

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 750**

51 Int. Cl.:

A61K 31/122 (2006.01) **A61K 31/065** (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01) **A61K 31/685** (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/015 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61P 3/02 (2006.01)
A61K 31/047 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.08.2015 PCT/JP2015/074359**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.03.2016 WO16031954**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2015 E 15836804 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2019 EP 3187181**

54 Título: **Composición de emulsión**

30 Prioridad:

29.08.2014 JP 2014175540
27.10.2014 JP 2014218699
30.10.2014 JP 2014221027

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.03.2020

73 Titular/es:

FUJI CHEMICAL INDUSTRIES CO., LTD. (100.0%)
55, Yokohoonji, Kamiichi-machi, Nakaniikawa-
gun
Toyama 930-0397, JP

72 Inventor/es:

HIRAI, KATSUYUKI;
YAMAGISHI, YUICHIRO;
HONGO, NOBUKO;
TAKAHASHI, JIRO;
SAKAGUCHI, RINA y
KITAMURA, AKITOSHI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 750 750 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición de emulsión

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición de emulsión que contiene un ingrediente lipófilo con un nivel elevado de estabilidad y absorbibilidad in vivo. Más específicamente, la presente invención se refiere a una composición de emulsión que contiene astaxantinas como ingrediente lipófilo en un estado tal que el ingrediente lipófilo es estable y tiene elevada absorbibilidad in vivo, y también se refiere a un producto alimentario o de bebida, un producto farmacéutico y/o producto cosmético que contiene dicha composición de emulsión.

Técnica anterior

15 Los ingredientes lipófilos se añaden convencionalmente a bebidas acuosas, productos alimentarios acuosos, cosméticos acuosos y otros productos. No obstante, generalmente los ingredientes lipófilos son ligeramente solubles en agua, se dispersan generalmente por medio de emulsión o similares.

20 Por ejemplo, una composición de emulsión conocida con elevada estabilidad de emulsión incluye un ingrediente lipófilo, un éster de ácido graso de sacarosa, un éster de poli(ácido graso de glicerol), un fosfolípido, un poliol y agua (Bibliografía de Patente 1).

25 Otra composición de emulsión conocida que contiene astaxantina y/o un éster de la misma tiene un tamaño de partícula de 5 a 100 nm e incluye una fase acuosa que contiene al menos un agente emulsionante soluble en agua; y una fase oleosa que contiene tocoferol, lecitina y de un 0,1 a un 10 % en peso de astaxantina y/o un éster de la misma con respecto al peso de la composición, donde el agente emulsionante soluble en agua está seleccionado entre el grupo que consiste en un éster de ácido graso de sacarosa, un éster de poli(ácido graso de glicerol) y un éster de ácido graso de sorbitán (Bibliografía de Patente 2).

30 Una composición de emulsión conocida adicional contiene un fosfolípido, un ingrediente oleoso y un tensioactivo, donde el contenido del tensioactivo es 0,5 veces más que el contenido del ingrediente oleoso y 5 veces más que el contenido de fosfolípido (Bibliografía de Patente 3). Además, en la Bibliografía de Patente 4 se describe un agente mejorador de sueño, un agente que aumenta el tiempo de sueño en fase que no es REM y un agente sedante, cada uno de los cuales comprende una sustancia anti-oxidativa soluble en grasa y un metal bivalente como principios activos.

40 Se sabe que los carotenoides, tales como astaxantina, que es un ingrediente lipófilo, tienen baja absorbibilidad in vivo. Los carotenoides tales como astaxantina tienen un elevado coste de fabricación y, por ello, un elevado precio de venta minorista. Por tanto, se han llevado a cabo estudios sobre una diversidad de métodos para permitir la absorción eficaz in vivo. No obstante, no son suficientemente satisfactorios.

Listado de citas

Bibliografías de Patente

45 Bibliografía de Patente 1: Documento JP 2011-92083 A
 Bibliografía de Patente 2: Documento JP 2008-13751 A
 Bibliografía de Patente 3: Documento JP 2008-154577 A
 Bibliografía de Patente 4: Documento WO 2014/054651 A1

50 Sumario de la invención

Problema técnico

55 Un objetivo de la presente invención es proporcionar una composición de emulsión, donde un ingrediente lipófilo tiene elevada estabilidad, el ingrediente lipófilo logra elevada absorbibilidad in vivo, y puede estar presente una gran cantidad de ingrediente lipófilo.

Solución al problema

60 Como resultado de estudios profundos, los inventores han logrado la presente invención en base a los descubrimientos de que se puede solucionar el problema cuando se usan los ingredientes descritos a continuación, para formar una composición de emulsión y se controla el contenido de cada ingrediente para que esté dentro de un intervalo predeterminado. Específicamente, la presente invención está relacionada con lo siguiente.

65 [1]. Una composición de emulsión que contiene (a) un ingrediente lipófilo que comprende (a-1) astaxantinas y (a-

2) un acil glicerol que comprende al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en un monoglicérido, un diglicérido y un triglicérido, (b) un fosfolípido, (c) un poliol, (d) agua, (e) un éster de ácido graso de sacarosa, y (f) un éster de poli(ácido graso de glicerol), donde el contenido de fosfolípido (b) es de 2,0 a 15,0 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del total de la composición de emulsión, y la relación en peso del éster de poli(ácido graso de glicerol) (f) con respecto a éster de ácido graso de sacarosa (e) es de 0,1 a 0,9 partes en peso del éster de poli(ácido graso de glicerol) (f) con respecto a 1 parte en peso del éster de ácido graso de sacarosa (e), como se define de forma adicional en la reivindicación 1.

[2]. La composición de emulsión de acuerdo con 1, que además comprende (g) un antioxidante.

[3]. La composición de emulsión de acuerdo con 1 o 2, donde el contenido del (b) fosfolípido es de 2,5 a 15,0 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del total de la composición de emulsión.

[4]. La composición de emulsión de acuerdo con uno cualquiera de 1 a 3, donde la relación en peso del (b) fosfolípido con respecto a las (a-1) astaxantinas es de 1,1 a 4,5 partes en peso del fosfolípido (b) con respecto a 1 parte en peso de las (a-1) astaxantinas.

[5]. La composición de emulsión de acuerdo con uno cualquiera de 1 a 4, donde el (b) fosfolípido incluye al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en lecitina y lisolecitina.

[6]. La composición de emulsión de acuerdo con uno cualquiera de 1 a 5, donde el (c) poliol incluye al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en glicerina, diglicerina, propilen glicol, etilen glicol, 1,3-butilen glicol, polietilen glicol, sorbitol, manitol, dipropilen glicol y sorbitán.

[7]. La composición de emulsión de acuerdo con uno cualquiera de 1 a 6, donde el (e) éster de ácido graso de sacarosa incluye al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en monooleato de sacarosa, monoestearato de sacarosa, monopalmitato de sacarosa, monomiristato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, dioleato de sacarosa, diestearato de sacarosa, dipalmitato de sacarosa, dimiristato de sacarosa y dilaurato de sacarosa.

[8]. La composición de emulsión de acuerdo con uno cualquiera de 1 a 7, donde el (f) éster de poli(ácido graso de glicerol) incluye al menos un seleccionado entre el grupo que consiste en monooleato de hexaglicerol, monoestearato de hexaglicerol, monopalmitato de hexaglicerol, monomiristato de hexaglicerol, monolaurato de hexaglicerol, monooleato de decaglicerol, monoestearato de decaglicerol, monopalmitato de decaglicerol, monomiristato de decaglicerol, monolaurato de decaglicerol, citrato estearato de glicerol y diestearato de decaglicerol.

[9]. La composición de emulsión de acuerdo con una de 1 a 8, donde la astaxantina es un extracto de alga Haematococcus.

[10]. La composición de emulsión de acuerdo con 9, donde el extracto de alga Haematococcus tiene un contenido de astaxantina de un 9 % en peso o más.

[11]. La composición de emulsión de acuerdo con 1 o 10, donde el contenido de (d) agua es de 5 a 70 partes en peso y el contenido de astaxantinas es de al menos 1,5 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del total de la composición de emulsión.

[12]. La composición de emulsión de acuerdo con uno de 1 a 11, que está en forma de emulsión de aceite en agua.

[13]. Un producto alimentario, farmacéutico y/o cosmético que incluye la composición de emulsión de acuerdo con uno cualquiera de 1 a 12.

[14]. Una preparación de cápsula dura o blanda que incluye la composición de emulsión de acuerdo con uno cualquiera de 1 a 12.

[15]. Un método de preparación de la composición de emulsión de acuerdo con uno cualquiera de 1 a 12, incluyendo el método: (1) mezclar y disolver un éster de ácido graso de sacarosa y opcionalmente un poliol en agua para formar una fase acuosa; (2) mezclar y disolver un ingrediente lipófilo, un éster de poli(ácido graso de glicerol) y un fosfolípido, y opcionalmente un poliol para formar una fase oleosa; y (3) mezclar la fase acuosa y la fase oleosa.

Efectos ventajosos de la invención

La composición de emulsión de la presente invención puede tener elevada estabilidad, elevada absorbibilidad en vivo, y elevado contenido de aceite o grasa.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 ilustra los resultados del ensayo de absorbibilidad oral en ratas que usa la composición de emulsión de la presente invención.

La Figura 2 ilustra los resultados del ensayo de absorbibilidad en humanos que toman la composición de emulsión de la presente invención.

Descripción de las realizaciones

A continuación, se describe con detalle la composición de la presente invención.

La composición de emulsión de la presente invención incluye (a) un ingrediente lipófilo, (b) un fosfolípido, (c) un poliol, (d) agua, (e) un éster de ácido graso de sacarosa, y (f) un éster de poli(ácido graso de glicerol).

(a) Ingrediente lipófilo

5 En la composición de emulsión de la presente invención, el ingrediente lipófilo es insoluble o ligeramente soluble en agua y soluble en un medio oleoso. En la presente invención, se usa (a-1) un carotenoide (también denominado carotinoide) y (a-2) un aceite o grasa como ingrediente lipófilo, como se define en la reivindicación 1.

(a-1) Astaxantinas como carotenoide

10 Las astaxantinas de (a-1) son carotenoides. Un carotenoide es un pigmento terpenoide con un color que varía de amarillo a rojo, cuyos ejemplos incluyen carotenoides procedentes de plantas, algas y bacterias. Los ejemplos de carotenoide incluyen no solo carotenoides de origen natural sino también carotenoides sintéticos obtenidos por medio de métodos convencionales. Por ejemplo, también se sintetizan muchos de los carotenos mostrados a continuación como carotenoides, y se sintetizan muchos productos disponibles comercialmente de β -caroteno.

15 Los ejemplos de carotenoide incluyen hidrocarburos (carotenos) y derivados de alcohol oxidado de los mismos (xantófilos).

20 Los ejemplos de carotenoide incluyen actinoeritrol, astaxantina, bixina, cantaxantina, capsantina, capsorbina, β -8'-apo-carotenal (apocarotenal), β -12'-apo-carotenal, α -caroteno, β -caroteno, caroteno (una mezcla de α - y β -carotenos), γ -caroteno, β -criptoxantina, luteína, licopeno, violeritrina, zeaxantina, fitoeno, fitoflueno y ésteres (ésteres de ácido graso) de compuestos que contienen hidroxilo o carboxilo seleccionados entre los anteriores.

