

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 740 627**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/202** (2006.01)  
**C07C 403/24** (2006.01)  
**A23K 20/105** (2006.01)  
**A23L 33/105** (2006.01)  
**A23K 20/179** (2006.01)  
**A23K 50/80** (2006.01)  
**A23L 33/00** (2006.01)  
**A61K 31/122** (2006.01)  
**A61K 31/23** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.03.2016 PCT/EP2016/055922**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.09.2016 WO16146804**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.03.2016 E 16710443 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2019 EP 3270910**

54 Título: **Composiciones de astaxantina (IV)**

30 Prioridad:

**19.03.2015 EP 15159833**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**06.02.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**FELDTUSEN JENSEN, JESPER;  
RAUSCH, TAMARA ALEXANDRA;  
SCHOLTEN, CLAUDIA y  
SCHAEFER, BERND**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 740 627 T3

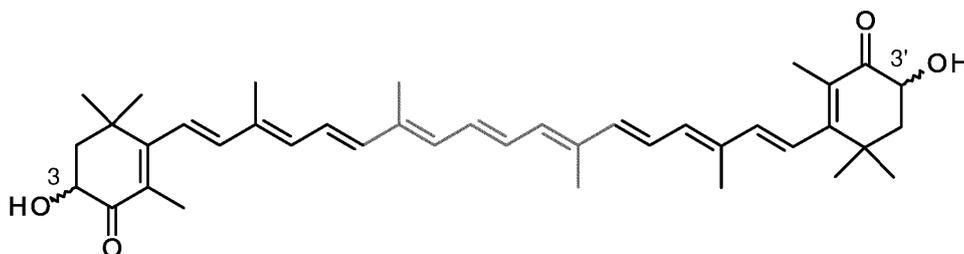
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

## Composiciones de astaxantina (IV)

La presente invención se refiere a composiciones de astaxantina para su uso en alimentos, suplementos alimenticios o alimentos para animales o como medicamento.

- 5 La astaxantina (3,3'-dihidroxi- $\beta$ , $\beta$ -caroteno-4,4'-diona) es un colorante carotenoides rojo del grupo de los xantófilos, que se describe mediante la siguiente fórmula (está representado el isómero todo trans).



- 10 La astaxantina, a continuación también AXT, presenta en la posición 3 y 3' un centro de asimetría y por tanto puede encontrarse como mezcla de diastereómeros de los isómeros (3R,3'R), (3S,3'S) y (3S,3'R), como racemato del isómero (3R,3'R) y del isómero (3S,3'S) o en forma de los isómeros puros. La AXT sintética es con frecuencia una mezcla de los diastereómeros (3S,3'S), (3R,3'S) y (3R,3'R). La AXT obtenida de fuentes naturales puede encontrarse, dependiendo de la respectiva fuente natural, en forma casi pura (3S, 3'S) o (3R, 3'R). Igualmente es accesible astaxantina enantioméricamente pura mediante síntesis total.

- 15 La astaxantina se prepara predominantemente de manera sintética – véase para ello G. Britton, S. Liaanen-Jensen, H. Pfander (editores), Carotenoids, vol. 2, Birkhäuser Verlag, Basel, 1996, en particular pág. 11, pág. 267 y siguientes y pág. 281 y siguientes y la bibliografía allí citada; B. Schäfer, Naturstoffe der chemischen Industrie, Akademischer Verlag, Heidelberg, 2007, pág. 427 y siguientes y la bibliografía allí citada; documentos EP 1197483, EP 1285912.

- 20 Además de la preparación sintética de astaxantina puede obtenerse astaxantina a escala industrial también a partir del alga de lluvia de sangre (*Haematococcus pluvialis*) (E.A. Johnson, G.H. An, Crit. Rev. Biotechnol. 1991, 11:297-326). A este respecto se obtiene una mezcla compleja de mono- y diésteres de ácido graso de la astaxantina – véase para ello también D. Breithaupt, J. Agric. Food. Chem. 2004, 52: 3870-3875.

- 25 La astaxantina se ha autorizado como aditivo para alimentos para animales y se usa principalmente como parte constituyente de alimentos para animales para distintos animales, en particular para salmones y truchas. Así tiene AXT una acción a modo de vitamina, debido a ello repercute positivamente sobre la fertilidad y la defensa inmunitaria de los peces en instalaciones de cría y conduce a una pigmentación atractiva de la carne. La astaxantina se usa también como aditivo para suplementos alimenticios, como aditivo cosmético con propiedades antioxidantes o como colorante de alimentos. La AXT puede proteger la piel frente al estrés desencadenado mediante radiación UV y actúa en esta función esencialmente de manera más fuerte que la vitamina E. La AXT complementa la acción de protección de productos protectores solares y no puede separarse por lavado.

- 30 Más recientemente se informó de que la AXT es adecuada básicamente para el tratamiento de una serie de distintas alteraciones de la salud – véase por ejemplo J.H. Weisburger, Am. J. Clin. Nutr. 1991, 53: 226S - 237S; M. Guerin, Trends in Biotechnology, 2003, 21: 210-216; Ghazi Hussein *et al.*, J. Nat. Prod., 2006, 69: 443-449, Astaxanthin and Human Health - Literature Survey (Algatechnologies): [http://www.astapure-algatech.com/Data/Sub2\\_1/Files/algatechnologies.pdf](http://www.astapure-algatech.com/Data/Sub2_1/Files/algatechnologies.pdf) en cada caso con otras comprobaciones.

- 35 Así, los estudios *in vivo* en modelos de animal pueden suponer que AXT disminuye el nivel de azúcar en sangre y mejora distintos parámetros del síndrome metabólico (K. Uchiyama, Redox. Rep. 2000, 7(5): 290-3, G. Hussein *et al.*, J. Pharm. Sci. 2007, 100 (supl. 1):176p, M. Ikeuchi *et al.* Biosci. Biotechnol. Biochem. 2007, 71:893-9; Naito, Y., K. Uchiyama, *et al.* Biofactors 2004, 20(1): 49-59).

- 40 En modelos de tensión arterial alta, la AXT conduce a un aumento del flujo sanguíneo y del tono vascular – véase por ejemplo H. Yanai *et al.* (2008) Integrated Blood Pressure Control 1:1-3.

- 45 Los estudios epidemiológicos sugieren que los carotenoides, tal como astaxantina, repercuten ventajosamente sobre enfermedades cardiacas - D. A. Cooper *et al.*, Nutr. Rev. 1999, 57: 210-214, J. Krappi *et al.*, Int. J. Nutr. Res. 2006, 77(1):3-11. Debido a su acción antioxidante, en particular su acción de inhibir la oxidación de lipoproteínas de baja densidad, se proponen los carotenoides, tal como astaxantina, para la prevención frente a arterioesclerosis – véase T. Iwamoto *et al.*, J. Atheroscler. Thromb. 2000, 7: 216-222.

