

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 759 495**

51 Int. Cl.:

C07C 403/24 (2006.01)

A23L 33/10 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.11.2014 PCT/EP2014/073950**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.05.2015 WO15067703**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2014 E 14799375 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2019 EP 3065566**

54 Título: **Procedimiento para la purificación de astaxantina**

30 Prioridad:

07.11.2013 US 201361901136 P
12.11.2013 CH 19062013
12.11.2013 EP 13192489

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.05.2020

73 Titular/es:

DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)
Het Overloon 1
6411 TE Heerlen , NL

72 Inventor/es:

KARRER, PHILIPPE y
WUESTENBERG, BETTINA

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 759 495 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

Procedimiento para la purificación de astaxantina

5 El objeto de la invención es proporcionar astaxantina (AXN) sintética de calidad alimenticia que hasta ahora no se conoce. "Calidad alimenticia" dentro de la presente invención significa "adecuada para consumo humano". Una AXN sintética de calidad alimenticia cumple así todos los requisitos reglamentarios relacionados con la pureza y puede utilizarse en la producción comercial de alimentos y complementos dietéticos.

10 AXN puede fabricarse por síntesis química (véanse los documentos EP-A 908 449, WO 2005/087720, EP-A 733 619), puede producirse por fermentación (véase el documento EP-A 543 023) y puede aislarse de fuentes naturales tales como en forma de desechos de conchas (véase el documento JP-A 11-049 972) o algas *Haematococcus pluviialis* (véase el documento GB-A 2.301.587), en que los ésteres aislados tendrían que escindir-se en AXN propiamente dicha.

15 AXN aislada de fuentes naturales ya se utiliza en productos para el consumo humano: véase, p. ej., el documento US 2009/0297492, en donde se describe que AXN mejora el comportamiento cognitivo; el documento US 2009/0018210, en donde se describe que AXN fomenta la degradación de grasas; el documento EP-A 1 867 327, en donde se describe AXN para prevenir una enfermedad neurodegenerativa - por nombrar solo unos pocos. Hasta ahora, sin embargo, la AXN sintética no se utilizó en productos para el consumo humano.

20 AXN sintética es de una calidad estandarizada en comparación con AXN partir de fuentes naturales, ya que es mucho más fácil de utilizar un procedimiento estandarizado para su síntesis química y purificación que tener que depender de la calidad variable de AXN natural que resulta mediante el uso de fuentes naturales que varían también en su composición. Por lo tanto, en el contexto de la presente invención, el término "AXN" significa "AXN sintética".

25 Procedimientos químicos para la fabricación de AXN se llevan a cabo, a menudo, en hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano (véase, p. ej., el documento WO 2011/095571), ya que AXN y sus precursores tienen una alta solubilidad en estos disolventes, aunque en el pasado se intentó evitar la uso de este tipo de disolventes (véanse, por ejemplo, los documentos EP-A 908 449 y WO 2005/087720). También se describen métodos de purificación que utilizan cloroformo (véase el documento JP-A 071 18226). La AXN obtenida de este modo cristaliza a menudo a partir de alcanoles inferiores, ya que apenas es soluble en disolventes de este tipo.

Por lo tanto, era un objeto de la presente invención es proporcionar una AXN sintética que sea calidad fiable, fácil de obtener también en una escala industrial y adecuada para el consumo humano.

30 Por lo tanto, era un objeto de la presente invención proporcionar una AXN sintética de calidad alimentaria. Ya existen procedimientos para la purificación de astaxantina: en el ejemplo 11 del documento WO 2007/072529, la síntesis de astaxantina se realiza en isopropanol. El producto obtenido se recristaliza en tres rondas sucesivas: una con cloruro de metileno, otra con metanol y otra con heptano. De este modo, toda la astaxantina se disuelve.

De acuerdo con el documento WO 2007/128574 (véase la página 9, línea 25) la torta de filtro de astaxantina se lava con metanol.

35 De acuerdo con el documento EP-A 633 258 (véase el ejemplo 2) los cristales de astaxantina han sido lavados con heptano.

40 El objeto de la presente invención de proporcionar AXN de calidad alimentaria se cumple mediante el procedimiento de la presente invención que proporciona una AXN con niveles extremadamente bajos de disolvente, preferiblemente con niveles extremadamente bajos de diclorometano, haciendo así a esta AXN adecuada para el consumo humano.

45 Por lo tanto, la presente invención está especialmente dirigida a proporcionar una AXN sintética con un contenido de diclorometano de ≤ 250 ppm, preferiblemente con un contenido de diclorometano de ≤ 200 ppm, más preferiblemente con un contenido de diclorometano de ≤ 100 ppm, incluso más preferiblemente con un contenido de diclorometano de ≤ 50 ppm, de ≤ 35 ppm, de ≤ 30 ppm, de ≤ 25 ppm, de ≤ 20 ppm, lo más preferiblemente con un contenido de diclorometano de ≤ 10 ppm.

