

P.- 37.926

Nº 76.760  
U.S.Serial Nº 624.146

351754

A61K 21/00

**Memoria descriptiva**



2 MAR 1958

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de ELI LILLY AND COMPANY

entidad / ~~de nacionalidad~~ norteamericana

con domicilio en 740 South Alabama Street, Indianapolis,  
Indiana, Estados Unidos de América

por: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA COMPOSICION QUE TIENE  
UNA ACTIVIDAD MEJORADA CONTRA INFECCIONES DE MICOPLAS  
MA EN AVES DE CORRAL" (Clase Internacional A61k)



Este invento concierne a un procedimiento para preparar composiciones que tienen una actividad aumentada contra infecciones de microplasma en aves de corral.

52 La aparición de enfermedades respiratorias crónicas (ERC) representa un grave problema económico en la industria de las aves corral. La presencia de la enfermedad en un grupo o grey de aves se manifiesta en forma general por ganancias de peso disminuidas así como por la aparición de lesiones en la bolsa de aire y otras lesiones

10 histológicas que implican la tráquea, los pulmones y otros tejidos. Se ha establecido ahora bien de forma razonable que organismos del tipo de pleuroneumonía (OTPN) específicamente *Mycoplasma gallisepticum*, están implicados como agentes causantes de la ERC en aves de corral. Se ha encontrado

15 que un número limitado de sustancias tienen alguna actividad contra las infecciones de micoplasma. Dichas sustancias son generalmente antibióticos; más particularmente antibióticos tales como aureomicina, botromicina, terramicina, eritromicina, espiromicina, lincomicina, tilosina y similares. Aunque dichos antibióticos han demostrado

20 actividad contra los organismos causantes que producen la ERC, su utilización logra todavía solo una represión incompleta de la enfermedad. En la industria de aves de corral, muy competitiva, cualquier composición o método que aumente

25 la eficacia de la terapia, representaría una valiosa contribución para el ramo.

Se ha descubierto ahora de manera inesperada que se obtienen composiciones que demuestran actividad aumentada contra ERC combinado un antibiótico eficaz contra OTPN

30 con un polioxietilén éter tal como se define a continua -



ción:

Más particularmente, este invento crea procedimientos para preparar una composición que tiene actividad aumentada contra infecciones de micoplasma en aves de corral, el cual procedimiento está caracterizado por combinar un antibiótico eficaz contra el micoplasma y un polioxietilen éter de la fórmula  $H(OCH_2CH_2)_nOR$  en que n es un número entre aproximadamente 10 y aproximadamente 35, y R es colesteroilo, alcoholo  $C_{12}-C_{20}$  o alquenilo  $C_{12}-C_{20}$ , estando la proporción de antibiótico a polioxietilenéter en dicha composición entre aproximadamente 1:25 y aproximadamente 30:1.

Los polioxietilen éteres utilizados en este invento tienen la fórmula general  $H(OCH_2CH_2)_nOR$  en que n es un número entre aproximadamente 10 y aproximadamente 35 que representa el número medio de unidades monoméricas de oxietileno en el polioxietilen éter.

Ilustrativos de los grupos que pueden ser representados por R son colesteroilo, laurilo, miristilo, palmitilo, estearilo, cetilo, oleilo y en general los grupos saturados y monoinsaturados o poliinsaturados que tienen la longitud de cadena requerida de 12 a 20 átomos de carbono. Aunque los grupos alcoholo y alquenilo representados por R han sido ilustrados aquí por radicales de cadena recta a causa de la fácil disponibilidad de los alcoholes de los que se derivan dichos grupos, se sobreentenderá por parte de los técnicos en la materia que serán igualmente eficaces los radicales de cadena ramificada que tengan el contenido de carbono requerido. Además, aunque la unidad monomérica de oxialcoholeno de los poliéteres aquí descrita es el grupo



oxietileno, resultará fácilmente evidente que algunas, o incluso todas, las unidades oxietileno pueden ser reemplazadas por grupos oxipropileno sin hacer inoperantes a los poliéteres. Además, la modificación de los poliéteres por  
5 alcoxilación parcial de los grupos hidroxilo terminales no perjudica su eficacia. Ilustrativos de los antibióticos que se pueden emplear en la práctica del invento son aureomicina, botromicina, terramicina, eritromicina, espiromicina, lincomicina, tilosina y otros antibióticos que tie-  
10 nen actividad contra el micoplasma.

