® SVI/MH-one; SUVAXYN® SIV (H1N1 y H3N2); SUVAXYN® P; SUVAXYN® PLE; SUVAXYN® PLE+B; SUVAXYN® LE+B; SUVAXYN® PLE/PRVgpl<sup>+</sup>; SUVAXYN® PLE+B/PRVGPI; SUVAXYN® PRVgpl<sup>+</sup>; SUVAXYN® EC-4; SUVAXYN® E; SUVAXYN® E-oral (**Fort Dodge Animal Health**); ENDOVAC-Porci® (**Immvac, Inc.**); AntiTox Tet™; Denagard®; Myco Shield™; Parvo Shield® L5E; PneumoSTAR® Myco; PneumoSTAR® SIV; Porcine Pili Shield™ + C; Prefarrow Shield™ 9; Rhinocell® FD; Rhini Shield™ TX4; Salmo Shield® Live (**Novartis Animal Health**); Bredd Sow 6; Bredd Sow 7; E Colicin S 3; E Colicin S 3+C; Erysipelas Bacterin; Lepto 5; Swine Master M Plus (**AgriLabs**).

20 Se describe además un envase que comprende al menos una dosis del antígeno de *L. intracellularis* y al menos una dosis de otro componente activo inmunológico de uno o más de los otros patógenos porcinos como se enumeraron anteriormente. Preferiblemente el envase comprende al menos una dosis del antígeno de *L. intracellularis* y al menos una dosis de los componentes activos inmunológicos según cualquiera de las combinaciones de la [combinación 1] a la [combinación 775] como se describen anteriormente. Preferiblemente, dicho envase comprende de 1 a 250 dosis cada una del antígeno de *L. intracellularis* y de los componentes activos inmunológicos según cualquiera de las combinaciones de la [combinación 1] a la [combinación 775] como se describen anteriormente. Preferiblemente contiene 1, 10, 25, 100, 150, ó 250 dosis cada una del antígeno de *L. intracellularis* y de los componentes activos inmunológicos según cualquiera de las combinaciones de la [combinación 1] a la [combinación 775]. Preferiblemente, cada uno de los envases comprende además un agente activo anti-microbiológico. Estos agentes son por ejemplo antibióticos que incluyen Gentamicina y Mertiolato y similares.

Se describe además un kit, que comprende el antígeno de *L. intracellularis* y los otros componentes activos inmunológicos de uno o más de los otros patógenos porcinos enumerados. Preferiblemente el kit comprende el antígeno *L. intracellularis* y los componentes activos inmunológicos según cualquiera de las combinaciones de la [combinación 1] a la [combinación 775].

35 Se describe además un kit, que comprende en un envase el antígeno de *L. intracellularis* y los otros componentes activos inmunológicos de uno o más de los otros patógenos porcinos enumerados. Preferiblemente, el kit comprende en un envase el antígeno de *L. intracellularis* y los componentes activos inmunológicos según cualquiera de las combinaciones de la [combinación 1] a la [combinación 775]. Se describe además un kit que comprende en dos o más envases el antígeno de *L. intracellularis* y los otros componentes activos inmunológicos de uno o más de los otros patógenos porcinos enumerados. Preferiblemente, el kit comprende en dos o más envases el antígeno de *L. intracellularis* y los otros componentes activos inmunológicos según cualquiera de las combinaciones de la [combinación 1] a la [combinación 775]. Por ejemplo, el antígeno de *L. intracellularis* se puede proporcionar en un envase, y los otros componentes activos inmunológicos, preferiblemente cualquiera de las combinaciones de la [combinación 1] a la [combinación 775] se pueden proporcionar en un envase distinto. Ambos envases son parte del kit. Cada envase puede incluir una mezcla del antígeno *L. intracellularis*, una mezcla de al menos uno, pero no de todos, de los otros componentes activos inmunológicos, preferiblemente cualquiera de las combinaciones de la [combinación 1] a la [combinación 775], o una mezcla del antígeno de *L. intracellularis* y al menos uno, pero no todos, de los otros componentes activos inmunológicos, preferiblemente cualquiera de las combinaciones de la [combinación 1] a la [combinación 775]. El componente o componentes activos inmunológicos que falten de la vacuna de combinación se proporcionan luego en uno o más envases distintos, que son parte del kit. Por tanto, las vacunas de combinación como se describen en la presente memoria se pueden proporcionar como una vacuna multivalente que comprende todos los componentes antigénicos en un único envase, o en partes de un kit en forma de distintos envases, que comprenden el antígeno de *L. intracellularis* y los componentes activos inmunológicos de cualquier otro patógeno porcino enumerado anteriormente, preferiblemente según cualquiera de las combinaciones de la [combinación 1] a la [combinación 775], en al menos envases distintos.

60 Se describe además un kit, que comprende cualquiera de los envases descritos anteriormente, y un manual de instrucciones, que incluye la información para la administración del antígeno de *L. intracellularis* y al menos una dosis de los componentes activos inmunológicos según cualquiera de las combinaciones de la [combinación 1] a la [combinación 775] como se describen anteriormente. Preferiblemente, dicho manual de instrucciones comprende la información de una administración repetible de al menos una dosis de dichas vacunas de combinación. Preferiblemente, dicho manual de instrucciones incluye también la información, para administrar un estimulante inmune antes o simultáneamente con la vacuna de combinación. Es preferiblemente deseable cuando la vacuna de combinación consiste en microorganismos muertos, o partes de microorganismos, o una combinación de los

