

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 910 706**

51 Int. Cl.:

A01N 37/36	(2006.01)
A01N 59/02	(2006.01)
C08G 63/688	(2006.01)
A61P 31/04	(2006.01)
A61P 31/02	(2006.01)
A61L 2/16	(2006.01)
A23L 3/3463	(2006.01)
A23L 3/3535	(2006.01)
A23L 33/10	(2006.01)
A23K 20/195	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.06.2016 PCT/US2016/040025**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.01.2017 WO17004161**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2016 E 16818652 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2022 EP 3328199**

54 Título: **Composiciones antimicrobianas y usos de las mismas**

30 Prioridad:

02.07.2015 US 201562187864 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.05.2022

73 Titular/es:

**NOVUS INTERNATIONAL INC. (100.0%)
20 Research Park Drive
St. Charles, Missouri 63304, US**

72 Inventor/es:

**ARHANCET, GRACIELA B.;
MAHONEY, MATTHEW;
LONG, SCOTT;
GREGA, MARIYA;
LICHTENSTEIN, DREW L.;
KUTTAPPAN, VIVEK;
ESCOBAR MONESTEL, JEFFERY y
VAZQUEZ-ANON, MERCEDES**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 910 706 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

Composiciones antimicrobianas y usos de las mismas

Campo

5 La presente divulgación se refiere, en general, a composiciones antimicrobianas y procedimientos para inhibir el crecimiento microbiano.

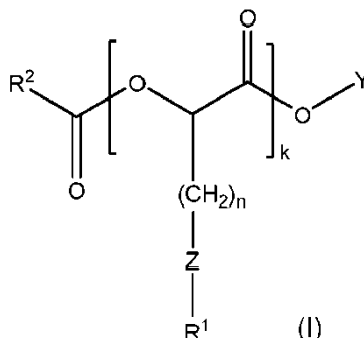
Antecedentes

10 La resistencia a los antimicrobianos es un problema de salud pública mundial. Desde la década de 1940, los medicamentos antimicrobianos han reducido en gran medida las enfermedades y las muertes por enfermedades infecciosas. Sin embargo, estos fármacos se han utilizado de forma tan generalizada y durante tanto tiempo que algunos organismos infecciosos han desarrollado resistencia a los medicamentos antimicrobianos que en un principio eran eficaces para tratar las infecciones causadas por los mismos. Algunos microorganismos se han vuelto incluso resistentes a múltiples tipos o clases de medicamentos antimicrobianos. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de desarrollar nuevos agentes y composiciones antimicrobianas.

15 Los documentos US 2004/0175434, US3275503, EP0573253, WO2009/037269 y EP2745877 divulgan derivados de alfa-hidroxiácidos con actividad antimicrobiana.

Sumario

20 Entre los diversos aspectos de la presente invención está la provisión de una composición antimicrobiana que comprende al menos un compuesto de Fórmula (I) y al menos un agente elegido entre un aceite esencial, un quelato metálico, un mineral, un aminoácido un ácido orgánico, una vitamina, un antioxidante, un ácido graso poliinsaturado, un prebiótico, un probiótico, un simbiótico, una enzima, un ionóforo, un aglutinante de micotoxinas, un agente antiparasitario, un antibiótico, un extracto de hierbas, un pigmento o una combinación de los mismos. El compuesto de Fórmula (I) tiene la siguiente estructura:



en la que:

25 R¹ es metilo;
R² es un alquilo C₇-C₁₆;
Y es hidrógeno o un metal alcalino;
Z es azufre;
30 k es un número entero de 1 a 10; y
n es 2.

Otro aspecto de la presente invención abarca una composición para piensos para animales que comprende al menos un compuesto de Fórmula (I) como se ha definido anteriormente y al menos un agente nutritivo.

35 Otro aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para inhibir el crecimiento de al menos un microbio. El procedimiento comprende poner en contacto al microbio con una cantidad efectiva de al menos un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente.

A continuación se presentan con más detalle otros aspectos e iteraciones de la presente invención.

Breve descripción de los dibujos

40 FIG. 1 ilustra el índice de actividad antimicrobiana(I) de dos ésteres de HMTBA contra las bacterias indicadas. (I = mm³/μg de éster HMTBA.)
FIG. 2 presenta los recuentos de Clostridios obtenidos tras el tratamiento con los compuestos indicados en ensayos *in vitro* de buche, proventrículo o íleo.

Descripción detallada

La presente invención es como se define en las reivindicaciones adjuntas. La invención proporciona composiciones y procedimientos para inhibir el crecimiento microbiano. Se ha descubierto que los alfa-hidroxiácidos grasos que contienen azufre o sus sales tienen actividad antimicrobiana. Así pues, estos compuestos o las composiciones que comprenden dichos compuestos pueden utilizarse como agentes antimicrobianos. La presente invención, por lo tanto, proporciona composiciones antimicrobianas que comprenden uno o más de los compuestos en la presente memoria divulgados y al menos un agente adicional. También se proporcionan composiciones para piensos que comprenden uno o más de los compuestos en la presente memoria divulgados y al menos un agente nutritivo. Además, la presente divulgación proporciona procedimientos para utilizar los compuestos o composiciones en la presente memoria divulgados para inhibir el crecimiento microbiano.

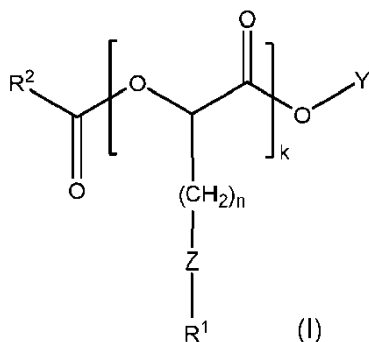
(I) Composiciones antimicrobianas que comprenden compuestos de fórmula (I)

Un aspecto de la presente invención proporciona composiciones antimicrobianas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I). Las composiciones antimicrobianas comprenden además al menos un agente elegido entre aceites esenciales, quelatos metálicos, minerales, aminoácidos, auxiliares orgánicos, vitaminas, antioxidantes, ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), prebióticos, probióticos, simbióticos, enzimas, ionóforos, aglutinantes de micotoxinas, agentes antiparasitarios, antibióticos, extractos de hierbas, pigmentos o combinaciones de los mismos. Las composiciones pueden comprender además uno o más excipientes.

(a) Compuestos de fórmula (I)

(i) Estructura

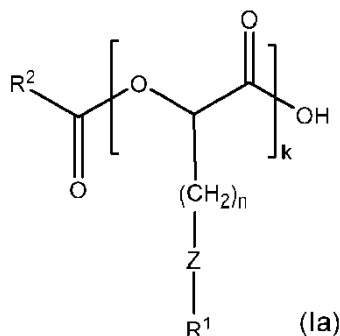
Las composiciones en la presente memoria divulgadas comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I):



en la que:

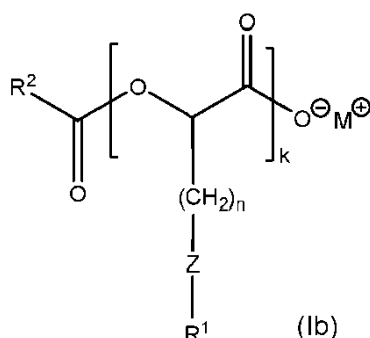
- R¹ es metilo;
- R² es alquilo C₇-C₁₆ ;
- Y es hidrógeno o un metal alcalino;
- Z es azufre;
- k es un número entero de 1 a 10; y
- n es 2.

En algunas realizaciones, Y es hidrógeno y el compuesto de Fórmula (I) es un ácido carboxílico de Fórmula (Ia):



en la que R¹, R², Z, k, y n son como se han definido anteriormente.

En otras realizaciones, Y es un catión distinto del hidrógeno y el compuesto de Fórmula (I) es un carboxilato de Fórmula (Ib):



en la que R^1 , R^2 , Z , k y n son como se han definido anteriormente, y M es un catión elegido entre un metal alcalino. Los metales adecuados son el sodio, el potasio, el litio y el cesio.

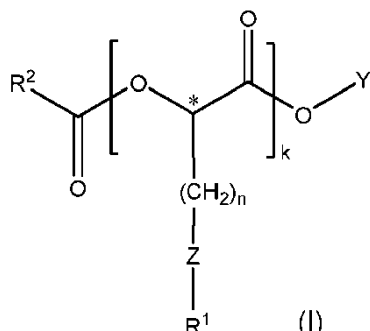
5 La relación entre el carboxilato de Fórmula (Ib) y el metal puede variar entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 3:1. En determinadas realizaciones, el catión puede ser sodio o potasio.

R^2 es un alquilo C_7 a C_{16} . El grupo alquilo puede ser lineal, ramificado o cíclico. Por ejemplo, R^2 puede ser un alquilo C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} o C_{16} .

En algunas realizaciones, k puede ir de 1 a 9, de 1 a 8, de 1 a 7, de 1 a 6, de 1 a 5, de 1 a 4, de 1 a 3, o de 1 a 2.

(ii) *Estereoquímica*

10 Los compuestos de Fórmula (I) divulgados en el presente documento generalmente tienen al menos un centro quiral, como se denota con un asterisco en el esquema siguiente



en la que R^1 , R^2 , Y , Z , k y n son como se han definido anteriormente. Los compuestos en la presente memoria divulgados pueden comprender centros quirales adicionales.

15 Cada centro quiral puede tener una configuración R o S . En los compuestos que comprenden un carbono quiral, la configuración puede ser R o S . En los compuestos que comprenden dos o más carbonos quirales, la configuración de cada uno será independientemente R o S . Por ejemplo, en los compuestos que comprenden dos carbonos quirales, la configuración puede ser RR , RS , SR o SS , en los compuestos que comprenden tres carbonos quirales, la configuración puede ser RRR , RRS , RSR , RSS , SRR , SRS , SSR o SSS , etc.

20 (iii) *Cantidades*

La cantidad de los compuestos de Fórmula (I) presentes en la composición puede variar y lo hará. En general, la fracción en peso de los compuestos de Fórmula (I) puede variar entre el 0,0001% y aproximadamente el 10% o más de la composición. En diversas realizaciones, la fracción en peso de los compuestos de Fórmula (I) puede variar entre aproximadamente 0,0001% y aproximadamente 0,0003%, entre aproximadamente 0,0003% y aproximadamente 0,001%, entre aproximadamente 0,001% y aproximadamente 0,003%, entre aproximadamente 0,003% y aproximadamente 0,01%, del aproximadamente 0,01% al aproximadamente 0,03%, del aproximadamente 0,03% al aproximadamente 0,1%, del aproximadamente 0,1% al aproximadamente 0,3%, del aproximadamente 0,3% al aproximadamente 1%, del aproximadamente 1% al aproximadamente 3%, del aproximadamente 3% al aproximadamente 10% o más del aproximadamente 10% de la composición.

30 (b) *Agentes adicionales*

Las composiciones antimicrobianas en la presente memoria divulgadas comprenden además al menos un agente elegido entre aceites esenciales, quelatos metálicos, minerales, aminoácidos, ácidos orgánicos, vitaminas, antioxidantes, ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs), prebióticos, probióticos, simbióticos, enzimas, ionóforos,

aglutinantes de micotoxinas, agentes antiparasitarios, antibióticos, extractos de hierbas, pigmentos o combinaciones de los mismos. Las composiciones antimicrobianas también pueden incluir uno o más excipientes.