En una realización especialmente preferida, la AXN sintética tiene un contenido de diclorometano en el intervalo de entre 0 y 100 ppm, preferiblemente en el intervalo de entre 10 y 100 ppm.

5 Preferiblemente, la AXN sintética obtenido por los procedimientos de acuerdo con la presente invención tiene un contenido de metanol de ≤ 500 ppm, preferiblemente tiene un contenido de metanol de ≤ 350 ppm, más preferiblemente tiene un contenido de metanol de ≤ 250 ppm, incluso más preferiblemente tiene un contenido de metanol de ≤ 150 ppm, de ≤ 100 ppm, lo más preferiblemente tiene un contenido de metanol de ≤ 50 ppm, de ≤ 20 ppm, de ≤ 10 ppm, de ≤ 5 ppm.

En una realización especialmente preferida, la AXN sintética tiene un contenido de metanol en el intervalo de entre 0 y 50 ppm, preferiblemente en el intervalo de entre 0 y 20 ppm, más preferiblemente en el intervalo de 0 a 10 ppm, lo más preferiblemente en el intervalo de 0 a 5 ppm.

10 En una realización preferida adicional, la AXN sintética tiene un contenido de diclorometano de <50 ppm y un contenido de metanol de <100 ppm.

La AXN sintética puede utilizarse especialmente en complementos dietéticos. Para estos fines, a menudo se proporciona en forma de una suspensión oleosa o una formulación en polvo, tal como una microesfera, protegiendo así la AXN sintética de la degradación.

15 Por lo tanto, por la presente invención es posible proporcionar un complemento dietético humano que comprende astaxantina fabricada por síntesis química (es decir, astaxantina sintética), exenta de monoésteres y diésteres de astaxantina, y que comprende ≤ 250 ppm de diclorometano. Preferiblemente, estos complementos dietéticos humanos que comprenden esta AXN sintética, exenta de monoésteres y diésteres de AXN, comprenden ≤ 200 ppm de diclorometano, ≤ 100 ppm de diclorometano, ≤ 50 ppm de diclorometano. Más preferiblemente, estos complementos dietéticos humanos que comprenden AXN sintética de calidad alimentaria, exenta de monoésteres y diésteres de AXN, comprenden diclorometano en el intervalo entre 0 y 100 ppm, preferiblemente en el intervalo entre 10 y 100 ppm.

20 Además, la presente invención puede proporcionar complementos dietéticos humanos que comprenden AXN sintética de calidad alimentaria, exenta de monoésteres y diésteres de AXN y con los niveles reducidos de diclorometano y metanol como se indica anteriormente, incluyendo todos los intervalos preferidos y combinaciones dadas.

25 Dado que es posible con los procedimientos de la presente invención reducir significativamente el contenido de disolventes orgánicos halogenados tales como diclorometano, ya no hay necesidad de utilizar una síntesis química, en donde se evita el uso de disolventes de este tipo.

Procedimientos

30 Una AXN sintética de calidad alimenticia de este tipo puede obtenerse por uno de los siguientes procedimientos, que son objetos de la presente invención.

Procedimiento A

Un procedimiento para la fabricación de astaxantina sintética de calidad alimentaria comprende las siguientes etapas:

- 35 a) proporcionar cristales de astaxantina sintética que contienen diclorometano; y
b) añadir metanol a los cristales de astaxantina sintética en una cantidad para obtener una suspensión de astaxantina sintética en metanol, por lo que la cantidad de astaxantina sintética en dicha suspensión está en el intervalo de 5 a 70% en peso, basado en el peso total de la suspensión; y
40 c) calentar la suspensión obtenida en la etapa b) a una temperatura en el intervalo de 80 a 140°C en un reactor cerrado; y
d) mantener la suspensión a una temperatura en el intervalo dado para la etapa c); y
e) separar el diclorometano y el metanol residuales por destilación;
f) repetir las etapas b), d) y e) hasta que el contenido de diclorometano en la astaxantina sintética sea ≤ 250 ppm; y
45 g) enfriar la suspensión metanólica de astaxantina sintética, con lo que su contenido de diclorometano es ≤ 250 ppm, a una temperatura en el intervalo de 10 a 35°C; y
h) separar por filtración los cristales de astaxantina sintética y, opcionalmente, secarlos; con lo cual se obtiene una astaxantina sintética adecuada para el consumo humano.