- Además se ha informado varias veces de que la administración de AXT reduce el riesgo de cáncer – véase J.H. Weisburger, *Am. J. Clin. Nutr.* 1991, 53: 226S - 237S. Los estudios *in vivo* en ratones muestran que la astaxantina ralentiza el crecimiento tumoral, en particular de carcinomas de mama, carcinomas de vejiga y carcinoma de pulmón o incluso lo inhibe – véase B.P. Chew *et al.*, *Anticancer Res.* 1999, 19: 1849-1853, T. Tanaka *et al.* *Carcinogenesis* 1994, 15:15-19 y D. A. Cooper *et al.*, *Nutr. Rev.* 1999, 57: 133-145. Además parece fomentar la AXT la formación de la connexina 43 y tiene por tanto una acción quimioprotectora frente a otras enfermedades cancerígenas (véase A.L. Vine *et al.*, *Nutr. Cancer* 52(1) (2005), 105-113).
- La astaxantina desempeña además un papel en la modulación del sistema inmunitario – véase H. Jyonouchi *et al.* *J. Nutr.* 1995, 125: 1570-1573, - y actúa de manera antiinflamatoria, J. Park, *et al.* *Nutr. Metab.* 2010, 7: 18-27, Kurashige *et al.* *Physiol. Chem. Phys. Med.* 1990, NMR22:27-38, K. Ohgami *et al.* *Investigative Ophthalmology & Visual Sci.* 2003,44(6):2694-2701 y Y. Suzuki *et al.* *Exp. Eye Res.* 2006, 82(2): 275-281. Se ha propuesto también para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias tal como enfermedad de Crohn.
- Además se propone astaxantina para el tratamiento de enfermedades articulares, en particular para la mejora de los síntomas de enfermedades articulares inflamatorias – véase Y. Nir, G. Spiller C. Multz C. Effect of an Astaxanthin-containing product on carpal tunnel syndrome. American College of Nutrition Annual Meeting, San Antonio, Texas, October 2002, Y. Nir, G. Spiller. Los Altos, California: Health Research and Studies Center 2002. Y. Nir, G. Spiller. *J Am Coll Nutr*, 2002, 21.
- Em modelos de animal pudo mostrarse que la administración de AXT influye ventajosamente en el desarrollo de infecciones bacterianas, en particular de inflamaciones del tracto gastro-intestinal, provocadas mediante infecciones con *Helicobacter pylori* – véase M. Bennedson *et al.*, *Immunol. Lett.* 1999, 70: 185-189.
- Además se propone astaxantina para la prevención de enfermedades oculares tal como daño de la lente y de la retina mediante radiación UV, degeneración macular, catarata y glaucoma, para la mejora de la fertilidad humana, del rendimiento de la memoria y de la concentración y del rendimiento corporal - K. Sawaki *et al.* *Journal of Clinical Therapeutics & Medicines*, 2002, 18: 73 - 88.
- La astaxantina puede contribuir esencialmente a retrasar el envejecimiento de la piel y a reducir la producción de arrugas, manchas por la edad y efélides - Suganuma K *et al.*, *Jichi Medical University Journal.* 2012, 35:25-33; K. Tominaga K *et al.*, *Acta Biochim Pol.* 2012;59(1):43-7; E. Yamashita, *Carotenoid Science.* 2006;10: 91-5; A. Satoh *et al.* *Oyo Yakuri Pharmacometrics*, 2011, 80 (1/2): 7-11.
- Por tanto, básicamente es interesante astaxantina para la preparación de medicamentos como también para alimentos para animales, alimentos y suplementos alimenticios, en particular aquéllos para la alimentación de seres humanos. Como problemático resulta sin embargo sobre todo que astaxantina en el caso de administración oral se absorbe sólo mal por el organismo humano o animal y los niveles en sangre conseguidos en el suero sanguíneo o linfático son sólo bajos – véase por ejemplo R.M. Clark *et al.* *Lipids* 2000, 35: 803-806; J. Mercke Odeberg *et al.*, *Europ. J. Pharm. Sci.* 2003, 19: 299-304, M. Osterlie *et al.*, *J. Nutr. Biochem*, 2000, 11: 482-490. Otro problema es la baja solubilidad de astaxantina en los coadyuvantes adecuados para la preparación de administración de suplementos alimenticios y medicamentos. Si bien puede solucionarse parcialmente este problema mediante esterificación de la astaxantina con ácidos grasos, sin embargo los diésteres de la astaxantina con ácidos grasos muestran con respecto al nivel en suero que puede conseguirse sorprendentemente propiedades comparables con astaxantina no esterificada – véase D.A. White *et al.*, *Aquacult. Res.* 2002, 33: 343-350, Odeberg *et al.*, *Eur. J. Pharmac. Sciences* 2003, 19: 299-304, Miyazawa *et al.*, *Biosci Biotechnol Biochem*, 2011, 76: 1856-1858, Osterlie *et al.*, *J. Nutr. Biochem.*, 11, 2000: 482-490, Okada *et al.*, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 2009, 73: 1928-32., Coral-Hinostroza *et al.*, *Comparative Biochemistry and Physiology*, parte C, 139, 2004: 99-110.
- Se sabe que la absorción de astaxantina se realiza mediante difusión pasiva en el epitelio intestinal – para lo cual se requiere una cierta cantidad de grasa y por tanto puede transportarse mediante grasas en el alimento (véase G.N. Coral-Hinostroza *et al.* *Comp. Biochem. Physiol.* parte C 2004, 139: 99-110 con otras comprobaciones). J. Mercke Odeberg *et al.*, *Europ. J. Pharm. Sci.* 2003, 19: 299-304, describen que la biodisponibilidad oral de astaxantina puede mejorarse mediante formulaciones a base de grasa especiales, teniendo los emulsionantes usados a este respecto una fuerte influencia sobre la biodisponibilidad. Sin embargo se han puesto límites a la mejora de la biodisponibilidad oral mediante formulaciones y limitan las posibilidades de uso de la astaxantina.
- Algunos estudios han mostrado que la “astaxantina natural” obtenida a partir de las algas de lluvia de sangre (*Haematococcus pluvialis*), una mezcla compleja de astaxantina-ésteres de ácidos grasos, presenta biodisponibilidad oral mejorada en comparación con astaxantina o diésteres de ácidos grasos de la astaxantina. Sin embargo, la disponibilidad comercial de la astaxantina natural está muy limitada. Debido a la complejidad de una mezcla de este tipo es poco atractiva para aplicaciones farmacéuticas.
- Por tanto, el objetivo de la presente invención es superar los inconvenientes del estado de la técnica y en particular facilitar derivados de astaxantina o composiciones de astaxantina que por un lado presenten una mejor biodisponibilidad oral y que además sean mejor accesibles que la “astaxantina natural” obtenida a partir de las algas de lluvia de sangre (*Haematococcus pluvialis*).

5 La solicitud de patente europea anterior 14184483.7 describe la preparación de diésteres de ácidos grasos de la astaxantina mediante esterificación de la astaxantina con cloruro de ácido graso en presencia de un base de amina terciaria. Si en lugar de cloruro de ácido se usa el ácido libre, se forma predominantemente el monoéster de ácido graso, que puede obtenerse a partir de la mezcla de reacción mediante separación de la astaxantina que no ha reaccionado. Además es posible obtener los monoésteres de ácidos grasos mediante uso de cantidades subestequiométricas de cloruro de ácido en la mezcla con astaxantina que no ha reaccionado y diésteres de ácidos grasos. El monoéster puede aislarse de la mezcla, por ejemplo, mediante cromatografía.

El documento JP 11-290094 describe un procedimiento para la preparación de un diéster de ácido graso de astaxantina, en el que se usa una lipasa para la esterificación.

10 F. Miao *et al.*, Analytical Biochemistry 2006, 352: 176-181 describen la caracterización de ésteres de astaxantina en *Haematococcus pluvialis* mediante LC(APCI)MS. Se describe la distribución de astaxantina libre, monoésteres de astaxantina y diésteres de astaxantina en *Haematococcus sp.*.

15 El documento WO 2014/057493 A1 describe derivados de astaxantina para la prevención y el tratamiento de estrés por calor. Se describe una composición que se obtuvo mediante extracción de *Haematococcus pluvialis*. Ésta contiene del 85-90 % de monoéster.

Se encontró ahora de manera sorprendente que composiciones de astaxantina, que contienen al menos el 90 % en peso, con respecto al peso total de astaxantina y derivados de astaxantina en la composición, de monoésteres de la astaxantina con un ácido graso C18-1, presentan una biodisponibilidad especialmente buena.

20 El objeto de la invención es, por tanto, el uso de composiciones de astaxantina en alimentos, suplementos alimenticios o alimentos para animales, en el que las composiciones de astaxantina contienen al menos el 90 % en peso, con respecto al peso total de astaxantina y derivados de astaxantina en la composición, de monoésteres de la astaxantina con un ácido graso C18-1.

25 El objeto de la invención son también las composiciones de astaxantina descritas en este caso y a continuación para el uso terapéutico como medicamento y como sustancia constitutiva para preparaciones médicas o bien agentes farmacéuticos. De manera correspondiente a esto se refiere la invención también a un medicamento que contiene una composición de astaxantina de acuerdo con la invención y al menos un coadyuvante o bien sustancia auxiliar adecuados para fines farmacéuticos.

30 La presente invención se refiere también a aditivos para alimentos que contienen la composición de astaxantina de acuerdo con la invención y al menos una adición adecuada para alimentos, es decir al menos un coadyuvante adecuado para alimentos.

La presente invención se refiere además a aditivos para alimentos para animales que contienen la composición de astaxantina de acuerdo con la invención y al menos una adición adecuada para alimentos para animales, es decir al menos un coadyuvante adecuado para alimentos para animales.

35 La presente invención se refiere también a suplementos alimenticios, que contienen la composición de astaxantina de acuerdo con la invención y al menos una adición adecuada para suplementos alimenticios, es decir al menos un coadyuvante adecuado para suplementos alimenticios.

40 Se entiende que los aditivos para alimentos, aditivos para alimentos para animales, suplementos alimenticios y la composición farmacéutica contienen la composición de astaxantina de acuerdo con la invención como única parte constituyente que contiene astaxantina y que éstos no contienen en particular ninguna otra astaxantina no esterificada u otros derivados de la astaxantina.

45 La invención está unida con una serie de ventajas. Por un lado, las composiciones de acuerdo con la invención presentan una mejor biodisponibilidad oral que la astaxantina no esterificada o los correspondientes diésteres y los niveles en suero conseguidos de astaxantina en el plasma sanguíneo son más altos en un múltiplo. De manera sorprendente, la biodisponibilidad oral de las composiciones de astaxantina de acuerdo con la invención es incluso mejor que la de la "astaxantina natural". Además son las composiciones sintéticamente muy accesibles. Sin olvidar, debido a su mejor biodisponibilidad oral, las composiciones de acuerdo con la invención son también especialmente atractivas para aplicaciones farmacéuticas.