25 Entre estos carotenoides, uno o más seleccionados entre el grupo que consiste en licopeno, β -caroteno, γ -caroteno, fitoflueno, fitoeno, cantaxantina, astaxantina, β -criptoxantina, capsantina, luteína, zeaxantina y ésteres de ácidos grasos de los mismos son ejemplos específicos, y uno o más seleccionado entre astaxantina y un éster de ácido graso de los mismos son ejemplos incluso más específicos. En este caso, los ésteres de ácido graso de carotenoides o astaxantina son preferentemente ésteres de ácido graso lineal o ramificado, saturado o insaturado, de 8 a 22 átomos de carbono.

30 En general, los carotenoides se pueden extraer a partir de materiales vegetales. Dichos carotenoides tienen diversas funciones. Por ejemplo, se usa ampliamente luteína extraída de pétalos de caléndula como materia prima destinada a pienso para aves de corral, y tiene la función de coloreado de piel, grasa y huevos de aves de corral.

35 Los carotenoides usados en la presente invención son astaxantinas. Incluyen la forma libre de astaxantina y/o sus derivados tales como ésteres de astaxantina (en lo sucesivo, genéricamente se denominan "astaxantinas"). Se sabe que las astaxantinas tienen elevados efectos antioxidativos, efectos antioxidantes, efectos antiinflamatorios, efectos anti-envejecimiento cutáneo, efectos de blanqueamiento cutáneo y otros efectos biológicos y también conocidos como colorantes con colores que varían de amarillo a rojo.

40 Las astaxantinas son pigmentos que tienen una absorción máxima a 476 nm (etanol) o 468 nm (hexano) y pertenecen a xantófilos como un tipo de carotenoides (Davies, B. H.: en "Chemistry and Biochemistry of Plant Pigments", T. W. Goodwin ed., 2ª ed., 38-165, Academic Press, NY, 1976). El nombre químico de la forma libre de astaxantina es 3,3'-dihidroxi-p,p-caroten-4,4'-diona ($C_{40}H_{52}O_4$, peso molecular 596,82).

45 Astaxantina tiene tres isómeros: forma 3S,3S', forma 3S,3R' (forma meso) y forma 3R,3R' dependiendo de la configuración estérica del grupo hidroxilo en la posición 3(3') de las estructuras de anillo presentes en ambos lados de la molécula. Astaxantina también tiene isómeros geométricos cis y trans con respecto al doble enlace conjugado en el centro de la molécula. Los ejemplos incluyen el isómero todo-cis, el isómero 9-cis y el isómero 13-cis.

50 El grupo hidroxilo en la posición 3(3') puede formar un éster con un ácido graso. Por ejemplo, las astaxantinas obtenidas a partir krill contienen una cantidad relativamente grande de un diéster que tiene ácidos grasos ligados al mismo (Yamaguchi, K., Miki, W., Toriu, N., Kondo, Y., Murakami, M., Konosu, S., Satake, M., Fujita, T.: The composition of carotenoid pigments in the Antarctic krill *Euphausia superba*, Bull. Jap. Sos. Sci. Fish., 1983, 49, p. 1411-1415). Astaxantina obtenida a partir de *Haematococcus pluvialis*, donde astaxantina está en forma 3S,3S' contiene una cantidad relativamente grande de un monoéster que tiene un ácido graso ligado a la misma (Renstrom, B., Liaaen-Jensen, S.: Fatty acids of some esterified carotenols, Comp. Biochem. Physiol. B, Comp. Biochem., 1981, 69, 625-627).

60 Astaxantina obtenida a partir de *Phaffia Rhodozyma* es la forma 3R,3R' (Andrewes, A. G, Starr, M. P.: (3R,3'R)-As-traxanthin from the yeast *Phaffia rhodozyma*, Phytochem., 1976, 15, p. 1009-1011), que tiene una estructura inversa con respecto a la forma 3S,3S' que generalmente se encuentra en la naturaleza. Esto también está presente en la forma que no es éster sin formar ningún éster con un ácido graso, en otras palabras, en forma libre (Andrewes, A.G, Phaffia, H. J., Starr, M. P.: Carotenoids of *Phaffia rhodozyma*, a red pigmented fermenting yeast, Phytochem., 1976, 15, p. 1003-1007).

5 Con respecto a las astaxantinas, la composición de emulsión de la presente invención puede contener un aceite que contiene astaxantinas, que se separa o se extrae de productos naturales que contienen astaxantinas. Los ejemplos de dicho aceite que contiene astaxantinas incluyen extractos obtenidos a partir de cultivos de levadura roja, *Phaffia*, un alga verde *Haematococcus*, bacterias marinas u otros organismos; y extracto procedente de krill antártico o similares.

10 Las astaxantinas que se pueden usar en la presente invención pueden ser los extractos mencionados anteriormente, productos obtenidos por medio de purificación apropiada de los extractos según sea necesario, o productos sintetizados por vía química.

En particular, las astaxantinas son preferentemente productos extraídos de un alga *Haematococcus* (extractos de alga *Haematococcus*) a la vista de calidad y productividad.

15 Los ejemplos del alga *Haematococcus* como fuente de extractos de alga *Haematococcus* para su uso en la invención incluyen *Haematococcus pluvialis*, *Haematococcus lacustris*, *Haematococcus capensis*, *Haematococcus droebakensis* y *Haematococcus zimbabwiensis*.

20 En la presente invención, se pueden usar diversos métodos para el cultivo de un alga *Haematococcus*, tal como los métodos divulgados en el documento JP 8-103288 A, sin limitación, con tal de que la morfología se pueda modificar desde células vegetales hasta células císticas, que son células latentes.

25 Los extractos de alga *Haematococcus* que se pueden usar en la presente invención se obtienen por medio de trituración, según sea necesario, de las paredes celulares de las materias primas anteriores, por ejemplo, por medio del método divulgado en el documento JP 5-68585, añadiendo, al producto, un disolvente orgánico tal como acetona, éter, cloroformo y alcohol (por ejemplo, etanol o metanol) o un agente de extracción tal como dióxido de carbono en estado supercrítico, y posteriormente llevando a cabo la extracción.

30 En la presente invención, se pueden usar extractos de alga *Haematococcus* comercialmente disponibles, cuyos ejemplos incluyen ASTOTS-S, ASTOTS-2.5 O, ASTOTS-5 O, y ASTOTS-10 O fabricado por Takedashiki Co., Ltd.; AstaReal Oil 50F y AstaReal oil 5F fabricado por Fuji Chemical Industries Co., Ltd.; y BioAstin SCE7 fabricado por Toyo Koso Kagaku Co., Ltd. Los extractos de alga *Haematococcus* están compuestos principalmente por astaxantinas y acilglicerol. Los extractos de alga *Haematococcus* son ventajosos porque contienen acilglicerol que pertenece a los aceites y grasas descritos a continuación. Preferentemente, los extractos de alga *Haematococcus* tienen un elevado contenido de astaxantina. El contenido de astaxantina de los extractos es preferentemente de un 9 % en peso o más, más preferentemente de un 9 a un 40 % en peso, incluso más preferentemente de un 18 a un 30 % en peso.

40 Los métodos de obtención de un elevado contenido de astaxantinas a partir de algas verdes *Haematococcus* son preferentemente métodos de cultivo sellado, que se preservan de la contaminación o de la proliferación de microorganismos extraños y son menos susceptibles de contaminación con otros materiales extraños. Los ejemplos apropiados incluyen métodos de cultivo que usan medios de cultivos junto con un aparato de cultivo estanco, con forma de meseta, cónica o cilíndrica y un dispositivo de liberación de gas móvil en el aparato (véase el documento WO 99/50384); métodos que usan un aparato de cultivo estanco donde se proporciona una fuente de luz para aplicar luz desde el interior para el cultivo; y métodos de cultivo que usan un recipiente de cultivo plano. El alga de *Haematococcus* que contiene astaxantinas puede ser de cualquier tipo. Se prefieren las algas *Haematococcus* que tienen elevado contenido de astaxantinas debido a que la eficacia de extracción aumenta al aumentar el contenido. Por ejemplo, se prefieren las algas *Haematococcus* que contienen de un 0,1 a un 10 % de astaxantinas.

50 De acuerdo con los métodos convencionales, las células de alga *Haematococcus* se pueden obtener, por ejemplo, por medio de centrifugación o filtración del medio de cultivo usado en los métodos de cultivo mencionados con anterioridad. Por ejemplo, las células de alga *Haematococcus* se pueden usar en estado húmedo, cuando se someten a trituración (en este caso, la cantidad de células usadas se calcula en base seca), o las células de alga *Haematococcus* separadas por medio de filtración se pueden suspender de manera conjunta con un antioxidante en agua y posteriormente se pueden secar por medio de secado por pulverización antes de uso.

Los ejemplos de astaxantina químicamente sintetizada incluyen AstaSan disponible en DSM y Lucatin Pink disponible en BASF.

60 Con respecto al contenido de astaxantinas, el contenido de la forma libre de astaxantina se calcula directamente, pero el contenido de un éster de ácido graso de astaxantina se calcula en términos de la forma libre de astaxantina.

(a-2) Acil glicerol como aceite o grasa

65 El ingrediente lipófilo (a) comprende un acil glicerol de acuerdo con (a-2). El acil glicerol es un aceite o grasa. Un ejemplo puede ser cualquiera de un aceite o grasa en estado líquido a temperatura ambiente, un aceite o grasa en

estado sólido a temperatura ambiente y una mezcla de los mismos. El acil glicerol comprende al menos uno seleccionado entre un monoglicérido, un diglicérido y un triglicérido.

5 Los ejemplos del aceite o grasa en estado líquido incluyen aceite de oliva, aceite de camelia, aceite de nuez de macadamia, aceite de ricino, aceite de aguacate, aceite de onagra de primavera, aceite de tortuga, aceite de maíz, aceite de visón, aceite de colza, aceite de yema de huevo, aceite de sésamo, aceite pérsico, ácido de germen de trigo, aceite de sasanqua, aceite de semilla de lino, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón, aceite de knob, aceite de soja, aceite de cacahuete, aceite de semilla de té, aceite de kaya, aceite de salvado de arroz, aceite de madera de china, aceite de tung, aceite de yoyoba, aceite de germen, trioctanoato de glicerina, triisopalmitato de glicerina, aceite de ensalada, aceite de cártamo (aceite de *Carthamus tinctorius*), aceite de palma, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de almendra, aceite de avellana, aceite de nuez y aceite de semilla de uva.

15 Los ejemplos de aceite o grasa en estado sólido incluyen sebo de ternera, sebo de ternera hidrogenado, aceite de pezuña, aceite de hueso de ternera, aceite de visón, aceite de yema de huevo, manteca, grasa de caballo, sebo de mutón, aceite hidrogenado, manteca de cacao, aceite de coco, aceite de coco hidrogenado, aceite de palma, aceite de palma hidrogenado, sebo de Japón, aceite de pepitas de sebo de Japón y aceite de ricino hidrogenado.