mismos. Preferiblemente dicho estimulante inmune debería proporcionarse al menos dos veces. Un estimulante inmune preferido es por ejemplo hemocianina de lapa californiana (KLH), aún preferiblemente emulsionada con el adyuvante de Freund incompleto (KLH/ICFA). Sin embargo, queda entendido, que se puede usar cualquier otro estimulante inmune conocido por el experto en la técnica. "Estimulante inmune" como se emplea en la presente memoria, significa cualquier agente o composición que puede desencadenar la respuesta inmune, preferiblemente sin iniciar o incrementar una respuesta inmune específica, por ejemplo la respuesta inmune contra un patógeno específico. Se informa además para administrar el estimulante inmune en una dosis adecuada. Preferiblemente, el manual de instrucciones informa que los antimicrobianos administrados con el pienso o de otra manera serán suspendidos cerca del momento de la vacunación, preferiblemente al menos de 3 a 4 días antes de la vacunación, o pasados de 7 a 14 días post-vacunación. Si los componentes activos inmunológicos de las vacunas, incluyendo el antígeno de *L. intracellularis*, están deshidratados, por ejemplo mediante liofilización, el envase comprende además un reconstituyente adecuado, preferiblemente en forma de disolución aceptable fisiológicamente. Preferiblemente, además comprende los medios, por ejemplo una jeringa para reconstitución y/o administración.

#### Formulaciones

Se describe además la preparación de la vacuna o vacunas de combinación. Los expertos conocen componentes adicionales que pueden estar comprendidos en dicha composición (véase también Remington's Pharmaceutical Sciences. (1990) 18ª ed. Mack Publ., Easton). El experto pueden utilizar inyectables conocidos, disoluciones estériles aceptables fisiológicamente. Para preparar una disolución lista para usar para inyección o infusión parenteral, están fácilmente disponibles disoluciones isotónicas acuosas, tales como, por ejemplo, disoluciones salinas o correspondientes a proteína plasmática. Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar como liofilizados o preparaciones secas, que se pueden reconstituir con una disolución inyectable conocida directamente antes de su uso bajo condiciones de esterilidad, por ejemplo como un kit de partes.

Además, las composiciones y vacunas inmunogénicas como se describen en la presente memoria pueden incluir uno o más transportadores veterinarios aceptables. Como se emplea en la presente memoria, "un transportador veterinario aceptable" incluye cualquiera de los disolventes, medio de dispersión, recubrimientos, adyuvantes, agentes estabilizantes, diluyentes, conservantes, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos, agentes de adsorción sostenida, y similares.

Los "diluyentes" pueden incluir agua, suero, dextrosa, etanol, glicerol, y similares. Los agentes isotónicos pueden incluir entre otros, cloruro sódico, dextrosa, manitol, sorbitol, y lactosa. Los estabilizadores incluyen, entre otros, albúmina y sales alcalinas del ácido etilendiaminotetracético.

Los "adyuvantes" como se emplean en la presente memoria, pueden incluir hidróxido de aluminio y fosfato de aluminio, saponinas, por ejemplo Quil A, QS-21 (Cambridge Biotech Inc., Cambridge MA), GPI-0100 (Galenica Pharmaceuticals, Inc., Birmingham, AL), emulsión de agua en aceite, emulsión de aceite en agua, emulsión de agua en aceite en agua. La emulsión se puede basar en particular en aceite de parafina líquida ligera (Farmacopea Europea tipo); aceite isoprenoide tal como escualano o escualeno; el aceite resultante de la oligomerización de alquenos, en particular de isobuteno o deceno; ésteres de ácidos o de alcoholes que contienen un grupo alquilo lineal, más particularmente aceites vegetales, oleato de etilo, di-(caprilato/caprato) de propilenglicol, tri-(caprilato/caprato) de glicerilo, o dioleato de propilenglicol; ésteres de ácidos grasos o alcoholes ramificados, en particular ésteres del ácido isosteárico. El aceite se usa en combinación con emulsionantes para formar la emulsión. Los emulsionantes son preferiblemente tensioactivos no iónicos, en particular ésteres de sorbitano, de monooleato (por ejemplo oleato de anhidromanitol), de glicol, de poliglicerol, de propilenglicol y de ácido oleico, isosteárico, ricinoleico o hidroxisteárico, que son opcionalmente etoxilados, y bloques de copolímero polioxiopropileno-polioxi-etileno, en particular los productos de Pluronic, especialmente L121. Véase Hunter et al., The Theory and Practical Application of Adjuvants (Ed. Stewart-Tull, D. E. S.). JohnWiley e Hijos, NY, pp51-94 (1995) y Todd et al., Vaccine 15:564-570 (1997). Por ejemplo, es posible utilizar la emulsión SPT descrita en la página 147 de "Vaccine Design, The Subunit and Adjuvant Approach" editado por M. Powell y M. Newman, Plenum Press, 1995, y la emulsión MF59 descrita en la página 183 del mismo libro.

Otro ejemplo de adyuvante es un compuesto que se elige a partir de polímeros del ácido acrílico o metacrílico y los copolímeros del anhídrido maleico y de derivado alqueno. Los adyuvantes compuestos ventajosos son los polímeros de ácido acrílico o metacrílico que están reticulados, especialmente con éteres polialquenoílicos de azúcares o de polialcoholes. Estos compuestos son conocidos con el término carbómero (Phameuropa Vol. 8, Nº 2, Junio 1996). Los expertos en la técnica se pueden referir también a la Patente de E.E.U.U Nº 2.909.462 que describe tales polímeros acrílicos reticulados por un compuesto polihidroxiado que tiene al menos 3 grupos hidroxilo, preferiblemente no más de 8, estando sustituidos los átomos de hidrógeno de al menos tres hidroxilos por radicales alifáticos insaturados que tienen al menos 2 átomos de carbono. Los radicales preferidos son aquellos que contienen de 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo vinilos, alilos y otros grupos insaturados etilénicamente. Los mismos radicales insaturados pueden contener otros sustituyentes, tales como metilo. Los productos que se venden bajo el nombre de Carbopol; (BF Goodrich, Ohio, E.E.U.U) son particularmente adecuados. Hay polímeros reticulados con alil sacarosa o con alil pentaeritritol. Entre ellos, pueden mencionarse el Carbopol 974P, 934P y 971P. El más preferido es el uso del Carbopol 971P. Entre los copolímeros de anhídrido maleico y de derivado alqueno, se prefieren los copolímeros EMA (Monsanto) que son copolímeros del anhídrido maleico y etileno. La

disolución de estos polímeros en agua conduce a una disolución ácida se que neutralizará, preferiblemente hasta pH fisiológico, para dar la disolución adyuvante dentro de la cual se incorporará la propia composición inmunogénica, inmunológica o vacuna.