En particular son adecuadas las composiciones de astaxantina de acuerdo con la invención para la prevención y el tratamiento de una multiplicidad de cuadros clínicos y trastornos de la salud, tal como por ejemplo para

- 50 - la prevención y el tratamiento de enfermedades articulares, en particular enfermedades articulares inflamatorias tal como artritis reumatoide, artrosis y del síndrome del túnel carpiano,  
 - la prevención y el tratamiento de enfermedades oculares tal como daños del cristalino o de la retina, por ejemplo para la prevención de degeneración macular, de la catarata o del glaucoma así como la protección del cristalino y de la retina frente a daños mediante radiación UV,  
 55 - la prevención y el tratamiento de enfermedades de la piel y para la prevención y reducción del envejecimiento de

- la piel, en particular para la prevención y reducción de arrugas, manchas por la edad y efélides,
- la prevención y el tratamiento de enfermedades cardíacas, en particular para la prevención de infarto cardiaco y para la mejora de la convalecencia tras un infarto cardiaco,
- 5 - la prevención y el tratamiento de diabetes tipo 2 y enfermedades concomitantes asociadas a ello, por ejemplo la prevención y el tratamiento del síndrome metabólico, para la reducción del nivel de azúcar en sangre en individuos resistentes a la insulina o para el tratamiento y la prevención de la nefropatía diabética,
- la prevención y el tratamiento de enfermedades tumorales, en particular carcinoma de cuello uterino, carcinoma de vejiga, carcinoma de mama y carcinoma de pulmón,
- 10 - la prevención y el tratamiento de enfermedades de los vasos sanguíneos tal como arterioesclerosis,
- el tratamiento de infecciones bacterianas, en particular para la mejora del desarrollo de enfermedades del tracto gastro-intestinal que se provocan mediante infección con *Helicobacter pylori*,
- la prevención y el tratamiento de enfermedades inflamatorias, en particular de enfermedades autoinmunitarias tal como enfermedad de Crohn,
- 15 - la prevención y el tratamiento de trastornos nerviosos degenerativos, tal como Parkinson,
- para la mejora de la capacidad procreativa humana,
- para la mejora del estado de salud,
- para la mejora del rendimiento de memoria y de la concentración,
- para la mejora del rendimiento corporal,
- para el fortalecimiento del sistema inmunitario.

20 Un tratamiento en el sentido de acuerdo con la invención comprende no sólo el tratamiento de signos, síntomas y/o malfuncionamientos agudos o crónicos sino también un tratamiento preventivo (profilaxis) en particular como profilaxis de recidiva o de fases. El tratamiento puede estar orientado de manera sintomática, por ejemplo como supresión de síntomas. Éste puede realizarse brevemente, puede estar orientado a medio plazo o puede tratarse también de un tratamiento a largo plazo, por ejemplo en el contexto de una terapia de mantenimiento.

25 En este caso y a continuación se entiende por un alimento para animales un producto para la alimentación de seres vivos no humanos, en particular de mamíferos no humanos, sin embargo también de peces. Por un aditivo para alimentos para animales se entiende de manera correspondiente a esto una formulación, por ejemplo en forma de polvo o forma líquida, que puede introducirse en el alimento para animales durante la preparación de un alimento para animales.

30 En este caso y a continuación se entiende por un alimento un producto que contiene nutrientes para la alimentación de seres humanos, que de manera primaria sirve para la absorción de nutrientes tal como grasa, proteínas e hidratos de carbono. Por un aditivo para alimentos se entiende de manera correspondiente a esto una formulación, por ejemplo en forma de polvo o forma líquida, que puede introducirse en el alimento durante la preparación de un alimento.

35 En este caso y a continuación se entiende por un suplemento alimenticio una formulación adecuada para la administración oral que lo toma el ser humano de manera adicional a la alimentación convencional, con el objetivo primario de una administración de principios activos, en este caso de astaxantina o un derivado, para conseguir de esta manera una mejora del estado de salud o del bienestar general. Los suplementos alimenticios están establecidos en la zona límite entre alimentos y medicamentos y se regulan en la legislación de la UE mediante la  
40 directiva 2002/46/EG.

El prefijo  $C_n-C_m$  usado en este caso y a continuación en los términos genéricos tal como ácido monocarboxílico o ácido graso indica un intervalo para el número de átomos de carbono, que puede presentar un miembro del grupo designado mediante el término genérico.

45 Las composiciones de astaxantina de acuerdo con la invención contienen en al menos el 90 % en peso el monoéster de un ácido graso C18-1, en particular de un ácido graso C18-1 lineal. Además, las composiciones de astaxantina de acuerdo con la invención pueden contener también astaxantina no esterificada y/o uno o varios monoésteres de la astaxantina con un ácido grasos distinto del ácido graso C18-1 o uno o varios diésteres de la astaxantina con un ácido graso, no superando su proporción, es decir la cantidad total de astaxantina no esterificada, diésteres y monoésteres de un ácido distinto de los ácidos grasos C18-1, de acuerdo con la invención el 10 % en peso, con  
50 respecto al peso total de astaxantina y derivados de astaxantina en la composición. La composición de astaxantina puede estar constituida sin embargo también exclusivamente o casi exclusivamente, es decir en más del 90 % en peso, por el monoéster de la astaxantina con un ácido graso C18-1.

Por un ácido graso C18-1 se entiende un ácido monocarboxílico alifático que presenta de manera precisa un doble enlace etilénicamente insaturado. Este doble enlace puede estar dispuesto en cualquier posición del resto de hidrocarburo del ácido graso C18-1 y está dispuesto en particular en la posición 9 o posición 11. A este respecto ha resultado ventajoso cuando al menos el 40 %, en particular al menos el 50 %, de manera especialmente preferente al menos el 60 % y especialmente al menos el 70 % de los dobles enlaces en el resto de ácido graso C18-1 del monoéster están configurados en Z, es decir presentan una disposición cis. El ácido graso C18-1 preferentemente no está ramificado.

60

Ejemplos de ácidos grasos C18-1 adecuados son ácido oleico y su isómero trans ácido elaidico así como ácido vaccénico.

5 Los ácidos grasos distintos de ácidos grasos C18-1 adecuados comprenden ácidos monocarboxílicos C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub> saturados, ácidos monocarboxílicos C<sub>10</sub>-C<sub>17</sub> y C<sub>19</sub>-C<sub>22</sub> monoinsaturados y ácidos monocarboxílicos C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub> alifáticos poliinsaturados, por ejemplo 2-, 3-, 4-, 5- o 6-insaturados.

Ejemplos de ácidos monocarboxílicos C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub> alifáticos distintos de ácidos grasos C18-1 son sobre todo

- ácidos monocarboxílicos C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub> alifáticos saturados, en particular ácidos pares tal como ácido cáprico, ácido laúrico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido aráquico y ácido behénico;
- 10 - ácidos monocarboxílicos C<sub>10</sub>-C<sub>17</sub> y C<sub>19</sub>-C<sub>22</sub> monoinsaturados tal como ácido miristoleico, ácido palmitoleico, ácidos C20-1 tal como ácido icosénico y ácido gadoleico, ácidos C22-1 tal como ácido cetoleico y ácido erúxico;
- ácidos monocarboxílicos C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub> poliinsaturados tal como ácido linoleico (ácido C18-2), los ácidos C18-3 ácido alfa-linolénico, ácido gamma-linolénico, ácido caléndico, ácido punícico, ácido alfa-elaeosteárico y ácido beta-elaeosteárico, el ácido C20-4 ácido araquidónico, los ácidos C20-5 ácido timnodónico (= ácido eicosapentaenoico) y ácido clupanodónico, el ácido C22-5 ácido docosapentaenoico y el ácido C22-6 ácido cervónico.

15 Los ácidos grasos distintos de ácidos grasos C18-1 preferentes se seleccionan entre ácidos monocarboxílicos C<sub>18</sub>-C<sub>22</sub> saturados, mono- o poliinsaturados, alifáticos, no ramificados. En particular se selecciona el ácido graso distintos de ácidos grasos C18-1 entre ácidos grasos C18-0, C18-2, C18-3 y C18-4.

20 Las composiciones de astaxantina de acuerdo con la invención son aquéllas en las que al menos el 90 % en peso del monoéster de la astaxantina es un monoéster de la astaxantina con un ácido graso C18-1, en particular el ácido oleico o la mezcla de isómeros cis/trans del ácido oleico. En los monoésteres del ácido graso C18-1 se encuentra preferentemente no más del 60 %, en particular no más del 40 % y especialmente no más del 30 % de los dobles enlaces en el resto de ácido graso C18-1 en la forma trans.

25 En un grupo de formas de realización se encuentra al menos el 40 % en peso, en particular al menos el 60 % en peso o al menos el 80 % en peso del monoéster del ácido graso C18-1, en particular del monoéster del ácido oleico como monoéster de la astaxantina todo E. Preferentemente se encuentran todos los compuestos de astaxantina contenidos en la composición, es decir todos los monoésteres y diésteres dado el caso contenidos y astaxantina no esterificada en al menos el 40 % en peso, en particular al menos el 60 % en peso o al menos el 80 % en peso como compuestos de astaxantina todo E.

