

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 986**

51 Int. Cl.:

A23L 1/275 (2006.01)

A23K 1/16 (2006.01)

C07C 403/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2010 E 10708180 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2013 EP 2403364**

54 Título: **Procedimiento para la obtención de disoluciones de derivados de astaxantina**

30 Prioridad:

05.03.2009 EP 09154436

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

04.04.2013

73 Titular/es:

**BASF SE (100.0%)
67056 Ludwigshafen, DE**

72 Inventor/es:

**FELDTHUSEN JENSEN, JESPER;
KÖPSEL, CHRISTIAN;
BRANDS, MARIO;
ENGEL, ROBERT;
PELLETIER, WOLF;
END, LUTZ y
GOTTSCHALK, THOMAS**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 399 986 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).

DESCRIPCION

Procedimiento para la obtención de disoluciones de derivados de astaxantina

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de disoluciones de derivados de astaxantina en aceites apropiados para productos alimenticios, así como a un procedimiento para la obtención de piensos.

5 Astaxantina (3,3'-dihidroxi- β , β -carotin-4,4'-diona) y sus derivados, en especial sus ésteres, son interesantes como aditivos a productos alimenticios y piensos. De este modo, la astaxantina se emplean en gran extensión en la cría de peces comestibles en cultivos acuáticos (piscifactorías) como aditivo a piensos. Debido a la propiedad vitamínica de astaxantina y sus derivados, éstos actúan ventajosamente sobre la salud de los peces en los cultivos acuáticos, y fomentan su fertilidad. Además, astaxantina y sus derivados ocasionan una intensificación de la coloración de carne
10 y piel de los peces, lo que no es deseable en último término por motivos estéticos y culinarios.

Son problemáticas la baja solubilidad en agua de astaxantina y sus derivados, y su mala biodisponibilidad, que acompaña a la misma. Por este motivo, astaxantina y sus derivados no se pueden emplear como tales, sino que se deben transformar en una formulación que garantiza una biodisponibilidad suficiente de estas sustancias. No obstante, debido a la inestabilidad química de astaxantina y sus derivados, la formulación de estos compuestos
15 constituye un desafío especial.

Para diversos fines de aplicación, en especial para la obtención de piensos, en principio se ha mostrado ventajoso poner a disposición astaxantina o sus derivados en forma de disoluciones diluidas en aceites líquidos, apropiados para productos alimenticios. Estas disoluciones diluidas se pueden emplear entonces en la obtención de piensos, y garantizan una suficiente biodisponibilidad en el pienso.

20 En la obtención de tales disoluciones, la mala cinética de disolución de astaxantina se muestra problemática.

La WO 03/102116 describe disoluciones oleaginosas de carotenoides, como astaxantina. Su obtención se efectúa mediante disolución del carotenoide en un disolvente orgánico, como N-metilpirrolidona, en presencia de un agente dispersante lipófilo, y eliminación del disolvente. El polvo obtenido se disuelve entonces en un aceite, a modo de ejemplo aceite de pescado. Este procedimiento es relativamente costoso, y requiere mayores cantidades de coloides de protección.
25

La WO 2006/125591 describe la obtención de disoluciones de carotenoide oleaginosas, a modo de ejemplo disoluciones de astaxantina, poniéndose a disposición en primer lugar una suspensión de carotenoide en la fase oleaginosa, calentándose la suspensión durante un tiempo breve a temperaturas elevadas, por ejemplo en el intervalo de 100 a 230°C, para disolver el carotenoide, y mezclándose la disolución caliente con un aceite frío. Para la obtención de disoluciones oleaginosas de astaxantina se aplican generalmente temperaturas por encima de 160°C. Este procedimiento está vinculado a una serie de inconvenientes. Por una parte, el calentamiento debido a la labilidad química de carotenoides conduce, entre otras, a una isomerización cis-trans indeseable de los dobles enlaces exocíclicos, y con ello a una pérdida de actividad. Además, la puesta a disposición de suspensiones oleaginosas de astaxantina mediante molturado de astaxantina en aceite se muestra problemática.
30

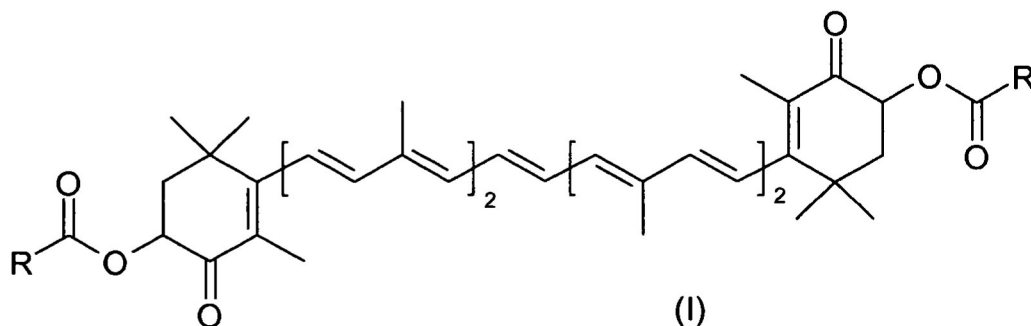
35 La presente invención toma como base la tarea de poner a disposición un procedimiento que permita incorporar astaxantina o el derivado de astaxantina en un aceite apropiado para productos alimenticios, que evita los inconvenientes del estado de la técnica, en especial un procedimiento que posibilite una incorporación del derivado de astaxantina en un aceite apropiado para productos alimenticios mediante aplicación de temperaturas elevadas o mayores cantidades de emulsionantes lipófilos.

