



P. 31.438.-

Case A 280

2 ABR. 1966

323769

323769

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 3 de Marzo de 1966, con el núm. 323.769

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, entidad británica, establecida en 183-193 Euston Road, Londres, Inglaterra, por:

"UN METODO DE PREPARAR UN CONCENTRADO LIQUIDO ADECUADO PARA ADICION AL AGUA POTABLE PARA AVES DE CORRAL"

Este invento se refiere a composiciones que contienen sulfaquinoxalina y diaveridina para uso en la medicina veterinaria.

Ya es sabido que la N-(2-quinoxalinil)sulfanilamida,
5 que llamaremos en lo sucesivo "sulfaquinoxalina", es activa
contra la enfermedad por coccidiosis en aves de corral aun-
que grandes dosis del compuesto pueden dar lugar a efectos
tóxicos secundarios. La dosis terapéutica de la sulfaquino-
xalina, está muy cerca de la dosis a la cual comienzan a apa-
10 recer los efectos tóxicos secundarios. Es sabido ya también,



que la 2,4-diamino-5-(3,4-dimetoxibencil)pirimidina, referida en lo sucesivo como "diaveridina", es activa contra la coccidiosis, y aunque es más cara de producir que la sulfaquinoxalina, actualmente, y es menos activa peso a peso, tiene un efecto sinérgico con la sulfaquinoxalina de forma que pequeñas cantidades de la mezcla son muy eficaces contra la enfermedad. Adicionando diaveridina a la sulfaquinoxalina, puede reducirse la dosis efectiva de sulfaquinoxalina por un factor de hasta 10; esto es, la dosis de sulfaquinoxalina en la mezcla, puede reducirse a una cantidad tan pequeña como la décima parte de la dosis de sulfaquinoxalina necesaria por sí sola. El intervalo útil de proporciones de los dos componentes en que aparece el sinérgismo, es de 10 partes en peso de diaveridina por una parte en peso de sulfaquinoxalina hasta una parte en peso de diaveridina por 10 partes en peso de sulfaquinoxalina. Por tanto, una mezcla de sulfaquinoxalina y diaveridina, es muy efectiva para el control profiláctico de coccidiosis en aves de corral y actualmente, es muy utilizada en la medicina veterinaria; el método usual y conveniente de administrar la mezcla, es añadirla al pienso de las aves.

Sin embargo, uno de los síntomas de coccidiosis, es que un ave infectada rechaza su alimento, de forma que este camino de administración no puede usarse de forma efectiva para tratar terapéuticamente a las aves cuando han contraído ya la enfermedad en un grado avanzado. Sin embargo, un ave que sufre de coccidiosis, no reduce su toma diaria de agua potable y por ello, sería mejor administrar la mezcla en el agua potable si esto fuese posible. Por desgracia, sin embargo, los dos componentes de la mezcla de diaveridina y

3.23769

16 AB



5 sulfacuinoxalina son ambos compuestos prácticamente insolubles en agua, y así, aunque fuese suficiente para la terapia una solución relativamente diluida (conteniendo menos del 0,05% peso/peso de cada ingrediente) es extremadamente difícil lograr disolver realmente los dos componentes.

Es sabido que la solubilidad de cualquier componente individualmente, puede aumentarse convirtiendo el compuesto en una sal. Así, la diaveridina, que es una amina básica, puede convertirse en una sal de adición de ácido, tal como el clorhidrato, siendo la solubilidad de éste, mucho mayor. De forma similar, la sulfacuinoxalina que contiene un grupo $-SO_2NH-$ es ácida y puede formar sales con las bases, tal como la sal sódica, la solubilidad de la cual, es mucho mayor. Sin embargo, aunque ambas sales son solubles en agua por sí mismas, no son solubles cuando se mezclan; ello es porque el pH de una solución acuosa de clorhidrato de diaveridina es ácida y el pH de una solución acuosa de sulfacuinoxalina de sodio, es alcalino, de forma que cuando se disuelven simultáneamente las dos sales o se mezclan sus soluciones, se produce una neutralización ácido-base que cambia el pH de la solución mezclada a un valor intermedio más próximo a 7, lo que a su vez provoca la precipitación de uno o ambos componentes de nuevo en su forma fundamental.

