

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 697**

51 Int. Cl.:

**A23K 1/17** (2006.01)

**A23K 1/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.01.2010 E 10701368 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2012 EP 2391226**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de piensos medicados con colistina y piensos obtenibles por este procedimiento**

30 Prioridad:

**30.01.2009 EP 09382013**

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

**02.04.2013**

73 Titular/es:

**ANDERSEN S.A. (100.0%)  
Av. de la Llana, 123 Pol. Industrial la Llana  
08191 Rubí, ES**

72 Inventor/es:

**NÚÑEZ DE PRADO I ESGARRA, MIREIA;  
BALLBÉ HERNÁNDEZ-BAENA, ANNA;  
ROCAMORA, EMILIO y  
SUÑÉ NEGRE, JOSÉ MARÍA**

74 Agente/Representante:

**ZEA CHECA, Bernabé**

ES 2 399 697 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**

Procedimiento para la preparación de piensos medicados con colistina y piensos obtenibles por este procedimiento.

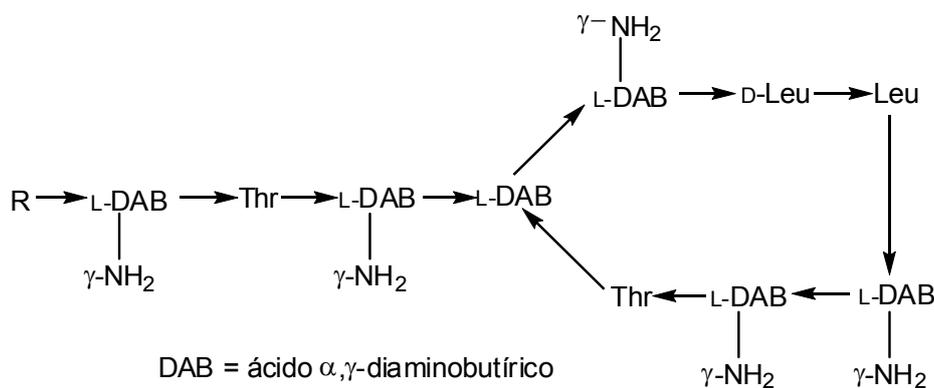
5 CAMPO DE LA TÉCNICA

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar piensos para alimentación animal medicados con colistina y a los piensos obtenibles mediante dicho procedimiento.

10 ESTADO DE LA TÉCNICA

De acuerdo con la monografía 02749 de The Merck Index, XIV Ed., la colistina es un antibiótico oligopeptídico obtenido por fermentación que consiste en una mezcla compleja de al menos 30 componentes, principalmente colistina A y colistina B.

15



Colistina A      R = (+)-6-metiloctanoilo  
 Colistina B      R = 6-metilheptanoilo

20

La colistina se emplea en forma de sus sales de adición con ácidos, principalmente como sulfato, y también en forma de un derivado de metanosulfonato sódico (colimicina).

25

Este antibiótico se emplea como antibiótico para animales y se suele administrar mediante piensos medicados que lo contienen. Además, está autorizado en algunos países, como por ejemplo Japón, para su empleo como aditivo para alimentación animal. En la solicitud de patente británica GB-A-1284865, publicada en 1972, se describen por primera vez alimentos para animales que contienen colistina o sus sales de adición (sulfato o fosfato) para promover el crecimiento y engorde de los animales, y el uso de la colistina y sus sales como aditivos para piensos.

30

En dicha solicitud de patente británica se enseña que, aunque la colistina se puede mezclar directamente con el pienso acabado, con el objeto de asegurar una dispersión homogénea de la misma en el pienso resulta preferible preparar previamente una premezcla de colistina (premix) con un vehículo inerte adecuado, y añadir dicha premezcla como un componente más del pienso antes de su acabado. Entre los vehículos inertes adecuados se citan lactosa, azúcar, carbonato cálcico, caolín y fosfato cálcico.

35

Posteriormente, el estado de la técnica se ha centrado en el diseño y empleo de aditivos y premezclas que contienen colistina para su incorporación en los piensos durante su fabricación, siendo el principal problema planteado el de mejorar la estabilidad de la colistina en los piensos, que resulta afectada principalmente por la degradación de la colistina que puede producirse durante el proceso de fabricación del pienso, que requiere en sus etapas finales (granulación y peletización) el empleo de temperaturas y grados de humedad elevados.