Procedimiento B

50 Un procedimiento para la fabricación de astaxantina sintética de calidad alimentaria comprende las siguientes etapas:

- 5 a1) proporcionar una solución de astaxantina sintética en diclorometano; y
 a2) opcionalmente, añadir metanol a la solución de astaxantina sintética de la etapa a1); y
 a3) separar diclorometano y, opcionalmente, metanol por destilación; y
 b1) añadir metanol a la solución de astaxantina sintética en una cantidad para obtener una suspensión de
 10 astaxantina sintética, con lo que la cantidad de astaxantina sintética en dicha suspensión está en el
 intervalo de 5 a 70% en peso, basado en el peso total de la suspensión; y
 c1) calentar la suspensión obtenida en la etapa b1) a una temperatura en el intervalo de 80 a 140°C en un
 reactor cerrado; y
 d1) mantener la suspensión a una temperatura en el intervalo dado para la etapa c1); y
 e1) separar diclorometano y metanol residuales por destilación; y
 f1) repetir las etapas b1), d1) y e1) hasta que el contenido de diclorometano en la astaxantina sintética sea
 ≤ 250 ppm; y
 g1) enfriar la suspensión de astaxantina sintética metanólica, con lo que su contenido de diclorometano es
 15 ≤ 250 ppm, a una temperatura en el intervalo de 10 a 35°C; y
 h1) separar por filtración los cristales de astaxantina sintética y, opcionalmente, secarlos;
 con lo cual se obtiene una astaxantina sintética adecuada para el consumo humano.

20 Estos procedimientos se describirán ahora en más detalle a continuación. Son económicos y pueden realizarse a
 escala industrial. Durante los procedimientos de acuerdo con la presente invención, la cantidad total de astaxantina
 no se disuelve completamente en el metanol. Esto contrasta con un procedimiento de cristalización en el que la
 cantidad total de astaxantina se disuelve por completo al calentarla y se recristaliza cuando la temperatura vuelve a
 disminuir.

Puesto que las etapas de los procedimientos A y B solo se diferencian con respecto al material de partida, son las
 mismas y, por lo tanto, se describen juntas.

Etapa a) / etapa a1)

- 25 Como material de partida se pueden utilizar cristales de AXN sintéticos (véase el procedimiento A - etapa a)) o una
 solución de AXN sintética en diclorometano (véase el procedimiento B - etapa a1)).

30 Procedimiento A: Los cristales de AXN sintética son los obtenidos de cualquiera de las síntesis químicas después de
 separar el disolvente en el que se ha realizado la síntesis, p. ej., preferiblemente en diclorometano. El diclorometano
 puede haberse separado por destilación o por intercambio de disolvente. Preferiblemente, el diclorometano ha sido
 separado mediante un intercambio de disolvente con metanol. En este caso, la mezcla de astaxantina y
 diclorometano se calienta a una temperatura de 38 a 40°C a presión atmosférica y el diclorometano se separa por
 destilación. Simultáneamente se añade metanol para que el volumen de la mezcla se mantenga constante. Luego, el
 disolvente (diclorometano + metanol) se separan por destilación hasta que la temperatura interna se haya elevado a
 35 64°C (punto de ebullición del metanol), lo que significa que solo se separa por destilación el metanol, pero ya no se
 necesita diclorometano.

Estos cristales AXN sintética contienen todavía diclorometano que no se pueden separar simplemente prolongando
 el tiempo de secado de estos cristales de AXN sintética, incluso si la temperatura y/o el vacío aumentan. Cantidades
 típicas de diclorometano restante en los cristales de AXN sintética son de 0,2 a 0,3 % en peso, basado en el peso
 total de los cristales de AXN sintética.

40 Procedimiento B: Dado que el procedimiento de la presente invención es muy efectivo para separar diclorometano,
 también es posible utilizar directamente una solución de la AXN sintética en diclorometano. En este caso, es
 ventajoso reducir primero la cantidad de diclorometano en la solución por destilación. Preferiblemente esto se hace
 al añadir simultáneamente metanol.

Por lo tanto, si se realiza el procedimiento B, también se realizan ventajosamente las etapas a2) y a3).

- 45 a2) opcionalmente añadir metanol a la solución de astaxantina sintética de la etapa a1);
 a3) separar el diclorometano por destilación;
 en caso de que la etapa a2) se haya realizado separando diclorometano y metanol por destilación.

Etapa b) / etapa b1)

Preferiblemente, la etapa b)/etapa b1) se lleva a cabo en un reactor cerrado.