20 Preferentemente, también se usa un triglicérido de ácido graso de cadena media como aceite o grasa. La expresión "glicérido de ácido graso de cadena media" se refiere a un lípido compuesto por un ácido graso saturado de 6 a 12 átomos de carbono, específicamente, uno de ácido caproico, ácido caprílico, ácido cáprico y ácido laurico, esterificado con glicerol. Uno de cada tres ácidos grasos o cualquier mezcla de los mismos puede estar esterificado con glicerol. En otras palabras, la grasa o aceite puede ser cualquiera de un monoglicérido, un diglicérido, un triglicérido y cualquier mezcla de los mismos. Los materiales ricos en ácidos grasos insaturados (por ejemplo, aceite de oliva y aceite de cártamo) son líquidos a temperatura ambiente, mientras que los materiales ricos en ácidos grasos saturados (por ejemplo, aceite de coco y aceite de palma) son sólidos a temperatura ambiente. Los glicéridos de ácido graso de cadena media están presentes, por ejemplo, en el aceite de palma y el aceite de coco y, por tanto, también se usan de forma preferida. Cuando se usa un extracto de alga *Haematococcus* que contiene un 18 % en peso o más de astaxantina, se pueden formar micelas estables por medio de mezcla del aceite o grasa con el extracto de alga *Haematococcus*.

30 En la presente invención, el aceite o grasa puede ser un producto comercialmente disponible. En la presente invención, un aceite o grasa se puede usar de forma individual, o se pueden usar dos o más aceites y/o grasas en combinación.

35 (b) Fosfolípido

En la composición de emulsión de la presente invención, el fosfolípido es un lípido complejo en forma de un éster, que incluye un ácido graso, alcohol, ácido fosfórico y restos de compuesto de nitrógeno. Los fosfolípidos son un grupo de ésteres que incluyen ésteres de ácido fosfórico y ésteres de ácido graso. Los fosfolípidos se pueden dividir ampliamente en glicerofosfolípidos que tienen una cadena principal de glicerina y esfingofosfolípidos que tienen una cadena principal de esfingosina. A continuación, se describen con detalle.

45 Los ejemplos de glicerofosfolípidos incluyen ácido fosfatídico, ácido bisfosfatídico, lecitina (fosfatidilcolina), fosfatidiletanolamina, fosfatidilmetiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, fosfatidilglicerina, difosfatidilglicerina (cardiolipina) y diversos tipos de lecitina procedentes de fuentes vegetales tales como sojas, maíz, cacahuetes, colza, y plantas de cereales tales como trigo, fuentes animales tales como yema de huevo y ganado bovino y fuentes de microorganismos tales como *Escherichia coli*. Los esfingolípidos incluyen, por ejemplo, esfingomielina.

50 En la presente invención, se pueden usar glicerofosfolípidos descompuestos por vía enzimática. Por ejemplo, la lisolectina obtenida por medio de hidrólisis enzimática de lecitina (lecitina descompuesta enzimáticamente) carece de uno de los grupos de ácido graso (grupos acilo) ligado a la posición 1 o 2 del glicerofosfolípido. Reduciendo el número de grupos de ácido graso a uno se hace posible que lecitina tenga una naturaleza hidrófila mejorada y mejores propiedades emulsionantes o dispersantes en agua. La lisolectina se puede obtener no solo por medio de hidrólisis de lecitina en presencia de un catalizador ácido o alcalino, sino también por medio de hidrólisis de lecitina con fosfolipasa A1 o A2. Los ejemplos de compuestos liso tipificados por medio de lisolectina incluyen ácido lisofosfatídico, lisofosfatidilglicerina, lisofosfatidilinositol, lisofosfatidiletanolamina, lisofosfatidilmetiletanolamina, lisofosfatidilcolina (lisolectina) y lisofosfatidilserina.

60 También se pueden usar glicerofosfolípidos hidrogenados o hidroxilados, tales como lecitina hidroxilada o hidrogenada, en la presente invención. La hidrogenación se puede llevar a cabo, por ejemplo, permitiendo que lecitina reaccione con hidrógeno en presencia de un catalizador, donde un enlace insaturado del resto de ácido graso se convierte en un enlace saturado por medio de hidrogenación. La hidrogenación mejora la estabilidad de oxidación de lecitina. La hidroxilación se puede llevar a cabo calentando lecitina en presencia de agua oxigenada a una concentración elevada y un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido tartárico o ácido butírico, donde se hidroxila un enlace insaturado del resto de ácido graso. La hidroxilación mejora la naturaleza hidrófila de lecitina.

Entre los anteriores, se prefiere lecitina o lisolecitina, y se prefiere más lecitina.

En la presente invención, los fosfolípidos se pueden usar solos o en combinación de dos o más.

5 En general, lecitina se encuentra disponible en forma de una pasta, un producto de alta pureza, o un producto descompuesto por vía enzimática (lisolecitina). Se prefiere más la pasta tipo lecitina. Por ejemplo, generalmente se usa un producto con una pureza de fosfolípido de un 40 % en peso o más. Alternativamente, se puede usar también un producto con una pureza de fosfolípido más elevada. La pureza es más preferentemente de un 50 % en peso o más, incluso más preferentemente de un 60 % en peso o más. Los ejemplos de fosfolípido que se usan
10 preferentemente incluyen productos disponibles en Tsuji Oil Mills Co., Ltd., tales como SLP-Paste (con un contenido de fosfolípido de un 60 % o más), SLP-Paste SP (con un contenido de fosfolípido de un 60 % o más), SLP-White (con un contenido de fosfolípido de un 96 % o más), SLP-Granular Lecithin (con un contenido de fosfolípido de un 96 % o más), SLP-Paste Lyso (con un contenido de fosfolípido de un 40 % o más), SLP-White Lyso (con un contenido de fosfolípido de un 92 % o más), SLP-PC35 (con un contenido de fosfolípido de un 50 % o más), SLP-PC70 (con un contenido de fosfolípido de un 90 % o más) y SLP-PI Powder A (con un contenido de fosfolípido de un 95 % o más).

(c) Polioli

20 En la composición de emulsión de la presente invención, el polioli tiene las funciones de controlar la viscosidad y reducir la tensión de interfaz entre el agua y el aceite o el ingrediente de grasa para que la expansión de la interfaz se pueda ver facilitada con el fin de favorecer la formación de una composición de emulsión estable. El polioli puede ser cualquier alcohol dihidrico o polihidrico. Los ejemplos de polioli incluyen glicerina, diglicerina, triglicerina, poliglicerina, 3-metil-1,3-butanodiol, 1,3-butilen glicol, isopren glicol, polietilen glicol, 1,2-pentanodiol, 1,2-hexanodiol, propilen glicol, dipropilen glicol, polipropilen glicol, etilen glicol, dietilen glicol, pentaeritritol, neopentil glicol, maltitol,
25 jarabe de almidón reducido, fructosa, glucosa, sacarosa, lactitol, palatinit, eritritol, sorbitol, manitol, xilitol, xilosa, glucosa, lactosa, manosa, maltosa, galactosa, fructosa, inositol, pentaeritritol, maltotriosa, sorbitol, sorbitán, trehalosa, azúcares obtenidos por medio de degradación de almidón y alcoholes de azúcar obtenidos por medio de reducción de azúcares de almidón degradado.

30 En la presente invención, estos polioli se pueden usar solos o en combinación de dos o más. Preferentemente, el polioli es al menos uno seleccionado entre glicerina, diglicerina, propilen glicol, etilen glicol, 1,3-butilen glicol, polietilen glicol, sorbitol, manitol, dipropilen glicol y sorbitán. Más preferentemente, la composición contiene al menos glicerina.

35 (d) Agua

La composición de emulsión de la presente invención contiene agua. El agua puede estar en forma de cualquier tipo usado en productos alimentarios, farmacéuticos y cosméticos. Por ejemplo, se puede usar agua pura, agua sometida a intercambio iónico, agua ionizada alcalina, aguas profundas, aguas sometida a vibración o agua natural.

40

(f) Éster de ácido graso de sacarosa

En la composición de emulsión de la presente invención, el éster de ácido graso de sacarosa es un éster de sacarosa y un ácido graso obtenido a partir de un aceite o grasa. Los ejemplos de ácido graso incluyen, pero sin limitación, ácidos grasos (C12 a C22) superiores tales como ácido laúrico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico y ácido linolénico; y ácidos grasos inferiores o medios (C2 a C11) tales como ácido acético, ácido isobutírico, ácido caprílico y ácido cáprico. El éster de ácido graso de sacarosa se caracteriza por que puede tener un equilibrio entre naturaleza hidrófila y lipófila más amplio que los agentes emulsionantes y puede tener un valor de HLB más elevado. El éster de ácido graso de sacarosa se puede usar no solo como agente emulsionante, sino también como agente para otros fines, tales como el control de la viscosidad, prevención de la retro-degradación de almidón y mejora de la sensación alimenticia.

50

En la composición de emulsión de la presente invención, preferentemente el éster de ácido graso de sacarosa es tal que al menos un grupo hidroxilo de la sacarosa forma un enlace de éster con un ácido graso C8 a C22. Más preferentemente, el éster de ácido graso de sacarosa es tal que al menos un grupo hidroxilo de la sacarosa forma un enlace de éster con un ácido graso C12 a C22. El éster de ácido graso de sacarosa puede ser cualquier monoéster o diéster. Se puede usar un éster de ácido graso de sacarosa solo, o se pueden usar dos o más ésteres de ácido graso de sacarosa en combinación. Los ejemplos preferidos de éster de ácido graso de sacarosa incluyen monooleato de sacarosa, monoestearato de sacarosa, monopalmitato de sacarosa, monomiristato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, dioleato de sacarosa, diestearato de sacarosa, dipalmitato de sacarosa, dimiristato de sacarosa y dilaurato de sacarosa. Se prefieren más monoestearato de sacarosa, monopalmitato de sacarosa y monomiristato de sacarosa.

55

60

(g) Éster de poli(ácido graso de glicerol)

65

En la composición de emulsión de la presente invención, el éster de poli(ácido graso de glicerol) es un éster de un

poliglicerol y un ácido graso. Preferentemente, el éster de poli(ácido graso de glicerol) es un éster de un poliglicerol con un grado promedio de polimerización de 5 a 15 y un ácido graso C8 a C18. Los ejemplos preferidos de un éster de poli(ácido graso de glicerol) incluyen monooleato de hexaglicerol, monoestearato de hexaglicerol, monopalmitato de hexaglicerol, monomiristato de hexaglicerol, monolaurato de hexaglicerol, monooleato de decaglicerol, monoestearato de decaglicerol, monopalmitato de decaglicerol, monomiristato de decaglicerol, monolaurato de decaglicerol, citrato y estearato de glicerol, diestearato de decaglicerol y monomiristato de decaglicerol. Se prefieren más monolaurato de decaglicerol, diestearato de decaglicerol y monomiristato de decaglicerol.

[Agente emulsionante opcional]

Además del éster de ácido graso de sacarosa (e) y el éster de poli(ácido graso de glicerol) (f), la composición de emulsión de la presente invención puede contener un agente emulsionante opcional tal como saponina y/o un éster de ácido graso de sorbitán.

La saponina se obtiene por medio de extracción de flor de Sophora japonica, corteza de Quillaja saponaria, sojas, semillas de té u otros materiales.