40

Así, en la solicitud de patente japonesa JP-A-57042635 (1982) se describe una premezcla desecada de colistina con fibras vegetales, con un determinado tamaño de partícula, que es estable después de su mezcla con el pienso. En la solicitud de patente Japonesa JP-A-57155954 (1982) se describe la adición de colistina a piensos junto con una amina alifática

45

que mejora su estabilidad. En la solicitud de patente japonesa JP-A-5003759 (1993) se describe el uso como aditivo para piensos de colistina recubierta por un agente protector, tal como gelatina, almidón, celulosa o alcohol polivinílico, que mejora su estabilidad. En la solicitud de patente japonesa JP-A-5168421 (1993) se describe una premezcla estable de colistina, para su empleo en piensos, que contiene barcia de cereales previamente tratada o tierra de diatomeas. En

la solicitud de patente japonesa JP-A-6189691 (1994) se describe una premezcla en polvo de colistina estable en pien-  
 sos peletizados que consiste en una mezcla de sulfato de colistina con almidón, que luego se gelatiniza y solidifica me-  
 diante calentamiento para obtener partículas uniformes. En la solicitud de patente PCT WO-A-96/00506 (1996) se des-  
 criben composiciones estabilizadas de sulfato de colistina en forma granular que comprenden una dispersión de micro-  
 5 partículas de sulfato de colistina y micropartículas de beta-almidón y/o harina de soja; las composiciones se emplean  
 como un componente del pienso y resisten las condiciones de fabricación del pienso. En la solicitud de patente europea  
 EP-A1238673 se describen gránulos de sulfato de colistina que presentan determinadas características funcionales y de  
 tamaño de partícula que son aptos para mezclar con los piensos y resultan resistentes a la degradación; también se  
 describen aditivos y premezclas que contienen los citados gránulos. En la solicitud de patente europea EP-A-1584243  
 10 (2005) se plantea de nuevo el problema de la degradación de los principios activos, particularmente la colistina, durante  
 la fabricación del pienso y se proponen unos gránulos de colistina (ejemplo 8) que están embebidos en un aceite vegetal  
 hidrogenado solidificado.

Los comentarios sobre las solicitudes de patente japonesas antes expuestos han sido extraídos de los resúmenes en  
 15 inglés que contienen las referencias correspondientes de la base de datos ESPACENET, de la Oficina Europea de Pa-  
 tentes, accesible en Internet.

Así pues, permanece sin resolver el problema de conseguir un procedimiento que permita incorporar la colistina o sus  
 sales y derivados al pienso acabado, granular o peletizado, evitando así las drásticas condiciones de fabricación del  
 20 pienso, de manera que la colistina se distribuya homogéneamente en dicho pienso acabado sin segregarse de forma  
 significativa durante su procesamiento y transporte, garantizándose así una correcta dosificación de la colistina a los  
 animales.

La resolución de este problema permitiría además medicar a voluntad piensos ya acabados justo antes de su carga en  
 25 el vehículo de transporte, lo que disminuiría el riesgo de contaminaciones cruzadas.

#### RESUMEN DE LA INVENCION

El objeto de la invención es un procedimiento para reparar piensos medicados con colistina en el que la colistina, sus  
 30 sales o sus derivados se dosifican homogénea y establemente sobre la superficie del pienso acabado.

Forman también parte del objeto de la invención los piensos medicados con colistina obtenibles mediante dicho proce-  
 dimiento.

El procedimiento objeto de la invención comprende:

- (a) pulverizar sobre un pienso granular o peletizado, bajo agitación, una disolución de un agente adherente en un  
 disolvente, y
- (b) pulverizar simultáneamente o posteriormente una disolución de colistina, sus sales o sus derivados, en un  
 40 disolvente.

La colistina, sus sales y derivados resultan accesibles comercialmente en diferentes formas, por ejemplo en forma de  
 sus sales en polvo y como preparaciones farmacéuticas tales como premezclas sólidas y líquidas con diferentes com-  
 45 ponentes. Cualquiera de dichas formas puede ser empleada en el procedimiento objeto de la invención.

De manera preferida, la colistina se emplea en forma de sulfato, que es soluble en agua. También resulta preferido el  
 empleo de una suspensión oleosa de sulfato de colistina.

