

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

20 FEB. 1979 (10) ES (11)

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente documentación y según el contenido de la Memoria adjunta.

NUMERO	475.574
FECHA DE PRESENTACION	30-11-78.

(10) A1

PATENTE DE INVENCION

(60) PRIORIDADES: (2) NUMERO P 27 53 513.3	(22) FECHA 1 de diciembre de 1.977	(23) PAIS República Federal Alemana.
--	---------------------------------------	---

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(81) CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K   A23K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	---	--

(64) TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN MEDIO ANTIBACTERIAL.
---

(71) SOLICITANTE (ES) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.
--

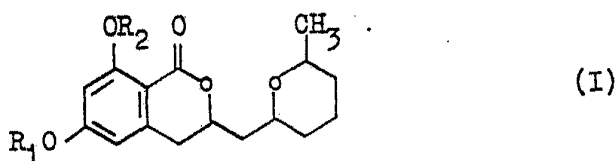
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.
---

(72) INVENTOR (ES) Martin Scheer, Heidrum Anke, Wilfried König, Hans Zähner.
---

(73) TITULAR (ES)
-------------------

(74) REPRESENTANTE GOMEZ ACEBO.
------------------------------------

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de un medio antibacterial que contiene cladosporina y/o un compuesto de fórmula I



5 donde R<sub>1</sub> significa metilo o acetilo y R<sub>2</sub> significa hidrógeno, metilo o acetilo.

La cladosporina y/o un compuesto según la fórmula I se emplea para la alimentación de animales. Con especial preferencia se emplea la cladosporina.

10 La cladosporina y los compuestos de fórmula I se conocen por la patente US 3.838.171 y las publicaciones P.M. Scott, W. van Walbeck [J. Antibiotics XXIV, 747-755 (1971)] G.N. Ellestad, P. Mirando, M.P. Kunstmann [J. Org. Chem. 38, 4204-4205 (1972)] L. Cattell, J. F. Grove, D. Shaw [J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1972, 2626-2629] o se pueden obtener

15 de compuestos conocidos en la forma usual. Sorprendentemente se ha descubierto ahora que la cladosporina y los compuestos de fórmula I tienen una eficacia antibacterial contra determinados gérmenes, especialmente contra Bacillus brevis, Clostridium pasteurianum, Arthrobacter citreus y Sarcina lutea,

20 además también contra las cepas de Escherichia coli, Streptomyces viridochromogenes y Nocardia brasiliensis.

25 La determinación de la actividad antibacterial se efectua por ensayos de series de diluición o de difusión en placas.

La tabla 1 muestra la actividad antibacterial de cladosporina en el ejemplo de cuatro gérmenes e indica las condiciones de trabajo.

TABLA 1

5 Actividad antibacterial de cladosporina

Organismo	Tempe- ratura [°C]	Media	MIC <sup>+</sup> ( $\mu$ g/cc)
Arthrobacter citreus ATCC 11.624	27	I	1,0-2,0
10 Bacillus brevis ATCC 9999	37	I	0,05-0,1
Clostridium pasteur anum ATCC 6013	30	II	0,05-0,1 <sup>++</sup>
Sarcina lutea ATCC 381	27	I	2,0-5,0

MIC = concentración inhibitoria mínima

15

+ Ensayo de series de diluición; duración de la incubación 15 horas; cantidad inyectable/cc  $2 \times 10^6$  células

++ Ensayo de difusión de placas

20

Medio: I Nutrient Broth (Difco); II 3 g de extracto de carne, 3 g de extracto de malta, 3 g de extracto de levadura, 20 g de peptona, 5 g de glucosa, 0,2 g de ácido ascórbico, 14 g de agar, 1 litro de agua.

25

Además la cladosporina y los compuestos de fórmula I muestran sorprendentemente la propiedad de fomentar y acelerar el crecimiento en los animales y el mejorar el aprovechamiento de los alimentos, pudiéndose emplear éstos compuestos en todos los terrenos de la cria y mantenimiento de los animales para los fines indicados.