- 50 Preferiblemente, el metanol se añade a los cristales de astaxantina sintética (etapa b) - Procedimiento A) o la
 solución de AXN sintética en diclorometano (etapa b1) - Procedimiento B) en una cantidad para obtener una

suspensión de astaxantina sintética en metanol, con lo que la cantidad de astaxantina sintética en dicha suspensión está en el intervalo de 20 a 60% en peso, más preferiblemente en el intervalo de 30 a 50% en peso. Preferiblemente, esto se hace bajo nitrógeno.

Etapa c)/Etapa c1)

- 5 Preferiblemente, la suspensión obtenida en la etapa b)/etapa b1) se calienta hasta una temperatura, es decir, se lleva a una temperatura en el intervalo de 80 a 140°C, más preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 90 a 125°C, incluso más preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 100 a 120°C, lo más preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 105 a 115°C, en un reactor cerrado. De ese modo la presión aumenta.

Etapa d)/etapa d1)

- 10 La temperatura se mantiene constante en el valor deseado - la misma temperatura que en la etapa c)/c1).

Etapa e)/etapa e1)

El diclorometano y el metanol se separan luego por destilación.

Etapa f)/etapa f1)

- 15 Las etapas b), d) y e) y b1), d1) y e1), respectivamente, se repiten hasta que el contenido de diclorometano en la astaxantina sintética sea ≤ 250 ppm, preferiblemente ≤ 200 ppm, más preferiblemente ≤ 100 ppm, incluso más preferiblemente ≤ 50 ppm, ≤ 20 ppm, lo más preferiblemente ≤ 10 ppm.

- 20 En una realización preferida de la presente invención, la etapa b) (alimentación de metanol) y la etapa e) (separación de metanol y diclorometano) (procedimiento A) y las etapas b1) y e1) (procedimiento B), respectivamente, se llevan a cabo de forma continua. En una realización adicional, estas etapas se llevan a cabo simultáneamente después de que se haya alcanzado la temperatura final de la etapa c).

Etapa g)/etapa g1)

Preferiblemente, la suspensión metanólica de astaxantina sintética, con lo cual su contenido de diclorometano es ≤ 250 ppm, se enfría a una temperatura en el intervalo de 15-30°C, más preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 20 a 25°C.

- 25 Etapa h)/etapa h1)

Los cristales de astaxantina sintética son entonces separados por filtración y opcionalmente se secan.

El secado de los cristales de AXN sintética obtenidos se lleva a cabo generalmente a una temperatura por debajo de 140°C, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 40 a 140°C, y en vacío. El vacío está preferiblemente en un intervalo de entre 0 y 20 mbara.

- 30 En una realización de la presente invención, el secado de los cristales de AXN sintética se lleva a cabo a una temperatura de 80°C y a 20 mbar. En una realización adicional de la presente invención, el secado de los cristales de AXN sintética se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 55 a 70°C y a una presión por debajo de 20 mbar.

- 35 Realizaciones especialmente preferidas de la presente invención son aquellos procedimientos en los que se realizan una o más de las condiciones preferidas dadas anteriormente. Los procedimientos más preferidos de la presente invención son aquellos en los que se realizan todas las condiciones preferidas dadas anteriormente.

Suspensiones oleosas

- 40 La AXN sintética de calidad alimentaria puede mezclarse con un aceite comestible para obtener una suspensión oleosa de AXN sintética de calidad alimentaria. El aceite comestible puede seleccionarse del siguiente grupo que consiste en aceites vegetales, tales como aceite de maíz, aceite de cártamo, aceite de girasol, aceite de triglicéridos de cadena media (MCT), aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de colza, aceite de palma, aceite de almendra de palma, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de coco, y aceites sintéticos, y cualquier mezcla de los mismos, pero no se limita a los mismos. Aceites comestibles especialmente preferidos se seleccionan del grupo que consiste en aceite de cártamo, aceite de maíz, aceite de girasol, aceite de triglicéridos de cadena media (MCT) y
- 45 cualquier mezcla de los mismos.

5 Generalmente, el contenido de AXN sintética de calidad alimentaria en una suspensión de este tipo está en el intervalo de 0,5 a 20% en peso, basado en el peso total de la suspensión. Preferiblemente, el contenido de AXN en una suspensión de este tipo está en el intervalo de 1,0 a 10 % en peso, basado en el peso total de la suspensión. Más preferiblemente, se comercializan suspensiones oleosas con un contenido de AXN sintético de calidad alimentaria de 5 y 10 % en peso, respectivamente.

10 La suspensión oleosa puede comprender, además, un antioxidante, especialmente un antioxidante liposoluble. Un antioxidante liposoluble especialmente preferido es dl-alfa-tocoferol. La cantidad de un antioxidante de este tipo está preferiblemente en el intervalo de 0,1 a 3 % en peso, basado en el peso total de la suspensión. La cantidad del aceite es entonces tanta que la cantidad de los tres ingredientes (AXN sintética de calidad alimentaria; antioxidante, aceite) suma hasta el 100 % en peso.

