

19

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 966 220**

51 Int. Cl.:

A23K 20/105 (2006.01)**A23K 20/195** (2006.01)**C07C 49/713** (2006.01)**A23K 20/111** (2006.01)**A23K 40/30** (2006.01)**A23K 50/60** (2006.01)**A23K 50/75** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.05.2019** **PCT/CN2019/088053**87 Fecha y número de publicación internacional: **26.11.2020** **WO20232689**96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2019** **E 19930035 (1)**97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2023** **EP 3973789**54 Título: **Composición de pienso que comprende compuestos de componente de hexahidro-β-ácido y su aplicación**45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.04.2024

73 Titular/es:

GUANGZHOU INSIGHTER BIOTECHNOLOGY CO., LTD. (100.0%)
No. 415, Building D Guangzhou International Business Incubator No. 3, Juquan Road, Guangzhou Science Park Guangzhou Hi-Tech Industrial Development Huangpu District Guangzhou City, Guangdong 510663, CN

72 Inventor/es:

PENG, XIANFENG

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 966 220 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

Composición de pienso que comprende compuestos de componente de hexahidro- β -ácido y su aplicación

Campo técnico

La presente invención se refiere al campo de los aditivos para pienso, y particularmente se refiere a una composición de pienso que comprende compuestos de hexahidro- β -ácido y su uso.

Antecedentes

Los ácidos del lúpulo son ácidos orgánicos derivados del lúpulo, que incluyen α -ácidos y β -ácidos, que pueden usarse como alternativas a los antibióticos en piensos con su rendimiento biológico de esterilización, actividad antibacteriana o metabolitos reguladores. Entre estos ácidos, los β -ácidos tienen mayor actividad antibacteriana. Debido a la escasa estabilidad y solubilidad de los ácidos del lúpulo, usualmente se mezclaban con un pienso después de molerlo, o se pulverizaban y envolvían o mezclaban en un pienso como una disolución acuosa al 1% de sus sales de potasio, lo que era inconveniente para su uso en la cría de animales. Algunos estudios propusieron que los derivados dihidrogenados, tetrahidrogenados o hexahidrogenados de los ácidos del lúpulo mostraban cambios en la actividad, estabilidad, solubilidad u otras propiedades. Sin embargo, desafortunadamente, pronto se informó de que los β -ácidos hexahidrogenados y sus sales metálicas (denominados hexahidro- β -ácidos) eran inestables al calor. Además, cuando se mezclaban con el pienso y se almacenaban a temperatura ambiente, los hexahidro- β -ácidos se degradarían rápidamente, dando como resultado una disminución de la concentración de hexahidro- β -ácidos y no podrían satisfacer los requisitos como aditivo para pienso.

El documento US 2009/263522 A1 describe mezclas sinérgicas que inhiben COX2 que contienen beta-ácido de lúpulo, entre otros, hexahidro-colupulona y un curcuminóide, para su uso en el tratamiento de la diabetes en un animal.

En vista de lo anterior, se propone la presente solicitud.

Sumario

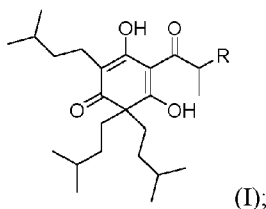
Los objetivos de la presente solicitud comprenden proporcionar una composición de pienso, que comprende un adyuvante aceptable para pienso seleccionado opcionalmente y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de hexahidro- β -ácido representados por la fórmula (I) y sus sales aceptables para pienso.

Los objetivos de la presente solicitud también comprenden proporcionar el uso de la composición de pienso y compuestos de hexahidro- β -ácido para mejorar el rendimiento de producción animal.

Los objetivos de la presente solicitud también comprenden proporcionar un método para mejorar el rendimiento de producción animal.

Para lograr los objetivos de la presente solicitud, se proponen las siguientes soluciones técnicas.

En un aspecto, la presente solicitud proporciona una composición de pienso, en el que la composición de pienso comprende un adyuvante aceptable para pienso seleccionado opcionalmente y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de hexahidro- β -ácido representados por la fórmula (I) y sus sales aceptables para pienso;

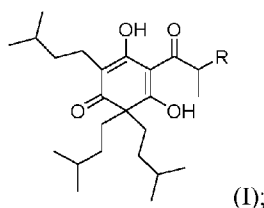


en la que R es metilo o etilo, y

la composición de pienso excluye la hexahidro-lupulona o sus sales.

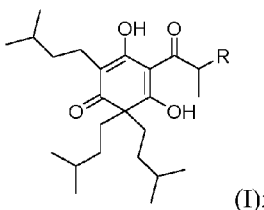
En ese mismo aspecto, la presente solicitud proporciona el uso de la composición de pienso en la preparación de aditivos para pienso de animales para mejorar el rendimiento de producción animal.

En otro aspecto, la presente solicitud también proporciona el uso de un compuesto de hexahidro- β -ácido o una de sus sales aceptable para pienso para mejorar el rendimiento de la producción animal, en el que el compuesto de hexahidro- β -ácido es al menos uno de los compuestos representados por la fórmula (I):



en la que R es metilo o etilo.

En otro aspecto, la presente solicitud también proporciona el uso de un compuesto de hexahidro- β -ácido o una de sus sales aceptable para pienso en la preparación de piensos para animales, en el que el compuesto de hexahidro- β -ácido es al menos uno de los compuestos representados por la fórmula (I):



en la que R es metilo o etilo.

En ese mismo aspecto, la presente solicitud también proporciona un método para mejorar el rendimiento de producción animal, que comprende: alimentar a un animal con la composición de pienso de la presente solicitud, o alimentar a un animal con un pienso que comprende la composición de pienso de la presente solicitud.

En comparación con la técnica anterior, la presente solicitud comprende, por ejemplo, los siguientes efectos beneficiosos:

En la presente solicitud, se ha descubierto que, en el grupo de los tres tipos principales de hexahidro- β -ácidos, hexahidro-colupulona, hexahidro-adlupulona y hexahidro-lupulona, que son los tres componentes principales de hexahidro- β -ácidos, la hexahidro-lupulona muestra una estabilidad muy pobre en los piensos, que es el factor principal que conduce a la disminución de la estabilidad de los hexahidro- β -ácidos en los piensos. Además, en la presente solicitud, se ha descubierto que cada una de hexahidro-colupulona y hexahidro-adlupulona, cuando se añaden por separado en los piensos, muestra una estabilidad favorable en los ensayos de estabilidad a temperatura ambiente y un efecto sobre el rendimiento de producción animal similar al de los hexahidro- β -ácidos en una ensayo de cría de animales, en la que el efecto de la hexahidro-colupulona sobre el rendimiento de producción animal es mejor que el de los hexahidro- β -ácidos. Además, en la presente solicitud, se ha descubierto que la combinación de hexahidro-colupulona y hexahidro-adlupulona en los piensos es más efectiva que los hexahidro- β -ácidos en los ensayos de cría.

Descripción detallada de las realizaciones

El contenido implicado anteriormente y en otros aspectos se describirá con más detalle y de forma completa a continuación.

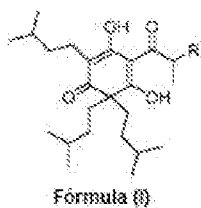
A continuación, se proporciona una descripción más detallada de la presente solicitud.

Aquí se describirán en detalle ciertas realizaciones de la presente solicitud, cuyos ejemplos se ilustran mediante las fórmulas estructurales y fórmulas químicas adjuntas. La intención de la presente solicitud cubre todas las soluciones técnicas sustituidas, modificadas y equivalentes, todas las cuales caen dentro del alcance de la presente solicitud como se define en las reivindicaciones. Además, ciertas características técnicas de la presente solicitud, para que estén claramente presentes, pueden describirse por separado en múltiples realizaciones independientes.

Composiciones de pienso implicadas en la presente solicitud.

En la siguiente parte de la descripción, las composiciones de pienso se describen sin hacer referencia a su uso previsto. Las composiciones de pienso como tales, sin limitación al uso previsto, que contienen únicamente compuestos de fórmula (I), no forman parte de la invención reivindicada.

Una composición de pienso estable comprende un adyuvante aceptable para pienso seleccionado opcionalmente, y al menos un compuesto del grupo que consiste en compuestos de hexahidro- β -ácidos representados por la fórmula (I) y sus sales aceptables para pienso, en el que el adyuvante aceptable para pienso es un vehículo, un diluyente, un excipiente y un disolvente, o una de sus combinaciones.



En la fórmula (I), R es metilo o etilo. Cuando R es metilo, el compuesto de hexahidro- β -ácido representado por la fórmula (I) es hexahidro-colupulona; cuando R es etilo, el compuesto de hexahidro- β -ácido representado por la fórmula (I) es hexahidro-adlupulona.

5 Los compuestos de hexahidro- β -ácido representados por la fórmula (I) tienen centros asimétricos y pueden existir como un compuesto meso, un racemato, un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un enantiómero único, un diastereómero único y diastereómeros, y cabe señalar que estas formas de compuesto están incluidas en la presente solicitud. Los compuestos de hexahidro- β -ácido pueden obtenerse comercialmente o por químicos con experiencia media mediante semisíntesis a partir de materias primas de origen vegetal o mediante síntesis total.

10 La "composición" implicada aquí se refiere a una colección de compuestos que comprende uno o más compuestos como ingredientes activos.

Los términos "comprende", "incluye", "contiene", "con" y sus variantes aquí quieren decir una expresión abierta, que incluye los contenidos establecidos explícitamente en la presente solicitud y no excluye contenidos de otros aspectos. Sin embargo, cabe señalar que la composición de pienso proporcionada aquí excluye la hexahidro-lupulona o sus sales o ésteres. En una o más realizaciones, además de los compuestos de hexahidro- β -ácido representados por la fórmula (I), se excluyen otros compuestos de hexahidro- β -ácido (excepto por la presencia inevitable de los otros compuestos de hexahidro- β -ácido en cantidades minúsculas como impurezas).

La "composición de pienso estable" implicada aquí se refiere a una composición para consumo animal, que tiene suficiente estabilidad para permitir la producción, y en la que la integridad de los compuestos se puede mantener durante un período de tiempo suficientemente largo para el propósito descrito en detalle en la presente solicitud.

La "sal aceptable para pienso" se refiere a una sal formada por el compuesto de hexahidro- β -ácido de la presente invención con una base orgánica, base inorgánica, ácido orgánico o ácido inorgánico, que no son tóxicos para animales, o una sal formada con cloruros metálicos en condiciones alcalinas. La expresión "aceptable para pienso" se refiere a que la sustancia o composición debe ser química o toxicológicamente adecuada y relevante para el pienso resultante o los animales alimentados.