5 Otros adyuvantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, el sistema adyuvante RIBI (Ribi Inc.), Bloque de copolímero (CytRx, Atlanta GA), SAF-M (Chiron, Emeryville CA), monofosforil Lípido A, amina lipóide Avridina adyuvante, enterotoxina termolábil a partir de *E. coli* (recombinante u otra), toxina del cólera, IMS 1314 o muramil dipéptido, entre otros muchos.

10 Preferiblemente, el adyuvante se añade en una cantidad de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 10 mg por dosis. Incluso más preferiblemente, el adyuvante se añade en una cantidad de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 10 mg por dosis. Incluso más preferido el adyuvante se añade en una cantidad de aproximadamente 500 µg a aproximadamente 5 mg por dosis. Incluso más preferido el adyuvante se añade en una cantidad de aproximadamente 750 µg a aproximadamente 2,5 mg por dosis. Más preferido el adyuvante se añade en una cantidad de aproximadamente 1 mg por dosis.

15 La composición de la vacuna puede incluir además uno o más de otros agentes inmunomoduladores tales como, por ejemplo, interleuquinas, interferones, u otras citoquinas. Las composiciones de las vacunas pueden incluir también Gentamicina y Mertiolato. Aunque las cantidades y las concentraciones de los adyuvantes y aditivos útiles pueden determinarse fácilmente por el experto en la técnica, las composiciones preferiblemente comprenden de aproximadamente 50 µg a aproximadamente 2.000 µg del adyuvante y preferiblemente aproximadamente 250 µg/ml por dosis de la composición de la vacuna. Preferiblemente, las composiciones de las vacunas comprenden de aproximadamente 1 µg/ml a aproximadamente 60 µg/ml de antibióticos, y más preferiblemente menos de aproximadamente 30 µg/ml de antibióticos.

20 Preferiblemente la vacuna de combinación primero se deshidrata. Si la composición primero se liofiliza o deshidrata mediante otros métodos, después, antes de la vacunación, dicha composición se rehidrata en disoluciones acuosas (por ejemplo suero, PBS (tampón fosfato salino)) o no-acuosas (por ejemplo emulsión oleosa (aceite mineral, o aceite vegetal/metabolizable basado en una emulsión simple o doble), basadas en aluminio, adyuvante basado en carbómero).

25 Como se describe anteriormente, el antígeno de *L. intracellularis* y cualquier otro componente activo inmunológico según cualquiera de las combinaciones de la [combinación 1] a la [combinación 774] se pueden formular como formulaciones mono o multivalentes, aunque se prefieren las formulaciones multivalentes. En caso de que se preparen varias formulaciones mono y o multivalentes, se prefiere envasar todos los componentes de la vacuna de combinación en un kit.

#### *Dosis y administración*

30 Una cantidad eficaz de una vacuna de combinación administrada a cerdos proporciona una inmunidad eficaz contra infecciones microbiológicas o un descenso en la incidencia o gravedad de los signos clínicos causados por *L. intracellularis* y al menos otro patógeno enumerado anteriormente. Las combinaciones de antígenos preferidas para el tratamiento y profilaxis de las enfermedades microbiológicas en cerdos se enumeraron anteriormente.

35 Las combinaciones de vacunas como se describen en la presente memoria se administran generalmente a animales susceptibles, preferiblemente cerdos, en una o más dosis. La vacuna viva o muerta se puede administrar 1 ó 2 veces a intervalos de 2 a 4 semanas. Para las vacunas vivas atenuadas, se prefiere una dosis. Preferiblemente, la primera o única administración se realiza cuando el animal tiene aproximadamente de 2 a 3 semanas a aproximadamente 8 semanas de vida. Si una segunda administración es deseable o necesaria, la segunda administración se realiza de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 semanas después de la primera administración de la vacuna. Preferiblemente, la revacunación se realiza en un intervalo de 3 a 12 meses después de la administración de cualquier vacunación previa. La administración de la posterior dosis de la vacuna se hace preferiblemente en base a unos 6 meses a un año. Preferiblemente, los animales vacunados antes de aproximadamente 2 a 3 semanas de vida deberían revacunarse. La administración de la posterior dosis de la vacuna se hace preferiblemente en base a un año.

40 La cantidad de la vacuna de combinación que es eficaz depende de los ingredientes de la vacuna y del programa de administración. Normalmente, cuando en la vacuna de combinación se usa un virus inactivo o un virus vivo modificado, una cantidad de la vacuna contiene de aproximadamente  $10^2$  a aproximadamente  $10^9$  DICT50 por dosis, preferiblemente de aproximadamente  $10^3$  a aproximadamente  $10^8$  DICT50 por dosis, más preferiblemente, de aproximadamente  $10^4$  a aproximadamente  $10^8$  DICT50 por dosis. En general, el antígeno inactivo se usa normalmente en cantidades mayores que en virus vivos modificados.