40 La solicitud de patente internacional precedente PCT/EP2008/061384 describe un procedimiento para la obtención de disoluciones oleaginosas de astaxantina en aceites apropiados para productos alimenticios, en los que determinados derivados de astaxantina de la fórmula I indicada a continuación se transforman en una suspensión en un aceite comestible, presentando las partículas del derivado de astaxantina en la suspensión un diámetro de partícula promedio en volumen, determinado mediante difracción de Fraunhofer, en el intervalo de 0,5 a 50 μ m.
45 Estas suspensiones son típicamente líquidas a temperaturas de 25°C, y se pueden diluir fácilmente con aceites líquidos, apropiados para productos alimenticios, disolviéndose los derivados de astaxantina empleados rápidamente en el aceite empleado para la dilución en base a su cinética de disolución ventajosa y al tamaño de partícula reducido, sin que se requiera la aplicación de temperaturas por encima de 100°C y/o mayores cantidades de emulsionantes.

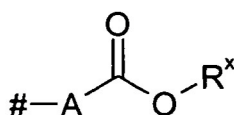
50 Sorprendentemente, ahora se descubrió que los derivados de astaxantina de la fórmula I definidos a continuación, así como derivados de astaxantina, que están constituidos en al menos un 70 % en peso por al menos un compuesto de la fórmula I, presentan las ventajas conocidas por la PCT/EP2008/061384 también si se pone a disposición los mismos en forma de una disolución o suspensión de derivado de astaxantina en un disolvente

orgánico apropiado para productos alimenticios, constituido por oxígeno, hidrógeno y carbono, que es seleccionado entre alcoholes con 2 a 6 átomos de carbono, ésteres de alquilo con 1 a 4 átomos de carbono de ácidos carboxílicos alifáticos con 1 a 4 átomos de carbono y cetonas alifáticas con 3 a 6 átomos de carbono.

5 Los derivados de astaxantina empleados según la invención están constituidos en al menos un 70 % en peso por un compuesto de la fórmula I



donde R representa un resto de la fórmula



10 donde # significa el enlace al grupo carbonilo, A representa $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$, y R^x representa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono.

Tales derivados de astaxantina y procedimientos para su obtención son conocidos por la WO 03/066583 A1.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de una disolución de un derivado de astaxantina en un aceite apropiado para productos alimenticios, que comprende los siguientes pasos:

15 i) puesta a disposición de una suspensión o disolución del derivado de astaxantina en un disolvente orgánico, constituido por oxígeno, hidrógeno y carbono, apropiado para productos alimenticios, que es seleccionado entre alcoholes con 2 a 6 átomos de carbono, ésteres de alquilo con 1 a 4 átomos de carbono de ácidos carboxílicos alifáticos y cetonas alifáticas con 3 a 6 átomos de carbono,

20 ii) incorporación de la disolución o suspensión del derivado de astaxantina en un aceite apropiado para productos alimenticios, obteniéndose una disolución de derivado de astaxantina; estando constituido el derivado de astaxantina por al menos un compuesto de la fórmula I en al menos un 70 % en peso, preferentemente en al menos un 80 % en peso, en especial en al menos un 90 % en peso, y especialmente en al menos un 96 % en peso.

25 La invención está unida a una serie de ventajas. Por una parte, bajo aplicación del procedimiento según la invención se pueden obtener de manera sencilla disoluciones de derivados de astaxantina en aceites líquidos, apropiados para productos alimenticios, mediante dilución de la suspensión o disolución de derivado de astaxantina, obtenida en el paso i), con el aceite apropiado para productos alimenticios. Al contrario que en el procedimiento descrito en la WO 2006/125591, a tal efecto no se requiere la aplicación de temperaturas por encima de 100°C. Con el procedimiento según la invención se pueden obtener más bien disoluciones diluidas de derivado de astaxantina en el aceite a temperaturas por debajo de 100°C, en especial un máximo de 90°C, o incluso un máximo de 70°C, o un máximo de 30 50°C, por ejemplo a temperaturas en el intervalo de 10 a 90°C, en especial 20 a 70°C, o 30 a 50°C. Debido a las bajas temperaturas, las disoluciones de derivado de astaxantina obtenibles de este modo se distinguen por una fracción muy elevada de isómeros todo-trans, que se sitúa generalmente en un 70 %, con frecuencia por encima de 80 %, en especial por encima de 90 %, referido al derivado de astaxantina contenido en la formulación. Además, bajo empleo de derivados de astaxantina, que están constituidos en al menos un 70 % en peso por al menos un 35 compuesto de la fórmula I, se pueden obtener disoluciones o suspensiones en los disolventes citados con anterioridad mucho más fácilmente que en el caso de empleo de la propia astaxantina o de otros derivados de astaxantina diferentes a los mismos, como diacetato de astaxantina o disuccinato de astaxantina.

Las formulaciones sólidas según la invención, además de una buena aptitud para dilución en los aceites apropiados para productos alimenticios, tienen la ventaja de una aptitud para manejo mejorada y una estabilidad mejoradas en comparación con las suspensiones líquidas conocidas por la PCT/EP2008/061384.

5 En la fórmula I, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono representa un resto hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, con 1 a 4 átomos de carbono, como metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

Ambos restos R en la fórmula I pueden ser iguales o diferentes y son preferentemente idénticos.