Preferentemente, el éster de ácido graso de sorbitán incluye un ácido graso de 8 o más átomos de carbono, más preferentemente un ácido graso de sorbitán de 12 o más átomos de carbono. El éster de ácido graso de sacarosa puede ser cualquier monoéster o diéster. Se puede usar un éster de ácido graso de sorbitán solo, o se pueden usar dos o más ésteres de ácido graso de sorbitán en combinación. Los ejemplos preferidos de éster de ácido graso de sorbitán incluyen monooleato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monomiristato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, diestearato de sorbitán, dipalmitato de sorbitán, dimiristato de sorbitán y dilaurato de sorbitán.

(g) Antioxidante

La composición de emulsión de la presente invención puede opcionalmente contener un antioxidante. Los grupos de compuesto antioxidante (g-1) a (g-3) se muestran como ejemplos específicos. Se comprende que estos compuestos no pretenden limitar la gama de antioxidante que se puede usar en la presente invención.

(g-1) Ácido ascórbico, ácido eritórbico, derivados de los mismos o sales de los mismos

Los ejemplos de ácido ascórbico, derivados de ácido ascórbico o sales de los mismos incluyen ácido L-ascórbico, L-ascorbato de sodio, L-ascorbato de potasio, L-ascorbato de calcio, fosfato de L-ascorbilo, L-ascorbil fosfato de magnesio, sulfato de L-ascorbilo, L-ascorbil sulfato de disodio y L-ascorbil-2-glucósido. Entre ellos, se prefieren de forma particular ácido L-ascórbico, L-ascorbato de sodio, L-ascorbil-2-glucósido, L-ascorbil fosfato de magnesio y L-ascorbil sulfato de disodio.

Los ejemplos de ácido eritórbico, derivados de ácido eritórbico o sales de los mismos incluyen ácido eritórbico, eritorbato de sodio, eritorbato de potasio, eritorbato de calcio, fosfato de ácido eritórbico y sulfato de ácido eritórbico. Entre ellos, se prefieren de forma particular ácido eritórbico y eritorbato de sodio.

En general, se pueden usar de forma apropiada productos comercialmente disponibles que pertenecen al grupo de compuestos (g-1). Los ejemplos incluyen ácido L-ascórbico (disponible, por ejemplo, en Takeda Pharmaceutical Company Ltd., Fuso Chemical Co., Ltd., BASF Japan Ltd., y Daiichi Seiyaku Co., Ltd.), L-ascorbato de sodio (disponible, por ejemplo, en Takeda Pharmaceutical Company Ltd., Fuso Chemical Co., Ltd., BASF Japan Ltd., y Daiichi Seiyaku Co., Ltd.), ascorbil-2-glucósido (AA-2G (nombre comercial, Hayashibara Biochemical Laboratories Inc.), L-ascorbil fosfato de magnesio (por ejemplo, Ascorbyl PM (nombre comercial, Showa Denko K.K.), NIKKOL VC-PMG (nombre comercial, Nikko Chemicals Co., Ltd.), y C Mate (nombre comercial, Takeda Pharmaceutical Company Ltd.)).

(g-2) Polifenoles

El grupo de compuestos de polifenol incluye flavonoides (por ejemplo, catequina, antocianina, flavona, isoflavona, flavano, flavanona, rutina y glicósidos de los mismos), ácidos fenólicos (por ejemplo, ácido clorogénico, ácido elágico, ácido gálico y galato de propillo), lignanos, curcuminas y cumarinas. Los extractos derivados de productos naturales como se muestran a continuación contienen cantidades relativamente grandes de estos compuestos. Por tanto, estos compuestos se pueden usar en forma de extractos.

Los ejemplos incluyen extractos de licor de arroz, extractos de pepino, extractos de *Milletia reticulata*, extractos de gentiano (*Gentiana scabra*), extractos de *Geranium thunbergii*, colesterol y derivados de los mismos, extractos de espino, extractos de Peonia de China, extractos de ginkgo, extractos de *Scutellaria baicalensis* (*Scutellariae Radix*), extractos de zanahoria, extractos de *Rosa rugosa* (rosa de Japón), extractos de *Cassia nomame* (*Cassia*), extractos de *Potentilla tormentilla*, extractos de perejil, extractos de *Paeonia suffruticosa Andrews* (*Moutan Cortex*), extractos de *Chaenomeles lagenariakoidz* (membrillo de Japón), extractos de *Melissa officinalis*, extractos de yashajitu

(yasha), extractos de *Saxifraga stolonifera*, extractos de romero (*Rosmarinus officinalis*), extractos de lechuga, extractos de té (por ejemplo, té oolong, té rojo y té verde), productos de fermentación de microorganismos y extractos de *Momordica Grosvenori* (el término entre paréntesis es otro nombre de la planta, el nombre galénico, o similar). Entre estos polifenoles, se prefieren de forma particular catequina, extractos de romero, glicosil rutina, ácido elálgico y ácido gálico.

En general, se pueden usar de forma apropiada productos comercialmente disponibles que pertenecen al grupo de compuestos (g-2). Los ejemplos incluyen ácido elálgico (disponible, por ejemplo, en Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), extractos de romero (por ejemplo, RM-21A y RM-21E (nombres comerciales, Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation)), catequina (por ejemplo, Suncatol W-5 y Suncatol No. 1 (nombres comerciales, Taiyo Kagaku Co., Ltd.)), galato de sodio (por ejemplo, Suncatol (nombre comercial, Taiyo Kagaku Co., Ltd.)), y rutina/glucosilrutina/rutina descompuesta enzimáticamente (por ejemplo, Rutin K-2 y Rutin P-10 (nombres comerciales, Kiriya Chemical Co., Ltd.), y aG Rutin (nombre comercial, Hayashibara Biochemical Laboratories Inc.).

15 (g-3) Agente de neutralización de radicales

Un agente de neutralización de radicales es un aditivo que inhibe la generación de radicales y retiene los radicales generados de la manera más rápida posible para desempeñar un papel de reacción de bloqueo de cadena (referencia: "Yukagaku Binran (A Handbook of Oil Chemistry), 4ª ed.," editado por Japan Oil Chemists' Society, 2001). Los métodos conocidos para la comprobación directa de si el material funciona como agente de neutralización de radicales incluyen mezclar el material con un reactivo y medir la forma en que el material retiene los radicales por medio de un espectrofotómetro o un espectrómetro ESR (resonancia de espín electrónico). En dichos métodos, se usa el radical DPPH (1,1-difenil-2-picrilhidrazilo) o galvinoxilo como reactivo. En la presente invención, el agente de neutralización de radicales se define como un compuesto con el cual el tiempo necesario para aumentar el valor de peróxido (POV) de un aceite o grasa hasta 60 meq/kg a través de auto-oxidación del aceite o grasa en las condiciones experimentales siguientes es dos veces o más, más preferentemente, cinco veces o más que el que se requiere para un blanco.

30 Aceite o grasa: Aceite de oliva
 Cantidad de muestra añadida: 0,1 % en peso del aceite o grasa
 Condiciones de ensayo: Se calienta la muestra a 190 °C al tiempo que se mide POV con el tiempo, y se calcula el tiempo necesario para que POV alcance 60 meq/kg.

35 Se conoce una diversidad de antioxidantes en "Kosankazai no Riron to Jissai (Theory and Practice of Antioxidants)" escrito por Kajimoto y publicado por San Shoro (1984) y "Sanka Boshizai Handobukku (Handbook of Antioxidants)" escrito por Sawatari, Nishino y Tabata y publicado por Taiseisha (1976). Entre dichos antioxidantes, se puede usar cualquier compuesto capaz de funcionar como agente de neutralización de radicales para la presente invención. Los ejemplos específicos incluyen compuestos que tienen un grupo hidroxilo fenólico, compuestos de amina tales como fenilendiamina y derivados solubilizados en aceite de ácido ascórbico y ácido eritórbito.

40 Los ejemplos de compuestos que tienen un grupo hidroxilo fenólico incluyen resina de guaiac, ácido norhidroguaiarético (NDGA), ésteres de ácido gálico, BHT (butilhidroxitolueno), BHA (butilhidroxianisol), tocoferoles y bisfenoles. Los ejemplos de ésteres de ácido gálico incluyen galato de propilo, galato de butilo y galato de octilo.

45 Los ejemplos de compuestos de amina incluyen fenilendiaminas. Se prefiere más difenil-p-fenilendiamina o 4-amino-p-fenilnamina.

50 Los ejemplos de derivados de ácido ascórbico solubilizados en aceite y ácido eritórbito incluyen estearato de L-ascorbilo, tetraisopalmitato de L-ascorbilo, palmitato de L-ascorbilo, palmitato de eritorbilo y tetraisopalmitato de eritorbilo.

[Contenido de cada ingrediente]

55 El contenido del (a) ingrediente lipófilo es preferentemente, pero no limitado a, 0,7 partes en peso o más, más preferentemente de 0,8 a 40 partes en peso, incluso más preferentemente de 1,0 a 30 partes en peso, hasta 100 partes en peso del total de la composición de emulsión de la presente invención, a la vista de permitir que el carotenoide o similar funcione en la composición de emulsión y a la vista de la estabilidad y otras propiedades.

60 El contenido del (a-1) carotenoide es preferentemente, pero no limitado a, 0,7 partes en peso o más, más preferentemente de 0,8 a 8,0 partes en peso, incluso más preferentemente de 1,0 a 6,0 partes en peso, con respecto a 100 partes en peso del total de la composición de emulsión de la presente invención, a la vista de permitir que el carotenoide funcione y a la vista de la estabilidad y absorbibilidad. Cuando se añade astaxantina o un éster de ácido graso de la misma como (a-1) carotenoide, el contenido de astaxantina o del éster de ácido graso de la misma es preferentemente de 0,7 partes en peso o más, más preferentemente de 0,8 a 8,0 partes en peso, incluso más preferentemente de 1,0 a 6,0 partes en peso, con respecto a 100 partes en peso del total de la composición de emulsión de la presente invención.

5 El contenido de astaxantinas (el contenido total de la forma libre de astaxantina y éster o ésteres de astaxantina) en todos los (a-1) carotenoides es preferentemente, pero sin limitación, de 60 a 100 partes en peso, más preferentemente de 70 a 95 partes en peso, incluso más preferentemente de 80 a 93 partes en peso, con respecto a 100 partes en peso de los carotenoides.

10 A la vista de la estabilidad y la absorbibilidad del carotenoide, la relación en peso de (a-2) aceite o grasa con respecto a (a-1) carotenoide es preferentemente, pero no de forma limitante, de 0,8 a 6,0 partes en peso, más preferentemente de 1,0 a 5,0 partes en peso, incluso más preferentemente de 1,2 a 3,0 partes en peso de acilgliceroles (el total de un triglicérido, diglicérido y monoglicérido) con respecto a 1 parte en peso del carotenoide (a-1).

15 A la vista de la estabilidad y absorbibilidad de las astaxantinas, la relación en peso de (a-2) aceite o grasa con respecto a las astaxantinas es de 3 a 8 partes en peso de acilgliceroles (el total de triglicérido, diglicérido y monoglicérido) con respecto a 1 parte en peso de las astaxantinas. Cuando se usa un extracto de alga Haematococcus para las astaxantinas, la relación en peso de acilgliceroles con respecto a astaxantina en el extracto de alga Haematococcus es preferentemente de 2 a 8 partes en peso de acilgliceroles con respecto a 1 parte en peso de las astaxantinas. Se pueden añadir aceite de oliva, aceite de camelia y triglicérido de ácido graso de cadena media, en una cantidad de 0,2 a 1,5 partes en peso con respecto a 1 parte en peso del extracto de alga Haematococcus.

