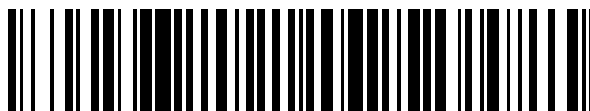


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 124**

51 Int. Cl.:

A23K 20/179 (2006.01)

A23L 5/44 (2006.01)

C07C 403/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.03.2010 PCT/EP2010/052762**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.09.2010 WO10100232**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2010 E 10706652 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2403360**

54 Título: **Formulación de derivados de astaxantina y su uso III**

30 Prioridad:

05.03.2009 EP 09154444

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

17.02.2017

73 Titular/es:

**BASF SE (100.0%)
Carl-Bosch-Strasse 38
67056 Ludwigshafen am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 602 124 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

Formulación de derivados de astaxantina y su uso III

- 5 La presente invención se refiere a formulaciones de derivados de astaxantina así como el uso de las formulaciones para la producción de soluciones del derivado de astaxantina en aceites apropiados para productos alimenticios así como para la producción de piensos. La invención se refiere también a un procedimiento para la producción de tales formulaciones y a un procedimiento para la producción de piensos usando las formulaciones.
- 10 Astaxantina (3, 3'-dihidroxi-astaxantina, astaxantina-caroteno-4, 4'-diona) y sus derivados, en especial sus ésteres, son interesantes como aditivos para productos alimenticios y piensos. De este modo, la astaxantina se emplea en gran extensión en la cría de peces comestibles en cultivos acuáticos (piscifactorías) como aditivo para 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 y piel de los peces, lo que es indeseable en último término por motivos estéticos y culinarios.
- 15 Son problemáticas la baja solubilidad en agua de la 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 tienen que transformar en una formulación que garantice una biodisponibilidad suficiente de estas sustancias. No obstante, debido a la inestabilidad química de astaxantina y sus derivados, la formulación de estos compuestos constituye un desafío especial.
- 20 Para diversos fines de aplicación, en especial para la obtención de piensos, en principio se ha mostrado ventajoso preparar astaxantina o sus derivados en forma de soluciones diluidas en aceites líquidos, apropiados para productos alimenticios. Estas soluciones diluidas se pueden emplear entonces en la obtención de piensos, y garantizan una suficiente biodisponibilidad en el pienso. En la producción de tales soluciones, la mala cinética de disolución de astaxantina se muestra problemática.
- 25 El documento EP 65193 describe un procedimiento para la producción de composiciones de carotenoides en forma de polvo, con tamaño de partícula $< 0,5 \mu\text{m}$, en el cual el carotenoide es disuelto primero a elevada temperatura en un solvente volátil miscible en agua, se precipita el carotenoide a partir de la solución obtenida de este modo mediante introducción rápida en una solución acuosa de un coloide protector hinchable, y se seca por atomización la suspensión obtenida de este modo. El carotenoide en polvo puede ser dispersado en agua. No se describen soluciones oleosas.
- 30 El documento WO 00/66665 describe un procedimiento similar para la producción de polvos secos de astaxantina que pueden dispersarse en agua. Como coloide protector, el polvo seco contiene caseína. Los documentos EP 1228705 y EP 1219292 describen polvos secos de astaxantina que pueden dispersarse en agua, similares a los del documento WO 00/66665, que como coloide protector contiene una proteína de soja. Se ha mostrado que por incorporación directa del polvo seco allí descrito, la astaxantina no pasa o sólo pasa en una pequeña cantidad a la fase oleosa.
- 35 El documento EP 845503 describe preparaciones líquidas de carotenoide, en forma de una emulsión agua-en-aceite miscibles con aceite, en la que la fase acuosa emulsificada contiene en forma dispersa partículas de carotenoide estabilizadas con coloide protector. Como desventaja se revela que en la dilución de la formulación con aceites adecuados para productos alimenticios, la astaxantina pasa sólo parcialmente a la fase oleosa.
- 40 El documento WO 03/102116 describe soluciones oleosas de carotenoides, como astaxantina. Su producción ocurre por disolución del carotenoide en un solvente orgánico, como N-metilpirrolidona, en presencia de un agente dispersante lipofílico, y eliminación del solvente. El polvo obtenido es disuelto entonces en un aceite, por ejemplo aceite de pescado. Este procedimiento es comparativamente costoso y requiere grandes cantidades de coloides protectores
- 45 El documento WO 2006/125591 describe la producción de soluciones oleosas de carotenoides, por ejemplo de astaxantina, en la que en primer lugar se prepara una suspensión de carotenoide en la fase oleosa, se calienta la suspensión durante un tiempo breve a temperaturas elevadas, por ejemplo en el intervalo de 100 a 230 °C, para disolver el carotenoide, y se mezcla la solución caliente con un aceite frío. Para la producción de soluciones oleosas de astaxantina se aplican regularmente temperaturas por encima de 160 °C. Este procedimiento está vinculado a una serie de inconvenientes. Por una parte, debido a la labilidad química de los β -carotenoides el calentamiento conduce, entre otras, a una isomerización cis-trans indeseable de los dobles enlaces exocíclicos, y con ello a una pérdida de actividad. Además, la preparación de suspensiones oleosas de astaxantina mediante molturado de astaxantina en aceite, prueba ser problemática.
- 50

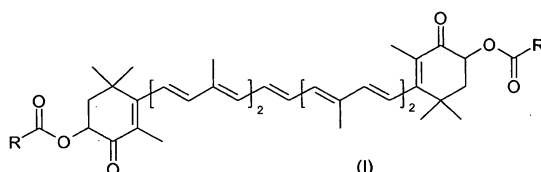
La presente invención basa su objetivo en preparar formulaciones apropiadas de astaxantina o un derivado de astaxantina, que permitan incorporar astaxantina o el derivado de astaxantina en un aceite apropiado para productos alimenticios, sin que sea necesaria la aplicación de temperaturas por encima de 100 °C. Al respecto, el derivado de astaxantina debería pasar ampliamente o completamente a la fase oleosa. Las formulaciones deberían ser de fácil producción y la astaxantina contenida en las mismas debería exhibir un contenido elevado de isómero todo-trans.

El documento PCT/EP2008/061384 describe un procedimiento para la producción de soluciones oleosas de astaxantina en aceites apropiados para productos alimenticios, en el que determinados derivados de astaxantina de la fórmula I indicada a continuación se transforman primero en una suspensión en un aceite comestible, en el que las partículas del derivado de astaxantina en la suspensión exhiben un promedio volumétrico de diámetro de partícula, determinado mediante difracción de Fraunhofer, en el intervalo de 0,5 a 50 µm. Estas suspensiones son normalmente líquidas a temperaturas de 25 °C, y se pueden diluir fácilmente con aceites líquidos, apropiados para productos alimenticios, en los que debido a su ventajosa cinética de disolución y el bajo tamaño de partícula, los derivados de astaxantina empleados, se disuelven rápidamente en el aceite empleado para la dilución, sin que se requiera la aplicación de temperaturas por encima de 100 °C y/o mayores cantidades de emulsificantes.

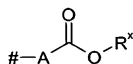
Además, en el documento se manifiestan los derivados de la fórmula I indicada a continuación, en particular en forma de polvo.

Se ha encontrado ahora de modo sorprendente, que derivados de astaxantina, que consisten en al menos 70 % en peso de un compuesto de la fórmula I definida a continuación, contrario a astaxantina, pasan de manera particularmente rápida a la fase oleosa, cuando son formulados como una composición que comprende una fase oleosa continua de al menos un aceite adecuado para productos alimenticios y una fase acuosa emulsificada en la fase oleosa, en la cual está presente el derivado de astaxantina en forma dispersa por al menos un coloide protector de partícula estabilizada.

En consecuencia, la presente invención se refiere a formulaciones de un derivado de astaxantina, que comprende una fase oleosa continua de al menos un aceite apropiado para productos alimenticios y una fase acuosa emulsificada en la fase oleosa, en la cual está presente en forma dispersa el derivado de astaxantina, mediante por lo menos un coloide protector de partícula estabilizada, en las que el derivado de astaxantina consiste en al menos 70 % en peso, preferiblemente al menos 80 % en peso, en particular al menos 90 % en peso y especialmente al menos 96 % en peso de un compuesto de la fórmula I definida a continuación:



En la fórmula I, R representa un radical de la fórmula



en la que # representa la unión al grupo carbonilo, A representa -CH₂CH₂- o representa -CH=CH- y R^x representa alquilo C₁-C₄.