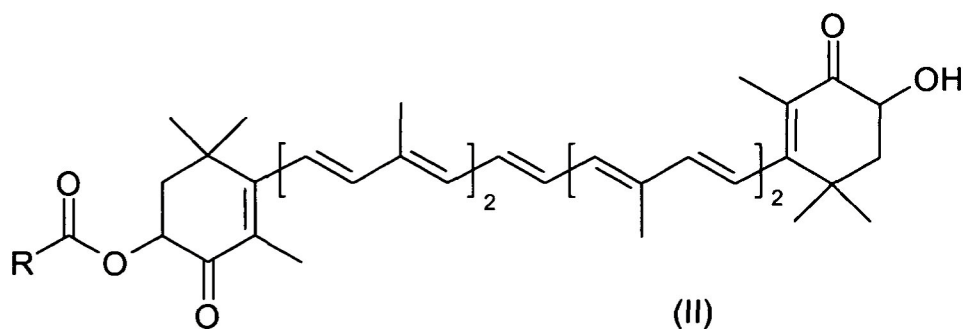
A representa preferentemente 1,2-etanodiilo. R^x representa preferentemente metilo o etilo.

10 Los compuestos de la fórmula I donde A en el resto R representa 1,2-etanodiilo, también se denominan disuccinatos de dialquilo a continuación. Entre éstos es especialmente preferente el succinato de dimetilo.

15 Los compuestos de la fórmula I, ya que los átomos de carbono que portan el grupo O-C(O)R son centros de asimetría, forman diastereómeros y enantiómeros, esto es, la forma 3R,3'S y la forma 3S,3'R y la forma 3R,3'R, y la forma 3S,3'S. En tanto los restos R en la fórmula I sean iguales, la forma 3R,3'S y la forma 3S,3R son idénticas y aquirales (forma meso), y la forma 3S,3'S y la forma 3R,3'R forman el par de enantiómeros. Para la invención se pueden emplear tanto los enantiómeros y diastereómeros puros, así como mezclas de los diastereómeros citados anteriormente, por ejemplo una mezcla racémica de la forma 3S,3'S y de la forma 3R,3'R, como también una mezcla de la forma meso con la forma 3S,3'S y/o la forma 3R,3'R, o una mezcla de la forma meso y el racemato de la forma 3S,3'S y de la forma 3R,3'R. En un acondicionamiento preferente de la invención, el compuesto de la fórmula I se emplea en la forma 3S,3'S o una mezcla de la forma 3S,3'S con una o varias formas de compuesto de la fórmula I, donde la forma 3S,3'S constituye al menos un 80 % en peso, en especial al menos un 90 % en peso, referido a la cantidad total de compuesto de la fórmula I. En otra forma preferente de la invención, el compuesto de la fórmula I se emplea en la forma 3R,3'R, o una mezcla de la forma 3R,3'R con una o varias formas de compuesto de la fórmula I, donde la forma 3R,3'R constituye al menos un 80 % en peso, en especial al menos un 90 % en peso, referido a la cantidad total de compuesto de la fórmula I.

25 Las disoluciones obtenidas en el paso i) contienen generalmente un 0,5 a un 50 % en peso, en especial un 1 a un 30 % en peso, y especialmente un 1,5 a un 25 % en peso, referido al peso total de la formulación, de al menos un derivado de astaxantina, que está constituido por un derivado de astaxantina de la fórmula I en al menos un 70 % en peso, frecuentemente en al menos un 80 % en peso, preferentemente en al menos un 90 % en peso, en especial en al menos un 96 % en peso, referido a la cantidad total de derivado de astaxantina en el preparado. En el caso de suspensiones, la concentración se sitúa preferentemente en el intervalo de un 1 a un 50 % en peso, en especial en el intervalo de un 2 a un 30 % en peso, y especialmente en el intervalo de un 3 a un 25 % en peso, referido al peso total de la suspensión. En el caso de disoluciones, la concentración del derivado de astaxantina no sobrepasará por regla general un 10 % en peso, frecuentemente un 7 % en peso, y en especial un 5 % en peso, y se sitúa típicamente en el intervalo de un 0,5 a un 10 % en peso, frecuentemente un 1 a un 7 % en peso, en especial en un 1,5 a un 5 % en peso.

40 Por regla general, el derivado de astaxantina empleado en el paso i) presenta una pureza, referida al isómero todo-trans mostrado en la fórmula I, de al menos un 70 % en peso, frecuentemente al menos un 80 % en peso, preferentemente al menos un 90 % en peso. Además de todos los isómeros todo-trans, el derivado de astaxantina puede contener también fracciones de compuestos de astaxantina de la fórmula I, en los que uno o varios dobles enlaces de los isómeros todo-trans representados en la fórmula I presentan configuración cis. La cantidad total de isómero todo-trans de la fórmula I e isómeros cis de la fórmula I asciende generalmente al menos a un 80 % en peso, frecuentemente al menos un 90 % en peso, en especial al menos un 96 % en peso. Además del isómero todo-trans de la fórmula I e isómeros cis eventuales, el derivado de astaxantina puede contener también otros carotenoides, no sobrepasando la fracción de estas impurezas generalmente un 30 % en peso, frecuentemente un 20 % en peso, en especial un 10 % en peso, de modo especialmente preferente un 4 % en peso, referido a la cantidad total de derivado de astaxantina empleado. En el caso de estas impurezas se trata en primer término de semiésteres de astaxantina, es decir, compuestos de la fórmula II mostrada a continuación



donde R tiene los significados citados anteriormente, o bien se trata de isómeros cis, así como de la propia astaxantina, adonirubina y/o semi-astacina.

5 En el paso i) se emplea en especial un derivado de astaxantina, que cumple los requisitos planteados en una astaxantina autorizada para productos alimenticios, en especial para piensos, es decir, que contiene menos de un 4 % en peso de carotenoides que son distintos de astaxantina y sus derivados, y que presenta un contenido en metales pesados de un máximo de 10 ppm, que está constituido por un compuesto de astaxantina de la fórmula I en al menos un 70 % en peso, frecuentemente en al menos un 80 % en peso, preferentemente en al menos un 90 % en peso, en especial en al menos un 96 % en peso, referido a la cantidad total de derivado de astaxantina, estando
10 constituido el derivado de astaxantina empleado en el paso i) por al menos un 70 % en peso, frecuentemente al menos un 80 % en peso, y preferentemente al menos un 90 % en peso por el isómero todo-trans.