Los ácidos orgánicos implicados aquí incluyen, entre otros, ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido málico, ácido 2-hidroxipropiónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido glucurónico, ácido galactónico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido benzoico, ácido p-toluico, ácido cinámico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, o una de sus combinaciones.

Los ácidos inorgánicos implicados aquí incluyen, entre otros, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico y ácido fosfórico.

Las "sales aceptables para pienso" implicadas aquí también pueden ser sales metálicas, que incluyen, entre otras, sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio, sal de magnesio, sal de zinc, sal de cobre, sal de manganeso, sal de cobalto y sal de hierro.

El "vehículo" implicado aquí se refiere a una sustancia alimentable capaz de transportar ingredientes activos, mejorar su dispersabilidad y mostrar estabilidad química y adsorción favorables. Los vehículos son vehículos orgánicos o inorgánicos. Los vehículos orgánicos son materiales ricos en fibras crudas, que incluyen, entre otros, harina de maíz, harina de mazorca de maíz, salvado de trigo, harina de cáscara de arroz, salvado de arroz desgrasado, salvado de arroz, harina de tallo de maíz y harina de cáscara de cacahuete. Los vehículos inorgánicos son minerales, clasificados principalmente en sales de calcio y óxidos de silicio y usados para la producción de premezclas de oligoelementos, que incluyen, entre otros, carbonato de calcio, silicato, vermiculita, zeolita y espuma de mar.

El "diluyente" implicado aquí se refiere a una sustancia que dispersa uniformemente las materias primas de aditivo y diluye las materias primas de aditivo de alta concentración en agentes premezclados o premezclas de baja concentración, que separa los componentes traza y reduce las interacciones entre los ingredientes activos, para aumentar la estabilidad de los ingredientes activos sin afectar a las propiedades físicas y químicas de las sustancias implicadas. El diluyente puede ser un diluyente orgánico o un diluyente inorgánico. Los diluyentes orgánicos incluyen, entre otros, harina de maíz, harina de maíz desgerminada, dextrosa (glucosa), sacarosa, sémola con salvado, harina de soja frita, harina secundaria y harina de gluten de maíz. Los diluyentes inorgánicos incluyen, entre otros, piedra caliza, dihidrógenofosfato de calcio, polvo de cáscara, caolín (arcilla blanca), sal de mesa y sulfato de sodio.

Los excipientes incluyen uno o más seleccionados del grupo que consiste en agentes humectantes que inducen la viscosidad inherente de una sustancia, adhesivos que unen las sustancias, desintegrantes que rompen toda la lámina de una sustancia en muchas partículas finas, ayudas de retención que reducen la fricción entre partículas y agentes antiadherentes que previenen la adhesión del material, que incluyen, entre otros, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, laurilsulfato de magnesio, almidón, suspensión de almidón, agua, sales inorgánicas, dextrina y azúcar en polvo.

5 El "disolvente" implicado aquí se refiere a un disolvente necesario para disolver o dispersar sólidos, que incluye, entre otros, agua, etanol y glicerina.

10 En algunas realizaciones, el compuesto de hexahidro- β -ácido representado por la fórmula (I) incluido en la composición de pienso es hexahidro-colupulona o una de sus sales aceptable para pienso, o hexahidro-adlupulona o una de sus sales aceptable para pienso, o una combinación de hexahidro-colupulona o una de sus sales aceptable para pienso y hexahidro-adlupulona o una de sus sales aceptable para pienso.

En una realización, el compuesto de hexahidro- β -ácido representado por la fórmula (I) incluido en la composición de pienso es hexahidro-colupulona o una de sus sales aceptable para pienso.

15 En una realización, el compuesto de hexahidro- β -ácido representado por la fórmula (I) incluido en la composición de pienso es hexahidro-adlupulona o una de sus sales aceptable para pienso.

En una realización, el compuesto de hexahidro- β -ácido representado por la fórmula (I) incluido en la composición de pienso es una combinación de hexahidro-colupulona o una de sus sales aceptable para pienso y hexahidro-adlupulona o una de sus sales aceptable para pienso.

20 En algunas realizaciones, cuando el compuesto de hexahidro- β -ácido representado por la fórmula (I) incluido en la composición de pienso es una combinación de hexahidro-colupulona o una de sus sales aceptable para pienso y hexahidro-adlupulona o una de sus sales aceptable para pienso, y cuando el peso de hexahidro-colupulona presente en la composición se considera 1 unidad, el peso de hexahidro-adlupulona presente en la composición no es superior a 0.5 unidades ni inferior a 0.01 unidades.

25 En algunas realizaciones, cuando el compuesto de hexahidro- β -ácido representado por la fórmula (I) incluido en la composición de pienso es una combinación de hexahidro-colupulona o una de sus sales aceptable para pienso y hexahidro-adlupulona o una de sus sales aceptable para pienso, y cuando el peso de hexahidro-colupulona o su sal aceptable para pienso presente en la composición se considera 1 unidad, el peso de hexahidro-adlupulona presente o su sal aceptable para pienso en la composición es 0.5 unidades.

30 En algunas realizaciones, cuando el compuesto de hexahidro- β -ácido representado por la fórmula (I) incluido en la composición de pienso es una combinación de hexahidro-colupulona o una de sus sales aceptable para pienso y hexahidro-adlupulona o una de sus sales aceptable para pienso, y cuando el peso de hexahidro-colupulona o su sal aceptable para pienso presente en la composición se considera 1 unidad, el peso de hexahidro-adlupulona presente o su sal aceptable para pienso en la composición es 0.25 unidades.

35 En algunas realizaciones, el compuesto de hexahidro- β -ácido incluido en la composición de pienso se proporciona como una sustancia revestida adecuada para piensos.

40 La expresión "sustancia revestida" implicada aquí se refiere a una sustancia formada revistiendo el compuesto de hexahidro- β -ácido con un adyuvante aceptable para pienso o una combinación de múltiples adyuvantes aceptables para pienso usando dispositivos específicos en un procedimiento específico, por ejemplo, microcápsulas fabricadas revistiendo compuestos de hexahidro- β -ácido con adyuvantes naturales o sintéticos aceptables para pienso, o microesferas de matriz formadas disolviendo y/o dispersando el compuesto de hexahidro- β -ácido en un adyuvante aceptable para pienso o una combinación de múltiples adyuvantes aceptables para pienso.

Además, los adyuvantes aceptables para pienso incluyen materiales poliméricos naturales, materiales poliméricos semisintéticos y materiales poliméricos sintéticos.

45 Particularmente, los materiales poliméricos naturales usados aquí incluyen, entre otros, almidón, alginatos, quitosano, proteínas y goma arábiga; los materiales poliméricos semisintéticos tal como se usan aquí incluyen, entre otros, ácidos grasos, glicéridos grasos, alcoholes grasos, acetofalato de celulosa, etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y sales de carboximetilcelulosa; los materiales poliméricos sintéticos tal como se usan aquí incluyen, entre otros, polivinilpirrolidona, resina poliacrítica, poli(alcohol vinílico), poliaminoácidos, policarbonato, poli(ácido láctico), poli(ácido láctico-co-glicólico) y copolímero de bloques poli(ácido láctico)-polietilenglicol.

50 En algunas realizaciones, el compuesto de hexahidro- β -ácido incluido en la composición de pienso se proporciona como una sustancia revestida con un adyuvante aceptable para pienso, en la que el adyuvante aceptable para pienso se selecciona de ácidos grasos.

Además, los ácidos grasos incluyen, entre otros, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico y ácido esteárico.

En algunas realizaciones, el ácido graso es preferiblemente ácido palmítico o ácido esteárico.

- 5 En algunas realizaciones, el compuesto de hexahidro- β -ácido incluido en la composición de pienso se proporciona como una sustancia revestida con un adyuvante aceptable para pienso, en la que el adyuvante aceptable para pienso se selecciona de glicéridos grasos.

Además, los glicéridos grasos son monoglicéridos de ácidos grasos, que incluyen, entre otros, monolaurato de glicerilo, monomiristato de glicerilo, monopalmitato de glicerilo y monoestearato de glicerilo.

En algunas realizaciones, el monoglicérido es preferiblemente monopalmitato de glicerilo o monoestearato de glicerilo.

- 10 En algunas realizaciones, el compuesto de hexahidro- β -ácido incluido en la composición de pienso se proporciona como una sustancia revestida con un adyuvante aceptable para pienso, en la que el adyuvante aceptable para pienso se selecciona de triglicéridos de ácidos grasos.

Además, los triglicéridos de ácidos grasos incluyen, entre otros, trilaurato de glicerilo, trimiristato de glicerilo, tripalmitato de glicerilo y triestearato de glicerilo.

En algunas realizaciones, el triglicérido es preferiblemente tripalmitato de glicerilo o triestearato de glicerilo.

- 15 En algunas realizaciones, el compuesto de hexahidro- β -ácido incluido en la composición de pienso se proporciona como una sustancia revestida con un adyuvante aceptable para pienso, en la que el adyuvante aceptable para pienso se selecciona de alcoholes grasos.

Además, los alcoholes grasos incluyen, entre otros, alcohol laurílico, alcohol mirístico, alcohol palmítico y alcohol estearílico.

- 20 En alguna realización, el alcohol graso es preferiblemente alcohol palmítico o alcohol estearílico.

En algunas realizaciones, el compuesto de hexahidro- β -ácido incluido en la composición de pienso se proporciona como una sustancia revestida con un adyuvante aceptable para pienso en la que el adyuvante aceptable para pienso se selecciona de proteínas.

- 25 Además, las proteínas incluyen, entre otras, proteína de suero, caseína, albúmina de suero bovino, ovoalbúmina y gelatina.

En alguna realización, la proteína es preferiblemente gelatina.

En algunas realizaciones, el compuesto de hexahidro- β -ácido incluido en la composición de pienso se proporciona como una sustancia revestida con un adyuvante aceptable para pienso, en la que el adyuvante aceptable para pienso es gelatina en combinación con alginato de sodio.

- 30 En algunas realizaciones, el compuesto de hexahidro- β -ácido incluido en la composición de pienso se proporciona como una sustancia revestida con un adyuvante aceptable para pienso, en la que el adyuvante aceptable para pienso es almidón.

Además, el almidón incluye, entre otros, almidón de maíz con alto contenido de amilosa, amilosa, almidón poroso, almidón de maíz hiperramificado, almidón de patata, almidón de arroz y amilosa de chinquapina.