Por ello, el problema es presentar los dos compuestos juntos en una composición que se disuelva fácilmente en agua en el primer caso y además que haga que los dos componentes permanezcan en solución estable una vez disueltos. Además, ya que los manantiales de agua potable para el ave de corral en todo el mundo, varían considerablemente en su contenido mineral y pH, es importante que la composición sea capaz de



disolverse o de ser completamente miscible con aguas de distinta dureza y pH; debe dar lugar tambien a un agua medicinal que contenga los componentes en solución estable que sea inodora e insípida para el ave de corral y esté libre de cualquier depósito durante períodos prolongados de tiempo y para un amplio intervalo de temperatura ambiente, por ejemplo 0°-35°C.

El presente invento, crea una composición que contiene sulfaquinoxalina y diaveridina que satisface estos criterios y que comprende esencialmente, una solución concentrada de una sal soluble en agua de sulfaquinoxalina (o una mezcla soluble en agua de sulfaquinoxalina y una base fisiológicamente aceptable), junto con diaveridina en un disolvente no tóxico y substancialmente no acuoso, que es miscible en agua, en todas proporciones.

El término "sal de sulfaquinoxalina" debe entenderse incluye las mezclas de sulfaquinoxalina con una base fisiológicamente aceptable, siempre que no se indique ésto explícitamente.

Se apreciará que ambos ingredientes activos, deben ser completamente solubles en el disolvente seleccionado, pero como las sales de sulfaquinoxalina son muy solubles en agua, mientras que la diaveridina básica no, el disolvente se seleccionará principalmente como uno en el que la base de diaveridina sea muy soluble y que mantenga la diaveridina en solución durante el proceso de dilución con agua.

Disolventes apropiados para la diaveridina, son los hidrocarburos hidroxisustituidos, tales como:

a) Polietilen glicol 200

b) Alcohol bencílico

323769

16 A



- c) Polietilen glicol 300
- d) Propilen glicol
- e) Polietilen glicol 400
- f) Glicerina
- 5 g) Dipropilen glicol
- h) Trietilen glicol

en ese orden de efectividad aproximadamente.

El alcohol bencílico tiene la desventaja de que no es completamente miscible con el agua en todas proporciones, y es relativamente caro, pero tiene la ventaja de tener ciertas propiedades conservadoras. El propilen glicol, tiene la ventaja de que es un disolvente para las sales de sulfaquinoxalina, mejor que algunos de los otros disolventes de la lista anterior. Así, puede ser preferible usar, como disolvente para la composición final, una mezcla de los líquidos nombrados anteriormente. Son preferidas mezclas disolventes que contienen polietilen glicol 200, polietilen glicol 300 o propilen glicol, y especialmente preferidas, son las que contienen polietilen glicol 200 y propilen glicol, en las cuales el polietilen glicol 200 es el constituyente principal.

Para preparar una sal soluble en agua de sulfaquinoxalina, las bases apropiadas a la sulfaquinoxalina son:

- a) Hidróxidos alcalinos
- 25 b) Monoetanolamina
- c) Trietanolamina
- d) Di-isopropanolamina
- e) Amilamina
- f) Isopropilamina
- 30 g) Trietilamina



h) N-metil-glucamina

El uso de hidróxidos alcalinos necesita la presencia de una pequeña cantidad de agua en la composición final o "concentrado", que puede conducir a una reducción en la estabilidad a largo plazo de la sulfaquinoxalina y en la estabilidad física del concentrado. Por ello, los hidróxidos alcalinos no están entre las bases preferidas a utilizar. Además, siempre que se usa una base, el contenido de agua del concentrado debe mantenerse lo más bajo posible y preferiblemente, inferior al 10% peso/peso, de forma que la composición final sea substancialmente no acuosa. Composiciones especialmente preferidas, son aquéllas en las que el contenido de agua es inferior al 5% peso/peso, o el disolvente es completamente no acuoso. También se ha encontrado que si el pH del concentrado es muy superior a 10,5 puede haber una tendencia a la cristalización de la diaveridina de la solución en largos períodos de almacenaje (seis meses o más) a la temperatura ambiente. Además, si el pH del concentrado es superior a 10,5 el pH del agua medicinada final tenderá a ser alcalino y es preferible mantener el pH del agua potable medicinada lo más cerca posible de la neutralidad. Por ello, el pH del concentrado debe mantenerse inferior a 10,5 y preferiblemente inferior a 10,0. Sin embargo, no pueden obtenerse soluciones transparentes y limpias del agua medicinada, a menos que se utilice un exceso de un equivalente molecular de la base para un equivalente molecular de sulfaquinoxalina. Así, la cantidad de base puede ser de 1,25 a 1,5 equivalentes moleculares de base, para 1 de sulfaquinoxalina, y la forma en que se determina esta cantidad para cualquier base particular es mantener el pH del concentrado superior a