En el caso de las composiciones obtenidas en el paso a) se trata de suspensiones o disoluciones del derivado de astaxantina en un disolvente orgánico apropiado para productos alimenticios.

15 En el sentido de la invención se entiende por una sustancia autorizada para productos alimenticios una sustancia autorizada para la nutrición animal y/o humana. En este caso y a continuación, el concepto "producto alimenticio" comprende productos alimenticios para la nutrición humana (= alimentos) y productos alimenticios para la nutrición animal (= piensos).

Según la invención, los disolventes orgánicos son seleccionados entre

20 - alcoholes con 2 a 6 átomos de carbono, como por ejemplo etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 2-metil-1-propanol, 3-metil-1-butanol, 1-pentanol y sus mezclas;

- ésteres de alquilo con 1 a 4 átomos de carbono de ácidos carboxílicos alifáticos con 1 a 4 átomos de carbono, como por ejemplo los ésteres de metilo, etilo, n-propilo, iso-butilo, n-butilo, 2-butilo o iso-butilo de ácido fórmico, de ácido acético, de ácido propiónico o de ácido butírico, como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, formiato de etilo y sus mezclas; así como

25 - cetonas alifáticas, en especial no cíclicas, con 3 a 6 átomos de carbono, como acetona, metiletilcetona, isobutylmetilcetona y sus mezclas; así como

- mezclas de los disolventes citados anteriormente a partir de diversas clases de disolventes citados anteriormente.

30 Según una primera forma de ejecución, el disolvente orgánico empleado en el paso i) contiene al menos uno de los alcoholes con 2 a 6 átomos de carbono citados anteriormente como componente principal, es decir, en al menos un 50 % en peso, en especial en al menos un 70 % en volumen, y especialmente en al menos un 90 % en volumen.

Según una segunda forma de ejecución, el disolvente orgánico empleado en el paso i) contiene al menos uno de los ésteres de alquilo con 1 a 4 átomos de carbono de ácidos carboxílicos alifáticos con 1 a 4 átomos de carbono como componente principal, es decir, en al menos un 50 % en volumen, en especial en al menos un 70 % en volumen, y especialmente en al menos un 90 % en volumen.

35 Según una tercera forma de ejecución, el disolvente orgánico empleado en el paso i) contiene al menos una de las cetonas citadas anteriormente como componente principal, es decir, en al menos un 50 % en volumen, en especial en al menos un 70 % en volumen, y especialmente en al menos un 90 % en volumen.

Preferentemente, el disolvente orgánico empleado en el paso i) presenta menos de un 5 % en volumen, referido a la cantidad total de disolvente, y en especial no presenta disolvente orgánico diferente a los disolventes orgánicos

citados anteriormente. El disolvente orgánico empleado en el paso i) puede contener cantidades reducidas de agua, que no sobrepasan, no obstante, un 10 % en volumen, referido a la cantidad total de disolvente.

En las composiciones obtenidas en el paso i), el derivado de astaxantina se puede presentar en forma disuelta en dispersión molecular y/o en forma suspendida. En tanto el derivado de astaxantina se presente en forma suspendida al menos parcialmente, por regla general en al menos un 10 % en peso, frecuentemente en al menos un 50 % en peso, en especial en al menos un 80 % en peso, o al menos un 90 % en peso, referido a la cantidad total de derivado de astaxantina, aquí y a continuación se habla de suspensiones. En dependencia de la solubilidad del derivado de astaxantina en el disolvente empleado y de la temperatura de la suspensión, la suspensión contiene también fracciones disueltas de derivado de astaxantina, situándose la concentración de derivado de astaxantina disuelto generalmente por debajo de 1000 ppm.

En el caso de suspensiones de derivado de astaxantina se ha mostrado ventajoso que al menos un 80 % en peso, en especial al menos un 90 % en peso de partículas de derivado de astaxantina presenten un diámetro de partícula por debajo de 100 μm , en especial por debajo de 70 μm , y especialmente por debajo de 50 μm . En este caso se ha mostrado ventajoso que las partículas de derivado de astaxantina en la suspensión presenten un diámetro de partícula promedio en volumen (valor $D_{4,3}$) en el intervalo de 0,2 a 50 μm , en especial en el intervalo de 0,3 a 30 μm , y especialmente en el intervalo de 0,5 a 20 μm . Se entiende por diámetro de partícula promedio en volumen el diámetro de partícula promedio en volumen determinado por medio de difracción de Fraunhofer en una suspensión diluida al 0,01 hasta al 0,1 % en peso, especialmente al 0,05 % en peso.