(i) *Aceites esenciales*

5 En algunas realizaciones, la composición antimicrobiana puede comprender al menos un aceite esencial o un derivado del mismo. El aceite esencial o su derivado puede tener actividad antimicrobiana. Entre los ejemplos no limitativos de aceites esenciales adecuados se incluyen (presentados con el nombre científico de la planta de la que se deriva y los ingredientes activos) ajowan (*Trachyspermum ammi*; timol), anís (*Pimpinella anisum*; α -pineno, canfeno, β -pineno, linalol, cis-anetol, trans-anetol, safrol, anisaldehído, acetoisol), albahaca (*Ocimum basilicum*; linalol, metilchavicol, metilcinamato, linolen), cáalamo (*Acorus calamus*; α -asarona, β -asarona, eugenol), pimienta (*Capsicum annum*, *Capsicum frutescens*; capsaicina, capsaicinoides); alcaravea (*Carum carvi*; carvona, limoneno, timol, carvacrol, eugenol), cardamomo (*Elettaria cardamomum*; α -pineno, β -pineno, sabineno, mirceno, α -felandreno, limoneno, 1,8-cineol, γ -terpineno, p-cimeno, terpinoleno, linalol, acetato de linalilo, terpinen-4-aceite, α -terpineol, acetato de α -terpineol, citronelol, nerol, geraniol, metil eugenol, transnerolidol), manzanilla (*Matricaria*; terpeno bisabolol, farneseno, camazuleno, flavonoides (incluyendo apigenina, quercetina, patuletina y luteolina), cumarina), perifollo (*Anthriscus cerefolium*; metil chavicol), crisantemo (*Chrysanthemum indicum*; limoneno, β -farneseno, 1,8-cineol, alcanfor, borneol, acetato de bornilo), canela (*Cinnamomum zeylanicum*; cinamaldehído, cinamato de etilo, eugenol, betacarofileno, linalol, metil chavicol, cidro (*Citrus sinensis* fruit; limoneno), clavo (*Syzygium aromaticum*; eugenol, acetato de eugenilo, cariofileno), cilantro (*Coriandrum sativum*; linalol, acetato de nerilo, γ -terpineno, α -pineno), eneldo (*Anethum graveolens*; d-carvona, apiol de eneldo, eugenol, limoneno, terpineno, miristicina), eucalipto (*Eucalyptus globulus*; cineol, piperitona, felandreno, citral, cinamato de metilo, acetato de geraniol), ajo (*Allium sativum*; aliina, ajoeno, polisulfuros de dialilo, vinilditiinas, S-allilcisteína), geranio (*Rose Pelargonium x asperum*; taninos como el ácido gálico y la flavona), gjengibre (*Zingiber officinale*; (6)-gingerol, (6)-shagaol, (6)- y (10)-dehidro-gingerdiona, (6)- y (10)-gingerdiona, (6)-paradol, vallinoides, galanales A y B, zingerona), pomelo (*Citrus paradisi*; α -pineno, sabineno, mirceno, limoneno, geraniol, linalol, citronelal, acetato de decilo, acetato de nerilo, terpinen-4-ol), madre selva (*diversas variedades*; linalol, ocimeno, farneseno, germacreno D, eugenol, vainillina, (-)-metil jasmonato, (+)-epi-metil jasmonato, jasmona, (-)-jasmina lactona), enebro (*Juniperus Communis*; α -pineno, canfeno, β -pineno, sabineno, mirceno, α -felandreno, α -terpineno, ψ -terpineno, 1,4-cineol, β -felandreno, p-cimeno, terpinen-4-ol, acetato de bornilo, cayofileno, limoneno, alcanfor, linalol, acetato de linalilo, borneol, nerol), lavanda, limón (*Citrus x limon*; dl-limoneno, α -pineno, l- α -terpineol, β -mirceno, β -pineno, β -linalol, α -terpinoleno, terpinen-4-ol, cimeno, E-citral). bálsamo de limón (*Melissa officinalis*; eugenol, taninos, terpenos), hierba limón (*Cymbopogon citratus*; citral, mirceno, citronela, citronelol, geraniol), lima (*Citrus aurantifolia*, *C. latifolia*. d-limoneno, beta-pineno, gamma-terpineno, citral), mejorana (*Origanum majorana*; timol, sabineno, α -terpineno, gamma terpineno, cimeno, terpinoleno, linalol, hidrato de sabineno, acetato de linalilo, terpineol, gamma terpineol), menta (*mentha spicata*; mentol, mentona, acetato de mentol, mentofuran, 1,8-cineol), aceite de mostaza (*Brassica nigra*, *B. juncea*; alilisotiocianato, ácido erúxico, ácido oleico, ácido alfa-linolénico omega-3, ácido linoleico omega-6), nuez moscada (*Myristica fragrans*; miristicina, elemicina), orégano (*Origanum vulgare*; carvacrol, timol, limoneno, pineno, ocimeno, cariofileno), palmarosa (*Cymbopogon martini*; mirceno, linalol, geraniol, acetato de geraniol, dipenteno, limoneno), menta (*Mentha x piperita*; mentol, mentona, acetato de mentilo, mentofuran, 1,8-cineol), rosa (*Rosa damascena*; citronelol, geraniol, nerol, linalol, alcohol fenil etílico, farnesol, estearopteno, α -pineno, β -pineno, α -terpineno, limoneno, p-cimeno, canfeno, β -cariofileno, neral, acetato de citronelilo, acetato de geraniol, acetato de nerilo, eugenol, metil eugenol, óxido de rosa, α -damascenona, β -damascenona, benzaldehído, alcohol bencílico, acetato de rodinilo, formiato de fenilo); romero (*Rosmarinus officinalis*; ácido rosmarínico, alcanfor, ácido cafeico, ácido ursólico, ácido betulínico, ácido carnósico, carnosol), azafrán (*Crocus sativus*; zeaxantina, licopeno, α - y β -carotenos, picrocrocina, safranal, α -crocina), salvia (*Salvia officinalis*; α -pineno, canfeno, β -pineno, mirceno, limoneno, 1,8-cineol, α -tujona, β -tujona, alcanfor, linalol, acetato de bornilo, borneol), ajedrea (*Satureja montana*, *S. hortensis*; carvarol, terpineno, paracymene, linalool, terpineol, borneol), hongo shiitake (*Lentinula edodes*; lentinan), estragón (*Artemisia dracunculul*; metil chavicol, metil eugenol, trans-anetol, α -trans-ocimeno, limoneno, α -pineno, alocimeno, metil eugenol, β -pineno, α -terpinoleno), aceite del árbol del té (*Melaleuca alternifolia*; terpinen-4-ol, terpinoleno, 1,8-cineol), tomillo (*Thymus vulgaris*; timol, p-cimeno, mirceno, borneol, linalol), cúrcuma (*Curcuma longa*; curcumina, demetoxicurcumina, bisdemetoxicurcumina, turmerona, atlantona, zingibereno) y vetiver (*Chrysopogon zizanioides*; ácido benzoico, vetiverol, furfuro, a y b-vetivona, vetivenil vetivenato). En determinadas realizaciones, el aceite esencial puede ser aceite de canela, aceite de lavanda, aceite de orégano, aceite de romero, aceite de tomillo, extractos de los mismos o combinaciones de los mismos.

(ii) *Quelatos metálicos*

55 En otras realizaciones, la composición antimicrobiana puede comprender al menos un quelato metálico. Un quelato metálico comprende al menos un ion metálico y un ligando quelante. El agente quelante puede ser un aminoácido o un derivado del mismo, un ácido orgánico o un derivado del mismo, un monosacárido o un derivado del mismo, una proteína o un derivado del mismo (por ejemplo, un hidrolizado), o un ligando multidentado (como la etilendiamina). En las realizaciones en las que el quelato comprende un aminoácido, éste puede ser alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina y valina o sus análogos hidroxilados. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen, sin limitación, el ácido ascórbico, el ácido cítrico, el ácido fumárico, el ácido gálico, el ácido

glucónico, el ácido láctico, el ácido málico, el ácido succínico y similares. El ion metálico puede ser zinc, cobre, magnesio, manganeso, hierro, cromo, selenio, calcio o combinaciones de los mismos. La relación entre el ligando y el ion metálico en la molécula de quelato puede variar generalmente de 1:1 a 3:1 o más. Típicamente, un quelato metálico puede comprender una mezcla de especies 1:1, 2:1 y 3:1. Preferentemente, la relación entre el ligando y el ion metálico en la molécula de quelato puede variar generalmente de 1,5:1 a 2,5:1.

En las realizaciones en las que el ligando es un aminoácido y cuando el número de ligandos equivale a la carga del ion metálico, la carga está típicamente equilibrada porque los restos de carboxilo de los aminoácidos están en forma desprotonada. Por ejemplo, en la especie de quelato en la que el catión metálico lleva una carga de 2+ y la relación de aminoácidos con respecto al metal es de 2:1, se entiende que cada uno de los grupos hidroxilo o amino está unido por un enlace covalente coordinado al metal, mientras que prevalece un enlace iónico entre cada uno de los grupos carboxilato y el ion metálico. Cuando el número de ligandos supera la carga del ion metálico, por ejemplo, en un quelato 3:1 de un ion metálico divalente, los aminoácidos en exceso de la carga pueden permanecer típicamente en un estado protonado para equilibrar la carga. Por otra parte, cuando la carga positiva del ion metálico supera el número de aminoácidos, la carga puede equilibrarse con la presencia de otro anión como, por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, bicarbonato, sulfato de hidrógeno, fosfato de dihidrógeno y combinaciones de los mismos. También puede haber aniones divalentes.

(iii) *Minerales*

En otras realizaciones, la composición antimicrobiana puede incluir uno o más minerales o fuentes minerales. Los ejemplos no limitantes de minerales incluyen, sin limitación, calcio, hierro, cromo, cobre, yodo, zinc, magnesio, manganeso, molibdeno, fósforo, potasio y selenio. Las formas adecuadas de cualquiera de los minerales anteriores incluyen sales minerales solubles, sales minerales ligeramente solubles, sales minerales insolubles, minerales quelados, complejos minerales, minerales no reactivos, como los minerales carbonílicos, y minerales reducidos, y combinaciones de los mismos. Ejemplos no limitantes de sales minerales adecuadas incluyen carbonatos, haluros, fosfatos, gluconato, sulfatos, nitratos, óxidos, acetatos, alginatos, ascorbatos, caprilatos, citratos, formatos, glutaratos, glicerofosfatos, lactatos, malatos, oxalatos, succinatos, tartratos y similares.

(iv) *Aminoácidos*

En otras realizaciones, la composición antimicrobiana puede comprender al menos un aminoácido. El aminoácido puede ser natural, sintético, sustituido (por ejemplo, alfa hidroxilo, N-acilado), proteínogénico o no proteínogénico (por ejemplo, carnitina, selenometionina, hidroxiprolina, etc.). Entre los aminoácidos proteínogénicos adecuados se encuentran la alanina, la arginina, la asparagina, el ácido aspártico, la cisteína, la glutamina, el ácido glutámico, la glicina, la histidina, la isoleucina, la leucina, la lisina, la metionina, la fenilalanina, la prolina, la serina, la treonina, el triptófano, la tirosina, la valina, sus análogos alfa-hidroxidos o N-acil, o sus sales fisiológicamente aceptables. En ciertas realizaciones, el aminoácido se seleccionará entre los aminoácidos esenciales. Un aminoácido esencial se describe generalmente como uno que no puede ser sintetizado *de novo* por el organismo, y por lo tanto, debe ser aportado en la dieta. A modo de ejemplo no limitativo, los aminoácidos esenciales para los seres humanos incluyen: L-histidina, L-isoleucina, L-leucina, L-lisina, L-metionina, L-fenilalanina, L-valina y L-treonina. En otras realizaciones, el derivado de aminoácido puede ser un alfa hidroxilado.

(v) *Ácidos orgánicos*

En algunas otras realizaciones, la composición antimicrobiana puede comprender uno o más ácidos orgánicos o sales de los mismos. En una realización, el ácido orgánico puede contener entre uno y veinticinco átomos de carbono. En otra realización, el ácido orgánico puede tener de aproximadamente tres a aproximadamente veintidós átomos de carbono. En otra realización, el ácido orgánico puede contener de aproximadamente tres a aproximadamente doce átomos de carbono. En otra realización, el ácido orgánico puede contener de aproximadamente ocho a aproximadamente doce átomos de carbono. En otra realización, el ácido orgánico puede contener entre dos y seis átomos de carbono. Los ácidos orgánicos adecuados, a modo de ejemplo no limitativo, incluyen el ácido acético, el ácido adípico, el ácido benzoico, el ácido bórico, el ácido butanoico, el ácido cinamaldehído, el ácido cítrico, el ácido fórmico, el ácido fumárico, el ácido glutárico, el ácido glicólico, el ácido láctico, el ácido mandélico, el ácido málico, el ácido maleico, el ácido malónico, el ácido propiónico, el ácido sórbico, el ácido succínico y el ácido tartárico. Las sales adecuadas representativas incluyen las sales de amonio, magnesio, calcio, litio, sodio, potasio, selenio, hierro, cobre y zinc de los ácidos orgánicos.