La suspensión oleosa se puede utilizar directamente como tal para la fabricación de complementos dietéticos en la forma de cápsulas, especialmente en forma de cápsulas de gelatina blanda.

Formas en polvo

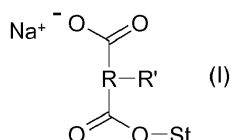
Las formas en polvo se pueden utilizar para la fabricación de comprimidos.

15 Una forma de polvo especialmente preferida es una microesfera que comprende la astaxantina sintética de calidad alimentaria tal como se describe anteriormente encapsulada en una matriz que comprende un almidón alimentario modificado.

La cantidad de astaxantina sintética de calidad alimentaria en dicha microesfera está preferiblemente en el intervalo de 0,5 a 20% en peso, basado en el peso total de la microesfera.

20 Las microesferas pueden comprender, además, un antioxidante soluble en agua (tal como ascorbato de sodio) y/o un antioxidante liposoluble (tal como DL-alfa- tocoferol), así como un sacárido como adyuvante. La cantidad de cada uno de los antioxidantes está preferiblemente en el intervalo de 0,5 a 3,0 % en peso, basado en el peso total de la microesfera.

25 Un almidón de calidad alimentaria modificado, particularmente preferido, de esta invención tiene la siguiente fórmula (I)



30 en donde St es un almidón, R es un radical alquileo y R' es un grupo hidrofóbico. Preferiblemente, R es un radical alquileo inferior tal como dimetileno o trimetileno. R' puede ser un grupo alquilo o alqueniilo, preferiblemente con 5 a 18 átomos de carbono. Un compuesto preferido de fórmula (I) es un "almidón OSA" (octenil succinato sódico de almidón). El grado de sustitución, es decir, el número de grupos hidroxilo esterificados al número de grupos hidroxilo no esterificados libres generalmente varía en un intervalo de 0,1% a 10%, preferiblemente en un intervalo de 0,5% a 4%, más preferiblemente en un intervalo de 3% a 4%.

35 La expresión "almidón OSA" designa cualquier almidón (de cualquier fuente natural tal como maíz, maíz ceroso, cereal ceroso, trigo, tapioca y patata o sintetizada) que fue tratado con anhídrido octenil succínico (OSA). El grado de sustitución, es decir, el número de grupos hidroxilo esterificados con OSA al número de grupos hidroxilo no esterificados libres varía habitualmente en un intervalo de 0,1% a 10%, preferiblemente en un intervalo de 0,5% a 4%, más preferiblemente en un intervalo de 3% a 4%. Los almidones OSA también se conocen bajo la expresión "almidón alimentario modificado".

40 La expresión "almidones OSA" abarca también almidones que están comercialmente disponibles, p. ej., de National Starch bajo los nombres comerciales HiCap 100, Capsul (octenilbutanodioato amilodextrina), Capsul HS, Purity Gum 2000, Clear Gum Co03, UNI-PURE, HYLON VII; de National Starch y Roquette Frères, respectivamente; de CereStar bajo el nombre comercial C*EmCap o de Tate & Lyle.

45 En una realización preferida de la presente invención, se utiliza un almidón alimentario modificado comercialmente disponible, tal como, p. ej., HiCap 100 (de National Starch) y ClearGum Co03 (de Roquette Frères). Es especialmente ventajoso si un almidón de este tipo o un almidón OSA en general se mejora adicionalmente de

acuerdo con un procedimiento tal como se describe en el documento WO 2007/090614, especialmente de acuerdo con un procedimiento tal como se describe en los ejemplos 28, 35 y/o 36 del documento WO 2007/090614.