- 35 En una realización, el compuesto de hexahidro- β -ácido incluido en la composición de pienso se proporciona como una sustancia revestida con almidón de maíz con alto contenido de amilosa o amilosa.

En algunas realizaciones, el compuesto de hexahidro- β -ácido incluido en la composición de pienso se proporciona como una sustancia revestida con un adyuvante aceptable para pienso, en la que el adyuvante aceptable para pienso comprende almidón y los otros materiales poliméricos naturales mencionados anteriormente.

- 40 Además, el almidón incluye, entre otros, almidón de maíz con alto contenido de amilosa, amilosa, almidón poroso, almidón de maíz hiperramificado, almidón de patata, almidón de arroz y amilosa de chinquapina, mientras que los otros materiales poliméricos naturales son preferiblemente alginato de sodio.

En una realización, el compuesto de hexahidro- β -ácido incluido en la composición de pienso se proporciona como una sustancia revestida con almidón poroso y alginato de sodio.

- 45 En algunas realizaciones, el compuesto de hexahidro- β -ácido incluido en la composición de pienso se proporciona como una sustancia revestida con un adyuvante aceptable para pienso, en la que el adyuvante aceptable para pienso es una combinación de un material polimérico semisintético y otro material polimérico.

Además, el material polimérico semisintético es preferiblemente etilcelulosa, y el otro material polimérico se selecciona de gelatina, polivinilpirrolidona y sales de carboximetilcelulosa.

En una realización específica, el compuesto de hexahidro- β -ácido incluido en la composición de pienso se proporciona como una sustancia revestida con una combinación de metilcelulosa y gelatina.

- 5 En algunas realizaciones, la composición de pienso anterior comprende además un aditivo para pienso de animales adicional y/o materia prima para pienso de animales.

El aditivo para pienso de animales es un aditivo para pienso nutritivo, un aditivo para pienso general o un aditivo para pienso medicinal.

- 10 Los aditivos nutritivos para pienso se refieren a sustancias, en cantidades pequeñas o trazas, que se añaden a un pienso de fórmula para equilibrar los nutrientes del pienso, mejorar la utilización del pienso y exhibir efectos nutricionales directos en los animales, que incluyen, entre otros, aminoácidos, sales de aminoácidos y sus análogos, vitaminas y sustancias similares a las vitaminas, elementos minerales y sus complejos (quelatos), preparados de enzimas microbianas o nitrógeno no proteico.

- 15 Los aditivos para pienso generales, también llamados aditivos no nutritivos, se refieren a sustancias no nutritivas añadidas al pienso para mejorar la utilización del pienso, garantizar la calidad y las propiedades del pienso y ser beneficiosas para la salud o el metabolismo animal, que incluyen, entre otros, promotores del crecimiento, vermífugos, saborizantes, atrayentes, acondicionadores de pienso, modificadores de pienso, agentes de almacenamiento de pienso y aditivos de hierbas medicinales chinas.

- 20 En algunas realizaciones, el aditivo para pienso adicional incluido en la composición de pienso es uno o más seleccionados de aditivos para pienso nutritivos, aditivos para pienso generales y aditivos para pienso medicinales.

Más específicamente, los aditivos no nutritivos son promotores del crecimiento, que incluyen, entre otros, ácido butírico, butirato de calcio, butirato de sodio, ácido tánico, p-timol, ésteres de p-timol, sales de p-timol, ácido 2-hidroxibenzoico, ácido benzoico, o benzoato de calcio, óxido de zinc, sulfato de zinc y cloruro de zinc.

En una realización, el aditivo no nutritivo es butirato de calcio.

- 25 En otra realización, el aditivo no nutritivo es ácido tánico.

Más específicamente, los aditivos para pienso medicinales incluyen, entre otros, fármacos veterinarios premezclados con vehículo o diluyente, que son capaces de prevenir enfermedades de animales o promover el crecimiento de animales y pueden presentarse en piensos para un uso a largo plazo.

- 30 Más específicamente, los aditivos para pienso medicinales son antibióticos para pienso, que incluyen, entre otros, polimixina, salinomina, avilamicina, bacitracina, virginiamicina, nasitide, flavomicina, enramicina, kitasamicina, olaquinox, oxitetraciclina o clortetraciclina.

- 35 En algunas realizaciones, las materias primas para pienso de animales son granos y sus productos procesados, semillas oleaginosas y sus productos procesados, legumbres y sus productos procesados, tubérculos/raíces tuberosas y sus productos procesados, otras semillas y frutas y sus productos procesados, forrajes/forrajes y sus productos procesados, otras plantas/algas y sus productos procesados, productos lácteos y sus subproductos, productos de animales terrestres y sus subproductos, peces/otros organismos acuáticos y sus subproductos, minerales, productos y subproductos de fermentación microbiana, otras materias primas para pienso.

Uso de composiciones de pienso.

- 40 La invención actualmente reivindicada se refiere al uso de la composición de pienso estable mencionada anteriormente, que comprende un adyuvante aceptable para pienso seleccionado opcionalmente y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de hexahidro- β -ácido representados por la fórmula (I) y sus sales aceptables para pienso; para mejorar el rendimiento de producción animal.

- 45 La composición de pienso estable mencionada anteriormente comprende un adyuvante aceptable para pienso seleccionado opcionalmente y un (una combinación de) compuesto(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en compuestos de hexahidro- β -ácido de fórmula (ii) y sales de los mismos aceptables para pienso, o combinaciones de compuestos de fórmula (i) y (ii), y sus sales aceptables para pienso.

Además, los aditivos para pienso de animales son aditivos para pienso para mejorar el rendimiento de producción animal, que incluyen, entre otros, aditivos para pienso de ganado, aditivos para pienso de aves, aditivos para pienso de animales acuáticos y aditivos para pienso de mascotas.

- 50 Específicamente, la composición de pienso estable mencionada anteriormente, que comprende un adyuvante para pienso aceptable seleccionado opcionalmente y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de hexahidro- β -ácido de fórmula (ii) o (i) + (ii), como se describe aquí anteriormente, y sus sales

aceptables para pienso, se usa en la preparación de aditivos para pienso de ganado, en los que el ganado incluye, entre otros, cerdos, vacas, ovejas, caballos, conejos y visones, de varias etapas de crecimiento.

5 Específicamente, la composición de pienso estable mencionada anteriormente, que comprende un adyuvante para pienso aceptable seleccionado opcionalmente y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de hexahidro- β -ácido de fórmula (ii) o (i) + (ii), y sus sales aceptables para pienso, se usa en la preparación de aditivos para pienso de aves de corral, en las que las aves de corral incluyen, entre otras, pollos, patos, gansos y palomas, de varias etapas de crecimiento.

10 Específicamente, la composición de pienso estable mencionada anteriormente, que comprende un adyuvante para pienso aceptable seleccionado opcionalmente y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de hexahidro- β -ácido de fórmula (ii) o (i) + (ii), y sus sales aceptables para pienso, se usa en la preparación de aditivos para pienso de animales acuáticos, en los que los animales acuáticos incluyen, entre otros, peces, camarones, cangrejos, tortugas de caparazón blando y anguilas, de varias etapas de crecimiento.

15 Específicamente, la composición de pienso estable mencionada anteriormente, que comprende un adyuvante aceptable para pienso seleccionado opcionalmente y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de hexahidro- β -ácido de fórmula (ii) o (i) + (ii), y sus sales aceptables para pienso, se usa en la preparación de aditivos para pienso de mascotas, en las que las mascotas incluyen, entre otros, perros o gatos criados en granjas.

20 En algunas realizaciones, los aditivos para pienso de animales, preparados a partir de la composición de pienso estable mencionada anteriormente que comprende un adyuvante aceptable para pienso seleccionado opcionalmente y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de hexahidro- β -ácido de fórmula (ii) o (i) + (ii), y sus sales aceptables para pienso, son premezclas, multipremezclas, disoluciones acuosas o gránulos.

En algunas realizaciones, la composición de pienso estable mencionada anteriormente, que comprende un adyuvante aceptable para pienso seleccionado opcionalmente y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de hexahidro- β -ácido de fórmula (ii) o (i) + (ii), y sus sales aceptables para pienso, se usa en la preparación de piensos.

25 Los piensos implicados de la presente solicitud se refieren a productos que son procesados y fabricados industrialmente para el consumo animal.

30 Los piensos preparados a partir de la composición de pienso estable mencionada anteriormente que comprende un adyuvante aceptable para pienso seleccionado opcionalmente y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de hexahidro- β -ácido de fórmula (ii) o (i) + (ii), y sus sales aceptables para pienso, son piensos para ganado, piensos para aves de corral, piensos para animales acuáticos o piensos para mascotas.

35 Específicamente, la composición de pienso estable mencionada anteriormente, que comprende un adyuvante aceptable para pienso seleccionado opcionalmente y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de hexahidro- β -ácido de fórmula (ii) o (i) + (ii), y sus sales aceptables para pienso, se usa en la preparación de piensos para ganado, en el que el ganado incluye, entre otros, cerdos, vacas, ovejas, caballos, conejos y visones, de varias etapas de crecimiento.

40 Específicamente, la composición de pienso estable mencionada anteriormente, que comprende un adyuvante aceptable para pienso seleccionado opcionalmente y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de hexahidro- β -ácido de fórmula (ii) o (i) + (ii), y sus sales aceptables para pienso, se usa en la preparación de piensos para aves de corral, en las que las aves de corral incluyen, entre otras, pollos, patos, gansos y palomas, de varias etapas de crecimiento.

45 Específicamente, la composición de pienso estable mencionada anteriormente, que comprende un adyuvante aceptable para pienso seleccionado opcionalmente y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de hexahidro- β -ácido de fórmula (ii) o (i) + (ii), y sus sales aceptables para pienso, se usa en la preparación de piensos para animales acuáticos, en los que los animales acuáticos incluyen, entre otros, peces, camarones, cangrejos, tortugas de caparazón blando y anguilas, de varias etapas de crecimiento.

Específicamente, la composición de pienso estable mencionada anteriormente, que comprende un adyuvante aceptable para pienso seleccionado opcionalmente y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de hexahidro- β -ácido de fórmula (ii) o (i) + (ii), y sus sales aceptables para pienso, se usa en la preparación de piensos para mascotas, en las que las mascotas incluyen, entre otros, perros o gatos criados en granjas.

50 En algunas realizaciones, los piensos para animales, preparados a partir de la composición de pienso estable mencionada anteriormente que comprende un adyuvante aceptable para pienso seleccionado opcionalmente y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de hexahidro- β -ácido de fórmula (ii) o (i) + (ii), y sus sales aceptables para pienso, son piensos solos, piensos concentrados, piensos de fórmula, premezclas múltiples o suplementos concentrados.