(vi) *Vitaminas*

En otras realizaciones, la composición antimicrobiana puede incluir una o más vitaminas. Las vitaminas adecuadas incluyen la vitamina A, la vitamina B1, la vitamina B2, la vitamina B3, la vitamina B5, la vitamina B6, la vitamina B7, la vitamina B9, la vitamina B12, la vitamina C, la vitamina D, la vitamina E y la vitamina K. La forma de la vitamina puede incluir sales de la vitamina, derivados de la vitamina, compuestos que tienen la misma o similar actividad de una vitamina y derivados de metabolitos de una vitamina.

(vii) *Antioxidantes*

En otras realizaciones, la composición antimicrobiana puede incluir uno o más antioxidantes adecuados. Entre los ejemplos no limitantes de antioxidantes adecuados se encuentran el ácido ascórbico y sus sales, el palmitato de ascorbilo, el estearato de ascorbilo, el anoxómero, la N-acetilcisteína, el isotiocianato de bencilo, el ácido o-, m- o p-amino benzoico (o es ácido antranílico, p es PABA), hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), ácido cafeico, cantaxantina, alfa-caroteno, beta-caroteno, beta-caroteno, ácido betaapo-carotenoico, carnosol, carvacrol, catequinas, galato de cetilo, ácido clorogénico, ácido cítrico y sus sales, ácido p-cumárico, curcurina, ácido 3,4-dihidroxibenzoico, N,N'-difeníl-p-fenilendiamina (DPPD), tioldipropionato de dilaurilo, tioldipropionato de distearilo, 2,6-di-tert-butilfenol, galato de dodecilo, ácido edético, ácido elágico, ácido eritórbrico, eritorbato de sodio, esculetina, esculina, 6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina, galato de etilo, maltol de etilo, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), eugenol, ácido ferúlico, flavonoides, flavonas (por ejemplo, apigenina, crisina, luteolina), flavonoles (p. ej. datiscetina, miricetina, daemfero), flavanonas, fraxetina, ácido fumárico, ácido gálico, extracto de genciana, ácido glucónico, glicina, goma guayacol, hesperetina, ácido alfa-hidroxibencil-fosfínico, ácido hidroxicinámico, ácido hidroxiglutarico, hidroquinona, ácido N-hidroxisuccínico, hidroxitrirosol, hidroxiourea, ácido láctico y sus sales, lecitina, citrato de lecitina; ácido R-alfalipoico, luteína, licopeno, ácido málico, maltol, 5-metoxitriptamina, galato de metilo, citrato de monoglicéridos; citrato de monoisopropilo; morina, beta-naftoflavona, ácido nordihidroguayarático (NDGA), galato de octilo, ácido oxálico, citrato de palmito, fenotiazina, fosfatidilcolina, ácido fosfórico, fosfatos, ácido fítico, fitilubicromel, galato de propilo, polifosfatos, quercetina, trans-resveratrol, ácido rosmarínico, sesamol, silimarina, ácido sinápico, ácido succínico, citrato de estearilo, ácido siringico, ácido tartárico, timol, tocoferoles (es decir, alfa-, beta-, gamma- y deltatocoferol), tocotrienoles (es decir, alfa-, beta-, gamma- y delta-tocotrienoles), tirosol, ácido vanílico, 2,6-di-tert-butil-4-hidroximetilfenol (es decir, lonox 100), 2,4-(tris-3',5'-bi-tert-butil-4'-hidroxibencil)-mesitileno (es decir, lonox 330), 2,4,5-trihidroxibutirolfenona, ubiquinona, butilhidroquinona terciaria (TBHQ), ácido tioldipropiónico, trihidroxibutirolfenona, triptamina, tiramina, ácido úrico, vitamina K y derivados, vitamina Q10, zeaxantina o combinaciones de las mismas.

Los antioxidantes naturales que pueden incluirse en la composición antimicrobiana incluyen, entre otros, el extracto de cáscara de manzana, el extracto de arándano, el polvo de jugo de zanahoria, el extracto de clavo de olor, café, el extracto de grano de café, el extracto de arándano rojo, el extracto de eucalipto, jengibre en polvo, extracto de semilla de uva, té verde, hoja de olivo, extracto de perejil, menta, extracto de pimienta, orujo, extracto de granada, extracto de salvado de arroz, escaramujos, extracto de romero, extracto de salvia, extracto de cereza ácida, extracto de tomate, cúrcuma y aceite de germen de trigo.

30 (viii) PUFAs

En algunas realizaciones, la composición antimicrobiana puede incluir uno o más PUFAs (ácidos grasos poliinsaturados). Los PUFAs adecuados incluyen un ácido graso de cadena larga con al menos 18 átomos de carbono y al menos dos dobles enlaces carbono-carbono, generalmente en la configuración cis. En una realización ejemplar, el PUFA es un ácido graso omega. El PUFA puede ser un ácido graso omega-3 en el que el primer doble enlace se produce en el tercer enlace carbono-carbono desde el extremo metilo de la cadena de carbono (es decir, frente al grupo ácido carboxilo). Algunos ejemplos adecuados de ácidos grasos omega-3 son el ácido all-cis 7,10,13-hexadecatrienoico; el ácido all-cis-9,12,15-octadecatrienoico (ácido alfa-linolénico, ALA); el ácido all-cis-6,9,12,15,-octadecatetraenoico (ácido estearidónico); el ácido all-cis-8,11,14,17-eicosatetraenoico (ácido eicosatetraenoico); ácido all-cis-5,8,11,14,17-eicosapentaenoico (ácido eicosapentaenoico, EPA); ácido all-cis-7,10,13,16,19-docosapentaenoico (ácido clupanodónico, DPA); ácido all-cis-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico (ácido docosahexaenoico, DHA); ácido all-cis-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico; y ácido all-cis-6,9,12,15,18,21-tetracosenoico (ácido nisínico). En una realización alternativa, el PUFA puede ser un ácido graso omega-6 en el que el primer doble enlace se produce en el sexto enlace carbono-carbono desde el extremo de metilo de la cadena de carbono. Algunos ejemplos de ácidos grasos omega-6 son el ácido all-cis-9,12-octadecadienoico (ácido linoleico); el ácido all-cis-6,9,12-octadecatrienoico (ácido gamma-linolénico, GLA); el ácido all-cis-11,14-eicosadienoico (ácido eicosadienoico); el ácido all-cis-8,11,14-eicosatrienoico (ácido dihomo-gamma-linolénico, DGLA); el ácido all-cis-5,8,11,14-eicosatetraenoico (ácido araquidónico, AA); el ácido all-cis-13,16-docosadienoico (ácido docosadienoico); el ácido all-cis-7,10,13,16-docosatetraenoico (ácido adrenico); y el ácido all-cis-4,7,10,13,16-docosapentaenoico (ácido docosapentaenoico). En otra realización alternativa, el PUFA puede ser un ácido graso omega-9 en el que el primer doble enlace se produce en el noveno enlace carbono-carbono desde el extremo del metilo de la cadena de carbono, o un ácido graso conjugado, en el que al menos un par de dobles enlaces están separados por un solo enlace. Algunos ejemplos adecuados de ácidos grasos omega-9 son el ácido cis-9-octadecenoico (ácido oleico); el ácido cis-11-eicosenoico (ácido eicosenoico); el ácido all-cis-5,8,11-eicosatrienoico (ácido mead); el ácido cis-13-docosenoico (ácido erúrico), y el ácido cis-15-tetracosenoico (ácido nervónico). Entre los ejemplos de ácidos grasos conjugados se encuentran el ácido 9Z, 11 E-octadeca-9,11-dienoico (ácido ruménico); el ácido 10E, 12Z-octadeca-9,11-dienoico; 8E,10E,12Z-ácido octadecatrienoico (ácido a-caléndico); 8E,10E,12E-ácido octadecatrienoico (ácido beta-caléndico); 8E,10Z,12E-ácido octadecatrienoico (ácido jacárico); 9E,11E,13Z-ácido octadeca-9,11,13-trienoico (ácido a-eleosteárico); 9E,11E,13E-ácido octadeca-9,11, 13-trienoico (ácido beta-eleosteárico); ácido 9Z, 11Z, 13E-octadeca-9, 11,13-trienoico (ácido catalítico), y ácido 9E,11Z,13E-octadeca-9,11,13-trienoico (ácido punífico).

60 (ix) Prebióticos, Probióticos, Sinbióticos

En otras realizaciones, la composición antimicrobiana puede incluir uno o más prebióticos, uno o más probióticos, o combinaciones de ambos (es decir, simbióticos). Los probióticos y prebióticos pueden incluir levaduras y bacterias que ayudan a establecer una microflora intestinal o ruminal inmunoprotectora, así como pequeños oligosacáridos. A modo de ejemplo no limitativo, los probióticos y prebióticos derivados de la levadura incluyen componentes derivados de la pared celular de la levadura como β -glucanos, arabinosilano isomaltosa, agarooligosacáridos, lactosacarosa, ciclodextrinas, lactosa, fructooligosacáridos laminariheptaosa, lactulosa, β -galactooligosacáridos, mannanoligosacáridos, rafinosa, estaquiosa, oligofructosa, glucosil sacarosa, oligosacárido térmico de sacarosa, isomaltosa, caramelo, inulina y xiloligosacáridos. En una realización específica, el agente derivado de la levadura puede ser β -glucanos y/o mananoligosacáridos. Las fuentes de componentes derivados de la pared celular de la levadura incluyen *Saccharomyces bisporus*, *Saccharomyces boulardii*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces capsularis*, *Saccharomyces delbrueckii*, *Saccharomyces fermentati*, *Saccharomyces lugwigii*, *Saccharomyces microellipsoides*, *Saccharomyces pastorianus*, *Saccharomyces rosei*, *Candida albicans*, *Candida cloaceae*, *Candida tropicalis*, *Candida utilis*, *Geotrichum candidum*, *Hansenula americana*, *Hansenula anomala*, *Hansenula wingei* y *Aspergillus oryzae*.

Los probióticos y prebióticos también pueden incluir agentes derivados de la pared celular de las bacterias, como el peptidoglicano y otros componentes derivados de bacterias grampositivas con un alto contenido de peptidoglicano. Las bacterias grampositivas ejemplares incluyen *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium thermophilum*, *Bifidobacterium longum*, *Streptococcus faecium*, *Bacillus pumilus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus licheniformis*, *Bacillus amyloliquefaciens*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Enterococcus faecium*, *Bifidobacterium bifidum*, *Propionibacterium acidipropionici*, *Propionibacterium freudenreichii* y *Bifidobacterium pseudolongum*.

(x) Enzimas

En otras realizaciones, la composición antimicrobiana puede comprender una o más enzimas. Ejemplos no limitantes de enzimas adecuadas incluyen fitasas, proteasas, carbohidrasas, xilanasas, beta-glucanasas, alfa-galactosidasas, celulasas, alfa-amilasas, beta-amilasas, lipasas, mananasas, celulasas, pectinasas, hemicelulasepectinasas y variantes de las mismas. La enzima puede ser de tipo salvaje, modificada o de ingeniería. La enzima puede proceder de fuentes bacterianas, fúngicas o animales. La enzima puede producirse de forma recombinante.

(xi) Ionóforos

En otras realizaciones, la composición antimicrobiana puede comprender uno o más ionóforos. Los ionóforos adecuados incluyen, sin limitación, la bambermicina, el decoquinato, el declazuril, el lasalocid, la maduramicina, la monensina, la narasina, la nicarazina, la nistatina, la robenidina, la salinomycinina, la semduramicina, sus variantes o sus derivados.

(xii) Aglutinantes de micotoxinas

En otras realizaciones, la composición antimicrobiana puede comprender uno o más aglutinantes de micotoxinas. Entre los ejemplos de aglutinantes de micotoxinas adecuados se encuentran, sin limitación, el carbón vegetal, el carbón activado, los silicatos (por ejemplo, filosilicatos, tectosilicatos, aluminosilicatos, aluminosilicatos de sodio y calcio hidratados, bentonitas, zeolitas, clinoptilolitas, montmorillonitas y versiones modificadas de los mismos), polímeros orgánicos (por ejemplo, celulosa, glucomanos, peptidoglicanos y versiones modificadas de los mismos), polímeros sintéticos (por ejemplo, colestiramina, polivinilpirrolidona y similares), extractos de pared celular de levadura y extractos bacterianos.