30 En otro grupo de formas de realización se encuentra del 20 al 90 % en peso, en particular del 30 al 80 % en peso o del 40 al 70 % en peso del monoéster del ácido graso C18-1, en particular del monoéster del ácido oleico, como monoéster de la astaxantina todo E y del 10 al 80 % en peso, en particular del 20 al 70 % en peso o del 30 al 60 % en peso como monoéster de uno o varios isómeros Z, por ejemplo como isómero 9-Z, 13-Z o 15-Z de la astaxantina o como monoéster de una mezcla de dos o tres de estos isómeros Z de la astaxantina. En esta forma de realización se encuentran todos los compuestos de astaxantina contenidos en la composición, es decir todos los monoésteres y diésteres dado el caso contenidos y astaxantina no esterificada en del 20 al 90 % en peso, en particular del 30 al 80 % en peso o del 40 al 70 % en peso como compuestos de astaxantina todo E y en del 10 al 80 % en peso, en particular del 20 al 70 % en peso o del 30 al 60 % en peso como uno o varios isómeros Z, por ejemplo como isómero 9-Z, 13-Z o 15-Z o como monoéster de una mezcla de dos o tres de estos isómeros Z.

35 40 En otro grupo de formas de realización se encuentra al menos el 80 % en peso, en particular al menos el 90 % en peso del monoéster del ácido graso C18-1, en particular del monoéster del ácido oleico, como monoéster del enantiómero 3S,3'S de la astaxantina.

45 En otro grupo de formas de realización se encuentra al menos el 80 % en peso, en particular al menos el 90 % en peso del monoéster del ácido graso C18-1, en particular del monoéster del ácido oleico, como monoéster del enantiómero 3R,3'R de la astaxantina.

En otro grupo de formas de realización se trata en el caso del monoéster del ácido graso C18-1, en particular el monoéster del ácido oleico, del monoéster de una mezcla del enantiómero 3S,3'S, de la meso-forma 3R,3'S y del enantiómero 3R,3'R de la astaxantina, en particular de la mezcla estadística de estas formas de astaxantina.

50 De acuerdo con un grupo de formas de realización de la invención se usan las composiciones de astaxantina de acuerdo con la invención o bien los correspondientes monoésteres en aditivos para alimentos o aditivos para alimentos para animales. Estos aditivos para alimentos o bien para alimentos para animales contienen la composición de astaxantina de acuerdo con la invención y al menos una sustancia auxiliar o bien coadyuvante adecuados para alimentos o alimentos para animales. Por un coadyuvante adecuado para alimentos o bien alimentos para animales se entiende en el sentido de la invención una sustancia autorizada para la alimentación de animales y/o seres humanos.

Los coadyuvantes adecuados son en particular aquéllos que permiten una introducción del aditivo en alimentos, diluyendo éstos la composición de astaxantina hasta una concentración que pueda manejarse mejor en el aditivo. A esto pertenecen sobre todo materiales de soporte, en particular materiales de soporte líquidos tal como aceites vegetales y disolventes orgánicos, sin embargo también materiales de soporte sólidos tal como grasas, ácidos grasos, ceras, alcoholes grasos y ésteres de ácidos grasos de alcoholes grasos, hidratos de carbono, alcoholes de azúcar, y cargas inorgánicas que se han autorizado para la preparación de alimentos o bien alimentos para animales.

Ejemplos de disolventes son:

- alcanoles C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tal 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 alquílicos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de ácidos carboxílicos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alifáticos, tal como por ejemplo los ésteres metílico, etílico, n-propílico, iso-propílico, n-butilico, 2-butilico o iso-butilico del ácido fórmico, del ácido acético, del ácido propiónico o del ácido butírico, tal 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
- cetonas alifáticas, en particular no cíclicas con 3 a 6 átomos de C, tal como acetona, metiletilcetona, isobutilmetilcetona y sus mezclas; así como
- mezclas de los disolventes mencionados anteriormente de distintas clases de los disolventes mencionados anteriormente.

Los hidratos de carbono adecuados comprenden mono-, di-, oligo- y polisacáridos. Ejemplos de monosacáridos y disacáridos son sobre todo glucosa, fructosa, galactosa, manosa, maltosa, sacarosa y lactosa. Los polisacáridos adecuados son almidón y productos de degradación de almidón oligoméricos (dextrina) así como polvo de celulosa.

Los alcoholes de azúcar adecuados son sobre todo sorbitano y glicerina.

Las grasas y aceites adecuados pueden ser de origen sintético, mineral, vegetal o animal.

Ejemplos de aceites son aceites vegetales tal como aceite de soja, aceite de girasol, aceite de germen de maíz, aceite de semilla de lino, aceite de colza, aceite de cardo, aceite de germen de trigo, aceite de arroz, aceite de coco, aceite de almendra, aceite de hueso 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 (= C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>) (los denominados aceites MCT) y aceites PUFA (PUFA = ácidos grasos poliinsaturados (*polyunsaturated fatty acids*) tal como ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido  $\alpha$ -linolénico), además triglicéridos semisintéticos, por ejemplo triglicéridos de ácido caprílico/ácido cáprico tal como los tipos migliol, además aceite de parafina, poliisobutenos hidrogenados líquidos, escualano, escualeno, además aceites y grasas animales tal como aceites de pescado incluyendo aceite de caballa, espadín, atún, halibut, bacalao y salmón. Se prefieren aceites vegetales y aceites de origen animal que sean líquidos a 40 °C, en particular aceites vegetales tal como aceite 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.

Las grasas presentan a diferencia de los aceites por regla general un punto de fusión por encima de 30 °C. Ejemplos de grasas son:

- ácidos grasos saturados con de 12 a 30 átomos de C (ácidos grasos C<sub>12</sub>-C<sub>30</sub> saturados), en particular de 14 a 28 átomos de C (ácidos grasos C<sub>14</sub>-C<sub>28</sub> saturados) y especialmente de 16 a 24 átomos de C (ácidos grasos C<sub>16</sub>-C<sub>24</sub> saturados) tal como ácido mirístico, ácido palmítico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido aráquico, ácido behénico, ácido cerótico, ácido melísico y ácido lignocérico así como sus mezclas;
- ésteres de ácidos grasos de ácidos grasos saturados con 14 a 30 átomos de C, en particular de 14 a 28 átomos de C y especialmente de 16 a 24 átomos de C, tal como los ésteres del ácido palmítico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido aráquico, ácido behénico, ácido cerótico, ácido melísico y ácido lignocérico así como sus mezclas, en particular los mono-, di- y triglicéridos de los ácidos grasos mencionados anteriormente y sus mezclas (a continuación denominados como glicéridos de ácidos grasos), en particular de los ácidos grasos saturados mencionados anteriormente y especialmente de aquellos ácidos grasos saturados con 14 a 28 átomos de C y especialmente de 16 a 28 átomos de C, así como ésteres de los ácidos grasos saturados mencionados anteriormente con preferentemente 14 a 28 átomos de C y especialmente de 16 a 28 átomos de C, con alcoholes grasos C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>, en particular con alcoholes grasos C<sub>14</sub>-C<sub>28</sub>. Los ésteres de ácidos grasos saturados mencionados anteriormente pueden contener hasta el 10 % en peso, con respecto a la proporción de ácidos grasos en el éster, también de ácidos grasos mono- o poliinsaturados en forma esterificada. En particular, la proporción de partes constituyentes de ácidos grasos insaturados en estos ésteres constituye menos del 5 % en peso, con respecto a las partes constituyentes de ácidos grasos totales.

En el caso de los aceites y grasas puede tratarse de aceites refinados o aceites brutos o bien grasas butas, que contienen aún impurezas específicas del origen tal como proteínas, fosfato, sales de metal alcalino(térreo) y

similares en cantidades habituales.

Como alcoholes grasos se tienen en consideración en particular alcoholes alifáticos saturados con 8 a 30 átomos de (a continuación también como alcoholes grasos C8-C30), tal como por ejemplo alcohol cetílico, alcohol estearílico, nonadecanol, alcohol araquidílico, alcohol behenílico, alcohol lignocerílico, alcohol cerílico, alcohol miricílico y alcohol melisílico.

Como ceras se tienen en consideración en particular ceras naturales de origen vegetal o animal tal como cera de abejas, acera candelilla, cera de goma-laca, manteca de karité y cera carnauba, ceras de hidrocarburos, tal como ceras de parafina, ceresina, ceras sasol, ozoquerita y microceras.

Ejemplos de cargas inorgánicas, inertes adecuadas para alimentos son materiales inorgánicos en forma de polvo (cargas inorgánicas), por ejemplo óxidos tal como óxido de aluminio, dióxido de silicio, dióxido de titanio, silicatos tal como silicato de sodio, silicato de magnesio, talco, silicato de calcio, silicato de cinc, silicatos de aluminio tal como silicato de aluminio y sodio, silicato de aluminio y potasio, silicato de aluminio y calcio, bentonita, caolín y cloruro de sodio.