55 Específicamente, los piensos compuestos son piensos de fórmula completos.

Métodos para mejorar el rendimiento de producción de animales de granja.

- En algunas realizaciones de piensos, los granjeros alimentan a los animales con piensos mezclados con la composición de pienso estable mencionada anteriormente o los aditivos para pienso de animales preparados a partir de la composición de pienso, en la que la composición de pienso comprendía un adyuvante aceptable para pienso seleccionado opcionalmente y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de hexahidro- β -ácido representados por la fórmula (I) y sus sales aceptables para pienso, mediante los cuales se puede mejorar significativamente el rendimiento de producción de los animales.
- Opcionalmente, las composiciones de pienso son premezclas de aditivos para pienso, multipremezclas, gránulos o disoluciones acuosas de aditivos para pienso, y se alimentan a los animales junto con piensos.
- En una realización, las composiciones de pienso son premezclas de aditivos para pienso.
- En una realización, las composiciones de pienso son multipremezclas de aditivos para pienso.
- En algunas realizaciones, los aditivos para pienso son premezclas, premezclas múltiples, gránulos o disoluciones acuosas y se alimentan a los animales junto con piensos.
- Los animales son ganado, aves de corral, animales acuáticos o mascotas.
- Específicamente, el ganado incluye, entre otros, cerdos, vacas, ovejas, caballos, conejos y visones, de diversas etapas de crecimiento; las aves de corral incluyen, entre otras, pollos, patos, gansos y palomas, de diversas etapas de crecimiento; los animales acuáticos incluyen, entre otros, peces, camarones, cangrejos, tortugas de caparazón blando y anguilas, de diversos estados de crecimiento; las mascotas incluyen, entre otras, perros o gatos criados en granjas.
- En una realización, los granjeros alimentan a los cerdos destetados con piensos mezclados con los aditivos para pienso que comprenden los compuestos de hexahidro- β -ácido de Fórmula (I), su racemato, su estereoisómero, su isómero geométrico, su tautómero, su solvato o su sal aceptable para pienso, y se mejora significativamente la ganancia media diaria de peso y la eficiencia del pienso de los cerdos destetados.
- En una realización, los granjeros alimentan pollos de engorde con piensos mezclados con la composición de pienso estable mencionada anteriormente o los aditivos para pienso de animales preparados a partir de la composición de pienso, en la que la composición de pienso comprende un adyuvante aceptable para pienso seleccionado opcionalmente y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de hexahidro- β -ácido representados por la fórmula (I) y sus sales aceptables para pienso, mediante los cuales se mejora la eficiencia del pienso de los pollos de engorde mientras que la relación de conversión de pienso se reduce significativamente.
- En una realización, los piscicultores alimentan peces con piensos mezclados con la composición de pienso estable mencionada anteriormente o los aditivos para pienso de animales preparados a partir de la composición de pienso, en la que la composición de pienso comprende un adyuvante aceptable para pienso seleccionado opcionalmente y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de hexahidro- β -ácido de fórmula (ii) o (i) + (ii), y sus sales aceptables para pienso.
- En una realización, los granjeros alimentan a perros jóvenes con piensos mezclados con la composición de pienso estable mencionada anteriormente o los aditivos para pienso de animales preparados a partir de la composición de pienso, en la que la composición de pienso comprende un adyuvante aceptable para pienso seleccionado opcionalmente y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de hexahidro- β -ácido de fórmula (ii) o (i) + (ii), y sus sales aceptables para pienso.
- En algunas otras realizaciones de pienso, los granjeros alimentan a los animales con el pienso preparado a partir de la composición de pienso estable mencionada anteriormente, en la que la composición comprende un adyuvante aceptable para pienso seleccionado opcionalmente y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de hexahidro- β -ácido representados por la fórmula (I) y sus sales aceptables para pienso, mediante los cuales se puede mejorar significativamente el rendimiento de producción de animales.
- Opcionalmente, las composiciones de pienso son piensos concentrados, piensos de fórmula, premezclas de fórmula o suplementos concentrados y se alimentan directamente a los animales como piensos para animales, lo que conduce a un rendimiento de producción animal mejorado.
- Las premezclas como se usan aquí se refieren a mezclas homogéneas que comprenden principalmente dos o más aditivos para pienso nutritivos seleccionados del grupo que consiste en oligoelementos minerales, vitaminas, microorganismos y aminoácidos, y preparados mezclando los aditivos para pienso nutritivos con el compuesto de hexahidro- β -ácido de la presente solicitud u otros aditivos para pienso, vehículos y (o) diluyentes según proporciones específicas, en los que los aditivos para pienso nutritivos se presentan en concentraciones suficientes para satisfacer las necesidades nutricionales básicas de los animales a los que se suministran en etapas fisiológicas específicas. Cuando se añaden a piensos de fórmula, suplementos concentrados o agua potable para animales, las premezclas se presentan en concentraciones no inferiores al 0.1% ni superiores al 10%.

Los piensos concentrados como se usan aquí se refieren a piensos preparados principalmente mezclando proteínas, minerales y aditivos para pienso según proporciones específicas.

Los piensos de fórmula, como se usan aquí, se refieren a piensos preparados mezclando múltiples materias primas y aditivos para pienso según proporciones específicas basadas en las necesidades nutricionales de los animales de granja.

Los suplementos concentrados como se usan aquí se refieren a piensos preparados mezclando múltiples materias primas para pienso y aditivos para pienso según proporciones específicas para la suplementación nutricional para herbívoros.

En una realización, las composiciones de pienso son piensos de fórmula completos.

Las realizaciones de la presente solicitud se describirán en detalle a continuación con ejemplos, pero las personas expertas en la técnica entenderán que los siguientes ejemplos sólo se usan para ilustrar la presente invención. Si las condiciones específicas no se indican en los ejemplos, se llevarán a cabo de acuerdo con las condiciones convencionales o recomendadas por el fabricante. Cuando los reactivos o instrumentos implicados se presentan sin los nombres del fabricante, todos son productos convencionales que se pueden comprar comercialmente.

Ejemplo A: semisíntesis de compuestos de hexahidro- β -ácido.

Las personas expertas en la técnica reconocerán que se considera que otros métodos de preparación de compuestos de hexahidro- β -ácido aquí están todos incluidos en esta descripción. Por ejemplo, la síntesis no ejemplificada de los compuestos de hexahidro- β -ácido aquí puede ser llevada a cabo por el personal tecnológico en la técnica con métodos modificados, tales como grupos protectores apropiados, el uso de otros reactivos o modificaciones regulares de las condiciones de reacción.

A1: preparación de β -ácidos

A un vaso de precipitados de 5 l se añadieron secuencialmente 1 kg de extracto de lúpulo, 3 l de agua pura y 1 l de etanol, con agitación para dejar que el extracto de lúpulo se disolviera. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota 0.5 l de disolución de KOH para dar un pH de 13, y la mezcla de reacción resultante se mantuvo en reposo y se filtró para retirar sustancias insolubles. Se bombeó CO₂ gaseoso al filtrado para dar un pH de 8.5 y la mezcla resultante se mantuvo en reposo durante 2 horas y después se filtró para recoger el producto en bruto.

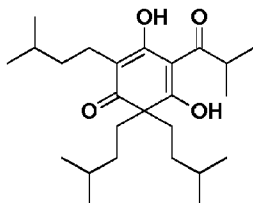
El producto en bruto anterior se disolvió en 200 ml de n-hexano y la disolución orgánica resultante se lavó con agua (150 ml x 3) y luego se concentró para dar una pasta, que luego se disolvió en 300 ml de disolución de KOH a pH 12.5. La mezcla resultante se lavó con n-hexano (200 ml x 3) y se abandonó la fase orgánica. A la fase acuosa resultante se le añadió un ácido para dar un pH de 8.5 y se extrajo con n-hexano (200 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró mediante evaporación al vacío para dar 400 g de cristales de β -ácido. El análisis por HPLC ilustró que el cristal de β -ácido consistía principalmente en colupulona, adlupulona y lupulona.

A2: preparación de hexahidro- β -ácidos

Se disolvieron 50 g del cristal de β -ácido en 300 ml de una disolución de etanol al 95%, seguido de la adición de 1.7 g de Pd/C al 10%. La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se monitorizó mediante HPLC. La disolución de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar 46 g de cristales de hexahidro- β -ácidos.

A3: separación y purificación de los componentes principales de hexahidro- β -ácidos.

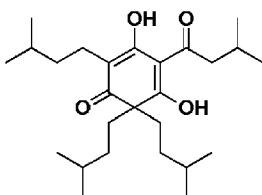
A3.1: preparación de hexahidro-colupulona



Se recrystalaron hexahidro- β -ácidos en n-hexano para dar hexahidro-colupulona con una pureza del 98.6%. Los datos de caracterización estructural de la hexahidro-colupulona fueron los siguientes.

¹HNMR(500MHz, DMSO-*d*6): δ (ppm) 3.94-4.01(m, 1H), 2.39(t, 2H), 1.78-1.82(m, 4H), 1.47-1.51(m, 1H), 1.28-1.35(m, 4H), 1.11 (q, 6H), 0.95-1.01(m, 4H), 0.91(d, 18H); LC-MS(ESI, ion pos.) m/z: 407 [M+H]⁺

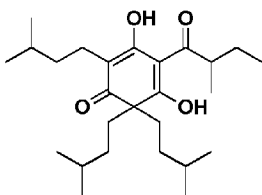
A3.2: preparación de hexahidro-lupulona



Se obtuvo hexahidro-lupulona con una pureza del 99.1% a partir de hexahidro- β -ácidos mediante cromatografía preparativa. Los datos de caracterización estructural de la hexahidro-lupulona fueron los siguientes.

5 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 3.86-3.90(m, 1H), 2.39(t, 2H), 1.80-1.83(m, 4H), 1.59-1.60(m, 2H), 1.47-1.52(m, 5H), 1.11 (d, 3H), 0.90-0.96(m, 7H), 0.86(d, 18H); CL-EM (ESI, ion pos.) m/z : 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$

A3.3: preparación de hexahidro-adlupulona



Se obtuvo hexahidro-adlupulona con una pureza del 98.9% a partir de hexahidro- β -ácidos mediante cromatografía preparativa. Los datos de caracterización estructural de la hexahidro-adlupulona fueron los siguientes.