(xiii) Agentes antiparasitarios

En realizaciones adicionales, la composición antimicrobiana puede comprender uno o más agentes antiparasitarios. Los ejemplos de agentes antiparasitarios adecuados incluyen, pero no se limitan a, abamectin, aflaxolaner, albendazol, alfametrin, amitraz, azametifos, carbaryl, clorfenvinfos, clorpirifos, clorsulon, closantel, coumafos, ciflutrin, cihalotrin, cimiazol, cipermetrina, ciromazina, ceclorcos, deltametrina, diazinón, diclorvos, diciclanil, diflubenzurón, doramectina, dimpilato, eprinomectina, etión, febtantel, fenbendazol, fenitrotión, fentión, fenvalerato, fipronil, fluazurón, flubendazol, flumetrina, imidacloprid, ivermectina, levamisol, lufenurón, malatión, mebendazol, metrifonato, metopreno, milbemicina oxima, monepantel, morantal, moxidectina, netobimina, niclosamida, nitroxinil, oxfendazol, oxibendazol, ciclozanida, permectrina, fosmet, foxim, piperazina, praziquantel, propoxur, pirantel, rafoxanida, ribobendazol, rofenona, selamectina, spinosad, triclorfón, tiabendazol, tiametoxam, tiofanato, triclabendazol y triflumurón.

(xiv) Antibióticos aprobados

En otras realizaciones, la composición antimicrobiana puede comprender uno o más antibióticos aprobados para su uso en ganado y aves de corral (es decir, antibióticos no considerados críticos o importantes para la salud humana). Ejemplos no limitantes de antibióticos aprobados incluyen la bacitracina, el carbadox, el ceftiofur, la enrofloxacinina, el florfenicol, la laidlomycinina, la linomicina, la oxitetraciclina, la roxarsona, la tilmicosina, la tilosina y la virginiamicina.

(xv) Extractos de hierbas

En otras realizaciones, la composición antimicrobiana puede comprender uno o más extractos de hierbas o derivados de las mismas. Las hierbas, los extractos de hierbas y sus derivados se refieren a los extractos y las sustancias derivadas de plantas y partes de plantas, como hojas, flores y raíces, sin limitación. Algunos ejemplos no limitantes de hierbas o extractos de hierbas incluyen agrimonia, alfalfa, aloe vera, amaranto, angélica, anís, agracejo, albahaca, laurel, polen de abeja, abedul, bistorta, zazzamora, cimicífuga, nogal negro, cardo bendito, cimicífuga, verbena azul, huesillo, borraja, buchu, espinillo cervil, correhuela, bardana, pimienta, cayena, alcaravea, cáscara sagrada, hierba gatera, apio, centaura, manzanilla, chaparral, pamplina, achicoria, chinchona, clavo de olor, uña de caballo, consuelda, seda de maíz, grama, corteza de calambre, raíz de culver, cyani, aciano, damiana, diente de león, garra del diablo, dong quai, equinácea, elecampane, efedra, eucalipto, onagra, eufrasia, falso unicornio, hinojo, alholva, escrofularia, linaza, ajo, genciana, jengibre, ginseng, sello dorado, gotu kola, hierba de las encías, espinillo, lúpulo, marrubio, rábano picante, cola de caballo, hoshouwu (*Poligonum multiflorum*), hortensia, hisopo, musgo de Islandia, musgo de Irlanda, jobba, enebro, algas, zapatito de dama, hierba de limón, regaliz, lobelia, mandrágora, caléndula, mejorana, malvavisco, muérdago, gordolobo, mostaza, mirra, ortiga, paja de avena, uva de oregón, papaya, perejil, pasiflora, melocotón, poleo, menta, vincapervinca, llantén, raíz de pleuresia, hierba poke, fresno espinoso, psilio, cuasia, reina de los prados, trébol rojo, frambuesa roja, arcilla de Redmond, ruibarbo, escaramujo, romero, ruda, azafrán, salvia, hierba de San Juan, zarzaparrilla, azafrán, sierra palmeta, scutellaria, senegra, sen, bursa pastoris, olmo americano, menta spicata, nardo, enredadera, stillingia, fresa, taheeb, tomillo, uva de oso, valeriana, violeta, berro, corteza de roble blanco, corteza de pino blanco, cerezo silvestre, lechuga silvestre, ñame silvestre, sauce, gaulteria, avla mismana de bruja, betonia de madera, ajeno, milenrama, muelle amarillo, yerba santa, yuca, y sus combinaciones.

(xvi) Pigmentos

En otras realizaciones alternativas, la composición antimicrobiana comprende uno o más pigmentos o derivados de los mismos. Entre los pigmentos adecuados no limitantes se encuentran la actinioeritrina, la alizarina, la aloxantina, el β -apo-2'-carotenal, el apo-2'-licopenal, el apo-6'-licopenal, la astaceína, la astaxantina, el azafrinaldehído, la aacterioruberina, la aixina, α -carotina, β -carotina, γ -carotina, β -carotenona, cantaxantina, capsantina, capsorubina, citranaxantina, citroxantina, crocetina, crocetinsemialdehído, crocina, crustaxantina, criptocapsina, α -criptoxantina, β -criptoxantina, criptomonaxantina, cynthiavaxantina, decaprenoxantina, dehydroadonirubin, diadinoxantina, 1,4-diamino-2,3-dihidroantraquinona, 1,4-dihidroantraquinona, 2,2'-diketospirilloxantina, eschschoitzxantina, eschschoitzxantona, flexixantina, foliacromo, fucoxantina, gazaniavaxantina, hexahidrolicopeno, hopkinsiavaxantina, hidroxiesferiodenona, isofucoxantina, loroxantina, luteína, luteoxantina, licopeno, licoperseno, licoxantina, morindona, mutatoxantina, neocromo, neoxantina, nonaprenoxantina, OH-clorobacteno, okenona, oscillaxantina, paracentrona, pectenolona, pectenoxantina, peridinina, fleixantofila, feniconona, fenicopterona, fenicoxantina, fisaleno, fitoflueno, pirroxantol, quinonas, rodopina, rodopinal, rodopinol, rodovibrina, rodoxantina, rubixantona, sapiroxantina, semi- α -carotenona, semi- β -carotenona, sintaxantina, sifonaxantina, sifonina, esferoideno, tangeraxantina, torularhodina, éster metílico de torularodina, torularhodinaldehído, toruleno, 1,2,4-trihidroantraquinona, trifasiavaxantina, trollichrome, vaucheriavaxantina, violavaxantina, wamingona, xantina, zeavaxantina, a-zeacaroteno y sus combinaciones.

(xvii) Excipientes

La composición antimicrobiana también puede comprender uno o más excipientes. Los excipientes adecuados incluyen cargas, diluyentes, aglutinantes, modificadores del pH, agentes antiaglomerantes, desintegrantes, lubricantes, dispersantes, conservantes, agentes aromatizantes, agentes edulcorantes, agentes enmascaradores del sabor, agentes colorantes y combinaciones de los mismos.

Las cargas adecuadas incluyen, sin limitación, carbohidratos, compuestos inorgánicos y polivinilpirrolidona. A modo de ejemplo no limitativo, la carga puede ser sulfato de calcio, tanto di- como tri-básico, almidón, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, silicato de calcio, talco, almidones modificados, lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol.

Los diluyentes adecuados para su inclusión incluyen sacáridos tales como sacarosa, dextrosa, lactosa, celulosa microcristalina, fructosa, xilitol y sorbitol, alcoholes polihídricos, almidones, diluyentes de compresión directa prefabricados y mezclas de cualquiera de los anteriores.

Ejemplos no limitantes de aglutinantes adecuados incluyen almidones, almidones pregelatinizados, gelatina, polivinilpirrolidona, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa poliacrilamida, poliviniloxazolidona, polivinilalcoholes, alcohol de ácidos grasos C₁₂-C₁₈, polietilenglicol, polioles, sacáridos, oligosacáridos, polipéptidos, oligopéptidos y combinaciones de los mismos. El polipéptido puede ser cualquier disposición de aminoácidos que oscile entre aproximadamente 100 y aproximadamente 300.000 daltons.

Entre los modificadores de pH adecuados se encuentran el carbonato de sodio, el bicarbonato de sodio, el ácido cítrico, el ácido tartárico y similares.

Entre los ejemplos de antiaglomerantes se encuentran el estearato de magnesio, el sulfato de magnesio, el óxido de magnesio, el bicarbonato de sodio, el silicato de sodio, el dióxido de silicio, el talco y sus combinaciones.

5 Los desintegrantes adecuados incluyen, sin limitación, almidones como el almidón de maíz, el almidón de patata, almidones pregelatinizados y modificados, edulcorantes, arcillas, como la bentonita, celulosa microcristalina, alginatos, almidón glicolato de sodio, gomas como el agar, el guar, la algarroba, la karaya, la pectina, el tragacanto y combinaciones de los mismos.

Ejemplos no limitantes de lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, aceites vegetales hidrogenados, sterotex, monoestearato de polioxietileno, talco, polietilenglicol, benzoato de sodio, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio y aceite mineral ligero.

10 Entre los dispersantes adecuados se encuentran el almidón, el ácido algínico, las polivinilpirrolidonas, la goma guar, el caolín, la bentonita, la celulosa de madera purificada, el glicolato sódico de almidón, el silicato isoamorfo y la celulosa microcristalina como tensioactivos emulsionantes de alto HLB.

Ejemplos adecuados de conservantes incluyen, entre otros, antioxidantes, como el a-tocoferol o el ascorbato, y antimicrobianos, como los parabenos, el clorobutanol o el fenol.

15 Los agentes aromatizantes pueden elegirse entre aceites aromáticos sintéticos y aromatizantes y/o aceites naturales, extractos de plantas, hojas, flores, frutas y combinaciones de los mismos. A modo de ejemplo, estos pueden incluir aceites de canela, aceite de gaulteria, aceites de menta, aceite de trébol, aceite de heno, aceite de anís, eucalipto, vainilla, aceite de cítricos, como el aceite de limón, aceite de naranja, aceite de uva y pomelo, esencias de frutas, incluyendo manzana, melocotón, pera, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña y albaricoque.

20 Agentes edulcorantes adecuados: glucosa (jarabe de maíz), dextrosa, azúcar invertido, fructosa y sus mezclas (cuando no se utilizan como soporte); sacarina y sus diversas sales, como la sal sódica; edulcorantes dipéptidos como el aspartamo; compuestos de dihidrocalcona, glicirricina; stevia rebaudiana (estevisido); cloro derivados de la sacarosa como la sucralosa; alcoholes del azúcar como el sorbitol, el manitol, el silitol y similares.

25 Los agentes de enmascaramiento del sabor incluyen éteres de hidroxipropilo de celulosa, éteres de hidroxipropilo poco sustituidos, éteres de hidroxipropilo de celulosa, alquilcelulosas, alquilcelulosas sustituidas por hidroxí o carboxi, polímeros acrílicos, ftalato de acetato de celulosa, ciclodextrinas y mezclas de los mismos.

30 Entre los agentes colorantes adecuados se encuentran los colores para alimentos, medicamentos y cosméticos (FD&C), los colores para medicamentos y cosméticos (D&C) o los colores externos para medicamentos y cosméticos (Ext. D&C). Estos colores o tintes, junto con sus correspondientes lacas, y ciertos colorantes naturales y derivados pueden ser adecuados para su uso en la presente composición dependiendo de la realización.