La invención está unida a una serie de ventajas. Por una parte, mediante el uso de las composiciones de acuerdo con la invención se producen fácilmente soluciones de derivados de astaxantina en aceites apropiados para productos alimenticios, por incorporación de la composición de acuerdo con la invención en el aceite apropiado para productos alimenticios. Contrario al procedimiento descrito en el documento WO 2006/125591, a tal efecto no se requiere básicamente la aplicación de temperaturas por encima de 100 °C. En lugar de ello, con la aplicación de las formulaciones de acuerdo con la invención se pueden producir soluciones diluidas de derivado de astaxantina en el aceite líquido, a temperaturas por debajo de 100 °C, en especial un máximo de 90 °C, o incluso un máximo de 80 °C, por ejemplo a temperaturas en el intervalo de 20 a 90 °C, en especial 30 a 85 °C. Debido a las bajas temperaturas, las soluciones obtenibles de este modo se distinguen por una fracción muy elevada de isómeros todo-trans, que está por regla general por encima de 70 %, frecuentemente por encima de 80 %, en particular por encima de 90%, referido al derivado de astaxantina contenido en la formulación. Además, por empleo de derivados de astaxantina, que consisten al menos en un 70 % en peso de al menos un compuesto de la fórmula I, se producen mucho más fácilmente las formulaciones de acuerdo con la invención, comparado con el empleo de la

propia astaxantina o de otros derivados de astaxantina diferentes a los mismos, como diacetato de astaxantina o disuccinato de astaxantina.

En la fórmula I, alquilo C₁-C₄ representa un radical 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.

5 Ambos radicales R en la fórmula I pueden ser iguales o diferentes y preferiblemente son idénticos.

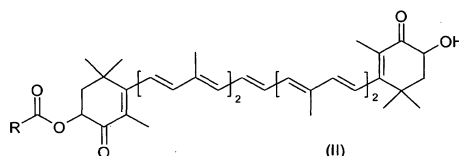
A representa preferiblemente 1, 2-etanodiilo. R^x representa preferentemente metilo o etilo.

Los compuestos de la fórmula I en la que A en el radical R representa 1, 2-etanodiilo, también se denominan a continuación disuccinatos de dialquilo. Entre éstos se prefiere de modo particular el succinato de dimetilo.

10 Los compuestos de la fórmula I, dado que los átomos de carbono que portan el grupo O-C(O)R son centros de asimetría, forman diastereoisómeros y enantiómeros, esto es, la forma 3R, 3'S, la forma 3S, 3'R, la forma 3R, 3'R, y la forma 3S, 3'S. En tanto los radicales R en la fórmula I sean iguales, la forma 3R, 3'S y la forma 3S, 3'R son idénticas y aquirales (forma meso), y la forma 3S, 3'S y la forma 3R, 3'R forman un par de enantiómeros. Para la invención se pueden emplear tanto los enantiómeros y diastereoisómeros puros, así como mezclas de los diastereoisómeros 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 una configuración preferida 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, en la que 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 configuración preferida 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 otras formas de compuesto de la fórmula I, en la que 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 En las formulaciones de acuerdo con la invención, el derivado de astaxantina exhibe comúnmente una pureza, referida al isómeros todo-trans mostrado en la fórmula I, de al menos 70 % en peso, frecuentemente al menos 80 % en peso, preferiblemente al menos 90 % en peso y en particular al menos 96 % en peso. Aparte de los isómeros todo-trans, el derivado de astaxantina puede contener también fracciones de compuestos de astaxantina de la fórmula I, en la cual uno o varios dobles enlaces de los isómeros todo-trans representados en la fórmula I, exhiben configuración cis. La cantidad total de los isómeros todo-trans de la fórmula I e isómeros cis de la fórmula I, es por regla general de al menos 80 % en peso, frecuentemente al menos 90 % en peso, referido al derivado de astaxantina contenido en la composición. Aparte de los isómeros todo-trans de la fórmula I y posibles isómeros cis, el derivado de astaxantina puede comprender también otros carotenoides, en los que la fracción de estos contaminantes por regla general no supera 30 % en peso, frecuentemente 20 % en peso, en particular 10 % en peso, de modo particular preferiblemente 4 % en peso, referido a la cantidad total de derivado de astaxantina.

35 Estos contaminantes son en primera línea semiésteres de astaxantina, es decir compuestos de la fórmula II mostrada a continuación



en la que R tiene los significados mencionados anteriormente o bien son isómeros cis de ella, así como astaxantina en sí misma, adonirubina y/o semi-astacina.

40 La composición de acuerdo con la invención contiene en especial un derivado de astaxantina que cumple los requisitos planteados en una astaxantina autorizada para productos alimenticios (es decir, para productos alimenticios y/o piensos), es decir que contiene menos de 4 % en peso de carotenoides que son distintos de astaxantina y sus derivados, y que exhibe un contenido de metales pesados de máximo 10 ppm, que está constituido por un compuesto de astaxantina de la fórmula I en al menos 70 % en peso, frecuentemente en al menos 80 % en peso, preferentemente en al menos 90 % en peso, en especial en al menos 96 % en peso, referido a la cantidad total de derivado de astaxantina en la composición, en la que el derivado de astaxantina contenido en la composición consiste en al menos 70 % en peso, frecuentemente al menos 80 % en peso, preferiblemente al menos 90 % en peso, y en especial al menos 95 % en peso por el isómero todo-trans.

50 Las formulaciones de acuerdo con la invención son emulsiones agua-en-aceite, es decir formulaciones que comprenden una fase oleosa continua y una fase acuosa emulsificada en la fase continua. Nuevamente, las gotitas

de la fase acuosa contienen el derivado de astaxantina en forma dispersa, mediante al menos un coloide protector de partícula estabilizada.

5 La fase continua está formada de un aceite adecuado para productos alimenticios, el cual dado el caso puede contener en forma disuelta otros componentes como emulsificantes y/o antioxidantes. El aceite puede ser de origen sintético, mineral, vegetal o animal. Son ejemplos de aceites vegetales el 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 jojoba, aceite de avellana, aceite de nuez, aceite de cacahuete, aceite de pistacho, triglicéridos de ácidos grasos vegetales de cadena media (= C8-C10) (los denominados aceites MCT) , y aceites PUFA (PUFA = ácidos grasos poliinsaturados (*polyunsaturated fatty acids*), como ácido eicosapentaenoico (EPA) , ácido docosahexaenoico (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 ácidos y grasas animales, como aceites de pescado, incluyendo aceite de caballa, arenque, atún, halibut, bacalao y salmón.

15 Se prefieren aceites vegetales y aceites de origen animal que son líquidos a 40 °C, en particular a 30 °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.

20 En una forma preferida de realización de la invención, el aceite que forma la fase continua de la formulación, comprende hasta al menos 50 % en peso y en particular hasta al menos 80 % en peso, referido al peso total del aceite, de al menos un aceite comestible elegido de entre aceite de maíz, aceite de girasol, aceite de habas de soja y aceite de pescado.

25 Los aceites pueden ser aceites refinados o aceites crudos, que contienen aún contaminantes de origen específico como proteínas, fosfato, sales de metales alcalino(térreos) y similares, en cantidades comunes.

La cantidad de aceites por regla general es de 30 a 90 % en peso, en particular 50 a 80 % en peso, referida a la masa total de la formulación.

30 La formulación de acuerdo con la invención contiene además agua, la cual junto con el derivado de astaxantina y el coloide protector y dado el caso otros componentes, forma la fase dispersa, es decir la fase acuosa emulsificada. Las gotitas de la fase acuosa emulsificada exhiben normalmente un promedio volumétrico del tamaño de partícula, por debajo de 100 μm , normalmente de máximo 10 μm , por ejemplo en el intervalo de 0,5 a 10 μm , como puede determinarse por dispersión de la luz.

La cantidad de agua es por regla general de 5 a 40 % en peso, en particular 8 a 30 % en peso, referida al peso total de la formulación.

35 Aparte de agua, la fase acuosa contiene el derivado de astaxantina en forma de partículas estabilizadas mediante al menos un coloide protector. Las partículas del derivado de astaxantina exhiben normalmente un promedio de diámetro de partícula (promedio aritmético, determinado por dispersión de la luz) de máximo 2.000 nm, por ejemplo en el intervalo de 10 a 2.000 nm. En particular, el promedio ponderado de diámetro de partícula está en el intervalo de 50 nm a 1.500 nm en especial en el intervalo de 80 nm a 1.000 nm.