Además del derivado de astaxantina, las suspensiones o disoluciones puestas a disposición en el paso i) pueden contener también otros componentes, como los que son apropiados y se aplican habitualmente para estos fines. Entre estos cuentan agentes dispersantes lipófilos, antioxidantes (estabilizadores de oxidación) y similares. Son ejemplos de antioxidantes tocoferoles, como α -tocoferol, palmitato de α -tocoferol, acetato de α -tocoferol, terc-butilhidroxitolueno, terc-butilhidroxianisol, ácido ascórbico, sus sales y ésteres, como por ejemplo ascorbato sódico, ascorbato de calcio, fosfato de ascorbilo y palmitato de ascorbilo, y etoxiquina. Los antioxidantes, en tanto sean deseables, están contenidos en las formulaciones según la invención típicamente en cantidades de un 0,01 a un 10 % en peso, referido al peso total de disolución o suspensión dispuesta en el paso i). Agentes dispersantes lipófilos típicos son palmitato de ascorbilo, éster de ácido graso de poliglicerina, como 3-poliiricinoleato de poliglicerina (PGPR90), éster de ácido graso de sorbitano, en especial éster de ácido graso con 10 a 20 átomos de carbono de sorbitano, como por ejemplo mono- y diéster de ácido graso con 10 a 28 átomos de carbono de sorbitano, como monolaurato de sorbitano, monooleato de sorbitano y monoestearato de sorbitano (SPAN60), ésteres de ácido graso de sorbitano etoxilados, como monooleato de sorbitano PEG(20), monoésteres de ácido láctico con ácidos grasos saturados con 10 a 24 átomos de carbono, ésteres sacáricos de ácidos grasos saturados con 16 a 28 átomos de carbono, ésteres de ácido graso de propilenglicol, así como fosfolípidos, como lecitina. Los agentes dispersantes lipófilos, en tanto sean deseables, están contenidos en la composición típicamente en cantidades de un 0,01 a un 10 % en peso, referido a la cantidad total de disolución o suspensión dispuesta en el paso i). Los agentes dispersantes lipófilos, en tanto sean deseables, se emplean habitualmente en cantidades de 0,1 a 10 partes en peso, referido a 1 parte en peso de derivado de astaxantina. En una forma preferente de ejecución de la invención, la disolución o suspensión dispuesta en el paso i) no contiene esencialmente agente dispersante lipófilo, es decir, contiene menos de un 0,5 % en peso, en especial menos de un 0,1 % en peso, referido al peso total de la disolución o suspensión.

La obtención de la disolución o suspensión en el disolvente orgánico se puede efectuar de modo habitual en sí mediante disolución o suspensión del derivado de astaxantina, y en caso dado otros componentes, en el disolvente orgánico, en caso dado bajo acción de fuerzas de cizallamiento y/o aplicación de temperaturas elevadas.

El disolvente orgánico empleado para la obtención de la suspensión, o bien disolución, puede contener antioxidantes, por ejemplo tocoferoles, como α -tocoferol o palmitato de ascorbilo y/o agentes dispersantes lipófilos, preferentemente en las cantidades indicadas anteriormente. Además, el disolvente puede contener también cantidades reducidas de agua emulsionada o disuelta, pero preferentemente no más de un 10 % en peso, en especial no más de un 1 % en peso, referido a la cantidad total de disolvente empleado.

Según una forma de ejecución preferente, la puesta a disposición de la suspensión se efectúa por medio de molturado del derivado de astaxantina, que presenta la pureza citada anteriormente. A tal efecto, por regla general, el derivado de astaxantina se suspende en primer lugar en el disolvente orgánico, obteniéndose una suspensión groseramente dividida de derivado de astaxantina, y desmenuzándose a continuación las partículas en un dispositivo apropiado para el molturado al tamaño de partícula deseado. Como dispositivos para el molturado se pueden emplear dispositivos habituales conocidos por el especialista, a modo de ejemplo molinos de bolas, molinos de perlas o molinos coloidales, que son refrigerables en caso dado.

El molturado se efectúa típicamente a temperaturas por debajo del punto de ebullición del disolvente orgánico, en especial por debajo de 70°C, o por debajo de 50°C, frecuentemente en el intervalo de 10 a 70°C, y en especial en el intervalo de 20 a 50°C. En caso dado, el molturado se lleva a cabo bajo refrigeración.

El molturado se lleva a cabo hasta que se ha alcanzado el tamaño de partícula deseado. Preferentemente se continúa el molturado hasta que las partículas del derivado de astaxantina en la suspensión presentan un diámetro de partícula promedio en volumen en el intervalo de 0,2 a 50 μm , en especial en el intervalo de 0,3 a 30 μm , y especialmente en el intervalo de 0,5 a 20 μm .

5 La disolución o suspensión de derivado de astaxantina obtenida en el paso i) se incorpora en un aceite apropiado para productos alimenticios, preferentemente líquido bajo condiciones de proceso, obteniéndose una disolución de derivado de astaxantina. A tal efecto, la disolución o suspensión del paso i) se empleará en una cantidad tal que resulta un contenido en derivado de astaxantina en la disolución del derivado de astaxantina en el aceite apropiado para productos alimenticios en el intervalo de 10 a 5000 ppm, en especial 20 a 2000 ppm, preferentemente 50 a 1000 ppm.

"Líquido bajo condiciones de proceso" significa que el aceite apropiado para productos alimenticios es líquido bajo las condiciones de incorporación de la disolución obtenida en el paso ii) en los componentes de la composición de piensos.

15 El aceite empleado en el paso ii) puede ser de origen sintético, mineral, vegetal o animal. Son ejemplos de aceites vegetales aceite de habas de soja, aceite de girasol, aceite de germen de maíz, aceite de semillas de linaza, aceite de colza, aceite de cardo, aceite de germen de trigo, aceite de arroz, aceite de coco, aceite de almendra, aceite de semillas de albaricoque, aceite de palma, aceite de palmiste, aceite de aguacate, aceite de yoyoba, aceite de avellana, aceite de nuez, aceite de cacahuete, aceite de pistacho, triglicéridos de ácidos grasos vegetales de cadena media (= C₈-C₁₀), ácidos grasos vegetales (los denominados aceites MCT), y aceites PUFA (PUFA = ácidos grasos poliinsaturados (polyunsaturated fatty acids), como ácido eicosapentanoico (EPA), ácido docosahexanoico (DHA) y ácido α -linolénico), además de triglicéridos semisintéticos, por ejemplo triglicéridos de ácido caprílico/ácido caprínico, como los tipos de migliol, además de aceite de parafina, poliisobutenos líquidos hidrogenados, escualano, escualeno, además de ácidos y grasas animales, como aceites de pescado, incluyendo aceite de caballa, arenque, atún, halibut, bacalao y salmón.