323769

16A



5 8,5 y preferiblemente superior a 9,0. Por ello, el pH del concentrado debe estar entre 8,5 y 10,5, y preferiblemente entre pH 9,0 y 10,0. El uso de las bases de amina es preferido y una amina particularmente preferida es la monoctanolamina, que es completamente miscible con una mezcla de polietilén glicol 200/propilén glicol.

10 Se apreciará que no se pretende que las listas anteriores de disolventes y bases sean exhaustivas y que pueden usarse otras sustancias en vez de las anteriores o además de ellas. Además, pueden añadirse otros aditivos, tales como agentes colorantes, agentes tensoactivos, o aun otros medicamentos o vitaminas siempre que sean compatibles con los ingredientes esenciales y siempre que no destruyan los requisitos esenciales para hacer aceptable la composición, como se indicó anteriormente.

15

Como la sulfaquinoxalina y la diaveridina tienen actividad coccidiostática por sí mismas, se apreciará que la relación de estos dos componentes esenciales, puede variarse considerablemente. Sin embargo, los siguientes factores deben tenerse en cuenta:

20

1) La sulfaquinoxalina puede ser tóxica a dosis elevadas, y uno de los objetos de usar combinaciones de sulfaquinoxalina y diaveridina, es reducir la dosis de sulfaquinoxalina. La sinergia es evidente en el intervalo de una parte de diaveridina: 10 partes de sulfaquinoxalina a 10 partes de diaveridina: 1 parte de sulfaquinoxalina.

25

2) Algunos Eimeria spp, que producen coccidiosis, se controlan mejor por un componente que por otro. Partes iguales en peso de cada ingrediente, dan un buen control a dosis bajas de la mayor parte de las especies, y esto es una buena

30



cifra media como meta.

La sulfaquinoxalina es un producto químico más barato que la diaveridina actualmente.

5 Como se indicó anteriormente, las sales de sulfaquinoxalina son más solubles en agua que la diaveridina básica. Así, la cantidad de diaveridina que puede incorporarse en los concentrados anteriormente descritos, se limita por este factor.

10 Teniendo en cuenta todos estos factores juntos, la relación de sulfaquinoxalina a diaveridina en el concentrado, está preferiblemente en el intervalo de 10 a 1 partes en peso de sulfaquinoxalina por 1 parte en peso de diaveridina; 4 partes en peso de sulfaquinoxalina por 1 parte en peso de diaveridina, es una relación especialmente preferida.

15 La dosis requerida de droga en el agua potable medicinada final, debe estar en el intervalo de 0,001 a 0,05 partes en peso de sulfaquinoxalina por 100 partes en peso de agua. La cifra de 0,001% en peso se calcula a partir de experimentos ideales controlados y es demasiado baja para consideraciones prácticas, mientras que la cifra 0,05 peso/peso, es la dosis de sulfaquinoxalina necesaria cuando no hay diaverina presente; la gama de 0,002 a 0,02% peso/peso de sulfaquinoxalina es una gama más de acuerdo con la realidad para la combinación sinérgica en las condiciones prácticas, 20 siendo una dosis preferida la de 0,008 partes en peso de sulfaquinoxalina por 100 partes en peso de agua.

25 De estas cifras, pueden calcularse las concentraciones requeridas de ingredientes activos en el "concentrado" líquido y el correspondiente factor de dilución. Sin embargo, los 30 siguientes factores han de tenerse en cuenta antes de decidir

323769

16 A



la formulación final del concentrado líquido:

1) La formulación no debe contener demasiado disolvente en exceso, porque ésto aumentará el volumen del concentrado con el consiguiente inconveniente, así como aumento del costo.