A los coadyuvantes adecuados para alimentos y alimentos para animales pertenecen además dispersantes, incluyendo dispersantes lipófilos para la dispersión de las composiciones de astaxantina en soportes lipófilos y coloides protectores para la dispersión de las composiciones de astaxantina de acuerdo con la invención en soportes hidrófilos tal como agua, además antioxidantes (estabilizadores frente a la oxidación) y colorantes autorizados para alimentos.

Ejemplos de antioxidantes son tocoferoles tal como  $\alpha$ -tocoferol, palmitato de  $\alpha$ -tocoferol, acetato de  $\alpha$ -tocoferol, terc-butilhidroxitolueno, terc-butilhidroxianisol, ácidos ascórbico, sus sales y ésteres tal como por ejemplo ascorbato de sodio, ascorbato de calcio, éster de fosfato de ascorbilo y palmitato de ascorbilo y etoxiquina. Los antioxidantes están contenidos, siempre que se deseen, en los aditivos de acuerdo con la invención normalmente en cantidades del 0,01 al 10 % en peso, con respecto al peso total del aditivo.

Ejemplos de conservantes comprenden ácido benzoico y sus sales, en particular sus sales de sodio, potasio y calcio, ácido 4-hidroxibenzoico (PHB) y sus sales, en particular sus sales de sodio, potasio y calcio, las sales de los ésteres alquílicos de PHB tal como la sal de sodio del éster metílico de PHB, la sal de sodio del éster etílico de PHB y la sal de sodio del éster propílico de PHB, ácido sórbico y sus sales, en particular sus sales de sodio, potasio y calcio, sales del ácido propiónico tal como en particular sus sales de sodio, potasio y calcio, ácido bórico y ácido láctico y sus sales. Los conservantes están contenidos, siempre que se deseen, en los aditivos normalmente en cantidades del 0,001 al 2 % en peso, con respecto al peso total de los aditivos.

Los agentes dispersantes lipófilos típicos son palmitato de ascorbilo, ésteres de ácido graso de poliglicerol tal como 3-policinoleato de poliglicerol (PGPR90), ésteres de ácidos grasos de sorbitano, en particular ésteres de ácidos grasos C<sub>10</sub>-C<sub>28</sub> de sorbitano tal como por ejemplo mono- y di-ésteres de ácido graso C<sub>10</sub>-C<sub>28</sub> del sorbitano tal como monolaurato de sorbitano, monooleato de sorbitano y monoestearato de sorbitano (SPAN60), ésteres de ácidos grasos de sorbitano etoxilados tal como sorbitolmonooleato de PEG(20), monoésteres del ácido láctico con ácidos grasos C<sub>10</sub>-C<sub>24</sub> saturados, ésteres de azúcar de ácidos grasos C<sub>16</sub>-C<sub>28</sub> saturados, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol así como fosfolípidos tal como lecitina. Los agentes dispersantes lipófilos están contenidos, siempre que se deseen, en los aditivos normalmente en cantidades del 0,01 al 10 % en peso, con respecto al peso total de los aditivos.

Los coloides protectores son sustancias poliméricas que son adecuadas para la dispersión de sólidos insolubles en agua en composiciones acuosas. Los coloides protectores adecuados, que están autorizados para alimentos y alimentos para animales, comprenden por ejemplo

- 1) coloides protectores proteínicos,
- 2) ácidos ligninsulfónicos, sus sales, en particular sus sales de sodio y sales de potasio,
- 3) oligo- y polisacáridos, incluyendo polisacáridos modificados, tal como por ejemplo dextrinas, celulosa y derivados de celulosa tal como metilcelulosa, carboximetilcelulosa y sus sales, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y hidroxipropilmetilcelulosa, goma arábiga, pectinas,
- 4) poli(alcohol vinílico), incluyendo poli(alcohol vinílico) parcialmente saponificado,
- 5) polivinilpirrolidona y

mezclas de los coloides protectores mencionados anteriormente.

En el caso de los coloides protectores proteínicos del grupo 1) se trata de una sustancia polimérica soluble o que pueden hincharse en agua, que está constituida por aminoácidos y presenta dado el caso partes constituyentes glicosídicas. El coloide protector proteínico es por regla general de origen vegetal o animal. Ejemplos de coloides protectores proteínicos del grupo 1) son caseínas y caseinatos, incluyendo  $\alpha$ s1-,  $\alpha$ s2-,  $\beta$ - y  $\kappa$ -caseína y sus mezclas, prolaminas, es decir proteínas de almacenamiento de semillas de cereales tal como gliadina, secalina, avenalina, hordeína, zeína, orizina y kafirina, proteínas de suero de leche tal como beta-lactoglobulina, alfa-lactalbúmina, seroalbúmina, proteosapeptona, inmunoglobulinas y sus mezclas, gelatina tal como gelatina de vacuno, de cerdo y

de pescado, en particular gelatina degradada de manera ácida tal como gelatina A100 y A200, gelatina degradada de manera alcalina tal como gelatina B100 y B200 así como tipos de gelatina degradados de manera enzimática, tal como los productos que pueden obtenerse con 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 de lupino. Por proteína de lupino se entiende proteínas vegetales obtenidas de lupino. De acuerdo con una forma de realización preferente contiene la composición en forma de polvo al menos un coloide protector proteínico del grupo 1), eventualmente en combinación con un oligo- o polisacárido del grupo 3). El peso molecular (promedio en peso) del coloide protector proteínico se encuentra normalmente en el intervalo de 10.000 a 250.000 Dalton, en particular en el intervalo de 15.000 a 200.000 Dalton y especialmente en el intervalo de 20.000 a 180.000 Dalton. Los coloides protectores preferentes son caseína, caseinatos por ejemplo caseinato de Na, proteína de soja, proteína de soja parcialmente hidrolizada, prolamina y proteína de lupino.

De acuerdo con un grupo preferente de formas de realización de la invención, en el caso de los aditivos para alimentos o bien para alimentos para animales se trata de una solución o suspensión de la composición de astaxantina de acuerdo con la invención en un aceite o grasa adecuados para alimentos o alimentos para animales. La concentración de astaxantina en formulaciones de aditivo de este tipo se encuentra por regla general en el intervalo del 0,01 al 30 % en peso, en particular en el intervalo del 0,1 al 10 % en peso, con respecto al peso total del aditivo. En el caso de una solución se encuentra la concentración preferentemente en el intervalo del 0,01 al 3 % en peso, en particular en el intervalo del 0,1 al 2 % en peso. En el caso de una suspensión se encuentra la concentración de astaxantina en el intervalo del 1 al 30 % en peso, en particular en el intervalo del 2 al 20 % en peso. La concentración de astaxantina designaba la concentración total de astaxantina en forma del monoéster, del diéster dado el caso existente y de la astaxantina no esterificada. Además del aceite adecuado para alimentos o para alimentos para animales puede contener la solución los aditivos mencionados anteriormente tal como dispersantes lipófilos y/o antioxidantes y/o colorantes, preferentemente en las cantidades mencionadas anteriormente. En el caso de suspensiones de la composición de astaxantina de acuerdo con la invención presentan por regla general al menos el 80 % en peso, en particular al menos el 90 % en peso de las partículas de la composición de astaxantina un diámetro de partícula por debajo de 100  $\mu\text{m}$ , en particular por debajo de 70  $\mu\text{m}$  y especialmente por debajo de 50  $\mu\text{m}$ . Con frecuencia presentan las partículas de la composición de astaxantina en la suspensión un diámetro de partícula promediado en volumen (valor  $D_{4,3}$ ) en el intervalo de 0,2 a 50  $\mu\text{m}$ , en particular en el intervalo de 0,3 a 30  $\mu\text{m}$  y especialmente en el intervalo de 0,5 a 20  $\mu\text{m}$ . Por el diámetro de partícula promediado en volumen se entiende el diámetro de partícula promediado en volumen determinado por medio de la difracción de Fraunhofer en una suspensión diluida a del 0,01 al 0,1 % en peso, especialmente al 0,05 % en peso.

En el caso de los aditivos de acuerdo con la invención para alimentos y alimentos para animales puede tratarse también de polvo. Estos polvos presentan por regla general además de la composición de astaxantina de acuerdo con la invención también otras partes constituyentes de polvo. A esto pertenecen en particular coadyuvantes de flujo y las cargas.