25 El contenido de (b) fosfolípidos es de 2,0 a 15,0 partes en peso, preferentemente de 2,5 a 10,0 partes en peso, más preferentemente de 2,5 a 5,5 partes en peso, con respecto a 100 partes en peso del total de la composición de emulsión de la presente invención. Cuando el contenido de fosfolípido es de 2,0 partes en peso o más, la composición de emulsión tiende a tener elevada estabilidad. Cuando el contenido es de 15,0 partes en peso o menos, se evita la separación de un exceso de fosfolípido a partir del ingrediente lipófilo para formar una dispersión de fosfolípido en agua, de manera que la composición de emulsión se pueda mantener estable.

30 La relación en peso de (b) fosfolípido con respecto a (a-1) carotenoide es preferentemente, pero no de forma limitante, de 1,1 a 4,5, más preferentemente de 1,3 a 2,5, incluso más preferentemente de 1,8 a 2,2 partes, con respecto a 1 parte en peso del carotenoide.

35 La relación en peso de (b) fosfolípido con respecto a astaxantinas es preferentemente, no de forma limitante, de 0,6 a 4,0 partes en peso, más preferentemente de 0,7 a 3,0 partes en peso, incluso más preferentemente de 0,8 a 2,5 partes en peso con respecto a 1 parte en peso de las astaxantinas.

40 El contenido de (c) poliol es preferentemente, pero no de forma limitante, de 10 a 70 partes en peso, más preferentemente de 20 a 68 partes en peso, lo más preferentemente de 30 a 65 partes en peso, con respecto a 100 partes en peso del total de la composición de emulsión de la presente invención. Preferentemente, cuando el contenido de poliol es de 10 partes en peso o más, se puede lograr fácilmente una estabilidad de almacenamiento suficiente independientemente del tipo o contenido del ingrediente lipófilo, y el ajuste del contenido a 70 partes en peso o menos puede ejercer un efecto máximo.

45 El contenido de (d) agua es preferentemente, pero no de forma limitante, de 5 a 70 partes en peso, más preferentemente de 7 a 50 partes en peso, incluso más preferentemente de 10 a 30 partes en peso, con respecto a 100 partes en peso del total de la composición de emulsión de la presente invención. Si el contenido de agua es mayor de 70 partes en peso, el contenido de ingrediente lipófilo será relativamente bajo, lo cual no resulta preferido. Si el contenido de agua es menor de 5 partes en peso, la composición de emulsión tiene una estabilidad reducida y también tiene dispersabilidad reducida en un medio acuoso y es menos soluble en agua, de manera que la absorbibilidad en vivo también puede disminuir. En una realización, la composición de emulsión de la presente invención se puede encapsular en cápsulas duras o blandas. En este caso, el contenido de agua es preferentemente de 15 partes en peso o menos con respecto a 100 partes en peso de la composición de emulsión.

55 A la vista de la estabilidad y la absorbibilidad del (a-1) carotenoide, la relación en peso de (d) agua con respecto a (a-1) carotenoide es preferentemente, pero no de forma limitante, de 5 a 20 partes en peso, más preferentemente de 7 a 15 partes en peso de agua con respecto a 1 parte en peso del carotenoide.

60 A la vista de la estabilidad y la absorbibilidad de las astaxantinas, la relación en peso de (d) agua con respecto a astaxantinas es preferentemente, pero no de forma limitante, de 5 a 15 partes en peso, más preferentemente de 8 a 12 partes en peso de agua con respecto a 1 parte en peso de las astaxantinas.

65 El contenido de (e) éster de ácido graso de sacarosa es preferentemente, pero no de forma limitante, de 3 a 15 partes en peso, más preferentemente de 4 a 10 partes en peso, incluso más preferentemente de 5 a 8 partes en peso, con respecto a 100 partes en peso del total de la composición de emulsión de la presente invención.

A la vista de la estabilidad y la absorbibilidad del (a) ingrediente lipófilo, la relación en peso de (e) éster de ácido

graso de sacarosa con respecto al (a) ingrediente lipófilo es preferentemente, pero no de forma limitante, de 30 a 70 partes en peso, más preferentemente de 40 a 50 partes en peso de éster de ácido graso de sacarosa, con respecto a 100 partes en peso del ingrediente lipófilo.

- 5 El contenido de (f) éster de ácido graso de glicerol es preferentemente, pero no de forma limitante, de 1 a 10 partes en peso, más preferentemente de 1,5 a 8 partes en peso, incluso más preferentemente de 2 a 7 partes en peso, con respecto a 100 partes en peso del total de la composición de emulsión de la presente invención.

- 10 La relación en peso de (f) éster de poli(ácido graso de glicerol) con respecto al (a) ingrediente lipófilo es preferentemente, no de forma limitante, de 10 a 40 partes en peso, más preferentemente de 15 a 30 partes en peso del éster de poli(ácido graso de glicerol), con respecto a 100 partes en peso del ingrediente lipófilo.

- 15 En un modo preferido, el contenido del (e) éster de ácido graso de sacarosa es mayor que el (f) éster de poli(ácido graso de glicerol) a la vista de la estabilidad y absorbibilidad del (a) ingrediente lipófilo. La relación en peso de (f) éster de poli(ácido graso de glicerol) con respecto al (e) éster de ácido graso de sacarosa es de 0,1 a 0,9 partes en peso, preferentemente de 0,2 a 0,8 partes en peso del éster de poli(ácido graso de glicerol), con respecto a 1 parte en peso del éster de ácido graso de sacarosa. El éster de ácido graso de sacarosa tiene un sabor dulce debido a su estructura de sacarosa. Por el contrario, el éster de poli(ácido graso de glicerol) y el fosfolípido tienen un sabor característico más amargo y, por tanto, preferentemente se deberían añadir en una cantidad menor que la del éster de ácido graso de sacarosa. En general, el éster de ácido graso de sacarosa tiende a proporcionar un valor de HLB más elevado (solubilidad en agua) que el éster de poli(ácido graso de glicerol), lo que sugiere que un contenido más elevado del éster de ácido graso de sacarosa puede proporcionar mejor compatibilidad con agua.

- 25 La composición de emulsión de la presente invención puede ser de tipo aceite en agua (o/w) o agua en aceite (w/o). La composición de la presente invención es preferentemente una emulsión de aceite en agua a la vista de la dispersabilidad mejorada en medio acuoso y la elevada solubilidad en agua. En un modo preferido de la presente invención, el contenido de agua es de aproximadamente 12 a aproximadamente 15 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del total de la composición de emulsión. A pesar de dicho nivel de contenido de agua, se puede formar una emulsión de aceite en agua. Esta capacidad haría posible aumentar el contenido del ingrediente lipófilo, por ejemplo, para aumentar el contenido de un carotenoide como principio activo hasta 1,5 partes en peso o más con respecto a 100 partes en peso del total de la composición de emulsión, y también contribuiría a un aumento de la absorbibilidad in vivo del principio activo al tiempo que se mantiene la dispersabilidad o solubilidad en agua.

[Estabilidad]

- 35 Tal y como se usa en la presente memoria, "estabilidad" se refiere a la estabilidad del estado emulsionado de la propia composición de emulsión (estabilidad de emulsión) y la estabilidad del ingrediente lipófilo (por ejemplo, carotenoides, preferentemente astaxantinas) en la composición. Más específicamente, la estabilidad de la emulsión significa que, en la composición de emulsión, las partículas no colapsan o se separan en fases oleosas y forma un todo uniforme. La estabilidad del ingrediente lipófilo se refiere particularmente a la estabilidad de los carotenoides, preferentemente la estabilidad de astaxantinas u otros materiales lipófilos sensibles a la descomposición oxidativa. En otras palabras, la estabilidad del ingrediente lipófilo indica una baja velocidad de disminución de la cantidad de astaxantinas.

- 45 [Tamaño de partícula y método de medición]

- 50 En la composición de emulsión de la presente invención, las partículas de la emulsión pueden tener un tamaño promedio de partícula de 150 nm o menos, preferentemente de 140 nm o menos, más preferentemente de 130 nm o menos. El tamaño promedio de partícula es preferentemente de 70 nm o más, más preferentemente de 95 nm o más, o incluso más preferentemente de 100 nm o más.

- 55 El tamaño de partícula de la composición de emulsión de la presente invención se puede medir con un analizador de tamaño de partícula disponible comercialmente o similar. Los métodos conocidos para medir la distribución de tamaño de partícula de las composiciones de emulsión incluyen microscopía óptica, microscopía de láser confocal, microscopía electrónica, microscopía de fuerza atómica, dispersión de luz estática, difracción de láser, dispersión de luz dinámica, sedimentación centrífuga, medición de pulso eléctrico, cromatografía y atenuación ultrasónica. Los aparatos que corresponden a cada principio se encuentran comercialmente disponibles.

- 60 En la presente invención, preferentemente, se usa dispersión de luz dinámica para medir el tamaño de partícula de la composición de emulsión de la presente invención, a la vista del intervalo de tamaño de partícula y la facilidad de medición. Los ejemplos de aparatos de medición comercialmente disponibles que emplean dispersión de luz dinámica incluyen NANOTRAC UPA (Nikkiso Co., Ltd.), un analizador de tamaño de partícula por dispersión de luz dinámica LB-550 (HORIBA, Ltd.) y un analizador de tamaño de partícula de sistema concentrado FPAR-1000 (Otsuka Electronics Co., Ltd.) y un Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments Ltd.).

- 65 En la presente invención, el tamaño de partícula es un valor medido con un analizador de tamaño de partícula de

dispersión de luz dinámica Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments Ltd.). Específicamente, se usa el valor medido como se describe a continuación.

5 En el método para medir el tamaño de partícula, se diluye la muestra con agua pura y posteriormente se somete a la medición usando una célula de cuarzo o poliestirol. El tamaño de partícula se puede determinar como diámetro mediano con índices de refracción de la muestra y el medio de dispersión ajustados a 1,600 y 1,333 (agua pura), respectivamente, y con la viscosidad del medio de dispersión ajustada como la viscosidad del agua pura.

10 El tamaño de partícula de la composición de emulsión se puede micronizar por medio no solo de los ingredientes anteriores de la composición de emulsión, sino también factores tales como condiciones de agitación (por ejemplo, fuerza de cizalladura, temperatura y presión) y la relación de fase oleosa y fase acuosa en el método descrito anteriormente para la preparación de la composición de emulsión.

15 [Método de preparación]

A continuación, se describe el método de preparación de la composición de emulsión de la presente invención. Generalmente, cualquier método usado para preparar una disolución acuosa que contenga un principio lipófilo se puede usar para formar la composición de emulsión de la presente invención. En la preparación de la composición de emulsión de la presente invención, se pueden formar fácilmente gotas de aceite con elevada estabilidad de emulsión sin agitación especialmente intensa.

25 Específicamente, la composición de emulsión de la presente invención se puede preparar por medio de un proceso que incluye (1) mezclar y disolver un éster de ácido graso de sacarosa y opcionalmente un poliol en agua para formar una fase acuosa, y (2) mezclar y disolver un ingrediente lipófilo, tensioactivos solubles en aceite tales como un éster de poli(ácido graso de glicerol) y lecitina, y opcionalmente un poliol para formar una fase oleosa, y (3) mezclar la fase acuosa y la fase oleosa.