- 5 Así, en una realización mejorada adicional de la presente invención, un almidón comercialmente disponible de este tipo ha sido centrifugado como una solución o suspensión acuosa antes de su uso. La centrifugación se puede llevar a cabo a 1000 hasta 20000 g, dependiendo del contenido de masa seca del polisacárido modificado en la solución o suspensión acuosa. Si el contenido de masa seca del polisacárido modificado en la solución o suspensión acuosa es alta, la fuerza de centrifugación aplicada también es alta. Por ejemplo, para una solución o suspensión acuosa con un contenido de masa seca del polisacárido modificado de 30 % en peso, una fuerza de centrifugación de 12000 g puede ser adecuada para lograr la separación deseada.
- 10 La centrifugación puede llevarse a cabo a contenidos de materia seca en el intervalo de 0,1-60% en peso, preferiblemente en el intervalo de 10-50% en peso, lo más preferiblemente en el intervalo de 15-40% en peso, a temperaturas en el intervalo de 2-99°C, preferiblemente en el intervalo de 10-75°C, lo más preferiblemente en el intervalo de 40-60°C.
- 15 El término "sacárido" en el contexto de la presente invención abarca mono-, di-, oligo- y poli-sacáridos, así como cualquiera de sus mezclas.
- Ejemplos de monosacáridos son fructosa, glucosa (= dextrosa), manosa, galactosa, sorbosa, así como cualquiera de sus mezclas.
- Monosacáridos preferidos son glucosa y fructosa, así como cualquier mezcla de los mismos.
- 20 El término "glucosa" en el contexto de la presente invención no sólo significa la sustancia pura, sino también un jarabe de glucosa con un DE \geq 90. Esto también se aplica para los otros monosacáridos.
- La expresión "equivalente de dextrosa" (DE) designa el grado de hidrólisis y es una medida de la cantidad de azúcar reductora calculada como D-glucosa, basada en el peso seco; la escala se basa en almidón nativo que tiene un DE cercano a 0 y glucosa que tiene un DE de 100.
- 25 Ejemplos de disacáridos son sacarosa, isomaltosa, lactosa, maltosa y nigerosa, así como cualquier mezcla de los mismos.
- Un ejemplo de un oligosacárido es maltodextrina.
- Un ejemplo de un polisacárido es dextrina.
- Un ejemplo de una mezcla de monosacáridos y disacáridos es azúcar invertido (glucosa + fructosa + sacarosa).
- 30 Mezclas de monosacáridos y polisacáridos están comercialmente disponibles, p. ej., bajo los nombres comerciales Glucidex IT 47 (de Roquette Frères), dextrose Monohydrate ST (de Roquette Frères), Sirodex 331 (de Tate & Lyle) y Glucamyl F 452 (de Tate & Lyle).
- En una realización preferida, la cantidad de almidón alimenticio modificado está en el intervalo de 20 a 80% en peso, más preferiblemente en el intervalo de 40 a 60% en peso, y la cantidad del sacárido (adyuvante) está en el intervalo de 5 a 30% en peso, basado en la cantidad total de la composición.
- 35 Más preferiblemente, las microesferas se fabrican de acuerdo con el procedimiento descrito más adelante, con lo que especialmente el almidón de maíz se utiliza como agente de captura de polvo. Lo más preferiblemente, las microesferas así resultantes contienen de 10 a 25% en peso de almidón de maíz, basado en el peso total de la microesfera.
- 40 Se prefieren microesferas, cuya preparación comprende las siguientes etapas:
- a) proporcionar un almidón alimentario modificado, un sacárido, un antioxidante soluble en agua/liposoluble y una AXN sintética de calidad alimentaria de acuerdo con la presente invención;
 - b) preparar una nano-emulsión acuosa de dichos ingredientes;
 - c) convertir el nano-emulsión en una microesfera por un proceso de captura de polvo.

45

Complementos dietéticos humanos

Para los complementos dietéticos humanos puede utilizarse cualquier AXN sintética de calidad alimentaria tal como se describió anteriormente (con todas las preferencias dadas).

5 "Complementos dietéticos humanos" significa complementos dietéticos a ser administrados y consumidos por seres humanos.

La invención se ilustra ahora adicionalmente en los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplos 1-3: Procedimientos para obtener astaxantina sintética de calidad alimentaria**Ejemplo 1**

10 120 g de astaxantina (97%) que contiene 2000 mg/kg de diclorometano se introducen en un autoclave de acero de 1000 ml en condiciones inertes con 280 ml de metanol. El autoclave se cierra, la mezcla se agita a 350 rpm (rotaciones por minuto) y se calienta a 105°C. Una vez que se alcanza la temperatura interna deseada (105°C), el disolvente se separa por destilación a un caudal de 1,5 ml/min y simultáneamente se introduce metanol de reciente aportación con una bomba al mismo caudal con el fin de que el volumen de la mezcla permanezca constante.

15 Después de 16 horas de este tratamiento, se detiene la destilación y la introducción de metanol, la mezcla se enfría a 25°C y se diluye con 50 ml de metanol. Los cristales se separan por filtración, se lavan con 150 ml de metanol y se secan en una estufa de secado durante 16 horas a 80°C bajo 20 mbara. Se obtienen 117,5 g de astaxantina seca que contiene 21 mg/kg de diclorometano y 85 mg/kg de metanol.