40 La cantidad de derivado de astaxantina está por regla general en 0,1 a 10 % en peso, en particular 0,5 a 5 % en peso, referido al peso total de la formulación. Respecto a la cantidad de agua, la cantidad de derivado de astaxantina está por regla general en 1 a 30 % en peso, en particular en 2 a 20 % en peso.

45 Además, la formulación de acuerdo con la invención contiene al menos un coloide protector para la estabilización de las partículas de derivado de astaxantina en la fase acuosa. Los coloides protectores son sustancias poliméricas solubles o hinchables en agua, con efecto de actividad superficial. Los coloides protectores provocan una estabilización de la partícula de astaxantina e impiden de este modo su aglomeración.

La cantidad de coloide protector es por regla general de 1 a 20 % en peso, en particular 2 a 15 % en peso, referida al peso total de la formulación.

50 El peso molecular (promedio ponderado) del coloide protector está normalmente en el intervalo de 5.000 a 500.000 Dalton, en particular en el intervalo de 10.000 a 350.000 Dalton y en especial en el intervalo de 15.000 a 250.000 Dalton.

La relación de peso de coloide protector a derivado de astaxantina está normalmente en el intervalo de 50 : 1 a 1 :

5, en particular en el intervalo de 20 : 1 a 1 : 2 y en especial en el intervalo de 10 : 1 a 1 : 1.

Los coloides protectores adecuados son elegidos de entre

- 1) coloides protectores proteicos,
- 2) ácidos ligninosulfónicos, sus sales, en particular sus sales de sodio y sales de potasio,
- 5 3) oligo- y polisacáridos, incluyendo polisacáridos modificados, como por ejemplo dextrina, celulosa y derivados de celulosa como metilcelulosa, carboximetilcelulosa y sus sales, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa hidroxipropilmetilcelulosa, goma arábica, pectina,
- 4) polivinilalcohol, incluyendo polivinilalcohol parcialmente saponificado,
- 5) polivinilpirrolidona y
- 10 mezclas de los coloides protectores los mencionados anteriormente.

Los coloides protectores proteicos del grupo 1) son una sustancia polimérica soluble o hinchable en agua, que está constituida de aminoácidos y dado el caso componentes glicosídicos. El coloide protector proteico es por regla general de origen vegetal o animal. Son ejemplos de coloides protectores proteicos del grupo 1) caseína y caseinatos, incluyendo caseínas α_{s1} , α_{s2} , β y κ y sus mezclas, prolaminas, es decir proteínas de almacenamiento de semillas de cereales como gliadina, secalina, avenalina, hordeína, zeína, orizina y kafirina, proteínas de suero como beta-lactoglobulina, alfa-lactalbumina, seroalbumina, proteosapeptona, inmunoglobulinas y sus mezclas, 15 gelatinas como gelatina de vaca, de cerdo, y de pescado, en particular gelatinas ácidas degradadas como gelatinas A100 y A200, gelatinas con degradación alcalina como gelatinas B100 y B200 así como tipos de gelatina degradadas enzimáticamente como los productos obtenibles bajo las denominaciones comerciales Gelita® Collagel A, Gelita® Sol DA, Gelita® Sol PA y Gelita® Sol LDA (DGF Stoess), además proteína de soja y proteína de soja parcialmente hidrolizada así como proteína lupina.

Se entiende por proteína lupina, proteínas vegetales obtenidas de lupina.

Según una forma preferida de realización, la composición contiene al menos un coloide protector proteico del grupo 1), dado el caso en combinación con un oligo- o polisacárido del grupo 3).

25 El peso molecular (promedio ponderado) del coloide protector proteico está normalmente en el intervalo de 10.000 a 250.000 Dalton, en particular en el intervalo de 15.000 a 200.000 Dalton y en especial en el intervalo de 20.000 a 180.000 Dalton.

La relación en peso de coloide protector proteico a derivado de astaxantina está normalmente en el intervalo de 50 : 1 a 1 : 5, en particular en el intervalo de 20 : 1 a 1 : 2 y en especial en el intervalo de 10 : 1 a 1 : 1.

30 Son coloides protectores preferidos la caseína, caseinatos por ejemplo caseinato de sodio, proteína de soja, proteína de soja parcialmente hidrolizada, prolamina y proteína lupina.

En una forma preferida de realización de la invención, el coloide protector proteico comprende una proteína de soja o una mezcla de proteína de soja y otros coloides protectores proteicos, por ejemplo una mezcla de proteína de soja y una prolamina, una mezcla de proteína de soja y una proteína lupina, una mezcla de proteína de soja y una y caseína y/o caseinato, una mezcla de proteína de soja e hidrolizado de proteína de soja. En particular, la proteína de soja forma el componente principal del coloide protector proteico, la proporción de coloide protector es de al menos 50 % en peso, en particular al menos 80 % en peso o al menos 90 % en peso.

En otra forma de realización de la invención así mismo preferida, el coloide protector proteico comprende una proteína de soja parcialmente hidrolizada o una mezcla de proteína de soja parcialmente hidrolizada y otro coloide protector proteico, por ejemplo una mezcla de proteína de soja parcialmente hidrolizada y una prolamina, una mezcla de proteína de soja parcialmente hidrolizada y una proteína lupina, una mezcla de proteína de soja parcialmente hidrolizada y una y caseína y/o caseinato. En particular la proteína de soja parcialmente hidrolizada forma el componente principal del coloide protector proteico, la proporción del coloide protector es al menos 50 % en peso, en particular al menos 80 % en peso o al menos 90 % en peso.

45 Se entiende por una proteína parcialmente hidrolizada de soja una proteína de soja, que fue sometida a una degradación enzimática parcial con una proteasa. El grado de degradación DH de tal proteína parcialmente hidrolizada de soja es por regla general al menos 1 %, en particular al menos 5 %, por ejemplo en el intervalo de 1 a 20 % y en particular en el intervalo preferiblemente preferido de 5 a 16 %. Se entiende por grado de degradación DH al cociente del número de enlaces péptido hidrolizados y el número total de enlaces péptido de la proteína de

partida. El grado de degradación puede ser determinado según el denominado "procedimiento pH-Stat", como describen C. F. Jacobsen et al. en "Methods of Biochemical Analysis", Vol. IV, pp. 171-210, Interscience Publishers Inc., Nueva York 1957.

5 Como proteínas de soja para la producción de las formulaciones de acuerdo con la invención, pero también para la producción de proteínas de soja parcialmente hidrolizadas se usan comúnmente productos de aislamiento y concentrados de proteína de soja corrientes en el mercado, con contenidos de proteína de por regla general 70 a 90 % en peso, en los que el 10 a 30 % en peso restante representa otros componentes vegetales más o menos indefinidos.

10 En otra forma de realización de la invención, el coloide protector comprende al menos un ligninosulfonato, en particular ligninosulfonato de sodio, dado el caso en combinación con otros coloides protectores, en particular aquellos del grupo 3). En particular, el ligninosulfonato en esta forma de realización forma el componente principal del coloide protector, la proporción del coloide protector es de al menos 50 % en peso, en particular al menos 80 % en peso o al menos 90 % en peso.

15 La formulación puede contener también otros componentes. Entre ellos se cuentan en particular agentes dispersantes lipofílicos (emulsificantes), que son adecuados para la estabilización de fases acuosas dispersas en la fase oleosa continua. Son agentes dispersantes lipofílicos típicos los ésteres de ácidos grasos, en particular ésteres de ácidos grasos C₁₀-C₂₈ del ácido ascórbico como ascorbiloleato, ascorbilestearato y ascorbilpalmitato, mono- y diglicéridos de ácidos grasos, en particular de ácidos grasos C₁₀-C₂₈ como glicerolmonoestearato, ésteres de ácidos grasos de poliglicerina, ésteres de ácidos grasos C₁₀-C₂₈ de poliglicerina como poliglicerin-3-
20 poliricinoleato (PGPR90), ésteres de ácidos grasos de sorbitano, en particular ésteres de ácidos grasos C₁₀-C₂₈ de sorbitano como por ejemplo mono- y diésteres de ácidos grasos C₁₀-C₂₈ de sorbitano como sorbitanmonolaurato, sorbitanmonooleato y sorbitanmonoestearato (SPAN60), ésteres etoxilados de ácidos grasos de sorbitano, en particular éster etoxilado de ácido graso C₁₀-C₂₈ de sorbitano como sorbitolmonooleato PEG(20), monoésteres de ácido láctico con ácidos grasos C₁₀-C₂₄ saturados, ésteres de azúcar de ácidos grasos C₁₆-C₂₈-saturados, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, en particular ésteres de ácidos grasos C₁₀-C₂₈ de propilenglicol así como fosfolípidos como lecitina. Los agentes dispersantes lipofílicos preferidos exhiben un valor HLB de máximo 10, por ejemplo en el intervalo de 1,5 a 10, en particular en el intervalo de 2 a 8. Respecto al valor HLB, se remite a H. Mollet, A. Grubbemann, Formulation Technology, Wiley-VCH Verlag, Weinheim 2001, pp. 69 a 76.