30 La temperatura de cada fase y la temperatura de mezcla se pueden seleccionar de forma apropiada en un intervalo arbitrario desde temperatura ambiente hasta 80 °C, dependiendo de la estabilidad térmica, viscosidad, solubilidad y miscibilidad del ingrediente lipófilo. El proceso de mezcla y el proceso de dispersión se pueden llevar a cabo usando un aparato convencional de emulsionado tal como un mezclador convencional, homomezclador, mezclador de cizalladura de flujo continuo, homogeneizador de alta presión o dispersador ultrasónico. En particular, el tamaño de partícula de la emulsión del ingrediente lipófilo debería ser de 300 nm o menos, específicamente de 150 nm o menos. Si se requiere conferir transparencia o permeabilidad elevada, se debería usar un mezclador intenso tal como un homogeneizador de alta presión.

40 Cuando se colorea la composición de emulsión con un colorante, se puede someter la composición a desespumado por un método convencional, por ejemplo, usando HIVIS DAPPER (nombre comercial, fabricado por PRIMIX Corporation).

La composición de emulsión de la presente invención es soluble en agua y se puede mezclar fácilmente en bebidas acuosas, productos alimentarios acuosos, productos farmacéuticos, cosméticos y otros productos.

45 Cuando la composición de emulsión de la presente invención se añade a una bebida, producto alimentario, cosmético, producto farmacéutico o similares, el contenido de la composición puede estar, por ejemplo, dentro del intervalo de un 0,0001 a un 40 % en peso, preferentemente dentro del intervalo de un 0,001 a un 10 % en peso del peso total de producto, aunque depende del tipo o finalidad del producto.

50 Cuando se añade el carotenoide como colorante, el contenido de carotenoide se puede controlar según resulte apropiado, dependiendo del tono de color del producto. Cuando se mezcla el carotenoide como principio activo, se debería añadir en una cantidad suficientemente eficaz.

55 Los ejemplos de productos alimentarios incluyen, pero sin limitación, margarina, mantequilla, salsa de mantequilla, queso, crema fresca, grasa, manteca, helado, yogur, productos lácteos, productos de salsa de carne, productos de pescado, encurtidos, patatas para freír, patatas fritas, aperitivos, rebanadas finas de pastel de arroz, palomitas, polvo sazónador para condimento de arroz, goma de mascar, chocolate, pudín, mermelada, gominolas, dulces, gotas, caramelos, pan, bizcocho, pastel, rosquillas, galletas, galletitas, rebanadas, macarrones, pasta, fideos chinos, fideos de trigo sarraceno, fideos de harina de trigo, aceites para ensaladas, sopa instantánea, aderezos, huevos, mayonesa, miso y otros productos alimentarios o materias primas para alimentos.

60 Los ejemplos de bebidas incluyen, pero sin limitación, bebidas de verduras, bebidas de frutas, bebidas refrescantes, bebidas deportivas, bebidas de té, bebidas de café, bebidas de coco, bebidas carbonatadas, bebidas no alcohólicas, bebidas alcohólicas o cualquier combinación de las mismas. En particular, la composición de emulsión de la presente invención se puede añadir de forma satisfactoria a bebidas alcohólicas o bebidas ácidas, para las cuales se considera que la estabilidad de emulsión resulta difícil de mantener.

65

Los ejemplos de productos cosméticos y productos farmacéuticos cutáneos para uso externo incluyen, pero sin limitación, emulsiones, cremas, lociones cutáneas, envases, dispersiones, agentes limpiadores, productos cosméticos de maquillaje, productos de higiene capilar o cuero cabelludo y otros productos cosméticos y pomadas, cremas, líquidos para uso externo y otros productos farmacéuticos. Además de los ingredientes descritos

5 anteriormente, si fuese necesario, la composición de emulsión puede contener de manera apropiada un ingrediente comúnmente usado en productos cosméticos, productos farmacéuticos, o preparaciones externas para la piel, tales como un agente blanqueador, un agente humectante, cualquier nutriente cutáneo, un absorbedor ultravioleta, un antioxidante, un material lipófilo, un tensioactivo, un espesante, un alcohol, un colorante, agua, un antiséptico o un perfume.

10 La composición de emulsión de la presente invención se puede usar para formar preparaciones sólidas internas o preparaciones líquidas internas para administración oral o para formar inyecciones, preparaciones externas, supositorios, inhaladores, o preparaciones transnasales para administración parenteral.

15 Las medicinas internas para administración oral incluyen, por ejemplo, cápsulas. Las cápsulas incluyen cápsulas duras o blandas. Los materiales de base que se pueden usar para las cápsulas incluyen, pero sin limitación, gelatina procedente de huesos bovinos, pieles bovinas, pieles porcinas, o pieles de pescado; materiales que se pueden usar como aditivos alimentarios, tales como productos procedentes de algas marinas tales como carragenina y ácido algínico, productos derivados de semillas vegetales tales como goma de algarrobo y goma guar, productos derivados de microorganismos tales como pululano y curdlano; agentes de fabricación tales como celulosas; y otros

20 Dichas preparaciones sólidas internas se pueden formular por medio de métodos convencionales usando la composición de emulsión de la presente invención como tal o usando una mezcla de la composición de emulsión de la presente invención y un material adicional tal como un vehículo (por ejemplo, lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina o almidón), un aglutinante (por ejemplo, hidroxipropil celulosa, polivinilpirrolidona o aluminosilicato de magnesio), un agente de desintegración (por ejemplo, carboximetil celulosa de calcio), un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio), un estabilizador o un coadyuvante de solubilidad (por ejemplo, ácido glutámico o ácido aspártico). Si fuese necesario, las cápsulas se pueden revestir con un agente de revestimiento (por ejemplo, sacarosa, gelatina, hidroxipropil celulosa o ftalato de hidroxipropil metil celulosa) o se pueden revestir con dos o

30 más capas. Las cápsulas de un material apto para absorción tal como gelatina también quedan englobadas. Las preparaciones líquidas internas para administración oral incluyen disoluciones farmacéuticamente aceptables, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. Para formar las preparaciones líquidas, se disuelven, suspenden o emulsionan uno o más materiales activos en un diluyente común (por ejemplo, agua purificada, etanol o una mezcla de los mismos). Dichas preparaciones líquidas pueden contener un agente humectante, agente de suspensión, agente emulsionante, edulcorante, aromatizante, una sustancia aromática, un conservante o tampón.

35 Las formas de dosificación de las preparaciones externas para administración parenteral incluyen, por ejemplo, pomadas, geles, cremas, fomentaciones, parches, linimentos, nébulas, inhaladores, pulverizadores, aerosoles, gotas oftálmicas y gotas nasales.

[Absorbibilidad *in vivo*]

45 La composición de emulsión de la presente invención proporciona elevada absorbibilidad *in vivo* para el ingrediente lipófilo. Tal y como se usa en la presente memoria, la expresión "absorbibilidad *in vivo*" se refiere al nivel de aptitud de un principio activo, tal como un carotenoide como ejemplo de ingrediente lipófilo (a), para ser absorbido en la sangre procedente del tracto digestivo, cuando la composición de emulsión de la presente invención, una bebida o un producto alimentario que la incorpora, o un producto farmacéutico u otro producto que la incorpora, se administran por vía oral. Específicamente, la composición de emulsión de la presente invención tiene de 1,2 a 10

50 veces, preferentemente de 1,5 a 5 veces la absorbibilidad elevada de los extractos de alga *Haematococcus* distribuidos de forma común entre las astaxantinas comercialmente disponibles, para mamíferos. Cuando se añade la composición de emulsión de la presente invención a preparaciones transdérmicas tales como productos cosméticos, la expresión "absorbibilidad *in vivo*" se refiere al nivel de aptitud del principio activo para ser absorbido por vía transdérmica en la ubicación tópica deseada. Es posible medir la absorbibilidad *in vivo* de la composición de emulsión de la presente invención por medio de un método *in vitro*, usando un tracto intestinal aislado o por medio de un método *in vivo* usando animales experimentales, lo cual se comprende fácilmente por los expertos en la técnica con referencia a los ejemplos siguientes.

55 **Ejemplos**

60 A continuación, se describe más específicamente la presente invención con referencia a los ejemplos.

[Medición de tamaño de partícula]

65 Equipo y materiales

ES 2 750 750 T3

Analizador: Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments Ltd.)

Célula: Dispo Cell (Dispo Cell #1960 fabricado por Kartell) Ajustes del Analizador

Pre-ajuste en temperatura en el interior de la célula 40 °C

5 Índice de refracción de la muestra 1,60, índice de refracción del medio de dispersión 1,330, se usa el valor de viscosidad de agua pura como valor de viscosidad del medio de dispersión.

Procedimiento de medición

10 Se calentaron la composición de emulsión y el agua sometida a intercambio iónico hasta un valor de 40 a 45 °C y posteriormente se sometió a la medición. Se añadieron 0,04 g de la composición de emulsión a 20 g de agua sometida a intercambio iónico y se agitó hasta conseguir uniformidad. Posteriormente, se diluyó la mezcla con agua sometida a intercambio iónico hasta que el atenuador del analizador indicó un valor de 7 a 10 y se midió la dilución.

15 [Ejemplo 1]

20 Se calentó glicerina (58 g) hasta 50 °C, sobre la cual se añadieron un éster de poli(ácido graso de glicerol) (3 g), AstaReal Oil 200SS (7,5 g), tocoferoles mixtos (0,5 g) y lecitina (6 g). Se mezclaron los materiales y se disolvieron para formar una fase oleosa. A 50 °C, se añadió éster de ácido graso de sacarosa (6 g) al agua (14 g) para formar una fase acuosa. Se mezclaron y emulsionaron la fase oleosa y la fase acuosa. Posteriormente, se sometió la emulsión a emulsiónado con un homogeneizador de alta presión, dando como resultado una composición de emulsión que contenía astaxantinas.

25 AstaReal 200SS (fabricado por Fuji Chemical Industries Co., Ltd.) es un extracto lipófilo obtenido a partir de alga Haematococcus, que contiene aproximadamente un 20 % de astaxantina, tal y como se calcula en términos de forma libre. El éster de poli(ácido graso de glicerol) fue Decaglyn 1-L (HLB 15,5) fabricado por Nikko Chemicals Co., Ltd. La lecitina fue SLP-Paste (SP Lecithin Paste) (contenido de lecitina de 60 % o más) fabricada por Tsuji Oil Mills Co., Ltd. El éster de ácido graso de sacarosa fue DK ESTER SS (HLB 19) fabricado por DKS Co., Ltd. Se usó aceite de palma como triglicérido de ácido graso de cadena media. El homogeneizador de alta presión usado fue Star Burst HJP-25001 fabricado por Sugino Machine Limited.

30 [Ejemplo 2]

35 Usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, se preparó una composición de emulsión de acuerdo con la formulación mostrada en la Tabla 1.