30

La eficacia de los compuestos empleados según la presente invención es aquí ampliamente independiente de la clase y sexo de los animales. La cladosporina y los compuestos

según la fórmula I han demostrado ser especialmente valiosos en la cría y mantenimiento de animales jóvenes y de engorde. Como animales en los cuales se pueden emplear los compuestos para fomentar y acelerar el crecimiento, para ahorrar los alimentos y con ello mejorar el aprovechamiento de los piensos sean mencionados, por ejemplo, los siguientes animales útiles y de adorno:

Animales de sangre caliente tales como reses, cerdos, caballos, ovejas, cabras, gatos, perros, conejos, animales de piel, por ejemplo, martas y chinchillas, aves, por ejemplo gallinas, gansos, patos, pavos, capones, palomas, papagayos y canarios y animales de sangre fría, tales como peces, por ejemplo carpas y reptiles, por ejemplo, serpientes.

La cladosporina y los compuestos de fórmula I tienen su empleo preferente en la cría y mantenimiento de rumiantes, tales como terneras, cabras, ovejas, así como cerdos y vacas.

La cantidad de cladosporina y/o de compuestos según la fórmula I que se administra a los animales para calcular el efecto deseado se puede variar ampliamente. Se encuentra preferentemente en unos 5 hasta 500, especialmente de 10 hasta 100 mg/kg de peso corporal por día. La duración de la administración puede ascender desde varias horas o días hasta varios años. La cantidad adecuada de sustancia activa, así como la duración adecuada de la administración dependen especialmente de la clase, de la edad, del sexo, del estado de salud y de la clase del tratamiento de los animales y son fácilmente determinables por cualquier especialista.

Los compuestos se administran a los animales según los métodos usuales. La clase de la administración depen-

de especialmente de la clase, del comportamiento y del estado de salud de los animales. Así se puede realizar la administración una o varias veces diarias en períodos regulares o irregulares por vía oral o parenteral. Por razones de conveniencia en la mayoría de los casos se da preferencia a una administración oral, especialmente al ritmo de la recepción de alimentos y/o bebidas.

Los compuestos se pueden administrar como sustancias puras o en forma formulada, ésto es, mezcla con excipientes inertes no tóxicos, entendiéndose como tales los diluyentes, materiales de carga y auxiliares de formulación sólidos, semisólidos o líquidos de cualquier clase.

La cladosporina y/o los compuestos según la fórmula I se pueden administrar en caso dado en forma formulada también junto con sustancias activas farmacéuticas, sales minerales, elementos en huellas, vitaminas, albúminas, grasas, colorantes y/o sazonantes en forma adecuada.

Se recomienda la administración oral junto con los piensos y/o el agua de beber donde, según las necesidades, las sustancias activas se agregan a la totalidad o solo a parte de los piensos y/o del agua de beber.

Los compuestos se pueden agregar a los piensos o al agua de beber mediante simple mezcla como sustancias puras, preferentemente en forma finamente repartida, o en forma formulada en mezcla con excipientes no tóxicos comestibles, en caso dado también en forma de una mezcla previa o de un concentrado de pienso.

El pienso y/o el agua de beber puede contener por ejemplo la sustancia activa de la presente invención en una concentración de aproximadamente 5 hasta 500, especialmen-

te 10 hasta 100 ppm. El nivel óptimo de la concentración de la sustancia activa en los piensos y/o en el agua de beber depende especialmente de la cantidad receptora de pienso y/o de agua de beber por los animales y se puede determinar fácilmente por cualquier especialista.