(xiii) *Cantidades*

35 La fracción en peso de los otros componentes en la composición antimicrobiana puede ser de aproximadamente 99% o menor, de aproximadamente 98% o menor, de aproximadamente 95% o menor, de aproximadamente 90% o menor, de aproximadamente 85% o menor, de aproximadamente 80% o menor, de aproximadamente 75% o menor, de aproximadamente 70% o menor, de aproximadamente 65% o menor, de aproximadamente 60% o menor, de aproximadamente 55% o menor, de aproximadamente 50% o menor, aproximadamente de 45% o menor, aproximadamente de 40% o menor, aproximadamente de 35% o menor, aproximadamente de 30% o menor, aproximadamente de 25% o menor, aproximadamente de 20% o menor, aproximadamente de 15% o menor, aproximadamente de 10% o menor, aproximadamente de 5% o menor, aproximadamente de 2%, o 40 aproximadamente de 1% o menos del peso total de la composición.

(c) Forma física

En varias realizaciones, la composición antibiótica en la presente memoria divulgada puede ser un polvo, una mezcla granular, una mezcla peletizada, una forma sólida como una tableta o cápsula, una solución líquida, una solución acuosa, una emulsión, un gel o una pasta.

45 *(II) Composiciones para piensos que comprenden compuestos de fórmula (I)*

Otro aspecto de la presente divulgación abarca las composiciones para piensos que comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) y al menos un agente nutritivo.

(a) Compuestos de fórmula (I)

Los compuestos de Fórmula (I) se detallan anteriormente en la sección (I)(a).

50 (b) Agentes nutritivos

El agente nutritivo puede ser una fuente de hidratos de carbono, una fuente de grasa, una fuente de proteínas, un aminoácido o un derivado del mismo, o una combinación de los mismos.

5 Las fuentes de carbohidratos adecuadas pueden elegirse entre las conocidas en la técnica e incluyen, sin limitación, alginato, arrurruz, cebada, canola, yuca, maíz, jarabe de maíz, harina de semilla de algodón, fructosa glucosa, galactosa, sorgo en grano, harina de algas, lactosa, maíz, maltosa, manosa, patatas, avena, arroz, centeno, sagú, sorbitol, soja, tapioca, trigo, gluten de trigo, fiame y combinaciones de los mismos.

10 La fuente de grasa puede ser una grasa inerte o una grasa no inerte. Ejemplos no limitantes de grasas no inertes incluyen aceites derivados de plantas (por ejemplo, aceite de canola, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de palma, aceite de cacahuete, aceite de cártamo, aceite de soja y aceite de girasol), aceites de pescado (por ejemplo, aceite de menhaden, aceite de anchoa, aceite de atún blanco, aceite de hígado de bacalao, aceite de arenque, aceite de trucha de lago, aceite de caballa, aceite de salmón y aceite de sardina), grasas animales (por ejemplo, grasa de aves de corral, sebo de vacuno, mantequilla, manteca de cerdo y grasa de ballena), grasa amarilla (es decir, grasa residual de restaurantes y grasas de baja calidad procedentes de plantas de transformación) y combinaciones de los mismos. La fuente de grasa no inerte también puede ser un producto con alto contenido de grasa como la harina de pescado (por ejemplo, harina de menhaden, harina de anchoa, harina de arenque, harina de abadejo, harina de salmón, harina de atún y harina de pescado blanco), semillas oleaginosas (por ejemplo, semillas de canola, semillas de algodón, semillas de lino, semillas de Níger, semillas de sésamo, semillas de soja y semillas de girasol), o granos de destilación (por ejemplo, granos de destilación secos y solubles (DDGS) y granos de destilación húmedos). La fuente de grasa puede ser una grasa ruminalmente inerte. Algunos ejemplos adecuados de grasas ruminalmente inertes son las sales de calcio de los ácidos grasos de palma (por ejemplo, MEGALAC®), los ácidos grasos libres saturados o el sebo hidrogenado (por ejemplo, ALIFET®).

25 Las fuentes de proteínas adecuadas pueden ser proteínas derivadas de animales, proteínas derivadas de plantas, proteínas derivadas de algas o combinaciones de las mismas. En algunas realizaciones, las fuentes adecuadas de proteínas derivadas de animales incluyen harina de sangre, harina de huesos, harina de pescado, subproductos del procesamiento del pescado, harina de carne, harina de carne y huesos, harina de subproductos avícolas, harina de plumas y combinaciones de las mismas. En otras realizaciones, las fuentes adecuadas de proteínas derivadas de plantas incluyen granos como el maíz, la avena, la soja y similares; concentrados de proteínas de granos como el concentrado de proteínas de soja; legumbres como los guisantes, el altramuza, la alfalfa; granos de destilería; harinas de semillas oleaginosas como la harina de canola, la harina de algodón, la harina de linaza, la harina de soja, la harina de semillas de girasol; y combinaciones de las mismas.

30 Los aminoácidos adecuados o sus derivados se describen anteriormente en la sección (I)(b)(iv). En una realización, el derivado de aminoácido puede ser un alfa hidroxiaácido.

35 La fracción en peso del agente(s) nutritivo(s) en la composición para piensos puede ser de aproximadamente 99% o menor, de aproximadamente 98% o menor, de aproximadamente 95% o menor, de aproximadamente 90% o menor, de aproximadamente 85% o menor, de aproximadamente 80% o menor, de aproximadamente 75% o menor, de aproximadamente 70% o menor, de aproximadamente 65% o menor, de aproximadamente 60% o menor, aproximadamente de 55% o menor, aproximadamente de 50% o menor, aproximadamente de 45% o menor, aproximadamente de 40% o menor, aproximadamente de 35% o menor, aproximadamente de 30% o menor, aproximadamente de 25% o menor, aproximadamente de 20% o menor, aproximadamente de 15% o menor, aproximadamente de 10% o menor, aproximadamente de 5% o menor, aproximadamente de 2%, o aproximadamente de 1% o menos del peso total de la composición.

45 La composición para piensos también puede comprender al menos un agente elegido entre aceites esenciales, quelatos de metales, minerales, aminoácidos, ácidos orgánicos, vitaminas, antioxidantes, ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), prebióticos probióticos, simbióticos, enzimas, ionóforos, aglutinantes de micotoxinas, agentes antiparasitarios, antibióticos, extractos de hierbas, pigmentos, excipientes o combinaciones de los mismos, que se detallan más arriba en las secciones (I)(b)(i)-(xvii).

La composición para piensos puede formularse como un polvo, una mezcla granulada, una mezcla peletizada o un líquido.

(III) Procedimientos para inhibir el crecimiento microbiano

50 Otro aspecto de la presente divulgación proporciona procedimientos para inhibir el crecimiento de al menos un microbio. El procedimiento comprende poner en contacto al microbio con una cantidad efectiva de al menos un compuesto de Fórmula (I). Los compuestos de Fórmula (I) se detallan más arriba en la sección (I)(a). En algunas realizaciones, el procedimiento comprende poner en contacto al microbio con una composición que comprende al menos un compuesto de Fórmula (I). Las composiciones antimicrobianas que comprenden compuestos de Fórmula (I) se detallan más arriba en la sección (I) y las composiciones para piensos que comprenden compuestos de Fórmula (I) se detallan más arriba en la sección (II). Los expertos en la materia están familiarizados con los medios para determinar una cantidad efectiva de compuestos de Fórmula (I) o una composición que comprende compuestos de Fórmula (I).

Los microbios adecuados generalmente incluyen bacterias. En determinadas realizaciones, el microbio puede ser una bacteria grampositiva como, por ejemplo, *Clostridium* (por ejemplo, *C. perfringens*), *Bacillus*, *Lactobacillus*, *Listeria*, *Corynebacterium*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, etc. En otras realizaciones, el microbio puede ser una bacteria gramnegativa como, por ejemplo, *Escherichia* (por ejemplo, *E. coli*), *Salmonella*, *Campylobacter*, *Pseudomonas* y *Desulfovibrionales* (por ejemplo, *Lawsonia*). En ciertas realizaciones, el microbio puede formar parte de una biopelícula o estar incrustado en la misma.

La identidad del sujeto puede o podrá variar. Los sujetos adecuados incluyen, sin limitación, a los seres humanos, los cerdos (como los cerdos domésticos, los cerdos salvajes, los jabalíes), las aves de corral (como los pollos, los pavos, los patos y los gansos, los rumiantes (como las vacas lecheras, el ganado vacuno, las ovejas, las cabras, los bisontes, los ciervos y los alces), organismos acuáticos (como peces y crustáceos, incluidos, entre otros, el salmón, el camarón, la carpa, la tilapia y los crustáceos), animales de compañía (como gatos, perros, conejos, caballos, ratas, jerbos, etc.), animales de zoológico, animales de investigación y similares.

En algunas realizaciones, el microbio puede estar dentro del tracto digestivo (es decir, cualquier órgano del tubo digestivo) de un sujeto y el compuesto de Fórmula (I) puede administrarse por vía oral. El compuesto de Fórmula (I) puede estar en forma sólida o líquida. El compuesto puede administrarse como parte de una composición, una composición antimicrobiana, una composición para piensos, una premezcla para piensos, un suplemento para piensos, una mezcla para piensos, un aditivo para dietas, un suplemento para el agua o similares. El compuesto puede administrarse una, dos o tres veces al día.

En otras realizaciones, el microbio puede estar en una superficie de un sujeto y los compuestos de Fórmula (I) pueden aplicarse tópicamente. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I) o la composición que comprende los compuestos pueden aplicarse a una superficie de la piel o de la membrana mucosa del sujeto.

Los sujetos a los que se les administran los compuestos de Fórmula (I), por vía oral o tópica, pueden mostrar efectos beneficiosos. Los efectos beneficiosos incluyen la reducción de los niveles de microorganismos patógenos, el aumento de los niveles de microorganismos beneficiosos, el aumento de la absorción de nutrientes, el aumento de la digestión, el aumento de la eficiencia del alimento, la mejora de la función de barrera intestinal, la reducción de la enteritis, el aumento de la inmunidad innata, el aumento de la respuesta inmune, el aumento de la ganancia de peso, el aumento del índice de rendimiento, la mejora del índice de conversión del alimento, o combinaciones de los mismos. Los expertos en la materia están familiarizados con los medios para medir cualquiera de los parámetros mencionados anteriormente.

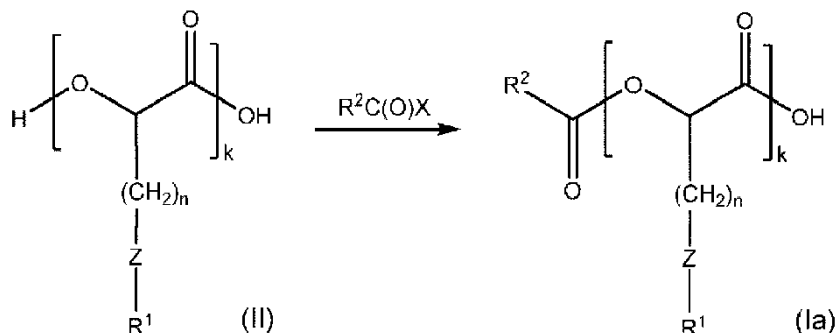
En otras realizaciones, el microbio puede estar dentro o en la superficie de un objeto inanimado. Entre los ejemplos no limitativos de objetos inanimados adecuados se encuentran los alimentos o los piensos, los productos alimenticios para un ser humano o un pienso para un animal (por ejemplo, alimentos para mascotas, golosinas para mascotas), los equipos de preparación de alimentos o piensos, el material de envasado de alimentos o piensos, los equipos sanitarios, los dispositivos médicos (por ejemplo, catéteres, dispositivos cardíacos, dispositivos ortopédicos, tubos, implantes, equipos quirúrgicos, etc.) y los envases de productos domésticos, sanitarios o industriales.

(IV) Procesos para la preparación de compuestos de fórmula (I)

También se proporcionan en la presente memoria procesos para preparar los compuestos de Fórmula (I). Como se ha detallado anteriormente en la sección (I), los compuestos en los que Y es hidrógeno tienen la Fórmula (Ia) y los compuestos en los que Y es un catión distinto del hidrógeno tienen la Fórmula (Ib). Los expertos en la materia entienden que se pueden utilizar diversos procesos para preparar los compuestos en la presente memoria divulgados. A continuación, se describen procesos ejemplares.

(a) Preparación de los compuestos de fórmula (Ia)

El proceso comprende poner en contacto compuestos de Fórmula (II) con un haluro de acilo, $R^2C(O)X$, para formar compuestos de Fórmula (Ia) según el siguiente esquema de reacción:



en las que R^1 , R^2 , Z, k y n son como se definen anteriormente en la sección (I), y X es un ion haluro.