Por un coadyuvante de flujo, que se designa también como agente antiaglomeración, se entiende una sustancia sólida, en forma de polvo que reduce una adhesión de las partículas de polvo entre sí o con las paredes del recipiente. En el caso de los coadyuvantes de flujo se trata normalmente de materiales inorgánicos sólidos inertes, adecuados para alimentos en forma de polvo, por ejemplo de óxidos tal como óxido de aluminio, óxido de silicio, en particular en forma de ácido silícico finamente dividido tal como ácido silícico pirogénico o gel de sílice (E 551), o dióxido de titanio (E 171), fosfatos tal como fosfato de tricalcio, hidróxidos tal como hidróxido de aluminio, carbonatos e hidrogenocarbonatos tal como carbonato de sodio (E 500), hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio (E 501), carbonato de magnesio (E 504) y carbonato de calcio (E 170), o silicatos tal como silicato de sodio (E 550), silicato de magnesio (E 553a), talco (E 553b), silicato de calcio (E 552), silicato de cinc (E 557), silicatos de aluminio tal como silicato de aluminio y sodio (E 554), silicato de aluminio y potasio (E 555), silicato de aluminio y calcio (E 556), bentonita (E 558), caolín (E 559), cloruro de sodio y/o de materiales orgánicos sólidos inertes, adecuados para alimentos en forma de polvo, tal como por ejemplo mono-, di- y polisacáridos superiores cristalinos tal como lactosa, azúcar (sacarosa), polvo de celulosa, ácido esteárico o estearatos tal como estearato de magnesio (E 572), estearato de amonio (E 571) y estearato de aluminio (E 573). Preferentemente, los coadyuvantes de flujo presentan tamaños de partícula que se encuentran por debajo del tamaño de partícula de las partículas de polvo. Preferentemente presentan las partículas del coadyuvante de flujo diámetro de partícula promediados en volumen en el intervalo de 1/100 a 1/2 del diámetro de partícula promediado en volumen de las partículas de polvo del derivado de astaxantina. La proporción de los coadyuvantes de flujo no superará por regla general el 10 % en peso y asciende, siempre que esté presente, normalmente a del 0,1 al 10 % en peso, preferentemente a del 0,2 al 5 % en peso, en particular a del 0,3 al 3 % en peso, con respecto al peso total del aditivo en forma de polvo.

Las composiciones de aditivo en forma de polvo contienen, además de la composición de astaxantina, una o varias partes constituyentes de polvo adicionales. A esto pertenecen además de los coadyuvantes de flujo mencionados anteriormente en particular otras sustancias orgánicas e inorgánicas, que son adecuadas para alimentos y que son un sólido preferentemente a 50 °C, en particular a 80 °C. A esto pertenecen en particular las cargas mencionadas anteriormente, coloides protectores, antioxidantes y conservantes. En las composiciones en forma de polvo de acuerdo con la invención presentan por regla general al menos el 90 % en peso de las partículas de polvo un diámetro de partícula por debajo de 500  $\mu\text{m}$ , en particular como máximo 200  $\mu\text{m}$ . Las partículas de polvo presentan

por regla general un tamaño de partícula promedio (diámetro de partícula, promedio en volumen, valor  $D_{4,3}$ ) en el intervalo de 0,5 a 300  $\mu\text{m}$ , en particular en el intervalo de 0,5 a 200  $\mu\text{m}$ .

5 En un grupo de formas de realización de aditivos para alimentos y alimentos para animales en forma de polvo de acuerdo con la invención comprende la formulación en forma de polvo al menos un coloide protector. Estas composiciones pueden dispersarse en agua. La relación en peso de coloide protector con respecto a las partes constituyentes de astaxantina de la composición de astaxantina se encuentra normalmente en el intervalo de 50 : 1 a 1 : 5, en particular en el intervalo de 20 : 1 a 1 : 2 y especialmente el intervalo de 10 : 1 a 1 : 1.

10 En formas de realización preferentes de aditivos para alimento y para alimentos para animales en forma de polvo comprende la formulación en forma de polvo al menos un coloide protector proteínico. De acuerdo con un primer grupo es el coloide protector proteínico en particular una proteína de soja o una mezcla de proteína de soja y otro coloide protector proteínico, por ejemplo una mezcla de proteína de soja y una prolamina, una mezcla de proteína de soja y una proteína de lupino, una mezcla de proteína de soja y una caseína y/o caseinato, una mezcla de proteína de soja e hidrolizado de proteína de soja. En particular si la proteína de soja forma la parte constituyente principal del coloide protector proteínico, la proporción en el coloide protector asciende al menos al 50 % en peso, en particular al menos al 80 % en peso o al menos al 90 % en peso. De acuerdo con un segundo grupo es el coloide protector proteínico en particular una proteína de soja parcialmente hidrolizada o una mezcla de proteína de soja parcialmente hidrolizada y otro coloide protector proteínico, por ejemplo una mezcla de proteína de soja parcialmente hidrolizada y una prolamina, una mezcla de proteína de soja parcialmente hidrolizada y una proteína de lupino, una mezcla de proteína de soja parcialmente hidrolizada y una caseína y/o caseinato. En particular si la proteína de soja parcialmente hidrolizada forma la parte constituyente principal del coloide protector proteínico, la proporción en el coloide protector asciende al menos al 50 % en peso, en particular al menos al 80 % en peso o al menos al 90 % en peso. Por una proteína de soja parcialmente hidrolizada se entiende una proteína de soja que se sometió a una degradación enzimática parcial con una proteasa. El grado de degradación DH de una proteína de soja parcialmente hidrolizada de este tipo asciende por regla general al menos al 1 %, en particular al menos al 5 %, por ejemplo en el intervalo del 1 al 20 % y en particular en el intervalo del 5 al 16 %. Por el grado de degradación DH se entiende los cocientes del número de enlaces peptídicos hidrolizados con respecto al número total de enlaces peptídicos en la proteína de partida. El grado de degradación puede determinarse de acuerdo con el denominado "procedimiento pH-Stat", tal como se describe por C.F. Jacobsen et al. en "Methods of Biochemical Analysis", vol. IV, pág. 171-210, Interscience Publishers Inc., New York 1957. Como proteínas de soja para la preparación de las formulaciones de acuerdo con la invención, sin embargo también para la preparación de las proteínas de soja parcialmente hidrolizadas se usan habitualmente aislados y concentrados de proteína de soja habituales en el comercio con contenidos en proteína por regla general del 70 al 90 % en peso, representando el del 10 al 30 % en peso restante otras partes constituyentes de plantas más o menos indefinidas.

35 En formas de realización preferentes de aditivos para alimentos y para alimentos para animales en forma de polvo comprende la formulación en forma de polvo al menos un coloide protector del grupo de los ligninsulfonatos, en particular ligninsulfonato de Na, dado el caso en combinación con otros coloides protectores, en particular aquéllos del grupo 3). En particular si el ligninsulfonato forma en esta forma de realización la parte constituyente principal del coloide protector, la proporción en el coloide protector asciende al menos al 50 % en peso, en particular al menos al 80 % en peso o al menos al 90 % en peso.

40 Se divulgan también alimentos que contienen una composición de astaxantina de acuerdo con la invención, correspondiendo la concentración de la composición de astaxantina al contenido autorizado para alimentos de astaxantina en el alimento. Normalmente se encuentra la concentración de la composición de acuerdo con la invención, calculada como astaxantina, en el intervalo de 1 a 500 mg/kg del respectivo alimento.

45 Ejemplos de alimentos a los que puede añadirse las composiciones de acuerdo con la invención comprenden alimento que contiene grasa tal como salchicha, queso, aceites comestibles, alimentación de recuperación, alimentación proteica, barritas para deportistas (powerbar), bebidas funcionales tal como bebidas para deporte y bienestar y bebidas altamente calóricas, comida para astronautas, alimentación por sonda y similares.

50 Además se divulgan alimentos para animales que contienen una composición de astaxantina de acuerdo con la invención, correspondiendo la concentración de la composición de astaxantina al contenido autorizado para alimentos para animales de astaxantina en el alimento para animales. Normalmente se encuentra la concentración de la composición de acuerdo con la invención, calculada como astaxantina, en el intervalo de 1 a 500 mg/kg del respectivo alimento para animales.

55 Las partes constituyentes típicas en alimentos para animales son fuentes de hidrato de carbono, en particular harinas de cereales tal como harina de trigo o de maíz, harina de soja, sin embargo también azúcar y alcoholes de azúcar, además partes constituyentes que contienen proteína tal como concentrado de soja, harina de pescado, glútenes tal como gluten de maíz o de trigo, aceites y grasas, por ejemplo los aceites comestibles mencionados anteriormente, sin embargo también otras grasas comestibles de origen vegetal o animal, además nutracéuticos tal como aminoácidos libres, sus sales, vitaminas y oligoelementos, así como dado el caso coadyuvantes de procesamiento, por ejemplo agentes lubricantes, agentes antibloqueo, cargas inertes y similares, y dado el caso conservantes. Las composiciones de alimentos para peces típicas contiene por ejemplo harina de cereales en una

5 cantidad de por ejemplo el 3 al 20 % en peso, gluten, por ejemplo en una cantidad del 1 al 30 % en peso, una o varias fuentes de proteína, por ejemplo concentrado de soja y/o harina de pesado, por ejemplo en una cantidad total del 10 al 50 % en peso, grasas y/o aceites en una cantidad de por ejemplo el 10 al 50 % en peso, dado el caso una o varias vitaminas en una cantidad total de por ejemplo el 0,1 al 2 % en peso y dado el caso aminoácidos en una cantidad de por ejemplo el 0,1 al 5 % en peso, en cada caso con respecto a la cantidad total de las partes constituyentes de alimentos para animales.