5 Según esto debe tenderse a un factor de dilución lo más alto posible para el concentrado. Si ha de añadirse más de 100 centímetros cúbicos de concentrado por litro de agua las formulaciones son ya demasiado diluídas para ser comercialmente aceptables, aunque podrían ser aceptables en circunstancias
10 especiales cuando el volumen y el coste no son importantes. Una cifra mucho más razonable de los factores de dilución para su aceptación comercial es la menor de 25 cc. de concentrado por litro de agua.

Así el factor de dilución, debe ser por lo menos 10
15 veces mayor, aunque es preferible sea mayor de 40 e idealmente lo más alto posible.

2) Las concentraciones de los ingredientes activos en el "concentrado" no deben estar demasiado cerca de sus puntos de saturación, o si no, puede ocurrir la cristalización. Hasta 10% peso/peso de sulfaquinoxalina, puede disolverse en los
20 sistemas disolventes descritos anteriormente, sin gran dificultad, pero es difícil lograr más del 1% peso/peso de diaveridina en una solución que sea satisfactoria. Así, si la relación de sulfaquinoxalina a diaveridina se mantiene inferior a 10:1, la concentración de sulfaquinoxalina habrá de reducirse a menos de 10% peso/peso. Además, se ha encontrado que con soluciones de "concentrado" que contienen 0,96% peso/peso de diaveridina, la cristalización de la diaveridina tiende a producirse durante el almacenaje. Una concentración satisfactoria de diaveridina, se ha encontrado es 0,64 Peso/peso. Se
25
30



apreciará que aunque la solubilidad de la diaveridina es un factor limitante en la obtención práctica de los concentrados, la relación de diaveridina a sulfaquinoxalina puede aumentarse aun reduciendo la concentración de sulfaquinoxalina relativa a cualquier concentración dada de diaveridina. Así, a la concentración de 0,64% peso/peso de diaveridina, la concentración de sulfaquinoxalina puede variarse en el intervalo de 6,4 a 0,064% peso/peso, y aun estar dentro del intervalo sinérgico de 10-0,1 partes en peso de sulfaquinoxalina por 1 parte en peso de diaveridina.

La descripción anterior, muestra que pueden emplearse variaciones para preparar las soluciones, según este invento. Algunos de los límites expuestos anteriormente, se incluyen para preparar las soluciones que los solicitantes encuentran más satisfactorias; éstos no tienen necesariamente como fin, limitar el alcance de esta patente.

Así, esencialmente, el presente invento crea un concentrado líquido apropiado para su adición al agua potable para aves de corral, que comprende una solución de diaveridina junto con una sal de sulfaquinoxalina o sulfaquinoxalina y una base fisiológicamente aceptable, en un disolvente no tóxico y substancialmente no acuoso, que es miscible con agua en todas proporciones. Más particularmente, crea unos concentrados en los cuales, la relación de sulfaquinoxalina a diaveridina, está en el intervalo de 10,0 a 0,1 partes en peso de sulfaquinoxalina por 1 parte en peso de diaveridina, especialmente aquéllos en los cuales la relación está en el intervalo de 10 a 1 partes en peso de sulfaquinoxalina por 1 parte en peso de diaveridina. Más especialmente, el invento crea unos concentrados en los cuales, el disolvente com-

323769



prende predominantemente un hidrocarburo hidroxisustituido, y particularmente, aquéllos en los cuales, este disolvente se selecciona de entre la clase que consta de polietilen glicol 200, alcohol bencílico, polietilen glicol 300, propilen glicol, polietilen glicol 400, glicerina, dipropilen glicol y trietilen glicol. Aun más específicamente, crea concentrados como se describió anteriormente en este apartado, en el cual la base fisiológicamente aceptable, se selecciona de entre la clase que consta de hidróxidos alcalinos, monoetanol, amina, trietanol amina, di-isopropanol amina, amil amina, isopropil amina, trietil amina y N-metil-gluamina y particularmente, los concentrados que contienen una base de esta clase en una cantidad tal que el pH de la solución de concentrado está entre 8,5 y 10,5, preferiblemente entre 9,0 y 10,0.