Una suspensión oleosa de sulfato de colistina es, por ejemplo, el producto comercial NIPOXYME<sup>®</sup> suspensión oral 200  
 50 miligramos/gramo, comercializado por Laboratorios Andersen, S.A. (España), que contiene una cantidad de sulfato de  
 colistina equivalente al 20% en peso de colistina base respecto del total de la suspensión.

Como una variante del procedimiento, la suspensión oleosa de sulfato de colistina puede ser pulverizada directamente  
 55 sobre el pienso, si bien resulta preferible pulverizarla diluida en un disolvente acuoso, preferiblemente agua.

Cuando se emplea sulfato de colistina o la citada suspensión oleosa de sulfato de colistina, como disolvente para la  
 disolución de principio activo a pulverizar se prefiere el agua o mezclas de agua con disolventes polares miscibles con el  
 agua, como por ejemplo alcoholes de cadena corta, tales como metanol o etanol, o glicoles, como por ejemplo etilengli-  
 60 col. El disolvente preferido es el agua.

La concentración de sulfato de colistina (expresada como colistina base) en dicha disolución no es crítica, y preferible-  
 mente puede variar entre el 0,1 y el 15% en peso, más preferiblemente entre el 1 y el 10% en peso, todavía más prefe-  
 riblemente entre el 5 y el 8% en peso.

- El agente adherente es un aditivo fisiológicamente aceptable capaz de establecer fuerzas de cohesión entre la colistina y la superficie del pienso, siendo seleccionado dicho agente de manera preferible entre lignosulfonato sódico, polivinilpirrolidona, los copolímeros metacrílico/acrilato de etilo del tipo Eudragit, sorbitol, poloxámeros, carbopol, hidroxipropilmetilcelulosa y polietilenglicol.
- 5 Como lignosulfonato sódico se conoce a la sal sódica de unos subproductos de la fabricación de la pulpa de madera que son derivados poliméricos sulfonados hidrosolubles de tipo aniónico. El lignosulfonato sódico resulta muy fácilmente accesible en el comercio.
- 10 La polivinilpirrolidona o povidona es un conocido excipiente farmacéutico con actividad aglutinante. A los efectos de la presente invención resultan preferidas las povidonas comerciales Plasdone K90 y Plasdone-S630.
- Entre los copolímeros metacrílico/acrilato de etilo del tipo Eudragit resulta preferido el Eudragit L30 D-55.
- 15 Las disoluciones acuosas concentradas de sorbitol, por ejemplo el sorbitol 70% líquido, también son agentes adherentes apropiados a los efectos de la presente invención.
- También resultan útiles como agentes adherentes diferentes aglutinantes de uso farmacéutico como los poloxámeros, por ejemplo el poloxámero 407, los carbopoles, tal como carbopol 940, la hidroxipropilmetilcelulosa, por ejemplo Pharmacoat 606, la carboximetilcelulosa y el polietilenglicol de peso molecular relativamente bajo, por ejemplo PEG 600, así como aglutinantes de origen natural tales como diversos tipos de gomas y mucílagos como la goma de xantana, goma tragacanto, goma arábiga, mucílago de gelatina y engrudo de almidón.
- 20 Resultan preferidos los agentes adherentes capaces de formar disoluciones acuosas lípidas y de viscosidad no muy elevada a proporciones de al menos el 5% en peso, preferiblemente de al menos el 10% en peso.
- Resultan especialmente preferidos como agentes adherentes el lignosulfonato sódico, la polivinilpirrolidona del tipo Plasdone S630 y el sorbitol 70% líquido.
- 30 Debido a sus excelentes propiedades adherentes, a su bajo coste y a su accesibilidad, a los efectos de la presente invención el agente adherente más preferido es el lignosulfonato sódico.
- Como disolvente para la disolución de agente adherente a pulverizar se prefiere el agua o mezclas de agua con disolventes polares miscibles con el agua, como por ejemplo alcoholes de cadena corta, tales como metanol o etanol, o glicoles, como por ejemplo etilenglicol. El disolvente preferido es el agua.
- 35 La concentración de agente adherente en dicha disolución tampoco es crítica, y preferiblemente puede variar entre el 0,1 y el 15% en peso, más preferiblemente entre el 1 y el 10% en peso.
- 40 La proporción en peso del agente adherente respecto de la colistina o sus sales puede estar comprendida entre 0,1:1 y 20:1, preferiblemente entre 0,5:1 y 10:1, más preferiblemente entre 0,5:1 y 5:1.
- La pulverización sobre el pienso granular o peletizado de las disoluciones de colistina y agente adherente puede efectuarse de forma simultánea o secuencial, si bien cuando la pulverización es secuencial en primer lugar se pulveriza la disolución de agente adherente y luego la disolución de colistina.
- 45 La pulverización se efectúa sobre la masa de pienso sometida a una agitación suficiente como para que el agente adherente y la colistina se depositen homogéneamente sobre la superficie de los gránulos o pellets que componen el pienso. Pueden emplearse amasadoras convencionales provistas de boquillas de pulverización, y también puede efectuarse la pulverización en los sistemas de conducción del pienso acabado provistos de tornillo sin fin que produzcan una agitación suficiente, por ejemplo durante la conducción del pienso acabado al silo de almacenamiento o directamente al vehículo de transporte.
- 50 La temperatura durante el proceso de pulverización y mezcla tampoco es crítica, aunque se prefiere una temperatura ambiente de entre 15° y 35° C.
- 55 Es conveniente que la operación de pulverización y mezclado no se prolongue excesivamente en el tiempo y que el pienso medicado no sufra ulteriores procesos de agitación violenta, ya que un exceso de agitación y fricción puede afectar negativamente a la homogeneidad de la distribución de la colistina debido al desprendimiento de la colistina adherida de la superficie del pienso.
- 60 Para el experto en la materia es cuestión de mera rutina establecer en cada caso la intensidad y el tiempo de agitación, teniendo en cuenta la naturaleza del pienso, el tipo de agente adherente, y la cantidad de colistina dosificada. No obstante, en general se obtienen buenos resultados cuando, una vez finalizada la pulverización de las disoluciones, la agitación se mantiene durante un tiempo máximo de 10 minutos, preferiblemente 5 minutos.