45 Normalmente, cuando el antígeno bacteriano se usa en la vacuna de combinación, la vacuna contiene una cantidad de aproximadamente  $10^3$  a aproximadamente  $10^9$  unidades formadoras de colonias (UFC) por dosis, preferiblemente de aproximadamente  $10^4$  a aproximadamente  $10^8$  (UFC) por dosis, más preferiblemente de aproximadamente  $10^5$  a aproximadamente  $10^6$  (UFC) por dosis.

En particular, cuando en la vacuna de combinación se usan bacterias vivas modificadas de *L. intracellularis*, por ejemplo los aislados de bacterias designado aislado B3903, N° de acceso de la ATCC PTA 4926 y designado como aislado N34NP40wk, N° de acceso de la ATCC 55783 (ambos descritos en la WO 96/39629 y WO 05/011731), la dosis recomendada que se administrará a un animal susceptible es preferiblemente de aproximadamente 3,0 DICT<sub>50</sub> (dosis infectiva del 50% en cultivo de tejidos)/dosis a aproximadamente 6,0 DICT<sub>50</sub>/dosis y más preferiblemente de aproximadamente 4,0 DICT<sub>50</sub>/dosis a aproximadamente 5,0 DICT<sub>50</sub>/dosis. Preferiblemente, el título de la vacuna es de aproximadamente 4,9 DICT<sub>50</sub>/dosis como se determina por el ensayo de dilución de la Dosis Infectiva del 50% en Cultivo de Tejidos (DICT<sub>50</sub>). En general, la cantidad de inmunógeno estará entre 5 y 5.000 microgramos, y entre 10<sup>2,0</sup> y 10<sup>9,0</sup> DICT<sub>50</sub>, preferiblemente entre 10<sup>3,0</sup> y 10<sup>6,0</sup> DICT<sub>50</sub>, más preferiblemente entre 10<sup>4,0</sup> y 10<sup>5,0</sup> DICT<sub>50</sub>, cuando se usa una bacteria purificada.

En particular, cuando en las vacunas de combinación se usa *Erysipelothrix rhusiopathiae*, por ejemplo en forma de Ingelvac® Ery-ALC, la dosis recomendada que se administra al animal susceptible es preferiblemente de aproximadamente 1 x 10<sup>8,0</sup> UFC (unidades formadoras de colonia)/dosis a aproximadamente 1 x 10<sup>10,5</sup> UFC/dosis y más preferiblemente de aproximadamente 1 x 10<sup>9,0</sup> UFC/dosis a aproximadamente 9 x 10<sup>9,0</sup> UFC/dosis.

En particular, cuando en las vacunas de combinación se usa *Salmonella spp.*, en particular *S. choleraesuis* avirulenta, por ejemplo en forma de Enterisol® SC54FF, la dosis recomendada que se administra al animal susceptible es preferiblemente de aproximadamente 1 x 10<sup>7,0</sup> UFC (unidades formadoras de colonia)/dosis a aproximadamente 1 x 10<sup>9,0</sup> UFC/dosis y más preferiblemente de aproximadamente 1 x 10<sup>8,0</sup> UFC/dosis a aproximadamente 6 x 10<sup>8,0</sup> UFC/dosis.

Las vacunas de subunidades se administran normalmente con un nivel de inclusión de antígeno de al menos 0,2 µg de antígeno por dosis, preferiblemente con aproximadamente de 0,2 a aproximadamente 400 µg/dosis, aún más preferiblemente con aproximadamente de 0,3 a aproximadamente 200 µg/dosis, incluso más preferiblemente con 0,35 a aproximadamente 100 µg/dosis, aún más preferiblemente con aproximadamente de 0,4 a aproximadamente 50 µg/dosis, aún más preferiblemente con aproximadamente de 0,45 a aproximadamente 30 µg/dosis, aún más preferiblemente con aproximadamente de 0,6 a aproximadamente 15 µg/dosis, incluso más preferiblemente con aproximadamente de 0,75 a aproximadamente 8 µg/dosis, incluso más preferiblemente con aproximadamente de 1,0 a aproximadamente 6 µg/dosis, aún más preferiblemente con aproximadamente de 1,3 a aproximadamente 3,0 µg/dosis.

La composición como se describe en la presente memoria se puede aplicar intradérmicamente, intratraquealmente, o intravaginalmente. La composición se puede administrar preferiblemente intramuscularmente o intranasalmente. En el cuerpo de un animal, puede demostrar ventajas al aplicar las composiciones farmacéuticas como se describen anteriormente vía intravenosa o por inyección directa en los tejidos diana. Para aplicación sistémica se prefieren las vías intravenosa, intravascular, intramuscular, intranasal, intraarterial, intraperitoneal, oral, o intratecal. Una aplicación más local se puede efectuar subcutáneamente, intradérmicamente, intracutáneamente, intracardialmente, intralobulalmente, intramedularmente, intrapulmonarmente o directamente en el o cerca del tejido que se trata (tejido conectivo, óseo, muscular, nervioso, epitelial). Dependiendo de la duración deseada y de la eficacia del tratamiento, las composiciones como se describen en la presente memoria se pueden administrar una o varias veces, también intermitentemente, por ejemplo diariamente durante varios días, semanas o meses y en diferentes dosis.

La intención de las composiciones de las vacunas como se describen en la presente memoria es que se utilicen como inmunógenos en vacunas antimicrobianas para cerdos. Sin embargo, cuando proceda, las composiciones de las vacunas como se describen en la presente memoria se pueden utilizar también para el tratamiento y profilaxis de otros animales, incluyendo aves, peces, y otros mamíferos tales como, vacas, caballos, y primates.