25 Son preferentes aceites vegetales y aceites de origen animal, que son líquidos a 40°C, en especial aceites vegetales, como aceite de habas de soja, aceite de girasol, aceite de cardo, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de semillas de linaza, aceite de colza, aceite de arroz, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de palma, aceite de palmiste, aceites PUFA, aceites MCT, además de aceites de pescado, así como mezclas de estos aceites.

30 En una forma preferente de ejecución de la invención, el aceite empleado en el paso ii) comprende al menos un aceite comestible, seleccionado entre aceite de maíz, aceite de girasol, aceite de habas de soja y aceite de pescado, en al menos un 50 % en peso, y en especial en al menos un 80 % en peso, referido a la cantidad total de aceite comestible empleado en el paso ii).

35 En el caso de los aceites empleados en el paso ii) se puede tratar de aceites refinados o aceites crudos, que contienen aún impurezas específicas de su procedencia, como proteínas, fosfato, sales de metales alcalino(térreos), y similares, en cantidades habituales. Los aceites empleados en el paso ii) pueden contener también cantidades reducidas de agua emulsionada o disuelta, pero preferentemente no más de un 10 % en peso, en especial no más de un 1 % en peso, referido a la cantidad total de aceite empleado en el paso ii).

40 La incorporación de la suspensión o disolución del paso i) en el aceite apropiado para productos alimenticios se efectúa generalmente mediante mezclado a temperaturas por debajo de 100°C, en especial un máximo de 80°C o un máximo de 70°C, o un máximo de 50°C. La incorporación de la composición obtenida en el paso i) en el aceite líquido se efectúa típicamente a temperaturas en el intervalo de 15 a 80°C, en especial en el intervalo de 20 a 70°C, y especialmente en el intervalo de 30 a 50°C.

45 En caso dado se calentará el aceite en el que se incorpora la composición de derivado de astaxantina obtenida en el paso i). Por regla general, la temperatura del aceite calentado se sitúa preferentemente en un máximo de 100°C, y en especial no asciende a más de 80°C o 70°C, y especialmente no más de 50°C, y se sitúa preferentemente en el intervalo de 25 a 80°C, en especial en el intervalo de 30 a 70°C, y especialmente en el intervalo de 30 a 50°C.

50 A modo de ejemplo, se puede proceder de manera que se disponga un aceite apropiado para productos alimenticios, que presenta preferentemente un punto de fusión de no más de 40°C, en un recipiente apropiado, en caso dado se calienta previamente a la temperatura deseada, y se añade al mismo la composición obtenida en el paso i) bajo entremezclado, pudiéndose efectuar la adición en una porción, en varias porciones o continuamente. La composición de derivado de astaxantina añadida se puede calentar previamente a la temperatura deseada, aunque esto no es necesario en principio.

La incorporación de la composición obtenida en el paso i) en el aceite apropiado para productos alimenticios se puede efectuar también de manera continua mediante el denominado mezclador Inline, es decir, dispositivos de

mezclado que funcionan continuamente, por ejemplo mezcladores estáticos o mezcladores dinámicos. Son ejemplos de mezcladores estáticos apropiados cámaras de mezclado con o sin elementos de inserción, tubos de mezclado, con o sin toberas de mezclado, mezcladores de cartucho y similares. Son ejemplos de mezcladores dinámicos mezcladores rotor-estator, cámaras de mezclado con mecanismos de agitación, bombas de mezclado y similares.

5 En caso dado, al dispositivo de mezclado sigue aún una zona de permanencia, que se puede temperar en caso dado, para completar la disolución del derivado de astaxantina.

El tiempo de mezclado necesario para la consecución de la disolución depende naturalmente de la temperatura, del aceite seleccionado, y de las particularidades de instalación, y se sitúa típicamente en el intervalo de 10 a 120 min. El especialista puede determinar el tiempo de mezclado necesario mediante experimentos rutinarios.

10 A continuación del mezclado se puede enfriar la disolución oleaginoso obtenida en tanto sea necesario, por ejemplo mediante cambiadores de calor apropiados o mediante dilución con un aceite comestible frío, que puede ser igual o distinto del aceite empleado para la disolución en el paso ii).

En caso dado, durante la incorporación de la suspensión, o bien disolución, o a continuación de la misma, se puede eliminar una parte o la cantidad total de disolvente orgánico, por ejemplo mediante aplicación de vacío. El disolvente eliminado se puede recircular, por ejemplo para la obtención de la suspensión o disolución en el paso i).

15

De este modo se obtienen disoluciones estables de derivados de astaxantina en aceites apropiados para productos alimenticios. Estas disoluciones se distinguen por que el derivado de astaxantina contenido en las mismas presenta una fracción elevada de isómeros todo-trans, que se sitúa generalmente por encima de un 80 %, en especial por encima de un 90 %:

20 Las disoluciones obtenidas de este modo contienen, además del derivado de astaxantina, las sustancias auxiliares incluidas en la formulación, como, en caso dado, estabilizadores de oxidación, agentes dispersantes lipófilos, agentes auxiliares de fluidez y/o espesantes.