La cantidad de colistina dosificada en el pienso está en función de las necesidades de la industria ganadera para cada caso que se plantee. Por ejemplo, habitualmente los piensos medicados con colistina suelen contener alrededor de 125 mg de colistina por cada Kg de pienso, aunque pueden darse casos de dosificaciones sensiblemente superiores. El procedimiento objeto de la invención permite obtener piensos con una amplia gama de concentraciones de colistina.

Los piensos para alimentación animal medicados con colistina así obtenidos se caracterizan porque comprenden un pienso granular o peletizado que contiene adherida en su superficie una mezcla de:

- (a) colistina, sus sales o sus derivados, y
- (b) un agente adherente,

de manera que la colistina se halla distribuida en la superficie del pienso de forma sustancialmente homogénea.

Resultan aplicables aquí las definiciones de colistina y agente adherente que se han efectuado anteriormente al describir el procedimiento objeto de la invención, y también lo son las preferencias mencionadas al describir dicho procedimiento.

Se considera que la colistina se halla distribuida homogéneamente sobre la superficie del pienso cuando la variación en el contenido de colistina en diferentes zonas del pienso está comprendida en un intervalo de  $\pm 15\%$  en peso respecto del peso teórico dosificado. Así, si la dosificación corresponde a 125 mg de sulfato de colistina (expresado como colistina base) por Kg de pienso, las variaciones en contenido en función de las zonas pueden oscilar entre 106,3 mg (-15%) y 143,7 mg (+ 15%) por Kg de pienso.

Los piensos obtenidos mediante el procedimiento reivindicado presentan la ventaja de que la colistina no ha sido sometida a las enérgicas condiciones de temperatura y humedad propias de la granulación o peletización de los piensos, por lo que se evitan degradaciones y se mejora la estabilidad. Además, contra lo predicho en el estado de la técnica, el procedimiento objeto de la invención permite obtener una distribución homogénea de la colistina en el pienso acabado, ofreciendo garantías de que la dosificación de la colistina a los animales será la correcta.

Esto permite medicar a voluntad piensos ya acabados justo antes de su carga en el vehículo de transporte, lo que disminuye el riesgo de contaminaciones cruzadas.