[Tabla 1

Materias primas	Ejemplo 1	Ejemplo 2
AstaReal 200SS Oil (contenido de astaxantinas de un 20,3 %, contenido de carotenoide que no es astaxantina de un 3,2 %, contenido de acilglicerol de un 59,5 %)	7,5	5,0
Pasta de lecitina (contenido de lecitina de un 60 % o más)	6,0	6,0
Triglicérido de ácido graso de cadena media	5,0	5,0
Tocoferoles mixtos	0,5	0,5
Éster de ácido graso de sacarosa (DK ESTER SS (DKS Co., Ltd.))	6,0	6,0
Monolaurato de decaglicerol (Decaglyn 1-L (Nikko Chemicals Co., Ltd.))	3,0	3,0
Glicerina	58,0	60,5
Agua	14,0	14,0
Total (g)	100,0	100,0

40 [Ejemplo 3]

Usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, se prepararon composiciones de emulsión de acuerdo con las formulaciones mostradas en la Tabla 2.

45

[Tabla 2]

N.º de ejemplo	3-1	3-2	3-3	3-4
Materias primas	Peso	Peso	Peso	Peso
AstaReal 200SS Oil (contenido de astaxantinas de un 20,3 %, contenido de carotenoide que no es astaxantina de un 3,2 %, contenido de acilglicerol de un 59,5 %)	7,5	7,5	7,5	7,5
Pasta de lecitina (contenido de lecitina de un 60 % o más)	4,0	7,0	8,0	10,0
Triglicérido de ácido graso de cadena media	5,0	5,0	5,0	5,0
Tocoferoles mixtos	0,5	0,5	0,5	0,5
Éster de ácido graso de sacarosa (DK ESTER SS (DKS Co., Ltd.))	6,0	6,0	6,0	6,0
Monolaurato de decaglicerol (Decaglyn 1-L (Nikko Chemicals Co., Ltd.))	3,0	3,0	3,0	3,0
Glicerina	57,0	56,0	56,0	56,0
Agua	14,0	14,0	14,0	14,0
Total (g)	100,0	100,0	100,0	100,0

[Ejemplo 4]

- 5 Usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, se prepararon composiciones de emulsión de acuerdo con las formulaciones mostradas en la Tabla 3.

[Tabla 3]

N.º de ejemplo	4-1	4-2	4-3
Materias primas	Peso	Peso	Peso
AstaReal 200SS Oil (contenido de astaxantinas de un 20,3 %, contenido de carotenoide que no es astaxantina de un 3,2 %, contenido de acilglicerol de un 59,5 %)	10,0	12,5	15,0
Pasta de lecitina (contenido de lecitina de un 60 % o más)	6,0	6,0	6,0
Triglicérido de ácido graso de cadena media	5,0	5,0	5,0
Tocoferoles mixtos	0,5	0,5	0,5
Éster de ácido graso de sacarosa (DK ESTER SS (DKS Co., Ltd.))	6,0	6,0	6,0
Monolaurato de decaglicerol (Decaglyn 1-L (Nikko Chemicals Co., Ltd.))	3,0	3,0	3,0
Glicerina	55,5	53,0	50,5
Agua	14,0	14,0	14,0
Total (g)	100,0	100,0	100,0

- 10 [Ejemplo Comparativo 1]

Se prepararon composiciones de acuerdo con las formulaciones mostradas en la Tabla 4, que incluyen una formulación (Ejemplo Comparativo 1-1, Ejemplo de Referencia), que corresponden a la composición del Ejemplo 1 mostrada en la Bibliografía de Patente 1 (JP 2011-92083 A) y formulaciones con contenidos de astaxantinas elevados (Ejemplos Comparativos 1-2 y 1-3).

- 15

[Tabla 4]

Nº. de Ejemplo Comparativo	1-1	1-2	1-3
Materias primas	Peso	Peso	Peso
Éster de ácido graso de sacarosa	4,0	4,0	4,0
Éster de poli(ácido graso de glicerol)	3,0	3,0	3,0
Glicerina	50,0	40,0	30,0
AstaReal 50F Oil (contenido de astaxantinas de un 5,4%, contenido de carotenoide que no es astaxantina 0,6 %, contenido de acilglicerol de un 80,2 %)	10,0	20,0	30,0
Tocoferoles mixtos	0,5	0,5	0,5

ES 2 750 750 T3

Nº. de Ejemplo Comparativo	1-1	1-2	1-3
Materias primas	Peso	Peso	Peso
Pasta de lecitina (contenido de lecitina de un 60 % o más)	2,0	2,0	2,0
Agua	30,5	30,5	30,5
Total (g)	100,0	100,0	100,0

[Ejemplo Comparativo 2]

- 5 Se preparó una composición de acuerdo con la formulación mostrada en la Tabla 5, que fue con referencia a la composición del Ejemplo E-01 mostrado en la Bibliografía de Patente 2 (JP 2008-1351 A). La lecitina usada fue Lecion P (contenido de lecitina de un 90 % o más) fabricada por Riken Vitamin Co., Ltd.

[Tabla 5]

Nº. de Ejemplo Comparativo	2
Materias primas	Peso
Estearato de sacarosa	1,3
Monooleato de decaglicerilo	2,5
Glicerina	50,0
AstaReal 200SS Oil (contenido de astaxantinas de un 20,3 %, contenido de carotenoide que no es astaxantina de un 3,2 %, contenido de acilglicerol de un 59,5 %)	4,0
Tocoferoles mixtos	1,0
Lecitina (Lecion P fabricada por Riken Vitamin Co., Ltd.)	9,0
Agua	32,2
Total (g)	100,0

- 10 [Ejemplo Comparativo 3]

Se preparó una composición de acuerdo con la formulación mostrada en la Tabla 6, que fue con referencia a la composición del Ejemplo EM-01 mostrado en la Bibliografía de Patente 3 (JP 2008-154577 A).

- 15 [Tabla 6]

Nº. de Ejemplo Comparativo	3
Materias primas	Peso
Estearato de sacarosa	3,3
Monooleato de decaglicerilo	6,7
Glicerina	45,0
AstaReal 200SS Oil (contenido de astaxantinas de un 20%, contenido de acilglicerol de un 60 %).	3,75
Tocoferoles mixtos	0,95
Aceite de coco	9,3
Lecitina (Lecion P fabricada por Riken Vitamin Co., Ltd.)	1,0
Agua	30,0
Total (g)	100,0

[Ensayo de estabilidad]

- 20 Se colocó la composición de emulsión (1 g) y se selló en un recipiente de 10 ml. A continuación, se almacenó el recipiente en un termostato mantenido a 50 °C. Tras cuatro (o dos) semanas, se midió la cantidad residual de astaxantinas en la composición (50 °C-4w o 50 °C-2w) y se observó visualmente el aspecto de la composición.

[Cantidad residual de astaxantinas]

ES 2 750 750 T3

Se midió la absorbancia de la composición de emulsión usando un Ubest-50 Spectrophotometer fabricado por JASCO Corporation. Se diluyeron 50 mg de la emulsión resultante con acetona hasta 100 ml. Se midió la absorbancia de la emulsión a una longitud de onda de 474 nm, usando acetona como referencia. Se determinó la cantidad residual de astaxantina como la relación con respecto a la cantidad residual en el momento de la preparación.

[Resultados]

Los resultados se muestran en la Tabla 7 siguiente.

[Tabla 7]

	Cantidad residual de astaxantinas (Estabilidad de astaxantinas)	Aspecto inmediatamente y 4 semanas después de la preparación	Tamaño medio de partícula (nm)
Ejemplo 1	50 °C-4w: 98,3 %	Sin separación en ambas etapas	111
Ejemplo 3-1	50 °C-4w: 94,4 %	Sin separación en ambas etapas	109,1
Ejemplo 3-2.	50 °C-4w: 90,3 %	Sin separación en ambas etapas	101,8
Ejemplo 3-3	50 °C-4w: 90,2 %	Sin separación en ambas etapas	108,3
Ejemplo 3-4	50 °C-4w: 95,9 %	Sin separación en ambas etapas	111,3
Ejemplo 4-1	50 °C-4w: 94,1 %	Sin separación en ambas etapas	104,7
Ejemplo 4-2	50 °C-4w: 97,2 %	Sin separación en ambas etapas	118,4
Ejemplo 4-3	50 °C-4w: 94,4 %	Sin separación en ambas etapas	114,5
Comparativo Ejemplo 1-1	50 °C-4w: 94,6 %	Sin separación en ambas etapas	126,4
Comparativo Ejemplo 1-2	Sin datos, debido a que no se pudo obtener la emulsión	No uniformemente preparada y no emulsionada	-
Comparativo Ejemplo 1-3	Sin datos, debido a que no se pudo obtener la emulsión	No uniformemente preparada y no emulsionada	-
Comparativo Ejemplo 2	Sin datos, debido a que no se pudo obtener la emulsión	Solidificada durante la preparación y no dispersada	-
Comparativo Ejemplo 3	Sin datos, debido a que no se pudo obtener la emulsión	Solidificada durante la preparación y no dispersada	-

Resultados y discusión

Incluso tras reposar durante 2 a 4 semanas, las astaxantinas permanecieron en concentración elevada en las composiciones de emulsión de acuerdo con la presente invención. En la composición del Ejemplo Comparativo 1-1, no se apreció separación en el momento de la preparación y transcurridas 4 semanas. Las composiciones de los Ejemplos Comparativos 1-2 y 1-3 presentaron emulsionado insuficiente y no lograron uniformidad. Se prepararon las composiciones de los Ejemplos Comparativos 1-1, 1-2 y 1-3 con diferentes concentraciones de astaxantina a partir del mismo aceite de astaxantina. En el Ejemplo Comparativo 1-1, la concentración de astaxantinas fue de aproximadamente un 0,5 %. En los Ejemplos Comparativos 1-2 y 1-3, aumentó la concentración hasta un 1,0 % y un 1,5 %, respectivamente, de manera que no fue posible la preparación de composiciones de emulsión uniformes.

En los Ejemplos Comparativos 2 y 3, tuvo lugar la agregación en la mezcla objeto de preparación, de manera que no se formó emulsión alguna. En el Ejemplo Comparativo 2, la mezcla solidificó durante la preparación de la fase oleosa, que se descartó insuficientemente cuando se mezcló con la fase acuosa. Aparecieron sólidos brutos en la mezcla objeto de emulsión y resultó imposible la mezcla uniforme de los materiales. También en el Ejemplo Comparativo 3, apareció una pequeña cantidad de sólidos pequeños en la mezcla cuando se mezclaron y emulsionaron la fase oleosa y la fase acuosa, de manera que no fue posible la mezcla de las mismas de manera uniforme.

En los Ejemplos Comparativos 1-2, 1-3, 2 y 3, no se sometieron las composiciones a examen adicional de absorbibilidad ni medición de tamaño de partícula.

[Ensayo de absorbibilidad]

Se determinó la biodisponibilidad cuando se administró la composición a ratas y humanos.

Ensayo de absorbibilidad de astaxantinas en ratas

<Método de alimentación>

5 Se alimentaron ratas Wistas (macho, cuatro o cinco ratas por grupo, de 250 a 300 g de peso, de 6 a 8 semanas) durante la noche. Usando una aguja de alimentación, a continuación, se administró la composición de tal modo que se administraron astaxantinas en una cantidad de 100 mg/kg de peso de rata. Posteriormente, 3, 6, 9 y 12 horas después de la administración, se tomó sangre de la vena yugular de las ratas, se separó el plasma de la sangre (sin datos de la toma de sangre tras 12 horas con respecto al Ejemplo Comparativo 1-1).