Los polioxialcohilen éteres empleados en las composiciones del presente invento se preparan todos ellos por métodos bien conocidos en el ramo. Más específicamente, se preparan haciendo reaccionar un alcohol, ROH, con óxido de  
15 etileno en una proporción molar tal que el número deseado de unidades monoméricas de oxietileno sea incorporado en la cadena de polioxietileno resultante. Se reconocerá que es imposible lograr un control exacto de dicha reacción polimérica, con lo que "n" en la fórmula general debe represen-  
20 tar un valor medio, en vez de absoluto, del número de unidades oxialcohileno incorporadas en la cadena de polioxialcohileno.

Un antibiótico preferido es tilosina y los polioxietilén éteres preferidos son aquellos en que n está entre  
25 15 y 25, y R es colesterilo, estearilo, cetilo y oleilo.

Las composiciones que comprenden el antibiótico y un polioxialcohilén éter de la fórmula general pueden ser empleados con igual eficacia para reprimir infecciones de micoplasma ya sea en forma de formulaciones sólidas ya sea  
30 en forma de formulaciones líquidas. Las formulaciones



sólidas son administradas generalmente a los animales en forma de composiciones de pienso que comprenden el antibiótico y el polioxietilen éter distribuidos uniformemente en una ración normal para aves de corral. Las formulaciones líquidas comprenden el antibiótico y el polioxietilen éter disuelto en el agua potable consumida por la grey. Resultará evidente para los técnicos en la materia que se puede emplear una administración conjunta de las formulaciones sólidas y líquidas para proporcionar las cantidades deseadas de antibiótico y polioxietilen éter. Alternativamente, una de las sustancias, tal como por ejemplo el antibiótico, puede ser suministrada en la cantidad apropiada en una composición de pienso sólida, mientras que el otro, el polioxietilen éter, puede ser proporcionado en la concentración necesaria en una formulación líquida en agua potable.

Típicamente, las formulaciones sólidas comprenden entre aproximadamente 50 y aproximadamente 2500 g de un polioxietilen éter de la fórmula general y entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1500 g de un antibiótico eficaz contra micoplasma por tonelada de ración de pienso. Formulaciones preferidas comprenden entre aproximadamente 200 y aproximadamente 500 g del polioxietilenéter y entre aproximadamente 600 g y aproximadamente 1000 g del antibiótico. A causa de su actividad bien establecida contra el micoplasma, un antibiótico muy preferido es la tilosina. También se pueden incluir en la ración de pienso acabada diversos diluyentes, excipientes, suplementos y similares. La preparación de la composición de pienso se efectúa de manera apropiada empleando uno o dos procedimientos fácilmente dis-



ponibles. Así, por ejemplo, una solución que comprende el  
antibiótico y el polioxietilen éter puede ser pulverizada  
sobre una mezcla previa de pienso que después es mezclada  
de forma uniforme con la masa de la ración de pienso de  
5 acuerdo con procedimientos admitidos en el ramo. Alternativa-  
mente, una solución del polioxietilen éter puede ser  
pulverizada sobre el antibiótico, y el antibiótico recubier-  
to con polioxietilen éter puede ser incorporado entonces,  
por procedimientos de mezclado en seco, con una mezcla pre-  
10 via o con una composición final de pienso. Alternativa-  
mente, se emplea, como punto de partida para la prepara-  
ción de la composición de pienso, una composición concen-  
trada que comprende el antibiótico y el polioxietilen éter,  
estando la proporción de antibiótico a polioxietilen éter  
15 en el concentrado entre aproximadamente 1:25 y aproximada-  
mente 30:1 dependiendo de la proporción relativa de las dos  
sustancias que se desea en la composición de pienso final.  
Típicamente, dicha composición concentrada puede ser prepa-  
rada pulverizando el antibiótico y, si se desea, excipientes,  
20 diluyentes, agentes extendedores y similares apropiados, con  
una polioxietilen éter en una bandeja de recubrimiento o en  
otro equipo de mezclado apropiado que proporciona un lecho  
rodante. Alternativamente, con polioxietilen éteres sólidos,  
la composición concentrada puede prepararse mezclando  
25 el antibiótico, polioxietilen éter y, si se desea, excipi-  
entes, diluyentes, agentes extendedores y similares por pro-  
cedimientos de mezclado en seco apropiados.