Se comprenderá por lo indicado, que las realizaciones particularmente preferidas del invento, serán las que contienen una combinación de todas las realizaciones particulares mencionadas anteriormente.

En otro aspecto, el presente invento crea un método para preparar estos concentrados que comprende disolver la diaveridina, sulfaquinoxalina y la base, en el disolvente.

En otro aspecto, el invento crea agua potable medicada para aves de corral, que contiene una dosis profiláctica o terapéutica del concentrado anteriormente descrito.

Aun en otro aspecto, el invento crea un método para tratar o prevenir la coccidiosis en aves de corral que comprende administrar un concentrado, como se describió anteriormente, al ave de corral por el agua que bebe el ave.

Habiendo descrito el invento, los siguientes ejemplos



lo ilustran. El Ejemplo 1, describe la realización preferida del solicitante de su invento. Los otros ejemplos, se incluyen para mostrar las variaciones que pueden utilizarse.

Ejemplo 1

		Cantidad por 100 cc.	Cantidad por tanda
5	Diaveridina	0,64 g.	160,0 g.
	Sulfaquinoxalina, B.Vet.C	2,56 g.	640,0 g.
	Monoetanolamina	1,00 g.	250,0 g.
	Propilen glicol, B.P.	20,00 g.	5000,0 g.
	Alcohol bencílico, B.P	10,00 g	2500,0 g.
10	Poli-etilen glicol 200	100 cc.	25,0 litros
	para hacer		(= 27,5 kg)

Mezclar el propilen glicol y el alcohol bencílico con la mitad aproximadamente del polietilen glicol 200, y calentar la mezcla en un recipiente provisto de camisa de vapor de agua a 75-80°C. aproximadamente. Añadir y disolver la diaveridina y la sulfaquinoxalina, utilizando una agitación a gran velocidad. Enfriar la solución a 50°C. aproximadamente añadir y dispersar a continuación la monoetanolamina y el resto del polietilen glicol 200. Enfriar la solución a la temperatura ambiente.

Filtrar a través de filtros de vidrio sinterizada S.G.1 para dar una solución transparente y limpia, Envasarla en botellas.

Conteniendo de un excipiente de propilen glicol/alcohol bencílico/polietilen glicol 200:

Sulfaquinoxalina	256% peso/volumen
Diaveridina	0,64 % peso/volumen

323769



0,47 l (2 cucharadas llenas) añadidas a 7,6 l de agua (esto es, una dilución x 320 a aproximadamente 3 cc. de concentrado por litro de agua), da una solución que contiene 0,01% de una mezcla de diaveridina y sulfaquinoxalina, en la relación de 1 a 4, o 0,002% peso/volumen de diaveridina y 0,008% peso/volumen de sulfaquinoxalina.

Ejemplo 2

	<u>Cantidad por 100 cc.</u>	<u>Cantidad por tanda</u>	
	0,96 g.	240,0 g.	
10	Sulfaquinoxalina B.Vet.C.	3,84 g.	960,0 g.
	Monoetanolamina	1,50 g.	375,0 g.
	Propilen glicol	20,00 g.	5000,0 g.
	Poliétilen glicol 200		
	para hacer	100.00 cc.	25,0 litros (= 27,5 kg)

15 Mezclar el propilen glicol con la mitad aproximadamente del polietilen glicol 200 y calentar la mezcla en un recipiente provisto de camisa de vapor de agua, a 75-80°C. aproximadamente.

20 Añadir y disolver la diaveridina con una agitación a gran velocidad, y luego añadir y dispersar la sulfaquinoxalina. Enfriar la solución a 50°C. aproximadamente y añadir a continuación la monoetanolamina y el resto del polietilen glicol 200. Mezclar la solución hasta que la sulfaquinoxalina se disuelva completamente. Enfriar a la temperatura ambiente.

25 Filtrar a través de filtros de vidrio sinterizado S.G.1, para obtener una solución transparente y limpia. Envasar en botellas.