La identidad del haluro de acilo puede o podrá variar. Como se ha detallado anteriormente en la sección (I), R^2 es alquilo C_7 a C_{16} . Los grupos alquilo pueden ser lineales, ramificados o cíclicos. En algunas realizaciones, R^2 puede ser un alquilo C_7 , C_9 , C_{11} , C_{13} o C_{16} . Además, el haluro X puede ser cloruro, bromuro, fluoruro o yoduro. El haluro de acilo puede derivarse de un ácido graso natural (el ácido graso natural puede ser lineal o ramificado). Ejemplos no limitantes de haluros de acilo adecuados incluyen el haluro de etilo hexanoil, el haluro de octanoil, el haluro de nonanoil, el haluro de decanoil, el haluro de undecanoil, el haluro de dodecanoil (lauroil), el haluro de tridecanoil, el haluro de tetradecanoil (miristoil), el haluro de pentadecanoil, el haluro de hexadecanoil (palmitoil).

La cantidad de haluro de acilo que se pone en contacto con los compuestos de Fórmula (II) puede variar y lo hará. En general, la relación molar de los compuestos de Fórmula (II) con el haluro de acilo, $R^2C(O)X$, puede variar entre 1:0,2 y 1:2 aproximadamente. En algunas realizaciones, la relación molar de los compuestos de Fórmula (II) con respecto al haluro de acilo puede variar entre aproximadamente 1:0,2 y aproximadamente 1:0,5, entre aproximadamente 1:0,5 y aproximadamente 1:1, entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:1,5, o entre aproximadamente 1:1,5 y aproximadamente 1:2. En una realización específica, la relación molar de los compuestos de Fórmula (II) con respecto al haluro de acilo puede ser de aproximadamente 1:0,5. En otra realización específica, la relación molar de los compuestos de Fórmula (II) con respecto al haluro de acilo puede ser de aproximadamente 1:1.

El contacto entre los compuestos de Fórmula (II) y el haluro de acilo puede realizarse en presencia de un catalizador y un aceptor de protones. En determinadas realizaciones, el catalizador es un catalizador nucleófilo. Ejemplos no limitantes de catalizadores nucleófilos adecuados incluyen la 4-dimetilaminopiridina (DMAP), la piridina o sus derivados, el imidazol o sus derivados, las amidinas, las isotiureas y las guanidinas. En una realización específica, el catalizador nucleófilo puede ser DMAP. Normalmente, se utiliza una cantidad catalítica del catalizador en el proceso.

Los aceptores de protones adecuados incluyen, sin limitación, bases orgánicas como la trietilamina, la diisopropiletilamina, la N-metilmorfolina y sus mezclas; tampones orgánicos (por ejemplo, ácido 4-(2-hidroxiethyl)piperazina-1-etanosulfónico (HEPES), ácido 2 (4 morfolinil) etanosulfónico (MES), ácido 4-morfolinpropanosulfónico (MOPS), ácido 1,4-piperazinedietanosulfónico (PIPES), sales y/o mezclas de los mismos) sales de borato; sales de fosfato di- y tri-básicas; sales de bicarbonato; sales de hidróxido; sales de carbonato, o mezclas de las mismas. En general, la relación molar de los compuestos de Fórmula (II) con el aceptor de protones oscila entre aproximadamente 1:0,1 y aproximadamente 1:10. En diversas realizaciones, la relación molar de los compuestos de Fórmula (II) con el aceptor de protones puede variar entre aproximadamente 1:0,5 y aproximadamente 1:5, entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:4, o entre aproximadamente 1:1,8 y aproximadamente 1:2,2.

La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente. El disolvente puede ser un disolvente no polar, un disolvente polar prótico, un disolvente polar aprótico o una combinación de los mismos. Ejemplos no limitantes de disolventes no polares adecuados incluyen benceno, acetato de butilo, tert-butil metil éter, clorobenceno, cloroformo, clorometano, ciclohexano, diclorometano (DCM), dicloroetano, di-tert-butil éter éter dimetilico, dietilenglicol, éter dietílico, diglima, éter diisopropílico, éter tert-butílico de etilo, óxido de etileno, fluorobenceno, heptano, hexano, éter tert-butílico de metilo, tolueno y combinaciones de los mismos. Los disolventes polares próticos adecuados incluyen, sin limitación, amidas como la formamida, la acetamida y similares. Entre los ejemplos no limitantes de disolventes polares apróticos adecuados se incluyen la acetona, el acetonitrilo, el dietoximetano, la N,N-dimetilformamida (DMF), el dimetilsulfóxido (DMSO), la N,N-dimetilpropionamida, la 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), 1,2-dimetoxietano (DME), dimetoximetano, bis(2-metoxietil)éter, N,N-dimetilacetamida (DMAC), N-metil-2-pirrolidinona (NMP), 1,4-dioxano, acetato de etilo, formiato de etilo, formamida, hexafluoroacetona, hexametilfosforamida, acetato de metilo, N-metilacetamida, metiletilcetona, metilisobutilcetona, N-metilformamida, cloruro de metileno, metoxietano, morfolina, nitrobenzoceno, nitrometano, propionitrilo, acetatos de propilo, sulfolano, tetrametilurea, tetrahydrofurano (THF), 2-metil tetrahydrofurano, tetrahydropirano, triclorometano y sus combinaciones. En determinadas realizaciones, el disolvente puede ser diclorometano (DCM).

La relación volumen-masa (mL a g) del disolvente con los compuestos de Fórmula (II) puede variar y lo hará. Típicamente, la relación volumen-masa del disolvente con los compuestos de Fórmula (II) puede variar entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 100:1. En diversas realizaciones, la relación volumen-masa del disolvente con los compuestos de Fórmula (II) puede variar entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 3:1, entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 10:1, entre aproximadamente 10:1 y aproximadamente 30:1, o entre aproximadamente 30:1 y aproximadamente 100:1. En realizaciones preferidas, la relación volumen-masa del disolvente con los compuestos de Fórmula (I) puede variar entre aproximadamente 10:1 y aproximadamente 30:1.

La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura que oscila entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 50°C . En ciertas realizaciones, la temperatura de la reacción puede variar entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 10°C , entre aproximadamente 10°C y aproximadamente 20°C , entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 30°C , entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 40°C , o superior a aproximadamente 40°C . En realizaciones específicas, la reacción puede iniciarse a aproximadamente 0°C y luego la temperatura puede aumentarse hasta aproximadamente la temperatura ambiente. En general, la reacción se llevará a cabo a presión atmosférica.

un 40%, al menos aproximadamente un 50%, al menos aproximadamente un 60%, al menos aproximadamente un 70%, al menos aproximadamente un 80% o al menos aproximadamente un 90%.

Definiciones

5 Al introducir elementos de las realizaciones descritas en el presente documento, los artículos "uno", "una", "el/la" y "dicho/a" pretenden significar que hay uno o más de los elementos. Los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" pretenden ser inclusivos y significan que puede haber elementos adicionales a los enumerados.

10 El término "acilo", como se utiliza en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, denota la fracción formada por la eliminación del grupo hidroxilo del grupo COOH de un ácido carboxílico orgánico, por ejemplo, RC(O)-, en la que R es R¹, R¹O-, R¹R²N-, o R¹S-, R¹ es hidrocarbilo, hidrocarbilo heterosustituido o heterociclo, y R² es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido.

El término "aciloxi", como se utiliza en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, denota un grupo acilo, como se describe anteriormente, unido a través de un enlace de oxígeno (O), por ejemplo, RC(O)O- en la que R es como se define en relación con el término "acilo"

15 El término "alquilo", tal y como se utiliza en la presente memoria, describe grupos hidrocarbilos saturados que contienen de 1 a 30 átomos de carbono. Pueden ser lineales, ramificados o cíclicos, pueden estar sustituidos como se define a continuación, e incluyen el metilo, el etilo, el propilo, el isopropilo, el butilo, el hexilo, el heptilo, el octilo, el nonilo y similares.

20 El término "alqueno", como se utiliza en el presente documento, describe grupos hidrocarbilos que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono y contienen de 1 a 30 átomos de carbono. Pueden ser lineales, ramificados o cíclicos, pueden estar sustituidos como se define a continuación, e incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, hexenilo y similares.

El término "alcóxido" o "alcoxi", como se utiliza en la presente memoria, es la base conjugada de un alcohol. El alcohol puede ser de cadena recta, ramificada, cíclica, e incluye los compuestos arilóxicos.

25 El término "alquínico", como se utiliza en el presente documento, describe grupos hidrocarbilos que contienen al menos un triple enlace carbono-carbono y contienen de 1 a 30 átomos de carbono. Pueden ser lineales o ramificados, pueden estar sustituidos como se define a continuación, e incluyen el etilo, el propinilo, el butilo, el isobutilo, el hexinilo y similares.

30 El término "aromático", como se utiliza en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, denota un anillo o sistema de anillos planares conjugados homo o heterocíclicos opcionalmente sustituidos que comprenden electrones deslocalizados. Estos grupos aromáticos son preferentemente monocíclicos (por ejemplo, furano o benceno), bicíclicos o tricíclicos que contienen de 5 a 14 átomos en la parte del anillo. El término "aromático" abarca los grupos "arilo" definidos a continuación.

35 El término "arilo", como se utiliza en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, denota grupos aromáticos homocíclicos opcionalmente sustituidos, preferentemente grupos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 10 carbonos en la porción del anillo, como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido, bifenilo sustituido o naftilo sustituido.

Los términos "halógeno" o "halo", como se utilizan en la presente memoria solos o como parte de otro grupo, se refieren al cloro, el bromo, el flúor y el yodo.

El término "heteroátomo" se refiere a los átomos distintos del carbono y el hidrógeno.

40 El término "heteroaromático", como se utiliza en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, denota grupos aromáticos opcionalmente sustituidos que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, y preferentemente 5 o 6 átomos en cada anillo. El grupo heteroaromático tiene preferentemente 1 o 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, y está unido al resto de la molécula a través de un carbono. Los grupos ejemplares incluyen furilo, benzofurilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indolizino, benzimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo, carbazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazopiridilo y similares. Los sustituyentes ejemplares incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alqueno, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxilo, ceto, cetil, fosfo, nitro y tio.

50 Los términos "heterociclo" o "heterocíclico", como se utilizan en la presente memoria solos o como parte de otro grupo, denotan grupos opcionalmente sustituidos, totalmente saturados o insaturados, monocíclicos o bicíclicos, aromáticos o no aromáticos, que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, y preferentemente 5 o 6 átomos en cada anillo. El grupo heterociclo tiene preferentemente 1 o 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, y está unido al resto de la molécula a través de un carbono o heteroátomo. Los grupos

heterocíclicos ejemplares incluyen los heteroaromáticos descritos anteriormente. Los sustituyentes ejemplares incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquenilo, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxilo, ceto, cetal, fosfo, nitro y tio.

5 Los términos "hidrocarburo" e "hidrocarbilo", tal y como se utilizan en la presente memoria, describen compuestos orgánicos o radicales formados exclusivamente por los elementos carbono e hidrógeno. Estas moléculas incluyen moléculas de alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo. Estas moléculas también incluyen moléculas de alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo sustituidas con otros grupos de hidrocarburos alifáticos o cíclicos, como el alcarilo, el alquenilo y el alquinilo. Pueden ser rectos, ramificados o cíclicos. A menos que se indique lo contrario, estas moléculas
10 comprenden preferentemente de 1 a 20 átomos de carbono.

Las moléculas de "hidrocarbilo sustituido" descritas en el presente documento son moléculas de hidrocarbilo que están sustituidas con al menos un átomo distinto del carbono, incluyendo moléculas en las que un átomo de la cadena de carbono está sustituido con un heteroátomo como nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, boro o un átomo de
15 halógeno, y moléculas en las que la cadena de carbono comprende sustituyentes adicionales. Estos sustituyentes incluyen alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquenilo, alkenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxilo, ceto, cetal, fósforo, nitro y tio.