Se sobreentenderá que el término "antibiótico"  
tal como se emplea aquí incluye el antibiótico en forma de  
30 la base libre o en la forma de cualquiera de sus sales por



adición de ácido no tóxicas.

Las formulaciones líquidas pueden ser preparadas con facilidad en el lugar de la utilización disolviendo una composición que comprende el antibiótico y un polioxietilen éter de la fórmula general en agua potable en una proporción tal que se obtiene la deseada concentración. Apropiadamente, se emplean concentraciones finales de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 1,3 g del polioxietilen éter por litro, y preferiblemente desde aproximadamente 0,06 g hasta aproximadamente 0,13 g por litro, y desde aproximadamente 0,06 hasta aproximadamente 1,3 g del antibiótico por litro de agua potable. La proporción de antibiótico a polioxietilen éter en las composiciones concentradas empleadas para la preparación de las formulaciones líquidas oscilará, por lo tanto, entre 1:20 y aproximadamente 50:1. Se pueden incluir, si se desea, otros aditivos tales como diluyentes, excipientes, agentes extendedores y similares, en las composiciones concentradas. Aditivos especialmente deseables para dichas composiciones concentradas son sustancias que permiten una disolución más rápida del polioxietilen éter en agua en aquellos casos en que la velocidad de disolución del éter en agua es bastante lenta. Agentes químio-terapéuticos compatibles adicionales pueden ser incluidos también, si se desea, ya sea en el momento de preparación de las composiciones concentradas, ya sea durante la preparación de la formulación líquida final.

Las composiciones del presente invento pueden ser empleadas químio-terapéuticamente para el tratamiento de ERC, o profilácticamente para impedir el brote de la enfermedad. Cuando se emplean químio-terapéuticamente, las com-

26.4.68



posiciones son administradas usualmente en forma de formulaciones sólidas o en forma de formulaciones líquidas comenzando en el momento del más temprano reconocimiento de la presencia de la enfermedad en una grey y continuando durante un periodo de hasta 5 días, preferiblemente desde 3 a 5 días. Profilacticamente, las formulaciones líquidas o sólidas de las composiciones del invento se administran usualmente durante los primeros 3 a 5 días después de la incubación para hacer mínimas las posibilidades de un brote de ERC en la grey. Preferiblemente, después de aproximadamente 4 semanas seguirá una segunda tanda de administración de 1 a 5 días.

Las composiciones del presente invento demuestran una eficacia aumentada contra ERC comparado con la tilosina sola. Dicha eficacia acrecentada está evidenciada con claridad especialmente por unas ganancias de peso aumentadas y una menor aparición de lesiones de la bolsa de aire.

La práctica del invento está ilustrada por los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1.- Una composición concentrada apropiada para la preparación de formulaciones finales, que tiene actividad aumentada contra el micoplasma se prepara de la siguiente manera:

Una mezcla de 3 partes en peso de gelatina y de 3 partes en peso de agua es calentada moderadamente hasta una temperatura de aproximadamente 50°C, hasta que se obtiene una masa fundida homogénea. A la masa fundida se añade con agitación una parte en peso de fosfato de tilosina y se continúa la agitación durante media hora adicional. La mezcla de tilosina y gelatina es retirada del equipo de



mezclado, es dejada solidificar y es molida a tamaño grueso en un triturador del tipo de molino para embutidos. La mezcla triturada es secada en vacío a una temperatura de aproximadamente 50°C durante aproximadamente 48 horas y después es sometida a una operación de trituración a tamaño fino. El fosfato de tilosina gelatinizado así preparado tiene una potencia teórica de aproximadamente 250 mg/g (determinada como tilosina). Una cantidad de 10 kg de fosfato de tilosina gelatinizado que tiene una potencia analizada de 231 mg/g es colocada en una bandeja de recubrimiento y, al mismo tiempo que es volteada en la bandeja, es pulverizada con 462 g de Brij-78 a una presión de 1,4 kg/cm<sup>2</sup> con una velocidad de aproximadamente 1,33 litros por minuto. El depósito de almacenamiento, el aparato de recubrimiento y el cabezal de pulverización son calentados durante toda la operación con el fin de mantener la fluidez de polioxietilén éter, El producto así obtenido contiene aproximadamente 222 g de actividad de tilosina y 44 g de Brij-78 por kg de concentrado.