Contenido de un excipiente de propilen glicol/polietilen



glicol 200:

Sulfaquinoxalina 3,84% peso/volumen

Diaveridina 0,96% peso/volumen

- 5 0,47 l (2 cucharadas llenas) se añaden a 11,4 l, de agua (esto es, una dilución x 480 o aproximadamente 2 cc. de concentrado por litro de agua), da una solución que contiene 0,01% de una mezcla de diaveridina y sulfaquinoxalina, en la proporción de 1 a 4 ó 0,002% peso/volumen de diaveridina y 0,008% peso/volumen de sulfaquinoxalina.

10 Ejemplos 3-6

Estas formulaciones están todas preparadas substancialmente por los métodos descritos en los ejemplos 1 y 2.

Ejemplo 3

- 15 Diaveridina 0,64% peso/volumen
Sulfaquinoxalina 2,56% peso/volumen
Trietanolamina 3,60% peso/volumen
Polietilen glicol 200 50,00% peso/volumen
Propilen glicol hasta 100,00 ml.

Ejemplo 4

- 20 Diaveridina 0,64% peso/volumen
Sulfaquinoxalina 2,56% peso/volumen
Trietilamina 1,60% peso/volumen
Propilen glicol 20,00% peso/volumen
Polietilen glicol 300 hasta 100,00 ml.

323769 16 AB



Ejemplo 5

	Diaveridina	0,64% peso/volumen
	Sulfaquinoxalina	2,56% peso/volumen
	Hidróxido sódico (solución N/1)	6,00% volumen/volumen
5	Propilen glicol	hasta 100,00 ml.

Ejemplo 6

	Diaveridina	0,64% peso/volumen
	Sulfaquinoxalina	2,56% peso/volumen
	N-metil-gluamina	1,50% peso/volumen
10	Trietilen glicol	20,00% peso/volumen
	Poli-etilen glicol 400	hasta 100,00 ml.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 4 de Marzo de 1965, bajo el número 9362/65, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

20 1º.- Un método de preparar un concentrado líquido adecuado para adición al agua potable para aves de corral cuyo método comprende disolver diaveridina y sulfaquinoxalina o una sal de sulfaquinoxalina y una base aceptable fisiológicamente

323769



en un disolvente no tóxico y sustancialmente no acuoso que es miscible con agua en todas las proporciones.

5 2º.- Un método según la reivindicación 1, en el cual la relación de sulfaquinoxalina a diaveridina usada es del orden de 10,0 a 0,1 partes en peso de sulfaquinoxalina por 1 parte en peso de diaveridina.

10 3º.- Un método según la reivindicación 2, en el cual la relación de sulfaquinoxalina a diaveridina usada es del orden de 10 a 1 partes en peso de sulfaquinoxalina por 1 parte en peso de diaveridina.

4º.- Un método según las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en el cual el disolvente usado comprende predominantemente un hidrocarburo hidroxil sustituido.

15 5º.- Un método según la reivindicación 4, en el cual el disolvente es elegido de la clase que consiste en polietileno glicol 200, alcohol bencílico, polietileno glicol 300, propileno glicol, polietileno glicol 400, glicerina, dipropileno glicol y trietileno glicol.

20 6º.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual la base aceptable fisiológicamente es elegida de la clase que consiste en hidróxidos alcalinos, monoetanolamina, trietanolamina, di-isopropanolamina, amilamina, isopropilamina, trietilamina, y N-metilglucamina.

25 7º.- Un método según la reivindicación 6, en el cual la cantidad de base aceptable fisiológicamente empleada es tal que el pH de la solución concentrada está entre 8,5 y 10,5, preferiblemente entre 9,0 y 10,0

30 8º.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual se añade una cantidad profiláctica

323769

8 AGO



ca o terapéutica del concentrado líquido a agua potable para hacer a esta última adecuada para ser utilizada en la prevención o tratamiento de la coccidiosis en aves de corral.

5

9º.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que un agua potable medicada, a la cual se ha añadido una dosis profiláctica o terapéutica del concentrado líquido, es administrada a aves de corral para el tratamiento o la profilaxis de la coccidiosis.

10

10º.- Un método de preparar un concentrado líquido adecuado para adición al agua potable para aves de corral.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de diecisiete hojas escritas a máquina por una sola cara.

15

Madrid,

P.A.

Alberio de Elizaburu
Por Poder

8 AGO 1966