30 Los emulsificantes están presentes en la formulación de acuerdo con la invención, normalmente en cantidades de 1 a 25 % en peso, en particular 2 a 20 % en peso, referidas al peso total de la formulación. Los emulsificantes son usados comúnmente en cantidades de 0,1 a 10 partes en peso, referidas a 1 parte en peso del derivado de astaxantina. Respecto a la cantidad de agua, la cantidad de agentes dispersantes lipofílicos es normalmente de 0,05 a 1 parte en peso, en particular 0,1 a 0,8 partes en peso, referidas a 1 parte en peso de agua.

35 Entre los otros componentes se cuentan también antioxidantes, agentes conservantes y los denominados plastificantes.

40 Son ejemplos de antioxidantes en particular tocoferoles como α -tocoferol, α -tocoferolpalmitato, α -tocoferolacetato, tert.-butilhidroxitolueno, tert.-butilhidroxianisol, ácido ascórbico, sus sales y ésteres como por ejemplo ascorbato de sodio, ascorbato de calcio, ascorbilfosfato éster, ésteres de ácidos grasos de ácido ascórbico como ascorbilestearato y ascorbilpalmitato y etoiquina. Los antioxidantes están presentes, en tanto se desee, en la formulación de acuerdo con la invención, normalmente en cantidades de 0,01 a 10 % en peso, frecuentemente 0,1 a 5 % en peso, referidas al peso total de la formulación.

45 Son ejemplos de agentes conservantes ácido benzoico y sus sales, en particular sus sales de sodio, potasio y calcio, ácido 4-hidroxibenzoico (PHB) y sus sales, en especial sus sales de sodio, potasio y calcio, sus alquil ésteres (alquil ésteres de PHB), en particular sus sales de metil-, etil- y propiléster y las sales del alquil éster de PHB como la sal de sodio del metil éster de PHB, la sal de sodio del etil éster de PHB y la sal de sodio del propil éster de PHB, ácido sórbico y sus sales, en especial sus sales de sodio, potasio y calcio, ácido propiónico y sus sales, como en particular sus sales de sodio, potasio y calcio, ácido bórico y ácido láctico y sus sales. En tanto se desee, los agentes conservantes están presentes en la formulación de acuerdo con la invención normalmente en cantidades de 0,001 a 5 % en peso, frecuentemente 0,01 a 1 % en peso, referidas al peso total de la formulación.

50 Como plastificantes entran en consideración en particular mono-, di- y oligosacáridos, en particular aquellos con 3 a 30 y en especial 5 a 20 unidades de monosacárido, así como alcoholes de azúcar, por ejemplo sacarosa, glucosa, jarabe de glucosa, dextrinas, en particular aquellos con 5 a 20 unidades de glucosa (por ejemplo aquellos que se distribuyen bajo la denominación "Glucidex" de la compañía Rouquette), lactosa, azúcar invertido, sorbitol, manitol, glicerina y mezclas de las sustancias anteriormente mencionadas. Son plastificantes preferidos los mono-
55 y disacáridos, las dextrinas anteriormente mencionadas con 5 a 20 unidades de glucosa así como sorbitol y

manitol. En una forma preferida de realización de la invención, la composición contiene al menos un plastificante. Los plastificantes están presentes en la formulación preferiblemente en una cantidad de 1 a 25 % en peso, en particular 2 a 20 % en peso, referida al peso total de la formulación, o en una cantidad de 5 a 70 % en peso, en particular 10 a 60 % en peso referida a la cantidad total de plastificante, coloide protector y derivado de astaxantina. Los plastificantes causan, en combinación con el coloide protector, una estabilización adicional de la partícula de derivado de astaxantina.

A continuación se ilustra en detalle la producción de las composiciones de acuerdo con la invención.

Por regla general, las composiciones de acuerdo con la invención son obtenibles mediante un procedimiento, el cual comprende las siguientes etapas:

10 a) preparación de una dispersión acuosa del derivado de astaxantina, que contiene al menos un coloide protector, en la que el derivado de astaxantina consiste en al menos 70 % en peso, en particular al menos 80 % en peso, de modo particular preferiblemente al menos 90 % en peso o al menos 96 % en peso del compuesto de la fórmula I; y

b) emulsificación de la dispersión acuosa del derivado de astaxantina en al menos un aceite adecuado para productos alimenticios.

15 El procedimiento puede ser ejecutado de manera análoga al procedimiento descrito en el documento EP 845503. La preparación de dispersiones acuosas de carotenoides como astaxantina, que contienen un coloide protector, es así mismo conocida, por ejemplo a partir de los documentos DE 2534091, EP 065193, EP 278284, WO 00/6665, EP 1213013, EP 1219292 y EP 1228705, y puede ser aplicada de manera análoga en la producción de una dispersión acuosa del derivado de astaxantina, que contiene coloide protector, que consiste en al menos 70 % en peso, en particular al menos 80 % en peso, de modo particular preferiblemente al menos 90 % en peso o al menos 96 % en peso del compuesto de la fórmula I.

Por ello, es objetivo de la invención también un procedimiento así.

25 Por regla general, la preparación de la dispersión acuosa del derivado de astaxantina ocurre de modo que el tamaño de partícula de las partículas dispersas exhibe por regla general un promedio ponderado o bien promedio volumétrico de diámetro de partícula de no más de 5 μm , frecuentemente no más de 3 μm y en particular no más de 2 μm , por ejemplo en el intervalo de 10 nm a 5 μm , frecuentemente en el intervalo de 20 nm a 3 μm y en particular en el intervalo de 50 nm a 2 μm .

30 Según una primera forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención, se dispersa un derivado sólido de astaxantina, el cual por regla general es cristalino, en una solución acuosa de coloide protector y se muele hasta el tamaño deseado de partícula. De este modo se obtienen suspensiones acuosas del derivado de astaxantina, en las que la partícula exhibe un tamaño promedio (promedio volumétrico) en el intervalo de 0,1 a 5 μm , en particular en el intervalo de 0,2 a 3 μm o en el intervalo de 0,3 a 2 μm (determinado por dispersión de luz).

35 Para ello se prepara primero una suspensión de partícula gruesa del derivado de astaxantina, el cual preferiblemente es cristalino o predominantemente cristalino (grado de cristalinidad > 80 %), en una solución acuosa del coloide protector. La solución acuosa de coloide protector puede contener otros componentes, en particular solubles en agua, como antioxidantes y plastificantes solubles en agua.

40 A continuación ocurre la molienda hasta el tamaño deseado de partícula. Dado el caso, durante la molienda pueden añadirse a la formulación otros componentes. Al respecto, la molienda puede ocurrir de manera de por sí conocida, por ejemplo con un molino de esferas. Al respecto, dependiendo del tipo de molino usado, se muele por el tiempo necesario hasta que las partículas exhiben un promedio de tamaño $D[4,3]$ de partícula, determinado por difracción de Fraunhofer de 0,1 a 5 μm , preferiblemente 0,2 a 3 μm , de modo particular preferiblemente 0,3 a 2 μm , de modo muy particular preferiblemente 0,3 a 1,5 μm o 0,3 a 1 μm . El concepto $D[4,3]$ denomina el promedio volumétrico ponderado del diámetro (promedio volumétrico, véase Handbuch zu Malvern Mastersizer S, Malvern Instruments Ltd., Reino Unido). Entre otros, en Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, sexta edición, 1999, versión electrónica, Size Reduction, capítulo 3.6.: Wet Grinding así como en el documento EP-A-0 498 824 se encuentran más detalles sobre la molienda y los aparatos empleados en ella.