20 Ejemplo 2.- Una formulación sólida de tilosina y un polioxietilén éter, apropiada para ser utilizada con una mezcla previa concentrada, es preparada de la siguiente manera:

25 Una mezcla de 41,41 kg de aceite rojo (ácido oleico) y 43,91 kg de Brij-78 (un polioxietilén éter de la fórmula general en que n es 20 y R es estearilo), es cargada en un depósito de almacenamiento de solución provisto de envolvente, equipado con un agitador del tipo de hélice. Se inyecta vapor de agua en la envolvente del depósito y, cuando los sólidos están completamente fundidos,

30



la mezcla líquida es agitada durante aproximadamente 10 minutos al mismo tiempo que se mantiene la temperatura entre aproximadamente 50°C y 90°C. La mezcla calentada es bombeada a través de un sistema de pulverización sobre un vehículo portador que comprende 1503,7 kg de pienso de soja extraído, en un mezclador vertical en funcionamiento del tipo Shelby, y se continúa el mezclado durante 15 minutos adicionales después que se ha pulverizado toda la mezcla líquida sobre el vehículo portador. Se continúa el mezclado durante otros 30 minutos después que se han añadido al mezclador 905,61 kg de tilosina gelatinizada ( que contiene 220 kg de actividad de tilosina en forma de fosfato de tilosina). La mezcla previa concentrada acabada así preparada es transferida por medio de un transportador de tornillo sin fin a un equipo de ensacado y es envasada en tamaños de envase convenientes para la subsiguiente adición a raciones de pienso completas en una proporción tal que la concentración final en el pienso estará entre aproximadamente 100 y aproximadamente 300 g de Brij-78 y entre aproximadamente 500 y aproximadamente 1500 g de tilosina por tonelada de pienso.

Ejemplo 3.- Una formulación apropiada para la preparación de composiciones líquidas que comprenden tilosina y un polioxietilen éter, se prepara de la siguiente manera:

En un recipiente apropiado se tamizan 350 g de lactosa y 425 g de azúcar en forma de polvo. A la mezcla se añaden 25 g de Brij-78. La mezcla resultante es colocada en un horno y es calentada hasta que la temperatura por toda ella es de 70 a 80°C. Después, el material es transfe -



rido a un mezclador apropiado y es mezclado hasta quedar uniforme y frio. Después de la adición de 200 g de tilosina en forma de polvo fino ( actividad como tartrato de tilosina), el lote completo es mezclado de nuevo hasta quedar homogéneo. La mezcla homogénea resultante es tamizada a través de un tamiz de tamaño apropiado dentro de un recipiente de almacenamiento cubierto, y es mantenida en una zona seca y fria antes de llenarla en envases individuales. El producto asi preparado puede ser disuelto en las cantidades requeridas en agua potable para proporcionar una formulación líquida que tiene entre aproximadamente 0,02 g y aproximadamente 0,16 g de Brij-78 y entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 1,3 g de tilosina por litro.

Ejemplo 4. Pollos para asar de 4 semanas de edad fueron divididos en 18 grupos de 15 aves por grupo de manera que cada grupo tenía el mismo peso medio por ave. Los pollos fueron albergados en baterías de 4 pisos en cinco incubadoras separadas. Los grupos fueron divididos de la siguiente manera:

A. Cuatro grupos, colocados en diferentes incubadoras, de manera tal que un grupo estaba en cada piso de una batería de cuatro pisos, fueron tratados durante 5 días con una ración tratada que contenía 1000 g de tilosina por tonelada de pienso.