10 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 2.82-2.84(m, 2H), 2.37-2.40(m, 2H), 2.00-2.05(m, 1H), 1.80-1.88(m, 4H), 1.77-1.80(m, 1H), 1.34-1.51(q, 2H), 1.29-1.33(m, 2H), 0.90-0.96(m, 4H), 0.86-0.90(m, 24H); CL-EM (ESI, ion pos.) m/z : 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo B: preparación de compuestos de hexahidro- β -ácido revestidos

B1: método de preparación de sustancia revestida con almidón.

15 Se disolvieron 15 g de hexahidro-colupulona o hexahidro-adlupulona en 60 ml de una mezcla de acetato de etilo/etanol (v/v = 1:1) para dar una disolución. Se añadieron 40 g de almidón de maíz con alto contenido de amilosa a 190 ml de agua desionizada con agitación para dar una suspensión uniforme, que se calentó a 65°C para dar una pasta líquida. La disolución de hexahidro-adlupulona se añadió lentamente al líquido de pasta de almidón de maíz con alto contenido de amilosa, que se homogeneizó en un homogeneizador de alta velocidad a 10.000 r/min para dar una emulsión. La emulsión resultante se transfirió a través de una tubería a un secador por pulverización que tenía una temperatura de entrada de 170°C para producir microcápsulas con revestimiento de almidón para hexahidro-colupulona, que se denominó sustancia revestida 1, y microcápsulas con revestimiento de almidón para hexahidro-adlupulona, que se denominó sustancia revestida 2.

B2: método de preparación de sustancia revestida con gelatina.

25 Se disolvieron cantidades apropiadas de gelatina y alginato de sodio respectivamente en agua destilada para dar una disolución mixta de gelatina y alginato de sodio de una concentración específica. Se disolvió una cantidad apropiada de hexahidro-colupulona o hexahidro-adlupulona en una cantidad apropiada de una mezcla de acetato de etilo/etanol para dar una disolución. La disolución de hexahidro-colupulona o hexahidro-adlupulona se añadió a la disolución mixta de gelatina y alginato de sodio con Tween 80/Span 80 (1:15), y la mezcla resultante se calentó a 60°C y se colocó en un mezclador de cizalladura de mayor velocidad a 10.000 r/min durante 10 minutos. Luego, la mezcla se dispersó en una cantidad apropiada de agua con agitación a alta velocidad, seguido de la adición de una disolución acuosa de ácido acético al 10% para dar un pH de 4.0 a 4.2. Luego se enfrió la mezcla a 5°C con agitación, seguido de la adición de disolución de CaCl_2 para gelificación. La mezcla se mantuvo en reposo en un baño de agua con hielo durante 2.5 horas y se filtró, y la torta de filtración se secó al vacío a 45°C para dar una sustancia revestida en polvo para hexahidro-colupulona, que se denominó sustancia revestida 3, y una sustancia revestida en polvo para hexahidro-adlupulona, que se denominó sustancia revestida 4.

B3: método de preparación de sustancia revestida con ácido esteárico

40 Se mezcló uniformemente hexahidro-colupulona con óxido de silicio en una relación de 1:50. Se añadió ácido esteárico a un pulverizador universal de alta velocidad y luego se añadió lentamente la mezcla de hexahidro-colupulona y óxido de silicio al pulverizador, en el que la relación de hexahidro-colupulona, óxido de silicio y ácido esteárico fue de 1:50:10. Después de mezclar y pulverizar minuciosamente, la mezcla se secó en un horno de temperatura constante a 80-85°C. Después de fundir el ácido esteárico, la mezcla se sacó del horno y se enfrió a temperatura ambiente para dar la sustancia de hexahidro-colupulona revestida con ácido esteárico, denominada sustancia revestida 5.

La sustancia de hexahidro-adlupulona revestida con ácido esteárico se produjo con el mismo método y se denominó sustancia revestida 6.

B4: método de preparación de sustancia revestida con ácido palmítico.

5 La sustancia revestida con ácido palmítico se produjo con el método de B3, en el que la temperatura para el secado de la mezcla en el horno de temperatura constante fue de 70-75°C. La sustancia revestida con ácido palmítico para la hexahidro-colupulona se denominó sustancia revestida 7, y la de la hexahidro-adlupulona se denominó sustancia revestida 8.

B5: método de preparación de sustancia revestida con monoestearato de glicerilo

10 La sustancia revestida con monoestearato de glicerilo se produjo con el método de B3, en el que la temperatura para el secado de la mezcla en el horno de temperatura constante fue de 90-95°C. La sustancia revestida con monoestearato de glicerilo para la hexahidro-colupulona se denominó sustancia revestida 9, y la de la hexahidro-adlupulona se denominó sustancia revestida 10.

B6: método de preparación de sustancia revestida con monopalmitato de glicerilo

15 La sustancia revestida con monopalmitato de glicerilo se produjo con el método de B3, en el que la temperatura para el secado de la mezcla en el horno de temperatura constante fue de 85-90°C. La sustancia revestida con monopalmitato de glicerilo para la hexahidro-colupulona se denominó sustancia revestida 11, y la de la hexahidro-adlupulona se denominó sustancia revestida 12.

B7: método de preparación de sustancia revestida con alcohol estearílico

20 La sustancia revestida con alcohol estearílico se produjo con el método de B3, en el que la temperatura para el secado de la mezcla en el horno de temperatura constante fue de 70-75°C. La sustancia revestida con alcohol estearílico para la hexahidro-colupulona se denominó sustancia revestida 13, y la de la hexahidro-adlupulona se denominó sustancia revestida 14.

B8: método de preparación de sustancia revestida con alcohol palmítico.

25 La sustancia revestida con alcohol palmítico se produjo con el método de B3, en el que la temperatura para el secado de la mezcla en el horno de temperatura constante fue de 60-65°C. La sustancia revestida con alcohol palmítico para la hexahidro-colupulona se denominó sustancia revestida 15, y la de la hexahidro-adlupulona se denominó sustancia revestida 16.

Ejemplo C: preparación de composiciones de pienso de compuestos de hexahidro-β-ácido.

30 En las composiciones de pienso de compuestos de hexahidro-β-ácido implicadas aquí, los compuestos de hexahidro-β-ácido, ya sea en forma libre o revestidos, se presentan en una concentración superior o igual a 0.00001%, que puede ajustarse según la viabilidad en varios animales de varias etapas de crecimiento o productos (tales como aditivos para pienso, materias primas de aditivo para pienso, materias primas para pienso) de varias propiedades en la industria de piensos, y también se puede ajustar según las proporciones de otras sustancias nutritivas y no nutritivas.

35 sustancias en las fórmulas de pienso para cumplir con las fórmulas de pienso. Las composiciones de pienso aquí descritas se describirán más adelante con premezclas granulares básicas como ejemplos; sin embargo, cualquier fórmula similar, o cualquier cambio o aumento de los componentes de la fórmula que tengan un efecto no sinérgico entre sí, se consideran consistentes con el propósito de la presente invención.

40 Método de preparación de composiciones de pienso: la(s) materia(s) prima y el(los) adyuvante(s) se mezclaron uniformemente en una mezcladora. La mezcla resultante y una disolución acuosa de hidroxipropilmetilcelulosa al 1.3% en una relación de 100:35 se pusieron en un molino de pellets donde se operó el procedimiento de mezclado y corte durante 3-5 minutos. Una vez completada la granulación, el producto se secó en lecho fluido durante 30 minutos y luego se pasó a través de tamices de malla 16.

Materia(s) prima(s): compuestos de hexahidro-β-ácido preparados en el Ejemplo A y sustancias revestidas preparadas en el Ejemplo B.

45 Adyuvante(s): almidón de maíz

Fórmulas: como se muestra en la Tabla 1

Tabla 1: fórmula de composiciones de pienso granulares que comprenden los compuestos de hexahidro- β -ácido

Producto	Materias primas / Peso	Vehículo / Peso	Adhesivo / Peso
Composición 1	Hexahidro-colupulona / 1	99	35
Composición 2	Hexahidro-adlupulona / 1	99	35
Composición 3	Hexahidro-colupulona / Hexahidro-adlupulona (p/p = 1:0.5) / 1	99	35
Composición 4	Hexahidro-colupulona / Hexahidro-adlupulona (p/p = 1:0.25) / 1	99	35
Composición 5	Sustancia revestida 1 / 1	99	35
Composición 6	Sustancia revestida 2 / 1	99	35
Composición 7	Sustancia revestida 3 / 1	99	35
Composición 8	Sustancia revestida 4 / 1	99	35
Composición 9	Sustancia revestida 5 / 1	99	35
Composición 10	Sustancia revestida 6 / 1	99	35
Composición 11	Sustancia revestida 7 / 1	99	35
Composición 12	Sustancia revestida 8 / 1	99	35
Composición 13	Sustancia revestida 9 / 1	99	35
Composición 14	Sustancia revestida 10 / 1	99	35
Composición 15	Sustancia revestida 11 / 1	99	35
Composición 16	Sustancia revestida 12 / 1	99	35
Composición 17	Sustancia revestida 13 / 1	99	35
Composición 18	Sustancia revestida 14 / 1	99	35
Composición 19	Sustancia revestida 15 / 1	99	35
Composición 20	Sustancia revestida 16 / 1	99	35

Ejemplo D: preparación de productos de pienso de compuestos de hexahidro- β -ácido.

D1: Preparación de pienso para cerdo

- 5 Un pienso adecuado para cerdos ("pienso D1"), que comprende una dieta basal de harina de maíz y soja y hexahidro-colupulona, en el que la concentración de hexahidro-colupulona era de 25 ppm según la fórmula de un pienso de fórmula completo, era un pienso granulado. Las materias primas se pulverizaron y luego se convirtieron en pienso granulado mediante el procedimiento de peletización de pienso extruido.

D2: preparación de pienso para cerdo

- 10 Un pienso adecuado para cerdos ("pienso D2") que comprendía una dieta basal de harina de maíz y soja y hexahidro-adlupulona, en el que la concentración de hexahidro-adlupulona era de 25 ppm según la fórmula de un pienso de fórmula completo, era un pienso granulado. La materia prima se pulverizó y luego se convirtió en pienso granulado mediante la tecnología de preparación de pienso en pelets.

D3: preparación de pienso para cerdo

Un pienso adecuado para cerdos ("pienso D3"), que comprende una dieta basal de harina de maíz y soja y la sustancia de hexahidro-colupulona revestida con almidón de maíz con alto contenido de amilosa, en el que la concentración de hexahidro-colupulona era de 25 ppm según la fórmula de un pienso de fórmula completo, era un pienso granulado. Las materias primas se pulverizaron y luego se convirtieron en pienso granulado mediante la tecnología de preparación de pienso en pelets.