Se sobrentiende que las disoluciones obtenidas en el paso ii) pueden contener cantidades reducidas de agua procedente del aceite para productos alimenticios empleado para su obtención. No obstante, la fracción de agua no asciende a más de un 10 % en peso, por ejemplo un 0,1 a un 10 % en peso, frecuentemente un 0,5 a un 8 % en peso, y en una forma de ejecución especial de la invención no más de un 0,5 % en peso, referido al aceite contenido en la disolución.

25

Las disoluciones de derivado de astaxantina accesibles conforme al procedimiento según la invención son estables al almacenaje y se pueden almacenar durante intervalos de tiempo más largos antes de su empleo subsiguiente, sin llegar a una pérdida de actividad en alcance digno de mención, por ejemplo mediante isomerizado y/o degradación por oxidación. En especial se distinguen por una fracción elevada de isómeros todo-trans del derivado de astaxantina empleado, y por una fracción relativamente reducida de productos de degradación de derivado de astaxantina.

30

Con frecuencia, el procedimiento según la invención se integrará directamente en los procesos de elaboración subsiguiente de disoluciones de derivado de astaxantina.

35

Las disoluciones de derivado de astaxantina accesibles conforme al procedimiento según la invención son apropiadas ventajosamente como aditivo de piensos, productos alimenticios para la nutrición humana, complementos alimenticios, agentes farmacéuticos o agentes cosméticos. Las disoluciones oleaginosas accesibles según la invención son apropiadas en especial para la obtención de preparados de pienso, en especial de preparados de pienso sólidos, especialmente de aglomerados.

40

Las disoluciones se pueden emplear preferentemente como aditivo de piensos en la nutrición animal, a modo de ejemplo en la obtención de piensos mediante mezclado en una masa para piensos antes o durante la extrusión, o mediante aplicación, o bien pulverizado sobre aglomerados de pienso. La aplicación como aditivo de piensos se efectúa en especial mediante pulverizado directo de las formulaciones según la invención, a modo de ejemplo como la denominada "post-pelleting liquid application". Preferentemente se carga los aglomerados de pienso con las formulaciones bajo presión reducida.

45

Por consiguiente, la presente invención se refiere también a la obtención de piensos, como piensos para animales, productos alimenticios para la nutrición humana, complementos alimenticios, así como la obtención de agentes farmacéuticos o agentes cosméticos bajo empleo de las disoluciones de derivado de astaxantina obtenidas según la invención. Además de los componentes habituales para estos agentes, éstos contienen el aceite, en caso dado el disolvente orgánico y el derivado de astaxantina. Por consiguiente, la invención se refiere también a un procedimiento para la obtención de preparados de pienso, en especial de preparados de pienso sólidos, especialmente de aglomerados, que comprende:

50

a) puesta a disposición de una disolución de derivado de astaxantina en un aceite apropiado para productos alimenticios conforme a un procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes;

b) mezclado de la disolución líquida obtenida en el paso a) con los componentes del preparado de pienso, impregnado de un preparado de pienso sólido con la disolución obtenida en el paso a).

5 Las formas de ejecución preferentes se refieren a piensos para animales, en especial piensos para peces, que comprenden el aceite líquido, el agente de dilución sólido y el derivado de astaxantina. Tales agentes contienen el derivado de astaxantina incluido en la disolución típicamente en una cantidad de 10 a 100 ppm, referido al peso total de agente, presentando el derivado de astaxantina generalmente una configuración todo-trans en más de un 70 %, en especial en al menos un 80 %, y especialmente en al menos un 90 %.

10 Componentes típicos en piensos son fuentes de hidratos de carbono, en especial harina de cereales, como harina de trigo o maíz, harina de habas de soja, pero también azúcares o alcoholes sacáricos, además de componentes proteicos, como concentrado de soja, harina de pescado, gluten, como gluten de maíz o trigo, aceites y grasas, por ejemplo los aceites comestibles citados anteriormente, pero también otras grasas comestibles de origen vegetal o animal, además de productos nutricionales, como aminoácidos libres, sus sales, vitaminas y oligoelementos, así como, en caso dado, agentes auxiliares de elaboración, por ejemplo agentes deslizantes, agentes separadores, cargas inertes y similares, y en caso dado agentes conservantes. Las composiciones de piensos para peces típicas
15 contienen, por ejemplo, harina de cereales en una cantidad, a modo de ejemplo, de un 3 a un 20 % en peso, gluten, por ejemplo en una cantidad de un 1 a un 30 % en peso, una o varias fuentes proteicas, por ejemplo concentrado de soja y/o harina de pescado, por ejemplo en una cantidad total de un 10 a un 50 % en peso, grasas y/o aceites en
20 una cantidad, a modo de ejemplo, de un 10 a un 50 % en peso, en caso dado una o varias vitaminas en una cantidad total, a modo de ejemplo, de un 0,1 a un 2 % en peso, y en caso dado aminoácidos en una cantidad, a modo de ejemplo, de un 0,1 a un 5 % en peso, referido respectivamente a la cantidad total de componentes de pienso.

Una forma especial de ejecución de estos agentes se refiere a aglomerados de pienso, especialmente aglomerados
25 para piensos para peces, que están cargados con la disolución de derivado de astaxantina accesible según la invención. Tales aglomerados contienen el derivado de astaxantina contenido en la disolución típicamente en una cantidad de 10 a 100 ppm, referido al peso total de pienso. La obtención de tales aglomerados se efectúa generalmente mediante pulverizado de aglomerados convencionales con una disolución de derivado de astaxantina accesible según la invención, preferentemente bajo presión reducida, pudiéndose efectuar el pulverizado de manera
30 continua, o preferentemente discontinua. A modo de ejemplo se puede disponer los aglomerados convencionales en un recipiente apropiado, evacuar el recipiente, y pulverizar entonces aceite bajo entremezclado de los aglomerados, y airear a continuación. De este modo se consigue una penetración uniforme de la composición oleaginosa según la invención en los aglomerados. En caso dado se puede aplicar de nuevo vacío, y pulverizar nuevamente la disolución de derivado de astaxantina o un aceite líquido, apropiado para productos alimenticios, del modo descrito
35 anteriormente. De este modo se obtienen aglomerados que contienen el aceite y el derivado de astaxantina en el núcleo.