B. Cuatro grupos, colocados como en A, fueron tratados durante 5 días con una ración tratada que contenía 1000 g de fosfato de tilosina y 200 g de Brij-78 por tonelada de pienso. El pienso empleado para estos grupos fue preparado pulverizando el polioxietilen éter sobre una



mezcla previa de harina de soja y de tilosina e incorporando después la mezcla en el pienso acabado.

5 C. Cuatro grupos, colocados como en A, fueron tratados durante 5 días con un pienso que contenía 1000 g de fosfato de tilosina y 200 g de Brij-78 por tonelada de pienso. El pienso empleado para estos grupos fue preparado pulverizando el polioxietilen éter sobre el fosfato de tilosina antes de la preparación de la mezcla previa.

10 D. Dos grupos, colocados en los dos pisos inferiores de una cuarta incubadora, sirvieron como testigos infectados y no recibieron tratamiento después de la infección.

15 E. Dos grupos, colocados en los dos pisos superiores de la incubadora utilizada para D, sirvieron como testigos infectados que no recibieron antibióticos pero a los que se administraron 66 mg de Brij-78 por litro de agua potable, durante 3 días después de la infección.

F. Dos grupos, colocados en dos pisos de una quinta incubadora sirvieron como testigos no infectados.

20 Al comienzo del experimento, todos los pollos excepto los de los grupos testigos no infectados fueron administrados con 0,2 ml cada uno de un cultivo en caldo de *Mycoplasma gallisepticum*, de forma intravenosa y dentro de la bolsa de aire posterior. Excepto para los grupos testigo,  
25 el pienso tratado fue administrado inmediatamente después de la infección durante un total de 5 días. Después del quinto día todos los pollos fueron alimentados con una ración para pollos de asar sin antibiótico o sin polioxietilen éter.

3-0 Al comienzo de la comprobación, 10 pollos fueron



sacrificados y examinados en cuanto a lesiones de la bolsa de aire, y se examinaron serológicamente muestras de sangre en cuanto a anticuerpos de *M. gallisepticum*. Todos los diez pollos fueron serológicamente negativos y tenían

5 bolsas de aire normales.

Cuatro semanas después de la infección, cada pollo fue pesado, examinado en la necropsia en cuanto a lesiones de la bolsa de aire, y tenía una muestra de sangre examinada serológicamente. Todas las lesiones positivas

10 fueron cultivadas en cuanto a micoplasma y en los grupos que tenían menos de 5 pollos con lesiones, se cultivaron tráqueas de cinco pollos del grupo en cuanto al organismo. Los resultados obtenidos están mostrados en la Tabla I.

15

TABLA I

Tratamiento	Repeti- ciones	Peso medio de los pollos (gms.)	Lesiones de la bolsa de aire (*)	M. gallisepticum Ensayo de anti- cuerpos ( * )	M. gallisepticum Cultivo ( * )
A. Fosfato de tilosina 1000 g/tonelada	1	1734	11/15	14/15	6/8
	2	1685	10/15	12/15	8/10
	3	1667	7/15	15/15	8/10
	4	Promedio 1605	10/15	14/14	9/11
		1673	38/60	55/59	31/39
B. Fosfato de tilosina, 1000 g/tonelada Brij-78, 200 g/tonelada, pulverizado sobre la mezcla previa	1	1750	3/15	9/15	3/6
	2	1795	1/15	14/15	1/5
	3	1731	7/15	13/15	8/10
	4	1720	8/15	10/14	4/9
	Promedio 1749	19/60	46/59	16/30	
C. Fosfato de tilosina, 1000 g/tonelada Brij-78, 200 g/tonelada pulverizado sobre el fos- fato de tilosina	1	1760	4/15	14/15	7/9
	2	1708	1/15	8/15	5/6
	3	1719	3/15	14/15	4/7
	4	1733	4/15	11/15	4/6
	Promedio 1730	12/60	47/60	20/28	
D. Testigo infectado	1	1397	14/14	14/14	6/12
	2	1365	15/15	15/15	8/12
	Promedio 1386	29/29	29/29	14/24	





TABLA I (Cont.)