10 [Medición de la cantidad de astaxantinas en sangre]

15 Se tomó una alícuota de 0,1 ml a partir del plasma obtenido. Posteriormente, se añadieron 5 ml de hexano a la alícuota y a continuación se mezcló de forma intensa de modo que las astaxantinas se extrajeron del plasma. Posteriormente, se centrifugó el extracto y se recogió la fase de hexano resultante en otro tubo de ensayo. Se evaporaron 5 ml del extracto de hexano resultante a presión reducida hasta sequedad. Se analizó a continuación el residuo mezclado con 0,1 ml de acetona y se disolvió. En las condiciones siguientes, se analizaron 0,05 ml de la solución de acetona resultante por medio de HPLC y se determinó la concentración de astaxantinas en el plasma.

20 Condiciones de análisis de HPLC: columna, YMC & nbsp Carptenoid Column; fase móvil, metanol:éter metil terciario: ácido fosfórico al 1 % = 81: 15: 4 (V: V: V); gradiente de elución lineal; longitud de onda de detección, 470 nm; caudal, 1,0 ml/min; temperatura de columna, 25 °C.

25 La Figura 1 muestra los resultados (valores promedio) del ensayo de absorbibilidad en ratas para las composiciones de los Ejemplos 1 y 2, la composición del Ejemplo Comparativo 1-1, y un aceite que contenía astaxantinas al 10 % comercialmente disponible (AstaReal L10 fabricado por Fuji Health Sciences, Inc.). La Tabla 8 muestra el valor de AUC (área bajo la curva) de 0 a 9 horas para cada muestra.

[Tabla 8]

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	aceite L10	Ejemplo comparativo 1-1
AUC _{0-9h} (ng/ml)-h	597,8 6 266,0	606,3 6 181,4	131,0 6 77,3	232,4 6 72,8

30 <Ensayo de absorbibilidad de astaxantinas en humanos>

Procedimiento de ingesta

35 Cuatro adultos varón y mujer tomaron cada uno de ellos dos cápsulas blandas rellenas con la composición (que contenían 3 mg de astaxantinas). Posteriormente, 3, 6 y 9 horas después de la administración, se tomó sangre de la vena del brazo y se separó el plasma de la sangre. Se llevó a cabo la medición de las astaxantinas en sangre por medio del mismo método que en el ensayo de absorbibilidad de astaxantinas en ratas.

40 La Figura 2 muestra los resultados (valores promedio) del ensayo de absorbibilidad en ratas para la composición del Ejemplo 2 y un aceite que contenía astaxantinas al 10 % comercialmente disponible (AstaReal L10 fabricado por Fuji Health Sciences, Inc.). La Tabla 9 muestra el valor de AUC (área bajo la curva) de 0 a 9 horas para cada muestra.

45 [Tabla 9]

	Ejemplo 2	aceite L10
AUC _{0-9h} (ng/ml)-h	345,0 6 52. 0	161,3 6 66,4

Lo anterior demostró que la composición de emulsión de la presente invención proporciona una absorbibilidad en vivo más elevada que el propio aceite o las composiciones de emulsión convencionales.

50 Ejemplo 5 (loción cutánea)

<Composición>

- (1) 1,3- butanodiol 60 g
- (2) Glicerina 40 g
- (3) Alcohol oleílico 1 g
- (4) Monolaurato de polioxietilen sorbitán (20) 5 g
- (5) Éter de alcohol polioxietilen laurílico (15) 5 g

ES 2 750 750 T3

(6) Etanol	100 g
(7) Antiséptico	2 g
(8) L-ascorbato de sodio	10 g
(9) Composición de emulsión del Ejemplo 1	776 g
(10) Agua purificada	Resto

Se disolvió (1) en (10) para formar una fase acuosa. Se añadieron (2) a (5), (7) y (8) y se disolvieron en (6) para formar una fase oleosa. Se mezclaron la fase oleosa y la fase acuosa y se agitó, añadiéndose finalmente (9), mezclando y agitando para formar una loción cutánea.

5

Ejemplo 6 (bebida acuosa)

<Composición>

(1) Composición de emulsión de Ejemplo 1	10 g
(2) Azúcar granulado	2 g
(3) Cloruro sódico	1 g
(4) Acidulante	Cantidad apropiada
(5) L-ascorbato de sodio	0,5 g
(6) Agua sometida a intercambio iónico	Equilibrio (hasta un total de 100 g)

10

Se mezclaron los ingredientes y se agitó para formar una bebida acuosa.

Ejemplo 7 (preparación de la cápsula dura)

15

Se encapsuló la composición de emulsión (50 g) preparada en el Ejemplo 1 en Licaps tamaño 1 (una materia prima de cápsula dura fabricada por Capsugel) por medio de una técnica convencional, de manera que se prepararon 100 cápsulas duras que contenían cada una de ellas 500 mg de la composición de emulsión.

Aplicabilidad industrial

20

La presente invención proporciona una composición de emulsión estable de un material lipófilo, donde el material lipófilo, específicamente, un carotenoide tal como astaxantina, tiene una biodisponibilidad muy elevada. Por tanto, la presente invención hace posible conferir una elevada calidad a productos alimentarios, cosméticos, complementos, productos farmacéuticos y otros productos.

25

REIVINDICACIONES

1. Una composición de emulsión que comprende

- 5 (a) un ingrediente lipófilo que comprende (a-1) astaxantinas y (a-2) acil glicerol que comprende al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en un monoglicérido, un diglicérido y un triglicérido,
 (b) un fosfolípido,
 (c) un poliol,
 (d) agua,
 10 (e) un éster de ácido graso de sacarosa, y
 (f) un éster de poli(ácido graso de glicerol),

15 donde la relación en peso del (a-2) acil glicerol con respecto a las (a-1) astaxantinas es de 3 a 8 partes en peso de los acil gliceroles con respecto a 1 parte en peso de las astaxantinas, el contenido del (b) fosfolípido es de 2,0 a 15,0 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del total de la composición de emulsión, y la relación en peso del (f) éster de poli(ácido graso de glicerol) con respecto al (e) éster de ácido graso de sacarosa es de 0,1 a 0,9 partes en peso del (f) éster de poli(ácido graso de glicerol) con respecto a 1 parte en peso del (e) éster de ácido graso de sacarosa.

20 2. La composición de emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende (g) un antioxidante.

3. La composición de emulsión de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde el contenido del (b) fosfolípido es de 2,5 a 15,0 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del total de la composición de emulsión.

25 4. La composición de emulsión de acuerdo con la reivindicación 1 a 3, donde la relación en peso del (b) fosfolípido con respecto a las (a-1) astaxantinas es de 1,1 a 4,5 partes en peso del fosfolípido (b) con respecto a 1 parte en peso de las (a-1) astaxantinas.

30 5. La composición de emulsión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el (b) fosfolípido incluye al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en lecitina y lisolecitina.

35 6. La composición de emulsión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el (c) poliol comprende al menos un seleccionado entre el grupo que consiste en glicerina, diglicerina, propilen glicol, etilen glicol, 1,3-butilen glicol, polietilen glicol, sorbitol, manitol, dipropilen glicol y sorbitán.

40 7. La composición de emulsión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el (e) éster de ácido graso de sacarosa comprende al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en monooleato de sacarosa, monoestearato de sacarosa, monopalmitato de sacarosa, monomiristato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, dioleato de sacarosa, diestearato de sacarosa, dipalmitato de sacarosa, dimiristato de sacarosa y dilaurato de sacarosa.

45 8. La composición de emulsión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde el (f) éster de poli(ácido graso de glicerol) comprende al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en monooleato de hexaglicerol, monoestearato de hexaglicerol, monopalmitato de hexaglicerol, monomiristato de hexaglicerol, monolaurato de hexaglicerol, monooleato de decaglicerol, monoestearato de decaglicerol, monopalmitato de decaglicerol, monomiristato de decaglicerol, monolaurato de decaglicerol, citrato y estearato de glicerol y diestearato de decaglicerol.

50 9. La composición de emulsión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde la astaxantina es un extracto de alga Haematococcus.

10. La composición de emulsión de acuerdo con la reivindicación 9, donde el extracto de alga Haematococcus tiene un contenido de astaxantina de al menos un 9 % en peso.

55 11. La composición de emulsión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde el contenido de (d) agua es de 5 a 70 partes en peso y el contenido de las astaxantinas es de al menos 1,5 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del total de la composición de emulsión.

60 12. La composición de emulsión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que está en forma de emulsión de aceite en agua.

13. Un producto alimentario, farmacéutico y/o cosmético que comprende la composición de emulsión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

65 14. Una preparación de cápsula dura o blanda que comprende la composición de emulsión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

15. Un método de preparación de la composición de emulsión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende: (1) mezclar y disolver un éster de ácido graso de sacarosa y opcionalmente un poliol en agua para formar una fase acuosa; (2) mezclar y disolver un ingrediente lipófilo, un éster de poli(ácido graso de glicerol) y un fosfolípido, y opcionalmente un poliol para formar una fase oleosa; y (3) mezclar la fase acuosa y la fase oleosa.
- 5

FIG. 1

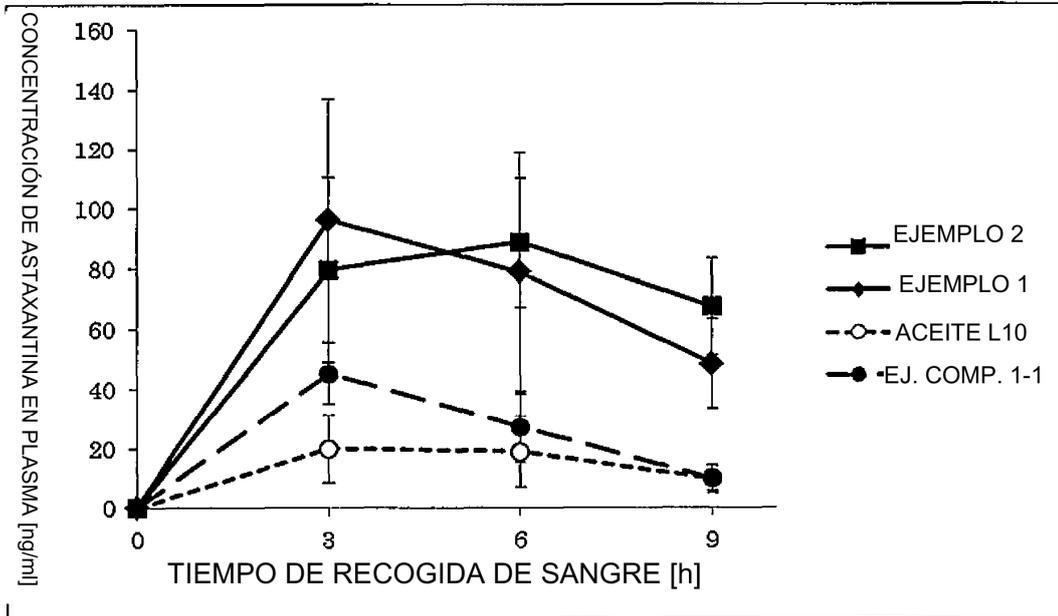


FIG. 2