Ejemplo 2

20 120 g de astaxantina (97%) que contiene 2000 mg/kg de diclorometano se introducen en un autoclave de acero de 1000 ml en condiciones inertes con 280 ml de metanol. El autoclave se cierra, la mezcla se agita a 350 rpm y se calienta a 110°C. Una vez que se alcanza la temperatura interna deseada (110°C), el disolvente se separa por destilación a un caudal de 2,9 ml/min y simultáneamente se introduce metanol de reciente aportación con una bomba al mismo caudal con el fin de que el volumen de la mezcla permanezca constante. Después de 7 horas de este tratamiento, se detiene la destilación y la introducción de metanol, la mezcla se enfría a 25°C y se diluye con 50

25 ml de metanol. Los cristales se separan por filtración, se lavan con 150 ml de metanol y se secan en una estufa de secado durante 16 horas a 80°C bajo 20 mbara. Se obtienen 117,5 g de astaxantina seca que contiene 8 mg/kg de diclorometano y 79 mg/kg de metanol.

Ejemplo 3

30 120 g de astaxantina (97%) que contiene 2000 mg/kg de diclorometano se introducen en un autoclave de acero de 1000 ml en condiciones inertes con 280 ml de metanol. El autoclave se cierra, la mezcla se agita a 350 rpm y se calienta a 123°C. Una vez que se alcanza la temperatura interna deseada (105°C), el disolvente se separa por destilación a un caudal de 1,5 ml/min y simultáneamente se introduce metanol de reciente aportación con una bomba al mismo caudal con el fin de que el volumen de la mezcla permanezca constante. Después de 7 horas de este tratamiento, se detiene la destilación y la introducción de metanol, la mezcla se enfría a 25°C y se diluye con 50

35 ml de metanol. Los cristales se separan por filtración, se lavan con 150 ml de metanol y se secan en una estufa de secado durante 16 horas a 80°C bajo 20 mbara. Se obtienen 117,4 g de astaxantina seca que contiene 48 mg/kg de diclorometano y 79 mg/kg de metanol.

40 En principio es posible la realización de los ejemplos 1, 2 o 3 como se ha descrito anteriormente también a cualquier otra temperatura en el intervalo de 80 a 140°C en lugar de 105°C y 110°C, respectivamente. Estas otras temperaturas son, p. ej., 80°C, 85°C, 90°C, 95°C, 100°C, 115°C, 120°C, 125°C, 130°C, 135°C, 140°C y cualquier otra temperatura entremedias. Los ejemplos 1, 2 y 3 pueden repetirse especialmente a una temperatura de 115°C.

Ejemplos 4-5: formas en polvo**Ejemplo 4: Forma de Microesfera de Astaxantina al 5%**

45 10 g de Astaxantina cristalina purificada, tal como se obtiene en el ejemplo 2, y 1,7 g de dl- α - tocoferol se disuelven en un disolvente apropiado. Esta solución se añade bajo agitación a una solución de 97,7 g de almidón alimentario modificado (p. ej., Capsul HS), 25,0 g de jarabe de glucosa (p. ej., Glucidex IT 47), 3,3 g de ascorbato de sodio y 240 g de agua a 50 hasta 60°C. Esta pre-emulsión se homogeneiza con un homogeneizador de rotor-estator durante 20 minutos. Finalmente, la emulsión se homogeneiza con un homogeneizador de alta presión. En la siguiente etapa, el

disolvente restante se separa por destilación y la emulsión exenta de disolvente se seca mediante un procedimiento de captura de polvo estándar. Se obtienen 140 g de microesferas con un contenido de astaxantina de 5,7%.

Ejemplo 5: Forma de Microesfera de Astaxantina al 10%

5 20 g de Astaxantina cristalina purificada, tal como se obtiene en el ejemplo 2, y 1,7 g de dl- α - tocoferol se disuelven en un disolvente apropiado. Esta solución se añade bajo agitación a una solución de 81,7 g de almidón alimentario modificado (p. ej., Capsul HS), 13,3 g de jarabe de glucosa (p. ej., Glucidex IT 47), 8,3 g de ascorbato de sodio y 230 g de agua a 50 hasta 60°C. Esta pre-emulsión se homogeneiza con un homogeneizador de rotor-estator durante 20 minutos. Finalmente, la emulsión se homogeneiza con un homogeneizador de alta presión. En la siguiente etapa, el disolvente restante se separa por destilación y la emulsión exenta de disolvente se seca mediante un procedimiento de captura de polvo estándar. Se obtienen 140 g de microesferas con un contenido de astaxantina de 12,0%.