Habiendo descrito la invención en detalle, será aparente que son posibles modificaciones y variaciones sin apartarse del alcance de la invención definida en las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

20 Los siguientes ejemplos ilustran varias realizaciones de la presente divulgación.

Ejemplo 1: Síntesis de compuestos

Se preparó una serie de análogos de ésteres del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico (HMTBA) (ésteres de HMTBA, HE) que comprenden grupos acilo de diferente longitud, esencialmente como se describe a continuación para el análogo C₁₄.

25 Al ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico (2,5 g) se le añadió cloruro de miristoilo (3,7 mL). La reacción se calentó a 65°C durante 16-18 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. El material de reacción crudo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con heptanos al 100% (+1% de AcOH) durante 3 volúmenes de columna (CV) y luego mediante gradiente a acetato de etilo al 60% (+1% de AcOH) / heptano al 40% (+1% de AcOH) durante 18 CV. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron hasta obtener un residuo
30 aceitoso. Al residuo se le añadieron 50 mL de heptano y el heptano se eliminó por rotavapor. Esto se hizo 2 veces para azeotropar el AcOH residual. El residuo final se secó para dar 2,6 g de un sólido blanco. El nombre, la estructura y la composición por HPLC de cada uno se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Ésteres HMTBA (HE)

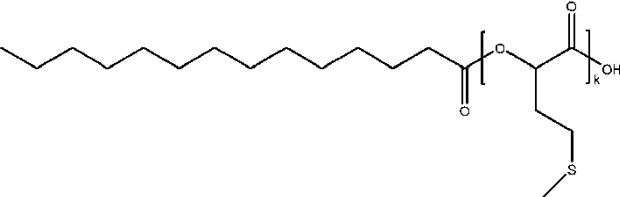
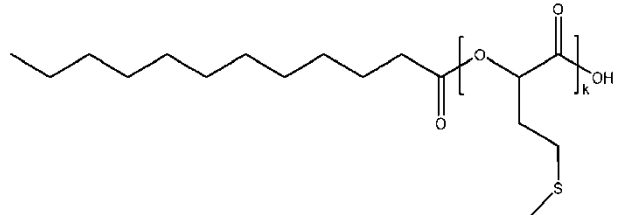
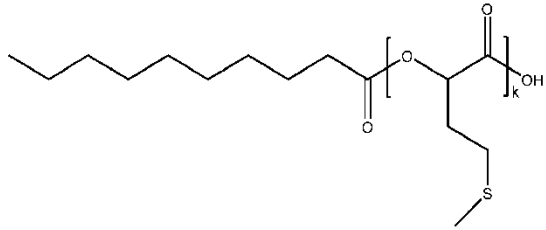
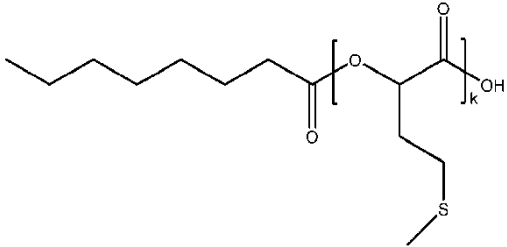
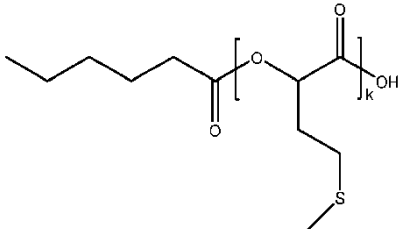
Nombre	Estructura	Composición del HE (% relativo por HPLC AUC)
C ₁₄ -HE (miristoil-HE)		80,5% de monómero (k=1)
		19,5% dímero (k=2)
C ₁₂ -HE (lauroil-HE)		66,5% de monómero (k=1)
		34,5% dímero (k=2)

Tabla 1. Ésteres HMTBA (HE)		
Nombre	Estructura	Composición del HE (% relativo por HPLC AUC)
C ₁₀ HE (caproil-HE)		80,5% de monómero (k=1)
		19,5% dímero (k=2)
C ₈ -HE (octanoil-HE)		68,4% de monómero (k=1)
		25,6% dímero (k=2)
		5,3% trímero (k=3)
		0,7% tetrámero (k=4)
C ₆ -HE (hexanoil-HE)		75,1% de monómero (k=1)
		21,7% dímero (k=2)
		3,2% trímero (k=3)

Cada ácido se convirtió en la sal de sodio (sal HE-Na) por contacto con bicarbonato de sodio en presencia de metanol utilizando procedimientos estándar.

Ejemplo 2: Determinación de la concentración mínima inhibitoria (MIC) de las sales HE-Na

5 Se realizó un experimento inicial en placas de microtitulación para determinar el valor MIC para las sales HE-Na en un rango de sales HE-Na de 1,0% (p/v) a 0,008% (p/v).

10 Se cultivó un cultivo líquido de *Clostridium perfringens* (ATCC 10543) en condiciones anaeróbicas en un tubo de centrifuga de polipropileno con tapón de rosca que contenía 10 mL de Medio Clostridial Reforzado (RCM; Difco Laboratories). El tubo se colocó en una bolsa equipada con un GasPak™ EZ Anaerobic Gas Generating Sachet (Becton, Dickinson & Co.), se selló para mantener los niveles de oxígeno al mínimo y se incubó a 37°C durante 24 horas. Se prepararon soluciones de trabajo (2,0% p/v) de las sales HE-Na en agua DI estéril. El agua se esterilizó por filtración utilizando filtros de acetato de celulosa de 0,2 μm (Corning) y el medio de cultivo bacteriano se esterilizó en autoclave a 121°C durante 15 minutos. Se añadió agua DI estéril (100 microlitros) a cada pocillo de una placa de microtitulación de 96 pocillos. A continuación, se añadieron 100 microlitros de cada solución de sal HE-Na a pocillos duplicados en la fila superior de la placa de microtitulación y se prepararon diluciones dobles en serie transfiriendo 100 microlitros de un pocillo al siguiente en la misma columna. Para la última fila de cada columna, se extrajeron 100 microlitros y se descartaron.

20 A continuación, se preparó un caldo de trabajo bacteriano combinando un medio RCM 2X que contenía un 0,3% de agar (Sigma-Aldrich) con un cultivo de una noche de *Clostridium perfringens* para conseguir una concentración bacteriana de aproximadamente 1 x10⁵ UFC/ml. Se añadió una alícuota de 100 microlitros del caldo de trabajo bacteriano a todos los pocillos para que la población final fuera igual a aproximadamente 1 x10⁴ UFC/pocillo y se diluyó el medio dos veces. La placa de 96 pocillos se colocó en una bolsa junto con un GasPak™ EZ Anaerobic Gas Generating Sachet y una toalla de papel humedecida (para reducir la evaporación) y se incubó a 37°C durante 24

horas. El crecimiento del organismo de prueba se determinó a 630 nm utilizando un lector de placas (lector de microplacas BioTek) y se determinaron los valores de MIC.

5 La Tabla 2 muestra los valores de CIM para las distintas sales de HE-Na probadas para *C. perfringens* en RCM con 0,15% de agar. El número entre paréntesis es el número de repeticiones experimentales. La concentración inhibitoria mínima (CIM) se define como la concentración más baja del compuesto de prueba que impidió el crecimiento bacteriano.

Tabla 2. Valores MIC

Valores de CIM de los HEs contra *Clostridium perfringens*

Sal HE-Na	Valores MIC (% p/v)
C ₆ HE Na	>1,0 (3X)
C ₈ HE-Na	0,063 (3X)
C ₁₀ HE-Na	0,016 (3X)
C ₁₂ HE-Na	< 0,008 (3X)
C ₁₄ HE-Na	<0,008 (3X)

Se determinó que los valores de MIC para las sales C₁₂ y C₁₄ HE-Na eran inferiores a la concentración de prueba más baja en el experimento anterior.

Ejemplo 3: Ensayo de difusión en disco de papel

10 La actividad antimicrobiana de cada uno de los C₁₂ HE y C₁₄ HE se determinó utilizando el procedimiento de difusión en disco de papel contra tres cepas bacterianas conocidas con importancia para la salud intestinal. Se preparó una placa de agar de medios selectivos para cada cepa bacteriana como se indica a continuación.

Cepa	Medios selectivos (placas de agar)	Superposición (agar blando)
<i>Lactobacillus casei</i>	de Man, Rogosa y Sharpe (MRS)	MRS
<i>Clostridium perfringens</i>	Agar soja tríptico (TSA) con tioglicolato	TSA con tioglicolato
<i>Enterococcus cecorum</i>	Agar sangre	Infusión cardíaca cerebral

15 Las placas de agar solidificadas se cubrieron con agar blando (50°C) después de inocular con cada una de las cepas (~100 µL de cultivo con 10⁸cfu/mL). Las placas se dejaron solidificar a temperatura ambiente. Se empaparon discos de papel de aproximadamente 8 mm con 20 µl de tampón estéril (Control) o diferentes concentraciones (es decir, 1, 0,5, 0,25, 0,125, 0,0625, 0,03125, 0,015, 0,008% p/v en tampón estéril) de cada producto y se colocaron en las placas solidificadas. Todas las placas se incubaron a 37°C durante 24 h y se midieron las zonas de inhibición. La prueba se repitió dos veces para cada producto por organismo.

20 Se utilizó el índice de actividad antimicrobiana (*I*) para comparar la actividad de los productos, donde *I* (mm³/µg) es el Volumen (mm³) de zona de inhibición / µg del producto. Cuanto mayor sea el valor de *I*, más potente será el producto. *I* se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$I = \frac{V}{MIC}$$

$$V = \frac{2}{3} \pi r^3$$

25

en las que *r* es el radio de la zona de inhibición a la concentración inhibitoria mínima (MIC).

Los resultados del ensayo de difusión en disco de papel mostraron que el C₁₄ HE tenía una mejor actividad antimicrobiana contra *C. perfringens* en comparación con el C₁₂ HE (FIG. 1).

Ejemplo 4: Ensayo de medios nutritivos in vitro (TSA-Tioglicolato)

5 Para este ensayo, se inocularon tubos estériles de caldo de TSA-tioglicolato con 250 µl de C₁₂ HE o C₁₄ HE (2% p/v) y cultivo de *C. perfringens* (~100 µl de cultivo con 10⁸ ufc/mL). Se estableció un control positivo con Bacitracina, que es un antibiótico utilizado contra la enteritis necrótica (causada por *C. perfringens*), tanto terapéutica como profilácticamente. Los tubos se incubaron durante la noche en condiciones anaeróbicas y se determinaron los recuentos de *C. perfringens* (ufc/mL).

Los resultados mostraron una inhibición completa del crecimiento de *C. perfringens* por C₁₄ HE y C₁₂ HE, un efecto similar al de la Bacitracina.

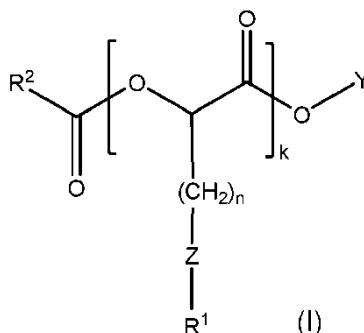
Ejemplo 5: Ensayo in vitro del buche, proventricular e íleon

10 Se realizaron ensayos *in vitro* que simulan las condiciones del buche, proventrículo e íleon del sistema digestivo aviar. El sobrenadante de la digesta del alimento para el buche, el proventrículo y el íleon se obtuvo según el procedimiento descrito por Annett et al., 2002 (Avian Pathology 2002, 31: 599- 602). Se mezclaron aproximadamente 3 mL de sobrenadante con 6 mL de TSA-tioglicolato estéril y 100 µL de cultivo de *C. perfringens* (10⁸ ufc/mL), así como 250 µL de solución al 2% p/v de C₁₂ HE o C₁₄ HE. (Se utilizó la bacitracina como control positivo) Tras incubar
15 la mezcla durante 24 horas, se recogieron muestras de cada tubo, se hicieron diluciones en serie en solución salina normal estéril y se colocaron en TSA con tioglicolato para medir las UFC. Se realizaron tres réplicas de cada producto para cada ensayo.