La clase del pienso y su composición no tiene aquí importancia alguna. Se pueden emplear todas las composiciones de pienso usuales, comerciales o especiales que contengan en equilibrio usual, necesario para una alimentación adecuada de compuestos energéticos y sintetizantes, inclusive vitamínar y sustancias minerales. El pienso puede estar por ejemplo compuesto de sustancias vegetales, por ejemplo heno, remolacha, trigo, productos secundarios del trigo, sustancias animales, por ejemplo, carne, brasas, harina de huesos, productos del pescado, vitaminas, por ejemplo vitamina A, complejo D y complejo B, proteínas, aminoácidos, por ejemplo, DL-metionina y sustancias inorgánicas, por ejemplo, cal y sal común.

Los concentrados de piensos contienen la cladosporina y/o los compuestos según la fórmula I junto con sustancias alimenticias, por ejemplo, harina de centeno, harina de maíz, harina de soja o cal, en caso dado, con ulteriores nutrientes y sintetizantes así como proteínas, sales minerales y vitaminas. Se pueden preparar según los métodos de mezcla usuales.

Preferentemente en las mezclas previas y en las concentraciones de piensos se pueden proteger las sustancias activas en caso dado también por medios adecuados que recubran sus superficies, por ejemplo, por ceras no tóxicas o gelatinas, contra el aire, la luz y/o la humedad.

Ejemplo de la composición de un pienso para la cria de pollitos que contienen cladosporina:

200 g de trigo, 340 g de maiz, 361g de salvado de soja, 60 g de sebo de vaca, 15 g de fosfato dicálcico, 10g de carbonato de calcio, 4g de sal iodada, 7,5 g de mezcla de vitaminas-minerales y 2,5 g de mezcla previa de sustancia activa, dan, después de una cuidadosa mezcla, 1kg de pienso.

La mezcla de vitaminas-minerales se compone de: 6000 I.E. de vitamina A, 1000 I.E. de vitamina D, 10 mg de vitamina E, 1 mg de vitamina K<sub>3</sub>, 3 mg de riboflavina, 2 mg de piridoxina, 20 mg de vitamina B<sub>12</sub>, 5 mg de pantotenato de calcio, 30 mg de ácido nicotínico, 200 mg de cloruro quinolínico, 200 mg de Mn SO<sub>4</sub> x H<sub>2</sub>O, 140 mg de Zn SO<sub>4</sub> x 7H<sub>2</sub>O, 100 mg de Fe SO<sub>4</sub> x 7H<sub>2</sub>O y 20 mg de Cu SO<sub>4</sub> x 5H<sub>2</sub>O.

La mezcla previa de sustancia activa contiene cladosporina y/o un compuesto según la fórmula I en la cantidad deseada, por ejemplo 100 mg y adicionalmente 1 g de DL-metionina así como tanta harina de soja de manera que se formen 2,5 g de mezcla previa.