#### Métodos de tratamiento

Se describe además un método para la profilaxis o tratamiento de enfermedades y/o disminución de los signos clínicos causados por *L. intracellularis*, y uno o más de otros microorganismos patogénicos porcinos, en donde el antígeno de *L. intracellularis* se administra a un animal no humano que lo necesita, junto con otros componentes activos inmunológicos eficaces para el tratamiento y/o profilaxis de la infección causada por dicho otro microorganismo patógeno porcino. Microorganismos patogénicos porcinos relevantes así como preferidos en las vacunas de combinación que se pueden usar son los descritos anteriormente. Preferiblemente, el antígeno *L. intracellularis* y al menos otro componente activo inmunológico eficaz para el tratamiento y/o profilaxis y/o disminución de los signos clínicos de la infección causada por otros microorganismos patógenos porcinos distinto de *L. intracellularis* se administran en forma de una formulación mezclada en un vial único. El más preferido, de todos los componentes antigénicos, incluyendo el antígeno *L. intracellularis* son las vacunas que se mezclan juntas en forma de un vial único. Sin embargo, preferiblemente, el antígeno de *L. intracellularis* y uno o más de los componentes activos inmunológicos adicionales eficaces para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por uno o más de los otros microorganismos patógenos porcinos distintos de *L. intracellularis* se administran en forma de formulaciones en viales únicos separados, que se administran separadamente al menos en una semana, preferiblemente en 2 a 5 días, más preferiblemente en un día, incluso más preferiblemente en 12 horas, incluso más preferiblemente en 6 horas, incluso más preferiblemente en 3 horas, más preferiblemente en 1 hora.

La presente invención se describe además en los siguientes ejemplos que se proporcionan sólo con fines ilustrativos y no han de interpretarse como limitantes.

### Ejemplos

#### 5 Eficacia de una vacuna de combinación que comprende antígeno de *Lawsonia intracellularis*, *Erysipelothrix rhusiopathiae* y *Salmonella choleraesuis*:

##### Sustancias ensayadas:

10 Vacuna de *Lawsonia intracellularis*, Cultivo Vivo Avirulento, nombre comercial Enterisol® Ileitis FF, Código de Producto 10L1.00; Vacuna *Lawsonia intracellularis*, Cultivo Vivo Avirulento, nombre comercial Enterisol® Ileitis Liofilizado, Código de Producto 10L1.01; Vacuna de *Erysipelothrix rhusiopathiae*; Cultivo Vivo, nombre comercial Ingelvac® Ery-ALC, Código de Producto 1541.00; Vacuna de *Salmonella choleraesuis*; Cultivo Vivo Avirulento, nombre comercial Enterisol® SC-54FF, Código de Producto 19A1.00. Todos los productos están registrados por Boehringer Ingelheim Vetmedica, Inc., St. Joseph, MO, E.E.U.U.

##### Formulación

15 Los artículos de ensayo fueron las vacunas de combinación que consisten en 1 ml v/v cada uno de Enterisol® Ileitis (FF o LYO)- Enterisol® SC-54, FF- Ingelvac® ERY-ALC FF. Tres viales de cada componente de la vacuna se agruparon individualmente. El componente ERY se usó en las formulaciones de vacuna sin diluir. Los componentes de *L. intracellularis*, FF y LYO, y SC-54 se diluyeron como se muestra a continuación antes de la adición a la formulación de la vacuna final.

Dilución de *L. intracellularis*, FF: 2,5 ml de bacterina en 97,5 ml de medio de cultivo (1:40)

Dilución de *L. intracellularis*, LYO: 31,6 ml de bacterina en 68,4 ml de medio de cultivo (1:3,2)

Dilución de SC-54: 50 ml de bacterina en 250 ml de PBS (1:6)

Las vacunas finales se formularon con volúmenes iguales para los tres componentes

#### 20 A. Eficacia del componente *L. intracellularis*:

Los objetivos del estudio eran demostrar la eficacia de las formas liofilizada y congelada del antígeno de *Lawsonia intracellularis* en cerdos jóvenes cuando se daban en combinación con el antígeno de *Erysipelothrix rhusiopathiae* y el antígeno de *Salmonella choleraesuis* y la ausencia de interferencia por el antígeno de *Erysipelothrix rhusiopathiae* y el antígeno de *Salmonella choleraesuis* en la eficacia del antígeno de *Lawsonia intracellularis*.

#### 25 Diseño experimental:

El estudio consistió en 4 grupos de tratamiento de lechones destetados de 3 semanas de vida (+/- 5 días) con ensayos de cerdos de *L. intracellularis* negativos. Se dieron todas las vacunaciones el día 0 del estudio. El grupo 1 de tratamiento (n=20) recibirá una dosis diana de  $1 \times 10^{4,9}$  DICT<sub>50</sub>/dosis de Enterisol® Ileitis (FF) en combinación con Ingelvac® ERY-ALC ( $9 \times 10^9$  ufc/dosis) y Enterisol® SC-54 (FF) ( $4 \times 10^8$  ufc/dosis) a través de una solución oral para remojar la comida. El grupo de tratamiento 2 (n=20) recibirá una dosis diana de  $1 \times 10^{4,9}$  DICT<sub>50</sub>/dosis de Enterisol® Ileitis liofilizado en combinación con Ingelvac® ERY-ALC ( $9 \times 10^9$  ufc/dosis) y Enterisol® SC-54 (FF) ( $4 \times 10^8$  ufc/dosis) a través de una solución oral para remojar la comida. El grupo de tratamiento 3 (n=20) se designó como los "controles de la exposición al estudio" y no recibió vacunación pero se le proporcionó un volumen de placebo equivalente a través de una solución oral para remojar la comida. El grupo de tratamiento 4 (n=10) se designó como estudio de los "Controles Estrictos" y no recibieron vacuna o tratamiento placebo o exposición.