D4: Preparación de pienso para cerdo

Un pienso adecuado para cerdos ("pienso D4"), que comprende una dieta basal de harina de maíz y soja y la sustancia de hexahidro-adlupulona revestida con gelatina, en el que la concentración de hexahidro-adlupulona era de 25 ppm según la fórmula de un pienso de fórmula completo, era un pienso granulado. Las materias primas se pulverizaron y luego se convirtieron en pienso granulado mediante la tecnología de preparación de pienso en pelets.

D5: preparación de pienso para cerdo

Un pienso adecuado para cerdos ("pienso D5"), que comprende una dieta basal de harina de maíz y soja, hexahidro-colupulona y hexahidro-adlupulona, en el que las concentraciones de hexahidro-colupulona y hexahidro-adlupulona fueron 17 ppm y 8 ppm respectivamente según la fórmula de un pienso de fórmula completo, era un pienso granulado. Las materias primas se pulverizaron y luego se convirtieron en pienso granulado mediante la tecnología de preparación de pienso en pelets.

D6: preparación de pienso para cerdo

Un pienso adecuado para cerdos ("pienso D6"), que comprende una dieta basal de harina de maíz y soja y la forma revestida de hexahidro-colupulona con ácido esteárico (sustancia revestida 5), en el que la concentración de hexahidro-colupulona fue de 25 ppm según la fórmula de un pienso de fórmula completo, era un pienso granulado. Las materias primas se pulverizaron y luego se convirtieron en pienso granulado mediante la tecnología de preparación de pienso en pelets.

D7: preparación de pienso para cerdo

Un pienso adecuado para cerdos ("pienso D7"), que comprende una dieta basal de harina de maíz y soja y la forma de hexahidro-colupulona revestida con ácido palmítico (sustancia revestida 7), en el que la concentración de hexahidro-colupulona fue de 25 ppm según la fórmula de un pienso de fórmula completo, era un pienso granulado. Las materias primas se pulverizaron y luego se convirtieron en pienso granulado mediante la tecnología de preparación de pienso en pelets.

D8: preparación de pienso para cerdo

Un pienso adecuado para cerdos ("pienso D8"), que comprende una dieta basal de harina de maíz y soja y la forma de hexahidro-colupulona revestida con monopalmitato de glicerilo (sustancia revestida 11), en el que la concentración de hexahidro-colupulona era de 25 ppm según la fórmula de un pienso de fórmula completo, era un pienso granulado. Las materias primas se pulverizaron y luego se convirtieron en pienso granulado mediante la tecnología de preparación de pienso en pelets.

D9: preparación de pienso para cerdo

Un pienso adecuado para cerdos ("pienso D9"), que comprende una dieta basal de harina de maíz y soja y la forma de hexahidro-colupulona revestida con alcohol estearílico (sustancia revestida 13), en el que la concentración de hexahidro-colupulona era de 25 ppm según la fórmula de un pienso de fórmula completo, era un pienso granulado. Las materias primas se pulverizaron y luego se convirtieron en pienso granulado mediante la tecnología de preparación de pienso en pelets.

Ejemplo E: estudio de la estabilidad química de compuestos de hexahidro- β -ácido.

Se evaluó la estabilidad química de los compuestos de hexahidro- β -ácido y sus premezclas al 1% en peso a 60°C, y la estabilidad química de sus piensos a temperatura ambiente.

E1: equipo

Cámara de ensayo de estabilidad; sistema de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) de Waters.

E2: sustancias estándar

Hexahidro-colupulona; hexahidro-lupulona; hexahidro-adlupulona.

E3: muestras

Hexahidro-colupulona, hexahidro-lupulona, hexahidro-adlupulona y hexahidro- β -ácidos preparados en el Ejemplo A; sustancias revestidas preparadas en el Ejemplo B; composiciones 1 y 2 preparadas en el Ejemplo C; piensos D1-D9 preparados en el Ejemplo D.

E4: reactivos

- 5 Metanol (grado cromatográfico); ácido fosfórico (grado analítico).

E5: experimento

E5.1: preparación de disoluciones estándar

- 10 Se pesaron con precisión 50 mg de sustancia estándar y se disolvieron en una cantidad apropiada de metanol mediante ultrasonidos. Luego se transfirió la disolución a un matraz volumétrico de 50 ml y se diluyó hasta el volumen con metanol para dar una disolución patrón. Se prepararon disoluciones de trabajo con concentraciones de 25 ppm, 125 ppm, 250 ppm, 500 ppm y 1000 ppm, respectivamente, mediante la dilución de una cantidad apropiada de la disolución patrón. Entre la concentración de la muestra y el valor de respuesta del área del pico de HPLC, se ajustó y detectó la linealidad para dar una curva estándar.

E5.2: preparación de disoluciones de muestra.

- 15 Se pesaron con precisión cantidades apropiadas de hexahidro-colupulona, hexahidro-lupulona, hexahidro-adlupulona, hexahidro- β -ácidos y las composiciones relacionadas y se disolvieron respectivamente en una cantidad apropiada de metanol mediante ultrasonificación para dar disoluciones de 500 ppm (en las que las 500 ppm era la concentración de hexahidro- β -ácidos/compuesto de hexahidro- β -ácido), y luego las disoluciones resultantes se filtraron a través de filtros de 0.22 μ m y luego se analizaron mediante HPLC.
- 20 Se pesaron con precisión cantidades apropiadas de los piensos y se disolvieron respectivamente en una cantidad apropiada de metanol mediante ultrasonificación para dar disoluciones de 50 ppm, y luego las disoluciones resultantes se filtraron a través de filtros de 0.22 μ m y luego se analizaron mediante HPLC.

E6: condiciones de análisis

Columna: columna Symmetry C₁₈ (Waters; 250 mm* 4.6 mm, 5 μ m)

- 25 Fase móvil: ácido fosfórico al 0.02%: metanol = 5:95 (v:v)

Longitud de onda: 223 nm

Temperatura de la columna: 25°C

Volumen de inyección: 10 μ l

Caudal: 1 ml/min

- 30 E7: método experimental

Ensayo de estabilidad térmica: las muestras de ensayo se extendieron en placas Petri para formar capas delgadas de ≤ 5 mm y se colocaron en cámaras de ensayo de estabilidad del fármaco a 60°C. Se tomaron muestras con 3 réplicas en paralelo para cada una de las muestras de ensayo el día 5 y el día 10 para el análisis por HPLC. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

- 35 **Ensayos de estabilidad a temperatura ambiente:** las muestras se colocaron en un medio a temperatura ambiente. Se tomaron muestras los días 5 y 10 para el análisis por HPLC, y se tomaron tres réplicas en paralelo para cada muestra de ensayo. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: ensayos de estabilidad de compuestos de hexahidro- β -ácido y sus productos

Condición	Muestra		Concentración (%)				
			Día 5	Día 10	Día 30	Día 60	Día 90
60°C	Compuesto de hexahidro-β-ácido	Hexahidro-colupulona	99.76	99.10	-	-	-
		Hexahidro-lupulona	99.10	92.85	-	-	-
		Hexahidro-adlupulona	98.01	96.63	-	-	-

Condición	Muestra		Concentración (%)				
			Día 5	Día 10	Día 30	Día 60	Día 90
		Sustancia revestida 1	99.93	99.67	-	-	-
		Sustancia revestida 2	99.58	99.36	-	-	-
		Sustancia revestida 3	99.98	99.81	-	-	-
		Sustancia revestida 4	99.23	99.01	-	-	-
	Hexahidro-β-ácidos	Hexahidro-colupulona	96.48	90.43	-	-	-
		Hexahidro-lupulona	91.97	79.62	-	-	-
		Hexahidro-adlupulona	91.48	82.87	-	-	-
	Premezcla al 1% de compuesto de hexahidro-β-ácido	Hexahidro-colupulona	99.39	97.39	-	-	-
		Hexahidro-lupulona	92.37	91.21	-	-	-
		Hexahidro-adlupulona	97.24	95.68	-	-	-
	Premezcla al 1% de hexahidro-β-ácidos	Hexahidro-colupulona	97.02	97.56	-	-	-
		Hexahidro-lupulona	89.92	87.62	-	-	-
		Hexahidro-adlupulona	88.97	88.63	-	-	-
Temperatura ambiente	Pienso que comprende 25 ppm de compuesto de hexahidro-β-ácido	Pienso D1	98.28	96.93	93.07	77.54	68.28
		Hexahidro-lupulona	17.78	4.96	-	-	-
		Pienso D2	95.89	94.83	83.14	72.92	65.81
		Pienso D3	99.74	99.31	98.62	98.03	97.19
		Pienso D4	99.82	98.29	97.85	97.43	96.97
		Pienso D6	99.93	99.37	99.05	98.55	97.46
		Pienso D7	99.32	99.11	98.97	98.17	97.53
		Pienso D8	98.79	98.56	98.33	97.86	97.08
		Pienso D9	99.29	99.05	98.73	98.04	97.81
	Pienso que comprende 25 ppm de hexahidro-β-ácidos	Hexahidro-colupulona	53.88	37.69	-	-	-
		Hexahidro-lupulona	63.08	0	-	-	-
		Hexahidro-adlupulona	60.55	0	-	-	-

Nota: Se consideró que las concentraciones de cada componente en el día 0 eran del 100%. "-" representa "no detectado".

Como se muestra en la Tabla 2, los tres componentes principales en los hexahidro- β -ácidos son hexahidro-colupulona, hexahidro-lupulona y hexahidro-adlupulona. Los estudios de estabilidad investigaron la estabilidad térmica de los compuestos de hexahidro- β -ácido y sus sustancias revestidas, así como la estabilidad a temperatura ambiente de los ingredientes principales de los piensos aquí descritos.

- 5 En los ensayos de estabilidad térmica a 60°C, los hexahidro- β -ácidos mostraron una disminución de alrededor del 10% en la concentración de hexahidro-colupulona en ellos el día 10, y una disminución de alrededor del 20% en la concentración de cada uno de los otros dos componentes. Cuando estaban en forma de premezcla al 1%, los hexahidro- β -ácidos exhibieron una disminución de alrededor de 2.4% en la concentración de hexahidro-colupulona en ellos el día 10, y una disminución de alrededor de 12% en la concentración de cada uno de los otros dos componentes.
- 10 Además, se investigó respectivamente la estabilidad a 60°C de hexahidro-colupulona, hexahidro-lupulona y hexahidro-adlupulona, y las sustancias revestidas y sus premezclas al 1%. Durante un período de ensayo de 10 días, la hexahidro-colupulona, la sustancia revestida 1 y la sustancia revestida 3, y sus premezclas al 1%, mostraron respectivamente una relación de degradación de 0.9%, 0.33%, 0.19% y 2.6%; la hexahidro-adlupulona, la sustancia revestida 2 y la sustancia revestida 4, y sus premezclas al 1%, mostraron respectivamente una relación de degradación del 3.4%, 0.64%, 0.99% y 4.3%; la hexahidro-lupulona y su premezcla al 1% mostraron respectivamente una relación de degradación del 7.2% y 8.8%.