45 Según una segunda forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención, se prepara la dispersión del derivado de astaxantina, de modo que se introduce una solución del derivado de astaxantina en un solvente orgánico adecuado o una mezcla de agua y un solvente orgánico adecuado, en una solución acuosa del coloide protector y a continuación se elimina el solvente. Con la introducción de la solución de derivado de astaxantina en la solución acuosa del coloide protector, ocurre una precipitación del derivado de astaxantina y con ello la formación de nanopartículas de derivado de astaxantina, en las que el derivado de astaxantina está presente de manera predominante o completamente amorfa. De este modo se obtienen dispersiones acuosas de derivado de

astaxantina, en las que la partícula exhibe un promedio de tamaño (promedio volumétrico) en el intervalo de 10 a < 1.000 nm, en particular en el intervalo de 20 a 500 nm y en especial en el intervalo de 50 a 300 nm, determinado por difracción de luz.

5 Los solventes orgánicos usados para la producción de la suspensión según la segunda forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención, son por regla general miscibles con agua. Se entiende por un solvente orgánico miscible con agua aquel solvente, que a 25 °C es miscible con agua en al menos 10 % en volumen, en particular en al menos 50 % en volumen o es completamente miscible con agua. Preferiblemente el solvente orgánico usado en la etapa a) de la segunda forma de realización, es miscible con agua o con una mezcla de agua y un solvente orgánico miscible con agua. Se prefieren aquellos solventes orgánicos que están constituidos de carbono, hidrógeno y oxígeno y son miscibles con agua. Preferiblemente el solvente orgánico exhibe a presión normal un punto de ebullición por debajo de 200 °C.

15 Los solventes orgánicos miscibles con agua preferidos son elegidos del grupo de los alcoholes C₁-C₄, alcanodiolos C₂-C₄, cetonas C₃-C₄, eteralcoholes con 3 a 6 átomos de C y éteres cíclicos con 4 a 5 átomos de C. Son ejemplos de solventes miscibles con agua preferidos metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, propanodiol, etilenglicolmetiléter, 1,2-butanodiol-1-metiléter, 1,2-propanodiol-1-n-propiléter, tetrahidrofurano o acetona.

20 Preferiblemente en la producción según la segunda forma de realización, se procede de modo que se carga la solución del derivado de astaxantina en el solvente orgánico o una mezcla del solvente orgánico y agua, que exhibe una temperatura de al menos 30 °C, en particular al menos 50 °C, de modo particular preferiblemente al menos 100 °C, por ejemplo 30 a 200 °C, en particular 50 a 190 °C o 80 a 180 °C, en una solución acuosa del coloide protector y mediante ellos se provoca una precipitación o formación de emulsión del derivado de astaxantina. Preferiblemente, la solución acuosa del coloide protector exhibe una temperatura por debajo de la temperatura de la solución del derivado de astaxantina y preferiblemente no debería superar una temperatura de 50 °C. Preferiblemente se elige la temperatura y cantidad de solución acuosa de coloide protector, de modo que resulta una temperatura de mezcla por debajo de 100 °C, por ejemplo en el intervalo de 20 a 80 °C.

25 Preferiblemente se eligen las condiciones de disolución de modo que el tiempo necesario para la disolución no es mayor a 20 segundos, en particular no es mayor a 10 segundos y en especial no es mayor a 2 segundos, por ejemplo 0,1 a 20 segundos o 0,1 a 1 segundos preferiblemente la disolución ocurre bajo presión, por ejemplo a una presión en el intervalo de 10 a 100 bares y en particular en el intervalo de 20 a 80 bares.

30 La concentración de derivado de astaxantina en la solución está por regla general en el intervalo de 0,1 a 10 % en peso. La solución del derivado de astaxantina puede contener, dado el caso, otros componentes de la composición de acuerdo con la invención, los cuales son solubles en el solvente o bien en la mezcla solvente/agua. Entre ellos se cuentan en particular los previamente mencionados antioxidantes, emulsificantes y aceites, en particular uno de los aceites indicados anteriormente como preferiblemente adecuados para productos alimenticios.

35 La concentración de coloide protector en la solución acuosa está por regla general en el intervalo de 0,1 a 10 % en peso. La solución de coloide protector puede contener, dado el caso, otros componentes de la composición de acuerdo con la invención, que son solubles o pueden suspenderse en agua. Entre ellos se cuentan en particular los plastificantes y agentes conservantes mencionados anteriormente.

40 Las cantidades relativas de solución de derivado de astaxantina y solución acuosa de coloide protector se eligen por regla general, de modo que las fracciones relativas de cantidades de los componentes allí presentes corresponden esencialmente a las fracciones relativas de cantidades de estos componentes, en las formulaciones de acuerdo con la invención.

Preferiblemente, se ejecuta la disolución e incorporación en la solución de coloide protector, de manera análoga al modo de operar descrito en el documento EP 65193. Respecto a una descripción detallada del aparato, se hace referencia al documento EP 65193 y los ejemplos de este documento.

45 Frecuentemente se procede de modo que se disuelve en una o varias etapas el derivado de astaxantina, dado el caso junto con el antioxidante, dado el caso el emulsificante y dado el caso un aceite adecuado para productos alimenticios, en el solvente orgánico o una mezcla de solvente orgánico y agua, bajo las condiciones mencionadas anteriormente, preferiblemente a temperatura elevada y presión elevada, y tan rápido como sea posible se introduce en la solución acuosa de coloide protector que contiene otros componentes como agente conservante y
50 plastificante, en el que la introducción ocurre tan rápido como sea posible y se prevén medidas adecuadas para la homogenización de la solución acuosa de coloide protector y la solución añadida de derivado de astaxantina.

En particular, se procede de modo que se mezcla el derivado de astaxantina en el solvente orgánico o una mezcla de agua y solvente orgánico, dado el caso junto con los otros componentes de la solución y se calienta continuamente, dado el caso con adición de otro solvente, en lo que se genera una corriente volumétrica de la

- solución de derivado de astaxantina, la cual se mezcla con una corriente volumétrica de la solución de coloide protector, en un dispositivo adecuado de mezcla, por ejemplo un mezclador estático o dinámico, en el que se obtiene la suspensión acuosa de derivado de astaxantina, que contiene el coloide protector proteico. Al respecto, se elige la corriente volumétrica de modo que la fracción de cantidades de los componentes allí presentes
- 5 corresponde esencialmente a la fracción de cantidades de estos componentes en la composición de acuerdo con la invención.
- Las dispersiones acuosas de derivado de astaxantina obtenidas de este modo contienen normalmente 0,01 a 5 % en peso de derivado de astaxantina y 0,1 a 10 % en peso de coloide protector, así como dado el caso 0,1 a 10 % en peso de plastificante y dado el caso otros componentes.
- 10 Preferiblemente antes de la producción de la emulsión, se concentra la suspensión obtenida en la etapa a), preferiblemente hasta un contenido de derivado de astaxantina en el intervalo de 1 a 20 % en peso, en particular 5 a 15 % en peso y a continuación se realiza la producción de la emulsión.
- La concentración puede ocurrir en dispositivos comunes para el efecto, por ejemplo arreglos de evaporación como evaporadores de película delgada, y similares.
- 15 A continuación se realiza la emulsión de las dispersiones acuosas de derivado de astaxantina así obtenidas en el aceite adecuado para productos alimenticios, preferiblemente en presencia de al menos un agente dispersante (emulsificante) lipofílico adecuado, para la estabilización de una fase acuosa dispersa en una fase oleosa hidrófoba.
- Preferiblemente, la cantidad de dispersión acuosa, referida al peso total de la formulación, es decir la cantidad total de aceite, dado el caso emulsificante y fase acuosa, está en el intervalo de 9 a 69 % en peso, en particular 18 a 38 % en peso.
- 20 Como emulsificantes entran en consideración todos los agentes dispersantes lipofílicos mencionados anteriormente. Son emulsificantes preferidos los previamente mencionados mono- y diglicéridos de ácidos grasos, en particular de ácidos grasos C_{10} - C_{28} como glicerolmonoestearato, ésteres de ácidos grasos de poliglicerina, ésteres de ácidos grasos C_{10} - C_{28} de poliglicerina como poliglicerin-3-poliricinoleato (PGPR90), ésteres de ácidos grasos de sorbitano, en particular ésteres de ácidos grasos C_{10} - C_{28} de sorbitano como por ejemplo mono- y diésteres de ácidos grasos C_{10} - C_{28} de sorbitano como sorbitanmonolaurato, sorbitanmonooleato y sorbitanmonoestearato (SPAN60), ésteres etoxilados de ácidos grasos de sorbitano, en particular éster etoxilado de ácido graso C_{10} - C_{28} de sorbitano como sorbitolmonooleato PEG(20) y ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, en particular ésteres de ácidos grasos C_{10} - C_{28} de propilenglicol. Los emulsificantes preferidos exhiben un valor HLB de máximo 10, por ejemplo en el intervalo de 1,5 a 10, en particular en el intervalo de 2 a 8.
- 30 Los emulsificantes son usados normalmente en cantidades de 1 a 25 % en peso, en particular 2 a 20 % en peso, referidas al peso total de la formulación. Respecto a la fase acuosa, la cantidad de emulsificantes es normalmente de 0,01 a 0,8 partes en peso, en particular 0,05 a 0,5 partes en peso, referidas a 1 parte en peso de fase acuosa.
- 35 La formación de emulsión de la dispersión acuosa puede ocurrir de modo común. Por regla general se añade la dispersión acuosa al aceite, el cual dado el caso contiene uno o varios emulsificantes, y a continuación se mezcla bajo acción de fuerzas de corte, hasta que se ha formado una emulsión estable. Puede realizarse la formación de la emulsión de modo continuo o discontinuo. Por regla general la formación de la emulsión ocurre a temperaturas en el intervalo de 20 a 80 °C, preferiblemente 40 a 70 °C.
- 40 Para la estabilidad física de la formulación de acuerdo con la invención, como acaso la estabilidad a la sedimentación, ha probado ser ventajoso cuando se alcanza una muy buena distribución fina de la fase acuosa en la fase oleosa, bajo el efecto de fuertes fuerzas de corte, de modo que el promedio de diámetro (promedio volumétrico) de la fase acuosa no es mayor a 10 μm y en particular no es mayor a 5 μm o 2 μm . Esto ocurre exitosamente por ejemplo mediante formación de emulsión por medio de un equipo de dispersión rotor/estator o
- 45 con un homogeneizador de alta presión como un APV Gaulin o bien con un homogeneizador de alta presión como el microfluidizador en el intervalo de presión de 700 a 1.000 bares.
- De modo alternativo, puede procederse de modo que se seca la dispersión acuosa obtenida en la etapa a), la cual preferiblemente fue concentrada de la manera descrita anteriormente, dado el caso con adición de agentes auxiliares de secado y a continuación se dispersa nuevamente en agua hasta la concentración deseada.
- 50 Los polvos obtenibles de este modo son nuevos. Los polvos obtenibles de este modo exhiben por regla general la siguiente composición
- i) un derivado de astaxantina, el cual consiste en al menos 70 % en peso, preferiblemente al menos 80 % en peso,