Una realización especialmente preferida del procedimiento objeto de la invención comprende las siguientes etapas:

- (a) pulverizar sobre un pienso granular o peletizado, bajo agitación y a temperatura ambiente, una disolución de lignosulfonato sódico en agua al 1 % en peso, y
- (b) pulverizar posteriormente una disolución de sulfato de colistina en agua al 6,25% en peso (expresado como colistina base),

de manera que la proporción en peso de colistina respecto del pienso sea de  $125 \pm 10$  mg/Kg y que la proporción en peso de lignosulfonato sódico respecto de colistina esté comprendida entre 0,5:1 y 3:1, preferiblemente entre 0,5:1 y 1:1.

Otra realización especialmente preferida del procedimiento de la invención comprende pulverizar simultáneamente sobre un pienso granular o peletizado, bajo agitación y a temperatura ambiente,

- (a) una disolución de lignosulfonato sódico en agua al 5% en peso, y
- (b) una disolución en agua al 6,25% en peso de una suspensión oleosa de sulfato de colistina que contiene una cantidad de sulfato de colistina equivalente al 20% en peso de colistina base respecto del total de la suspensión,

de manera que la proporción en peso de colistina respecto del pienso sea de  $125 \pm 10$  mg/Kg y que la proporción en peso de lignosulfonato sódico respecto de la colistina esté comprendida entre 1:1 y 3:1, preferiblemente entre 1,5:1 y 2,5:1.

La suspensión oleosa de sulfato de colistina es, por ejemplo, el producto comercial NIPOXYME<sup>®</sup> suspensión oral 200 miligramos colistina base/gramo definido anteriormente.

A continuación, se exponen en forma de ejemplos diversas realizaciones más concretas dentro de la presente invención y los resultados que se obtienen con las mismas.

**Ejemplos**

Ejemplo 1

5 En una amasadora de doble sigma TURU se introdujeron 1,2 kg de un pienso blanco granulado para la alimentación de lechones que estaba estructurado en forma de pellets con un espesor de aproximadamente 2-3 mm y una largura de aproximadamente 10-15 cm.

10 Bajo agitación, se pulverizaron sobre el pienso, a lo largo de aproximadamente 3 minutos, 10 ml de una disolución de lignosulfonato sódico en agua al 1% en peso.

15 Una vez finalizada la pulverización del lignosulfonato sódico, continuando la agitación, se pulverizaron 2,4 ml de una disolución al 6,25% de sulfato de colistina (expresado como colistina base) en agua y se continuó la agitación durante 5 minutos adicionales, después de los cuales el pienso medicado con colistina se descargó de la amasadora.

Una vez descargado, el pienso presentaba un aspecto homogéneo, no estando aglomerado ni desmenuzado y, una vez analizado mediante el método que se indica a continuación, mostró un contenido de colistina de 121 mg/kg, siendo el teórico 125 mg/Kg. Por tanto, la eficiencia del proceso fue cercana al 97%.

20 El contenido en sulfato de colistina del pienso obtenido se determina por métodos convencionales bien conocidos en la industria farmacéutica y en la industria de la alimentación animal. El método empleado se basó en la determinación de colistina en piensos por el método HPLC-Fluorescencia con derivatización post-columna, empleando como patrón de referencia sulfato de colistina de Meji Seika Kaisha, Ltd. con una riqueza de colistina A(E1)+B(E2) del 79,2%.

25 Ejemplos 2 a 6

De la misma forma y con el mismo equipo empleado en el ejemplo 1, se prepararon otros piensos medicados con colistina con las variaciones de procedimiento que se exponen en la siguiente tabla 1.

30 En los ejemplos 2-6 se empleó la misma cantidad del mismo pienso, 1,2 Kg, y la misma cantidad de disolución de sulfato de colistina en agua al 6,25% en peso, 2,4 ml. Las variaciones introducidas estaban solamente en la disolución de agente adherente empleada.

**Tabla 1**

Ejemplo	Disolución adherente	Contenido en colistina del pienso acabado (Eficiencia)
2	10 ml de disolución de lignosulfonato sódico en agua al 3% en peso.	102 mg/Kg (81,6%)
3	10 ml de disolución de Plasdone K-90 al 10% en agua.	101 mg/Kg (80,8%)
4	10 ml de disolución de Plasdone S-630 al 10% en agua.	119mg/Kg (95,2%)
5	10 ml de disolución de Eudragit L30 D-55 al 10% en agua.	100 mg/Kg (80%)
6	10 ml de disolución de Sorbitol 70% líquido al 10% en agua.	111 mg/Kg (88,8%)

35 Plasdone K-90 Plasdone S-630 son referencias comerciales de polivinilpirrolidona. Eudragit L30 D-55 es una referencia comercial de un copolímero metacrílico/acrilato de etilo.