Tratamiento	Repeti- ciones	Peso medio de los pollos (gms)	Lesiones de la bolsa de aire (*)	M. gallisepticum Ensayo de anti- cuerpos (*)	M. gallisepticum Cultivo (*)
E. Testigo infectado Brij-78, 66 mg/litro	1	1435	15/15	15/15	9/10
	2	1439	14/14	14/14	6/14
	Promedio	1437	29/29	29/29	15/24
F. Testigo normal	1	1798	0/15	0/15	0/5
	2	1816	0/15	0/15	0/5
	Promedio	1807	0/30	0/30	0/10

(\*) Número de positivos/número de examinados.



La evaluación estadística de los datos indica que el grupo que recibió solamente el polioxietilen éter no se había beneficiado, y que los dos grupos que recibieron tilosina y polioxietilen éter en el pienso se beneficiaron en una extensión significativamente mayor que los que recibieron tilosina solo, cuando se evaluaron sobre la base de peso, sobre la frecuencia de lesiones de la bolsa de aire y sobre la formación de anticuerpos de *M. gallisepticum*. Se observará que en los grupos que recibieron a la vez tilosina y el polioxietilen éter, son evidentes las ganancias de peso aumentadas y la menor aparición de lesiones de la bolsa de aire, no solo con respecto a los grupos testigo infectados no tratados, sino también con respecto a los grupos tratados solo con tilosina.

Ejemplo 5.- La actividad acrecentada de formulaciones líquidas que comprenden tilosina y un polioxietilen éter fue demostrada en un experimento análogo al descrito en el ejemplo 4. Las concentraciones de tratamiento empleadas y los resultados están mostrados en la Tabla II. Igual que en el experimento que emplea formulaciones sólidas, los resultados muestran con claridad que la combinación de tilosina y polioxietilen éter produce mayores ganancias de peso y disminuye la aparición de lesiones de la bolsa de aire no solo con respecto a los animales no tratados sino también con respecto a los tratados solamente con tilosina.

TABLA II

Tratamiento	Repetición	Peso medio por pollo (g)	Lesiones de la bolsa de aire (*)	M. gallisepticum Ensayo de anti-cuerpos (★)
A. Tilosina 0,5 g/litro	1	1621	9/14	14/14
	2	1577	10/15	15/15
	3	1617	9/15	13/15
	4	1647	9/15	15/15
	Promedio	1615	37/59	57/59
B. Tilosina 0,5 g/litro Brij-78 26 mg/litro	1	1734	4/14	8/14
	2	1683	10/15	13/15
	3	1663	12/15	14/15
	4	1611	5/15	8/15
	Promedio	1672	31/59	43/59
C. Tilosina 0,5 g/litro Brij 78 66 mg/litro	1	1635	4/15	9/15
	2	1648	7/15	8/15
	3	1649	7/15	13/15
	4	1656	7/15	11/15
	Promedio	1647	25/60	41/60
D. Tilosina 0,5 g/litro Brij-78 130 mg/litro	1	1599	4/14	11/14
	2	1709	7/15	9/15
	3	1667	5/14	9/14
	4	1678	2/14	7/14
	Promedio	1663	18/57	36/57



TABLA II (Cont)

Tratamiento	Repetición	Peso medio por pollo (g)	Lesiones de la bolsa de aire (*)	M. gallisepticum Ensayo de anticuerpos (*)
E. Testigos normales	1	1715	0/15	0/15
	2	1683	0/15	0/15
		Promedio 1700	0/30	0/30
F. Testigos infectados	1	1034	11/12	12/12
	2	1005	12/12	12/12
		Promedio 1020	23/24	24/24

(\*) Número de positivos/ número de examinados.





Ejemplo 6.- El aumento de la actividad de la tilosina contra las infecciones de micoplasma fue observado en el tratamiento de un brote natural de la infección. Durante el periodo de mantenimiento antes de la iniciación de un experimento de infección inducida con un grupo de pollos, la grey exhibió síntomas de enfermedad respiratoria. Las muestras de sangre y el examen de lesiones de la bolsa de aire indicaron una pronta infección con Mycoplasma gallisepticum. Los pollos fueron divididos en tres grupos de 75 pollos cada uno y fueron albergados en zonas separadas. Un grupo sirvió como testigo no tratado, un segundo grupo fue tratado durante 3 días con agua potable que contenía 0,5 g por litro de tilosina, y un tercer grupo fue tratado durante 3 días con agua potable que contenía 0,5 g por litro de tilosina y 53 mg por litro de Solulan C-24, un polioxietilen éter de la fórmula general  $H(OCH_2CH_2)_nOR$  en que n es 24 y R es colesterilo. Los tres grupos fueron evaluados después de tres semanas y los resultados, mostrados en la tabla III, indican que, especialmente con respecto a las ganancias de peso, el grupo que recibió a la vez tilosina y el polioxietilen éter se benefició en una extensión considerablemente mayor que el grupo que recibió solo tilosina.