40 En el día 23 del estudio, los grupos de tratamiento 1, 2 y 3 (20 cerdos cada uno) recibieron una dosis diana mayor de  $1 \times 10^{7,0}$  DICT<sub>50</sub> heteróloga del cultivo puro virulento de menor tránsito del material de exposición (*L. intracellularis*) mediante una sonda. Tres semanas después de la administración de estudio (día 43), se sacrificaron todos los grupos de tratamiento (del 1 al 4) y se realizaron necropsias para el análisis macroscópico y microscópico de las lesiones de PPE.

**Resultados:**

**Lesiones macroscópicas**

5 En la necropsia, se retiró una sección del tracto intestinal de aproximadamente 1 metro de largo que contiene segmentos del íleon, ciego y colon de cada cerdo y se examinaron las lesiones macroscópicas. Las lesiones se puntuaron por gravedad y se eliminó la unión ileocecal para su tinción inmunohistoquímica (IHC). La Tabla 1 de abajo, muestra las puntuaciones de lesión media para el grupo de tratamiento por sitio de lesión y el número de animales con una puntuación positiva por grupo. El grupo de tratamiento 4, los controles estrictos, se incluyen en esta tabla porque 2 de los 10 animales tuvieron puntuaciones de lesiones leves caracterizadas por enrojecimiento e hinchazón ligera en el colon.

10 **Tabla 1. Promedio de las puntuaciones de las lesiones macroscópicas por grupo de tratamiento y número de animales con una puntuación positiva dentro de los grupos.**

Grupo ID	Tratamiento	Puntuación del íleon	Puntuación del ciego	Puntuación del colon	Puntuación global del grupo	# '+'/grupo total
1	Combinación-FF	0,2	0	0,1	0,3 <sup>a</sup>	5/20 <sup>a</sup>
2	Combinación-Lyo	0,3	0	0	0,3 <sup>a</sup>	4/20 <sup>a</sup>
3	Controles	1,2	0,4	0,3	1,9 <sup>b</sup>	13/18 <sup>b</sup>
4	Controles estrictos	0	0	0,2	0,2	2/10

<sup>a,b</sup>Puntuaciones con diferentes letras indican diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,05$ ). Los controles estrictos no eran parte del análisis estadístico.

15 Los análisis estadísticos, las puntuaciones globales y los animales positivos por grupo de tratamiento, se llevaron a cabo en las puntuaciones de los sitios individuales. Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los vacunados en los grupos de tratamiento 1 y 2 frente a los controles para las puntuaciones de las lesiones macroscópicas en general y por grupo de tratamiento ( $p < 0,0001$ ). Hubo también una diferencia significativa entre las vacunados frente a los controles en el número de animales positivos ( $p < 0,0001$ ). No hubo una diferencia significativa entre los grupos de tratamiento 1 y 2.

20 **Lesiones microscópicas**

La Tabla 2 de abajo, muestra los datos de lesión microscópica por grupo de tratamiento. Obsérvese que el grupo de tratamiento 4 no tenía muestras positivas para *L. intracellularis*.

**Tabla 2. Promedio de las puntuaciones IHC para lesiones microscópicas por grupo de tratamiento.**

Grupo ID	Tratamiento	Sitios del intestino delgado	Lesiones del intestino delgado	IHC positivo del intestino delgado	Sitios del intestino grueso	Lesiones del intestino grueso	IHC positivo del intestino grueso	# '+'/grupo total
1	Combinación-FF	0,4	0,3	0,35	0,1	0,05	0,05	5/20
2	Combinación-Lyo	0,45	0,40	0,30	0,25	0,15	0,15	6/20
3	Controles	0,56	0,39	0,39	0,22	0,22	0,28	6/18
4	Controles estrictos	0	0	0	0	0	0	0/10

25 El grupo control mostró mayores puntuaciones de las lesiones microscópicas con más animales positivos que la de los grupos vacunados pero las diferencias observadas no eran estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ).

## Conclusión

Los resultados de este estudio demuestran que en la combinación de Ingelvac® ERY-ALC, Enterisol® SC-54, con Enterisol® Ileitis, ALC no causa interferencia con la fracción de Lawsonia de la vacuna. Ambas formas de la vacuna, congelada y liofilizada, redujeron significativamente las lesiones intestinales causadas por *Lawsonia intracellularis* en este estudio vacunación/exposición. No se observó en este estudio interferencia por las vacunas de *Erysipelothrix* y *Salmonella* en la eficacia de la vacuna de *Lawsonia*.

## B. Eficacia del componente *Erysipelothrix rhusiopathiae*:

Los objetivos del estudio eran demostrar la eficacia de las formas liofilizada y congelada del antígeno de *Erysipelothrix rhusiopathiae* en cerdos jóvenes cuando se daban en combinación con el antígeno de *Lawsonia intracellularis* y el antígeno de *Salmonella choleraesuis* y la ausencia de interferencia por el antígeno de *Lawsonia intracellularis* y el antígeno de *Salmonella choleraesuis* en la eficacia del antígeno de *Erysipelothrix rhusiopathiae*.

## Diseño experimental:

Este estudio consistió en cuatro grupos con 15 animales en cada uno de los grupos 1, 2, y 3, y cinco animales en el grupo 4. El grupo 1 se vacunó con Ingelvac® ERY-ALC ( $9 \times 10^9$  ufc/dosis), Enterisol® SC-54 ( $6,9 \times 10^8$  ufc/dosis) e Enterisol® Ileitis ( $1 \times 10^{6.1}$  DICT<sub>50</sub>/dosis), en combinación, a través de una solución oral para remojar la comida, el día 0. El grupo 2 se vacunó sólo con Ingelvac® ERY-ALC ( $9 \times 10^9$  ufc/dosis) a través de una solución oral para remojar la comida, el día 0. Los grupos 3 y 4 sirvieron como controles de exposición y controles estrictos, respectivamente.