Ejemplo 6: Suspensión Fluida de Astaxantina al 10% (una suspensión oleosa)

15 Se prepara una suspensión tosca que contiene 60 g de astaxantina cristalina purificada tal como se obtuvo en el ejemplo 2, 5,5 g de dl- α -tocoferol y 480 g de aceite de cártamo mezclando a 45°C. Para la reducción del tamaño de partícula, esta suspensión tosca se bombea continuamente a través de un molino de bolas agitado (diámetro de las perlas de dióxido de zirconio: 0,4 mm, molino de bolas Dispermate SL C12; VMA-Getzmann GmbH, Alemania) hasta que se consigue el tamaño de partícula promedio deseado (< 2 micras). Después de 140 minutos de tiempo de molienda, se obtienen 450 g de una suspensión oleosa con un contenido de astaxantina de 10,7% y un tamaño de partícula promedio de 1,8 micras (medido con el equipo Malvern Mastersizer 3000, presentación de Fraunhofer).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la fabricación de astaxantina sintética de calidad alimentaria, que comprende las siguientes etapas:
- 5 a) proporcionar cristales de astaxantina sintética que contienen diclorometano; y
 - b) añadir metanol a los cristales de astaxantina sintética en una cantidad para obtener una suspensión de astaxantina sintética en metanol, por lo que la cantidad de astaxantina sintética en dicha suspensión está en el intervalo de 5 a 70% en peso, basado en el peso total de la suspensión; y
 - c) calentar la suspensión obtenida en la etapa b) a una temperatura en el intervalo de 80 a 140°C en un reactor cerrado; y
 - 10 d) mantener la suspensión a una temperatura en el intervalo dado para la etapa c); y
 - e) separar el diclorometano y el metanol residuales por destilación; y
 - f) repetir las etapas b), d) y e) hasta que el contenido de diclorometano en la astaxantina sintética sea ≤ 250 ppm; y
 - 15 g) enfriar la suspensión de astaxantina sintética metanólica, con lo que su contenido de diclorometano es ≤ 250 ppm, a una temperatura en el intervalo de 10 a 35°C; y
 - h) separar por filtración los cristales de astaxantina sintética y, opcionalmente, secarlos; con lo cual se obtiene una astaxantina sintética adecuada para el consumo humano.
2. Un procedimiento para la fabricación de astaxantina sintética de calidad alimentaria, que comprende las siguientes etapas:
- 20 a1) proporcionar una solución de astaxantina sintética en diclorometano; y
 - b1) añadir metanol a la solución de astaxantina sintética en una cantidad para obtener una suspensión de astaxantina sintética, con lo que la cantidad de astaxantina sintética en dicha suspensión está en el intervalo de 5 a 70% en peso, basado en el peso total de la suspensión; y
 - 25 c1) calentar la suspensión obtenida en la etapa b1) a una temperatura en el intervalo de 80 a 140°C en un reactor cerrado; y
 - d1) mantener la suspensión a una temperatura en el intervalo dado para la etapa c1); y
 - e1) separar diclorometano y metanol residuales por destilación; y
 - f1) repetir las etapas b1), d1) y e1) hasta que el contenido de diclorometano en la astaxantina sintética sea ≤ 250 ppm; y
 - 30 g1) enfriar la suspensión de astaxantina sintética metanólica, con lo que su contenido de diclorometano es ≤ 250 ppm, a una temperatura en el intervalo de 10 a 35°C; y
 - h1) separar por filtración los cristales de astaxantina sintética y, opcionalmente, secarlos; con lo cual se obtiene una astaxantina sintética adecuada para el consumo humano.
3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, mediante el cual después de la etapa a1) y antes de la etapa b1) se llevan a cabo las siguientes etapas:
- 35 a2) opcionalmente, añadir metanol a la solución de astaxantina sintética de la etapa a1);
 - a3) separar metanol, si está presente, y diclorometano por destilación;
4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que las etapas b) y e) o las etapas b1) y e1), respectivamente, se llevan a cabo simultáneamente.
- 40 5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que en la etapa b) o en la etapa b1) la cantidad de astaxantina sintética en dicha suspensión está en el intervalo de 20 a 60% en peso, preferiblemente la cantidad de astaxantina sintética en dicha suspensión está en el intervalo de 30 a 50% en peso, basado en el peso total de la suspensión.
- 45 6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o 5, en el que en la etapa c) o en la etapa c1) la suspensión se lleva a una temperatura en el intervalo de 90 a 125°C, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 100 a 120°C, más preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 105 a 115°C; y en la etapa d) o en la etapa d1) la suspensión se mantiene luego a dicha temperatura.
- 50 7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o 5 o 6, en el que en la etapa g) o en la etapa g1) la suspensión metanólica de AXN sintética se enfría a una temperatura en el intervalo de 15 a 30°C, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 20 a 25°C.