10 La preparación de los alimentos o bien de los alimentos para animales se consigue añadiendo al alimento un aditivo para alimentos o para alimento para animales de acuerdo con la invención en la cantidad deseada. La adición puede realizarse durante la preparación del alimento o alimento para animales o mediante adición a las partes constituyentes de alimento o bien de alimento para animales durante la preparación del alimento o bien del alimento para animales.

15 Una forma de realización especial de estos alimentos para animales se refiere a pellets de alimento para animales, especialmente pellets de alimento para animales para alimentos para peces, que están cargados con la solución del derivado de astaxantina que puede obtenerse de acuerdo con la invención. Los pellets de este tipo contienen la composición de astaxantina de acuerdo con la invención normalmente en una cantidad de 10 a 200 ppm, con respecto al peso total del alimento para animales y calculada como astaxantina. La preparación de tales pellets se realiza por regla general mediante pulverización de pellets convencionales comuna solución de la composición de astaxantina de acuerdo con la invención, preferentemente con presión reducida, pudiéndose realizar la pulverización de manera continua o preferentemente de manera discontinua. Por ejemplo pueden disponerse los pellets convencionales en un recipiente adecuado, puede evacuarse el recipiente y entonces puede aplicarse por pulverización una solución de la composición de astaxantina en un aceite adecuado para alimentos con mezclado de los pellets y a continuación puede airearse. De esta manera se consigue una introducción uniforme de la solución aceitosa en los pellets. Dado el caso puede aplicarse de nuevo vacío y puede aplicarse por pulverización de nuevo la solución de la composición de astaxantina en un aceite adecuado para alimentos de la manera descrita anteriormente. De esta manera se obtienen pellets que contienen en el núcleo el aceite y la composición de astaxantina de acuerdo con la invención.

20 La invención se refiere también a suplementos alimenticios. Estos suplementos alimenticios contienen la composición de astaxantina de acuerdo con la invención en forma formulada, es decir comprenden además de la composición de astaxantina de acuerdo con la invención al menos un coadyuvante autorizado para suplementos alimenticios. A esto pertenecen sobre todo los coadyuvantes mencionados en relación con los aditivos para alimentos, tal como vehículos, dispersantes, antioxidantes, conservantes y colorantes así como otros coadyuvantes necesarios para la preparación de la forma de administración deseada.

25 Las formas de administración típicas para suplementos alimenticios son polvo, polvo fino, granulados, comprimidos, en particular comprimidos de película, pastillas, bolsitas, obleas, grageas, cápsulas tal como cápsulas de gelatina dura y blanda, comprimidos efervescentes y polvos efervescentes.

La cantidad de composición de astaxantina en el suplemento alimenticio se encuentra normalmente en el intervalo de 0,5 a 100 mg, en particular 1 a 50 mg por unidad de dosificación, calculada como astaxantina.

30 Son objeto de la invención son las composiciones de astaxantina descritas en el presente documento para el uso terapéutico como medicamento y como sustancia constitutiva para una preparación médica (= agente farmacéutico). Las indicaciones adecuadas en las que pueden usarse las composiciones de acuerdo con la invención son las indicaciones mencionadas en la reivindicación 11.

35 A este respecto se administra al individuo que va a tratarse, preferentemente un mamífero, en particular un ser humano, animal útil o doméstico, una cantidad eficaz de la composición de astaxantina de acuerdo con la invención, por regla general formulada de manera correspondiente a la práctica farmacéutica y veterinaria. Si se ha indicado un tratamiento de este tipo y en qué forma ha de realizarse, depende del caso individual y está sujeto a una valoración médica (diagnostico), que incluye conjuntamente indicaciones, síntomas y/o malfuncionamientos existentes, riesgos de desarrollar determinadas indicaciones, síntomas y/o malfuncionamientos, y otros factores.

40 El tratamiento se realiza por regla general mediante administración diaria una vez o varias veces, dado el caso junto o en alternancia con otros principios activos o preparados que contiene principios activos, de modo que se alimenta a un individuo que va a tratarse una dosis diaria preferentemente de aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg de peso corporal, en particular de 0,5 a 10 mg/kg de peso corporal o de 1 a 1000 mg, en particular de 2 a 200 mg, en cada caso calculada como astaxantina, preferentemente por medio de administración oral.

45 Además se divulga también la preparación de preparaciones médicas, a continuación designadas también como agentes farmacéuticos, para el tratamiento de un individuo, preferentemente de un mamífero, en particular de un ser humano, animal útil o doméstico. Así se administran las composiciones de astaxantina de acuerdo con la invención habitualmente en forma de preparaciones médicas, que comprenden un coadyuvante farmacéuticamente compatible, es decir un excipiente, la composición de astaxantina de acuerdo con la invención y dado el caso uno o varios otros principios activos. Estas preparaciones se administran preferentemente por vía oral.

Ejemplos de preparaciones médicas adecuadas comprenden formas farmacéuticas sólidas, tal como polvo, polvo fino, granulados, comprimidos, en particular comprimidos de película, pastillas, bolsitas, obleas, grageas, cápsulas tal como cápsulas de gelatina dura y blanda, comprimidos efervescentes, polvos efervescentes, formas farmacéuticas semisólidas, tal como pomadas, cremas, hidrogeles, pastas o apósitos, así como formas farmacéuticas líquidas, tal como soluciones, emulsiones, en particular emulsiones de aceite en agua, suspensiones, por ejemplo lociones, gotas oculares y óticas. Además pueden usarse también liposomas o microcápsulas.

En la preparación de las preparaciones médicas se mezclan o se diluyen composiciones de astaxantina de acuerdo con la invención habitualmente con un excipiente. Los excipientes pueden ser materiales sólidos, semisólidos o líquidos, que sirven como vehículo, soporte o medio para el principio activo. Las composiciones de acuerdo con la invención contienen normalmente la composición de astaxantina en una cantidad que corresponde a la dosis diaria o a una fracción de la dosis diaria, por ejemplo la mitad, un tercio o un cuarto de la dosis diaria. La cantidad de composición de astaxantina en la preparación médica se encuentra normalmente en el intervalo de 0,5 a 200 mg, en particular de 1 a 100 mg por unidad de dosificación, calculada como astaxantina.

Los excipientes adecuados están enumerados en las monografías farmacéuticas pertinentes. Además, las formulaciones pueden comprender vehículos farmacéuticamente aceptables o coadyuvantes habituales, tal como agentes lubricantes; agentes humectantes; agentes de emulsión y suspensión; agentes conservantes; antioxidantes; sustancias anti-irritación; agentes formadores de quelato; coadyuvantes de grageas; estabilizadores de emulsión; agentes formadores de película; agentes formadores de gel; agentes de enmascaramiento del olor; agentes de enmascaramiento del sabor; resinas; hidrocoloides; disolventes; agentes solubilizadores; agentes de neutralización; agentes aceleradores de permeación; pigmentos; compuestos de amonio cuaternarios; agentes de reengrasado y sobreengrasado; sustancias base de pomadas, cremas o aceites; derivados de silicona; coadyuvantes de esparcimiento; estabilizadores; agentes esterilizantes; bases para supositorio; coadyuvantes de comprimidos, tal como aglutinantes, cargas, agentes lubricantes, agentes disgregantes o recubrimientos; agentes expansores; agentes de secado; agentes de enturbiamiento; agentes espesantes; ceras; plastificantes; aceites blancos. Una configuración con respecto a esto se basa en el conocimiento profesional, tal como se ha descrito por ejemplo en Fiedler, H.P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 4ª edición, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996.

Para los siguientes estudios se usaron las siguientes composiciones de astaxantina. La abreviatura % sup. Representa el porcentaje en superficie determinado por medio de HPLC:

30 Monooleato de astaxantina con las siguientes propiedades:

contenido de monooleato de astaxantina > 91 % en peso;  
distribución de isómeros E/Z en la estructura de astaxantina > 45 % sup. de isómero todo E;  
pureza enantiomérica: > 95 % de ee de enantiómero 3S,3'S;  
proporción de éster de ácido graso trans > 40 % en peso.

35 Dióleato de astaxantina con las siguientes propiedades:

contenido de dióleato de astaxantina > 93 % en peso;  
relación de E/Z en la estructura de astaxantina > 60 % sup. de isómero todo E;  
pureza enantiomérica: > 95 % de ee de enantiómero 3S,3'S;  
proporción de éster de ácido graso trans 60 % en peso.

40 Producto natural de astaxantina de

mezcla de mono- y diésteres de la astaxantina (predominantemente enantiómero 3S,3'S) con ácidos grasos C<sub>16</sub>-C<sub>22</sub> de algas de lluvia de sangre (*Haematococcus pluvialis*) con la siguiente composición (determinada por medio de HPLC-EM, indicaciones en % de superficie)

45 1,6 % de monoéster C18:4 de astaxantina  
9,7 % de monoéster C18:3 de astaxantina  
15,0 % de monoéster C18:2 de astaxantina  
28,7 % de monoéster C18:1 de astaxantina  
5,3 % de monoéster C18:0 de astaxantina

50 El 39,7 % restante se distribuye en 77 picos no identificados con en cada caso < 2 % sup., en el caso de los cuales se trata sobre todo de mono- y diésteres de la astaxantina.