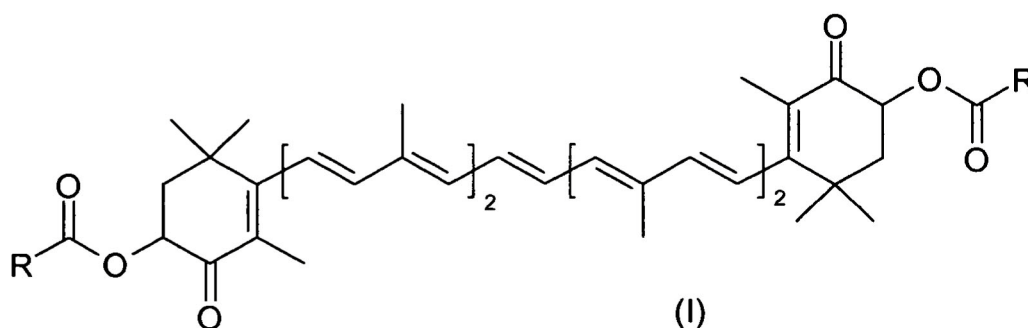
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de una disolución de un derivado de astaxantina en un aceite apropiado para productos alimenticios, que comprende:

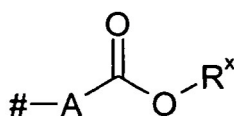
5 i) puesta a disposición de una suspensión o disolución del derivado de astaxantina en un disolvente orgánico, constituido por oxígeno, hidrógeno y carbono, apropiado para productos alimenticios, que es seleccionado entre alcoholes con 2 a 6 átomos de carbono, ésteres de alquilo con 1 a 4 átomos de carbono de ácidos carboxílicos alifáticos con 1 a 4 átomos de carbono y cetonas alifáticas con 3 a 6 átomos de carbono,

10 ii) incorporación de la disolución o suspensión del derivado de astaxantina en un aceite apropiado para productos alimenticios, obteniéndose una disolución de derivado de astaxantina;

estando constituido el derivado de astaxantina en al menos un 70 % en peso por al menos un compuesto de la fórmula I



donde R representa un resto de la fórmula



15 donde # significa el enlace al grupo carbonilo, A representa $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$, y R^x representa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, representando el resto R^x en la fórmula I metilo o etilo, y representando A $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

20 3.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, presentándose el derivado de astaxantina en el disolvente orgánico en forma disuelta en dispersión molecular o en forma de una suspensión, mostrando al menos un 90 % en peso de partículas de derivado de astaxantina un diámetro de partícula por debajo de 100 μm .

25 4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, presentándose el derivado de astaxantina en el disolvente orgánico en forma de una suspensión, donde el diámetro de partícula promedio en volumen de las partículas de derivado de astaxantina se sitúa en el intervalo de 0,1 a 50 μm .

5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, siendo seleccionado el disolvente orgánico entre alcoholes con 1 a 6 átomos de carbono.

6.- Procedimiento según la reivindicación 5, siendo seleccionado el disolvente orgánico entre etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 2-metil-1-propanol, 3-metil-1-butanol, 1-pentanol, y sus mezclas.

30 7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, siendo seleccionado el disolvente orgánico entre ésteres de alquilo con 1 a 4 átomos de carbono de ácidos carboxílicos alifáticos con 1 a 4 átomos de carbono.

- 8.- Procedimiento según la reivindicación 7, siendo seleccionado el disolvente orgánico entre acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, formiato de etilo, y sus mezclas.
- 5 9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, siendo seleccionado el disolvente orgánico entre cetonas con 3 a 6 átomos de carbono.
- 10.- Procedimiento según la reivindicación 9, siendo seleccionado el disolvente orgánico entre acetona, metiletilcetona, isobutilmetilcetona, y sus mezclas.
- 10 11.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, presentando la disolución o suspensión obtenida en el paso i) un contenido en derivado de astaxantina de un 0,5 a un 50 % en peso, referido al peso total de la disolución, o bien suspensión.
- 12.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, presentándose el compuesto de la fórmula I en la formulación en la forma todo-trans en al menos un 80 %.
- 15 13.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, empleándose en el paso ii) la disolución o suspensión del paso i) en una cantidad tal que resulta un contenido en derivado de astaxantina en la disolución de derivado de astaxantina en el aceite apropiado para productos alimenticios en el intervalo de 10 a 2000 ppm.
- 14.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, siendo seleccionado el aceite empleado en el paso ii), apropiado para productos alimenticios, entre aceite de habas de soja, aceite de palma, aceite de palmiste, aceite de girasol, aceites PUFA, aceites MCT, aceites de pescado, aceite de cardo, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de linaza, aceite de colza, aceite de arroz, y mezclas de estos aceites.
- 20 15.- Procedimiento para la obtención de preparados de pienso, en especial de preparados de pienso sólidos, especialmente de aglomerados, que comprende:
- a) puesta a disposición de una disolución de derivado de astaxantina en un aceite apropiado para productos alimenticios conforme a un procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes;
- 25 b) mezclado de la disolución líquida obtenida en el paso a) con los componentes del preparado de pienso, o impregnado de un preparado de pienso sólido con la disolución obtenida en el paso a).