- En vista de lo anterior, los hexahidro- β -ácidos en su conjunto mostraron una mala estabilidad térmica; la hexahidro-colupulona y la hexahidro-adlupulona, y las sustancias revestidas y sus premezclas, respectivamente, mostraron una disminución inferior al 5%, lo que sugiere que son relativamente más estables. Además, en el ensayo de estabilidad
- 20 térmica a 60°C, se evaluó respectivamente la estabilidad de las sustancias de hexahidro-colupulona y hexahidro-adlupulona revestidas durante un período de 10 días; como se muestra en la Tabla 2, las sustancias revestidas aquí mostraron respectivamente una disminución no superior al 1%, y la estabilidad mejoró en comparación con las formas libres de hexahidro-colupulona y hexahidro-adlupulona.

- En los ensayos de estabilidad a temperatura ambiente, el pienso que comprende hexahidro- β -ácidos de 25 ppm mostró una rápida disminución de la concentración de cada componente, en los que las concentraciones de hexahidro-lupulona y hexahidro-adlupulona disminuyeron a 0 al final, mientras que la concentración de hexahidro-colupulona disminuyó al 37.69%. En el período de 10 días del ensayo de estabilidad a temperatura ambiente de los piensos, en el que los piensos comprendían 25 ppm de hexahidro-colupulona (pienso D1), hexahidro-lupulona, hexahidro-adlupulona (pienso D2), la sustancia de hexahidro-colupulona revestida con almidón (pienso D3) y la sustancia de hexahidro-adlupulona revestida con gelatina (pienso D4), el grupo de hexahidro-lupulona mostró una disminución del 95% de la hexahidro-lupulona, el grupo de hexahidro-adlupulona mostró una disminución de alrededor de 5.2% de hexahidro-adlupulona, mientras que el grupo de hexahidro-colupulona mostró una disminución de alrededor de 3.1% de hexahidro-colupulona; y la sustancia de hexahidro-colupulona revestida con almidón mostró una disminución de 0.7% de hexahidro-colupulona, y la sustancia de hexahidro-adlupulona revestida con gelatina exhibió una disminución de alrededor de 1.7% de hexahidro-adlupulona. En vista de lo anterior, la hexahidro-colupulona y la hexahidro-adlupulona tienen una excelente estabilidad a corto plazo durante el almacenamiento de piensos.

- Además, en el período de 90 días del ensayo de estabilidad a temperatura ambiente de los piensos, en el que los piensos que comprenden 25 ppm de hexahidro-colupulona (pienso D1), hexahidro-lupulona, hexahidro-adlupulona (pienso D2), la forma de hexahidro-colupulona revestida con almidón (pienso D3) y la forma de hexahidro-adlupulona revestida con gelatina (pienso D4), se observó que la concentración de hexahidro-colupulona en la pienso D1 y la concentración de hexahidro-adlupulona en la pienso D2 disminuye gradualmente respectivamente, en el que su disminución fue respectivamente alrededor de 32% y 34% al final del período de 90 días; la disminución fue de alrededor del 3% en la concentración de hexahidro-colupulona en la sustancia revestida con almidón (pienso D3) y en la concentración de hexahidro-adlupulona en la forma revestida con gelatina (pienso D4), respectivamente; en las concentraciones de hexahidro-colupulona en las formas revestidas con ácido esteárico, ácido palmítico, monopalmitato de glicerilo y alcohol estearílico, las disminuciones no fueron todas superiores al 3%. Se puede ver que, en las premezclas o piensos, la concentración de hexahidro-colupulona y hexahidro-adlupulona, como compuestos componentes de hexahidro- β -ácidos y aislados de hexahidro- β -ácidos, no cambió significativamente durante el ensayo de estabilidad a corto plazo; sin embargo, todavía se observó una degradación significativa de su concentración en las ensayos de estabilidad a largo plazo de 90 días, lo que es desfavorable para el almacenamiento temporal de piensos no usados debido a varias razones; los cambios no significativos de las concentraciones de hexahidro-colupulona o hexahidro-adlupulona en las sustancias revestidas con diferentes materiales de revestimiento indicaron que las sustancias de hexahidro-colupulona y hexahidro-adlupulona revestidas pueden mejorar en gran medida la estabilidad de hexahidro-colupulona y hexahidro-adlupulona, frenando su degradación y manteniendo su contenido efectivo.

Ejemplo F: experimento de cría

Ejemplo F1: efecto de los compuestos de hexahidro- β -ácido sobre el rendimiento de producción de cerdos

- 240 lechones tipo bacon cruzados Duroc×Landrace×Yorkshire de 67 días de edad, con peso corporal similar, se dividieron aleatoriamente en 8 grupos, con 3 réplicas por grupo, 10 lechones por réplica y la misma cantidad de machos y hembras. La pocilga y las herramientas se esterilizaron antes del experimento. Durante el experimento, los lechones

se mantuvieron en regiones separadas en la misma pocilga bajo las mismas condiciones de alimentación y trato. Los lechones tuvieron acceso ad libitum a comida y agua, y se les proporcionó pienso dos veces al día. Los grupos fueron el grupo de control (grupo 1) y los grupos de ensayo 2 a 8, en los que los lechones del grupo de control recibieron solo una ración basal, los de los grupos de ensayo 2 a 8 recibieron respectivamente una ración basal en combinación con diferentes aditivos con 25 ppm de su ingrediente activo, en los que el ingrediente activo eran hexahidro-β-ácidos, o los compuestos de hexahidro-β-ácido, o las sustancias revestidas de los compuestos de hexahidro-β-ácido, como se muestra en la Tabla 3.

Durante todo el procedimiento, a cada grupo de ensayo no se le administraron otros antioxidantes ni promotores de crecimiento. El experimento duró 14 días. El día 14, después de retirar el pienso (sin retirar el agua) durante 12 horas, tomando cada réplica como una unidad, se midió el peso de cada uno de los lechones de la réplica y se calculó cada uno de consumo medio diario de pienso (ADFI, g/d por lechón), ganancia media diaria de peso (ADG, g/d por lechón), e índice de conversión de pienso (FCR).

Consumo medio diario de pienso = (Peso total de pienso proporcionado – Peso de pienso restante) / (Número de días x Cantidad de cerdos en cada réplica)

Ganancia media diaria de peso = (Peso corporal medio final – Peso corporal medio inicial) / Número de días de ensayo

Índice de conversión de pienso = Consumo medio diario de pienso / Ganancia media diaria de peso

Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: efecto de los compuestos de hexahidro-β-ácido sobre el rendimiento de producción de cerdos

Grupo	Aditivo	ADFI (g/d por lechón)	ADG (g/d por lechón)	FCR
1	-	873	358	2.437
2	Hexahidro-β-ácidos	859	361	2.379
3	Hexahidro-colupulona	894	403	2.218
4	Hexahidro-lupulona	864	358	2.413
5	Hexahidro-adlupulona	860	368	2.340
6	Sustancia revestida 1	872	393	2.217
7	Sustancia revestida 4	885	396	2.231
8	Sustancia revestida 5	890	402	2.215
9	Sustancia revestida 7	876	393	2.228
10	Sustancia revestida 11	883	396	2.221
11	Sustancia revestida 13	874	394	2.219
12	Hexahidro-colupulona / hexahidro-adlupulona (1:0.5)	875	380	2.301

Nota: en el grupo 12, el aditivo "hexahidro-colupulona/hexahidro-adlupulona (1:0.5)" se refiere a la relación de hexahidro-colupulona a hexahidro-adlupulona en la concentración de 25 ppm.

Como se muestra en la Tabla 3, el efecto de las muestras de ensayo sobre el rendimiento de producción de lechones se evaluó en términos de tres factores: consumo de pienso, ganancia de peso y eficiencia del pienso. Cuando la diferencia en un factor entre un grupo de ensayo y el grupo de control fue superior al 5%, se considera que el grupo de ensayo está cambiado obviamente en ese factor.

Específicamente, en términos de consumo de pienso, en comparación con el grupo de control, los grupos de ensayo 2-12 mostraron respectivamente una tasa de cambio de -1.60%, 2.40%, -1.03%, 1.49%, -0.11%, 1.37%, 1.95%, 0.34%, 1.14%, 0.11% y 0.23%, y cada cambio del consumo de pienso no fue obvio. En términos de ganancia de peso, en

comparación con el grupo de control, los grupos de ensayo 2-12 mostraron respectivamente una tasa de cambio de 0.84%, 12.57%, 0, 2.79%, 6.42%, 10.61%, 12.29%, 9.78%, 10.61%, 10.06% y 6.14%, en los que se observó un aumento evidente en la ganancia media diaria de peso, respectivamente, en los grupos de hexahidro-colupulona, hexahidro-adlupulona, sustancia revestida 1 y sustancia revestida 4 y grupo 12. En términos de índice de conversión de pienso, en comparación con el grupo de control, los grupos de ensayo 2 a 12 mostraron respectivamente una tasa de disminución del 2.38%, 8.99%, 0.98%, 3.98%, 6.16%, 8.45%, 9.11%, 8.86%, 8.94% y 5.58%.

En vista de lo anterior, en comparación con los hexahidro- β -ácidos, cada uno de hexahidro-colupulona, hexahidro-adlupulona, sustancia revestida 1, sustancia revestida 4, sustancia revestida 5, sustancia revestida 7, sustancia revestida 11, sustancia revestida 13 y el aditivo del grupo 12 podría mejorar efectivamente el rendimiento de producción animal, en el que la hexahidro-colupulona mejora obviamente la ganancia de peso y la eficiencia del peso de los lechones.