40 Todos los piensos obtenidos en los ejemplos 2 a 6 presentaban aspecto homogéneo y no se encontraban apelmazados o desmenuzados. En todos los casos la incorporación de la colistina al pienso fue suficientemente aceptable, si bien destacan en este aspecto los buenos resultados obtenidos en los piensos de los ejemplos 4 y 6.

Ejemplo 7

45 En una amasadora de doble sigma TURU se introdujeron 1,2 kg del mismo pienso empleado en el ejemplo 1 y, bajo agitación, se pulverizaron simultáneamente sobre el pienso, a lo largo de aproximadamente 3-5 minutos, 5 ml de una

disolución de lignosulfonato sódico en agua al 5% en peso y 10 ml de una disolución de NIPOXYME® suspensión oral 200 miligramos de colistina base/gramo al 6,25% en agua.

5 Una vez finalizada la pulverización simultánea de ambas disoluciones, se continuó la agitación durante 3-5 minutos adicionales, después de los cuales el pienso medicado con colistina se descargó de la amasadora.

Una vez descargado, el pienso presentaba un aspecto homogéneo, no estando aglomerado ni desmenuzado y, una vez analizado mediante el método indicado en el ejemplo 1, mostró un contenido de colistina de 120 mg/kg, siendo el teórico 125 mg/Kg. Por tanto, la eficiencia del proceso fue del 96%.

10

Ejemplo 8

15 Se reprodujo el ejemplo 7, pero en lugar de 10 ml de una disolución de NIPOXYME® 200 suspensión oral al 6,25% en agua, se pulverizaron 5 ml de una disolución de NIPOXYME® suspensión oral 200 miligramos de colistina base/gramo al 12,5% en agua.

Se obtuvo un pienso medicado con colistina que resultó homogéneo, no aglomerado o desmenuzado, y que presentó un contenido de colistina de 113 mg/Kg (eficiencia 90,5%).

20

Ejemplo 9

Se reprodujo el ejemplo 8, pero en lugar de 5 ml de una disolución de lignosulfonato sódico en agua al 5% en peso, como solución adherente se pulverizaron 5 ml de una disolución de la polivinilpirrolidona Plasdone S-630 en agua al 10% en peso.

25

Se obtuvo un pienso medicado con colistina que resultó homogéneo, no aglomerado o desmenuzado, y que presentó un contenido de colistina de 109 mg/Kg (eficiencia 87,2%).

Ejemplo 10

30

Se reprodujo el ejemplo 7, pero en lugar de 5 ml de una disolución de lignosulfonato sódico en agua al 5% en peso, como solución adherente se pulverizaron 5 ml de una disolución de la polivinilpirrolidona Plasdone S-630 en agua al 10% en peso.

35

Se obtuvo un pienso medicado con colistina que resultó homogéneo, no aglomerado o desmenuzado, y que presentó un contenido de colistina de 128 mg/Kg (eficiencia 102,4%).

Ejemplo 11

40 En este ejemplo se describe un ensayo que permite comprobar que mediante el procedimiento objeto de la invención la colistina se distribuye en el pienso granular o peletizado de forma sustancialmente homogénea.

45 Antes de descargar de la amasadora el pienso medicado con colistina se tomaron tres muestras aleatorias de cada uno de los dos piensos medicados preparados en los ejemplos 7 y 10 (de la izquierda de la amasadora, del centro y de la derecha) y en cada una de las muestras se analizó por triplicado el contenido en colistina de acuerdo con el método indicado en el ejemplo 1. Los resultados se exponen en la siguiente tabla 2.

**Tabla 2**

Muestra	Análisis 1 (mg/Kg)	Análisis 2 (mg/Kg)	Análisis 3 (mg/Kg)
Ejemplo 7 - Derecha	123	125	127
Ejemplo 7 - Centro	116	117	119
Ejemplo 7 - Izquierda	120	117	119
Ejemplo 10 - Derecha	127	123	123
Ejemplo 10 - Centro	119	119	119
Ejemplo 10 - Izquierda	123	129	123

50 Como se observa, los valores de las muestras tomadas en diferentes zonas se encuentran dentro los intervalos de variación aceptables de  $\pm 10\%$  en peso respecto del peso teórico dosificado. Para la dosificación de 125 mg de colistina base por Kg de pienso, entre 112,5 mg (-10%) y 137,5 mg (+ 10%) por Kg de pienso.