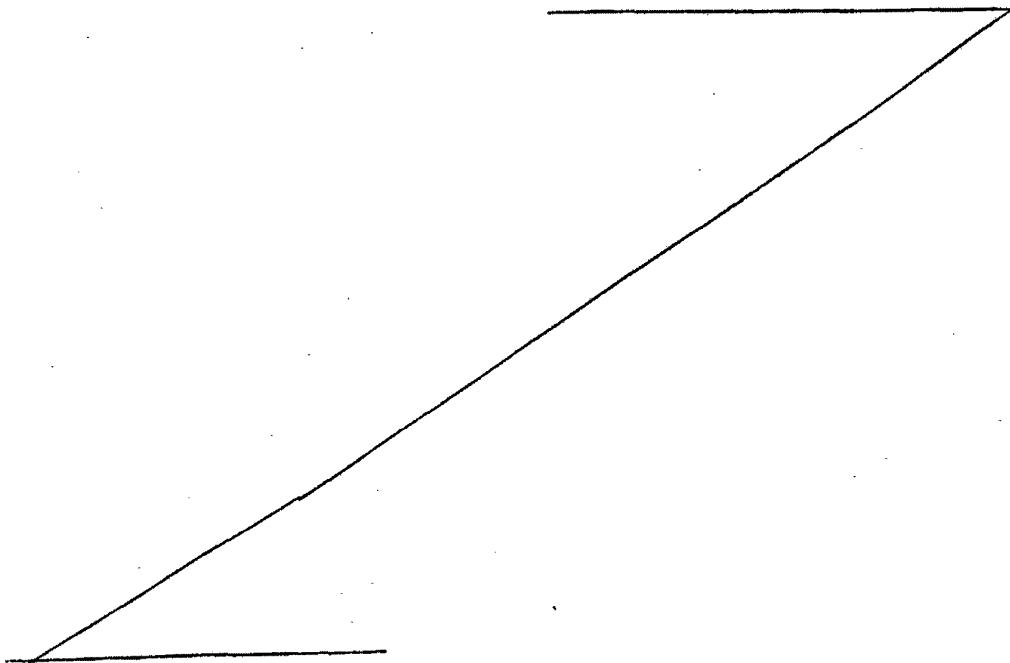
Ejemplo de la composición para un pienso para la cria de cerdos, que contiene la sustancia activa según la presente invención: 630 g de salvado de trigo para piensos (compuesto de 200 g de maiz, 150 g de salvado de cebada, 150 g de salvado de avena y 130g de salvado de trigo), 80 g de harina de pescado, 60 g de salvado de soja, 60 g de harina de tapioca, 38 g de levadura de cerveza, 50 g de mezcla de vitaminas-minerales para cerdos (composición, por ejemplo, como para el pienso de pollitos), 30 g de harina de torta de linaza, 30 g de pienso de gluten de maiz, 10 g de aceite de soja, 10 g de melaza de caña de azúcar y 2 g de mezcla previa de

sustancia activa (composición, por ejemplo, como para el pienso de pollitos) dan después de cuidadosa mezcla, 1 kg de pienso.

5 Las mezclas de piensos indicadas están destinadas preferentemente para la cria y cebado de pollitos o bien de cerdos, pero se pueden emplear en composición idéntica o similar también para la cria y cebado de otros animales.

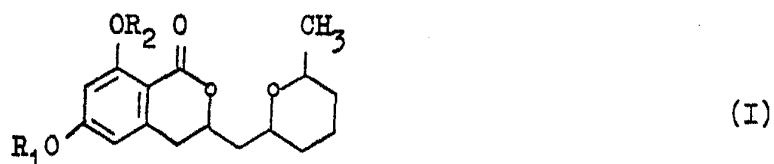
10 Ensayos de alimentación durante 14 días a pollitos y ensayos de alimentación durante 7 semanas a capones, que contienen 5 ppm hasta 50 ppm de cladosporina con el pienso, mostraron unos claros aumentos en peso en los animales tratados con cladosporina, en comparación con los animales tratados sin la adición de cladosporina.

15 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de un medio antibacterial, caracterizado porque se transforma cladosporina y/o un compuesto de fórmula:



en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o acetilo, bajo aplicación de material de vehículo no tóxicos, comestibles, en una forma de aplicación adecuada.

10

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se combina cladosporina y/o un compuesto de fórmula general (I) como ingrediente activo con un diluyente sólido o gaseoso licuado o en mezcla o con un diluyente líquido diferente en un disolvente de un peso molecular inferior a 200 excepto en presencia de un agente tensioactivo.

15

3.- Procedimiento para la obtención de un medio antibacterial, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

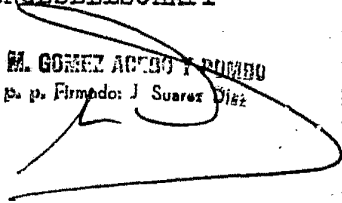


Esta Memoria consta de 9 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 75 ENE. 1978

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

J. M. GÓMEZ ACEDO Y DOMBO  
p. p. Firmado: J. Suarez Díez



*W*