Ejemplo F2: efecto de los compuestos de hexahidro- β -ácido sobre el rendimiento de producción de pollos de engorde

El experimento se realizó con un diseño aleatorio de un solo factor. 720 pollos de engorde amarillos de 1 día de edad con un peso corporal medio similar de 50 g, se dividieron aleatoriamente en 8 grupos, con 6 réplicas por grupo, igual cantidad de machos y hembras y 15 pollos de engorde amarillos por réplica. El gallinero y las herramientas fueron esterilizados antes del experimento. Durante el experimento, los pollos de engorde se mantuvieron en regiones separadas en el mismo gallinero en las mismas condiciones de alimentación y trato. La ración basal consistía principalmente en harina de maíz y soja. Durante todo el procedimiento, a cada grupo no se le dieron otros antioxidantes ni promotores de crecimiento. Los grupos fueron el grupo de control (grupo 1) y los grupos de ensayo 2 a 8, en los que el grupo de control recibió solo una ración basal, mientras que los grupos de ensayo 2 a 8 recibieron respectivamente una ración basal en combinación con los diferentes aditivos con 25 ppm de su ingrediente activo, en los que el ingrediente activo era hexahidro- β -ácidos, o los compuestos de hexahidro- β -ácido, o las sustancias revestidas de los compuestos de hexahidro- β -ácido como se muestra en la Tabla 4.

El experimento duró 30 días. Los pollos de engorde tuvieron acceso ad libitum a pienso y agua, y se les proporcionó pienso dos veces al día. El día en que los pollos de engorde tenían 31 días de edad (después de retirarles el pienso durante 12 horas, sin retirarles el agua), tomando cada réplica como una unidad, se midió el peso corporal de los pollos de engorde y se calculó cada uno de consumo medio diario de pienso (ADFI, g/d por pollo de engorde), ganancia media diaria de peso (ADG, g/d por pollo de engorde), e índice de conversión de pienso (FCR).

Índice de conversión de pienso = Consumo medio diario de pienso / Ganancia media diaria de peso

Los resultados fueron los que se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4: efecto de los compuestos de hexahidro- β -ácido en el rendimiento de producción de pollos de engorde

Grupo	Aditivo	ADFI (g/d por pollo de engorde)	ADG (g/d por pollo de engorde)	FCR
1	-	49.55	23.14	2.14
2	Hexahidro- β -ácidos	50.35	24.81	2.03
3	Hexahidro-colupulona	49.68	25.19	1.97
4	Hexahidro-lupulona	49.13	23.58	2.08
5	Hexahidro-adlupulona	50.06	24.59	2.04
6	Sustancia revestida 1	48.32	24.28	1.99
7	Sustancia revestida 4	49.95	25.35	1.97
8	Hexahidro-colupulona / hexahidro-adlupulona (1:0.25)	48.86	24.43	2.00

Observado: En el grupo 8, el aditivo "hexahidro-colupulona/hexahidro-adlupulona (1:0.25)" se refiere al aditivo del presente documento de 21 ppm que comprende 1 parte en masa de hexahidro-colupulona y 0.25 partes en masa de hexahidro-adlupulona.

Como se muestra en la Tabla 4, el efecto de las muestras de ensayo sobre el rendimiento de producción de pollos de engorde se evaluó en términos de tres factores: consumo de pienso, ganancia de peso y eficiencia del pienso. Cuando la diferencia en un factor entre un grupo de ensayo y el grupo de control fue superior al 5%, se considera que el grupo de ensayo está cambiado obviamente en ese factor.

- 5 Específicamente, en términos de consumo de pienso, en comparación con el grupo de control, los grupos de ensayo 2-8 mostraron respectivamente una tasa de cambio de 1.61%, 0.26%, -0.85%, 1.03%, -2.48%, 0.81% y -1.39%. En términos de ganancia de peso, en comparación con el grupo de control, los grupos de ensayo 2-8 mostraron respectivamente una tasa de cambio del 7.72%, 8.86%, 1.90%, 6.27%, 4.93%, 9.55% y 5.57%. En términos de índice de conversión de pienso, en comparación con el grupo de control, los grupos de ensayo 2-8 mostraron respectivamente
- 10 una tasa de disminución del 5.14%, 7.94%, 2.80%, 4.67%, 7.01%, 7.94% y 6.54%.

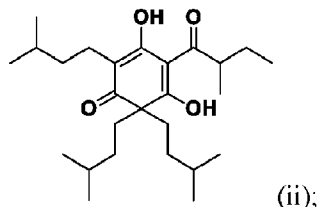
- En vista de lo anterior, no se observó ningún efecto significativo en el consumo de pienso de los pollos de engorde con el aditivo de cada grupo de ensayo, mientras que se observó una mejora significativa en la ganancia media diaria de peso en cada grupo de ensayo, excepto el grupo de hexahidro-lupulona. En términos de la disminución en el índice de conversión de pienso, se encontró que la hexahidro-adlupulona y los hexahidro- β -ácidos produjeron una mejora similar a una concentración idéntica, mientras que la hexahidro-adlupulona fue más efectiva que los hexahidro- β -ácidos; Los grupos de sustancia revestida 1 y sustancia revestida 4, así como el grupo 8, también mostraron una
- 15 mejora significativa en comparación con el grupo de control en términos de eficiencia del pienso.

Aplicabilidad industrial

- En la presente solicitud, el uso de hexahidro-colupulona y/o hexahidro-adlupulona, en lugar de los hexahidro- β -ácidos y como componente funcional de composiciones de pienso, no sólo evita el problema de la mala estabilidad térmica y la disminución de la concentración de hexahidro- β -ácidos durante un almacenamiento a largo plazo, sino también producen una mejora más efectiva en el rendimiento de producción de animales que los hexahidro- β -ácidos.
- 20

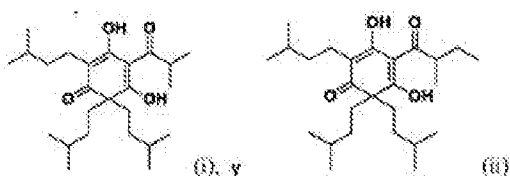
REIVINDICACIONES

1. Una composición de pienso, en la que la composición de pienso comprende un adyuvante aceptable para pienso seleccionado opcionalmente y un compuesto de hexahidro- β -ácido representado por la fórmula (ii) o una de sus sales aceptable para pienso:



o

en la que la composición de pienso comprende un compuesto de hexahidro- β -ácido representado por la fórmula (i) o una de sus sales aceptable para pienso, y un compuesto de hexahidro- β -ácido representado por la fórmula (ii) o una de sus sales aceptable para pienso:



2. La composición de pienso según la reivindicación 1, en la que el compuesto de hexahidro- β -ácido representado por la fórmula (i) o su sal aceptable para pienso, y el compuesto de hexahidro- β -ácido representado por la fórmula (ii) o su sal aceptable para pienso, se proporcionan en una relación en peso de 1: (0.01-0.5); y

preferiblemente, el compuesto de hexahidro- β -ácido representado por la fórmula (i) o su sal aceptable para pienso, y el compuesto de hexahidro- β -ácido representado por la fórmula (ii) o su sal aceptable para pienso, se proporcionan en un peso relación de 1: (0.25-0.5).

3. La composición de pienso según la reivindicación 1, en la que la composición de pienso comprende además aditivos adicionales para pienso de animales y/o materias primas para pienso de animales.

4. La composición de pienso según la reivindicación 3, en la que los aditivos adicionales para pienso de animales comprenden uno o más seleccionados del grupo que consiste en aditivos para pienso nutritivos, aditivos para pienso generales y aditivos para pienso medicinales.

5. La composición de pienso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el compuesto de hexahidro- β -ácido se proporciona como una sustancia revestida con un adyuvante aceptable para pienso.

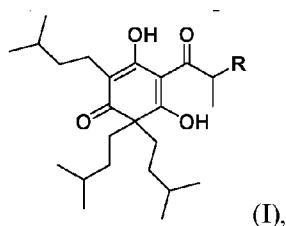
6. La composición de pienso según la reivindicación 5, en la que el adyuvante aceptable para pienso comprende uno o más seleccionados del grupo que consiste en materiales poliméricos naturales, materiales poliméricos semisintéticos y materiales poliméricos sintéticos.

7. La composición de pienso según la reivindicación 6, en la que el adyuvante aceptable para pienso es un material polimérico natural;

preferiblemente, el material polimérico natural comprende uno o más seleccionados del grupo que consiste en almidón, alginatos, quitosano, proteínas y goma arábica.

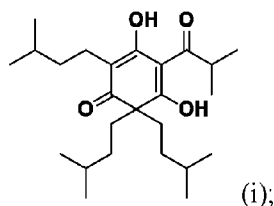
8. El uso de la composición de pienso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para mejorar el rendimiento de producción animal.

9. El uso de un compuesto de hexahidro- β -ácido para mejorar el rendimiento de producción animal, en el que el compuesto de hexahidro- β -ácido es al menos un compuesto seleccionado de los compuestos representados por la fórmula (i) y sus sales aceptables para pienso:



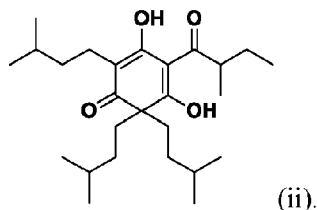
en la que R es metilo o etilo.

10. El uso según la reivindicación 9, en el que el compuesto de hexahidro-β-ácido está representado por la fórmula (i) o una de sus sales aceptable para pienso:



o

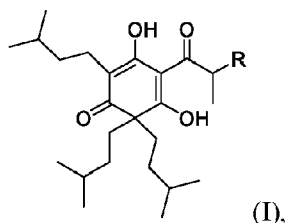
el compuesto de hexahidro-β-ácido está representado por la fórmula (ii) o una de sus sales aceptable para pienso



11. El uso de la composición de pienso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de piensos para animales, en el que preferiblemente, el compuesto de hexahidro-β-ácido representado por la fórmula (i) o su sal aceptable para pienso, y el compuesto de hexahidro-β-ácido representado por la fórmula (ii) o su sal aceptable para pienso, se proporcionan respectivamente en un peso de 1 unidad y no superior a 0.5 unidades;

más preferiblemente, el compuesto de hexahidro-β-ácido representado por la fórmula (i) o su sal aceptable para pienso, y el compuesto de hexahidro-β-ácido representado por la fórmula (ii) o su sal aceptable para pienso, se proporcionan a una relación en peso de 1: (0.25-0.5).

12. Un método para mejorar el rendimiento de producción animal, en el que el método comprende: alimentar a un animal con una composición de pienso de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una composición de pienso que comprende un compuesto de hexahidro-β-ácido en el que el compuesto de hexahidro-β-ácido es al menos un compuesto seleccionado de los compuestos representados por la fórmula (I) y sus sales aceptables para pienso:



en la que R es metilo o etilo.