#### Ejemplo de preparación 1: Preparación de monopalmitato de astaxantina

Se dispusieron 3 g (11,7 mmol) de ácido palmítico en 47,37 ml (53 g, 740 mmol) de diclorometano. A temperatura ambiente se añadieron 2,85 g (17,55 mmol) de 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI) en tres porciones en intervalos de en cada caso 5 minutos. Se agitó posteriormente durante la noche y al día siguiente se añadieron 3,49 g (5,85 mmol) de astaxantina (enantiómero 3S,3'S, ee > 95 %). Tras 6 horas se añadieron 133,8 µl de ácido acético a la mezcla de reacción y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Tras 20 horas se sometió a estudio una muestra

mediante cromatografía de capa delgada. (gel de sílice, eluyente ciclohexano/acetato de etilo = 1:2). El cromatograma de capa delgada mostró que en parte de la astaxantina usada se había convertido en monopalmitato de astaxantina. El dipalmitato de astaxantina pudo determinarse sólo en cantidades muy bajas.

- 5 Una separación del monopalmitato de astaxantina de los reactivos y la astaxantina que no ha reaccionado se logra mediante cromatografía de la mezcla de reacción en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo en la relación en volumen 1:2. De esta manera puede obtenerse monopalmitato de astaxantina con una pureza > 80 % en peso, en particular > 90 % en peso. De manera análoga se logra la obtención del monooleato de astaxantina con una pureza > 80 % en peso, en particular > 90 % en peso.

Estudios con respecto a la biodisponibilidad

- 10 El estudio con respecto a la biodisponibilidad se realizó mediante determinación del nivel en plasma sanguíneo de astaxantina en minicerdos Göttingen. Como medida de la biodisponibilidad se determinó la integral de la concentración de plasma en el suero sanguíneo durante 96 h (AUC).

Todos los derivados de astaxantina se administraron como soluciones en aceite de oliva:

- 15 Formulación 1: monooleato de astaxantina, 4,2 % en peso (calculado como astaxantina libre) en aceite de oliva  
 Formulación 2: dioleato de astaxantina, 3,1 % en peso (calculado como astaxantina libre) en aceite de oliva  
 Formulación 3: producto natural de astaxantina, 2,4 % en peso (calculado como astaxantina libre) en aceite de oliva

- 20 Las formulaciones 2 y 3 representan ejemplos de comparación. El estudio se realizó en tres minicerdos Göttingen macho de 4-5 meses de edad con un peso corporal de 9,5 - 10,5 kg. A todos los minicerdos se les implantó un catéter en la vena femoral para la extracción de sangre. A dos de los minicerdos (cerdo 2 y cerdo 3) se les implantó además un catéter en la vena yugular. Durante el espacio de tiempo de estudio se lavaron los catéteres diariamente con solución de cloruro de sodio fisiológica.

- 25 Durante los tiempos de no tratamiento se alimentaron los minicerdos con una dieta comercial para minicerdos (empresa SDS, Essex, UK). La dieta se alimentó en los días laborales por la mañana y por la tarde y en el fin de semana por la mañana temprano y poco antes del mediodía.

- 30 En el día del tratamiento se realizó la alimentación con una dieta rica en grasa enriquecida con un 20 % de aceite de maíz. Para ello se mezclaron 224 g de la dieta para minicerdos comercial con 54 g de aceite de maíz. El cerdo 1 recibió de la dieta rica en grasa 140 g inmediatamente antes del 1º y 2º tratamiento y 140 g inmediatamente después del 1º y 2º tratamiento así como 140 g 2 h antes del 3º tratamiento y 140 g 1 h tras el 3º tratamiento. Los cerdos 2 y 3 recibieron de la dieta rica en grasa en cada caso 170 g inmediatamente antes del 1º y 2º tratamiento y 110 g inmediatamente después del 1º y 2º tratamiento así como 170 g 2 h antes del 3º tratamiento y 110 g 1 h tras el 3º tratamiento.

Entre los tratamientos se encontraba en cada caso un espacio de tiempo 1 semana. El esquema de tratamiento era tal como se representa en la tabla 1:

35 Tabla 1: esquema de tratamiento

	1º Tratamiento	2º Tratamiento	3º Tratamiento
Cerdo 1	formulación 3	formulación 2	formulación 1
Cerdo 2	formulación 1	formulación 3	formulación 2
Cerdo 3	formulación 2	formulación 1	formulación 3

- 40 Para el tratamiento se administró al respectivo cerdo la formulación por medio de una sonda gástrica como dosis individual. La dosis individual se encontraba en 50 mg/kg de astaxantina. Inmediatamente antes de la administración así como 2 h, 6 h, 7 h, 8 h, 9 h, 10 h, 11 h, 12 h, 1 h, 24 h, 32 h, 48 h, 56 h, 72 h y 96 h tras la administración se extrajo de los cerdos aproximadamente 2 ml de sangre a través de la vena femoral. Las muestras se almacenaron en hielo y se centrifugó en el intervalo de 30 min. tras la extracción durante 10 min. a 1500 g y 4-8 °C. El plasma se transfirió a recipientes de polipropileno que pueden cerrarse, estériles (Micronic, Lelystadt) y se almacenaron a temperaturas por debajo de -75 °C hasta el análisis. La determinación del nivel de astaxantina en el plasma sanguíneo se realizó por medio de HPLC mediante la empresa WIL Research, Den Bosch NL. Los resultados están representados en la siguiente tabla 2. Están indicados los valores promedio para los tres cerdos de prueba.
- 45

Tabla 2:

$t_{last}$ [h]	48-56	48-56	24-23
$t_{max}$ [h]	6-12	8-11	6-9
$C_{max}$ [ng/ml]	61,8	89,9	5,54
$C_{last}$ [ng/ml]	2,83	6,38	1,71
$AUC_{last}$ [h*ng/ml]	941	1560	65,6
$AUC_{\infty}$ [h*ng/ml]	996	1670	118
$t_{1/2}$ [h]	10,3	9,95	18,9
$t_{last}$ = intervalo de tiempo hasta quedar por debajo del límite de detección $t_{max}$ = intervalo de tiempo del nivel en suero máximo $C_{max}$ = nivel en suero máximo $C_{last}$ = concentración antes de quedar por debajo del límite de detección $AUC_{last}$ = integral de la concentración hasta el momento antes de quedar por debajo del límite de detección $AUC_{\infty}$ = integral de la concentración extrapolada $t_{1/2}$ = tiempo de vida medio			

**REIVINDICACIONES**

1. Uso de composiciones de astaxantina en alimentos, suplementos alimenticios o alimentos para animales, en el que la composición de astaxantina contiene al menos el 90 % en peso, con respecto al peso total de astaxantina y derivados de astaxantina en la composición, de monoésteres de la astaxantina con un ácido graso C18-1.
- 5 2. Uso según la reivindicación 1, en el que menos del 60 % en peso de los ácidos grasos insaturados contenidos en el monoéster de la astaxantina se encuentran como ácidos grasos trans.
3. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, en el que al menos el 40 % en peso del monoéster de la astaxantina se encuentra en forma de monoésteres de la astaxantina todo trans.
- 10 4. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, en el que al menos el 90 % en peso del monoéster de la astaxantina se encuentra en forma de monoésteres de una astaxantina que en los centros de asimetría en la posición 3 y 3', está configurada o bien en cada caso en (S) o en cada caso en (R).
- 15 5. Composición en forma de un aditivo para alimentos, aditivo para alimentos para animales o suplementos alimenticios, que contiene al menos el 90 % en peso, con respecto al peso total de astaxantina y derivados de astaxantina en la composición, de monoésteres de la astaxantina con un ácido graso C18-1, y un coadyuvante adecuado para alimentos, alimentos para animales o suplementos alimenticios.
6. Composición según la reivindicación 5, seleccionada entre soluciones y suspensión de la composición de astaxantina y un aceite o grasa adecuados para alimentos o alimentos para animales.
7. Composición según la reivindicación 5 en forma de un polvo, que comprende una composición de astaxantina y un coloide protector.
- 20 8. Composición según la reivindicación 5 en forma de un suplemento alimenticio para la administración oral.
9. Procedimiento para la preparación de un alimento o alimento para animales, que comprende la adición a un alimento o bien alimento para animales convencional de una composición de astaxantina de acuerdo con la definición en una de las reivindicaciones 1 a 4.
- 25 10. Composición de astaxantina de acuerdo con la definición en una de las reivindicaciones 1 a 4 para el uso terapéutico como medicamento y como sustancia constitutiva para una preparación médica.
- 30 11. Composición de astaxantina según la reivindicación 10 para el tratamiento o la prevención de enfermedades articulares, enfermedades oculares, enfermedades de la piel, enfermedades cardíacas, enfermedades de los vasos sanguíneos, enfermedades inflamatorias, enfermedades tumorales, infecciones bacterianas, diabetes tipo 2 y enfermedades secundarias asociadas a ello, alteraciones nerviosas degenerativas y para el fortalecimiento del sistema inmunitario.