20 Los resultados se presentan en la FIG. 2. En el ensayo de buche, C₁₄ HE, C₁₂ HE y Bacitracina mostraron una inhibición completa del crecimiento de *C. perfringens*. C₁₄ HE y C₁₂ HE fueron eficaces contra *C. perfringens* en el ensayo proventricular, mientras que la bacitracina no fue eficaz (los recuentos fueron similares a los del tampón). En el ensayo de íleon, la C₁₄ HE y la C₁₂ HE no produjeron una reducción completa (~4 log₁₀ de reducción) de *C. perfringens*, mientras que la Bacitracina produjo una reducción casi completa. En este ensayo, los valores de pH de los sobrenadantes del buche, proventricular e íleon fueron de 5,34, 2,54 y 7,01, respectivamente.

REIVINDICACIONES

1. Una composición antimicrobiana que comprende al menos un compuesto de Fórmula (I) y al menos un agente elegido entre un aceite esencial, un quelato metálico, un mineral, un aminoácido, un ácido orgánico, una vitamina, un antioxidante, un ácido graso poliinsaturado, un prebiótico, un probiótico, un simbiótico, una enzima, un ionóforo, un aglutinante de micotoxinas, un agente antiparasitario, un antibiótico, un extracto de hierbas, un pigmento, o una combinación de los mismos, teniendo el compuesto de Fórmula (I) la siguiente estructura:



en la que:

- 10 R¹ es metilo;
 R² es un alquilo C₇-C₁₆;
 Y es hidrógeno o un metal alcalino;
 Z es azufre;
 k es un número entero de 1 a 10; y
 n es 2.
- 15 2. La composición antimicrobiana de la reivindicación 1, en la que el aceite esencial se elige entre canela, lavanda, orégano, romero o tomillo; el quelato metálico es un quelato de aminoácido o un quelato de ácido orgánico de calcio, cromo, cobre, hierro, magnesio, manganeso, selenio o zinc; el mineral es una sal, un quelato o un complejo de calcio, cromo, cobre, yodo, hierro, magnesio, manganeso, molibdeno, fósforo, potasio, selenio o zinc; la enzima se elige entre fitasas, proteasas o carbohidrasas; el ionóforo se elige entre la bambemicina, el decoquinato, el declazuril, el lasalocid, la maduramicina, la monensina, la narasina, la nicarazina, la nistatina, la robenidina, la salinomicina o la semduramicina; el aglutinante de micotoxinas se elige entre carbón vegetal, carbón activado, filosilicatos, tectosilicatos, aluminosilicatos, bentonitas, zeolitas, clinoptilolitas, montmorillonitas, celulosa, glucomananos, peptidoglicanos, colestiramina, polivinilpirrolidona extractos de pared celular de levadura o extractos bacterianos, y el antibiótico se elige entre bacitracina, carbadox, ceftiofur, enrofloxacin, florfenicol, laidlomycin, linomicina, oxitetraciclina, roxarsona, tilmicosina, tilosina o virginamicina.
- 20 3. La composición antimicrobiana de la reivindicación 1 o 2, que comprende además al menos un agente nutritivo elegido entre una fuente de hidratos de carbono, una fuente de grasa, una fuente de proteínas, un aminoácido, un alfa-hidroxiácido o una combinación de los mismos.
- 30 4. Un compuesto de Fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 para su uso como medicamento antimicrobiano para inhibir el crecimiento de al menos un microbio, comprendiendo el uso la puesta en contacto del microbio con una cantidad efectiva de al menos un compuesto de Fórmula (I).
5. El compuesto para su uso de la reivindicación 4, en el que el microbio es una bacteria grampositiva.
6. El compuesto para su uso de la reivindicación 4 o 5, en el que el microbio está dentro de un órgano del tubo digestivo o en una superficie de un sujeto.
- 35 7. El compuesto para su uso de la reivindicación 6, en el que el compuesto de Fórmula (I) se administra por vía oral al sujeto.
8. El compuesto para su uso de la reivindicación 6, en el que el compuesto de Fórmula (I) se aplica tópicamente al sujeto.
- 40 9. El compuesto para su uso de la reivindicación 7 u 8, en el que el compuesto de Fórmula (I) forma parte de una composición; opcionalmente, en el que la composición comprende además al menos un agente elegido entre un aceite esencial, un quelato metálico, un mineral, un aminoácido, un ácido orgánico, una vitamina, un antioxidante, un ácido graso poliinsaturado, un prebiótico, un probiótico, un simbiótico, una enzima, un ionóforo, un aglutinante de micotoxinas, un agente antiparasitario, un antibiótico, un extracto de hierbas, un pigmento o una combinación de los mismos.

10. El compuesto para su uso de la reivindicación 7, en el que el compuesto de Fórmula (I) forma parte de una composición para piensos de animales; opcionalmente, en el que la composición para piensos de animales comprende al menos un agente nutritivo elegido entre una fuente de hidratos de carbono, una fuente de grasa, una fuente de proteínas, un aminoácido, un alfa-hidroxiácido o una combinación de los mismos.
- 5 11. El compuesto para su uso de la reivindicación 10, en el que la composición para piensos de animales comprende además al menos un agente elegido entre un aceite esencial, un quelato metálico, un mineral, un aminoácido, un ácido orgánico, una vitamina, un antioxidante, un ácido graso poliinsaturado, un prebiótico, un probiótico, un simbiótico, una enzima, un ionóforo, un aglutinante de micotoxinas, un agente antiparasitario, un antibiótico, un extracto de hierbas, un pigmento o una combinación de los mismos.
- 10 12. El compuesto para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, en el que el sujeto es un ser humano, cerdo, aves de corral, rumiantes, animales de compañía u organismos acuáticos.
13. Un procedimiento para inhibir el crecimiento de al menos un microbio, comprendiendo el procedimiento la puesta en contacto del microbio con una cantidad efectiva de al menos un compuesto de Fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, a condición de que el procedimiento no sea un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia.
- 15 14. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que el microbio es una bacteria grampositiva.
15. El procedimiento de la reivindicación 13 o 14, en el que el microbio está dentro o en la superficie de un objeto; opcionalmente, en el que el objeto es un alimento para un ser humano o un pienso para un animal, un producto alimenticio para un ser humano o un pienso para un animal, un equipo de preparación de alimentos para un ser humano o un pienso para un animal, un material de envasado de alimentos para un ser humano o un pienso para un animal, un equipo de atención sanitaria, dispositivos médicos o un envase para productos domésticos, sanitarios o industriales.
- 20

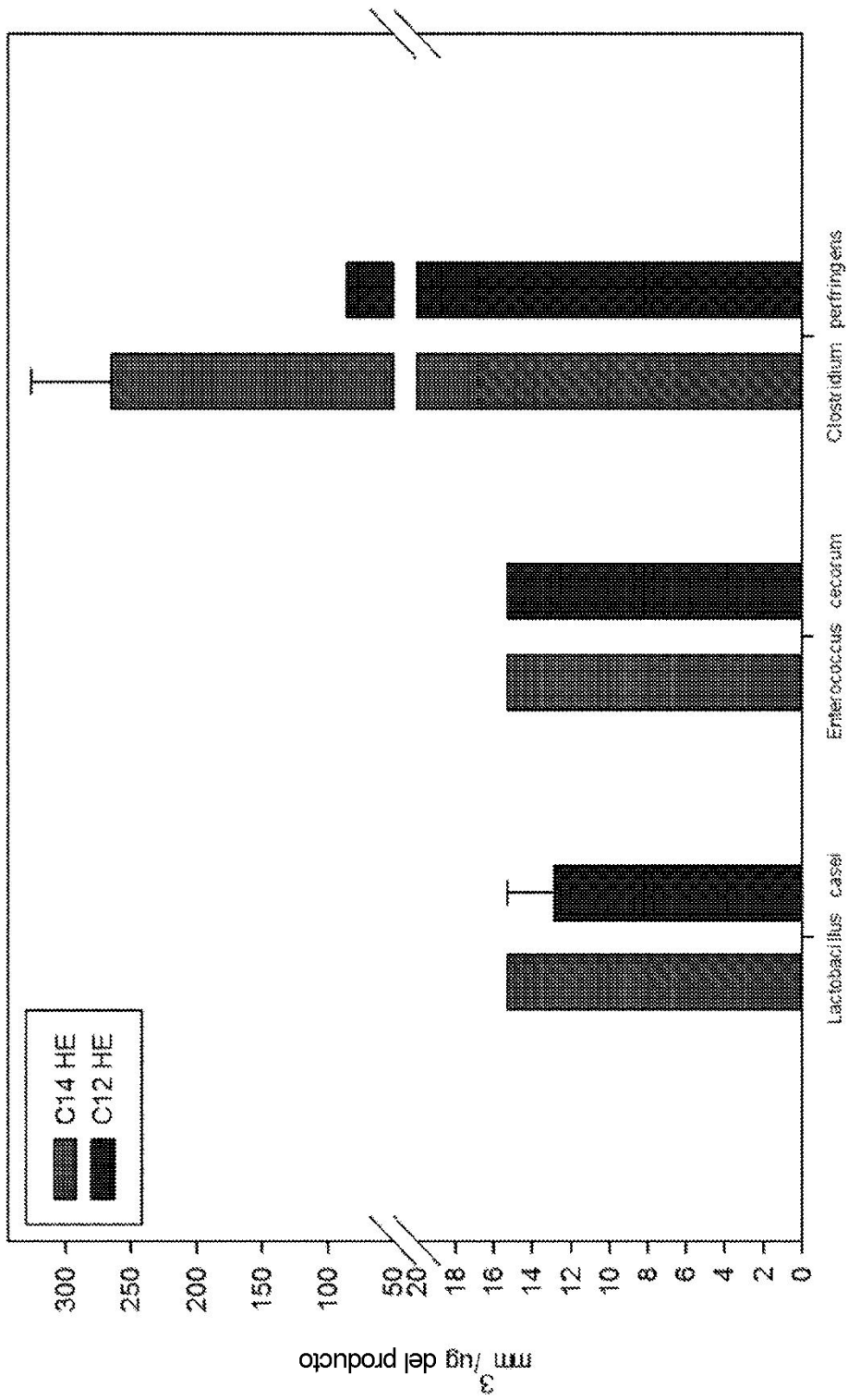


FIG. 1

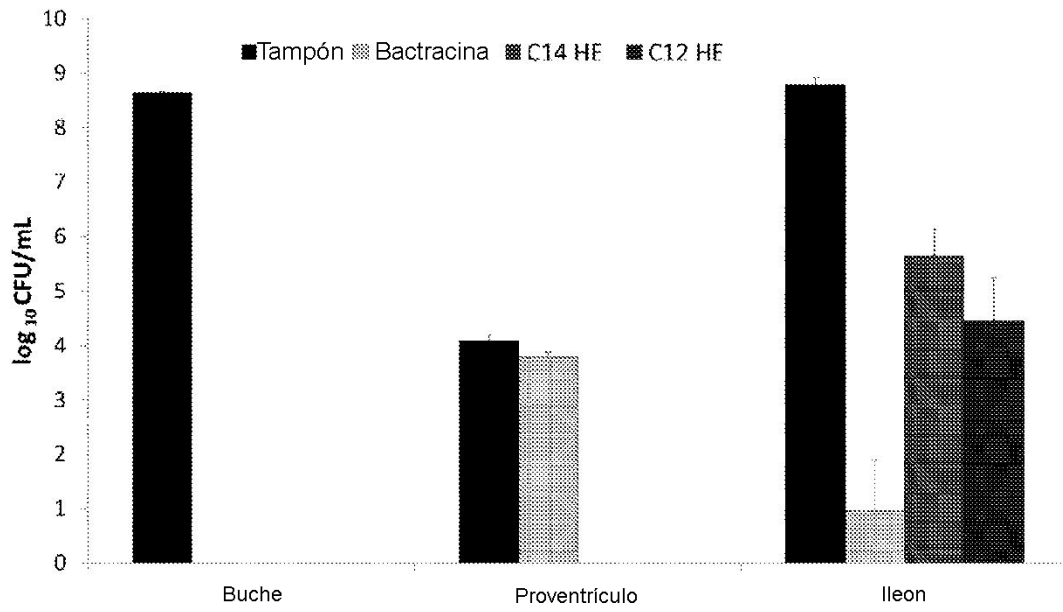


FIG. 2