TABLA III

<u>Tratamiento</u>	<u>Peso medio por pollo (g)</u>	<u>Lesiones de la bolsa de aire (+)</u>
A. 0,5 g de tilosi- na por litro	1655	24/74
5 B. 0,5 g de tilosi- na por litro 53 mg de Solulan por litro	1731	16/73
C. Testigos infectados	1495	60/74

(+) Número de positivos / número de examinados

10 La presente solicitud que corresponde a la pre-  
sentada en Estados Unidos de América con fecha 20 de Mar-  
zo de 1967 bajo el Nº 624.146 se acoge a los beneficios del  
artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

## N O T A

20 Los puntos de invención propia y nueva que se  
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten-  
te de Invención en España por VEINTE años son los siguien-  
tes:

25 1.- Procedimiento para preparar una composición  
que tiene una actividad mejorada contra infecciones de mi-  
coplasma en aves de corral, el cual procedimiento está carac-  
terizado por combinar un antibiótico eficaz contra el mico-  
plasma y un polioxietilen éter de la fórmula  $H(OCH_2CH_2)_nOR$   
en que n es un número entre aproximadamente 10 y aproxima-  
30 damente 35 y R es colesterilo, alcoholo  $C_{12}-C_{20}$  o alquenilo



$C_{12}-C_{20}$ , estando la proporción de antibiótico a polioxietilen éter en dicha composición entre aproximadamente 1:25 y aproximadamente 30:1.

5

2.- El procedimiento de la reivindicación 1, caracterizado porque el antibiótico empleado es tilosina o una sal por adición de ácido no tóxica del mismo.

10

3.- El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el polioxietilen éter empleado tiene la fórmula  $H(OCH_2CH_2)_nOR$  en que n es 20 y R es estearilo.

15

4.- El procedimiento de las reivindicaciones 1 2 o 3, caracterizado porque el éter y el antibiótico son incorporados en un pienso sólido para aves de corral en el que el polioxietilen éter está presente en una concentración entre aproximadamente 50 y aproximadamente 2500 g por tonelada de pienso y el antibiótico está presente en una concentración entre aproximadamente 100 y aproximadamente 1500 g por tonelada de pienso.

20

5.- El procedimiento de la reivindicación 4, caracterizado porque la composición se forma de manera que comprende aproximadamente 1000 g por tonelada de fosfato de tilosina y aproximadamente 200 g por tonelada de un polioxietilen éter de la fórmula  $H(OCH_2CH_2)_nOR$  en que n es 20 y R es estearilo.

25

6.- El procedimiento de las reivindicaciones 1, 2 o 3, caracterizado porque el éter y el antibiótico son incorporados en un agua potable en que el polioxietilen éter está presente en una concentración entre aproximadamente 0,02 g y aproximadamente 1,3 g por litro, y la tilosina o una sal por adición de ácido no tóxica de la misma está

30



presente en una concentración entre aproximadamente 0,06 y 1,3 g por litro.

5 7.- El procedimiento de la reivindicación 6, caracterizado porque la composición es formada de manera que el polioxietilen éter está presente en una concentración entre aproximadamente 0,06 y 0,13 g por litro y la tilosina está presente en una concentración de 0,5 g por litro.

10 8.- El procedimiento de las reivindicaciones 6 o 7, caracterizado porque la composición es formada de manera que el polioxietilen éter está presente en una concentración de 0,06 g por litro.

15 9.- Procedimiento para preparar una composición que tiene una actividad mejorada contra infecciones de micoplasma en 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 veintidos hojas escritas a máquina por una sola cara.

20

Madrid, 13 MAY 1968

P.A.

Alberto de Elizalde  
Por Poder

29.4.68 VHM.