en particular al menos 90 % en peso y en especial al menos 96 % en peso de un compuesto de la fórmula I, en una cantidad de 1 a 50 % en peso, en particular 2 a 30 % en peso y en especial 50 a 20 % en peso, referida al peso total del polvo,

5 ii) al menos un coloide protector como se definió anteriormente, en una cantidad de al menos 10 a 70 % en peso, en particular 15 a 65 % en peso y en especial 20 a 60 % en peso, referida al peso total del polvo, y

iii) dado el caso uno o varios aditivos adecuados para productos alimenticios, en una cantidad de hasta 89 % en peso, en particular a 83 % en peso, en especial a 75 % en peso, por ejemplo 10 a 89 % en peso, en particular 15 a 83 % en peso y en especial 20 a 75 % en peso, referida al peso total de la composición.

10 Los coloides protectores son los coloides protectores mencionados anteriormente, en particular los coloides protectores mencionados en las formas preferidas de realización.

15 Los aditivos son en particular estabilizantes a la oxidación (antioxidantes), emulsificantes, conservantes, plastificantes, formadores de película, agentes de relleno, aceites, agentes reengrasantes, y agentes de pulverización. La cantidad total de estos componentes en polvo es de máximo 89 % en peso, por ejemplo 10 a 89 % en peso, referida al peso total del polvo, y no supera en particular 83 % en peso y en particular 75 % en peso, referida al peso total del polvo y está entonces preferiblemente en el intervalo de 15 a 83 % en peso, en particular en el intervalo de 20 a 75 % en peso, referida al peso total del polvo.

20 Son ejemplos de antioxidantes en particular tocoferoles como α -tocoferol, α -tocoferolpalmitato, α -tocoferolacetato, tert.-butilhidroxitolueno, tert.-butilhidroxianisol, ácido ascórbico, sus sales y ésteres como por ejemplo ascorbato de sodio, ascorbato de calcio, ascorbilfosfato éster, ésteres de ácidos grasos de ácido ascórbico como ascorbilestearato y ascorbilpalmitato y etoxiquina. Los antioxidantes están presentes, en tanto se desee, en el polvo normalmente en cantidades de 0,1 a 20 % en peso, frecuentemente 0,5 a 10 % en peso, referidas al peso total del polvo.

25 Son ejemplos de emulsificantes en particular los agentes dispersantes lipofílicos mencionados anteriormente. Los emulsificantes están presentes, en tanto se desee, en el polvo normalmente en cantidades de 0,1 a 20, frecuentemente 0,5 a 10 % en peso, referidas al peso total del polvo, preferiblemente en una cantidad de 1 a 30 % en peso, en particular en una cantidad de 2 a 15 % en peso, referida al derivado de astaxantina.

Son ejemplos de agentes conservantes adecuados los agentes conservantes mencionados anteriormente. Los agentes conservantes están presentes en el polvo, en tanto se desee, normalmente en cantidades de 0,001 a 10 % en peso, frecuentemente 0,01 a 5 % en peso, referidas al peso total del polvo.

30 Como plastificantes entran en consideración en particular los mono-, di- y oligosacáridos mencionados anteriormente así como alcoholes de azúcar. Los plastificantes están presentes en el polvo preferiblemente en una cantidad de 5 a 70 % en peso, en particular 10 a 60 % en peso. Los plastificantes actúan por regla general también como formadores de película.

35 Los polvos descritos anteriormente pueden contener también materiales de relleno. Se entiende por tales a las sustancias inertes sólidas en forma de partícula, como por ejemplo ácido silícico finamente dividido, como ácido silícico pirógeno o gel de sílice (E 551), dióxido de titanio (E 171), hidróxidos como hidróxido de aluminio, carbonatos e hidrogenocarbonatos, como carbonato sódico (E 500), hidrogenocarbonato sódico, carbonato potásico (E 501), carbonato de magnesio (E 504) y carbonato de calcio (E 170), o silicatos como silicato sódico (E 550), silicato de magnesio (E 553a), talco (E 553b), silicato de calcio (E 552), silicato de zinc (E 557), silicatos de aluminio, como silicato de sodio y aluminio (E 554), silicato de potasio y aluminio (E 555), silicato de calcio y aluminio (E 556), bentonita (E 558), caolín (E 559), fosfato de tricalcio, cloruro sódico y/o materiales orgánicos inertes sólidos apropiados para productos alimenticios en forma de polvo, por ejemplo dado el caso polisacáridos modificados como almidón, celulosa y metilcelulosa. Por regla general la fracción de los materiales de relleno no excede 50 % en peso, en particular 30 % en peso del polvo. Los materiales de relleno preferidos son los polisacáridos mencionados anteriormente.

45

Los polvos descritos anteriormente pueden contener también aceites. La fracción de aceite está, en tanto se desee, preferiblemente en el intervalo de 0,1 a 10 % en peso, referida al peso total de la composición. Son ejemplos de aceites en particular glicéridos de ácidos grasos, que pueden ser de origen natural, por ejemplo animal o vegetal, sintéticos o semisintéticos. Son ejemplos de aceites adecuados los aceites vegetales como 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 jojoba, aceite de avellana, aceite de nuez, aceite de cacahuete, aceite de pistacho y aceites PUFA (PUFA = ácidos grasos poliinsaturados (*polyunsaturated fatty acids*), como ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido α -linolénico), además de

50

triglicéridos semisintéticos, por ejemplo triglicéridos de ácido caprílico/ácido caprínico, como los tipos de migliol, además aceites y grasas animales, como aceites de pescado, incluyendo aceite de caballa, arenque, atún, halibut, bacalao y salmón y lanolina. Los aceites están presentes en el polvo, en tanto se desee, normalmente en cantidades de 0,5 a 30 % en peso, frecuentemente 1 a 20 % en peso, referidas al peso total del polvo.

- 5 Son ejemplos de agentes de recubrimiento, almidón de maíz, ácido silícico y fosfato de tricalcio. Su cantidad está, en tanto se desee, normalmente en 0,01 a 10 % en peso, referida al peso total del polvo.