55 Así pues, el procedimiento objeto de la invención permite obtener piensos medicados con colistina en los que la distribución del principio activo es suficientemente homogénea, a pesar de haber dosificado la colistina sobre el pienso acabado granular o peletizado.

**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento para preparar piensos medicados con colistina que comprende:
  - 5 (a) pulverizar sobre un pienso granular o peletizado, bajo agitación, una disolución de un agente adherente en un disolvente, y
  - (b) pulverizar simultáneamente o posteriormente una disolución de colistina, sus sales o sus derivados, en un disolvente.
- 10 2. Procedimiento según la reivindicación 1 en el que la colistina se emplea en forma de sulfato.
3. Procedimiento según la reivindicación 2 en el que se emplea una suspensión oleosa de sulfato de colistina.
- 15 4. Procedimiento según las reivindicaciones 2 ó 3 en el que como disolvente para la disolución de colistina se emplea el agua o mezclas de agua con disolventes polares miscibles con el agua.
5. Procedimiento según las reivindicaciones 2 o 3 en el que la concentración de sulfato de colistina, expresada como colistina base, en la disolución a pulverizar está entre el 0,1% y el 15% en peso.
- 20 6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que el agente adherente se selecciona entre lignosulfonato sódico, polivinilpirrolidona, el copolímero acrilato de etilo /metacrílico del tipo Eudragit® y sorbitol 70% líquido.
7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que el agente adherente es lignosulfonato sódico.
- 25 8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que la proporción en peso del agente adherente respecto de la colistina o sus sales está comprendida entre 0,1:1 y 20:1.
9. Procedimiento según la reivindicación 1, donde la pulverización de la etapa a) se lleva a cabo a temperatura ambiente, usando una disolución de lignosulfonato sódico en agua al 1 % en peso, y donde la pulverización posterior de la etapa b) se lleva a cabo usando una disolución de sulfato de colistina en agua al 6,25% en peso, expresado como colistina base de manera que la proporción en peso de colistina respecto del pienso sea de  $125 \pm 10$  mg/Kg y que la proporción en peso de lignosulfonato sódico respecto de la colistina esté comprendida entre 0,5:1 y 3:1.
- 30 10. Procedimiento según la reivindicación 1, donde se pulverizan simultáneamente a temperatura ambiente,
  - 35 (a) una disolución de lignosulfonato sódico en agua al 5% en peso, y
  - (b) una disolución en agua al 6,25% en peso de una suspensión oleosa de sulfato de colistina que contiene una cantidad de sulfato de colistina equivalente al 20% en peso de colistina base respecto del total de la suspensión, de manera que la proporción en peso de colistina respecto del pienso sea de  $125 \pm 10$  mg/Kg y que la proporción en peso de lignosulfonato sódico respecto de la colistina esté comprendida entre 1:1 y 3:1.
- 40 11. Pienso medicado con colistina obtenible mediante un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
12. Pienso para alimentación animal medicado con colistina **caracterizado porque** comprende un pienso granular o peletizado que contiene adherida en su superficie una mezcla de colistina, sus sales o derivados y un agente adherente, de manera que la colistina se halla distribuida en la superficie del pienso de forma sustancialmente homogénea.
- 45 13. Pienso según la reivindicación 12, en el que la colistina está en forma de sulfato.
- 50 14. Pienso según la reivindicación 12, en el que el agente adherente es lignosulfonato sódico.
15. Pienso según las reivindicaciones 12 a 14, en el que la variación en el contenido de colistina en diferentes zonas del pienso está comprendida en un intervalo de  $\pm 15\%$  en peso respecto del peso teórico dosificado.

**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN**

*Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.*

5

**Documentos de patentes citados en la descripción**

10

- GB 1284865 A [0004]
- JP 57042635 A [0007]
- JP 57155954 A [0007]
- JP 5003759 A [0007]
- JP 5168421 A [0007]
- JP 6189691 A [0007]
- WO 9600506 A [0007]
- EP 1238673 A [0007]
- EP 1584243 A [0007]