A los cerdos de los grupos 1, 2, y 3 se les expuso a una cepa virulenta E-1-6 de *E. rhusiopathiae* el día 21 por inyección intramuscular en el músculo del muslo ( $4 \times 10^7$  ufc/dosis). Los animales se observaron diariamente para detectar signos clínicos, lesiones, o temperaturas elevadas asociadas con Erisipelas. Se sacrificaron todos los animales a los siete días después de la exposición. Se realizó la necropsia a los cerdos que mostraron signos clínicos y/o temperaturas elevadas. Se recogieron muestras de riñón y bazo en un intento de determinar si la causa de las lesiones clínicas y/o las temperaturas elevadas fueron debidas a una infección por Erisipelas.

## Resultados:

### Observaciones clínicas:

Se realizaron observaciones clínicas diarias a partir del Día 19 del Ensayo (-2 DPC) hasta el Día 28 (7 DPC). No se observaron síntomas clínicos en el grupo al que se proporcionó la vacuna de combinación. Sólo uno de los quince (6,7%) animales que recibieron Ingelvac® ERY-ALC estaba aletargado y tuvo una lesión que era roja y elevada. En cambio, en la exposición se afectaron todos los animales control de exposición, con síntomas que incluían respiración rápida, letargo, lesiones rojas y elevadas, y cojera. Hubo también un 33% de tasa de mortalidad en el grupo control de exposición donde la muerte aparecía en 5 de 15 animales.

**Tabla 3: Signos Clínicos**

Grupo de tratamiento	# de animales afectados	Aislamiento bacteriano (% Positivo)	Mortalidad
Ery/SC-54/Ileitis	0/15 (0%)	N/A	0/15 (0%)
Ingelvac® Ery-ALC	1/15 (6,7%)	1/1 (100%)	0/15 (0%)
Controles de exposición	15/15 (100%)	13/15 (86,7%)	5/15 (33,3%)
Controles Estrictos	0/15 (0%)	N/A	0/15 (0%)

### Cultivo del órgano tras la exposición:

Al terminar el estudio, los animales se sacrificaron, y a los afectados con signos clínicos por erisipelas se les realizó la necropsia, y se cultivaron el riñón y el bazo para observar la presencia de *Erysipelothrix*. Se encontró *E. rhusiopathiae* en 13 de los 15 animales en el grupo control de exposición, y en uno de los animales en el grupo de Ingelvac® Ery-ALC.

**Tabla 4: Resultados del cultivo de órganos tras la exposición**

Parámetros	SC-54/Ery Ileitis	Ingelvac® Ery-ALC	Controles de exposición	Controles Estrictos
Puntuación Clínica (% afectado)	0	6,7	100	0
% Mortalidad	0	0	33,3	0
Aislamiento Bacteriano (% Pos)	N/A	6,7	86,7	N/A
Temperatura media (°C)	39,83 (103,7 F)	39,72 (103,5 F)	40,38 (104,7 F)	39,55 (103,2 F)

**Conclusión:**

5 En la combinación de Ingelvac® Ery-ALC, Enterisol® SC-54, y Enterisol® Ileitis, ALC probó que era eficaz contra *E. rhusiopathiae* y, además prueba que no hay interferencia desde las vacunas de Enterisol SC-54 y Enterisol Ileitis.

**C. Eficacia del componente *Salmonella choleraesuis*:**

10 Los objetivos del estudio eran demostrar la eficacia de las formas liofilizada y congelada del antígeno de *Salmonella choleraesuis* en cerdos jóvenes cuando se daban en combinación con el antígeno de *Lawsonia intracellularis* y el antígeno de *Erysipelothrix rhusiopathiae* y la ausencia de interferencia por el antígeno de *Lawsonia intracellularis* y el antígeno de *Erysipelothrix rhusiopathiae* en la eficacia del antígeno de *Salmonella choleraesuis*.

**Diseño experimental:**

15 Este estudio consistió en cuatro grupos con 15 animales en los grupos 1,2, y 3, y cinco animales en el grupo 4. Los cerdos del grupo 1 se vacunaron con la combinación de Ingelvac® Ery-ALC ( $3,3 \times 10^{10}$  logs/dosis), Enterisol® SC-54 ( $2,8 \times 10^8$  logs/dosis) y Enterisol® Ileitis (6,1 logs/dosis) a través de una solución oral para remojar la comida, el día 0. Los cerdos del grupo 2 se vacunaron sólo con Enterisol® SC-54 a través de una solución oral para remojar la comida, el día 0. Los cerdos de los grupos 3 y 4 no recibieron vacuna de tratamiento y sirvieron como controles de exposición y controles estrictos, respectivamente.

20 Los cerdos de los grupos 1, 2, y 3 se expusieron intranasalmente a *Salmonella choleraesuis* virulenta, Cepa 38, el día 28 ( $2,93 \times 10^9$  ufc/dosis). Se recogieron diariamente muestras fecales tras la exposición y se cultivaron para observar *Salmonella* spp.. Los animales se pesaron al tiempo de la vacunación, de la exposición, y de la necropsia. Se monitorearon las temperaturas corporales durante dos días antes de la exposición y diariamente después de la exposición. La salud clínica de cada animal se monitoreó durante la duración del estudio. A la terminación del estudio (día 41), los cerdos se sacrificaron y se recogieron los órganos (amígdala, pulmón, hígado, bazo, ganglios linfáticos mesentéricos (GLM), íleon, y colon) y cultivaron para la presencia de *Salmonella* spp..