El polvo descrito anteriormente forma por dispersión en agua una dispersión de partícula fina de derivado de astaxantina, la cual es estabilizada mediante el coloide protector. El tamaño de partícula puede, dependiendo de la producción del polvo, variar en un amplio intervalo, en el que las partículas por regla general exhiben un promedio ponderado o bien promedio volumétrico del tamaño de partícula de no más de 5 μm , frecuentemente no más de 3 μm y en particular no más de 2 μm , por ejemplo en el intervalo de 10 nm a 5 μm , frecuentemente en el intervalo de 20 nm a 3 μm y en particular en el intervalo de 50 nm a 2 μm .

La producción del polvo anteriormente descrito puede ocurrir, como ya se mencionó, mediante secado corriente de las dispersiones acuosas de derivado de astaxantina descritas anteriormente. El secado puede ocurrir en una o varias etapas. Preferiblemente se concentra primero la dispersión de derivado de astaxantina obtenida en la etapa a), preferiblemente hasta un contenido de derivado de astaxantina en el intervalo de 1 a 20 % en peso, y a continuación se ejecuta la verdadera etapa de secado.

La concentración puede ocurrir en dispositivos comunes para el efecto, por ejemplo arreglos de evaporación como evaporadores de película delgada y similares.

20 El secado puede ocurrir según procedimientos comunes para la producción de polvos a partir de dispersiones acuosas. Son de mencionar por ejemplo el secado por atomización, enfriamiento por atomización, liofilización, formulación por atomización o formación de gránulos por atomización, en los que se prefieren el secado por atomización y formulación por atomización, es decir secado por atomización en presencia de un polvo inerte fluido en el lecho fluidizado. Dado el caso, el secado puede ocurrir en presencia de un material de recubrimiento. Como materiales de recubrimiento son adecuados entre otros, almidón de maíz, ácido silícico o también fosfato de tricalcio.

Las formulaciones de acuerdo con la invención se incorporan fácilmente en aceites adecuados para productos alimenticios, y por ello son adecuadas en particular para la producción de soluciones diluidas de derivado de astaxantina en aceites adecuados para productos alimenticios. En consecuencia, la presente invención se refiere también al uso de tal formulación para la producción de soluciones de derivado de astaxantina en un aceite adecuado para productos alimenticios. Al respecto se ha mostrado que por incorporación de la formulación de acuerdo con la invención en un aceite adecuado para productos alimenticios, la transferencia de derivado de astaxantina a la fase oleosa ocurre de manera muy rápida y completa, y también tiene lugar a temperaturas más bajas que con formulaciones comparables de astaxantina en sí misma.

35 La presente invención se refiere también al uso de formulaciones de acuerdo con la invención para la producción de preparaciones de piensos, en particular de preparaciones sólidas de piensos, en especial preparaciones de piensos en forma de pellas. En consecuencia, otro objetivo de la invención se refiere a un procedimiento para la producción de preparaciones de piensos, en particular de preparaciones sólidas de piensos, en especial de pellas, que comprende:

- 40 α) preparación de una formulación de acuerdo con la invención, como se describe aquí y en las reivindicaciones;
 β) incorporación de la formulación en un aceite líquido adecuado para productos alimenticios, para obtener una solución líquida diluida de derivado de astaxantina en el aceite líquido; y
 γ) mezcla de la solución líquida obtenida en la etapa β) con los componentes de la preparación de piensos o impregnación de una preparación sólida de piensos con la solución líquida obtenida en la etapa β).

45 El aceite usado en la etapa β) 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 jojoba, aceite de avellana, aceite de nuez, aceite de cacahuete, aceite de pistacho, triglicéridos de ácidos grasos vegetales de cadena media (= C₈-C₁₀) (los denominados aceites MCT), y aceites PUFA (PUFA = ácidos grasos poliinsaturados (*polyunsaturated fatty acids*), como ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (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.

5 Se prefieren aceites vegetales y aceites de origen animal que son líquidos a 40 °C, en particular aceites vegetales como aceite de habas de soja, aceite de girasol, aceite de cardo, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de semilla de lino, aceite de colza, aceite de arroz, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de palma, aceite de palmiste, aceites PUFA, aceites MCT, además aceites de pescado así como mezclas de estos aceites.

10 En una forma preferida de realización de la invención, el aceite usado en la etapa β) comprende al menos 50 % en peso y en particular al menos 80 % en peso, referido a la cantidad total del aceite comestible usado en la etapa β), de al menos un aceite comestible elegido de entre aceite de maíz, aceite de girasol, aceite de habas de soja y aceite de pescado.

15 Los aceites usados en la etapa β) pueden ser aceites refinados o aceites crudos, que contienen aún impurezas específicas del origen, como proteínas, fosfato, sales de metales (alcalino)térreos y similares, en cantidades corrientes. Los aceites usados en la etapa β) pueden contener también pequeñas cantidades de agua emulsificada o disuelta, preferiblemente sin embargo no más de 10 % en peso, en particular no más de 1 % en peso, referido a la cantidad total del aceite usado en la etapa b).

La incorporación de la formulación de acuerdo con la invención en el aceite adecuado para productos alimenticios ocurre normalmente a temperaturas por debajo de 100 °C, preferiblemente a temperaturas de no más de 95 °C y en especial no más de 90 °C y preferiblemente a temperaturas en el intervalo de 20 a < 100 °C, en particular en el intervalo de 25 a 95 °C y en especial en el intervalo de 30 a 90 °C.

20 Dado el caso, se calienta el aceite en el cual se incorpora la formulación de derivado de astaxantina de acuerdo con la invención. Por regla general, la temperatura del aceite caliente está preferiblemente por debajo de 100 °C y en particular no es mayor a 95 °C y en especial no es mayor a 90 °C, y está preferiblemente en el intervalo de 25 a < 100 °C, en particular en el intervalo de 30 a 95 °C y en especial en el intervalo de 35 a 90 °C.

25 Normalmente se eligen las cantidades relativas de aceite y de formulación de acuerdo con la invención, de modo que el contenido de derivado de astaxantina en la solución resultante, está en el intervalo de 10 ppm (= 0,001 % en peso) a aproximadamente 1 % en peso, frecuentemente en el intervalo de 20 ppm a 0,5 % en peso, en particular en el intervalo de 50 ppm a 0,2 % en peso, referido a la cantidad total de aceite más derivado de astaxantina.

30 Por ejemplo, puede procederse de modo que se coloca previamente en un recipiente adecuado, dado el caso calentado previamente a la temperatura deseada, un aceite adecuado para productos alimenticios, el cual exhibe preferiblemente un punto de fusión de no más de 40 °C, y se añade mediante mezcla íntima la formulación de acuerdo con la invención, en la que la adición puede ocurrir en una porción, en varias porciones o continuamente. La composición de acuerdo con la invención añadida puede ser calentada previamente hasta la temperatura deseada, lo cual sin embargo no es básicamente necesario.

35 El tiempo necesario para alcanzar la disolución depende por naturaleza de la temperatura, del aceite elegido y de las características instrumentales, y está normalmente en el intervalo de 1 minuto a 120 minutos. El experto puede determinar el tiempo requerido mediante experimentos de rutina.

A continuación de la disolución de la formulación de acuerdo con la invención, puede enfriarse la solución oleosa obtenida, en tanto sea necesario, por ejemplo mediante un intercambiador adecuado de calor o por dilución con un aceite comestible frío, el cual puede ser igual o diferente al aceite usado en la disolución en la etapa β).

40 De este modo se obtienen soluciones estables de derivados de astaxantina en aceites adecuados para productos alimenticios. Estas soluciones se distinguen porque el derivado de astaxantina contenido en ellas exhibe una elevada proporción de isómeros todo-trans, la cual está por regla general por encima de 80 %, en particular por encima de 90 %.

45 Las soluciones así obtenidas contienen, aparte del derivado de astaxantina, las sustancias presentes en la formulación, que no necesariamente tienen que estar disueltas, así como dado el caso otras adiciones como estabilizantes de oxidación y agentes dispersantes lipofílicos.

50 Se entiende que las soluciones obtenidas en la etapa β) pueden contener pequeñas cantidades de agua del aceite adecuado para productos alimenticios usado en su producción. Frecuentemente sin embargo la fracción de agua no es mayor a 10 % en peso, por ejemplo 0,1 a 10 % en peso, frecuentemente 0,5 a 8 % en peso, y en una forma especial de realización de la invención no mayor a 0,5 % en peso, referida al aceite presente en la solución.