**Resultados:**

25 Se utilizaron las vacunas Ingelvac® Ery-ALC y Enterisol® Ileitis según la dosis recomendada en la etiqueta, y la vacuna de Enterisol® SC-54 se diluyó a la dosis de inmunización mínima,  $2,8 \times 10^8$  ufc/mL, antes de la administración. Se realizaron observaciones generales desde la vacunación hasta la exposición. Clínicamente, ambos grupos vacunados (combinación y Enterisol® SC-54 en solitario) funcionaron bien contra *Salmonella choleraesuis* virulenta, con reducciones significativas ( $P < 0,05$ ) en las temperaturas rectales, síntomas clínicos, e incremento en la ganancia de peso en comparación con los controles de exposición. Hubo notables diferencias entre los grupos vacunados y el control de exposición en los resultados de los cultivos. Ambos grupos vacunados habían reducido las cantidades de diseminación fecal (8,1%-combinación, 11,4%-SC-54) como se comparó para los controles de exposición (24%), con reducciones significativas ( $P < 0,05$ ) del número de animales que diseminaban la bacteria en los últimos 5 días de los 13 días del período de observación. Se encontró *Salmonella choleraesuis* en todos los tejidos de los grupos vacunados con Enterisol® SC-54 y en los grupos control de exposición, pero sólo en cuatro de los siete tejidos en cada vacunado del grupo de la vacuna en combinación. Además, hubo una reducción significativa ( $P < 0,05$ ) en la recuperación de bacterias de GLM y del colon de cerdos en ambos grupos vacunados comparado con el grupo control de exposición.

40

**Tabla 5: Tabla de Compendio de Resultados**

Parámetros	Salm/Ery Lawsonia	Sólo Salmonella	Controles de exposición	Controles Estrictos
Puntuaciones Clínicas Medias	10,26	10,34	10,28	10,02
• # días significativamente diferentes ( $P < 0,05$ ) a partir de los controles de exposición (post-exposición)	3 días (31,39, y 40)	2 días (39 y 40)	N/A	2 días (31 y 39)
Temperaturas Rectales Medias (°C)	39,83 (103,7 F)	39,94 (103,9 F)	40,27 (104,5 F)	39,55 (103,2 F)
• # días significativamente diferentes ( $P < 0,05$ ) a partir de los controles	10 días (31-41)	8 días (32-39)	N/A	10 días (29-38)
Media diaria de la ganancia de peso (Kg/día post-exposición)	0,38 <sup>a,b</sup> (0,84 <sup>a,b</sup> lbs)	0,45 <sup>a</sup> (1,00 <sup>a</sup> lbs)	0,27 <sup>b</sup> (0,60 <sup>b</sup> lbs)	0,69 <sup>c</sup> (1,54 <sup>c</sup> lbs)
Cultivo Fecal (%Pos)	8,1	11,4	24	1,7
Cultivo Tisular (% Pos)	9,5	17,1	35,7	0

<sup>a,b</sup>= Al igual que las letras no son estadísticamente ( $P < 0,05$ ) diferentes

**Conclusión:**

- 5 La combinación de Ingelvac® ERY-ALC, Enterisol® SC-54, y Enterisol® Ileitit, probó ser eficaz contra la exposición a *Salmonella choleraesuis* virulenta. Por otra parte, este estudio demuestra que no hay interferencia de la vacunas Ery-ALC e Ileitit-ALC con la vacuna SC-54.

**REIVINDICACIONES**

1. Una vacuna de combinación que comprende i) *Lawsonia intracellularis* viva modificada eficaz para reducir la incidencia o disminuir la gravedad de la enteropatía proliferativa porcina causada por *Lawsonia intracellularis*, y ii) *Salmonella choleraesuis* viva modificada eficaz en el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por *Salmonella choleraesuis*, y iii) *Erysiopelothrix rhusiopathiae* vivo modificado eficaz en el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por *Erysiopelothrix rhusiopathiae*.
2. La vacuna de combinación según la reivindicación 1, en donde *Lawsonia intracellularis* viva modificada es el aislado de bacteria con el N° de acceso ATCC PTA-4926 o el aislado de bacteria con el N° de acceso 55783.
3. Un kit que comprende i) bacteria *Lawsonia intracellularis* viva modificada eficaz para reducir la incidencia o disminuir la gravedad de la enteropatía proliferativa porcina causada por *Lawsonia intracellularis*, y ii) *Salmonella choleraesuis* viva modificada eficaz en el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por *Salmonella choleraesuis*, y iii) *Erysiopelothrix rhusiopathiae* vivo modificado eficaz en el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por *Erysiopelothrix rhusiopathiae* en un envase, y en donde el kit comprende además una carta de instrucciones para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades porcinas.
4. Un kit que comprende i) *Lawsonia intracellularis* viva modificada eficaz para reducir la incidencia o disminuir la gravedad de la enteropatía proliferativa porcina causada por *Lawsonia intracellularis*, y ii) *Salmonella choleraesuis* viva modificada eficaz en el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por *Salmonella choleraesuis*, y iii) *Erysiopelothrix rhusiopathiae* vivo modificado eficaz en el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por *Erysiopelothrix rhusiopathiae*; cada uno en un envase distinto, o en donde el kit comprende dos envases con un envase que incluye una mezcla de dos componentes activos inmunológicos enumerados de i) a iii) y un envase que incluye el componente inmunológico de i), ii) o iii) que falte.
5. El kit según la reivindicación 3 ó 4, en donde la bacteria *Lawsonia intracellularis* viva modificada es el aislado de bacteria con el N° de acceso ATCC PTA-4926 o el aislado de bacteria con el N° de acceso 55783.
6. El kit según la reivindicación 4, en donde el kit comprende además una carta de instrucciones para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades porcinas.