Las soluciones de derivado de astaxantina obtenibles según el procedimiento de acuerdo con la invención son estables al almacenamiento y pueden ser preservadas por largos espacios de tiempo, antes de su uso posterior,

sin que ocurra en extensión digna de mencionarse una pérdida de actividad, por ejemplo por formación de isómeros y/o degradación oxidativa. En particular se distinguen por una elevada proporción de isómeros todo-trans del derivado de astaxantinas usado y por una comparativamente baja proporción de productos de degradación de derivado de astaxantina.

- 5 El procedimiento de acuerdo con la invención es integrado frecuentemente de manera directa en los procesos para el procesamiento de las soluciones de derivado de astaxantina.

Las soluciones de derivado de astaxantina obtenibles según el procedimiento de acuerdo con la invención son adecuadas de manera ventajosa como aditivo para piensos animales, productos alimenticios para la nutrición humana, suplementos alimenticios, agentes farmacéuticos o agentes cosméticos. Preferiblemente, las soluciones se usan como aditivos de piensos en la alimentación animal, por ejemplo en la producción de piensos mediante mezcla en una masa para piensos, antes o durante la extrusión o por aplicación o bien atomización sobre pellas de piensos. El uso como aditivo para piensos ocurre en particular mediante atomización directa de la formulación de acuerdo con la invención, por ejemplo como denominada "aplicación líquida después de la formación de pellas". Preferiblemente se cargan las pellas de pienso con la formulación, bajo presión reducida.

15 Las formas preferidas de realización se refieren a piensos para animales, en particular piensos para pescados, que comprenden el aceite líquido a 30 °C, el agente sólido de dilución y el derivado de astaxantina. Tales agentes contienen el derivado de astaxantina presente en la solución, normalmente en una cantidad de 10 a 100 ppm, referida al peso total del agente, en la que el derivado de astaxantina exhibe por regla general más de 70 %, en particular al menos 80 % y en especial al menos 90 % de una configuración todo-trans.

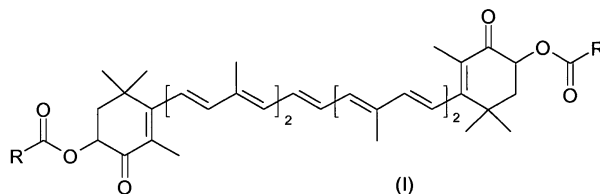
20 Son componentes típicos en piensos las fuentes de hidratos de carbono, en particular harinas de cereales como trigo o harina de maíz, harina de soja, pero también azúcar y alcoholes de azúcares, además componentes que tienen proteína como concentrado de soja, harina de pescado, gluten como gluten de maíz o gluten de trigo, aceites y grasas, por ejemplo los aceites comestibles mencionados anteriormente, pero también otras grasas comestibles de origen vegetal o animal, además de nutracéuticos como aminoácidos libre, sus sales, vitaminas y elementos traza, así como dado el caso agentes auxiliares de procesamiento, por ejemplo lubricantes, agentes antibloqueo, materiales inertes de relleno y similares, y dado el caso agentes conservantes. Las composiciones típicas de piensos para pescados contienen por ejemplo harina de cereales en una cantidad de por ejemplo 3 a 20 % en peso, gluten, por ejemplo en una cantidad de 1 a 30 % en peso, una o varias fuentes de proteína, por ejemplo concentrado de soja y/o harina de pescado, por ejemplo en una cantidad total de 10 a 50 % en peso, grasas y/o aceites en una cantidad de por ejemplo 10 a 50 % en peso, dado el caso una o varias vitaminas en una cantidad total de por ejemplo 0,1 a 2 % en peso y dado el caso aminoácidos en una cantidad de por ejemplo 0,1 a 5 % en peso, referidos en cada caso a la cantidad total del componente de pienso.

Una forma especial de realización de este agente se refiere a pellas de piensos, en especial pellas de piensos para piensos para pescados, que están cargadas con la solución de derivado de astaxantina, obtenibles de acuerdo con la invención. Tales pellas contienen el derivado de astaxantina presente en la solución, normalmente en una cantidad de 10 a 100 ppm, referida al peso total del pienso. La producción de tales pellas ocurre por regla general mediante atomización de pellas convencionales con una solución de derivado de astaxantina obtenible de acuerdo con la invención, preferiblemente bajo presión reducida, en la que la atomización puede ocurrir de manera continua o preferiblemente de manera discontinua. Por ejemplo pueden colocarse las pellas convencionales en un recipiente adecuado, aplicar vacío al recipiente y entonces atomizar el aceite sobre las pellas con mezcla completa y a continuación airear. De este modo se logra una penetración homogénea de la composición oleosa de acuerdo con la invención, en las pellas. Dado el caso puede aplicarse nuevamente vacío y atomizar nuevamente la solución de derivado de astaxantina o un aceite líquido adecuado para productos alimenticios, de la forma previamente descrita. De este modo se obtienen pellas, que en el núcleo contienen el aceite y el derivado de astaxantina.

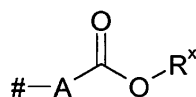
45

REIVINDICACIONES

1. Formulaci3n de un derivado de astaxantina, que comprende una fase oleosa continua de al menos un aceite adecuado para productos alimenticios y una fase acuosa emulsificada en la fase oleosa, en la cual est3 presente el derivado de astaxantina en forma de part3culas dispersas estabilizadas mediante al menos un coloide protector, consistiendo el derivado de astaxantina en al menos un 70 % en peso de al menos un compuesto de la f3rmula general I



en la que R representa un radical de la f3rmula



- en la que # significa la uni3n al grupo carbonilo, A representa -CH₂CH₂- o representa -CH=CH- y R^x representa alquilo C1-C4.
2. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 1, en la que en la f3rmula I el radical R^x significa metilo o etilo y A representa -CH₂CH₂-.
3. Formulaci3n seg3n las reivindicaciones 1 o 2, en la que las part3culas estabilizadas mediante el coloide protector exhiben un promedio de di3metro de part3cula (promedio ponderado) en el intervalo de 10 nm a 2.000 nm.
4. Formulaci3n seg3n una de las reivindicaciones anteriores, en la que el coloide protector es elegido de entre coloides protectores proteicos, 3cidos ligninosulf3nicos, sus sales, oligo- y polisac3ridos, polivinilalcohol, polivinilpirrolidona y sus mezclas.
5. Formulaci3n seg3n una de las reivindicaciones anteriores, que contiene el derivado de astaxantina en una cantidad del 0,1 al 10 % en peso, referida al peso total de la composici3n.
6. Formulaci3n seg3n una de las reivindicaciones anteriores, que contiene un plastificante en una cantidad del 1 al 20 % en peso, referida al peso total de la composici3n.
7. Procedimiento para la producci3n de una formulaci3n seg3n una de las reivindicaciones anteriores, que comprende:
- preparar una dispersi3n acuosa de derivado de astaxantina, que consiste en al menos un 70 % en peso de al menos un compuesto de la f3rmula general I, conteniendo la dispersi3n acuosa al menos un coloide protector;
 - emulsionar la dispersi3n acuosa de derivado de astaxantina en al menos un aceite adecuado para productos alimenticios.
8. Procedimiento seg3n la reivindicaci3n 7, en el que la preparaci3n de la dispersi3n acuosa del derivado de astaxantina comprende las siguientes etapas:
- disolver el derivado de astaxantina en un solvente org3nico que consiste en carbono, hidr3geno y ox3geno,
 - mezclar la soluci3n obtenida en la etapa a1) con una composici3n acuosa que contiene en forma disuelta al menos un coloide protector.
9. Uso de una formulaci3n seg3n una de las reivindicaciones 1 a 6 para la producci3n de preparaciones para piensos, en particular preparaciones s3lidas para piensos, en especial preparaciones para piensos en forma de pellas, o para la producci3n de soluciones de derivado de astaxantina en un aceite adecuado para productos alimenticios.
10. Procedimiento para la producci3n de preparaciones para piensos, en particular de preparaciones s3lidas para

piensos, en especial de pellas, que comprende:

α) preparar una composición según una de las reivindicaciones 1 a 6;

β) incorporar la composición en un aceite líquido adecuado para productos alimenticios, obteniéndose una composición líquida diluida que contiene el derivado de astaxantina en forma de una solución líquida de astaxantina en el aceite líquido; y

5 γ) mezclar la composición líquida obtenida en la etapa β) con los componentes de la preparación para pienso, o impregnación de una preparación sólida para pienso con la composición líquida obtenida en la etapa β).